

Aus dem Institut für Neuroradiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Schramm

Testung und Evaluation eines Prototyps
zur automatisierten Detektion des hyperdensen Gefäßzeichens
beim ischämischen Schlaganfall

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Sofia Tamara Schem
aus Berlin

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Schramm

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jan Gliemroth

Tag der mündlichen Prüfung: 21.06.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 21.06.2023

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

viii

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Einführungen zum Schlaganfall	1
1.1.1	Ätiologie und Pathologie	1
1.1.1.1	Ischämischer Schlaganfall	1
1.1.1.2	Hämorrhagischer Schlaganfall	3
1.1.2	Epidemiologie.....	3
1.1.3	Klinische Symptomatik	4
1.1.4	NIHSS-Score	4
1.1.5	Diagnostik.....	5
1.1.5.1	Neuroradiologische Diagnostik	5
1.1.5.1.1	Grundlagen der Computertomographie	5
1.1.5.1.2	Ischämischer Schlaganfall	6
1.1.5.1.2.1	Frühe Ischämiezeichen in der Computertomographie.....	7
1.1.5.1.2.1.1	Hyperdenses Gefäßzeichen.....	9
1.1.5.1.2.2	Prototyp zur automatisierten Detektion hyperdenser Gefäßzeichen	11
1.1.5.1.3	Hämorrhagischer Schlaganfall	12
1.1.6	Therapie	12
1.1.6.1	Ischämischer Schlaganfall	12
1.1.6.2	Hämorrhagischer Schlaganfall	14
1.2	Fragestellungen der Studie und Erläuterungen zum untersuchten Prototyp.....	15
1.2.1	Funktionsweise des Prototyps zur automatisierten Detektion hyperdenser Gefäßzeichen	15
1.2.2	Fragestellungen der Studie	17
1.2.2.1	Das Erkennen von proximalen arteriellen Gefäßverschlüssen	18

1.2.2.2	Ergebnisse der Kontrollgruppe.....	18
1.2.2.3	Trennung der Patienten mit einem hyperdensen Gefäßzeichen von Patienten ohne einem hyperdensen Gefäßzeichen.....	18
1.2.2.4	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem NIHSS-Score der Patienten	19
1.2.2.5	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Durchführung der kranialen Computertomographie	19
1.2.2.6	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Hämatokrit der Patienten	19
1.2.2.7	User Feasibility (Nutzerdurchführbarkeit)	19
2	MATERIAL UND METHODEN.....	20
2.1	Untersuchungsdesign.....	20
2.2	Computertomographie	20
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
2.4	Patientenkollektiv	21
2.4.1	Patienten mit intrakraniellen arteriellen Gefäßverschluss	21
2.4.2	Kontrollgruppe.....	23
2.5	Datenerhebung.....	23
2.5.1	Bildgebung.....	23
2.5.2	Auswertung durch den Prototyp zur automatisierten Detektion hyperdenser Gefäßzeichen	24
2.5.3	Klinisch – neurologische Parameter	25
2.5.4	Hämatologische Parameter	25
2.5.5	Erhebung der Benutzerfreundlichkeit des Prototyps.....	26
2.6	Statistische Auswertung	26
2.6.1	Das Erkennen von proximalen arteriellen Gefäßverschlüssen	27
2.6.2	Ergebnisse der Kontrollgruppe.....	27

2.6.3	Trennung der Patienten mit einem hyperdensen Gefäßzeichen von Patienten ohne einem hyperdensen Gefäßzeichen	28
2.6.4	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem NIHSS-Score der Patienten	28
2.6.5	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Durchführung der kranialen Computertomographie	28
2.6.6	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Hämatokrit der Patienten	29
2.6.7	User Feasibility	29
3	ERGEBNISSE	30
3.1	Das Erkennen von proximalen arteriellen Gefäßverschlüssen	30
3.1.1	Wie hoch ist die Rate der richtig positiven und falsch positiven Ergebnisse bei der Detektion hyperdenser Gefäßzeichen und welche Wahrscheinlichkeits-Scores gibt der Prototyp jeweils aus?	30
3.1.2	Wie unterscheiden sich die Ergebnisse abhängig vom verschlossenen Gefäß? ..	33
3.1.3	Wie unterscheiden sich die Ergebnisse abhängig vom verwendeten CT-Gerät?	35
3.1.4	Wie häufig markiert der Prototyp den kompletten Thrombus?.....	37
3.1.5	Wie häufig werden hyperdense Gefäßzeichen bei Patienten mit Wake-up-Stroke erkannt und mit welchen Wahrscheinlichkeits-Scores?	37
3.1.6	Wie häufig werden nonvaskuläre Strukturen erkannt und welcher Entität gehören sie an?	38
3.2	Ergebnisse der Kontrollgruppe	40
3.2.1	Wie hoch sind die Wahrscheinlichkeits-Scores der markierten Strukturen der gesunden Probanden?	40
3.2.2	Wie unterscheiden sich die ausgegebenen Wahrscheinlichkeits-Scores der Kontrollgruppe von denen des Patientenkollektivs?	40
3.2.3	Wie unterscheiden sich Ergebnisse abhängig vom verwendeten CT-Gerät? ..	41

3.2.4	Wie viele der fünf möglichen Positionen für hyperdense Gefäßzeichen gibt der Prototyp aus, verglichen mit dem Patientenkollektiv?	43
3.2.5	Welche Strukturen werden fälschlicherweise erkannt?.....	43
3.3	Trennung der Patienten mit einem hyperdensen Gefäßzeichen von Patienten ohne einem hyperdensen Gefäßzeichen	45
3.3.1	Welcher Score-Threshold eignet sich am besten zur Trennung von Patienten mit oder ohne hyperdensem Gefäßzeichen?	45
3.3.2	Ab welchem Wahrscheinlichkeits-Score sollte eine Ärztin oder ein Arzt von dem Programm sofort gewarnt werden?.....	48
3.4	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem NIHSS-Score der Patienten	49
3.4.1	Hängt die Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores des hyperdensen Gefäßzeichens signifikant mit dem NIHSS-Score der Patienten zusammen?	49
3.5	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Durchführung der kranialen Computertomographie.....	50
3.5.1	Hängt die Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores des hyperdensen Gefäßzeichens signifikant mit dem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Durchführung der kranialen Computertomographie zusammen?	50
3.6	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Hämatokrit der Patienten	51
3.6.1	Inwiefern beeinflusst der Hämatokrit der Patienten die Fähigkeit des Prototyps, ein hyperdenses Gefäßzeichen zu erkennen und wie wirkt sich dieser auf den ausgegebenen Wahrscheinlichkeits-Score aus?	51
3.7	User Feasibility.....	53
3.7.1	Wie bedienungsfreundlich ist die Benutzermaske des Prototyps in Bezug auf Verständlichkeit und Schnelligkeit?	53
4	DISKUSSION.....	55
4.1	Patienten- und Kontrollkollektiv	55
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	55

4.2.1	Detektion hyperdenser Gefäßzeichen bei proximalen arteriellen Gefäßverschlüssen im Vergleich zum Kontrollkollektiv	57
4.2.2	Ergebnisse des Prototyps in Abhängigkeit vom verschlossenen Gefäß	58
4.2.3	Ergebnisse des Prototyps in Abhängigkeit vom verwendeten CT-Gerät	59
4.2.4	Ergebnisse des Prototyps bei Patienten mit einem Wake-up-Stroke.....	60
4.2.5	Ermittlung eines statistisch sinnvollen Thresholds zur Trennung von Patienten mit und ohne hyperdensem Gefäßzeichen.....	61
4.2.6	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem NIHSS-Score der Patienten	65
4.2.7	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Durchführung der kranialen Computertomographie	66
4.2.8	Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Hämatokrit der Patienten	66
4.2.9	User Feasibility.....	67
4.3	Limitationen.....	69
4.4	Klinische Implikation	69
4.5	Ausblick.....	70
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	71
6	LITERATURVERZEICHNIS	72
7	ANHANG	89
7.1	Ethikvotum	90
7.2	Fragebogen zur Benutzerfreundlichkeit des Prototyps.....	91
7.3	Tabelle zu Kapitel 3.3.2.....	93
8	DANKSAGUNG	95
9	LEBENS LAUF.....	96

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
AUC	Area under the curve, dt. Fläche unter der Kurve
CBF	Cerebral blood flow, dt. zerebraler Blutfluss
CBV	Cerebral blood volume, dt. zerebrales Blutvolumen
CCT	Kraniale Computertomographie(-n)
CTA	CT-Angiographie
CTP	CT-Perfusion
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Diffusion-weighted-imaging, dt. diffusionsgewichtete Bildgebung
EKG	Elektrokardiogramm
FNR	Falsch Negativen Rate
FPR	Falsch Positiven Rate
HU	Hounsfield Units
IQR	Interquartile range, dt. Interquartilsabstand
M1	M1-Segment der A. cerebri media
M2	M2-Segment der A. cerebri media
MTT	Mean-transit-time, dt. mittlere Transitzeit
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NPW	Negativ prädiktiver Wert
PPW	Positiv prädiktiver Wert
PWI	Perfusion-weighted-imaging, dt. perfusionsgewichtete Bildgebung
ROC	Receiver operating characteristic
RtPA	Recombinant tissue plasminogen activator
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

1 Einleitung

1.1 Einführungen zum Schlaganfall

1.1.1 Ätiologie und Pathologie

Der Begriff Schlaganfall umfasst ein großes Spektrum pathologischer Veränderungen der Gehirndurchblutung, deren klinische Darstellung oft keine Rückschlüsse zur Ätiologie zulässt. Es gilt, zu unterscheiden, ob es sich tatsächlich um einen Schlaganfall oder sogenannte „Stroke mimics“, also Pathologien mit vergleichbarer Symptomatik (zum Beispiel hypertensive Krise, Migräne mit Aura) handelt. Aus diesem Grund ist die neuroradiologische Abklärung der Schlaganfallgenese für die richtige Therapie essenziell [41]. Im folgenden Teil werden die beiden häufigsten Pathologien des Schlaganfalls, der ischämische Schlaganfall und der hämorrhagische Schlaganfall, erläutert. Daneben können aber auch weitere Ursachen wie unter anderem Thrombosen zerebraler, venöser Gefäße, entzündliche Erkrankungen oder genetische Anomalien kausal verantwortlich sein [11,41].

1.1.1.1 Ischämischer Schlaganfall

Der ischämische Schlaganfall ist gekennzeichnet durch eine Minderdurchblutung des Gehirns, der zerebralen Ischämie, welche für mindestens 80 % aller Schlaganfälle die Ursache darstellt [21,41]. Zumeist entstehen Gefäßverschlüsse aufgrund von kardialen und arteriellen Embolien oder arteriosklerotischen Stenosen [41,80].

Die durch das betroffene Gefäß versorgten Gehirnareale erhalten bei vollständigem Verschluss, soweit nicht durch Kollateralen anderer Arterien perfundiert, nicht mehr ausreichend Sauerstoff. Da sich das Gehirnparenchym mit eigenen Sauerstoff- und Glukosevorräten in der grauen Substanz nur 60 Sekunden beziehungsweise 3 Minuten versorgen kann, unterschreitet der zerebrale Blutfluss rasch die Funktions-, und später die Infarktschwelle [96]. Unterhalb der Infarktschwelle verlieren die Gehirnzellen durch Ausfall der Ionenpumpen und dem daraus resultierenden Verlust des Membranpotenzials die zelluläre Erregbarkeit, werden apoptotisch und somit nicht mehr rettbar [96]. Ein Areal, das sich unterhalb der Funktionsschwelle, aber oberhalb der Infarktschwelle befindet, die sogenannte Penumbra, verliert vorübergehend seine Funktion, welche jedoch durch eine rekanalisierende Therapie wiederhergestellt werden kann [5,77].

Stenosen in den Arterien können zur Entstehung von Gefäßverschlüssen beitragen. Sie entstehen häufig durch arteriosklerotische Ablagerungen an proximalen Gefäßen (zum Beispiel der A. carotis interna), welche bei Blutdruckabfall den Blutfluss erst in der Peripherie und später im gesamten Stromgebiet einschränken [80]. Hauptursache für Verschlüsse sind außerdem Embolien meist kardialer Genese bei bestehendem Vorhofflimmern. Emboli können auch großen Arterien oder anderen pathologischen Veränderungen, zum Beispiel der Herzklappen, entstammen [80]. Für diese Pathologien gibt es einige nichtmodifizierbare Risikofaktoren wie das steigende Alter, das Geschlecht und genetische Faktoren. Zudem ist der arterielle Hypertonus der wichtigste veränderbare Risikofaktor, ebenso bedeutsam sind unter anderem ein bestehender Diabetes mellitus und das Vorhofflimmern [11].

Um sekundärpräventive Maßnahmen wie die orale Antikoagulation bestmöglich anzupassen, lässt sich über den Cha2Ds2VASC Score (Erklärung siehe *Tabelle 1*) das Risikoprofil für Schlaganfallgefährdete Menschen mit bestehendem Vorhofflimmern über ein Punktesystem berechnen. Hier wird beispielsweise bei 3 Punkten, wie bei einem bestehenden Hypertonus und einem Alter von über 75 Jahren, ein jährliches Schlaganfallrisiko von 3,9 % errechnet. Das weibliche Geschlecht wurde ursprünglich ebenso mit einem Punkt versehen [73]. Heute hält man dies nicht mehr für einen alleinigen Risikofaktor und empfiehlt aus diesem Grund Frauen bei einem Cha2Ds2VASC Score ab zwei Punkten eine orale Antikoagulation, während bei Männern ein Risikoprofil von einem Punkt ausreichend sein kann [61]. Weiterhin spielen unter anderem ein offenes Foramen Ovale, Arteriosklerose, ein metabolisches Syndrom sowie Rauchen eine wichtige Rolle in der Genese [11,80].

Zur Einteilung der verschiedenen zerebralen Ischämieformen entwickelten Adams et al. 1993 die „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) Klassifikation. Diese gruppiert ischämische Schlaganfälle in „makroangiopathisch“, „mikroangiopathisch“, „kardioembolisch“, „kryptogen“ und „andere“ [2]. Ergänzend dazu kann die „ASCOD“ Klassifikation, ein Akronym für „atherosclerosis“ (engl. Atherosklerose), „small vessel disease“ (engl. Kleingefäßerkrankung), „cardiac source“ (engl. kardiologische Ursache), „other cause“ (engl. andere Ursache) und „dissection“ (engl. Dissektion), mehrere Ursachen parallel erfassen, da 20 % der ischämischen Schlaganfälle multifaktorieller Genese sind [4,41].

Im Folgenden wird unterschieden zwischen proximalen, intrakraniellen, arteriellen Verschlüssen, die im vorderen Stromgebiet der A. carotis interna (ACI) oder dem M1-

oder M2-Segment der A. cerebri media lokalisiert sind, und den periphereren „minor strokes“, welche mit verhältnismäßig gutem neurologischen Outcome in Verbindung gebracht werden [20]. Proximale, intrakranielle, arterielle Verschlüsse werden in den anschließenden Kapiteln vereinfachend als proximale Gefäßverschlüsse betitelt.

Akronym	Bedeutung	Punkte
C	Chronische Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Hypertonie	1
A ₂	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall/TIA*/Thrombembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung	1
A	Alter 65 - 74 Jahre	1
Sc	Sex Category: Weibliches Geschlecht	1

*TIA: Abkürzung: transitorisch ischämische Attacke. Es handelt sich um eine kurzzeitige Ischämie mit vollständiger Rückbildung der Symptome [47].

Tabelle 1: Einteilung des Risikoprofils anhand des Cha2Ds2VASC Scores [61].

1.1.1.2 Hämorrhagischer Schlaganfall

Die zweite große Gruppe der Schlaganfälle bilden mit 10 - 15 % die intrazerebralen Blutungen [41]. Diese entstehen häufig durch die Ruptur kleiner Hirngefäße, welche zuvor durch Mikroangiopathien geschädigt wurden. Auch hierfür gilt die arterielle Hypertonie als Risikofaktor. Weitere Ursachen können unter anderem Amyloidangiopathien und Hirntumoren sein. Durch die entstehende Raumforderung kann es bei intrazerebralen Blutungen zu einem Hirndruckanstieg kommen [41]. Subarachnoidalblutungen machen weitere 5 % aus und können durch eine Störung des Liquorabflusses ebenfalls zu erhöhtem Hirndruck sowie über Entzündungsreaktionen und oxidativen Stress zu Vasospasmen mit anschließender Infarzierung führen [17,41]. Mehr als 80 % der Subarachnoidalblutungen lassen sich auf Aneurysmen zurückführen [115].

1.1.2 Epidemiologie

Jedes Jahr erleiden in Deutschland circa 200.000 Menschen zum ersten und 70.000 Menschen zum wiederholten Mal einen Schlaganfall [43]. Die Periodenprävalenz zwischen dem 40. und 79. Lebensjahr beträgt für Frauen 2,5 % und Männer 3,3 %. Dabei erhöht sich das Risiko mit steigendem Alter und niedrigerem Sozialstatus [13]. Nach einem Schlaganfall versterben bis zu ein Viertel der Patientinnen und Patienten im ersten

Jahr und ein weiteres Viertel ist nach 3 Monaten im Alltag schwer eingeschränkt [98]. Somit steht der Schlaganfall global an zweiter Stelle der Todesursachen und an dritter Stelle der Ursachen für bleibende Behinderungen [28,82]. Prognostische Hochrechnungen zeigen außerdem, dass die Inzidenz durch Alterung und Zunahme der Bevölkerung bis 2050 um mehr als 50 % steigen könnte und Maßnahmen zur Prävention und Behandlung immer weiter an Bedeutung gewinnen werden [31]. Nichtsdestotrotz ging in den letzten Jahren die Mortalitätsrate zurück [13]. Das begründet sich in neuen Therapiemöglichkeiten und der Behandlung der Patientinnen und Patienten auf spezialisierten „Stroke Units“ [98]. Deutschlandweit nahm die Anzahl an Kliniken mit „Stroke Units“ sowie 24 Stunden am Tag verfügbaren Zentren für mechanische Thrombektomien in den letzten Jahren flächendeckend zu [44,83].

1.1.3 Klinische Symptomatik

Die Symptome eines ischämischen Schlaganfalls setzen meist abrupt ein. Im Verlauf kann die Symptomatik abhängig von Therapiemöglichkeiten und Art des Schlaganfalls schwächer werden, fluktuieren oder gleichbleibend sein; in einigen Fällen nimmt sie sogar zu [23]. Meistens zeigen sich eine Sprach- beziehungsweise Sprechstörung und/oder halbseitige Paresen [119]. Durch die von den Lähmungen betroffenen Gliedmaßen lässt sich das betroffene Gefäßstromgebiet erahnen. Eine kontralateral lokalisierte brachiofaziale Hemiparese spricht beispielsweise für einen Verschluss der A. cerebri media. Auch eine Aphasie und ein Neglect können dabei auftreten [23]. Handelt es sich um eine transitorisch ischämische Attacke, sind die Symptome innerhalb kürzester Zeit vollständig rückläufig [47]; bei einem manifesten Infarkt bleiben die neurologischen Ausfälle ohne Therapie in der Regel bestehen. Beim hämorrhagischen Schlaganfall können die Symptome vergleichbar sein, sie sind jedoch oft nicht auf ein Stromgebiet lokalisierbar. Sowohl beim hämorrhagischen, als auch beim ischämischen Schlaganfall können Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen oder Bewusstseinsstörungen auftreten [23]. Subarachnoidalblutungen stellen sich durch plötzlichen, stärksten Kopfschmerz, den sogenannten Vernichtungskopfschmerz, dar [104,119].

1.1.4 NIHSS-Score

Da sich die klinischen Symptome sehr variabel präsentieren können und Betroffene in der Notaufnahme nur ein kleines Therapiezeitfenster haben, ist es sinnvoll, die Schwere des Schlaganfalls und die Dringlichkeit der Therapie bereits vor der apparativen Diagnostik

abzuschätzen. Dafür wurde eine 15-Item Skala, die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), entwickelt [12]. Durch die Vergabe von 42 Punkten werden die Kategorien Bewusstsein, Augenbewegungen, Blickfeld, Mimik, Kraft, Gefühl, Koordination, Sprache, Sprechen und Neglect anhand der neurologischen Untersuchung bewertet. Ein hoher Score spricht eher für einen proximalen Verschluss, bei einem NIHSS-Score von ≤ 3 lässt sich ein „minor stroke“ vermuten [29,30]. Auch die Schwere der Beeinträchtigung lässt sich hiermit prognostisch abhängig von der Höhe des Scores einschätzen [57]. Durch die Durchführbarkeit in unter 10 Minuten lässt sich ohne Zeitverzug und mit wenig Hilfsmitteln der Schweregrad des Schlaganfalls bestimmen [66]. Zur ätiologischen Abklärung und zur Abschätzung der Therapieoptionen muss schnellstmöglich eine neuroradiologische Diagnostik durchgeführt werden.

1.1.5 Diagnostik

Neben der Erhebung des NIHSS-Scores und der neuroradiologischen Bildgebung sollten bereits auf dem Weg ins Krankenhaus und in der Notaufnahme Vitalparameter gemessen werden. Außerdem sollte unter anderem zur Diagnostik eines häufig zugrunde liegenden Vorhofflimmerns ein 12-Kanal-EKG abgeleitet und eine Blutentnahme zur Erstellung eines Blutbildes und Messung der Gerinnungsparameter durchgeführt werden [41]. Für die Prähospitalphase eignet sich als Kurzversion des NIHSS-Scores der Face-Arm-Speech-Test [39]. Weiterhin ist eine Medikamentenanamnese besonders bezüglich Antikoagulanzen für die weitere Therapie wichtig. Je nach möglichen Differenzialdiagnosen sind noch weitere diagnostische Verfahren, wie Elektroenzephalographien oder Lumbalpunktionen im Anschluss indiziert [41].

1.1.5.1 Neuroradiologische Diagnostik

1.1.5.1.1 Grundlagen der Computertomographie

In der Computertomographie werden axiale Schnittbilder des Körpers erstellt. Dies funktioniert über eine Messung der Abschwächung (Absorption) von Röntgenstrahlen nach Durchdringung eines Körpers. Die Schnittbilder entstehen über eine anschließende Rekonstruktion der Absorptionswerte in Form verschiedener Graustufen mithilfe von Hochleistungscomputern [45,56]. Für die Absorptionswerte entwickelte G. Hounsfield eine Skala, heute in der Einheit Hounsfield Units (HU) angegeben, in welcher Wasser ein Wert von 0 HU und Knochen ein Wert von > 500 HU zugeordnet wurde [45]. Gewebe mit

einem hohen Absorptionswert werden in der Computertomographie als hyperdens und solche mit einem negativen Absorptionswert als hypodens beschrieben [56]. Im klinischen Alltag finden hauptsächlich Mehrzeilen-Spiral-CT Anwendung, bei denen unter Vorschub des Untersuchungstisches die Röntgenröhre auf einer Kreisbahn in einem 360 Grad Winkel um den Körper rotiert. Dabei können mehrere, unterschiedlich dicke, Schnittbilder des Körpers erstellt werden [55].

1.1.5.1.2 Ischämischer Schlaganfall

Diagnostisch eignen sich zur Abklärung eines Schlaganfalls sowohl die Computertomographie des Schädels (CCT) als auch die kraniale MRT. Vorteile der CT gegenüber der MRT sind die breite Verfügbarkeit, die kurze Durchführungszeit und somit die geringe Zeitverzögerung bis zur Rekanalisierung; außerdem bietet die CT bessere Bedingungen zur Überwachung klinisch instabiler Patientinnen und Patienten. In der Akutphase ist die MRT jedoch diagnostisch gleichwertig [41]. Im Anschluss an die native CCT sollte eine kontrastmittelgestützte CT-Angiographie (CTA) und CT-Perfusion durchgeführt werden [41]. Die CTA dient der Darstellung der Gefäße, der Lokalisation des Verschlusses sowie dem Erkennen möglicher Stenosen, während in der CT-Perfusion die Penumbra dargestellt werden kann (siehe *Abbildung 1*) [81]. Dies funktioniert über die Messung des Kontrastmittelflusses, wodurch unter anderem der zerebrale Blutfluss (CBF), das zerebrale Blutvolumen (CBV) und die mean-transit-time (MTT, engl. mittlere Transitzeit) als Dauer des Kontrastmittelflusses im Gewebe abgebildet werden können. Als Indizien für eine Penumbra gelten ein erniedrigter CBF sowie ein normales oder erhöhtes CBV, wohingegen bereits infarziertes Gewebe auch ein erniedrigtes CBV aufweist [117].

Von solch präzisen Techniken der zerebralen Bildgebung können beispielsweise Patientinnen und Patienten mit sogenannten Wake-up-Stroke profitieren. Diese Form des ischämischen Schlaganfalls zeichnet sich durch ein unklares Zeitfenster der Symptombdauer aus, da Betroffene mit den klinischen Anzeichen eines Schlaganfalls erwachen. Bei ungefähr jedem fünften ischämischen Schlaganfall ist das Zeitfenster seit Symptombeginn unbekannt und die leitliniengerechte, zeitfensteradaptierte Therapie nicht möglich [90]. Durch Erkennung einer eventuellen Penumbra in der CT-Perfusion oder ähnlichen Sequenzen der MRT ist eine fokussierte Therapie mit dem Ziel der Reperfusion in vielen Fällen jedoch auch über diesen Zeitraum hinaus möglich [15,112].

Die MRT ist für die Bildgebung des Schlaganfalls ähnlich sensitiv. Sie kann durch bestimmte Techniken, wie das Diffusion-weighted-imaging (DWI) bereits geschädigtes

Gewebe auch bei kleinen Läsionen nachweisen, beziehungsweise zusätzlich durch Perfusion-weighted-imaging (PWI) schlecht perfundiertes Gewebe anzeigen [103]. Vergleichbar mit der Penumbra in der CT-Perfusion ermittelt man aus der Verrechnung dieser beiden Funktionen das sogenannte PWI-DWI-Mismatch [54,103]. Allgemein sollte auch bei „minor strokes“ sofort eine diagnostische Abklärung erfolgen, da hier ebenso wie bei proximalen Verschlüssen eine Thrombolyse erwogen werden kann [62].

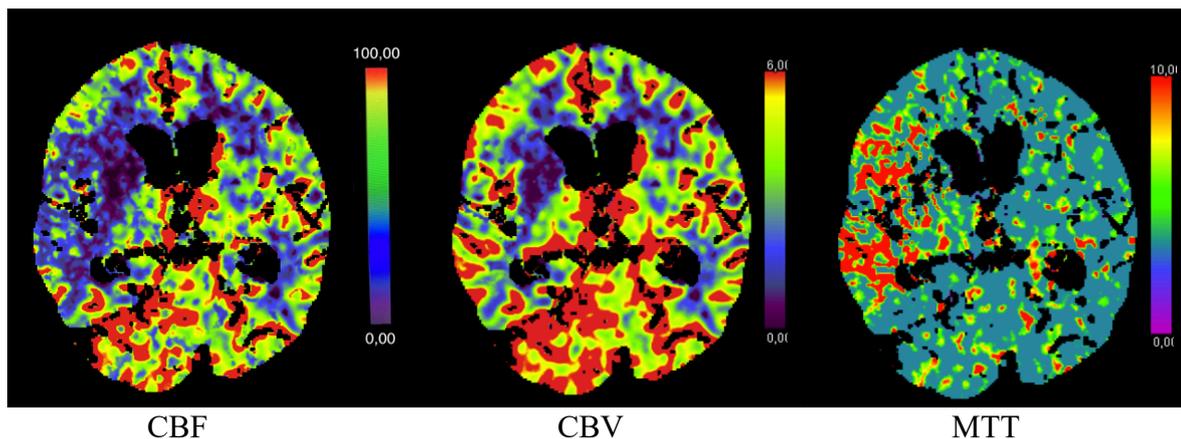


Abbildung 1: Darstellung eines Verschlusses der rechten A. cerebri media in der CT-Perfusion. Es ist eine großflächige Erniedrigung des Blutflusses (blau-dunkelblau in der CBF) sowie eine kleine Läsion mit stark vermindertem Blutvolumen im Mediastromgebiet (dunkelblau in der CBV) zu sehen.

1.1.5.1.2.1 Frühe Ischämiezeichen in der Computertomographie

In der nativen CCT lässt sich das Alter eines ischämischen Infarkts anhand verschiedener struktureller Veränderungen abschätzen. Zu den Frühzeichen ab der ersten Stunde zählt das hyperdense Gefäßzeichen als Korrelat des intraarteriellen Thrombus, innerhalb weniger Stunden entwickelt sich außerdem eine zunehmende Hypodensität des betroffenen Areals und eine schlechte Abgrenzbarkeit des Kortex sowie der Basalganglien (siehe *Abbildung 2*). Diese Hypodensität entsteht durch eine Ödembildung im Gehirnparenchym, welche das Resultat einer zytotoxischen Reaktion des Gehirngewebes in Folge der Minderperfusion ist [112]. In den ersten Tagen nimmt die Dichte des Infarktbezirks weiter ab und es kann durch die Ödembildung zu raumfordernden Prozessen kommen. Nach ungefähr 10 Tagen kann das Infarktareal durch Regenerationsprozesse des Hirngewebes vorübergehend isodens erscheinen (sog. Fogging-Stadium, engl. Nebel) [96]. Dies liegt neben der Ödemrückbildung unter anderem an der Einwanderung von Makrophagen ins Gehirngewebe, der Proliferation von Kapillaren und dem Austreten von Blutzellen aus

beschädigten Gefäßen ins Gewebe [118]. Ein bleibender Defekt ist ab einigen Wochen nach dem Schlaganfall zu sehen [96]. Zur einheitlichen Klassifikation der Infarktfrühzeichen wurde der Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) entwickelt (siehe *Abbildung 3*). Der Score unterteilt das Versorgungsgebiet der ACM in zehn Areale, die jeweils einen Punkt bekommen. Dabei gibt es drei Punkte für die subkortikalen Strukturen (Nucleus Caudatus, Nucleus Lentiformis und Capsula Interna) und sieben Punkte für die Inselrinde und einzelne Segmente der ACM. Für jedes Areal wird ein Punkt abgezogen, sofern frühe Ischämiezeichen zu sehen sind. Ein ASPECT-Score von 0 ist gleichzusetzen mit Infarktzeichen in allen Bereichen des Mediaterritoriums [7]. Studien haben gezeigt, dass ein hoher ASPECT-Score in der initialen CCT bei einer guten Rekanalisierungsrate mit einem besseren Outcome einhergeht als ein niedriger ASPECT-Score [37,92]. Trotzdem sollte bei einem ASPECTS < 5 die mechanische Thrombektomie nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, sondern (wie bei der Verlängerung des Therapiezeitfensters) eine Perfusions-Bildgebung erfolgen [41]. Weiterhin korrelieren frühe Infarktzeichen mit einem höheren NIHSS-Score und damit mit einem schlechteren Outcome [89].

