

UNIVERSITÄTSKLINIKUM-HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention
Prof. Dr. med. Jens Fiehler

TESTUNG EINER MÖGLICHKEIT ZUR OUTCOME VORHERSAGE VON AKUTEN SCHLAGANFÄLLEN.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Michael Dalski

geboren in St. Petersburg, Russland

Hamburg 2015

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.2.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, Vorsitzender: Prof Dr. med. Jens Fiehler

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. med Götz Thomalla

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Schlaganfall – Eine Übersicht	5
1.2	Outcomevorhersage	6
1.3	Schlaganfall im Detail – Pathophysiologie und Ätiologie	8
2	Methoden	11
2.1	MRT-Sequenzen	11
2.1.1	Diffusionswichtung	11
2.1.2	Perfusionswichtung	12
2.1.3	Diffusions-Perfusions-Mismatch	12
2.1.4	Fluid Attenuated Inversion Recovery	13
2.1.5	Time of Flight	13
2.2	Patientenauswahl und Aquisition der Daten	14
2.3	Datenverarbeitung	15
2.3.1	Markierung der Schlaganfälle	15
2.3.2	Aufbereitung der Perfusionsdaten und Registrierung der Karten	18
2.3.3	K-Nearest-Neighbor-Klassifikation	19
3	Ergebnisse	22
3.1	Patientenkollektiv	22
3.2	Anwendung und Evaluierung des Klassifizierungsmodells	24
4	Diskussion	30
4.1	Diskussion der Ergebnisse	30
4.2	Weitere Möglichkeiten der Verbesserung	33
5	Zusammenfassung	37
6	Abkürzungsverzeichnis	39

7	Literaturverzeichnis	41
8	Lebenslauf	48
9	Danksagung	49
10	Eidesstattliche Erklärung	50

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall – Eine Übersicht

Nach der Definition der WHO sind Schlaganfälle rasch auftretende Ereignisse, bei denen es aufgrund einer vaskulären Ursache zu einer länger als 24 h anhaltenden Funktionsstörung des Gehirns kommt (Bonita, 1992). Abhängig von der Größe und Lokalisation des funktionsgestörten Areals, können die Symptome von einfachen Sensibilitätsstörungen, über den kompletten Verlust sprachlicher und/oder motorischer Fähigkeiten, bis hin zum Locked-in-Syndrom und zu lebensbedrohlichen Atemstörungen reichen (Bogousslavsky and Regli, 1990; Brust et al., 1976; Karp and Hurtig, 1974; Waddington and Ring, 1968).

In über 70 % der Fälle liegt diesem Krankheitsbild eine plötzliche Verlegung des versorgenden Blutgefäßes zugrunde, man spricht von einem *ischämischen Infarkt*.

2002 zählte die WHO weltweit ca. 15,2 Millionen Schlaganfälle. Von diesen verliefen über ein Drittel tödlich, womit die Krankheit für über 10 % der Tode weltweit verantwortlich war (Guilbert, 2003). Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, steigt mit dem Alter maßgeblich an und zwischen dem 30. und dem 95. Lebensjahr kommt es zu einer Verdopplung des Risikos alle fünf Jahre. Da die demographische Entwicklung Deutschlands bis zum Jahr 2050 zu einer Zunahme des Altenquotienten (über 65-jährige Menschen / 100 Personen im Erwerbsalter) um 80 % führen wird, ist abzusehen, dass sich die gesellschaftliche Bedeutung der Erkrankung noch deutlich verschärfen wird (Heuschmann et al., 2010; Reeves et al., 2008). Bereits 2004 wurden mit 7,1 Mrd. Euro über 3 % der gesamten Gesundheitsausgaben Deutschlands für die Behandlung von Schlaganfällen ausgegeben (Kolominsky-Rabas et al., 2006).

Neben intensivmedizinischen Maßnahmen und der Hirndruckkontrolle, stehen auch kausale Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die eine Rekanalisierung des verlegten Gefäßes anstreben. Die einzige zugelassene Behandlungsmethode stellt hierbei die, innerhalb von 4,5 h bzw. max. 6 h begonnene, *intravenöse Thrombolyse* mittels rekombinantem ge-

webspezifischem Plasminogenaktivator (rt-PA) dar. Wird diese innerhalb von 3 h nach Symptombeginn durchgeführt, kann eine Senkung der Mortalität um ca. 10 % und eine um 50 % erhöhte Wahrscheinlichkeit, keine oder nur geringe Behinderungen davonzutragen, erreicht werden (Wardlaw et al., 2012). In Kauf genommen wird dafür jedoch eine um den Faktor 4 - 6 erhöhte Wahrscheinlichkeit für symptomatische oder tödliche Hirnblutungen (Sandercock et al., 2012; Wardlaw et al., 2012). Zwei weitere, häufig angewandte kausale Therapieverfahren stellen die intra-arterielle Thrombolysse und die mechanische Thrombusretraktion mittels Mikrokatheter dar. Diese können deutlich höhere Rekanalisierungsraten für proximale Verschlüsse erreichen, gehen jedoch mit teilweise noch höheren Blutungsraten einher (Bourekas et al., 2009; Furlan et al., 1999; Smith et al., 2008).