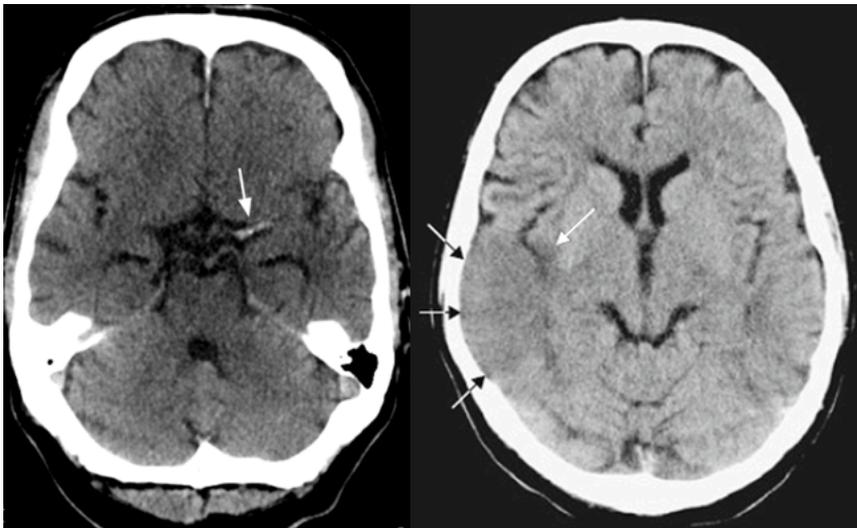


Abbildung 2: Beispiele für Schlaganfallfrühzeichen in der CCT. Links ist mit einem Pfeil das hyperdense Gefäßzeichen der linken A. cerebri media und rechts die verwaschene Mark-Rinden Grenze des Versorgungsgebiets der rechten A. cerebri media markiert.

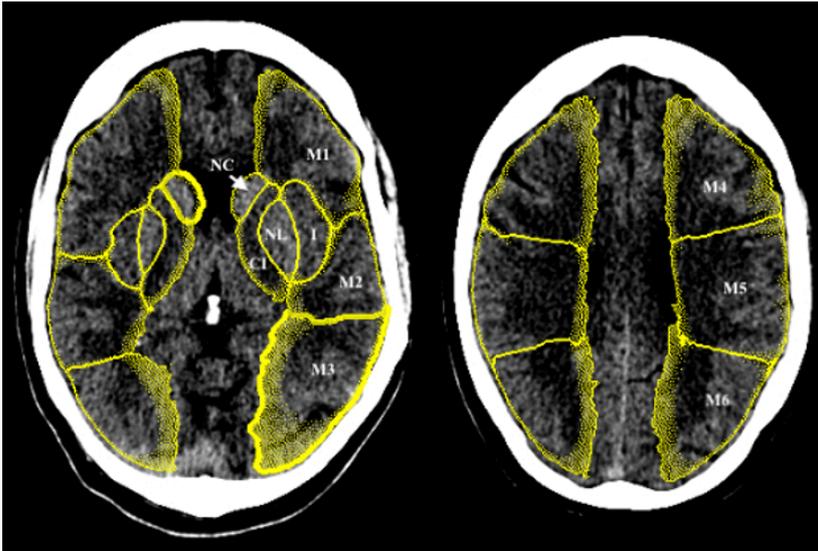


Abbildung 3: Unterteilung des Versorgungsgebiets der A. cerebri media für die Berechnung des ASPECT-Scores, links auf ganglionärer und rechts auf supraganglionärer Ebene. Abkürzungen: M1-M6 = Segmente M1-M6 der A. cerebri media; NC = Nucleus Caudatus; NL = Nucleus Lentiformis; CI = Capsula Interna; I = Inselrinde.

1.1.5.1.2.1.1 Hyperdenses Gefäßzeichen

Das Thema dieser Arbeit ist die automatisierte Detektion hyperdenser, arterieller Gefäßzeichen bei Patientinnen und Patienten mit akuter zerebraler Ischämie. Im Folgenden soll deshalb genauer auf dieses frühe Ischämiezeichen eingegangen werden. Erstmals wurde das Gefäßzeichen im Jahr 1983 von Gács et al. als hyperdenses Mediazeichen beschrieben [33]. Später fand man Korrelate davon auch in anderen hirnversorgenden Gefäßen und beschrieb das „MCA dot sign“ (MCA: Middle cerebral artery, dt. A. cerebri media) der M2- und M3-Segmente der ACM, genauso wie weitere hyperdense Gefäßzeichen unter anderem in der ACI und ACP [8,64,87].

In dieser Arbeit wird als Bestandteil der ACI oft das Karotis T genannt, welches den distalen Teil der A. carotis interna beschreibt, unmittelbar bevor sich diese in die A. cerebri anterior und A. cerebri media aufteilt [49]. Den intrakraniellen Verlauf der in dieser Arbeit eingeschlossenen Gefäße (A. carotis interna, A. cerebri media) zeigt *Abbildung 4*. Beispiele für hyperdense Gefäßzeichen in der kranialen CT sind in *Abbildung 5* zu finden. Das Gefäßzeichen stellt den intravasalen Thrombus durch Zunahme der Dichte im Gefäß als hyperdense Struktur in der CT dar [112]. Mehrere Studien haben die Dichte des hyperdensen Mediazeichens untersucht. Die Dichte der betroffenen ACM-Abschnitte lag bei Abd Elkhalek et al. zwischen 44 - 58 HU und die der nicht betroffenen Kollateralen zwischen 29 - 39 HU. In der Kontrollgruppe wurden Densitäten zwischen 27 - 42 HU

nachgewiesen. Das Verhältnis zwischen den verschlossenen Arterien und ihren jeweiligen kontralateralen Äquivalenten betrug 1,24 - 1,55 und bei den gesunden Probandinnen und Probanden 1,1 [1]. Koo et al. fanden einen Cut-off Wert ab >43 HU und ein Seitenverhältnis $>1,2$ [63]. Mair et al. ermittelten für das Arterienzeichen eine sehr hohe Spezifität von 95 % und eine Sensitivität von 52 %. Die Sensitivität ist hier recht niedrig, da in dieser Studie das Gefäßzeichen nur in ungefähr 50 % der ischämischen Schlaganfälle zu finden war, eine weitere Studie zeigte wiederum eine Sensitivität von 67 % [72]. Die hohe Spezifität spricht dafür, dass es ein sehr starker Indikator für das Vorliegen eines arteriellen Gefäßverschlusses ist [76]. Weitere Studien zeigten, dass bei einer CT-Schichtdicke von weniger als 5 mm hyperdense Gefäßzeichen häufiger zu erkennen sind, sodass die Bildrekonstruktion in dünner Schichtung zu einer höheren Sensitivität führen könnte [59,95]. Eine höhere Sensitivität beobachtete man auch, wenn die Verschlüsse proximal und der NIHSS-Score >10 waren [72,76].

Patientinnen und Patienten mit hyperdensem Arterienzeichen haben einen signifikant niedrigeren ASPECT-Score, ein größeres neurologisches Defizit und ein schlechteres Outcome als Betroffene ohne das Gefäßzeichen [16,87]. Das hyperdense Gefäßzeichen ist jedoch kein definitiver Prädiktor für das Outcome von Patientinnen und Patienten nach einer Thrombektomie. Sie entwickeln in Folge der Thrombektomie nicht signifikant häufiger intrakranielle Blutungen oder weisen höhere Mortalitätsraten auf als Betroffene ohne das Gefäßzeichen [60]. Die Prognose von Patientinnen und Patienten mit hyperdensem Gefäßzeichen hat sich durch die mechanische Rekanalisation verbessert, ihre Abhängigkeit vom Thrombektomieverfahren und dem HU-Wert des Gefäßzeichens wird noch diskutiert [60,79,106]. Der intravasale Thrombus ist gegenüber dem normal perfundierten Gefäß deutlich dichter, teilweise kann es jedoch schwierig sein, einen Thrombus von Strukturen mit ähnlichen Densitäten zu unterscheiden. Gefäßverkalkungen stellen sich mit >60 HU vergleichbar dar und auch ein erhöhter Hämatokritwert oder intravenöse Kontrastmittel können die arterielle CT-Dichte erhöhen [51]. Aus diesem Grund könnten sich Programme, welche hyperdense, arterielle Gefäßzeichen in der CCT detektieren, gut zur Absicherung für befundende Ärztinnen und Ärzte eignen. Sowohl für die Berechnung des ASPECT-Scores als auch für die Erkennung hyperdenser Arterienzeichen wurden solche Programme bereits klinisch getestet [35,42,46,84,86,105,111,113].

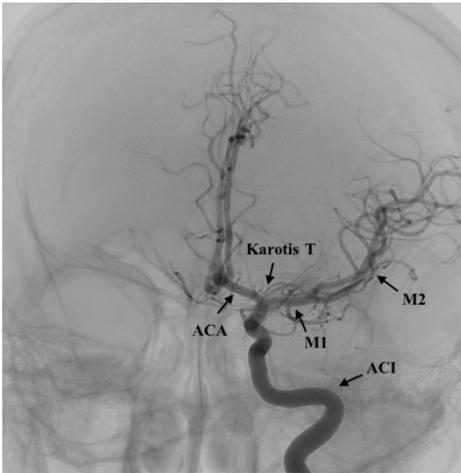


Abbildung 4: Verlauf der proximalen, anterioren, intrakraniellen Gefäße. Abkürzungen: ACI = A. carotis interna, ACA = A. cerebri anterior, M1, M2 = M1- und M2-Segment der A. cerebri media.

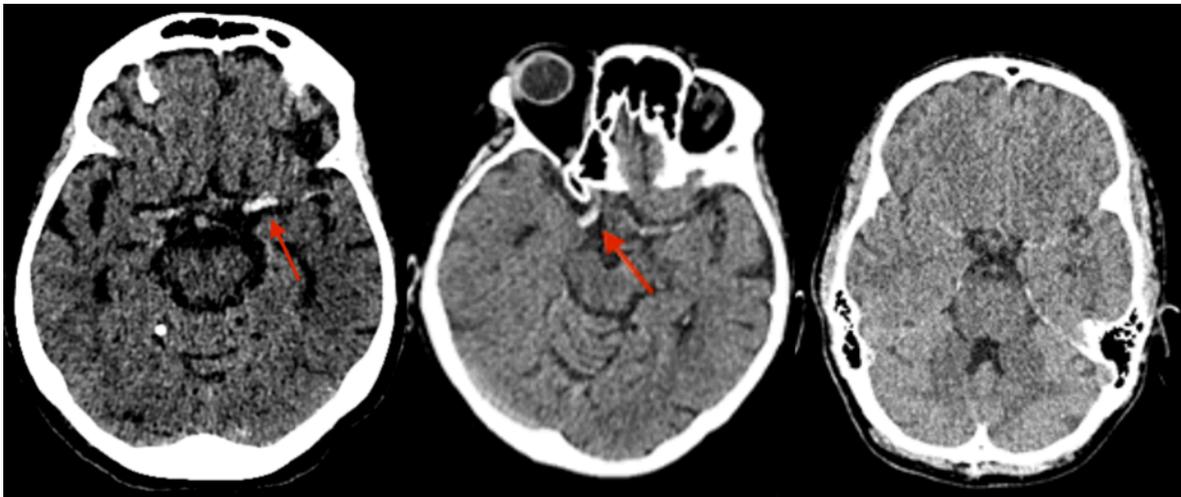


Abbildung 5: Native, kraniale CT mit einem hyperdensen Gefäßzeichen der linken ACM im M1-Segment (links), einem hyperdensen Gefäßzeichen der rechten ACI im Bereich des Karotis Ts (mittig) und ohne hyperdenses Gefäßzeichen (rechts).

1.1.5.1.2.2 Prototyp zur automatisierten Detektion hyperdenser Gefäßzeichen

Die im vorherigen Abschnitt besprochenen hyperdensen Gefäßzeichen wurden in dieser Studie durch einen Prototyp der Siemens Healthcare GmbH detektiert. Diese, von Löber et al. 2017 publizierte Methode, beruht auf dem Prinzip des maschinellen Lernens in Form eines künstlichen, neuronalen Netzwerks [74]. Das Programm wurde anhand von mehr als 600 nativen CCT von Patientinnen und Patienten mit ischämischen Schlaganfällen entwickelt, um durch Seitendifferenzen der CT Bilder und wahrscheinlichen

Gefäßlokalisationen potenzielle Thromben erkennen zu können. Unter Entwicklung eines dreidimensionalen Voxel-Wärmebildes werden die fünf wahrscheinlichsten Positionen für hyperdense Gefäßzeichen ausgegeben, im Folgenden betitelt als Kandidaten. Jeder Kandidat wird mit einem Wahrscheinlichkeits-Score zwischen 0 - 100 versehen und daraufhin in absteigender Reihenfolge für den Nutzer ausgegeben. Für jedes CCT Bild, auch bei Patientinnen und Patienten ohne hyperdense Gefäßzeichen, benennt der Prototyp Kandidaten, sodass eine Interpretation abhängig von der Höhe des Wahrscheinlichkeits-Scores vorgenommen werden kann. Es können auch weniger als fünf Kandidaten ausgegeben werden, falls vom Programm keine weiteren Gefäße als hyperdens erkannt werden.

1.1.5.1.3 Hämorrhagischer Schlaganfall

Bei Verdacht auf eine intrakranielle Blutung hat die native CCT eine sehr hohe Sensitivität für den Nachweis frischer Blutungen. Genauso geeignet sind T2*-suszeptibilitätsgewichtete MRT-Sequenzen und Gradientenchosen, wobei diese zusätzlich besonders ältere Blutungen und Blutabbauprodukte darstellen können [40]. Nur wenn die Blutungsquelle hier aufgrund ihrer Lokalisation für eine hypertensive Blutung spricht, ein arterieller Hypertonus bei der betroffenen Person bekannt ist und das Alter der Person bei über 65 Jahren liegt ist weitere Abklärung nicht indiziert. In jedem anderen Fall müssen weitere diagnostische Maßnahmen folgen [41,121]. Sowohl die CT- als auch die MR-Angiographie eignen sich gut zur Darstellung struktureller Veränderungen der Gefäße [40]. Bei Subarachnoidalblutungen sollte neben einer CCT sowie CTA auch eine digitale Subtraktionsangiographie der Gefäße erfolgen [68].

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Ischämischer Schlaganfall

Das Ziel therapeutischer Ansätze beim ischämischen Schlaganfall ist die Auflösung und Entfernung gefäßverschließender Thromben und die mit dieser Rekanalisation verbundene Reperfusion des Infarktareals. Dies kann durch die systemische, medikamentöse Thrombolyse und, insbesondere bei großen Thromben, durch eine mechanische Rekanalisierung erreicht werden. Zur systemischen i.v.-Thrombolyse wird meist das Fibrinolytikum „recombinant tissue plasminogen activator“ (rtPA) eingesetzt [50], einige andere Thrombolytika werden momentan noch klinisch erforscht [19,32]. Laut Leitlinie

der deutschen Gesellschaft für Neurologie wird eine intravenöse Behandlung mit rtPA mit 0,9 mg/kg Körpergewicht dosiert und im Zeitfenster unter 4,5 Stunden ab Symptombeginn empfohlen. Eine Gabe bis zu 9 Stunden ab Symptombeginn ist auch möglich, sollte die entsprechende diagnostische Bildgebung noch rettbares Gewebe darstellen [97]. Zu den absoluten Kontraindikationen der Thrombolyse zählen intrakranielle Blutungen oder eine unkontrollierte Hypertonie ($> 185/110$ mmHg). Auch bei einer Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten sowie einer INR (International Normalized Ratio) $> 1,7$, einer Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/L$ oder einem Herzinfarkt in jüngerer Vergangenheit gilt die systemische Thrombolyse als kontraindiziert [9,50]. Entgegen früherer Annahmen schließen Hirninfarktfrühzeichen eine Thrombolyse nicht kategorisch aus, da auch hier trotz generell schlechterer Prognose der Effekt der Behandlung signifikant ist [116]. Das Zeitfenster für die i.v. Thrombolyse lag ursprünglich bei 3 Stunden, mehrere klinische Studien konnten jedoch ein signifikant verbessertes klinisches Outcome bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn feststellen [27,38,70].

Grundsätzlich profitieren Patientinnen und Patienten mit „minor strokes“ ebenso von der rtPA-Therapie wie Patientinnen und Patienten mit stärker ausgeprägten Symptomen [27,62]. Neben der systemischen Thrombolyse hilft besonders bei größeren Verschlüssen außerdem eine endovaskuläre Thrombektomie, also eine mechanische Entfernung des Thrombus aus dem Gefäß (siehe *Abbildung 6*). Diese Methode erhöhte den Anteil der erfolgreichen Rekanalisierungen von 6 - 30 % auf > 80 % gegenüber der alleinigen i.v. Thrombolyse [14,78,102].

Eine Thrombektomie sollte laut Leitlinie beim Verschluss einer großen Arterie des vorderen Stromgebiets sowie neurologischen Ausfällen innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn begonnen sein. Dieses Zeitfenster kann unter anderem durch die Darstellung einer Penumbra in der CT-Perfusion verlängert werden. Auch für Verschlüsse des hinteren Stromgebiets wird eine mechanische Rekanalisation empfohlen [97]. Eine i. v. Thrombolyse sollte vorher als Überbrückung (Bridging-Therapie) oder gleichzeitig durchgeführt werden, solange dafür keine Kontraindikationen vorliegen [97]. Mehrere große klinische Studien zeigten eine signifikante Verbesserung des neurologischen Outcomes der Patienten durch die Thrombektomie gegenüber der Thrombolyse allein [14,24,36,52,102]. Auch hier kann bei entsprechender Bildgebung das therapeutische Zeitfenster verlängert werden, als Faustregel gilt aber, dass sich das Outcome jede 30 Minuten der Zeitverzögerung um rund 12 % verschlechtert [58,97]. Für eine Erweiterung des Zeitfensters sprechen Untersuchungen, die bei entsprechend dargestellter Penumbra in

der Bildgebung eine mechanische Thrombektomie bis zu 16 Stunden, teilweise sogar bis zu 24 Stunden ab Symptombeginn empfehlen [3,85].

Für die Entfernung eines Thrombus kommen die direkte Aspiration und die Bergung des Thrombus über einen Stent-Retriever in Frage. Sie zeigen in aktuellen Studien gleich gute Ergebnisse in Bezug auf eine erfolgreiche Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes [67,114]. Bei der direkten Aspiration wird der Thrombus direkt mithilfe eines großlumigen Katheters geborgen [67]. Der Stent-Retriever wird hingegen über einen Mikrokatheter bis zum Gefäßverschluss vorgeführt und im Thrombus entfaltet. Der Thrombus wird anschließend durch das Zurückziehen des Stent-Retrievers entfernt [120]. In seltenen Fällen kann es zu Komplikationen wie Gefäßverletzungen, Blutungen, klinisch relevanten Vasospasmen oder kleineren Embolien durch Zerstückelung des Thrombus kommen [65]. Bereits in der ersten Woche nach dem Schlaganfall sollte eine Rehabilitation der Patientinnen und Patienten einschließlich Krankengymnastik, Logopädie und Ergotherapie in Angriff genommen werden [22]. Außerdem ist die Behandlung von Risikofaktoren als Sekundärprävention für weitere Infarkte essenziell [41].

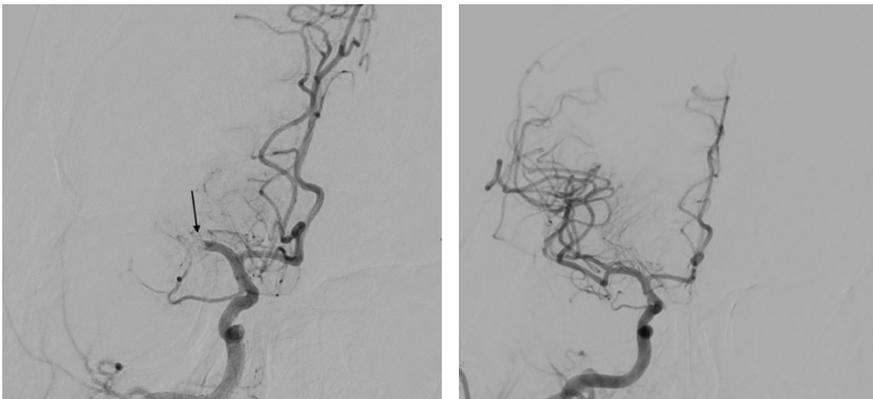


Abbildung 6: Gefäßdarstellung eines Patienten mit einem Verschluss der rechten A. cerebri media vor (links) und nach (rechts) erfolgreicher Thrombektomie. Der schwarze Pfeil markiert die Stelle des Gefäßverschlusses.

1.1.6.2 Hämorrhagischer Schlaganfall

Patientinnen und Patienten mit intrakraniellen Blutungen und ischämischen Infarkten werden auf Stroke Units sowie Intensivstationen überwacht. Die Grundsätze der Behandlung beruhen auf der Einstellung des Blutdrucks, der Senkung des intrakraniellen Drucks und der Therapie von Hirnödemen. Dies kann medikamentös oder über neurochirurgische Eingriffe erfolgen [40,121]. Rupturierte Hirnarterienaneurysmen werden hauptsächlich durch einen endovaskulären (zum Beispiel Coiling) oder operativen (Clipping) Verschluss behandelt [68,115].

1.2 Fragestellungen der Studie und Erläuterungen zum untersuchten Prototyp

Ziel dieser Studie ist, einen Prototyp zur automatisierten Detektion hyperdenser Gefäßzeichen anhand von CT-Daten der Patientinnen und Patienten des UKSH Lübeck zu testen und die Relevanz für den klinischen Alltag zu untersuchen und zu bewerten. In den folgenden Kapiteln wird auf Grund der Mehrzahl männlicher Patienten in dieser Studie auf die Nennung der weiblichen Form verzichtet. Patientinnen sind, sofern nicht anders beschrieben, in der männlichen Form inkludiert.

1.2.1 Funktionsweise des Prototyps zur automatisierten Detektion hyperdenser Gefäßzeichen

Die Firma Siemens Healthineers hat zur Lokalisation hyperdenser Gefäßzeichen in der CCT einen Prototyp entworfen, mit dem CT-Bilddaten im Hinblick auf hyperdense Gefäßzeichen untersucht werden können. Als Grundlage dient ein Rahmenprogramm zur Testung von neuen Algorithmen und Prototypen für klinische Anwendungen, welches besonders auf interventionelle Bildgebung im medizinischen Bereich spezialisiert ist (Syngo.via Frontier, Siemens Healthineers GmbH). Das Grundprinzip dieses Prototyps ist, dass native CCT auf hyperdense Gefäßzeichen untersucht werden und dem befundenden Arzt beim zeitkritischen Schlaganfall ein unterstützendes diagnostisches Tool zur Verfügung steht. Umgesetzt wird dies durch eine Ausgabe von fünf markierten Bereichen im CCT Bild, sogenannten Kandidaten, welche ihrer Wahrscheinlichkeit nach in einer Reihenfolge von 1 - 5 geordnet sind. Diese Markierung umrahmt das vermeintliche hyperdense Gefäßzeichen und verfolgt es durch die einzelnen Schichten des CCT Bildes hindurch. Direkt neben der Umrahmung findet der Benutzer einen Wahrscheinlichkeits-Score zwischen 0 - 100 (100 als Höchstwert), welcher als Richtwert für ein wahrscheinliches Richtigliegen des Programms dienen soll. Weiterhin werden Eckdaten zur Größe und Lokalisation des Gefäßzeichens sowie das betroffene Gefäß und die betroffene Seite benannt. Es wird in dieser Arbeit von korrekt oder richtig erkannten Gefäßzeichen gesprochen, wenn das Programm das hyperdense Gefäßzeichen in der CCT markiert hat. Geht es um falsch oder nicht erkannte Gefäßzeichen, meint dies die fälschliche Markierung einer Struktur, die nicht dem hyperdensen Gefäßzeichen entspricht. Ein Beispiel für die Ausgabe der Ergebnisse des Prototyps zeigt *Abbildung 7*.

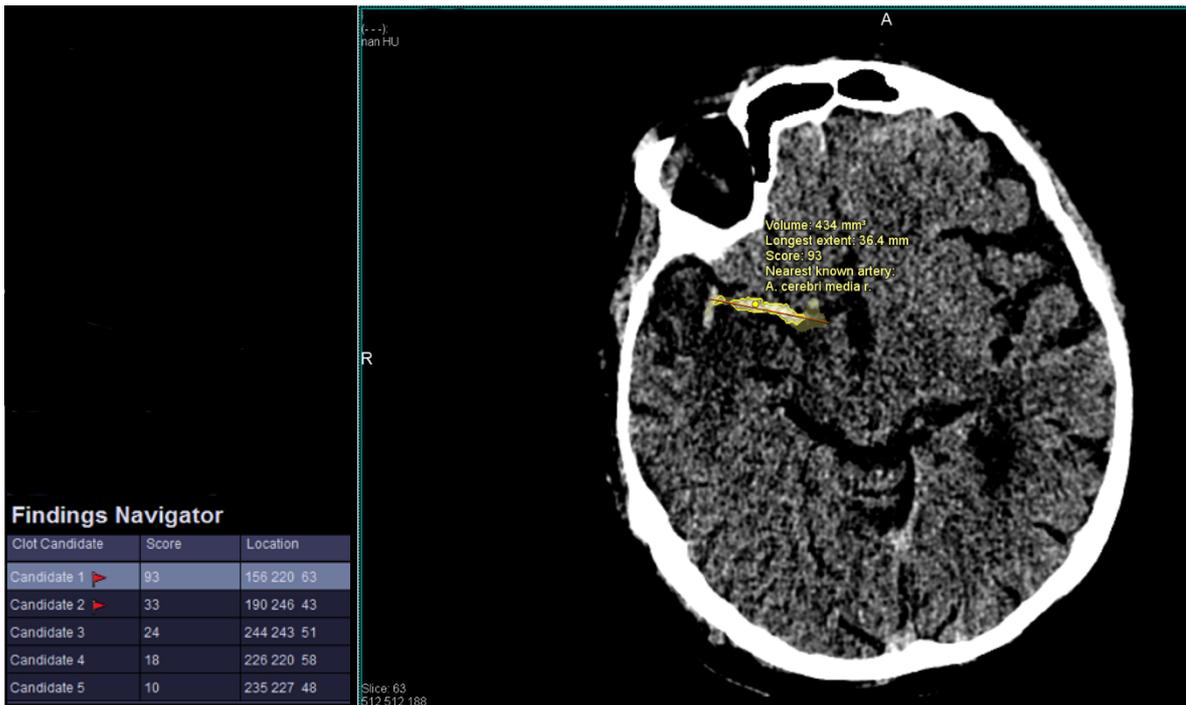


Abbildung 7: Beispiel für die Ausgabe eines Patienten mit hyperdensem Gefäßzeichen des rechten M1-Segments der ACM, hier rechts im Bild die Markierung des ersten Kandidaten und links unten die Liste der Kandidaten (engl.: Clot Candidates) mit den jeweiligen Scores und Lokalisationen im CCT Bild. Durch Anklicken der jeweiligen Kandidaten werden diese im Bild angezeigt. Die Lokalisation bezieht sich auf den markierten Punkt im Gefäßzeichen, welcher am treffendsten die Hyperdensität zeigt. Unterhalb des hyperdensen Gefäßzeichens erkennt man das Volumen in Kubikmillimetern, den größten Längsdurchmesser in Millimetern (mm), den Wahrscheinlichkeits-Score und das dazugehörige Gefäß. Die roten Flaggen in der Kandidatenliste beziehen sich auf einen anderen Prototyp, welcher den ASPECT-Score bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall automatisch errechnet (ebenfalls von Siemens Healthineers GmbH). Wird eine rote Flagge bei einem der Kandidaten in der Liste angezeigt, bedeutet dies, dass in diesem ASPECTS-Prototyp ein Schlaganfallzeichen im gleichen Versorgungsgebiet wie in dem markierten Bereich dieses Kandidaten gefunden wurde.

1.2.2 Fragestellungen der Studie

Eine wesentliche Fragestellung dieser Studie ist, ob bei Patienten mit proximalem Gefäßverschluss hyperdense Gefäßzeichen erfolgreich detektiert und an welcher Stelle eines Rankings von fünf Kandidaten diese mit welchem Wahrscheinlichkeits-Score (0 - 100) erkannt werden. Da der Prototyp für jedes CCT Bild, auch bei Abwesenheit eines hyperdensen Gefäßzeichens, Vorschläge für hyperdense Gefäßzeichen macht, sollte für die Kontrollgruppe untersucht werden, mit welchem Wahrscheinlichkeits-Score isodense Strukturen oder physiologisch hyperdense Strukturen falsch positiv markiert werden. Somit kann ein Threshold-Score berechnet werden, ab dem mit hoher Wahrscheinlichkeit ein hyperdenses Gefäßzeichen vorliegt. Dadurch könnte für den Prototyp eine Warnfunktion für besonders wahrscheinliche hyperdense Gefäßzeichen erstellt werden, um eine Priorisierung der betroffenen Patienten und eine Verkürzung der Zeit bis zur rekanalisierenden Therapie zu ermöglichen.

Für die Entwicklung des Prototyps wurden ausschließlich CCT Bilder, welche von Computertomographiegeräten der Firma Siemens Healthineers GmbH erstellt wurden, verwendet. Aus diesem Grund war ein weiteres Ziel die Testung der Reliabilität des Prototyps mit CCT Bildern von CT-Geräten verschiedener Hersteller.

Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Durchführung der kranialen Computertomographie und die Ergebnisse bei Patienten mit Wake-up-Stroke sollten gesondert betrachtet werden, um den Einfluss anderer, im Verlauf auftretender, Schlaganfallzeichen in der CCT auf die Ergebnisse des Prototyps zu messen.

Eine weitere Hypothese dieser Studie lautet folgendermaßen: Je proximaler das verschlossene Gefäß und je größer dementsprechend der Gefäßdurchmesser und damit das hyperdense Gefäßzeichen, desto höher sind die Wahrscheinlichkeits-Scores des Prototyps. Daraus ergab sich die Fragestellung, ob bei Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen, welche laut Studien einen höheren NIHSS-Score aufweisen als Patienten mit distalen Gefäßverschlüssen, höhere Scores des Prototyps mit höheren NIHSS-Scores der Patienten einhergehen [29,30].

Da ein erhöhter Hämatokritwert zu einer Hyperdensität der Gefäße und somit zu falsch positiven hyperdensen Gefäßzeichen führen kann, sollte ebenfalls der Einfluss dieses Blutwerts auf die Ergebnisse des Prototyps betrachtet werden [51].

Abschließend galt es, die Anwendbarkeit des Prototyps im klinischen Alltag zu testen.