1.2 Outcomevorhersage

Um dem Patienten in Zukunft eine deutlich individuellere Risiko-Nutzen-Abschätzung bieten zu können, wurde in zahlreichen Forschungsarbeiten der vergangenen Jahre versucht, eine computerbasierte Entscheidungshilfe für die Frage, ob eine Therapie begonnen werden soll zu entwickeln. Hierfür wurde nach einer Möglichkeit gesucht, die endgültige Ausdehnung des Infarktareals (im Folgenden verkürzt *Outcome* genannt) vorherzusagen und in Prädiktionskarten aufzuzeigen.

Neben dem unmittelbaren, klinischen Nutzen sind für diese Prädiktionskarten auch Anwendungsgebiete bei zukünftigen Studien denkbar. Dabei sind von der Suche nach Faktoren, die das Schlaganfallwachstum beeinflussen, über die erleichterte Gegenüberstellung vergangener Studienergebnisse, bis zur retrograden Neubewertung von Therapiemaßnahmen mannigfaltige Anwendungsbeispiele denkbar.

Die meisten Arbeiten zu diesem Thema beziehen, neben der aus Diffusionswichtungen errechneten *ADC-Map* (*ADC: Apparent Diffusion Coefficient*), die Perfusion als wesentlichen Teil in ihre Vorhersagemodelle mit ein. Als Grundlage dient dabei die, aus der

Perfusionsmessung berechnete, sogenannte *skalierte Residualfunktion* $R_s(t)$ des betrachteten Areal (kurz: *ROI* für *Region of Interest*). $R_s(t)$ beschreibt, wie lange es, unter Berücksichtigung des CBFs, dauern würde, bis ein Kontrastmittelbolus, welcher in einem unendlich kurzem Zeitraum injiziert wurde, nach Erreichen der ROI, dessen Gefäßbett wieder verlassen hätte. Zur Outcome-Vorhersage werden anschließend zumeist die vier Perfusionsparameter zerebraler Blutfluss (*CBF*), zerebrales Blutvolumen (*CBV*), der durchschnittlichen Dauer für die Passage des injizierten Kontrastmittels (*MTT: Mean Transit Time*) sowie der Zeit bis zum Erreichen des stärksten Kontrastmittelsignals (*Tmax: Time to Maximum* und *TTP: Time to Peak*) aus der $R_s(t)$ hergeleitet (Christensen et al., 2009; Desai et al., 2012; Fiehler, 2002; Grandin et al., 2001; Scalzo et al., 2012; Smith et al., 2002; Wu et al., 2001a, 2007).

Nicht bekannt ist jedoch, ob die vier o.g. Parameter tatsächlich die gesamte nützliche Information der Perfusionsmessung widerspiegeln. Eine Untersuchung dieser wichtigen Frage stellt einen zentralen Teil dieser Dissertation dar.

Bei den bisherigen Versuchen, das Schlaganfall-Outcome vorherzusagen, kamen bis jetzt eine Vielzahl unterschiedlicher Algorithmen zum Einsatz. Vergleichsstudien lieferten derweil mehrfach Hinweise darauf, dass sich die verschiedenen Ansätze in deutlich unterschiedlichem Maße für die Outcome-Prädiktion eignen (Bouts et al., 2013).

Der *K-Nearest-Neighbor-Algorithmus* (*KNN*) ist ein Klassifikationsverfahren, welches, u.a. mit neuroradiologischer Fragestellung, in vergangenen Studien bereits mehrfach erfolgreich zur Auswertung biometrischer Daten angewendet wurde (Firat et al., 2013; Hao et al., 2013; Porta et al., 2013; Steenwijk et al., 2013). Das Verfahren funktioniert, indem die Parameterkonstellation eines neuen Datensatzes mit einer Vielzahl bekannter und bereits klassifizierter Datensätze verglichen und anschließend selbst einer Klasse zugeteilt wird (s. 3.3.3).

Diese Dissertation untersucht die Möglichkeit, den KNN-Algorithmus zur Erstellung visuell veranschaulichender Outcome-Karten zu nutzen. Die beiden möglichen Outcome-

Varianten ‘Zugrundegehen’ und ‘Überleben’ der jeweils betrachteten Hirnareals werden dabei als binäres Klassensystem für die Klassifizierung verwendet. Die Betrachtung des Hirnareals geschieht dabei voxelweise. Nach meinem Kenntnisstand ist diese Forschungsarbeit damit, zusammen mit einem im vergangenen Jahr gemeinsam publizierten Artikel, die erste Anwendung der KNN-Klassifizierung in der bildgebenden Schlaganfallforschung überhaupt (Forkert et al., 2014).

Die Genauigkeit der Prädiktionskarten wird anschließend durch einen Vergleich mit dem, in einer Nachuntersuchung tatsächlich gesehenem, Outcome überprüft.

Anhand einer Kohorte von Patienten mit nicht rekanalisierten Gefäßverschlüssen (Gruppe 1) wird die Voraussagequalität für den natürlichen Verlauf eines Schlaganfalls getestet. Die dabei entstehenden Karten stellen voxelweise das Risiko dar, in welchem sich das Gewebeschicksal des Patientengehirns ohne Therapie befindet.

Bei einer Kohorte mit zum Follow-up vollständig rekanalisierten Verschlüssen (Gruppe 2) wird außerdem versucht, das angestrebte Therapieziel vorherzusagen. Die dabei entstehenden Prädiktionskarten sollen es ermöglichen, die Risiken einer Therapie nicht nur in Relation zur Gefahr einer ausgebliebenen, sondern auch zum Best-Case-Szenario einer stattfindenden Therapie zu setzen.

Für die Erstellung der Prädiktionskarten kommen parallel die obigen Perfusionsparameter, sowie eine diskretisierte $R_s(t)$ zum Einsatz. Durch einen Vergleich der entstehenden Ergebnisse wird Klarheit darüber geschaffen, ob die zur Zeit angewandten Parameter wirklich die gesamte Information der Perfusionsmessung beinhalten oder ob sich in der $R_s(t)$ noch weitere, wertvolle Informationen verbergen.

1.3 Schlaganfall im Detail – Pathophysiologie und Ätiologie

Die in dieser Dissertation verwendeten MRT-Sequenzen machen sich spezifische pathophysiologische Gewebeveränderungen während eines Schlaganfalls zunutze. Zum bes-

seren Verständnis des Methodenteils soll an dieser Stelle ein Überblick über die z.Z. angenommenen, bei einem Schlaganfall stattfindenden, Vorgänge gegeben werden.

Das Gehirn ist ein höchst stoffwechselintensives, auf die aerobe Glykolyse angewiesenes Organ und wird hierfür mit einem durchschnittlichen Blutfluss von $0,5 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ außerordentlich gut durchblutet (Dirnagl et al., 1999). Bei einem Schlaganfall führt ein arterieller Verschluss zum drastischen Abfall des CBFs.

Die resultierende Unterversorgung mit Glukose und Sauerstoff führt zu einem Mangel an Adenosintriphosphat (ATP) und zum Sistieren der ATP-abhängigen Na^+/K^+ -ATPase. Den daraufhin passiv in die Zellen einströmenden Natriumionen folgen Wassermoleküle und es kommt zu einer Verschiebung von Wasser aus dem Extra- in den Intrazellularraum. Das sog. *zytotoxische Ödem* entsteht (Dirnagl et al., 1999).

Die resultierende Zelldepolarisation führt zu einer Ausschüttung von Glutamat, dessen Wiederaufnahme aufgrund des ATP-Mangels gleichzeitig stark vermindert ist (Silverstein et al., 1986). Es kommt zu einer toxischen Ansammlung von Glutamat im Extrazellularraum. Diese *Exzitoxizität* führt zu einer, sich ringförmig ausbreitenden, energieverbrauchenden *Streudepolarisation* (Dohmen et al., 2008). Die Überaktivierung von Glutamat-Rezeptoren löst anschließend einen Einstrom von Ca^{2+} aus, welches sich ebenfalls in toxischen Mengen ansammelt und Kaskaden in Gang setzt, die letzten Endes zur Nekrose oder Apoptose der Zelle führen (Choi, 1992; Dirnagl et al., 1999).

Ein gleichzeitig stattfindender, entzündlicher Prozess verstärkt durch große Konzentrationen von Stickstoffmonoxid die Schädigung noch weiter (Iadecola et al., 1997; Moskowitz et al., 2010).

Parallel kann es, durch eine reflektorische Gefäßerweiterung und Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke, zu einer lebensbedrohlichen Hirndrucksteigerung kommen.