Es ergaben sich folgende Fragestellungen:

1.2.2.1 Das Erkennen von proximalen arteriellen Gefäßverschlüssen

1. Wie hoch ist die Rate der richtig positiven und falsch positiven Ergebnisse bei der Erkennung von hyperdensen Gefäßzeichen und welche Wahrscheinlichkeits-Scores gibt der Prototyp jeweils aus?
2. Wie unterscheiden sich die Ergebnisse abhängig vom verschlossenen Gefäß?
3. Wie unterscheiden sich die Ergebnisse abhängig vom verwendeten CT-Gerät?
4. Wie häufig markiert der Prototyp den kompletten Thrombus?
5. Wie häufig werden hyperdense Gefäßzeichen bei Patienten mit Wake-up-Stroke erkannt und mit welchen Wahrscheinlichkeits-Scores?
6. Wie häufig werden nonvaskuläre Strukturen erkannt und welcher Entität gehören sie an?

1.2.2.2 Ergebnisse der Kontrollgruppe

1. Wie hoch sind die Wahrscheinlichkeits-Scores der markierten Strukturen der gesunden Probanden?
2. Wie unterscheiden sich die ausgegebenen Wahrscheinlichkeits-Scores der Kontrollgruppe von denen des Patientenkollektivs?
3. Wie unterscheiden sich die Ergebnisse abhängig vom verwendeten CT-Gerät?
4. Wie viele der fünf möglichen Positionen für hyperdense Gefäßzeichen gibt der Prototyp aus, verglichen mit dem Patientenkollektiv?
5. Welche Strukturen werden fälschlicherweise erkannt?

1.2.2.3 Trennung der Patienten mit einem hyperdensen Gefäßzeichen von Patienten ohne einem hyperdensen Gefäßzeichen

1. Welcher Score-Threshold eignet sich am besten zur Trennung von Patienten mit oder ohne hyperdensem Gefäßzeichen?
2. Ab welchem Wahrscheinlichkeits-Score sollte eine Ärztin oder ein Arzt von dem Programm sofort gewarnt werden?

1.2.2.4 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem NIHSS-Score der Patienten

1. Hängt die Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores des hyperdensen Gefäßzeichens signifikant mit dem NIHSS-Score der Patienten zusammen?

1.2.2.5 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Durchführung der kranialen Computertomographie

1. Hängt die Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores des hyperdensen Gefäßzeichens signifikant mit dem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Durchführung der kranialen Computertomographie zusammen?

1.2.2.6 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Hämatokrit der Patienten

1. Inwiefern beeinflusst der Hämatokrit der Patienten die Fähigkeit des Prototyps, ein hyperdenses Gefäßzeichen zu erkennen und wie wirkt sich dieser auf den ausgegebenen Wahrscheinlichkeits-Score aus?

1.2.2.7 User Feasibility (Nutzerdurchführbarkeit)

1. Wie bedienungsfreundlich ist die Benutzeroberfläche des Prototyps in Bezug auf Verständlichkeit und Schnelligkeit?

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsdesign

Das Konzept der retrospektiv durchgeführten Studie beruht auf dem Vergleich eines Prototyps zur automatisierten Detektion von hyperdensen Gefäßzeichen in der CCT mit der Diagnose einer neuroradiologischen Assistenzärztin und der Dissertantin dieser Arbeit. Die neuroradiologische Assistenzärztin hat drei Jahre Erfahrung in der Befundung von Schädel-CT. Der Prototyp wurde in der Studie anhand der CCT Bilder von 81 Patienten mit intrakraniell Gefäßverschluss der hirnversorgenden Arterien und 135 Patienten einer Kontrollgruppe getestet. Alle Patienten- und Kontrollgruppendaten stammen aus dem Zeitraum zwischen dem 01.01.2019 und 19.05.2020. Alle Patientendaten wurden vor der Weiterbearbeitung anonymisiert.

Das positive Votum der Ethikkommission vom 26.05.2020 liegt vor und ist dieser Arbeit beigelegt (vgl. Kapitel 7.1).

2.2 Computertomographie

Die Testung des Prototyps erfolgte anhand von nativen kranialen CT Bildern, die am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Lübeck erstellt wurden. Durch einen Herstellerwechsel im Studienzeitraum bestand die Möglichkeit, die Genauigkeit des Programms an CT-Geräten mehrerer Hersteller bewerten zu können.

Für die Gruppe der Patienten mit Gefäßverschluss stammten 55 der 81 CCT aus dem SOMATOM Definition As+ der Firma Siemens Healthineers und 26 aus dem Philips IQon Spectral CT des UKSH in Lübeck. Die Verteilung der Untersuchungsdaten pro CT-Gerät ist *Tabelle 2* zu entnehmen. Die Bildaufnahme erfolgte kraniokaudal mit einer Spannung von 100 kV. Beide CT-Geräte können 128 Schichten pro Rotation aufnehmen, für die Bildanalyse wurden 1 mm dicke Schichten rekonstruiert. Die Auswertung der CT Bilder durch den Prototyp erfolgte für alle Bilder, unabhängig vom verwendeten CT-Gerät, in gleicher Fensterung (C (Center, engl. Zentrum) = 35 HU, W (Width, engl. Breite) = 80 HU).

CT-Geräte	Anzahl (%)	
	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv
SOMATOM Definition As+ (Siemens)	55 (67,9 %)	89 (65,9 %)
IQon Spectral CT (Philips)	26 (32,1 %)	46 (34,1 %)

Tabelle 2: Verteilung der Bilddaten pro jeweiligem verwendeten Computertomographiegerät.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten des UKSH in Lübeck, welche dort auf Grund der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls mittels einer mechanischen Thrombektomie behandelt wurden. Weitere Bedingung war ein proximaler Gefäßverschluss in der distalen A. carotis interna (dem Karotis T) oder im M1- oder M2-Segment der A. cerebri media. In folgender Auswertung sind mit Verschlüssen der ACI immer Verschlüsse im Bereich des Karotis T gemeint.

Für die Kontrollgruppe wurden unfallchirurgische Patienten, an denen eine computertomographische Bildgebung zum Ausschluss von Blutungen beispielsweise nach einem Sturz durchgeführt wurde, eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden native CCT Bilder mit schlechter Bildqualität, die beispielsweise verwackelt waren; Patienten mit intrakraniellen Blutungen; stattgehabte Untersuchungen mit Kontrastmittel und Verschlüsse des vertebrobasilären Stromgebiets.

2.4 Patientenkollektiv

2.4.1 Patienten mit intrakraniellen arteriellen Gefäßverschluss

Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung umfasste 53 Patienten mit einem M1-Verschluss (65,4 %), 17 Patienten mit einem M2-Verschluss (21 %) und 11 Patienten mit einem Karotis T-Verschluss (13,6 %). Bei 47 Patienten (58 %) befand sich der Gefäßverschluss in der linken Hirnhemisphäre, bei einem Patienten (1,2 %) waren beide Hemisphären betroffen.

Das mediane Alter der Patienten betrug 73 Jahre (Mittelwert: 69,48), der Interquartilsabstand 23 Jahre, und 44 Patienten (54,3 %) waren männlichen Geschlechts. Weitere demographische Daten sind *Tabelle 3* zu entnehmen.

Basisdaten	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv
Personen, Anzahl (%)	81 (100)	135 (100)
Alter, Jahre, Median (IQR)	73 (23)	52 (36,5)
Männliches Geschlecht, Anzahl (%)	44 (54,3)	85 (63)
Neuroradiologische Daten		
Betroffene Hemisphäre		
Links, Anzahl (%)	47 (58)	
Rechts, Anzahl (%)	33 (40,7)	
Beide, Anzahl (%)	1 (1,2)	
Betroffenes Gefäß		
Karotis T (ACI), Anzahl (%)	11 (13,6)	
ACM, Anzahl (%)	70 (86,4)	
M1, Anzahl (%)	53 (65,4)	
M2, Anzahl (%)	17 (21)	
Neurologische Daten		
NIHSS – Score, Median (IQR)	14 (12)	
Zeit von Symptombeginn* bis zur Bildgebung, Minuten, Median (IQR)	75 (47)	
Hämatologische Daten**		
Hämoglobin (Hb), g/dl, Median (IQR) ***		
Frauen	13,3 (1,9)	13,1 (2)
Männer	14,1 (2,15)	14,6 (2,15)
Hämatokrit (Hkt), %, Median (IQR) ****		
Frauen	39 (4,75)	38,4 (5,95)
Männer	41,6 (5,95)	42,6 (6,9)

IQR: engl. Interquartil range, Interquartilsabstand

*errechnet an den 37 Patienten, bei denen der Symptombeginn exakt bekannt war

** eingeschlossen, wenn eine Laboruntersuchung zum Zeitpunkt der CCT vorlag, bei 70 (Hb) bzw. 69 (Hkt) Patienten des Patientenkollektivs, bei 115 Patienten des Kontrollkollektivs

*** Referenzbereiche Hb: Frauen 11,8 – 15,8 g/dl, Männer 12,5 – 17,2 g/dl

**** Referenzbereiche Hkt: Frauen 35 – 45,5 %, Männer 37 – 49 %

Tabelle 3: Allgemeine Daten aller eingeschlossenen Patienten.

2.4.2 Kontrollgruppe

Die CCT der Kontrollgruppe stammten von 135 Patienten, 85 (63 %) davon waren männlichen Geschlechts. Das mediane Alter der Kontrollpersonen betrug 52 Jahre (Mittelwert: 52,23) und der Interquartilsabstand lag bei 36,5 Jahren. Weitere demographische Daten sind *Tabelle 3* zu entnehmen.

2.5 Datenerhebung

Alle Patientendaten wurden dem ORBIS-RIS System des UKSH Lübeck entnommen. Die klinischen Parameter entstammten neurologischen Arztbriefen beziehungsweise den Verlegungsbriefen der neurologischen Notaufnahme des UKSH Lübeck. Die computertomographischen Bilder wurden erst dem im UKSH Lübeck verwendeten IMPAX PACS System entnommen, dann anonymisiert und mit Vergabe einer Studien-ID weiterverarbeitet. Das IMPAX PACS (Afga Healthcare, Bonn) ist ein mit dem ORBIS-RIS kommunizierendes Programm, welches im Klinikalltag zur Befundung der Bilddaten verwendet wird.

In den anschließenden Abschnitten soll erläutert werden, wie genau die Daten der Studie erhoben und daraufhin weiterverarbeitet wurden.

2.5.1 Bildgebung

Alle einbezogenen Daten für die Patienten mit proximalem Gefäßverschluss stammten von Patienten, die zwischen dem 01.01.2019 und 19.05.2020 im UKSH Lübeck auf Grund eines akuten ischämischen Schlaganfalls thrombektomiert wurden. In der Kontrollgruppe wurden CCT des SOMATOM Definition As+, erstellt vom 01.01.2019 bis 01.04.2019, und CCT des IQon Spectral CT, erstellt zwischen dem 01.01.2020 und 01.03.2020, mit einbezogen. Diese stammten von Patienten, bei welchen ein CCT zum Ausschluss einer Blutung nach Unfällen angeordnet wurde. Zur Auswertung der Bilddaten wurde von der weiter oben erwähnten neuroradiologischen Assistenzärztin für jeden Patienten die Lokalisation des hyperdensen Gefäßzeichens in Bezug auf Gefäß und Gehirnseite sowie für Patienten- und Kontrollgruppe der verwendete CT-Scanner erhoben. Um eine korrekte Interpretation einer Hyperdensität als hyperdenses Gefäßzeichen zu gewährleisten, wurden die jeweiligen CT-Angiographiebefunde der Patienten zur Lokalisation des Gefäßverschlusses verwendet. Diese Daten wurden anschließend der Dissertantin dieser

Arbeit übergeben. Alle weiteren Daten dieser Arbeit wurden durch die Dissertantin erhoben und statistisch ausgewertet.

Folgende Parameter wurden für die Auswertung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall erhoben:

- Betroffenes Gefäß (Karotis T (ACI)/ M1/ M2)
- Betroffene Hirnhemisphäre (links/rechts)
- Verwendeter CT-Scanner (SOMATOM Definition As+ (Siemens)/ IQon Spectral CT (Philips))

Folgende Parameter wurden für die Auswertung bei Patienten der Kontrollgruppe erhoben:

- Verwendeter CT-Scanner (SOMATOM Definition As+ (Siemens)/ IQon Spectral CT (Philips))

2.5.2 Auswertung durch den Prototyp zur automatisierten Detektion hyperdenser Gefäßzeichen

Für die Auswertung der Ausgabe des Prototyps verglich die Dissertantin dieser Arbeit die durch den Prototyp markierten Kandidaten mit den zuvor erhobenen Variablen der Bilddaten der nativen CCT. Dafür wurde die Lokalisation der durch den Prototyp markierten Struktur, also das Gefäß und die Gehirnseite verwendet. Anhand dieser Informationen konnte dann für jeden vom Prototyp ausgegebenen Kandidaten entschieden werden, ob und an welcher Stelle das hyperdense Gefäßzeichen korrekt erkannt oder fälschlicherweise erkannt wurde sowie, ob es im kompletten Verlauf verfolgt wurde. Auch für die gesunden Personen (Kontrollgruppe) konnte mit der Annahme, dass kein Verschluss vorhanden war, die Lokalisationen der fälschlicherweise ausgegebenen Kandidaten festgehalten werden.

Folgende Parameter wurden für die Auswertung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall erhoben:

Für jeden Kandidaten 1 – 5:

- Detektion des hyperdensen Gefäßzeichens (korrekt erkannt/nicht korrekt erkannt)
- Die durch den Prototyp markierte Hirnstruktur, bei Gefäßen der Gefäßname (Karotis T (ACI)/ M1/ M2)

- Die von der Markierung betroffene Großhirnhemisphäre (links/rechts)
- Vollständiges Erfassen des hyperdensen Gefäßzeichens (ja/nein)

2.5.3 Klinisch – neurologische Parameter

Für alle Patienten mit Gefäßverschluss wurde in den Arztbriefen der neurologischen Stationen des UKSH Lübeck und den Verlegungsbriefen der Notaufnahme des Klinikums der klinische Verlauf bis zur Anforderung der CCT eruiert. Als Parameter wurden hier der NIHSS-Score bei Aufnahme der Patienten und die Zeit bis zur CCT gewählt. Dabei wurde unterteilt in Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Symptombeginns bekannt war (durch Eigen- oder Fremdanamnese) und solche, bei denen dieser Zeitpunkt unbekannt war. Letztere Gruppe wurde weiterhin noch auf das Vorliegen eines Wake-up-Stroke untersucht.

Für die Kontrollgruppe lagen diese Werte nicht vor, da diese nur bei dem Verdacht auf eine neurologische Symptomatik erhoben werden.

Folgende Parameter wurden für die Auswertung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall erhoben:

- NIHSS-Score
- Zeitpunkt des Symptombeginns
- Wake-up-Stroke (ja/nein)

2.5.4 Hämatologische Parameter

Sowohl der Hämoglobinwert, als auch der Hämatokrit der Patienten- und Kontrollgruppe konnten den Laborbefunden der elektronischen Patientenakte entnommen werden. Es wurden nur direkt vor Durchführung der CCT gemessene Blutwerte inkludiert.

Folgende Parameter wurden für die Auswertung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall sowie für die Kontrollgruppe erhoben:

- Hämoglobinwert (g/dl)
- Hämatokrit (%)

2.5.5 Erhebung der Benutzerfreundlichkeit des Prototyps

Zur Testung der Handhabung des Prototyps wurden mehrere Parameter erhoben. Zum einen wurde durch die Dissertantin dieser Arbeit ein Fragebogen zur Bedienbarkeit entworfen (siehe Kapitel 7.2). Der Fragebogen wurde zehn Ärztinnen (2) und Ärzten (8) mit unterschiedlicher Erfahrung in der Neuroradiologie vorgelegt. Ihnen wurde allen anhand desselben Patienten mit hyperdensem Gefäßzeichen erklärt, welche Funktion der Prototyp innehat und wie dieser angewandt wird. Ein Bildausschnitt der Ausgabe dieses Patienten im Prototyp ist in *Abbildung 7* des Kapitels 1.2.1 zu finden. Der Fragebogen beinhaltete sieben Fragen zu den Themen einfache Bedienbarkeit, Schnelligkeit, Design der Benutzeroberfläche und Anwendungsbereiche. Diese orientierten sich an von Park et al. entworfenen Kriterien für die Testung der Benutzererfahrung von neuen Anwendungen und Programmen [88]. Außerdem wurde für je zehn Personen des Patienten- sowie Kontrollkollektivs die Zeit vom Öffnen des Prototyps bis zur Ausgabe der detektierten Kandidaten erhoben.

Folgende Parameter wurden für die Auswertung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall sowie für die Kontrollgruppe erhoben:

- Fragebogen zur Benutzerfreundlichkeit (siehe Kapitel 7.2)
- Dauer der Auswertung (Minuten)

2.6 Statistische Auswertung

Im Anschluss an die Erhebung der Daten erfolgte die statistische Auswertung mithilfe des Programms SPSS Statistics (Version 27.0.0.0, IBM, Illinois, USA 2020). Statistische Zusammenhänge wurden anhand des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson überprüft. Ein Korrelationskoeffizient von $r \geq 0,1$ galt in dieser Arbeit nach Cohen et al. als schwache Korrelation, zwischen $0,3 \geq r < 0,5$ als moderat und $\geq 0,5$ als stark [18]. Das festgelegte Signifikanzniveau dieser Arbeit lag bei $p < 0,05$. Am Institut für Medizinische Biometrie und Statistik wurde eine biometrische Beratung im Umfang von circa zwei Stunden in Anspruch genommen. Das weitere statistische Vorgehen soll in folgenden Unterpunkten für die einzelnen Fragestellungen erläutert werden.

2.6.1 Das Erkennen von proximalen arteriellen Gefäßverschlüssen

Die Darstellung der Häufigkeiten in Bezug auf ein korrektes Erkennen der hyperdensen Gefäßzeichen in den Kandidaten 1 – 5 des Prototyps erfolgte deskriptiv anhand der Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima. Auch die spezielleren Fragestellungen zu kompletten Markierungen des jeweiligen Thrombus, Unterscheidungen zwischen Wake-up-Stroke und nicht-Wake-up-Stroke sowie falsch markierten Hirnstrukturen wurden mithilfe deskriptiver Statistiken beantwortet. In weiteren Analysen zu den Unterschieden zwischen den vom Prototypen ausgegebenen Wahrscheinlichkeits-Scores abhängig vom betroffenen Gefäß und verwendetem CT-Gerät wurden Signifikanztests durchgeführt. Dafür verwendete man den t-Test sowie bei mehr als zwei Variablen eine einfaktorische ANOVA. Bei nicht gegebener Normalverteilung im Shapiro Wilk Test wurde bei zwei Variablen der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Falls die jeweiligen Datensätze im Levene-Test weiterhin keine Varianzhomogenität aufwiesen, wurde das Signifikanzniveau durch den robusteren Welch-Test errechnet. Die Verteilungen der Wahrscheinlichkeits-Scores in den verschiedenen Gruppen wurden hier sowie in den Auswertungen anschließender Kapitel weiterhin durch Boxplots visualisiert.

2.6.2 Ergebnisse der Kontrollgruppe

Der Annahme folgend, dass keine der Markierungen des Prototyps in der Kontrollgruppe korrekt ist, wurden in diesem Unterpunkt wieder die Wahrscheinlichkeits-Scores der jeweiligen Kandidaten deskriptiv analysiert sowie die Häufigkeiten der markierten Strukturen untersucht.

Die Unterschiede zwischen den CT-Geräten wurden anhand von Signifikanztests, wie in Kapitel 2.6.1 beschrieben, errechnet. Es wurde außerdem davon ausgegangen, dass die Wahrscheinlichkeits-Scores in der Kontrollgruppe im Mittel niedriger sein würden als im Patientenkollektiv. Aus diesem Grund hat man berechnet, wie oft der Prototyp weniger als die fünf möglichen Kandidaten gefunden hat und dies mit dem Patientenkollektiv verglichen.

2.6.3 Trennung der Patienten mit einem hyperdensen Gefäßzeichen von Patienten ohne einem hyperdensen Gefäßzeichen

Weiterhin erfolgten zur Berechnung eines Threshold-Scores für die Annahme eines hyperdensen Gefäßzeichens mehrere ROC-Analysen. Dabei wurden die Area under the curve (AUC) als Maß für die Güte eines Tests, das 95 %-Konfidenzintervall und das Signifikanzniveau bestimmt. Der Threshold errechnete sich mithilfe des Youden-Index (Sensitivität + Spezifität -1). Zu allen Berechnungen wurde eine ROC-Kurve erstellt. Um die diagnostischen Gütekriterien unter bestimmten Bedingungen zu analysieren, errechnete man für ausgewählte Spezifitäten und Sensitivitäten den dazu gehörigen positiv prädiktiven Wert, negativ prädiktiven Wert, die falsch Positive Rate und die falsch Negative Rate.

2.6.4 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem NIHSS-Score der Patienten

Für die Frage, ob ein hoher NIHSS-Score mit einem hohen Wahrscheinlichkeits-Score des Prototyps einhergeht, errechnete man den Korrelationskoeffizienten r nach Pearson und trug die Werte gegeneinander in einem Streudiagramm auf.

2.6.5 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Durchführung der kranialen Computertomographie

Auch für die Abhängigkeit des Wahrscheinlichkeits-Scores des Prototyps von der Zeit, die vom Symptombeginn bis zur Bildgebung verstrichen ist, wurde eine Pearson Korrelation durchgeführt. Weitere Berechnungen zu unterschiedlichen Zeitfenstern wurden mit Mitteln der deskriptiven Statistik angestellt.

2.6.6 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Hämatokrit der Patienten

Zusammenhänge zwischen dem Hämatokritwert der Patienten und dem Wahrscheinlichkeits-Score des Prototyps wurden durch eine Pearson Korrelation ermittelt und in einem Streudiagramm aufgezeichnet. Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Bezug auf ein korrektes oder nicht korrektes Erkennen der hyperdensen Gefäßzeichen abhängig vom Hämatokrit konnten durch Boxplots dargestellt und anhand von Signifikanztests (siehe Kapitel 2.6.1) gemessen werden.

2.6.7 User Feasibility

Die Auswertung des Fragebogens zur Benutzerfreundlichkeit erfolgte deskriptiv. Besonders relevante Ergebnisse wurden in Form von Kreisdiagrammen abgebildet. Die gemessene Zeit für die Auswertung eines CCT Bildes wurde deskriptiv beschrieben und Unterschiede zwischen dem Patienten- und Kontrollkollektiv durch Signifikanztests berechnet (siehe Kapitel 2.6.1).

3 Ergebnisse

3.1 Das Erkennen von proximalen arteriellen Gefäßverschlüssen

3.1.1 Wie hoch ist die Rate der richtig positiven und falsch positiven Ergebnisse bei der Detektion hyperdense Gefäßzeichen und welche Wahrscheinlichkeits-Scores gibt der Prototyp jeweils aus?

Insgesamt wurden im Patientenkollektiv 81 CCT Untersuchungen ausgewertet. In jedem dieser Bilddatensätze waren hyperdense Gefäßzeichen zu sehen. Zur Auswertung gehörte die Ausgabe von fünf markierten Kandidaten für mögliche hyperdense Gefäßzeichen, wobei von eins bis fünf der Wahrscheinlichkeit nach absteigend sortiert wurde. Das Programm erkannte beim ersten Kandidaten 58 (71,6%) der Gefäßzeichen korrekt und 23 (28,4%) Gefäßzeichen nicht korrekt. Von diesen 23 nicht erkannten Gefäßzeichen wurden 3 mit dem zweiten Kandidaten, 6 mit dem dritten Kandidaten, 3 mit dem vierten Kandidaten und 3 mit dem fünften Kandidaten erstmalig erkannt. *Abbildung 8* zeigt Beispiele für durch den Prototyp korrekt erkannte hyperdense Gefäßzeichen. Die prozentuale Verteilung für die einzelnen Kandidaten ist in *Abbildung 9* visualisiert. Insgesamt wurden 73 hyperdense Gefäßzeichen (90,1%) korrekt erkannt und 8 (9,9%) nicht erkannt. Teilweise markierte das Programm bei Patienten das hyperdense Gefäßzeichen mehrfach in verschiedenen Kandidaten. So gab es beispielsweise beim zweiten Kandidaten 9 Richtige und 72 Falsche, von den 9 wurden jedoch bereits 6 schon im ersten Kandidaten korrekt markiert und die restlichen 3 galten somit als „neue“ Richtige.

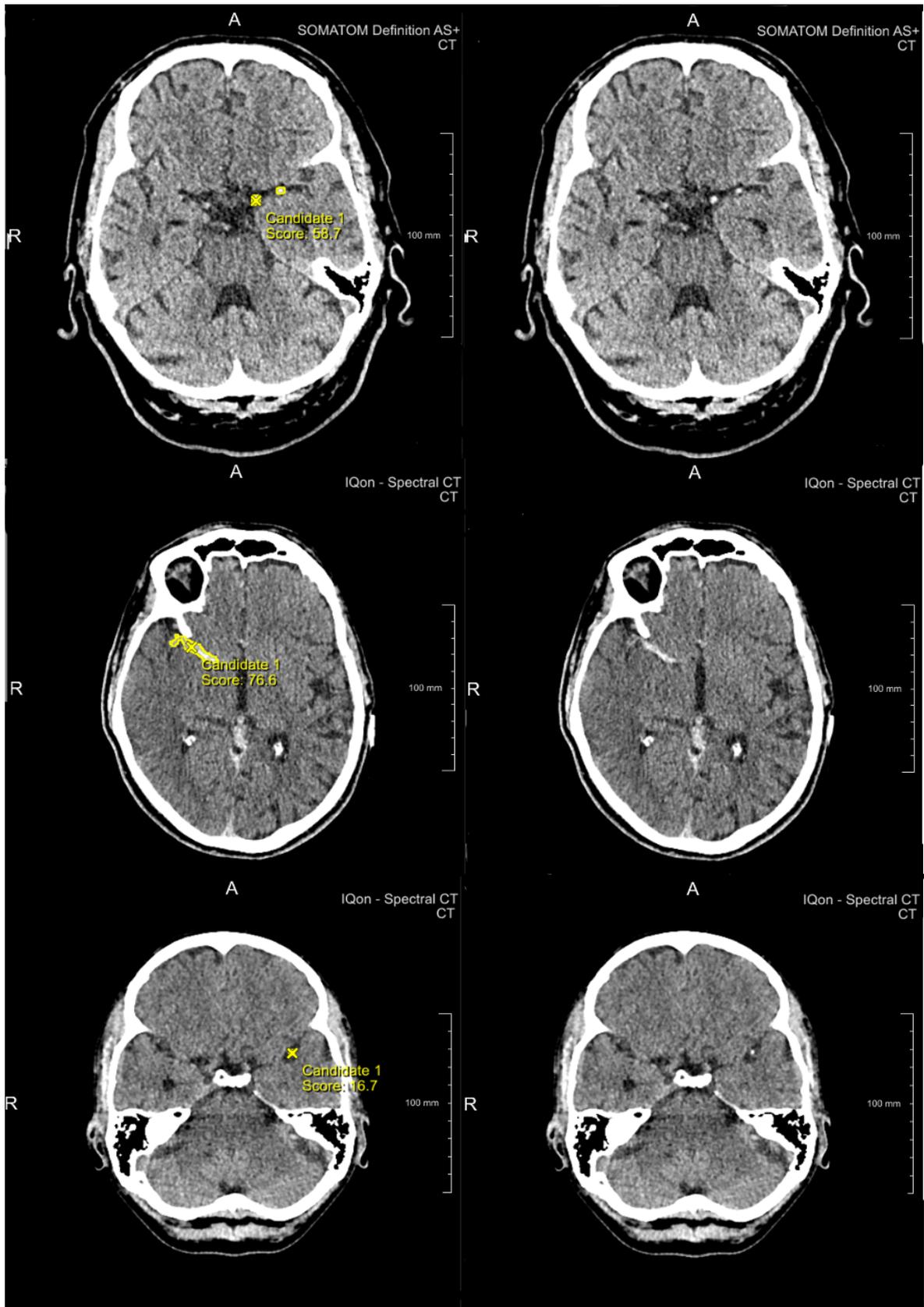


Abbildung 8: Beispiele für korrekt markierte hyperdense Gefäßzeichen mit den jeweiligen Scores. Die proximalen Verschlüsse liegen im Karotis T der ACI (oben), dem M1-Abschnitt der ACM (Mitte) und in der M2-ACM (unten), links sind die markierten CCT und rechts die originalen, nativen CCT zu sehen.

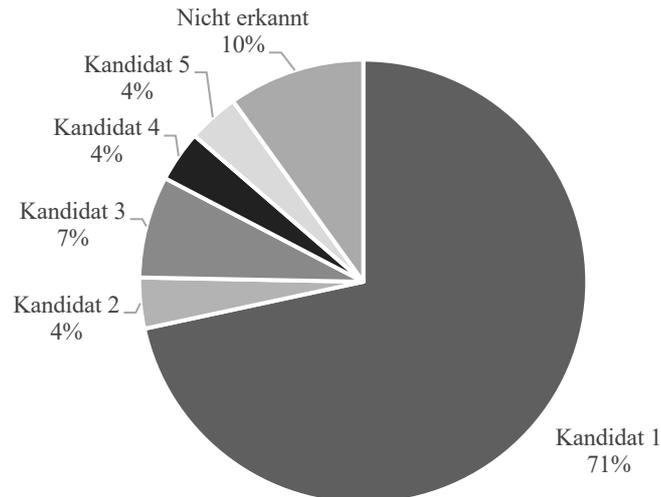


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der erstmalig korrekt detektierten hyperdensen Gefäßzeichen der 81 Patienten in Bezug auf die fünf möglichen Kandidaten.

Für die Auswertung der Wahrscheinlichkeits-Scores des Prototyps lag der Fokus zuerst auf dem ersten Kandidaten. Die Scores der 58 richtig erkannten CCT des ersten Kandidaten hatten einen Mittelwert von 48,94 von 100 und einen Median von 52,85. Der Maximalwert lag bei 81,4 und der Minimalwert bei 7,5. Der Mittelwert der 23 falsch Erkannten des ersten Kandidaten lag bei 17,13 und der Median bei 15,3. Das Maximum der falsch Erkannten betrug 37,2 und das Minimum 0,8. Die Verteilung der Scores ist *Abbildung 10* zu entnehmen. Die Mittelwerte der korrekt und falsch Erkannten unterschieden sich signifikant (Welch-Test $t(75,665) = 9,561$; $p < 0,001$).

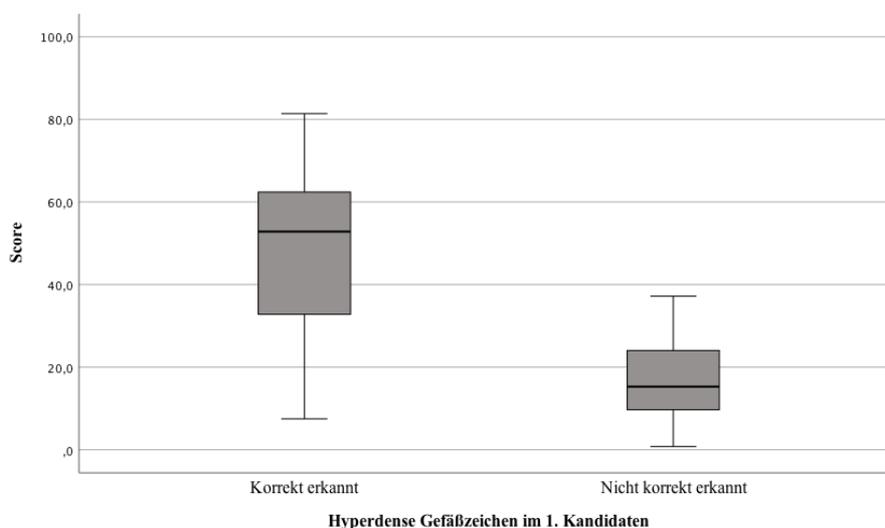


Abbildung 10: Verteilung der Wahrscheinlichkeits-Scores aller im ersten Kandidaten korrekt (links) und nicht korrekt (rechts) erkannten Gefäßzeichen.

Wurden die Wahrscheinlichkeits-Scores aller Kandidaten verglichen und alle korrekt detektierten Gefäßzeichen, ungeachtet ob bei einem vorherigen Kandidaten schon erkannt, allen Falschen gegenübergestellt, ergab sich für alle Richtigen ein Mittelwert von 36,2, ein Median von 33,05 und für alle Falschen ein Mittelwert von 7,64 sowie ein Median von 4,15. Das Maximum der Richtigen lag dann bei 81,4 und das der Falschen bei 37,2. In *Abbildung 11* ist die Verteilung der Scores aufgetragen. Der Vergleich der Mittelwerte aller richtig und falsch erkannten Kandidaten des Patientenkollektivs zeigte im Welch-Test einen signifikanten Unterschied. Der $t(94,6)$ -Wert des Welch-Tests betrug 10,538 mit einer Signifikanz von $p < 0,001$.

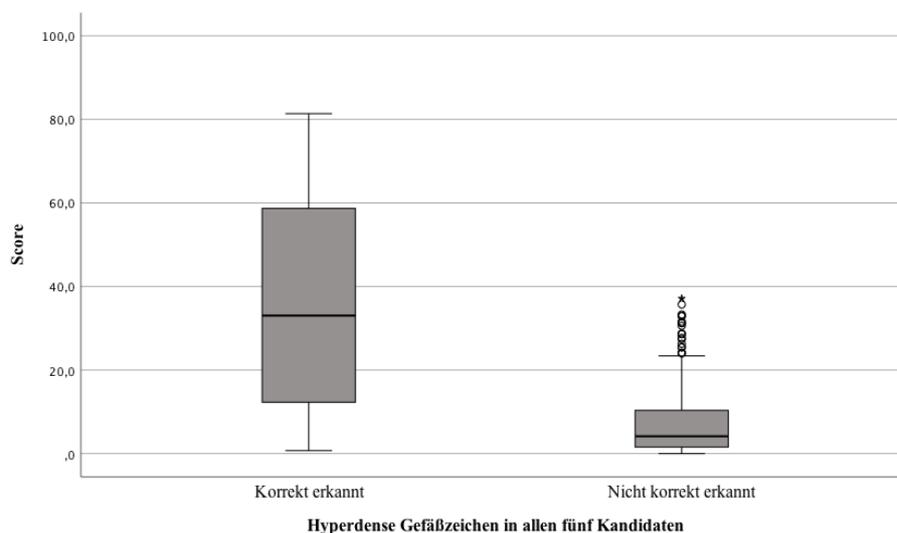


Abbildung 11: Wahrscheinlichkeits-Scores aller richtigen und falschen Markierungen des Prototyps.

3.1.2 *Wie unterscheiden sich die Ergebnisse abhängig vom verschlossenen Gefäß?*

Die Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Gefäßen erfolgte primär anhand des ersten Kandidaten. Es wurden ausschließlich CCT mit hyperdensen Gefäßzeichen in der M1-ACM, M2-ACM und im Karotis T verwendet. *Tabelle 4* zeigt die Ergebnisse der jeweiligen Gefäße. Des Weiteren sind die Maxima und Minima im folgenden Boxplot (*Abbildung 12*) aufgetragen. Zwischen den Mittelwerten der korrekt erkannten Gefäßzeichen der verschiedenen Gefäße des ersten Kandidaten bestand kein signifikanter Unterschied (Levene-Test $p = 0,963$; ANOVA $F(2,55) = 0,824$; $p = 0,444$).

Gefäße	M1		M2		Karotis T	
	Erkannt	Nicht erk.	Erkannt	Nicht erk.	Erkannt	Nicht erk.
Anzahl (%)	43 (81,1)	10 (18,9)	5 (29,4)	12 (70,6)	10 (90,9)	1 (9,1)
Mittelwert	49,57	15,32	38,18	18,06	51,63	24,1
Median	53	11,7	43,5	16,75	57,5	24,1
Anzahl gesamt (%)	53 (65,4)		17 (21)		11 (13,6)	

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der hyperdensen Gefäßzeichen des ersten Kandidaten in Bezug auf die betroffenen Gefäße. Abkürzung: erk. = erkannt.

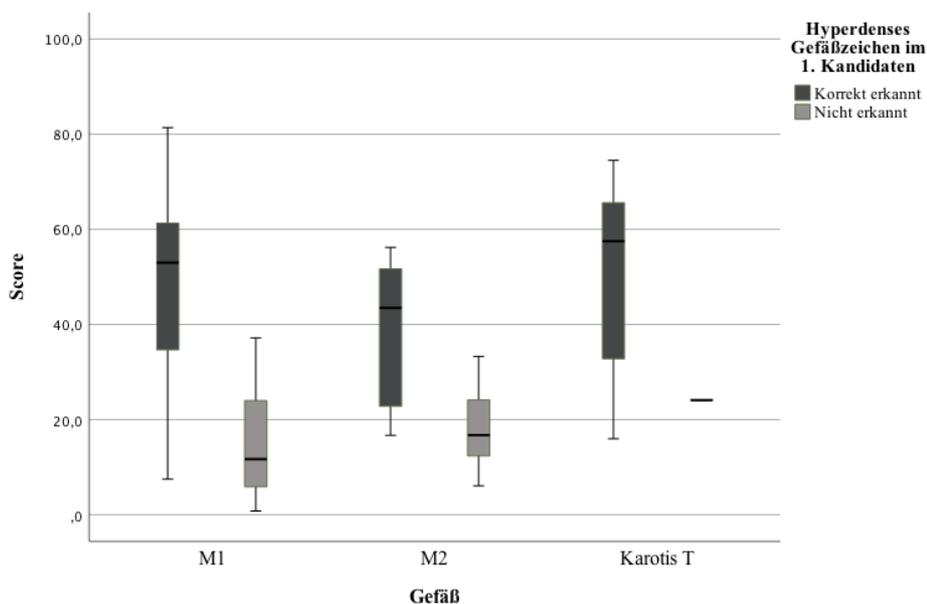
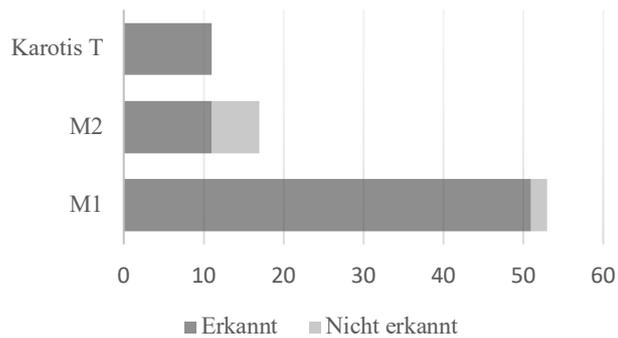


Abbildung 12: Verteilungen der Wahrscheinlichkeits-Scores der unterschiedlichen Gefäße im ersten Kandidaten, jeweils unterteilt nach korrekt und nicht korrekt erkannt.

Berücksichtigt man nun zusätzlich die 15 weiteren Patienten, deren hyperdense Gefäßzeichen erst in den Kandidaten 2 - 5 erkannt wurden, dann ergab sich, wie in *Abbildung 13* ersichtlich, insgesamt eine Trefferzahl von 51 (96,2%) bei M1-Verschlüssen, 11 (64,7%) bei M2-Verschlüssen und 11 (100%) bei Karotis T-Verschlüssen. Die Eckdaten der Wahrscheinlichkeits-Scores sind in *Tabelle 5* aufgeführt. Für diese Gruppe aller erstmalig richtig Erkannten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Scores der Gefäße festgestellt werden (Welch-Test $t(20,212) = 2,24$; $p = 0,017$).



	Gefäße		
	M1	M2	Karotis T
Anzahl (%)	51 (96,2%)	11 (64,7%)	11 (100%)
Mittelwert	42,66	23,82	48,03
Median	50,1	18,1	56,3
Minimum	0,7	1,8	12
Maximum	81,4	56,2	74,5

Abbildung 13 und Tabelle 5: Anzahl und deskriptive Statistik der korrekt erkannten hyperdensen Gefäßzeichen aller Kandidaten.

3.1.3 Wie unterscheiden sich die Ergebnisse abhängig vom verwendeten CT-Gerät?

Die für die Studie verwendeten Computertomographiegeräte waren das SOMATOM Definition As+ (Firma Siemens) und das IQon Spectral CT (Firma Philips). Von den 55 CCT der SOMATOM Definition As+ Gruppe hat das Programm 39 (70,9%) Gefäßzeichen im ersten Kandidaten richtig und 16 (29,1%) falsch erkannt. Der Mittelwert der korrekt Erkannten lag bei 53 und der Median betrug 54,5 (siehe *Abbildung 14*). Es wurden 82,4% (28) der M1-Verschlüsse, 25 % (3) der M2-Verschlüsse und 88,9% (8) der Karotis T-Verschlüsse korrekt erkannt. Von den 26 CCT der IQon Spectral CT Gruppe hat das Programm 19 (73,1%) im ersten Kandidaten richtig und 7 (26,9%) falsch erkannt. Der Mittelwert der korrekt Erkannten lag bei 40,62 und der Median bei 33,3. Richtig markiert waren außerdem 78,9% (15) der M1-Verschlüsse, 40% (2) der M2-Verschlüsse und 100% (2) der Karotis T-Verschlüsse. Das SOMATOM Definition As+ CT unterschied sich hier in den Wahrscheinlichkeits-Scores der korrekt Erkannten nicht signifikant vom IQon Spectral CT. Dies bewies der Welch-Test ($t(24,046) = 1,913; p = 0,068$).

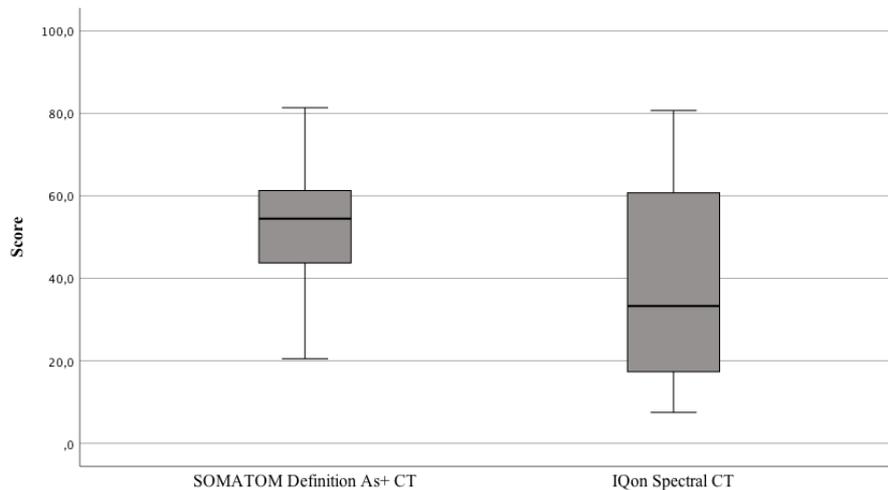


Abbildung 14: Verteilung der Wahrscheinlichkeits-Scores der richtig erkannten hyperdensen Gefäßzeichen des ersten Kandidaten abhängig vom verwendeten CT-Scanner.

Berücksichtigt man hier wieder die 15 Patienten, deren Gefäßzeichen erst in den Kandidaten 2 - 5 detektiert wurden, ergab sich eine Trefferzahl von 50 (90,9%) beim SOMATOM Definition As+ CT und 23 (88,5%) beim IQon Spectral CT. Die Ergebnisse der einzelnen Gefäße sind *Tabelle 6* zu entnehmen. Der Mittelwert der korrekt Erkannten lag beim SOMATOM Definition As+ CT bei 43,74 und der Median bei 50,9. Die Wahrscheinlichkeits-Scores der richtig erkannten Gefäßzeichen des IQon Spectral CT ergaben einen Mittelwert von 33,87 und einen Median von 21. Der Signifikanztest ergab auch hier keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Scores der korrekt erkannten hyperdensen Gefäßzeichen beider Geräte (Mann-Whitney-U Test: $U = 440,5$; $Z = -1,597$; $p = 0,11$).

	Gefäße					
	M1		M2		Karotis T	
	Siemens	Philips	Siemens	Philips	Siemens	Philips
Anzahl	34	19	12	5	9	2
Richtig erkannt (%)	32 (94,1%)	19 (100%)	9 (75%)	2 (40%)	9 (100%)	2 (100%)
Falsch erkannt (%)	2 (5,9%)	0 (0%)	3 (25%)	3 (60%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 6: Anzahl richtig und falsch erkannter Gefäßzeichen aller Kandidaten je nach Gefäß und CT-Gerät.

3.1.4 Wie häufig markiert der Prototyp den kompletten Thrombus?

Zu dieser Fragestellung wurde untersucht, ob das Programm in der Lage ist, einen Thrombus nicht nur korrekt zu erkennen, sondern ihn auch durch mehrere Schichten der CCT hindurch vollständig zu markieren. Dies wurde bei Unsicherheiten auch anhand der CT-Angiographie Befunde der Patienten abgeglichen. Von den 73 in allen Kandidaten erkannten Gefäßzeichen wurden 54 (74%) vollständig erfasst. Aus der Gruppe der 58 korrekt erkannten Gefäßzeichen des ersten Kandidaten wurden 48 (82,8%) vollständig markiert. Bei allen Übrigen wurde zwar an einer Stelle des hyperdensen Gefäßzeichens markiert, das komplette Gefäßzeichen wurde jedoch nicht umrahmt.

3.1.5 Wie häufig werden hyperdense Gefäßzeichen bei Patienten mit Wake-up- Strokes erkannt und mit welchen Wahrscheinlichkeits-Scores?

15 (18,5%) der 81 Patienten mit hyperdensen Gefäßzeichen erlitten einen Wake-up-Stroke. Von diesen 15 erkannte das Programm alle korrekt, 11 (73,3%) bereits mit dem ersten Kandidaten und die restlichen 4 in den Kandidaten 2 - 5. Der Mittelwert der Wahrscheinlichkeits-Scores der im ersten Kandidaten korrekt erkannten lag bei 48,94, der Median bei 48,2, das Minimum bei 21 und das Maximum bei 76,6. Als Vergleichskohorte dienten Patienten, bei denen die Zeit von Symptombeginn bis zur Durchführung der CCT unter zwei Stunden lag. Diese Voraussetzungen waren bei 29 Patienten gegeben. Der Zeitraum lag hier im Mittel bei 70,7 Minuten. In dieser Kohorte wurden 19 (65,5%) im ersten Kandidaten richtig markiert und 3 weitere in den Kandidaten 2 - 5 (10,3%). 7 (24,1%) hyperdense Gefäßzeichen wurden nicht erkannt. Der Mittelwert der Scores der im ersten Kandidaten korrekt Erkannten lag hier bei 47,87, die niedrigsten und höchsten Scores waren 7,5 beziehungsweise 80,7. Es errechnete sich im t-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Scores der korrekt Erkannten des ersten Kandidaten von Patienten mit Wake-up-Stroke und Patienten mit einem Symptomzeitraum unter zwei Stunden ($t(32) = -1,222, p = 0,231$).

3.1.6 Wie häufig werden nonvaskuläre Strukturen erkannt und welcher Entität gehören sie an?

Weiterhin bestand die Frage, wie häufig unter den nicht korrekt erkannten Gefäßzeichen andere Gefäße beziehungsweise andere nonvaskuläre Strukturen markiert werden und welche Strukturen besonders oft vorkommen. Insgesamt detektierte das Programm 229 Mal Gefäße ohne Thrombus und 83 Mal andere Hirnstrukturen. Es zeigte sich, dass beim Kandidaten Nr. 1 bei 20 (87%) der 23 nicht richtigen Markierungen andere Gefäße als hyperdense Gefäßzeichen gewählt wurden. Bei 3 (13%) Weiteren wurden andere Strukturen markiert. Das Maximum der Wahrscheinlichkeits-Scores lag bei diesen Strukturen bei 54,7 und das Minimum bei 2,2. Von den 72 Falschen des zweiten Kandidaten waren wiederum 59 (81,9%) andere Gefäße und 13 (18,1%) sonstige Strukturen. Die Zahl der markierten nonvaskulären Strukturen stieg im Verlauf der Kandidaten, sodass im dritten Kandidaten 25,4% aller falsch Markierten keine Gefäße darstellten, im Vierten 34,7% und im Fünften 32,4%. Die Mittelwerte der Scores dieser Strukturen nahmen von 16,03 im ersten Kandidaten bis zu 2,28 im fünften Kandidaten im Verlauf stetig ab. Zu den nonvaskulären Strukturen zählten hauptsächlich knöcherne Elemente des Schädels (Kandidat 1: 2 (66,7%); Kandidat 2: 8 (61,5%), Kandidat 3: 5 (27,8%), Kandidat 4: 11 (44%), Kandidat 5: 7 (29,2%)). Außerdem wurden parenchymale Strukturen des Gehirns und kleinere Gefäße detektiert, Beispiele dafür sind in *Abbildung 15* angefügt.

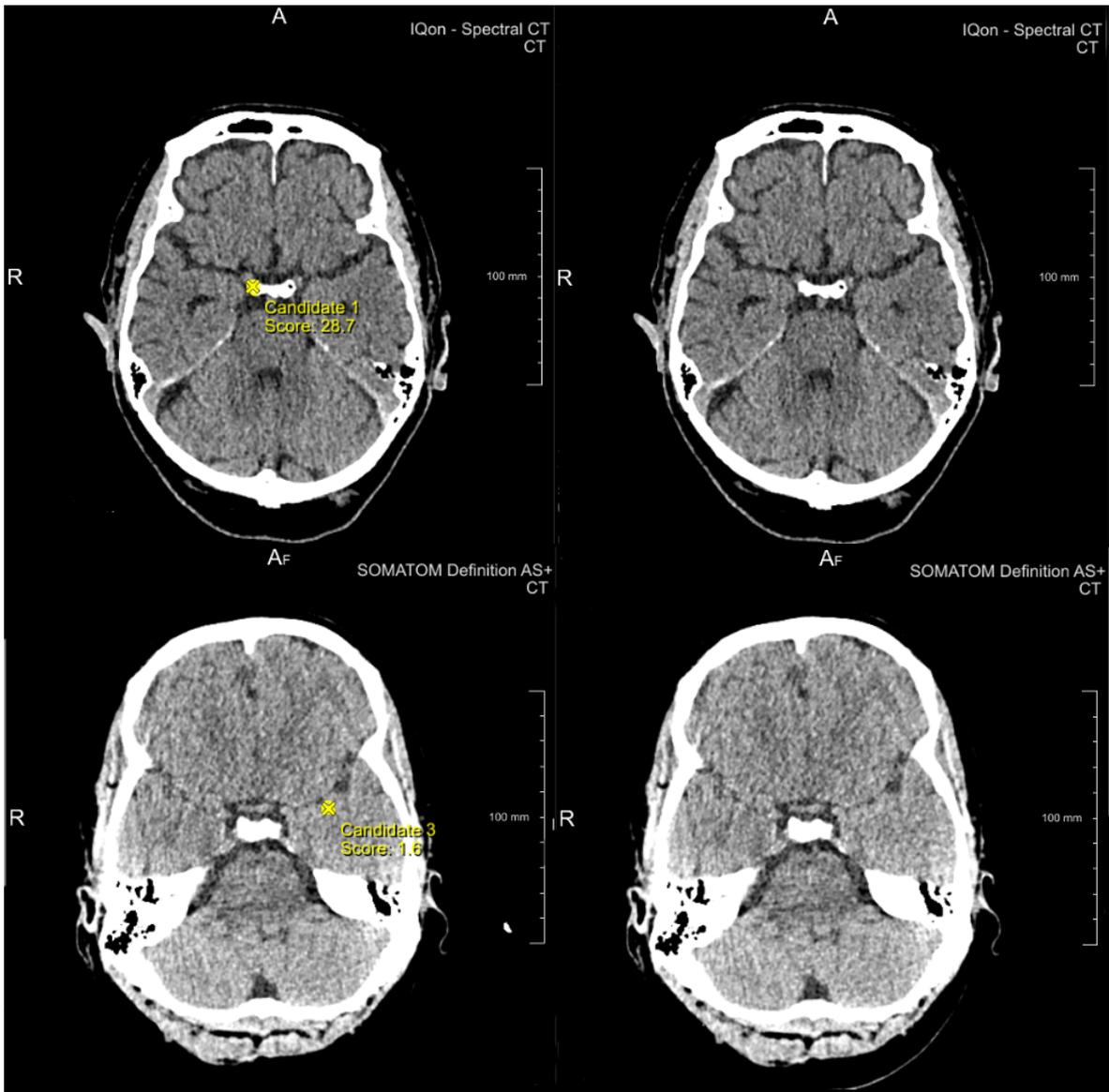


Abbildung 15: Fälschlich markierte Strukturen des Patientenkollektivs. Oben wurde eine knöcherne Struktur im ersten Kandidaten detektiert, unten eine Stelle des Hirnparenchyms im dritten Kandidaten.

3.2 Ergebnisse der Kontrollgruppe

3.2.1 Wie hoch sind die Wahrscheinlichkeits-Scores der markierten Strukturen der gesunden Probanden?

In die ersten Berechnungen der Kontrollgruppe wurde nur der erste Kandidat einbezogen. Der Mittelwert der 135 Patienten lag hier bei 14,2 und der Median bei 9,4. Der Minimalwert war 0,6 und der Maximalwert lag bei 46,2. Wurden die Wahrscheinlichkeits-Scores aller Kandidaten der Kontrollgruppe mit einbezogen, lag der Mittelwert bei 6,44 und der Median bei 3,05. Das Maximum blieb bei 46,2, das Minimum lag bei 0,1. In *Abbildung 16* sind die Häufigkeiten der Scores für die Kontrollgruppe visualisiert.

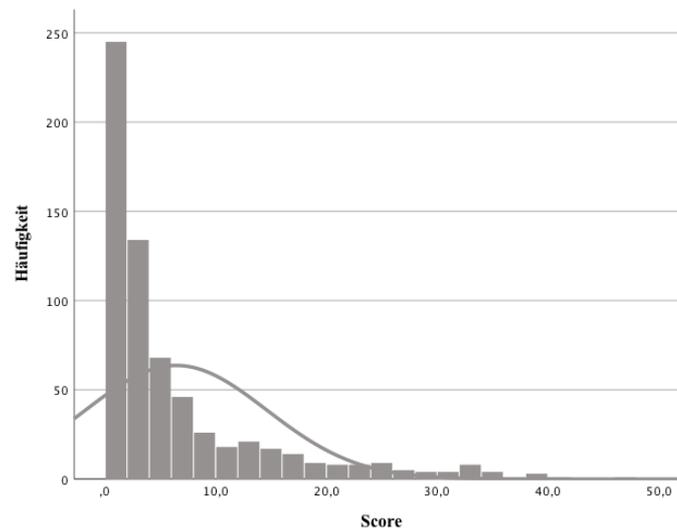


Abbildung 16: Verteilung der Wahrscheinlichkeits-Scores aller Kandidaten der Kontrollgruppe.

3.2.2 Wie unterscheiden sich die ausgegebenen Wahrscheinlichkeits-Scores der Kontrollgruppe von denen des Patientenkollektivs?

Für den Vergleich mit den Ergebnissen des Patientenkollektivs wurde ein Welch-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede zu ermitteln. Untersuchte man den Zusammenhang zu den richtig Erkannten des Patientenkollektivs, unterschieden sich die Wahrscheinlichkeits-Scores sowohl beim Vergleich des ersten Kandidaten (Welch-Test: $t(73,46) = 12,348$; $p < 0,001$) als auch bei allen Richtigen aller Kandidaten (Welch-Test: $t(91,582) = 11,071$; $p < 0,001$) signifikant voneinander. Vergleich man die Scores der Kontrollgruppe mit den Werten der falsch Erkannten des Patientenkollektivs, ergab sich

für die Scores des ersten Kandidaten kein signifikanter Unterschied (Mann-U-Whitney Test: $U = 1216,5$; $Z = -1,657$; $p = 0,098$), bei Einbeziehung aller Kandidaten jedoch schon (Mann-Whitney-U Test: $U = 90048,5$; $Z = -2,954$; $p = 0,003$). Folgende Boxplots (Abbildung 17) stellen die Scores des Kontrollkollektivs denen des Patientenkollektivs gegenüber.

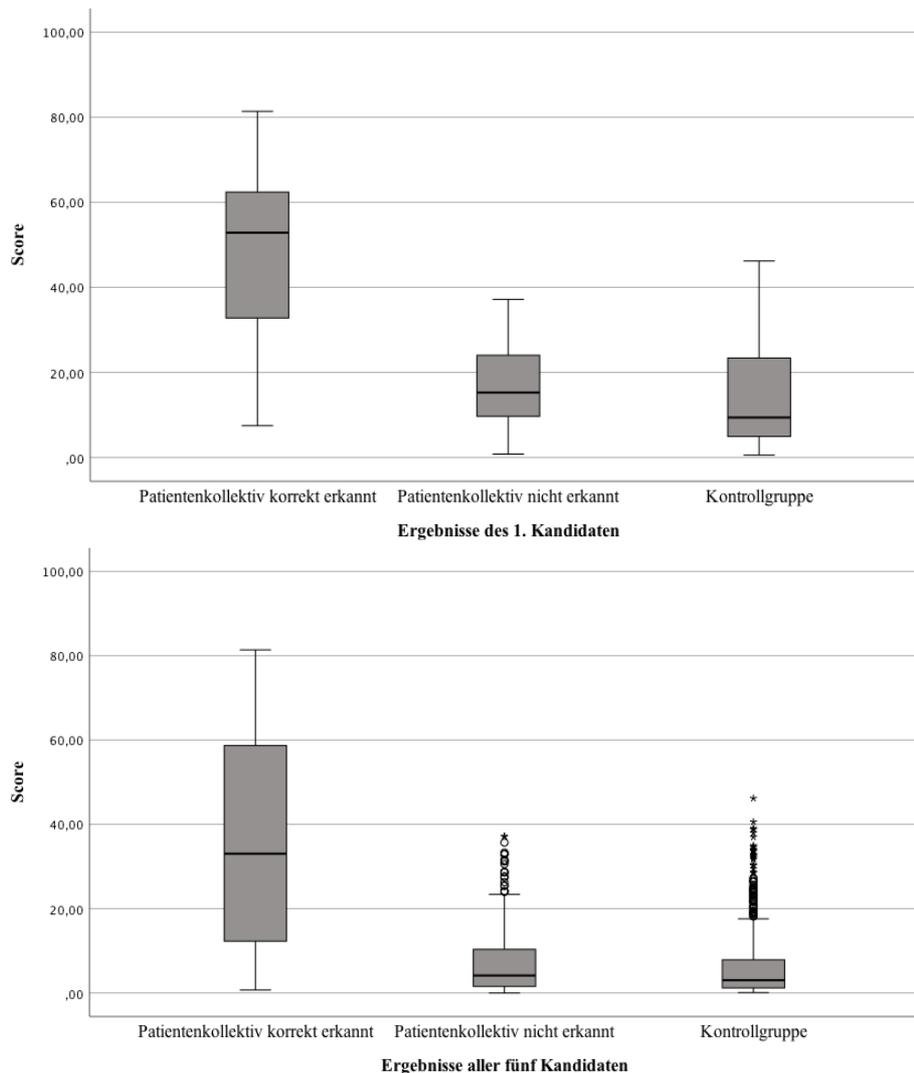


Abbildung 17: Wahrscheinlichkeits-Scores der Kontrollgruppe sowie des Patientenkollektivs sowohl für den ersten (oben), als auch für alle fünf Kandidaten gemeinsam (unten).

3.2.3 Wie unterscheiden sich Ergebnisse abhängig vom verwendeten CT-Gerät?

Im Vergleich der Wahrscheinlichkeits-Scores des SOMATOM Definition As+ (Siemens) und des IQon Spectral CT (Philips) errechnete das Programm für das SOMATOM Definition As+ CT im Schnitt höhere Werte als für das IQon Spectral CT. Die Eckpunkte

der Scores des ersten Kandidaten lassen sich *Tabelle 7* entnehmen. Der Mittelwert beziehungsweise Median für alle Kandidaten betrug 8,31 beziehungsweise 4,4 beim SOMATOM Definition AS+ CT und beim IQon Spectral CT 2,64 beziehungsweise 1,6. Das Maximum der Scores lag bei 46,2 (SOMATOM Definition As+ CT) und 25,5 (IQon Spectral CT), die Minima waren 0,2 respektive 0,1, siehe *Abbildung 18*. Weiterhin unterschieden sich die Scores beider CT-Geräte im ersten Kandidaten signifikant voneinander (Welch-Test $t(132,77) = 7,817$; $p < 0,001$), genauso wie bei der Ermittlung anhand aller Kandidaten (Mann-Whitney-U Test: $U = 30106,5$; $Z = -756$; $p < 0,001$).