Wie weit diese Prozesse zum Zeitpunkt X bereits fortgeschritten sind, hängt in hohem Maße davon ab, wie stark der CBF-Abfall ist und wie lange dieser bereits besteht (Paciaroni et al., 2009). Oft befinden sich die irreversibel geschädigten Zellen im *Infarkt-*

kern, umgeben von einer *Penumbra* genannten Zone, in welcher der CBF aufgrund von Kollateralen weniger stark vermindert ist. In der Penumbra weisen die Zellen zwar einen Funktionsverlust, aber noch keine irreversiblen Schäden auf (Astrup et al., 1981; Baron, 2001). Eine noch weiter peripher liegende Zone, in der der CBF zwar abgenommen hat, aber für die Funktion noch ausreichend ist, wird als *Oligämie* bezeichnet (Baron, 2001).

Jede kausale Therapie zielt daher darauf ab, dass

1. die Schädigung auf das Gebiet des Infarktkerns begrenzt bleibt.
2. die Zellen der Penumbra durch eine Reperfusion ihre Funktion wiedererlangen.
3. die funktionsgestörte Penumbra sich nicht in die Zone der Oligämie ausbreitet.

2 Methoden

Zu Beginn dieses Abschnitts findet sich ein Überblick über die zur Analyse verwendeten MRT-Sequenzen. Darin wird außerdem ein Bezug zu den pathophysiologischen Vorgängen hergestellt.

Nach einer anschließenden Beschreibung der Suche nach geeigneten Patienten folgt im letzten Teil dieses Kapitels die Darstellung der gesamten Datenverarbeitung. Dabei wird zu Anfang die Markierung der Schlaganfälle mithilfe der Bearbeitungssoftware AnToNIa (Analysis Tool for Neuro Imaging Data) erläutert, dem eine schrittweise Beschreibung der Datenaufbereitung folgt. Das Kapitel endet mit einer Erläuterung der verwendeten KNN-Klassifikation.

2.1 MRT-Sequenzen

2.1.1 Diffusionswichtung

In der Diffusionswichtung (*DWI*) betrachtet man die Stärke der Diffusion in einem Areal. Dabei ist der Einfluss der Diffusion auf das entstehende Signal durch den sog. *b-Wert* veränderbar, wobei ein *b-Wert* von 0 einem sehr geringen und ein *b-Wert* von 1000 einem großen Anteil der Diffusion am Signal entspricht. Bei einem hohen *b-Wert* erscheinen Areale mit geringer Diffusion deutlich signalreicher als Areale mit einer starken Diffusion von Wassermolekülen. Aus mehreren *DWI*-Sequenzen mit unterschiedlichen *b-Werten* wird die *ADC-Map* berechnet, in der ausschließlich die Diffusion von Protonen sichtbar gemacht wird. Geringe *ADC-Werte* stehen für eine geringe Diffusion und stellen sich in der *ADC-Map* signalärmer dar als Areale mit hohen *ADC-Werten* und guter Diffusion. Bei einem ischämischen Schlaganfall wird die Diffusion in zweierlei Hinsicht gestört. Einerseits kommt es, durch die beschriebene Abnahme des Extrazellulärraums und durch die Zunahme der Zellvolumina, zu einer Behinderung der ungestörten Diffusionsräume zwischen den Zellen. Andererseits kommt es, durch die Zerstörung der Zellen und ihrer Zellorganellen, auch zu einer Behinderung der intrazellulären Diffusion, da Organellbruchstücke weite Diffusionswege verhindern (Duong et al., 1998).

Klassischerweise wird die, in der DWI sichtbare, Läsion als Zellschaden interpretiert, der nur reversibel ist, wenn die Ischämie erst sehr kurz angedauert hat und es zu einer unmittelbaren Reperfusion kommt (Davis et al., 1994). Ischämische Infarkte können in der ADC-Map bereits nach wenigen Minuten nachgewiesen werden (González and Schaefer, 1999).

2.1.2 Perfusionswichtung

Bei der Perfusionswichtung werden stark T2-gewichtete Reihenaufnahmen aller Schichten gemacht, wobei über einen venösen Zugang ein paramagnetisches Kontrastmittel mit T2-verkürzender Wirkung gespritzt wird. Konventioneller Weise werden aus den Reihenaufnahmen die in der Einleitung beschriebenen Parameter berechnet, welche anschließend zur Erkennung des Perfusionsdefizits herangezogen werden. Für jeden Parameter wurden unterschiedliche Schwellenwerte diskutiert, die das ischämische und bedrohte Areal am deutlichsten von gesundem Gehirn differenzieren können. Obwohl diese Diskussion weiterhin zu keinem definitiven Ergebnis gekommen ist, scheint sich in jüngeren Studien ein T_{max} von > 6 s als inoffizieller Standard zur Bestimmung der kritischen Perfusionsstörung herauszukristallisiert zu haben (Forkert et al., 2014).