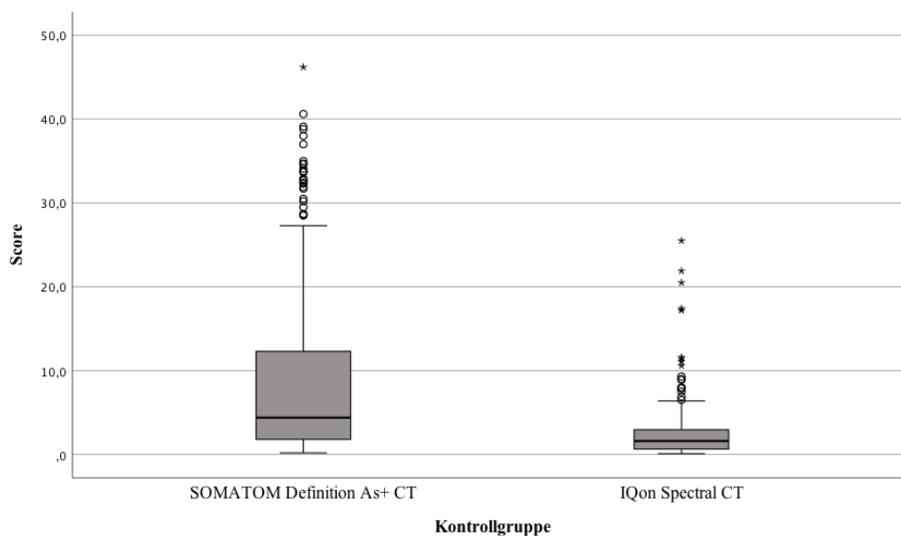


Abbildung 18: Vergleich der Wahrscheinlichkeits-Scores der verwendeten Computertomographen bei Betrachtung aller fünf Kandidaten der Kontrollgruppe.

	SOMATOM Definition As+ CT	IQon Spectral CT
Anzahl (%)	89 (65,9%)	46 (34,1%)
Mittelwert	18,18	6,48
Median	15,6	4,85
Minimum	1,4	0,6
Maximum	46,2	25,5

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der ausgegebenen Wahrscheinlichkeits-Scores des ersten Kandidaten der Kontrollgruppe für die betrachteten CT-Geräte.

3.2.4 Wie viele der fünf möglichen Positionen für hyperdense Gefäßzeichen gibt der Prototyp aus, verglichen mit dem Patientenkollektiv?

Teilweise hat das Programm weniger als fünf Kandidaten ausgegeben, wenn keine weiteren möglichen hyperdensen Gefäßzeichen gefunden wurden. Beim Patientenkollektiv dezimierte sich die Anzahl der Kandidaten bei zwei Patienten (2,5%) auf drei beziehungsweise vier ausgegebene Kandidaten, während in den CCT Bildern der Kontrollgruppe bei 12 Personen (8,9%) weniger als fünf Kandidaten markiert wurden. Fünf dieser CCT entstammen dem SOMATOM Definition As+ CT, also 5,6% der dieser Gruppe und 7 dem IQon Spectral CT, also 15,2% dieser CT Gruppe.

3.2.5 Welche Strukturen werden fälschlicherweise erkannt?

Insgesamt detektierte das Programm von den 135 Personen der Kontrollgruppe 654 Strukturen, in den meisten Fällen fünf pro Person, also fünf Kandidaten. Da keine Person einen ischämischen Schlaganfall und ein hyperdenses Gefäßzeichen hatte, galt jede Markierung als falsch. Betrachtete man die Verteilung der markierten Strukturen, wurde 254 (38,8%) Mal und damit am häufigsten das M1-Segment der A. cerebri media markiert. Die zweithäufigste Struktur war die Bifurkation der A. carotis interna mit 171 (26,1%) Markierungen und an dritter Stelle standen 156 (23,9%) Mal andere Hirnstrukturen, also keine Gefäße. Weitere detektierte Strukturen lassen sich *Abbildung 19* entnehmen, die drei häufigsten sind in *Abbildung 20* verbildlicht.

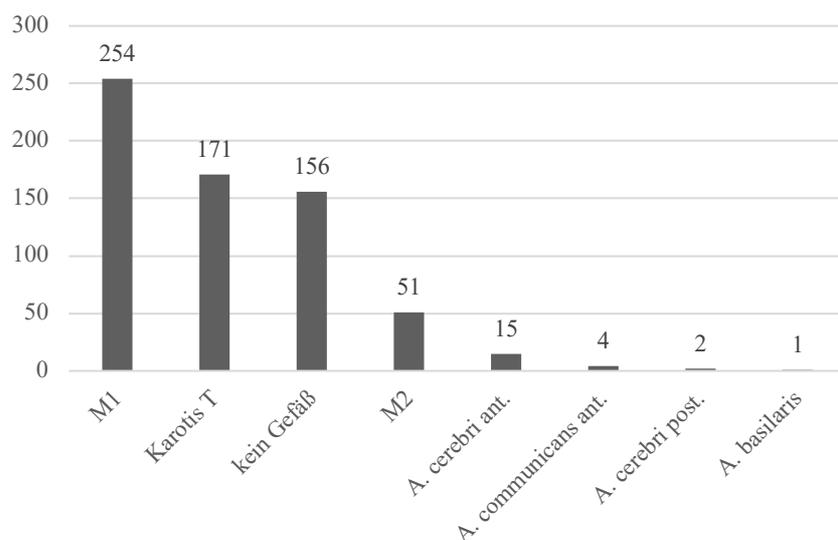


Abbildung 19: Verteilung der detektierten Strukturen aller Kandidaten der Kontrollgruppe. Abkürzungen: ant. = anterior, post. = posterior.

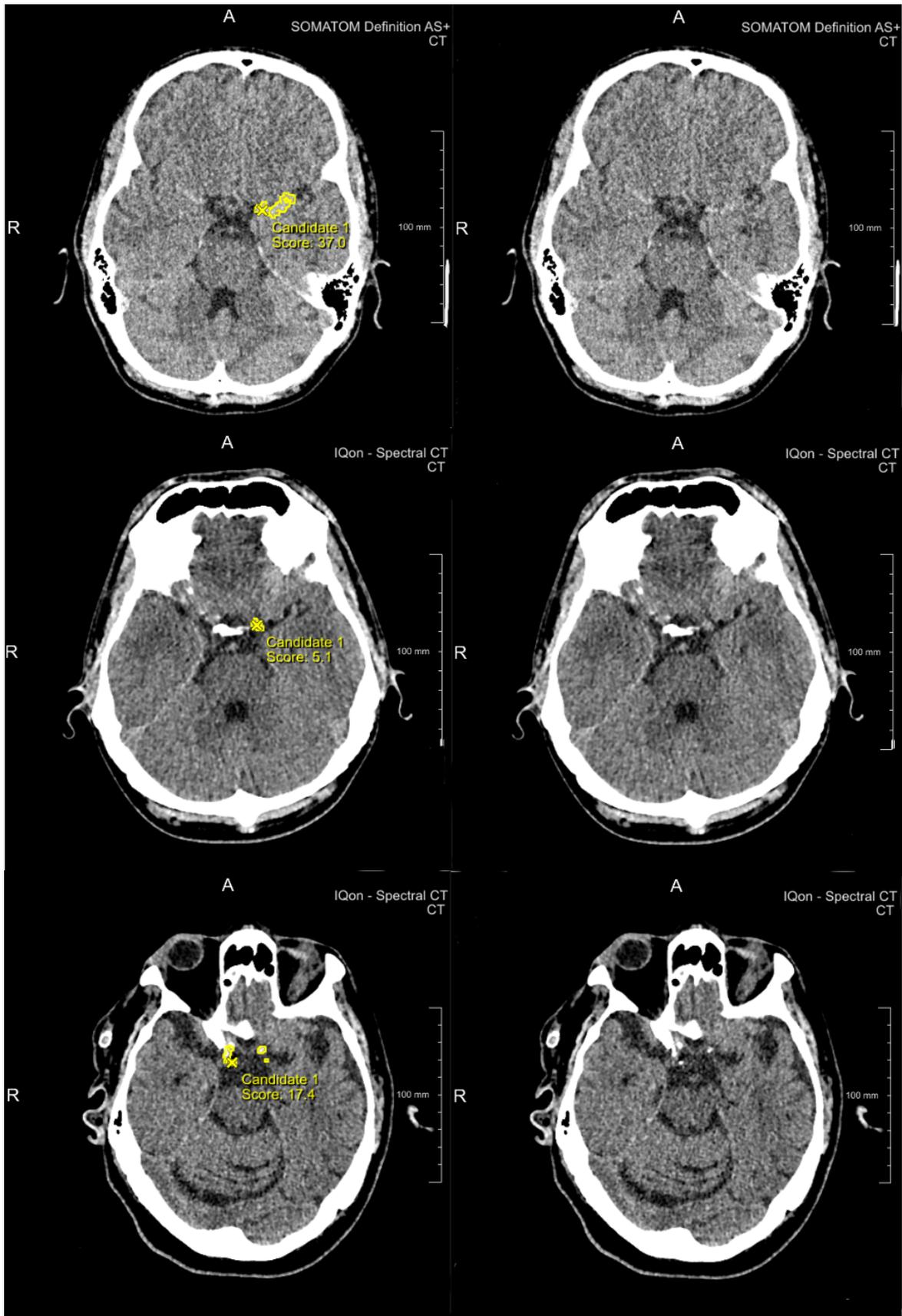


Abbildung 20: Am häufigsten markiert wurden in der Kontrollgruppe der M1-Abschnitt der ACM (oben), das Karotis T der ACI (Mitte) und andere Hirnstrukturen wie hier Knochen (unten).

3.3 Trennung der Patienten mit einem hyperdensen Gefäßzeichen von Patienten ohne einem hyperdensen Gefäßzeichen

3.3.1 Welcher Score-Threshold eignet sich am besten zur Trennung von Patienten mit oder ohne hyperdensem Gefäßzeichen?

Der nächste Schritt der Auswertung bestand darin, einen optimalen Wahrscheinlichkeits-Score zu berechnen, welcher mit hoher Sensitivität und Spezifität Patienten mit hyperdensem Gefäßzeichen von auf diese Pathologie bezogenen Gesunden trennt. Dafür wurden mehrere ROC-Analysen zur Grenzwertoptimierung durchgeführt.

Als erstes wurden die Scores aller richtig erkannten hyperdensen Gefäßzeichen in allen Kandidaten mit den Scores aller falschen Markierungen des Patientenkollektivs und allen Scores der Kontrollgruppe verglichen (ROC-Analyse 1). Insgesamt wurde 90 Mal ein hyperdenses Gefäßzeichen korrekt markiert, da bei manchen Patienten in mehreren Kandidaten der Thrombus an verschiedenen Stellen markiert wurde. Die Vergleichsgruppe bestand aus 966 Scores der falschen Markierungen des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe. In der ROC-Analyse ergab sich für diese Aufteilung als Maß der Güte eine Fläche unter der Kurve (AUC: engl. Area under the curve) von 0,857. Als optimaler Schwellenwert wurde mit dem Youden-Index ein Score von 15,9 mit einer Sensitivität von 73,3% und einer Spezifität von 86,6% bestimmt. Das Konfidenzintervall von 95% lag zwischen 0,809 und 0,905 bei einem Signifikanzniveau von $< 0,001$. Betrachtete man exklusiv Verschlüsse der ACI und M1-ACM, stieg die AUC auf 0,869, genauso wie die Sensitivität (75,3%) und Spezifität (87,3%) bei gleichem Threshold. Anschließend teilte man die Werte sowohl des Patientenkollektivs als auch der Kontrollgruppe nach den CT-Geräten auf, sodass eine Siemens-Gruppe (SOMATOM Definition As+ CT) und eine Philips-Gruppe (IQon Spectral CT) entstand.

Als weiterer Ansatz wurde in nächster Analyse nur jeweils ein Kandidat von jedem CCT-Datensatz der Patienten- und Kontrollgruppe eingeschlossen, um Verzerrungen zu vermeiden. Bei den mehrfach richtig markierten Gefäßzeichen verwendete man nur denjenigen Kandidaten, welcher am besten das Gefäßzeichen darstellte, für die Kontrollgruppe bezog man immer den ersten Kandidaten ein, die 8 nicht erkannten hyperdensen Gefäßzeichen wurden ausgeschlossen (ROC-Analyse 2). Die AUC der ROC-Kurve war hier 0,791; beim Siemens CT 0,817; beim Philips CT 0,779. Als bester Threshold errechnete sich ein Score von 39,4 mit einer Sensitivität beziehungsweise

Spezifität von 53,4 % beziehungsweise 98,5 %; der Threshold beim Siemens CT war ebenfalls 39,4; der des Philips CT war 11,9. Auch hier stiegen die AUC, die Sensitivität und Spezifität des Thresholds beim Herauslassen der M2-Verschlüsse. Alle Ergebnisse sind in *Tabelle 8* zu finden sowie in *Abbildung 21* graphisch dargestellt. In *Tabelle 9* sind die zu den optimalen Schwellenwerten zugehörigen Testgütekriterien aufgelistet.

	AUC	95 %- Konfi- denzintervall	Thres- hold	Sensiti- vität (%)	Spezifi- tät (%)	Signifi- kanz
		UG	OG			
ROC-Analyse 1						
ACI + M1	0,869	0,816	0,921	15,9	75,3	87,3 p < 0,001
Siemens	0,92	0,866	0,973	20,5	84,3	90,8 p < 0,001
Philips	0,825	0,738	0,911	4,7	73,1	78,6 p < 0,001
ACI+M1+M2	0,857	0,809	0,905	15,9	73,3	86,6 p < 0,001
Siemens	0,892	0,838	0,945	16,9	80,3	86,3 p < 0,001
Philips	0,831	0,75	0,911	4,4	75,9	77 p < 0,001
ROC-Analyse 2						
ACI + M1	0,827	0,751	0,903	35,6	62,9	95,6 p < 0,001
Siemens	0,881	0,803	0,959	35,6	75,6	93,3 p < 0,001
Philips	0,789	0,638	0,941	11,9	76,2	89,1 p < 0,001
ACI+M1+M2	0,791	0,717	0,864	39,4	53,4	98,5 p < 0,001
Siemens	0,817	0,732	0,902	39,4	62	97,8 p < 0,001
Philips	0,779	0,636	0,922	11,9	73,9	89,1 p < 0,001
UG: Untere Grenze						
OG: Obere Grenze						

Tabelle 8: Ergebnisse der ROC-Analysen 1 und 2, jeweils nach Gefäßen und weiter nach verwendetem CT-Gerät unterteilt.

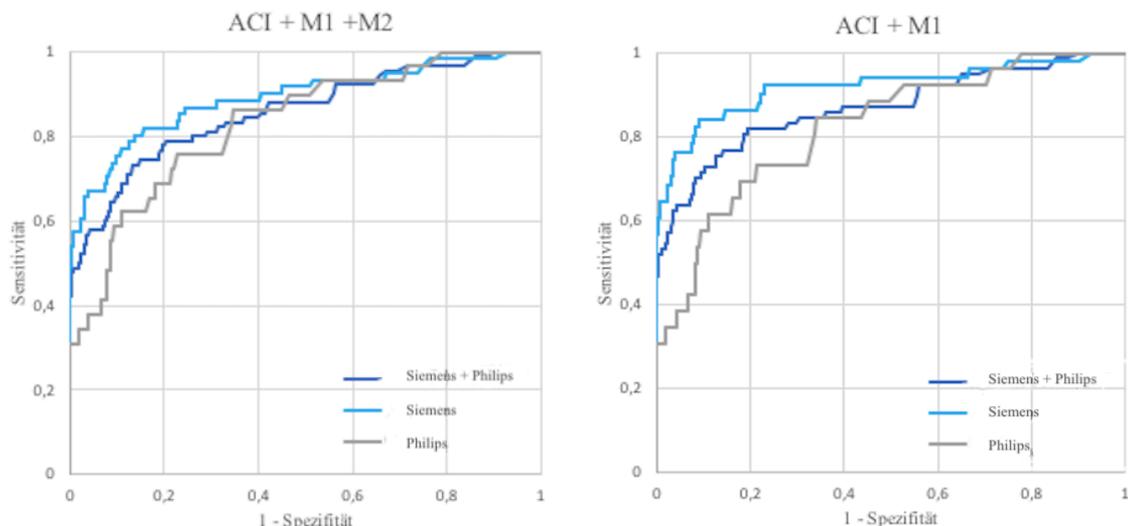


Abbildung 21, Teil 1: Visualisierung der ROC-Kurven des Grenzwertoptimierungsverfahrens für ROC-Analyse 1.

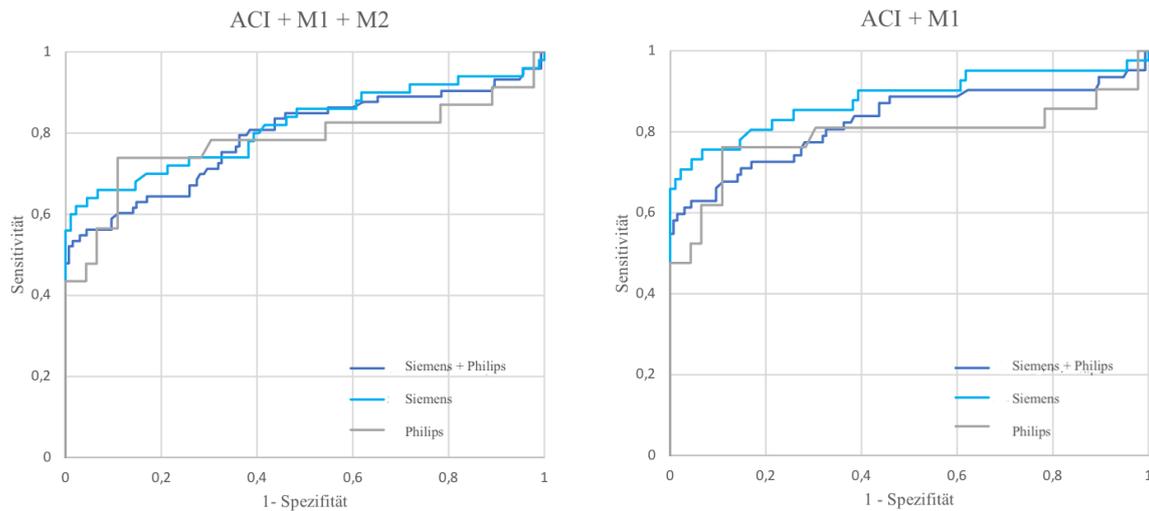


Abbildung 21, Teil 2: Visualisierung der ROC-Kurven des Grenzwertoptimierungsverfahrens für ROC-Analyse 2.

	Thresh- hold	Spez. (%)	Sens. (%)	PPW (%)	NPW (%)	FPR (%)	FNR (%)
ROC-Analyse 1							
ACI + M1	15,9	87,3	75,3	33,8	97,6	12,7	24,7
Siemens	20,5	90,8	84,3	43,7	98,6	9,2	15,7
Philips	4,7	78,6	73,1	23,1	97,1	21,4	26,9
ACI+M1+M2	15,9	86,6	73,3	33,8	97,2	13,4	26,7
Siemens	16,9	86,3	80,3	35,5	97,9	13,7	19,7
Philips	4,4	77	75,9	23,2	97,2	23	24,1
ROC-Analyse 2							
ACI + M1	35,6	95,6	62,9	86,8	84,9	4,4	37,1
Siemens	35,6	93,3	75,6	83,9	89,2	6,7	24,4
Philips	11,9	89,1	76,2	76,1	89,1	10,9	23,8
ACI+M1+M2	39,4	98,5	53,4	95,1	79,6	1,5	46,6
Siemens	39,4	97,8	62	94,1	82,1	2,2	38
Philips	11,9	89,1	73,9	77,2	87,2	10,9	26,1

Sens.: Sensitivität

Spez.: Spezifität

PPW: positiv prädiktiver Wert

NPW: negativ prädiktiver Wert

FPR: falsch Positiven Rate

FNR: falsch Negativen Rate

Tabelle 9: Auflistung der optimalen Schwellenwerte beider ROC-Analysen mit den jeweiligen Testgütekriterien.

3.3.2 Ab welchem Wahrscheinlichkeits-Score sollte eine Ärztin oder ein Arzt von dem Programm sofort gewarnt werden?

Für diese Fragestellung wurde berechnet, bei welchen Wahrscheinlichkeits-Scores die ROC-Analysen besonders hohe Sensitivitäten und Spezifitäten aufweisen. Dafür wurden jeweils die Scores betrachtet, bei denen die Sensitivität oder die Spezifität zwischen 90 - 100 % lag. Die erste ROC-Analyse erreichte eine 100%ige Spezifität bei einem Score von 47,1 und einer Sensitivität von 42,2%. Eine 100%ige Sensitivität wurde bei einem Score von 0,7 erreicht, dabei lag die Spezifität bei 9,8%. Die zweite ROC-Analyse hatte eine 100%ige Spezifität bei einem Score von 47,1 mit einer Sensitivität von 47,9% und einer 100%igen Sensitivität bei einem Score von 0,7 und einer Spezifität von 0,7%. In der folgenden *Tabelle 10* sind die Scores der Sensitivitäten und Spezifitäten bei jeweils circa 90/95/100% abgebildet. Die vollständige Tabelle mit Aufschlüsselung der Testgütekriterien nach CT-Scannern und eingeschlossenen Gefäßen findet sich im Anhang (Kapitel 7.3).

	Thres- hold	Spez. (%)	Sens. (%)	PPW (%)	NPW (%)	FPR (%)	FNR (%)
ROC-Analyse 1							
ACI+M1+M2	18,8	90	66,7	38,3	96,7	10	33,3
	2,8	44,1	90	13	97,9	55,9	10
	25,9	95,1	57,8	52,4	96	4,9	42,2
	1,8	32,7	95,6	11,7	98,8	67,3	4,4
	47,1	100	42,2	100	94,9	0	57,8
	0,7	9,8	100	9,4	100	90,2	0
ROC-Analyse 2							
ACI+M1+M2	32,8	90,4	58,9	76,8	80,3	9,6	41,1
	4,3	21,5	90,4	38,4	80,6	78,5	9,6
	34,9	94,8	56,2	85,4	64,9	5,2	43,8
	1,9	4,4	94,5	34,8	59,7	95,6	5,5
	47,1	100	47,9	100	78	0	52,1
	0,7	0,7	100	35,3	100	99,3	0

Tabelle 10: Zu den Sensitivitäten und Spezifitäten von jeweils ungefähr 90/95/100 % sind die zugehörigen Werte der Testgütekriterien aufgelistet. Die Werte der oberen Hälfte entstammen der ROC-Analyse 1 und die Werte der unteren Hälfte der ROC-Analyse 2.

3.4 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem NIHSS-Score der Patienten

3.4.1 Hängt die Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores des hyperdensen Gefäßzeichens signifikant mit dem NIHSS-Score der Patienten zusammen?

In diesem Abschnitt geht es um den Zusammenhang der Wahrscheinlichkeits-Scores der hyperdensen Gefäßzeichen mit dem NIHSS-Score, welcher beim Patientenkollektiv klinisch erhoben wurde. Um diesen zu ermitteln, wurden die Wahrscheinlichkeits-Scores der zum ersten Mal korrekt erkannten Gefäßzeichen aller Kandidaten in einem Streudiagramm gegen den jeweiligen NIHSS-Score aufgetragen (*Abbildung 22*).

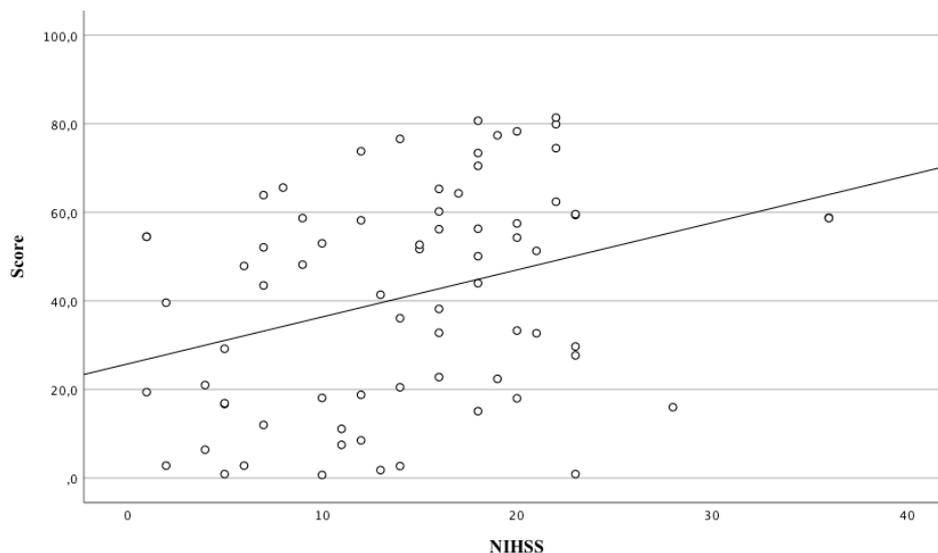


Abbildung 22: Korrelation der Wahrscheinlichkeits-Scores des hyperdensen Gefäßzeichens mit dem NIHSS-Score der Patienten bei erstmalig korrekt erkannten Gefäßzeichen aller Kandidaten.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson für die Korrelation des NIHSS-Scores mit dem Wahrscheinlichkeits-Score des Programms betrug für alle erstmalig korrekt erkannten Gefäßzeichen aller Kandidaten 0,331 bei einem Signifikanzniveau von 0,005. Es bestand also eine moderate Korrelation, welche auf dem Niveau von $p < 0,05$ statistisch signifikant war. Bei Betrachtung des ersten Kandidaten konnte bei geringer Korrelation keine Signifikanz erreicht werden (Pearson-Korrelation = 0,169; $p = 0,21$).

3.5 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Durchführung der kranialen Computertomographie

3.5.1 Hängt die Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores des hyperdensen Gefäßzeichens signifikant mit dem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Durchführung der kranialen Computertomographie zusammen?

Weiterhin wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen der von Symptombeginn bis zur Durchführung der CCT vergangenen Zeit und dem Wahrscheinlichkeits-Score des hyperdensen Gefäßzeichens besteht. Dafür wurde ein Streudiagramm mit der vergangenen Zeit in Minuten im Vergleich zum Score erstellt (*Abbildung 23*). Es wurden, abgesehen von zwei zeitlichen Ausreißern, alle richtig erkannten Gefäßzeichen von den Patienten, bei welchen der Symptombeginn exakt bekannt war, mit einbezogen. Die beiden Ausreißer hatten ein Zeitfenster von 1608 beziehungsweise 947 Minuten und Scores von 12 beziehungsweise 16.

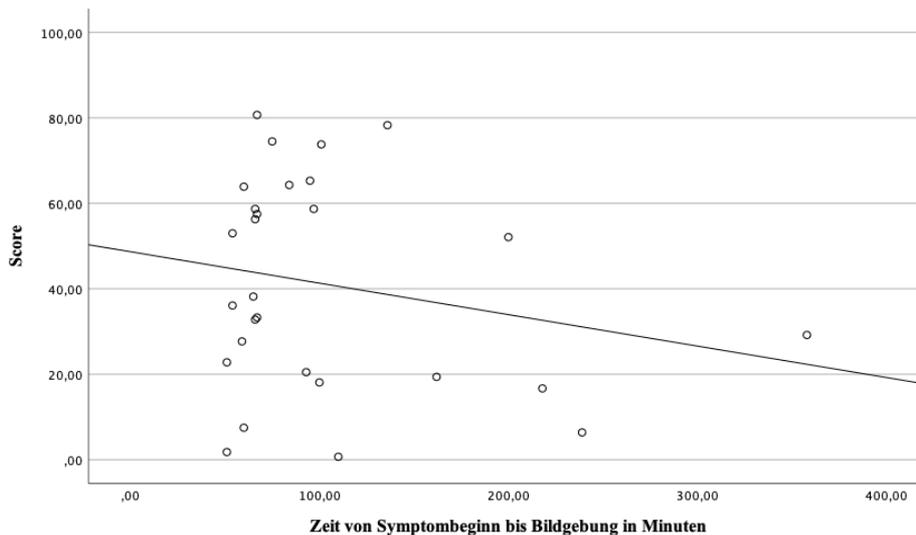


Abbildung 23: Korrelation der Wahrscheinlichkeits-Scores der erstmalig korrekt erkannten Gefäßzeichen aller Kandidaten mit der Zeit von Symptombeginn bis zur Durchführung der CCT.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson für die Korrelation der Zeit von Symptombeginn bis zur Durchführung der CCT mit dem Score des Prototyps bei allen erstmalig korrekt erkannten Gefäßzeichen aller Kandidaten betrug - 0,212 bei einem Signifikanzniveau von

0,278. Es bestand also eine schwache Korrelation, welche auf dem Niveau von $p < 0,05$ statistisch nicht signifikant war. Zusätzlich wurden vergleichend die Wahrscheinlichkeits-Scores der richtig erkannten Gefäßzeichen in allen Kandidaten im Zeitraum unter und über zwei Stunden betrachtet. Entstand das CT Bild innerhalb von zwei Stunden errechnete sich ein Mittelwert von 43,01 bei 22 Patienten, oberhalb der zwei Stunden lag dieser bei 28,76 mit 8 Patienten. In der Gruppe unter zwei Stunden wurden 22 von 29 (75,9 %) Gefäßzeichen in allen Kandidaten detektiert, bei mehr als zwei Stunden waren es 8 von 8 (100 %).

3.6 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Hämatokrit der Patienten

3.6.1 Inwiefern beeinflusst der Hämatokrit der Patienten die Fähigkeit des Prototyps, ein hyperdenses Gefäßzeichen zu erkennen und wie wirkt sich dieser auf den ausgegebenen Wahrscheinlichkeits-Score aus?

Der mittlere Hämatokrit der weiblichen Patienten lag in dieser Arbeit bei 39 %, der Hämatokrit der männlichen bei 41,5 %. Es wurden nur die Blutwerte der 69 Patienten verwendet, bei denen ein Labor unmittelbar vor oder nach Durchführung der CCT abgenommen wurde, um tageszeitenabhängige Schwankungen zu vermeiden.

Bei ausschließlicher Betrachtung des ersten Kandidaten lagen die Mittelwerte des Hämatokritwerts der korrekt erkannten hyperdensen Gefäßzeichen bei 40,7 % (Frauen) beziehungsweise 41,2 % (Männer). Bei nicht korrekt erkannten Gefäßzeichen errechneten sich Mittelwerte von 34,5 % (Frauen) und 42,7 % (Männer) (siehe *Abbildung 24*). Die Hämatokritwerte unterschieden sich zwischen den korrekt Erkannten und nicht korrekt erkannten Gefäßzeichen im ersten Kandidaten bei Frauen mit statistischer Signifikanz (Welch-Test: $t(9,608) = 2,652$, $p = 0,025$). In der männlichen Kohorte konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden (t-Test: $t(34) = -0,821$, $p = 0,417$).

Für die Betrachtung der jeweils ausgegebenen Wahrscheinlichkeits-Scores in Abhängigkeit vom Hämatokritwert wurden alle Scores des ersten Kandidaten inkludiert, unabhängig ob das hyperdense Gefäßzeichen erkannt wurde oder nicht. Eine Ausnahme bildeten hier falsche Markierungen, bei welchen keine Gefäßstruktur erkannt wurde, sondern Knochen, Hirnparenchym oder Ähnliches.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug hier 0,194, dieser schwach positive Zusammenhang wurde mit $p = 0,117$ jedoch nicht statistisch signifikant. Zusätzlich zeigte sich auch in der Kontrollgruppe, wieder nur mit den markierten Gefäßstrukturen des ersten Kandidaten, eine schwache Korrelation zum Hämatokrit der Personen (Pearson-Korrelation = 0,24). Diese war statistisch signifikant mit $p = 0,024$. Beide Zusammenhänge sind in *Abbildung 25* als Streudiagramme aufgezeichnet.

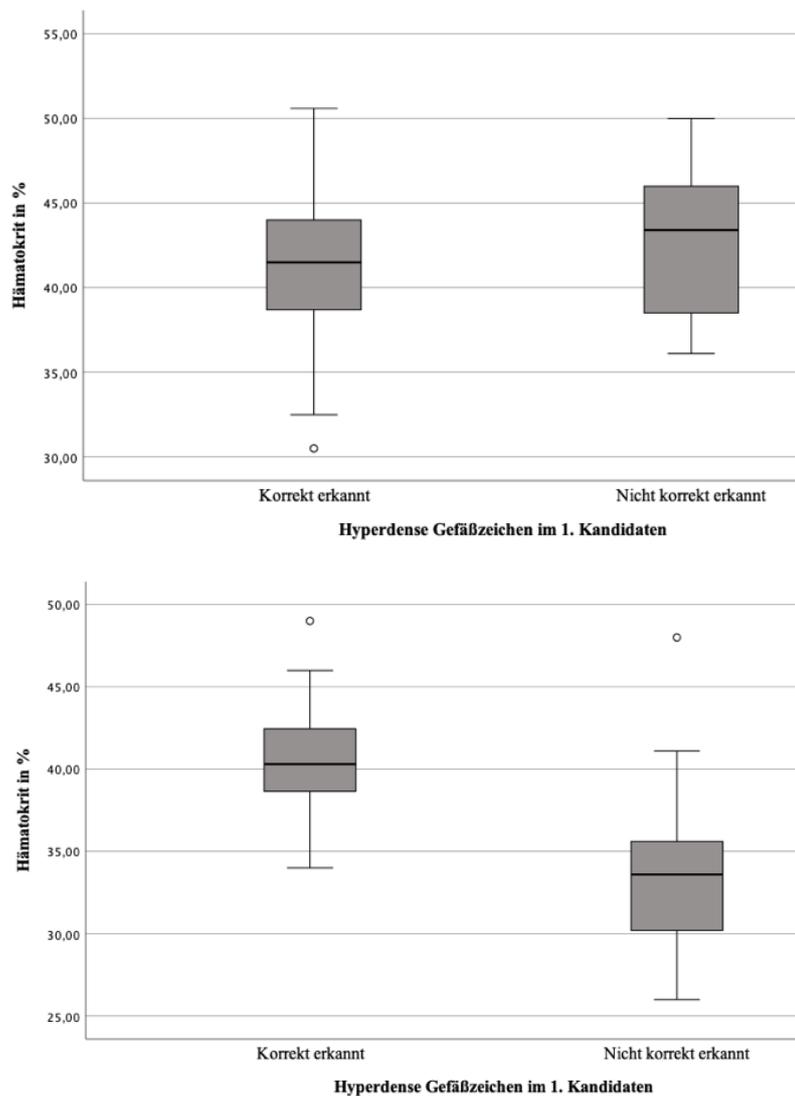


Abbildung 24: Boxplots des Hämatokritwerts unterteilt in korrekt und nicht korrekt erkannte Markierungen im ersten Kandidaten bei den männlichen (oben) und weiblichen (unten) Patienten.

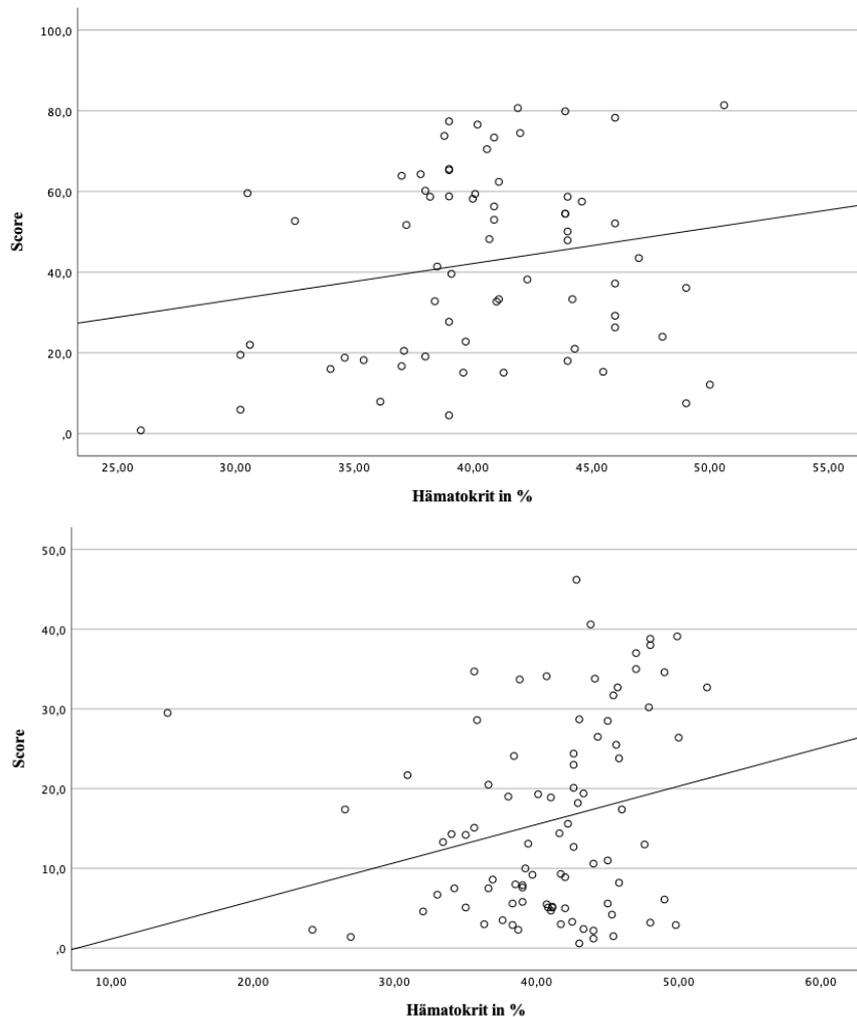


Abbildung 25: Alle Wahrscheinlichkeits-Scores des ersten Kandidaten in Abhängigkeit vom Hämatokrit im Patienten- (oben) und Kontrollkollektiv (unten).

3.7 User Feasibility

3.7.1 Wie bedienungsfreundlich ist die Benutzeroberfläche des Prototyps in Bezug auf Verständlichkeit und Schnelligkeit?

Für jeweils 10 Personen des Patienten- und Kontrollkollektivs wurde die Zeit vom Start des Prototyps bis zur Ausgabe der Kandidaten gemessen. Die Dauer betrug beim Patientenkollektiv im Mittel 04:10 Minuten; im Median 04:13 Minuten und beim Kontrollkollektiv 04:19 Minuten; im Median 04:17 Minuten. Es zeigte sich im t-Test kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (t-Test: $t(18) = -1,379$, $p = 0,185$). An der Umfrage zur Benutzerfreundlichkeit des Prototyps nahmen 2 Ärztinnen und 8 Ärzte teil. Diese hatten zwischen 0 und 21 Jahre Erfahrung in der Befundung von Schädel-CT im Rahmen der akuten Schlaganfalldiagnostik; im Median 6 Jahre (IQR = 10)

Erfahrung. Die Auswertung des Fragebogens ergab, dass alle zehn befragten Personen den Prototyp nach erstmaliger Nutzung selbstständig wieder bedienen könnten (Frage 1) und es leicht fanden, sich innerhalb der Benutzermaske zu orientieren (Frage 2). 2 Personen fanden den Prototyp angemessen schnell, 8 hielten diesen für zu langsam. 8 von 10 sahen den Wahrscheinlichkeits-Score als hilfreich für die Befundung an (Frage 4). Von den beiden, die dies nicht so sahen, begründete eine Person, dass sie den Prototyp dafür bisher zu wenig genutzt habe.

Ein Großteil der Befragten gab an, dass das Design übersichtlich (100 %) und farblich ansprechend (88,9 %, also 8 von 9 Personen) sei (Frage 5). Eine Person hat die Frage zum Farbdesign ausgelassen. Vier antworteten, dass sie sich vorstellen könnten, den Prototyp im klinischen Alltag häufig zu benutzen, 6 würden dies manchmal tun und keiner antwortete, dass er oder sie den Prototyp nie benutzen würde (Frage 6). Eine Person gab an, dass er den Prototyp häufig anstatt manchmal benutzen würde, sollte sich die Schnelligkeit verbessern. 9 von 10 der Befragten fänden es sinnvoll, wenn der Prototyp im Hintergrund alle nativen CCT scannen und bei einem hohen Wahrscheinlichkeits-Score die befundende Person warnen würde (Frage 7). Eine Person fand dies nicht sinnvoll und gab als Grund an, dass der Befund bei sehr hohen Scores bereits eindeutig sei und keine Warnung notwendig wäre. Für drei besonders relevante Fragen sind die prozentualen Verteilungen in *Abbildung 26* graphisch dargestellt.

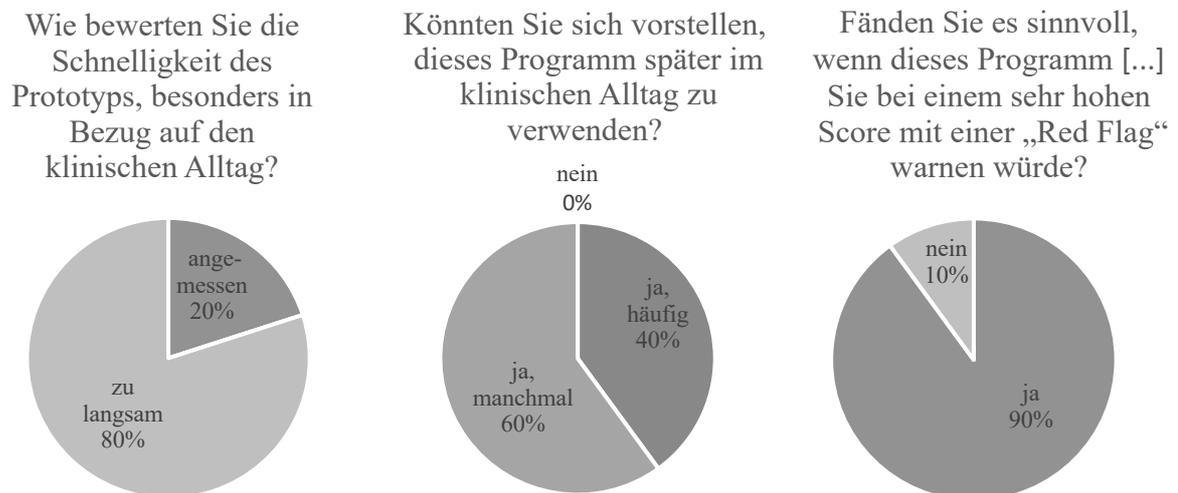


Abbildung 26: Drei Aspekte des Fragebogens zur Benutzerfreundlichkeit mit den jeweiligen Verteilungen der Antwortmöglichkeiten. Die Frage rechts lautete vollständig: Fänden Sie es sinnvoll, wenn dieses Programm im Hintergrund alle nativen CCT scannen, und Sie bei einem sehr hohen Wahrscheinlichkeits-Score mit einer „Red Flag“ warnen würde? (Red Flag, engl. Rote Flagge).

4 Diskussion

4.1 Patienten- und Kontrollkollektiv

Das mediane Alter der 81 in diese Studie inkludierten Patienten lag mit 73 Jahren auf Höhe des ungefähren Altersschnitts von Schlaganfallpatienten in Europa und der führenden Thrombektomiestudien der letzten Jahre [3,43,52,85] (vgl. *Tabelle 11*). Der mediane NIHSS-Score dieser Studie von 14 war hingegen niedriger als in den entsprechenden Studien. Dies ist möglicherweise durch den vergleichsweise höheren Anteil der periphereren M2-Verschlüsse der ACM mit in der Regel weniger stark ausgeprägten Symptomen als den hier weniger vertretenen ACI-Verschlüssen begründbar [29,108]. Obwohl sich die Verteilung der jeweiligen Gefäße unterschied, entsprach sie in dieser Arbeit in etwa den tatsächlichen Prävalenzen. Verschlüsse des anterioren Stromgebiets, und dort hauptsächlich der ACI und ACM, stellen die häufigsten Lokalisationen für einen ischämischen Schlaganfall dar [26,94]. In der Kontrollgruppe herrschte eine etwas größere Diskrepanz zwischen dieser und den oben genannten Vergleichsstudien, da die Personen dieser Studie mit einem Median von 52 eine jüngere Kohorte darstellten. Dies liegt daran, dass hier keine neuen Probanden rekrutiert, sondern, um unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden, CCT von Patienten zum Beispiel bei Indikation zum Blutungsausschluss nach Stürzen verwendet wurden. In diesem Kontrollkollektiv waren Personen aller Altersgruppen vertreten, sodass der Altersschnitt entsprechend niedriger ausfiel.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die automatisierte Detektion hyperdenser Gefäßzeichen wurde in kürzerer Vergangenheit bereits an anderen Modellen untersucht. Im Jahr 2013 gab es einen ersten Versuch der Segmentierung hyperdenser Gefäßzeichen, allerdings benutzte man hierfür eine Support Vector Machine [111]. Shinohara et al. stellten 2019 ein Deep-Learning Model für native CT Bilder vor. Dieses wurde verglichen mit dieser Studie jedoch an einem kleineren Patientenkollektiv und anhand von leave-one-case-out-Kreuzvalidierung ausgewertet, nicht wie hier an einem komplett neuen Datensatz [105]. Eine weitere Studie von You et al. entwickelte einen Deep-Learning Algorithmus mit einem Trainingsdatensatz von 63 hyperdensen Gefäßzeichen und 11 Testpatienten [46]. Tolhuisen et al. entwarfen ein künstliches neuronales Netz anhand von 86 Trainingsdatensätzen mit Gefäßverschlüssen

und 58 Testpatienten [113]. Verglichen mit den genannten Studien fand die Testung des Prototyps hier an einer größeren Patientenpopulation statt, außerdem wurde in dieser Studie die Wertigkeit des Prototyps anhand von CT-Geräten unterschiedlicher Hersteller untersucht. Eine aktuelle Studie von Olive-Gadea et al. erreichte beeindruckende Ergebnisse in der Detektion von proximalen Gefäßverschlüssen und anderen Schlaganfalltypischen Pathologien mit einem großen Patientenkollektiv. Es wurde eine Schichtdicke von 3 - 5 mm für die CT gewählt, während die Schichtdicke in dieser Arbeit bei 1 mm lag [86]. Der Durchmesser der A. cerebri media liegt beispielsweise zwischen 2,4 und 4,6 mm, sodass ganze Abschnitte in größeren Schichtungen nicht dargestellt werden können [34]. Studien haben außerdem gezeigt, dass durch die Dünnschichtung der CT hyperdense Gefäßzeichen öfter erkannt werden [59,95]. In der vorliegenden Arbeit konnte also durch die dünne Schichtung mehr Wert auf Details und kleinere Gefäßzeichen gelegt werden.

	Vorliegende Arbeit	REVASCAT	DEFUSE-3	DAWN
Anzahl	81	103	92	107
Alter, Jahre, Median	73	65,7*	70	69,4*
	69,48*			
Alter, Jahre, IQR	23	± 11,3**	59 - 79	±14,1**
Männliches Geschlecht, %	54,3	53,4	50	39
NIHSS-Score, Median (IQR)	14 (12)	17 (14 - 20)	16 (10 - 20)	17 (13 - 21)
Betroffenes Gefäß				
ACI, %	13,6	25,5	35	21
M1- Segment, %	65,4	64,7	65	78
M2- Segment, %	21	9,8	0	2

*hier wurde kein Median genannt, sodass der Mittelwert angegeben ist

** hier ist die Standardabweichung anstelle des IQR angegeben

Tabelle 11: Vergleich der Patientendaten dieser Studie mit jüngeren Thrombektomie Studien REVASCAT [52], DEFUSE-3 [3] und DAWN [85].

4.2.1 Detektion hyperdenser Gefäßzeichen bei proximalen arteriellen Gefäßverschlüssen im Vergleich zum Kontrollkollektiv

Im folgenden Abschnitt soll diskutiert werden, inwiefern der Prototyp hyperdense Gefäßzeichen erkennen konnte, wie sich die Wahrscheinlichkeits-Scores im Patienten- und Kontrollkollektiv verteilten und welche Hirnstrukturen ansonsten markiert wurden.

Der Prototyp erreichte mit 71,6 % richtig erkannten hyperdensen Gefäßzeichen im ersten Kandidaten und 90,1 %, richtig Erkannten in allen Kandidaten eine gute Trefferquote. Eine vergleichbare Studie von Tolhuisen et al. erreichte eine Gesamttrefferquote von 79 % [113]. Der Mittelwert der korrekt Erkannten des ersten Kandidaten von 48,94 unterschied sich deutlich vom Mittelwert der korrekt erkannten Gefäßzeichen aller Kandidaten gemeinsam (Mittelwert: 36,2). Die ausgegebenen Wahrscheinlichkeits-Scores der korrekt erkannten Gefäßzeichen unterschieden sich von den Wahrscheinlichkeits-Scores der falschen Markierungen immer signifikant. Genauso wie sich die Mittelwerte der korrekt Erkannten signifikant von den Mittelwerten des Kontrollkollektivs unterschieden. Auch zwischen den Mittelwerten der falsch Erkannten aller Kandidaten und dem Kontrollkollektiv bestand ein signifikanter Unterschied. Bei Betrachtung nur der ersten Kandidaten wurde in diesem Fall das Signifikanzniveau nicht erreicht. Dies lässt insgesamt den Rückschluss zu, dass der Prototyp anhand der Wahrscheinlichkeits-Scores klar zwischen hyperdensen und nicht hyperdensen Gefäßen unterscheiden kann. Der leichte Unterschied zwischen den falschen Markierungen der Patienten und denen des Kontrollkollektivs könnte dadurch begründet sein, dass bei den falschen Markierungen des Patientenkollektivs häufig das richtige Gefäß an falschen Stellen markiert wurde. Dort war die Dichte des Gefäßes in Thrombusnähe teilweise erhöht, wodurch leicht höhere Wahrscheinlichkeits-Scores als in der gesunden Kontrollgruppe erreicht wurden.

Es ist ersichtlich, dass die Gefäßstrukturen anatomisch korrekt nachvollzogen werden können. In den meisten Fällen fand die Markierung des kompletten Thrombus in mehreren Schichten der CCT durchgängig statt, im ersten Kandidaten wurden 82,8 % (48) und in allen Kandidaten wurden 74 % (54) der korrekt erkannten hyperdensen Gefäßzeichen vollständig detektiert.

Während der Prototyp für das Patientenkollektiv in nur zwei Fällen (2,5 %) weniger als fünf Kandidaten ausgab, galt dies in der Kontrollgruppe für 12 Personen (8,9 %). Die Anzahl der Kandidaten ist also nicht sehr aussagekräftig, meist wurden in der Kontrollgruppe fünf Kandidaten mit sehr niedrigen Wahrscheinlichkeits-Scores

ausgegeben. Auffällig war auch, dass die Dezimierung der Kandidaten bei einem höheren Anteil der Philips-Gruppe (15,2 %) als bei der Siemens-Gruppe (5,6 %) erfolgte, was durch die weitgehend niedrigeren Wahrscheinlichkeits-Scores der CCT Bilder von Philips erklärbar wäre.

Weiterhin fiel generell auf, dass bei falsch markierten Strukturen des Patientenkollektivs sowie der Kontrollgruppe neben Gefäßen auch andere Strukturen des Hirnparenchyms detektiert wurden. Der Anteil dieser lag beim Patientenkollektiv zwischen 13 % - 34,7 % der falschen Markierungen sowie bei 24 % aller Markierungen des Kontrollkollektivs. Oft bestanden diese Strukturen aus Knochengewebe in anatomischer Nähe zu den großen hirnversorgenden Arterien, sodass vermutlich typischerweise sehr hyperdenses Knochengewebe mit hyperdensen Gefäßzeichen verwechselt wurde [45]. Am häufigsten wurden fälschlicherweise Gefäße ohne Thrombus erkannt. Dies zeigt, dass eine Differenzierung zwischen Gefäßen und Hirnparenchym in den meisten Fällen funktioniert, aber eine Einteilung in patho- oder physiologisch nur anhand der Wahrscheinlichkeits-Scores erfolgen kann.

4.2.2 Ergebnisse des Prototyps in Abhängigkeit vom verschlossenen Gefäß

Im Gefäßvergleich konnten 10 Karotis T-Verschlüsse (90,9 %), 43 M1-Verschlüsse (81,1 %) sowie 5 M2-Verschlüsse (29,4 %) im ersten Kandidaten detektiert werden. Für das Karotis T konnte dieser Anteil im Verlauf der weiteren Kandidaten auf 11 (100 %), für die M1-Verschlüsse auf 51 (96,2 %) und für die M2-Verschlüsse auf 11 (64,7 %) erhöht werden. Schwierigkeiten bei der Detektion der Hyperdensität des M2-ACM-Segments könnten durch den kleineren Gefäßdurchmesser im Vergleich zum M1-Segment und daraus folgenden kleineren hyperdensen Thromben begründet sein [34]. Zusätzlich ließe dies vermuten, dass der Anteil von M2-Verschlüssen im Trainingsdatensatz des Prototyps geringer war als der von M1- oder ACI-Verschlüssen.

Weiterhin haben Patienten mit hyperdensen Gefäßzeichen des M1-Segments in der Regel einen höheren NIHSS-Score als solche des M2-Segments [60]. Sie sind somit klinisch stärker beeinträchtigt, daher ist eine schnelle Identifikation des ischämischen Schlaganfalls hier besonders wichtig. Die hohe Detektionsrate der proximalen Gefäßzeichen durch den Prototyp ist also erstrebenswert. Sehr gute bis exzellente Ergebnisse konnten bei den ACI- und M1-Verschlüssen erzielt werden. Dies ist aufgrund der schlechten Prognose bei ausbleibender rechtzeitiger Therapie für Patienten mit hyperdensen Gefäßen in diesem Bereich wünschenswert [60,87]. Außerdem erreichen hyperdense Gefäßzeichen der M1-

ACM und proximaler eine Sensitivität von mindestens 76 % (96 % bei einem NIHSS-Score > 10) für einen tatsächlichen Verschluss, verglichen mit der generellen Sensitivität von 67 % [72]. Ein Verschluss ist bei korrekter Detektion somit hoch wahrscheinlich und ein schneller Therapiebeginn umso dringender. Ein verlässliches Erkennen der M2-Verschlüsse wäre trotzdem essenziell, da auch sie eine der Hauptursachen für ischämische Schlaganfälle darstellen [26,94]. Gleichzeitig sind diese Verschlüsse durch den kleineren Gefäßdurchmesser für Radiologen schwerer zu erkennen als proximale Verschlüsse, ein verlässlicher Deep-Learning Algorithmus könnte hier die Diagnostik erleichtern. Die Mittelwerte der Richtigen des ersten Kandidaten (Karotis T: 51,63; M1: 49,57; M2: 38,18) unterschieden sich zwischen den Gefäßen nicht mit statistischer Signifikanz, die Werte aller erstmalig Erkannten aller Kandidaten (Karotis T:48,03 M1: 42,66; M2: 23,82) erreichten das Signifikanzniveau. Dies liegt daran, dass die Wahrscheinlichkeits-Scores der oft in späteren Kandidaten erkannten M2-Verschlüsse wesentlich niedriger ausfielen als die der anderen Gefäße. Ein Abfallen der Wahrscheinlichkeits-Scores von proximal nach distal, also vom großlumigen zum geringeren Gefäßdurchmesser, war zu beobachten. Nichtsdestotrotz kann es auch zu einer zufälligen Verzerrung der Werte gekommen sein, da mehr als doppelt so viele Patienten mit M1-Verschlüssen als solche mit M2- oder ACI-Verschlüssen einbezogen wurden. Verglichen mit ähnlichen Studien zu Programmen für die Detektion von hyperdensen Gefäßzeichen ist in dieser Studie eine größere Gefäßvariabilität gegeben, einige andere bezogen sich entweder nur auf die ACM oder einzelne Segmente dieser [46,105,111]. Tolhuisen et al. inkludierten die gleichen Gefäße wie in dieser Studie [10,113], während Olive-Gadea et al. auch Verschlüsse des posterioren Stromgebiets mit einbezogen [86]. Dies wäre als Weiterentwicklung des Prototyps dieser Studie ebenfalls vorstellbar.

4.2.3 Ergebnisse des Prototyps in Abhängigkeit vom verwendeten CT-Gerät

Eine weitere Fragestellung dieser Studie war, ob der Prototyp bei CT-Scannern verschiedener Hersteller vergleichbare Ergebnisse liefert. Dies ist darin begründet, dass die Entwickler des Programms vornehmlich Bilddaten von CT-Scannern der Firma Siemens Healthineers zur Herstellung des Algorithmus verwendet haben. Die Auswertung der CCT-Bilddaten durch den Prototyp erfolgte für beide verwendeten CT-Geräte in gleicher Fensterung (C = 35, W = 80), um vergleichbare Bedingungen herzustellen.

Die Betrachtung der Datensätze von verschiedenen CT-Geräten ergab, dass sich die Anteile der richtig erkannten hyperdensen Gefäßzeichen kaum unterschieden. Beim

SOMATOM Definition As+ von Siemens wurden im ersten Kandidaten bereits 70,9 % (39), und in allen Kandidaten 90,9 % (50) richtig erkannt. Vergleichbar wurden bei den Bilddaten vom IQon Spectral CT 73,1 % (19) im ersten Kandidaten und 88,5 % (23) in allen Kandidaten korrekt erkannt. Die Mittelwerte der Wahrscheinlichkeits-Scores unterschieden sich trotz deutlich niedrigerer Scores in der Philips-Gruppe in keinem dieser Fälle signifikant voneinander. M1-Verschlüsse der ACM konnten bei beiden Geräten mit Werten zwischen 94 - 100 % in allen Kandidaten ähnlich gut erkannt werden, Karotis T-Verschlüsse konnten beide Geräte im Verlauf der Kandidaten vollständig erfassen. Die M2-Verschlüsse detektierte das Programm generell seltener, im Philips CT im ersten Kandidaten mit 40 % erstmals besser als im Siemens CT, die Detektionsrate des Siemens CT erhöhte sich dann im Verlauf der Kandidaten aber von 25 % auf 75 % korrekte Markierungen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Wahrscheinlichkeits-Scores der Computertomographiegeräte konnte für die Patienten der Kontrollgruppe erreicht werden, die Mittelwerte aller Kandidaten unterschieden sich hier von 8,31 beim Siemens CT zu 2,64 im Philips CT. Es scheint also eine Tendenz zu höheren oder niedrigeren Wahrscheinlichkeits-Scores abhängig vom CT-Gerät zu geben. Entscheidet man sich nun für einen Threshold zur Differenzierung zwischen hyperdensen und nicht hyperdensen Gefäßen, sollten diese Tendenzen zum jeweiligen Gerät vermerkt sein sowie an späterer Stelle für weitere Hersteller überprüft werden.

4.2.4 Ergebnisse des Prototyps bei Patienten mit einem Wake-up-Stroke

Bei Patienten mit Wake-up-Stroke ist der Zeitpunkt des Symptombeginns unbekannt [90]. Aus diesem Grund lohnt es sich, hier die Wahrscheinlichkeits-Scores mit denen der Patienten mit bekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns zu vergleichen. Zusätzlich macht diese Gruppe mit 20 % - 25 % der ischämischen Schlaganfälle einen großen Anteil aus [15,90]. Mit einem Anteil von 18,5 % Patienten mit Wake-up-Stroke nähert sich diese Studie der tatsächlichen Prävalenz an. Es zeigte sich, dass sich weder die Quote der korrekt erkannten hyperdensen Gefäßzeichen wesentlich unterschied noch die Wahrscheinlichkeits-Scores im Mittelwert sehr differierten. Gefäßverschlüsse mit unklarem Zeitfenster konnten also ebenso gut vom Prototyp erkannt werden wie solche mit bekanntem Symptomzeitraum. Bei anderen Berechnungen (Kapitel 3.5) zeichnete sich ein Unterschied in den Wahrscheinlichkeits-Scores zwischen kurzer und längerer Symptombdauer ab. Deshalb könnte man vermuten, dass die 15 eingeschlossenen Patienten

mit einem Wake-up-Stroke eher eine kürzer bestehende Symptombdauer hatten, da sich die Wahrscheinlichkeits-Scores nicht signifikant von denen der Patienten mit Zeiträumen unter zwei Stunden unterschieden. Grundsätzlich ist die untersuchte Population aber zu klein, als dass mehr als Tendenzen festgestellt werden könnten.

Wake-up-Stroke stellen keine Kontraindikation für eine rekanalisierende Therapie mehr dar, da gezeigt wurde, dass Patienten noch innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn davon profitieren können [24,85]. Durch ein schnelles Erkennen des hyperdensen Gefäßzeichens in der CCT und somit dem hochgradigen Verdacht auf einen Gefäßverschluss kann die Zeit bis zur Durchführung einer CT-Perfusion zur Darstellung des noch rettbaren Gewebes minimiert werden.

4.2.5 Ermittlung eines statistisch sinnvollen Thresholds zur Trennung von Patienten mit und ohne hyperdensem Gefäßzeichen

Ein statistisch optimaler Threshold muss für den klinischen Gebrauch nicht unbedingt der am besten Geeignete sein. Die Gütekriterien eines Tests können den jeweiligen Bedürfnissen angepasst werden. In diesem Fall gibt es zwei Haupteinsatzbereiche für die automatisierte Detektion von hyperdensen Gefäßzeichen. Einerseits geht es um den aktiven Gebrauch in der Akutsituation nach der Durchführung der nativen CCT und vor erweiterter bildgebender CT-Diagnostik wie der CTA oder CTP. Die Vorgaben für Stroke Units in Deutschland empfehlen bei Schlaganfallverdacht eine native CCT sofort nach der Aufnahme in das Krankenhaus [97]. Diese würde für die Indikationsstellung einer i.v. Thrombolyse im Gegensatz zur mechanischen Thrombektomie als diagnostisches Medium bereits ausreichen [97]. Das Programm dieser Studie könnte die Triage in kleinen Häusern mit weniger neuroradiologischen Kapazitäten (in der Bildgebung und der vaskulären Intervention) erleichtern. Es könnte durch schnellere weiterführende Diagnostik essenzielle Zeit bis zum Transport in eine spezialisierte Klinik verkürzt werden (time-to-leave). Solche kleineren Kliniken verlegen in Deutschland innerhalb von neurovaskulären Netzwerken im Jahr durchschnittlich je 182 Patienten mit neurovaskulären Erkrankungen, den größten Teil davon zur mechanischen Thrombektomie [101].

Die zeitliche Brisanz betrifft vor allem Patienten aus dem ländlichen Raum, da hier der initiale Transport *jedes* Patienten mit Schlaganfallverdacht in ein weit entferntes spezialisiertes Klinikum oft nicht möglich ist. Für Patienten mit proximalen Verschlüssen sollte ein direkter Transport erwogen werden, wohingegen bei kleineren, nicht zu

thrombektomierenden Gefäßverschlüssen die nächstgelegene Klinik zur Einleitung einer systematischen Lysetherapie angefahren werden sollte [110].

Sofern mobile Stroke Units noch nicht flächendeckend und kosteneffizient einsetzbar sind, gibt es bisher kaum präklinische Möglichkeiten, verschiedene Schlaganfallentitäten voneinander zu unterscheiden [71]. Grund für lange Verlegungszeiten aus den Primärkliniken ist unter anderem die Dauer bis zur Diagnose des zu thrombektomierenden Gefäßverschlusses durch die verlegende Klinik [6].

Hier könnte man das Programm als vorschlaggebendes Medium einsetzen, welches dem Radiologen Hinweise auf mögliche hyperdense Gefäßzeichen aufzeigt. Dabei fungiert es aber eher als zweites Augenpaar und die Bewertung bleibt dem befundenden Arzt überlassen. In diesem Fall wäre eine hohe Sensitivität für den Threshold von Nöten, um möglichst wenige Gefäßzeichen zu übersehen.

Gleichzeitig könnte das Programm passiv im Hintergrund alle CCT direkt analysieren und wahrscheinliche hyperdense Gefäßzeichen anzeigen. Diese könnten dann dem diensthabenden Neuroradiologen priorisiert gemeldet werden. Bedeutung hat dies beispielsweise zu Zeiten von geringerer fachpersoneller Besetzung außerhalb der Regelarbeitszeit, hohem Aufkommen an zu befundenden Bildern oder initial anderen Verdachtsdiagnosen. Wird die Symptomkonstellation eines Patienten beispielsweise zunächst fälschlicherweise mit einem anderen ursächlichen Krankheitsbild in Verbindung gebracht und in der Bildgebung nach anderen Pathologien gesucht, könnte ein Hinweis des Programms die zeitnahe Therapie des Schlaganfalls begünstigen. Die Wahrscheinlichkeit, hyperdense Gefäßzeichen zu übersehen oder das Therapiezeitfenster zu überschreiten würde somit gesenkt werden.

Auch für die Teleradiologie kann das Programm hilfreich sein. Dabei befunden Radiologen von anderer Stelle die radiologischen Bilder aus kleineren Kliniken, da in diesen besonders in Spät-, Nacht- oder Wochenenddiensten häufig keine Fachärzte anwesend sind [99,100]. Dieses System ist auf Grund des in Deutschland bestehenden Ärztemangels besonders in ländlichem Raum von großer Bedeutung für die flächendeckende Versorgung [53]. Gerade auch in strukturschwächeren Ländern, in denen keine flächendeckende Maximalversorgung möglich ist, kommt der Teleradiologie eine besondere Bedeutung zu. Da die Befundung aus der Entfernung dort teilweise durch kleinere Bildschirme von Mobiltelefonen oder Ähnlichem erfolgt, kann das Erkennen von Infarktfrühzeichen erschwert sein [91]. Das Programm dieser Studie könnte dabei unterstützen, feine Unterschiede in den Gefäßen unter anderem anhand der

Seitendifferenzen zu erkennen. Eine additive Priorisierung der einzelnen CT Bilder kann dem zuständigen Neuroradiologen außerdem helfen, besonders dringende Fälle zuerst zu bearbeiten. Anders als im ersten Fall sollte hier die Rate der falsch Positiven gering sein, um eine valide Priorisierung zu gewährleisten, der Schwellenwert müsste also mit hoher Spezifität gewählt werden.

Insgesamt kann also ein hoch sensibler Threshold den Neuroradiologen bei der aktiven Suche nach Gefäßzeichen unterstützen. Ein weiterer, hoch spezifischer Threshold, könnte bei permanenter Analyse der CCT im Hintergrund den Arzt vorzeitig alarmieren.

Bei den Berechnungen eines Thresholds zur Unterteilung der richtigen und falschen Markierungen des Prototyps lieferten zwei ROC-Analysen Ergebnisse. In erster Analyse wurden alle Werte des Patienten- und Kontrollkollektivs von allen Kandidaten eingerechnet. Die zweite Analyse verglich nur die richtig Erkannten des Patientenkollektivs mit den Wahrscheinlichkeits-Scores des ersten Kandidaten des Kontrollkollektivs. Zwischen diesen Beiden sind klare Unterschiede festzustellen, die AUC als Maß der Güte betrug 0,857 für ROC-Analyse 1 und 0,791 für ROC-Analyse 2, beziehungsweise 0,869 und 0,827 bei außer Acht lassen der M2-Verschlüsse. Als optimaler Threshold errechneten sich die Wahrscheinlichkeits-Scores 15,9, mit einer Sensitivität von 73,3 % und einer Spezifität von 86,6 % in ROC-Analyse 1 sowie 39,4, bei einer Sensitivität von 53,4 % und einer Spezifität von 98,5 % in ROC-Analyse 2.

Die vergleichbare Studie von Olive-Gadea et al. kam zu ähnlichen Resultaten mit einer AUC von 0,87, einer Sensitivität von 83 % und Spezifität von 71 % [86]. Tolhuisen et al. erreichten eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 65 % [113]. Zu einem sehr guten Ergebnis kamen Shinohara et al. mit einer AUC von 0,95, einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 90 % [105]. Diese Studie bezog sich jedoch nur auf M1-Verschlüsse der ACM, die Ergebnisse sind hier am ehesten zu vergleichen mit den ROC-Analysen ohne M2-Verschluss. Beim Auslassen der M2-Verschlüsse erhöhte sich die Sensitivität um wenige Prozentpunkte, während die Spezifität in zweiter Analyse sogar leicht abnahm. Diese sehr unterschiedlichen Werte kamen dadurch zustande, dass in erster Analyse weitaus mehr Wahrscheinlichkeits-Scores mit einbezogen wurden. Sie hoben sich durch sehr kleine Werte der hinteren Kandidaten der Kontrollgruppe sehr klar von den höheren Wahrscheinlichkeits-Scores der korrekt erkannten Gefäßzeichen ab. Dem gegenüber entstand ein höherer Schwellenwert in ROC-Analyse 2, da hauptsächlich höhere Wahrscheinlichkeits-Scores des ersten Kandidaten in beiden Gruppen vorkamen.

Die erste Analyse eignet sich somit zur Bestimmung eines sehr sensitiven Thresholds (wie oben erläutert) und die zweite für einen hoch spezifischen Wert. Interessant war weiterhin, dass die AUC bei den CT-Daten des Siemens CT allein immer leicht über der Gesamtgruppe lag, während diejenigen des Philips CT immer leicht darunter lagen. Genauso verhielt es sich mit den Schwellenwerten, diese befanden sich für die Siemens CT-Bilddaten zwischen 16,9 - 39,4 mit Sensitivitäten zwischen 62 - 84,3 % und Spezifitäten zwischen 86,3 - 97,8 %. Für die Philips CT-Bilddaten lag der Threshold zwischen 4,4 - 11,9 bei Sensitivitäten zwischen 73,1 - 76,2 % und Spezifitäten von 77 - 89,1 %. Die Sensitivität konnte durch die Unterteilung in Siemens und Philips meist erhöht werden, sodass eine Ausgabe des Thresholds abhängig vom CT-Gerät und gegebenenfalls später auch von jedem individuellen Krankenhaus nach klinischen Untersuchungen mit einer größeren Geräte- und Patientenzahl sinnvoll erscheint.

Insgesamt ist die ROC-Analyse 2 wohl genauer als Analyse 1, da für jeden Patienten beziehungsweise jede CCT nur ein Wahrscheinlichkeits-Score inkludiert wurde, sodass hier ein optimaler Threshold am ehesten an die wahre höchste Spezifität heran reicht. Möchte man jedoch so wenig hyperdense Gefäßzeichen wie möglich verpassen, lohnt es sich, die Wahrscheinlichkeits-Scores aus ROC-Analyse 1 zu verwenden, um eine hohe Sensitivität für alle Kandidaten zu erreichen.

Auf der Suche nach hoch sensitiven Wahrscheinlichkeits-Scores, um möglichst keine Gefäßzeichen zu verpassen, und hoch spezifischen Wahrscheinlichkeits-Scores, um auf besonders wahrscheinliche Kandidaten hinzuweisen, entschied man sich hier für Werte ab 95 %.

Sensitivitäten zwischen 94 % - 96 % erreichte man in ROC-Analyse 1 bei Wahrscheinlichkeits-Scores zwischen 0,9 und 5,3, in ROC-Analyse 2 zwischen 0,8 und 11,1. Die dazugehörige Spezifität lag zwischen 28,1 % – 56,2 % in ROC-Analyse 1 und 2,2 % – 38,2 % in ROC-Analyse 2.

Spezifitäten zwischen 94 % - 96 % wurden in ROC-Analyse 1 bei Wahrscheinlichkeits-Scores zwischen 24,6 und 28,6, in ROC-Analyse 2 zwischen 20,8 und 38,1 erreicht. Hier lag die Sensitivität bei 37,9 % - 76,5 % (ROC 1) sowie 47,8 % - 73,2 % (ROC 2).

Es ist zu erkennen, dass bei hoher Spezifität die restlichen Gütekriterien auch meistens gute Werte erzielen konnten, wohingegen diese bei hoher Sensitivität schlechter sind. Außerdem sind die höheren Werte zumeist dem Siemens CT und unter Auslassen der M2-Verschlüsse zuzuordnen, während die niedrigen Werte zum Philips CT gehören. Dies passt

wieder zu der Entwicklung des Prototyps, für dessen Berechnung des Deep-Learning Algorithmus vorrangig Patientendaten von Siemens CT-Geräten verwendet wurden.

Greift man nun die oben beschriebenen Einsatzmöglichkeiten wieder auf, bedeutet das, dass beim aktiven Suchen nach hyperdensen Gefäßzeichen fast alle Kandidaten als Vorschläge zur Unterstützung des Neuroradiologen in Betracht gezogen werden können, da der Threshold bei hohen Sensitivitäten sehr niedrig ist und gleichzeitig viele falsch-positive Kandidaten zu finden sind. Um das Programm als Warnsystem im Hintergrund zu nutzen, eignen sich die hoch spezifischen Thresholds sehr gut, da kaum falsch-Positive vorkommen und ebenso ein Großteil der richtig-Positiven erkannt wird.

4.2.6 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem NIHSS-Score der Patienten

Bei Betrachtung der Wahrscheinlichkeits-Scores aller korrekt erkannten Arterienzeichen in Bezug auf den klinisch erhobenen NIHSS-Score der Patienten konnte eine moderate Korrelation zwischen der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores und des NIHSS-Scores festgestellt werden. Auch in der Studie von Olive-Gadea et al. zeigte sich Ähnliches, dort lag der mediane NIHSS-Score der korrekt erkannten Gefäßzeichen bei 17 und der NIHSS-Score der nicht Erkannten bei 12 [86]. Der Zusammenhang könnte dadurch erklärbar sein, dass proximale Verschlüsse besser und mit höheren Wahrscheinlichkeits-Scores vom verwendeten Programm detektiert wurden als distale. Gleichzeitig ist bekannt, dass Patienten mit proximalen Verschlüssen hohe Werte im NIHSS-Score zeigen [29,75]. Hohe Wahrscheinlichkeits-Scores kommen also wahrscheinlicher bei proximalen Verschlüssen mit meist hohem NIHSS-Score vor. Ein Zusammenhang zwischen dem Wahrscheinlichkeits-Score des Prototyps und dem NIHSS-Score wäre relevant wenn der Prototyp bei besonders hohen Wahrscheinlichkeits-Scores eine Warnfunktion hätte, da diese Warnung dann besonders Patienten mit schweren Symptomen betreffen würde.

Teilweise fanden sich jedoch auch klarer erkennbare hyperdense Gefäßzeichen bei Verschlüssen des M2-Abschnitts der ACM als bei solchen der proximalen ACI, genauso waren die Densitäten beider Karotis Ts stellenweise mit nur unmerklichen Unterschieden angehoben. Somit sind distal höhere Wahrscheinlichkeits-Scores entstanden als proximal und die Kausalkette in Bezug auf den NIHSS-Score ist nicht mehr anwendbar. Diese Ausnahmefälle wären ein Erklärungsansatz für die lediglich moderate Korrelation. Die nur schwache Korrelation der Wahrscheinlichkeits-Scores des ersten Kandidaten mit dem

NIHSS-Score zeigt Ähnliches. Hinzukommt, dass deutlich weniger M2-ACM Verschlüsse im ersten Kandidaten detektiert wurden, sodass Unterschiede des NIHSS-Scores von proximal nach distal weniger ins Gewicht fallen.

4.2.7 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Durchführung der kranialen Computertomographie

Die vom Beginn der Symptome verstrichene Zeit bis zur diagnostischen Bildgebung korrelierte in dieser Studie nicht signifikant mit dem Wahrscheinlichkeits-Score des Prototyps. Trotzdem war eine schwache negative Korrelation zu beobachten. Setzte man eine willkürliche Grenze von zwei Stunden nach Symptombeginn wurden niedrigere Wahrscheinlichkeits-Scores im späteren Zeitraum als in den ersten 120 Minuten ausgegeben. Ein Erklärungsansatz wäre, dass nach einigen Stunden eine Zunahme weiterer Infarktzeichen, wie die Hypodensität des Gehirnparenchyms durch Ödementstehung, erfolgt und dem Programm die räumliche Orientierung auf Grund der veränderten Dichtewerte erschwert wird [112]. Andererseits wäre in diesem Fall der Kontrast zwischen hypodensem Gehirnparenchym und hyperdensem Gefäß eher verstärkt, sodass ein korrektes Erkennen des hyperdensen Gefäßzeichens mit höheren Wahrscheinlichkeits-Scores folgerichtiger erscheint. Außerdem ist bekannt, dass die Sensitivität des hyperdensen Gefäßzeichens mit der Zeit zunimmt [72]. Dazu würde passen, dass bei den Symptomzeiten von über zwei Stunden 100 % der Gefäßzeichen, verglichen mit 75,9 % bei unter zwei Stunden, erkannt wurden.

4.2.8 Korrelation der Höhe der Wahrscheinlichkeits-Scores mit dem Hämatokrit der Patienten

Da ein erhöhter Hämatokrit bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall Einfluss auf die Densität der Gefäße in der CCT und somit auf das hyperdense Gefäßzeichen ausübt, wurden auch hier die Auswirkungen dieses Blutwertes auf die Ergebnisse des Prototyps untersucht [93,51].

In diesem Patientenkollektiv ist einerseits zu erkennen, dass ein höherer Hämatokritwert tendenziell mit einem höheren Wahrscheinlichkeits-Score des Prototyps einhergeht und somit im Rückschluss die Detektion der hyperdensen Gefäßzeichen erleichtert. Im

männlichen Teil des Patientenkollektivs ist hingegen auch zu sehen, dass in der Gruppe der falschen Markierungen der Hämatokrit leicht höher war als in der Gruppe der korrekten Markierungen. Statistisch signifikant war dieser Unterschied jedoch nicht. Dies wäre einerseits erklärbar dadurch, dass bei einem erhöhten Hämatokrit auch andere Gefäße erhöhte Densitätswerte aufweisen können und dem Prototyp die Suche so erschwert wird [25,51].

Dadurch, dass nur in der Kontrollgruppe eine signifikante Korrelation zwischen Hämatokritwert und Wahrscheinlichkeits-Score bestand, kann andererseits auch ein genereller Zusammenhang hinterfragt werden. Eine Tendenz ließe sich annehmen, welche anhand eines größeren Patientenkollektivs erneut überprüft werden müsste.

4.2.9 User Feasibility

Die Ergebnisse des Fragebogens zur Benutzerfreundlichkeit ergaben, dass Ärztinnen und Ärzte mit unterschiedlich langer Erfahrung in der Befundung von CCT den Prototyp als leicht verständlich und bedienbar empfanden.

Alle Fragen orientierten sich an den Kriterien für ein benutzerfreundliches Programm von Park et al., diesen entspricht der Aspekt der leichten Bedienbarkeit mit den Kriterien Simplicity (engl. Einfachheit) und Accessibility (engl. Zugänglichkeit) aus dem übergreifenden Kriterium Usability (engl. Nutzbarkeit) [88]. Hierzu gehört ebenfalls der Punkt Efficiency (engl. Effizienz), welcher hier in Form der Schnelligkeit des Programms abgefragt wurde und von 80 % der Befragten als zu langsam angesehen wurde. Wie in vorangehenden Kapiteln bereits besprochen, zählt beim ischämischen Schlaganfall jede Minute. Der Prototyp brauchte mit 4:13 Minuten im Patientenkollektiv und 4:17 Minuten im Kontrollkollektiv zu lange, um für jeden Patienten aktiv angewandt zu werden. Es bestünde eher das Risiko, die Zeit der Befundung durch die Nutzung des Prototyps zu verlängern, anstatt sie wie erwünscht generell zu verkürzen. Im Hintergrund wäre das Programm in dieser Version mutmaßlich schon jetzt gut einsetzbar, da der befundenen Person so keine aktive Befundungszeit genommen würde.

Das Kriterium Effectiveness (engl. Effektivität) testet, ob der Prototyp hyperdense Gefäßzeichen erkennen kann und wurde in dieser Arbeit an anderer Stelle bereits untersucht, während das Kriterium Informativeness (engl. Informativität) durch die Frage zum Nutzen des Wahrscheinlichkeits-Scores abgefragt wurde. Diesen hielten 80 % für sinnvoll, möglicherweise wäre hier zur Beantwortung ein mehrfaches Nutzen des Prototyps hilfreich gewesen. Ein weiteres übergreifendes Thema war der Affect (engl.

Affekt) mit den Kriterien Simplicity und Color (engl. Farbe) [88]. Alle Befragten gaben an, das Programm übersichtlich zu finden und 88,9 % sprach das Design farblich an. Das könnte an der überschaubaren Fülle an Informationen liegen, da nur im Bereich des markierten hyperdensen Gefäßzeichens einige kurze Informationen gegeben werden und in einer kleinen Tabelle die verschiedenen Kandidaten schlicht numerisch aufgelistet sind.

Weiterhin wurden nur zwei Farben verwendet, erstens gelb für die Markierung des Gefäßzeichens und zweitens blau für die Tabelle. Gelb verbindet der Mensch nach rot am ehesten mit Gefahr und Warnung, ein hyperdenses Gefäßzeichen ist hochgradig pathologisch und die Markierung der zentrale Aspekt des Programmes, sodass die Farbwahl hier logisch erscheint [109]. Blau ist eine eher kalte, unauffällige Farbe, hier für die Bedeutung der Tabelle als eher erklärende Legende, die nicht direkt ins Auge springt, verwendet [107].

Das dritte Thema von Park et al. ist der User Value (engl. Nutzerwert) mit den Kriterien Customer need (engl. Kundenbedarf) und Usefulness (engl. Nützlichkeit) [88]. Alle Befragten gaben an, das Programm häufig oder manchmal im klinischen Alltag nutzen zu wollen. Das spricht dafür, dass durch das Programm etwas Neues entwickelt wurde, das es im täglichen Gebrauch noch nicht gibt und von der Zielgruppe als nützliche Unterstützung angesehen wird. Fast alle Befragten (90 %) fanden die Warnung durch das Programm bei besonders hohen Wahrscheinlichkeits-Scores durch das Scannen aller CCT im Hintergrund sinnvoll. Eine Person gab an, dass dies nicht sinnvoll sei, da die Gefäßzeichen bei hohen Wahrscheinlichkeits-Scores wahrscheinlich auch ohne das Programm leicht zu erkennen seien. Der Nutzen des Prototyps kann diesbezüglich eher in der Priorisierung der pathologischen Befunde liegen, wenn mehrere CCT-Untersuchungen parallel anfallen, zum Beispiel in der Teleradiologie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die befragten Neuroradiologinnen und Neuroradiologen den Prototyp für sehr nützlich im klinischen Alltag, leicht bedienbar und ansprechend designt, aber noch zu langsam für die alltägliche Nutzung hielten. Dies zeigte sich auch durch die Zeitmessung bei mehreren Patienten.

4.3 Limitationen

Das untersuchte Programm wurde in dieser Studie erstmals aus neuroradiologischer Perspektive anhand von retrospektiven Daten für den klinischen Alltag getestet. Es lassen sich deshalb bisher noch nicht abschließende Aussagen für die prospektive Verwendung in der akuten Diagnostik treffen. Einflüsse auf die Diagnosestellung und der tatsächliche Benefit für die Patienten müssten in weiterführenden klinischen Studien ermittelt werden. Eine relevante Limitation ist also das retrospektive Studiendesign. Zusätzlich gibt es aktuell keinen Gold-Standard für die Diagnostik hyperdenser Gefäßzeichen. Hier wurde deshalb als Kontrollmedium der Befund der CT-Angiographie, besonders für schwer erkennbare Fälle, zur Unterstützung verwendet. Außerdem zeigte sich ein deutlich jüngerer Altersschnitt der Kontrollgruppe verglichen mit dem Durchschnittsalter eines Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Möglicherweise hätten gewisse Alterungsprozesse des Gehirns, wie Gefäßverkalkungen, Aufschlüsse über potenziell falsch-positive Gefäßzeichen im klinischen Alltag geben können. Dieser Prototyp sollte nach weiteren Entwicklungen ebenfalls noch auf die Detektion von Gefäßzeichen des posterioren Stromgebiets, also unter anderem der A. basilaris ausgelegt werden. Für die Auswertung des Fragebogens zur Benutzerfreundlichkeit ergab sich die Limitation, dass eine relativ kleine, nicht repräsentative Stichprobe verwendet wurde.

4.4 Klinische Implikation

Das hyperdense Gefäßzeichen ist ein hoch spezifischer, frühzeitiger Marker für einen ischämischen Schlaganfall. Ist es vorhanden kann man bei entsprechenden klinischen Symptomen mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit von einem akuten Gefäßverschluss ausgehen [76]. Es kann sowohl für die schnelle Einleitung einer therapeutischen Rekanalisation des Gefäßes, als auch für die Diagnose eines Hirninfarktes bei klinisch untypischen Anzeichen maßgebend sein. Dies ist besonders relevant, da die native CCT bei Verdacht auf einen Schlaganfall meist die erste diagnostische Modalität darstellt. Trotzdem ist die Abgrenzung zu anderen hyperdens anmutenden Gefäßveränderungen nicht immer einfach und Gefäßthromben mit geringem Durchmesser sind oft leicht zu übersehen. Aus diesem Grund könnte gerade auch für unerfahrenere Radiologen oder weniger spezialisierte Kliniken, genauso wie bei hohem Patientenaufkommen ein unterstützender Algorithmus ausschlaggebend sein für eine schnellere und präzise Diagnostik. Ein solches Programm kann zum einen den Radiologen in besonders wahrscheinlichen Fällen warnen und diesen

Patienten somit priorisieren. Außerdem kann es bei der aktiven Befundung Vorschläge darlegen, welche dann als Anlass zur genaueren Betrachtung der markierten Strukturen verwendet werden können.

Programme nach dem Deep-Learning Modell werden in der Radiologie bereits zur Ermittlung des ASPECT-Scores genutzt und haben eine große Zukunftsperspektive in der medizinischen Diagnostik [35,42,84].

4.5 *Ausblick*

Damit die automatisierte Detektion hyperdenser Gefäßzeichen in der klinischen Routine eingesetzt werden kann braucht es weiterführende, idealerweise prospektive, Studien. Es müsste der Einfluss auf eine effektivere Befundung und der Nutzen für das klinische Outcome der Patienten getestet werden. Man müsste beispielsweise messen, ob die Zeit bis zur Therapieeinleitung verringert oder eine Priorisierung dringender Fälle bei der Befundung ermöglicht wird.

Zusätzlich wäre eine Erweiterung auf das posteriore arterielle Stromgebiet des Gehirns wichtig, da Verschlüsse der A. basilaris zwar nicht sehr häufig sind, aber klinisch schwerwiegende Folgen und unbehandelt hohe Mortalitätsraten haben [48]. Ginge man noch einen Schritt weiter, könnte auch das venöse System des Gehirns inkludiert werden, um die teilweise vorkommenden hyperdensen Gefäßzeichen bei Sinusvenenthrombosen zu erfassen [69]. Eine Optimierung der Bildverarbeitungsprozesse wäre weiterhin wünschenswert, um die Schnelligkeit des Prototyps zu verbessern.

5 Zusammenfassung

Ein entscheidender Faktor für das Outcome von Patientinnen und Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist die schnelle Diagnostik und Therapieeinleitung. Als erster Hinweis für eine zerebrale Ischämie in der nativen kranialen CT (CTT) gilt das hyperdense Gefäßzeichen. Das automatisierte Erkennen des hyperdensen Gefäßzeichens könnte eine Priorisierung der Patientinnen und Patienten mit zerebralen Gefäßverschlüssen erleichtern und die Zeit bis zum Therapiebeginn verkürzen. Ziel dieser Studie war die Testung eines Prototyps zur automatisierten Detektion des hyperdensen Gefäßzeichens.

In unserer retrospektiven Studie wurden 81 Patientinnen und Patienten mit einem Gefäßzeichen im anterioren Stromgebiet und 135 Personen ohne Gefäßzeichen als Kontrollgruppe eingeschlossen. Der Prototyp analysierte die nativen CCT unter Ausgabe von fünf möglichen Kandidaten für hyperdense Gefäßzeichen sowie jeweils einem Wahrscheinlichkeits-Score zwischen 0 - 100. Es wurde untersucht, wie häufig das Gefäßzeichen erkannt wurde und wie sich diese Scores zwischen den verschlossenen Gefäßen und verwendeten CT-Scannern unterschieden. Auch die Korrelationen zwischen dem Wahrscheinlichkeits-Score und dem NIHSS-Score, dem Hämatokrit und der Zeitdauer seit Symptombeginn wurden getestet. Zur Trennung hyperdenser Gefäßzeichen von falschen Markierungen wurde eine ROC-Analyse durchgeführt und ein Threshold für den Wahrscheinlichkeits-Score errechnet. Die Benutzerfreundlichkeit wurde anhand eines Fragebogens an 10 Ärztinnen und Ärzten mit Erfahrung in der Befundung akuter CCT getestet. Der Prototyp erkannte 58 von 81 Gefäßzeichen im ersten Kandidaten und insgesamt 73 in allen Kandidaten; jeweils mit signifikant höheren Wahrscheinlichkeits-Scores als bei falschen Markierungen und der Kontrollgruppe. Je proximaler das verschlossene Gefäß lag, desto häufiger wurde der Verschluss erkannt. Scores bei CCT-Bilddaten von der Firma Siemens Healthineers waren im Mittel höher als diejenigen von der Firma Philips. Der Threshold für die Annahme eines hyperdensen Gefäßzeichens lag bei 15,9 (Sensitivität 73,3 %, Spezifität 86,6 %, AUC 0,857). Der NIHSS-Score korrelierte signifikant mit dem Wahrscheinlichkeits-Score aller richtigen Gefäßzeichen ($r = 0,331$). In der Befragung wurde der Prototyp als nützlich für den klinischen Alltag, einfach anwendbar, ansprechend designt, aber als tendenziell noch zu langsam bewertet. Abschließend zeigte diese Studie, dass hyperdense Gefäßzeichen meistens durch den untersuchten Prototyp erkannt werden konnten. Ein Integrieren der automatisierten Detektion in den radiologischen Arbeitsalltag könnte besonders bei hohem Arbeitsaufkommen die Priorisierung der Patientinnen und Patienten mit zeitkritischen ischämischen Schlaganfällen ermöglichen.

6 *Literaturverzeichnis*

1. Abd Elkhalek YI, Elia RZ (2016) Qualitative and quantitative value of hyperdense MCA sign as a prognostic marker for infarction. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 47:1043–1048
2. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24:35–41
3. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG (2018) Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine* 378:708–718
4. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG (2013) The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovascular Diseases* 36:1–5
5. Astrup J, Siesjö BK, Symon L (1981) Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12:723–725
6. Audebert HJ, von Clarenau SC, Schenkel J, Fürst A, Ziemus B, Metz C, Haberl RL (2006) Zeitkritische Sekundärverlegungen beim Schlaganfall. *Der Notarzt* 22:147–153
7. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM (2000) Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet* 355:1670–1674
8. Barber PA, Demchuk AM, Hudon ME, Warwick Pexman JH, Hill MD, Buchan AM (2001) Hyperdense Sylvian Fissure MCA “Dot” Sign. *Stroke* 32:84–88

9. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, de la Ossa NP, Strbian D, Tsivgoulis G, Turc G (2021) European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal* 6:I–LXII

10. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PLM, van Rooij WJJ, van den Berg JSP, van Hasselt BAAM, Aerden LAM, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JCJ, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder THCML, Heijboer RJJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers MES, Jenniskens SFM, Beenen LFM, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YBWEM, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CBLM, Dippel DWJ (2014) A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 372:11–20

11. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV (2017) Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research* 120:472–495

12. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M (1989) Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20:864–870

13. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A (2013) Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 56:656–660

14. Campbell BVC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber A, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM

- (2015) Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine* 372:1009-1018
15. Caruso P, Naccarato M, Furlanis G, Ajčević M, Stragapede L, Ridolfi M, Polverino P, Ukmar M, Manganotti P (2018) Wake-up stroke and CT perfusion: effectiveness and safety of reperfusion therapy. *Neurological Sciences* 39:1705–1712
 16. Chrzan R, Gleń A, Urbanik A (2017) Hyperdense middle cerebral artery sign as the only radiological manifestation of hyperacute ischemic stroke in computed tomography. *Neurologia Neurochirurgia Polska* 51:33–37
 17. Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA (2013) Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm – Literature review. *Journal of Medicine and Life* 6:120–125
 18. Cohen J (1992) *Statistical Power Analysis. Current Directions in Psychological Science* 1:98–101
 19. Coutts SB, Berge E, Campbell BC, Muir KW, Parsons MW (2018) Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing randomized controlled trials. *International Journal of Stroke* 13:885–892
 20. Crespi V, Braga M, Beretta S, Carolei A, Bignamini A, Sacco S (2013) A practical definition of minor stroke. *Neurological Sciences* 34:1083–1086
 21. Deb P, Sharma S, Hassan KM (2010) Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology* 17:197–218
 22. Dobkin BH (2004) Strategies for stroke rehabilitation. *The Lancet Neurology* 3:528–536
 23. Dohmen C, Bösel J (2017) Akutes fokal-neurologisches Defizit in der Notaufnahme. *Nervenarzt* 88:616–624
 24. Donnan GA, Davis SM, Ma H, Campbell BCV, Churilov L, Parsons MW, Yan B, Mitchell PJ, Yassi N, Sharma G, Desmond PM, Oxley T, Wu TY, Shah D, Zhao H, Rodrigues E, Salvaris P, Alemseged F, Ng F, Williams C, Ng J-L, Tu HT-H, McDonald A, Jackson D, Tsoledidis J, McCoy R, Pesavento L, Weir L, Bivard A,

Kleinig TJ, Patel S, Harvey J, Mahadevan J, Cheong E, Balabanski A, Waters M, Drew R, Cranefield J, Wijeratne T, Mackey E, Celestino S, Low E, Dewey HM, Bladin CF, Loh PS, Choi PM, Coote S, Frost T, Hogan K, Ding C, McModie S, Zhang WW, Kyndt C, Moore A, Ross Z, Liu J, Miteff F, Levi CR, Ang T, Spratt N, Garcia-Esperon C, Kaauwai L, Phan TG, Ly J, Singhal S, Clissold B, Wong K, Krause M, Day S, Sturm J, O'Brian B, Grimley R, Thijs V, Simpson M, Lee-Archer M, Brodtmann A, Coulton B, Young D, Wong AA, Muller C, Field DK, Vallat W, Maxwell V, Bailey P, Sabet A, Mishra S, Tan M, George K, Barber PA, Zhao L, Meretoja A, Curtze S, Tatlisumak T, Sibolt G, Tiainen M, Koivu M, Aarnio K, Virta J, Kasari O, Eirola S, Sun MC, Chen TC, Chuang CS, Chen YY, Lin CM, Ho SC, Hsiao PM, Tsai CH, Huang WS, Yang YW, Huang HY, Wang WC, Liu CH, Lu MK, Lu CH, Kung WL, Jiang SK, Wu YH, Huang SC, Tseng CH, Tseng LT, Guo YC, Lin D, Hsu CT, Kuan CW, Hsu JP, Tsai HT, Suzuki M, Sun Y, Chen HF, Lu CJ, Lin CH, Huang CC, Chu HJ, Lee CY, Chang WH, Lo YC, Hsu YT, Chen CH, Sung PS, Ysai CL, Jeng JS, Tang SC, Tsai LK, Yeh SJ, Lee YC, Wang YT, Chung TC, Hu CJ, Chan L, Chiou YW, Lien LM, Yeh HL, Yeh JH, Chen WH, Lau CL, Chang A, Lee IY, Huang MY, Lee JT, Peng GS, Lim JC, Hsu YD, Lin CC, Cheng CA, Yen CH, Yang FC, Hsu CH, Sung YF, Tsai CK, Tsai CL, Hsiao PM, Lee A, Hankey G, Blacker D, Gerraty R, Chen C-I, Hsu C-S, Cowley E, McCoy R, Sallaberger M, Snow B, Kolbe J, Stark R, King J, Macdonnell R, Attia J, D'Este C, Bernhardt J, Carey L, Cadilhac D, Anderson C, Howells D, Barber A, Connelly A, Macleod M, O'Collins V, Wilson W, Macaulay L, Bendszus M, Bluhmki E, Eschenfelder C, Hacke W, Molina C, Leys D, Ringleb P, Schellinger P, Schwab S, Toni D, Wahlgren N, Wardlaw J, Oppenheim C, Lees KR, Kaste M, von Kummer R, Chatellier G, Laage R, Nuñez X, Ehrenkrona C, Svenson A-S, Cove L, Niederkorn K, Gruber F, Kapeller P, Mikulik R, Mas J-L, Berrouschot J, Sobesky J, Köhrmann M, Steiner T, Kessler C, Fatar M, Dziewas R, Poli S, Althaus-Knauer K, Bovi P, Rodriguez AL, Arenillas JF, Muir K, Veltkamp R, Dixit A, Muddegowda G, Kala L, De Silva DA, Butcher KS, Byrnes G, Peeters A, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Tress BM, McNeil J, Burns R, Johnston C, Williams M (2019) Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet* 394:139–147

25. Douis H, Andronikou S, Jadwat S (2005) The hyperdense middle cerebral artery sign in a polycythaemic child. *South African Journal of Radiology* 9:34–35

26. Dozois A, Hampton L, Kingston CW, Lambert G, Porcelli TJ, Sorenson D, Templin M, VonCannon S, Asimos AW (2017) PLUMBER Study (Prevalence of Large Vessel Occlusion Strokes in Mecklenburg County Emergency Response). *Stroke* 48:3397–3399
27. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brodt T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W (2014) Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet* 384:1929–1935
28. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CMM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C (2014) Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 383:245–255
29. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP (2005) NIHSS Score and Arteriographic Findings in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 36:2121–2125
30. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, De Marchis GM, Kappeler L, Mono ML, Brekenfeld C, Schroth G, Mattle HP (2010) What Is a Minor Stroke? *Stroke* 41:661–666
31. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T (2008) Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. *Deutsches Ärzteblatt* 105:467–73
32. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W (2006) Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS). *Stroke* 37:1227–1231
33. Gács G, Fox AJ, Barnett HJ, Vinuela F (1983) CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke* 14:756–762

34. Gibo H, Carver CC, Rhoton AL, Lenkey C, Mitchell RJ (1981) Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *Journal of Neurosurgery* 54:151–169
35. Goebel J, Stenzel E, Guberina N, Wanke I, Koehrmann M, Kleinschnitz C, Umutlu L, Forsting M, Moeninghoff C, Radbruch A (2018) Automated ASPECT rating: comparison between the Frontier ASPECT Score software and the Brainomix software. *Neuroradiology* 60:1267–1272
36. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo J-H, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn S-I, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD (2015) Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 372:1019–1030
37. Goyal M, Menon BK, Coutts SB, Hill MD, Demchuk AM (2011) Effect of Baseline CT Scan Appearance and Time to Recanalization on Clinical Outcomes in Endovascular Thrombectomy of Acute Ischemic Strokes. *Stroke* 42:93–97
38. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, ECASS Investigators (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 359:1317–1329
39. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA (2003) Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 34:71–76
40. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D (2015) Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 46:2032–2060
41. Hennerici MG, Kern R (2017) S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie

42. Herweh C, Ringleb PA, Rauch G, Gerry S, Behrens L, Möhlenbruch M, Gottorf R, Richter D, Schieber S, Nagel S (2016) Performance of e-ASPECTS software in comparison to that of stroke physicians on assessing CT scans of acute ischemic stroke patients. *International Journal of Stroke* 11:438–445
43. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CDA (2009) Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke* 40:1557–1563
44. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K (2010) Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie* 37:333–340
45. Hounsfield GN (1973) Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. *The British Journal of Radiology* 46:1016–1022
46. <https://arxiv.org/pdf/1905.09049.pdf> (Tag des Zugriffs: 16.11.2021)
47. <https://dgn.org/presse/pressemitteilungen/teil-ii-der-s3-leitlinie-sekundaerpraevention-des-schlaganfalls-lebensstil-faktoren-und-kardiologische-interventionen/> (Tag des Zugriffs: 16.11.2021)
48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532241/> (Tag des Zugriffs: 16.11.2021)
49. Jansen O (2011) Verschluss der Arteria carotis interna. In: Jansen O, Brückmann H (Hrsg.): *Interventionelle Therapie des Schlaganfalls*. 1. Aufl., 2-6, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
50. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H (2013) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 44:870–947
51. Jha B, Kothari M (2009) Pearls & Oysters: Hyperdense or pseudohyperdense MCA sign: A Damocles sword? *Neurology* 72:e116–e117
52. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E,

- Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A (2015) Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 372:2296–2306
53. Kaduszkiewicz H, Teichert U, van den Bussche H (2018) Ärztemangel in der hausärztlichen Versorgung auf dem Lande und im Öffentlichen Gesundheitsdienst. *Bundesgesundheitsblatt* 61:187–194
54. Kakuda W, Lansberg MG, Thijs VN, Kemp SM, Bammer R, Wechsler LR, Moseley ME, Parks MP, Albers GW (2008) Optimal Definition for PWI/DWI Mismatch in Acute Ischemic Stroke Patients: *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 28:887–891
55. Kalender WA (1999) Grundlagen und Technik der Spiral-CT. *Der Radiologe* 39:809–819
56. Kalender WA (2011): Principles of Computed Tomography. In: Kalender WA (Hrsg.): *Computed Tomography: Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications*. 3. Aufl., 18-37, Publics Publishing, Erlangen
57. Kasner SE (2006) Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet Neurology* 5:603–612
58. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, Amarenco P, Carrozzella J, Spilker J, Foster LD, Goyal M, Hill MD, Palesch YY, Jauch EC, Haley EC, Vagal A, Tomsick TA (2014) Time to Angiographic Reperfusion and Clinical Outcome after Acute Ischemic Stroke in the Interventional Management of Stroke Phase III (IMS III) Trial: A Validation Study. *The Lancet Neurology* 13:567–574
59. Kim EY, Lee S-K, Kim DJ, Suh S-H, Kim J, Heo JH, Kim DI (2005) Detection of Thrombus in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 36:2745–2747
60. Kim SK, Baek BH, Lee YY, Yoon W (2017) Clinical implications of CT hyperdense artery sign in patients with acute middle cerebral artery occlusion in the era of modern mechanical thrombectomy. *Journal of Neurology* 264:2450–2456

61. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 37:2893–2962
62. Köhrmann M, Nowe T, Huttner HB, Engelhorn T, Struffert T, Kollmar R, Saake M, Doerfler A, Schwab S, Schellinger PD (2009) Safety and Outcome after Thrombolysis in Stroke Patients with Mild Symptoms. *Cerebrovascular Diseases* 27:160–166
63. Koo CK, Teasdale E, Muir KW (2000) What constitutes a true hyperdense middle cerebral artery sign? *Cerebrovascular Diseases* 10:419–423
64. Krings T, Noelchen D, Mull M, Willmes K, Meister IG, Reinacher P, Toepper R, Thron AK (2006) The hyperdense posterior cerebral artery sign: a computed tomography marker of acute ischemia in the posterior cerebral artery territory. *Stroke* 37:399–403
65. Kurre W, Bänzner H, Henkes H (2016) Mechanische Thrombektomie. *Der Radiologe* 56:32–41
66. Kwah LK, Diong J (2014) National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of Physiotherapy* 60:61
67. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, Saleme S, Costalat V, Bracard S, Desal H, Mazighi M, Consoli A, Piotin M, for the ASTER Trial Investigators (2017) Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318:443–452
68. Lawton MT, Vates GE (2017) Subarachnoid Hemorrhage. *New England Journal of Medicine* 377:257–266
69. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF (2006) Imaging of Cerebral Venous Thrombosis: Current Techniques, Spectrum of Findings, and Diagnostic Pitfalls. *RadioGraphics* 26:S19–S41
70. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste

- M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet* 375:1695–1703
71. Lerch S (2020) Die mobile Stroke Unit. *CARDIOVASC* 20:28–32
 72. Lim J, Magarik JA, Froehler MT (2018) The CT-Defined Hyperdense Arterial Sign as a Marker for Acute Intracerebral Large Vessel Occlusion. *Journal of Neuroimaging* 28:212–216
 73. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM (2010) Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *CHEST Journal* 137:263–272
 74. Löber P, Stimpel B, Syben C, Maier A, Ditt H, Schramm P, Raczkowski B, Kemmling A (2017) Automatic Thrombus Detection in Non-enhanced Computed Tomography Images in Patients With Acute Ischemic Stroke. *The Eurographics Association* 152–129
 75. Maas MB, Furie KL, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Harris GJ, Halpern E, Koroshetz WJ, Smith WS (2009) National Institutes of Health Stroke Scale Score Is Poorly Predictive of Proximal Occlusion in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke* 40:2988–2993
 76. Mair G, Boyd EV, Chappell FM, von Kummer R, Lindley RI, Sandercock P, Wardlaw JM, IST-3 Collaborative Group (2015) Sensitivity and specificity of the hyperdense artery sign for arterial obstruction in acute ischemic stroke. *Stroke* 46:102–107
 77. Manning NW, Campbell BCV, Oxley TJ, Chapot R (2014) Acute Ischemic Stroke: Time, Penumbra, and Reperfusion. *Stroke* 45:640–644
 78. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale RV, James RF, Volpi JJ, Fusco MR (2017) Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis. *Stroke* 48:2450–2456

79. Mohammaden MH, Haussen DC, da Camara CP, Pisani L, Gadea MO, Al-Bayati AR, Liberato B, Rangaraju S, Frankel MR, Nogueira RG (2020) Hyperdense vessel sign as a potential guide for the choice of stent retriever versus contact aspiration as first-line thrombectomy strategy. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 0:1–6
80. Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, Brey RL, Coull B, Easton JD, Gomez CR, Helgason CM, Kase CS, Pullicino PM, Turpie AGG (1997) Etiology of Stroke. *Stroke* 28:1501–1506
81. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron J-C (2006) Imaging of acute stroke. *The Lancet Neurology* 5:755–768
82. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez M-G, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT-A, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FGR, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Grainger R, Grant B, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B,

Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jarasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo J-P, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laden F, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Levinson D, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer A-C, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mock C, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KMV, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leòn FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJC, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiebe N, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SRM, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh P-H, Zaidi AKM, Zheng Z-J, Zonies D, Lopez AD (2012) Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380:2197–2223

83. Nabavi DG, Koennecke H-C, Ossenbrink M, Grau A, Busse O (2019) Zertifizierungskriterien für Stroke-Units in Deutschland. *Der Nervenarzt* 90:335–342
84. Nagel S, Sinha D, Day D, Reith W, Chapot R, Papanagiotou P, Warburton EA, Guyler P, Tysoe S, Fassbender K, Walter S, Essig M, Heidenrich J, Konstas AA, Harrison M, Papadakis M, Greveson E, Joly O, Gerry S, Maguire H, Roffe C, Hampton-Till J, Buchan AM, Grunwald IQ (2017) e-ASPECTS software is non-inferior to neuroradiologists in applying the ASPECT score to computed tomography scans of acute ischemic stroke patients. *International Journal of Stroke* 12:615–622
85. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot J-M, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG (2018) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine* 378:11–21
86. Olive-Gadea M, Crespo C, Granes C, Hernandez-Perez M, Pérez de la Ossa N, Laredo C, Urrea X, Soler JC, Soler A, Puyalto P, Cuadras P, Marti C, Ribo M (2020) Deep Learning Based Software to Identify Large Vessel Occlusion on Noncontrast Computed Tomography. *Stroke* 51:3133–3137
87. Ozdemir O, Leung A, Bussiére M, Hachinski V, Pelz D (2008) Hyperdense internal carotid artery sign: a CT sign of acute ischemia. *Stroke* 39:2011–2016
88. Park J, Han SH, Kim HK, Cho Y, Park W (2013) Developing Elements of User Experience for Mobile Phones and Services: Survey, Interview, and Observation Approaches. *Human Factors and Ergonomics in Manufacturing & Service Industries* 23:279–293
89. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KMA, National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group

- (2001) Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 286:2830–283
90. Peter-Derex L, Derex L (2019) Wake-up stroke: From pathophysiology to management. *Sleep Medicine Reviews* 48:101-212
 91. Phabphal K, Hirunpatch S (2008) The effectiveness of low-cost teleconsultation for emergency head computer tomography in patients with suspected stroke. *Journal of Telemedicine and Telecare* 14:439–442
 92. Phan K, Saleh S, Dmytriw AA, Maingard J, Barras C, Hirsch JA, Kok HK, Brooks M, Chandra RV, Asadi H (2019) Influence of ASPECTS and endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 11:664–669
 93. Rauch RA, Bazan C, Larsson EM, Jinkins JR (1993) Hyperdense middle cerebral arteries identified on CT as a false sign of vascular occlusion. *American Journal of Neuroradiology* 14:669–673
 94. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, Khalessi AA (2019) Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery* 85:S4–S8
 95. Riedel CH, Jensen U, Rohr A, Tietke M, Alfke K, Ulmer S, Jansen O (2010) Assessment of Thrombus in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion Using Thin-Slice Nonenhanced Computed Tomography Reconstructions. *Stroke* 41:1659–1664
 96. Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W (2015): Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Hacke W (Hrsg.): *Neurologie*. 14. Aufl., 181-240, Springer, Heidelberg
 97. Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O (2021) Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie
 98. Robert Koch Institut (Hrsg.) (2015) *Gesundheit in Deutschland: Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und Destatis*. 3. Aufl., 43–50, RKI, Berlin

99. Rosenberg C, Langner S, Rosenberg B, Hosten N (2011) Medizinische und rechtliche Aspekte der Teleradiologie in Deutschland. *Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 183:804–811
100. Rosenkrantz AB, Hanna TN, Steenburg SD, Tarrant MJ, Pyatt RS, Friedberg EB (2019) The Current State of Teleradiology Across the United States: A National Survey of Radiologists' Habits, Attitudes, and Perceptions on Teleradiology Practice. *Journal of the American College of Radiology* 16:1677–1687
101. Röther J, Busse O, Berlis A, Dörfler A, Groden Ch, Hamann G, Jansen O, Meixensberger J, Müller O, Regelsberger J, Steinmetz H, Vatter H, Weber W, Hänggi D, Nabavi D (2020) Interdisziplinäre neurovaskuläre Netzwerke: eine Standortbestimmung. *Der Nervenarzt* 91:902–907
102. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R, SWIFT PRIME Investigators (2015) Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine* 372:2285–2295
103. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, Kidwell CS, Mohr JP, Sloan M, Sorensen AG, Warach S (2010) Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke. *Neurology* 75:177–185
104. Schulze M, Langner S, Wree A (2020) Blutungen und Akutverletzungen des Gehirns. *Notfall + Rettungsmedizin* 23:385–397
105. Shinohara Y, Takahashi N, Lee Y, Ohmura T, Kinoshita T (2020) Development of a deep learning model to identify hyperdense MCA sign in patients with acute ischemic stroke. *Japanese Journal of Radiology* 38:112–117
106. Siddiqui FM, Zevallos CB, Dandapat S, Ume KL, Weber M, Dajles A, Quispe-Orozco D, Farooqui M, Ortega-Gutierrez S (2020) Quantitative Assessment of Hyperdense Sign Measured by Hounsfield Units is Associated with Unsuccessful Mechanical Thrombectomy. *Clinical Neuroradiology*

107. Singh N, Srivastava SK (2011) Impact of Colors on the Psychology of Marketing — A Comprehensive over View. *Management and Labour Studies* 36:199–209
108. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, Gonzalez G, Schaefer PW, Dillon WP, Koroshetz WJ, Furie KL (2009) Significance of Large Vessel Intracranial Occlusion Causing Acute Ischemic Stroke and TIA. *Stroke* 40:3834–3840
109. Smith-Jackson TL, Wogalter MS (2000) Users' Hazard Perceptions of Warning Components: An Examination of Colors and Symbols. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting* 44:6–55
110. Southerland AM, Johnston KC, Molina CA, Selim MH, Kamal N, Goyal M (2016) Suspected Large Vessel Occlusion: Should Emergency Medical Services Transport to the Nearest Primary Stroke Center or Bypass to a Comprehensive Stroke Center With Endovascular Capabilities? *Stroke* 47:1965–1967
111. Takahashi N, Lee Y, Tsai D-Y, Matsuyama E, Kinoshita T, Ishii K (2014) An automated detection method for the MCA dot sign of acute stroke in unenhanced CT. *Radiological Physics and Technology* 7:79–88
112. Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebich JB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte OW, Röther J (2009) Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie* 36:354–367
113. Tolhuisen ML, Ponomareva E, Boers AMM, Jansen IGH, Koopman MS, Sales Barros R, Berkhemer OA, van Zwam WH, van der Lugt A, Majoie CBLM, Marquering HA (2020) A Convolutional Neural Network for Anterior Intra-Arterial Thrombus Detection and Segmentation on Non-Contrast Computed Tomography of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Applied Sciences* 10:4861
114. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, Levy EI, Snyder KV, Hanel RA, Aghaebrahim A, Woodward BK, Hixson HR, Chaudry MI, Spiotta AM, Rai AT, Frei D, Almandoz JED, Kelly M, Arthur A, Baxter B, English J, Linfante I, Fargen KM, Mocco J (2019) Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS):

a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *The Lancet* 393:998–1008

115. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ (2007) Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 369:306–318
116. Wardlaw JM, Sandercock P, Cohen G, Farrall A, Lindley RI, von Kummer R, von Heijne A, Bradey N, Peeters A, Cala L, Adami A, Morris Z, Potter G, Murray G, Whiteley W, Perry D, Sakka E (2015) Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 14:485–496
117. Wintermark M (2005) Brain perfusion-CT in acute stroke patients. *European Radiology Supplements* 15:d28–d31
118. Yannes M, Frabizzio JV, Shah QA (2013) Reversal of CT hypodensity after acute ischemic stroke. *Journal of Vascular and Interventional Neurology* 6:10–14
119. Yew KS, Cheng EM (2015) Diagnosis of acute stroke. *American Family Physician* 91:528–536
120. Yilmaz U, Mühl-Benninghaus R, Reith W (2016) Mechanische Thrombektomie – Technik. *Der Radiologe* 56:12–17
121. Ziai WC, Carhuapoma JR (2018) Intracerebral Hemorrhage. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 24:1603–1622

7 Anhang

7.1 Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Prof. Dr. P. Schramm
Institut für Neuroradiologie

im Hause

E-Mail: LindaFabienne.Aulmann@uksh.de

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Doris Seuthe
Tel: +49 451 3101 1025
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 20-201

Datum: 26.5.2020

Verkürztes Verfahren (Anzeige retrospektiver Datenanalyse)

Entwicklung und Test einer Software zur automatisierten Detektion des hyperdensen Gefäßzeichens bei Schlaganfallpatienten Ihr Schreiben vom 20. Mai 2020

Sehr geehrte Frau Aulmann, sehr geehrter Herr prof. Schramm,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben anonymisierte neuroradiologische Datensätze aus geeigneten Computertomographien im digitalen Bildarchiv Ihres Instituts (PACS) von circa 300 Schlaganfallpatienten und 100 Kontroll-Patienten zur Entwicklung und Testung einer Software heranzuziehen. Die Datensätze werden dazu an die Firma Siemens Healthcare GmbH weitergegeben.

Es lagen folgende Unterlagen vor:

- Begleitschreiben vom 20.5.2020
- Studienprotokoll ohne Datum.

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zustimmend zur Kenntnis.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

7.2 Fragebogen zur Benutzerfreundlichkeit des Prototyps

Fragebogen zur Benutzerfreundlichkeit eines Prototyps zur automatisierten Detektion hyperdenser Gefäßzeichen

Ihre Erfahrung in der Befundung von Schädel-CT im Rahmen der akuten
Schlaganfalldiagnostik in Jahren: _____

Geschlecht: _____

- 1. Nach dieser erstmaligen Nutzung könnte ich den Prototyp bei einem neuen Patienten selbstständig anwenden.**

A ja

B ich bräuchte erneute Anleitung

Bei B bitte erklären, wo die Schwierigkeiten liegen:

- 2. Ist es Ihnen leichtgefallen, sich innerhalb der Benutzermaske des Prototyps zu orientieren?**

A ja

B nein

Bei B bitte erklären, wo die Schwierigkeiten liegen:

- 3. Wie bewerten Sie die Schnelligkeit des Prototyps, besonders in Bezug auf den klinischen Alltag?**

A angemessen

B zu langsam

- 4. Hat Ihnen die Ausgabe von Wahrscheinlichkeits-Scores bei der Einschätzung eines hyperdensen Gefäßzeichens geholfen?**

A ja

B nein

Bei B bitte erklären warum nicht:

5. Das Design des Prototyps ist..

A übersichtlich

B unübersichtlich

A farblich ansprechend

B zu bunt

C zu eintönig

Bei B und C bitte näher erläutern

6. Könnten Sie sich vorstellen, dieses Programm später im klinischen Alltag zu verwenden?

A ja, häufig

B ja, manchmal

C nein

Bei C bitte begründen warum:

7. Fänden Sie es sinnvoll, wenn dieses Programm im Hintergrund alle nativen CCT scannen, und Sie bei einem sehr hohen Score mit einer „Red Flag“ warnen würde?

A ja

B nein

Bei B bitte begründen warum:

Vielen Dank für die Teilnahme!

7.3 Tabelle zu Kapitel 3.3.2

	Thres- hold	Spez. (%)	Sens. (%)	PPW (%)	NPW (%)	FPR (%)	FNR (%)
ROC-Analyse 1							
ACI + M1	18,4	90,2	71,4	38,5	97,3	9,8	28,6
	2,8	44,5	89,6	12,2	98	55,5	10,4
	25,3	95	63,6	52,2	96,8	5	36,4
	1,9	34,7	94,8	11,1	98,7	65,3	5,2
	47,1	100	46,8	100	95,6	0	53,2
	0,7	10,3	100	8,7	100	89,7	0
Siemens	19,5	90,2	84,3	42,2	98,5	9,8	15,7
	11,8	77,9	90,2	25,7	98,9	22,1	9,8
	24,6	95	76,5	56,5	97,9	5	23,5
	5,3	56,2	94,1	15,4	99,1	43,8	5,9
	47,1	100	56,9	100	96,5	22,1	9,8
	0,9	7,5	100	8,4	100	92,5	0
Philips	14,7	90,2	57,7	34,2	96	9,8	42,3
	1,6	47,1	92,3	13,3	98,6	52,9	7,7
	28,6	95,3	38,5	41,9	94,6	4,7	61,5
	0,9	28,5	96,2	10,6	98,8	71,5	3,8
	39,7	100	30,8	100	94,3	0	69,2
	0,7	22	100	10,2	100	78	0
ACI+M1+M2	18,8	90	66,7	38,3	96,7	10	33,3
	2,8	44,1	90	13	97,9	55,9	10
	25,9	95,1	57,8	52,4	96	4,9	42,2
	1,8	32,7	95,6	11,7	98,8	67,3	4,4
	47,1	100	42,2	100	94,9	0	57,8
	0,7	9,8	100	9,4	100	90,2	0
Siemens	20,2	90	75,4	41,5	97,5	10	24,6
	6,4	59,5	90,2	17,3	98,5	40,5	9,8
	25,9	95,2	67,2	56,8	96,9	4,8	32,8
	2,7	32,8	95,1	11,7	98,6	67,2	4,9
	47,1	100	49,2	100	95,4	0	50,8
	0,9	7,2	100	9,2	100	92,8	0
Philips	14,7	90,2	58,6	35,4	96	9,8	41,4
	1,7	49,2	89,7	13,9	98,1	50,8	10,3
	26,4	95	37,9	40,9	94,4	5	62,1
	0,9	28,1	96,6	10,9	98,9	71,9	3,4
	39,7	100	31	100	94,1	0	69
	0,7	21,1	100	10,4	100	78,9	0

Tabelle 12, Teil 1: Die Werte entstammen der ROC-Analyse 1. Zu den Sensitivitäten und Spezifitäten von jeweils ungefähr 90/95/100 % sind die zugehörigen Werte der Testgütekriterien aufgelistet.

	Thres- hold	Spez. (%)	Sens. (%)	PPW (%)	NPW (%)	FPR (%)	FNR (%)
ROC-Analyse 2							
ACI + M1	32,8	90,4	66,1	76	85,3	9,6	33,9
	7,4	37,8	90,3	40	89,5	62,2	9,7
	34,9	94,8	62,9	84,7	84,8	5,2	37,1
	1,7	4,4	95,2	31,4	66,6	95,6	4,8
	47,1	100	54,8	100	82,8	0	45,2
	0,7	0,7	100	31,6	100	99,3	0
Siemens	34,7	91	75,6	79,5	89	9	24,4
	20,3	60,7	90,2	51,4	93,1	39,3	9,8
	38,1	95,5	73,2	88,2	88,6	4,5	26,8
	11,1	38,2	95,1	41,5	94,4	61,8	4,9
	47,1	100	65,9	100	86,4	0	34,1
	1,2	0	97,6	31	0	100	2,4
Philips	17,3	91,3	61,9	76,5	84	8,7	38,1
	1,7	10,9	90,5	31,7	71,5	89,1	9,5
	20,8	95,7	52,4	84,8	81,5	4,3	47,6
	0,8	2,2	95,2	30,8	50,1	97,8	4,8
	27,4	100	47,6	100	80,7	0	52,4
	0,7	2,2	100	31,8	100	97,8	0
ACI+M1+M2	32,8	90,4	58,9	76,8	80,3	9,6	41,1
	4,3	21,5	90,4	38,4	80,6	78,5	9,6
	34,9	94,8	56,2	85,4	64,9	5,2	43,8
	1,9	4,4	94,5	34,8	59,7	95,6	5,5
	47,1	100	47,9	100	78	0	52,1
	0,7	0,7	100	35,3	100	99,3	0
Siemens	34,7	91	66	80,5	82,7	9	34
	11,1	38,2	90	45	87,2	61,8	10
	38,1	95,5	64	88,9	82,5	4,5	36
	6,1	18	94	39,2	84,2	82	6
	47,1	100	56	100	80,2	0	44
	1,6	1,1	98	35,8	49,5	98,9	2
Philips	17,3	91,3	56,5	76,5	80,8	8,7	43,5
	1,7	10,9	91,3	33,9	71,5	89,1	8,7
	20,8	95,7	47,8	84,8	78,6	4,3	52,2
	0,8	2,2	95,7	32,9	50,6	97,8	4,3
	27,4	100	43,5	100	78	0	56,5
	0,7	2,2	100	33,8	100	97,8	0

Sens.: Sensitivität

Spez.: Spezifität

PPW: positiv prädiktiver Wert

NPW: negativ prädiktiver Wert

FPR: falsch Positiven Rate

FNR: falsch Negativen Rate

Tabelle 13, Teil 2: Die Werte entstammen der ROC-Analyse 2. Zu den Sensitivitäten und Spezifitäten von jeweils ungefähr 90/95/100 % sind die zugehörigen Werte der Testgütekriterien aufgelistet.

8 Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Peter Schramm für die Möglichkeit der Durchführung meiner Doktorarbeit in seinem Institut sowie für die Betreuung und Unterstützung in der Umsetzung danken.

Großer Dank gilt auch Dr. Linda Rudolf für die engmaschige und zuverlässige Betreuung meiner Arbeit. Ihre vielen konstruktiven Vorschläge und die gemeinsame Erarbeitung des Forschungsthemas waren essenziell für das Gelingen dieser Dissertation.

Ich danke auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des neuroradiologischen Instituts für die freundliche Aufnahme und rege Teilnahme an meiner Umfrage.

Meiner Familie, ganz besonders meinen Eltern, und meinen Freunden, besonders Marina und Amanda, möchte ich danken für den unablässigen Rückhalt während meines Studiums und der Erarbeitung meiner Doktorarbeit. Milli danke ich sehr fürs Korrekturlesen.

Jones, danke für viele Ermutigungen und eine Menge Inspiration.

9 Lebenslauf

In der digitalen Version nicht verfügbar.