2.1.3 Diffusions-Perfusions-Mismatch

Häufig liegt die DWI-Läsion inmitten einer größeren PWI-Läsion. Übersteigt die PWI-Läsion die DWI-Läsion um mehr als ein Drittel, spricht man von einem *DWI-PWI-Mismatch*, wobei die PWI-Läsion, abzüglich der, in diesem Bereich liegenden, DWI-Läsion, als *Penumbra* und die DWI-Läsion als Infarktkern interpretiert wird. Dementsprechend stellt der Bereich des DWI-PWI-Mismatches kritisch perfundiertes Gewebe dar, welches bei fehlender Reperfusion voraussichtlich zu Grunde gehen würde [Vergleich hierzu s. Abb. 1].

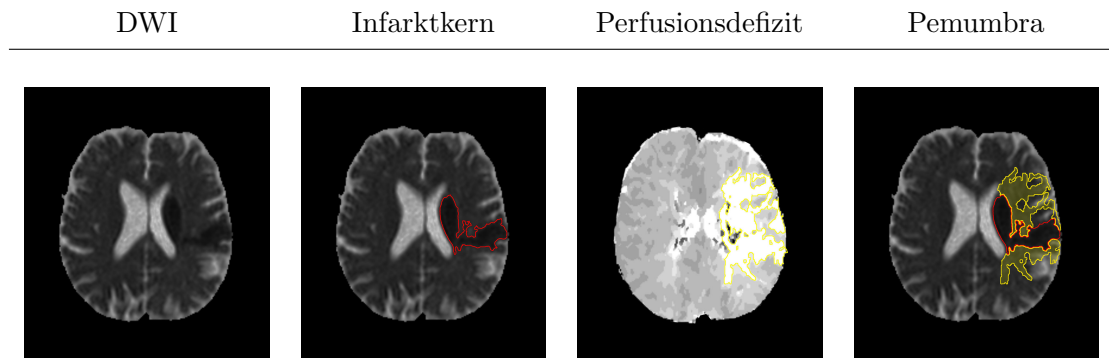


Abbildung 1: Zu sehen ist das Konzept vom PWI-DWI-Mismatch und der gängigen Vorstellung von Infarktkern und Penumbra. Von links nach rechts findet sich eine native ADC-Map; eine ADC-Map mit rot umkreistem Infarktkern; eine aus einer PWI berechnete TTP-Karte mit gelb umkreistem Perfusionsdefizit; eine ADC-Map mit rot umkreistem Infarktkern und flächig gelb markierter Penumbra.

2.1.4 Fluid Attenuated Inversion Recovery

Die *Fluid Attenuated Inversion Recovery* Sequenz (*FLAIR*) ist äußerst stark T2-gewichtet, was normalerweise dafür sorgen würde, dass freie Flüssigkeiten hyperintens erscheinen. Gewebe mit einer sehr kurzen T1-Zeit, allem voran freies Wasser, wird jedoch unterdrückt und erscheint hierdurch dunkel.

Nach einem Schlaganfall führen Umbauprozesse zu einer narbigen Veränderung des zu Grunde gegangenen Areals. Das in den narbigen Strukturen eingebundene Wasser besitzt, im Gegensatz zu freiem Wasser, eine verlängerte T1-Zeit und entzieht sich der Signalunterdrückung. Durch seine lange T2-Zeit erscheint es außerdem äußerst signalreich, wodurch sich diese Sequenz sehr gut zur Bewertung des endgültigen Outcomes eignet.

2.1.5 Time of Flight

Die *Time of Flight* (*TOF*) Technik ist eine Möglichkeit, nichtinvasiv Bilder von den großen Gefäßen des Gehirns zu erstellen und Unterbrechungen des Blutflusses zu erken-

nen.

Der Grundansatz bei der TOF ist, dass, wenn auf ein Gebiet mehrere Radiofrequenz-Pulse (RF-Pulse) abgegeben werden, sich frisch einströmendes Blut, welches die vorherigen RF-Pulse nicht erfahren hat, anders verhalten wird, als stationäres Gewebe oder langsam fließendes Blut. Auf den Aufnahmen erscheinen gut durchblutete Gefäße signalreich.

2.2 Patientenauswahl und Aquisition der Daten

Die Patientenauswahl geschah retrospektiv. Hierfür wurde der Zeitraum von Anfang 2001 bis Juli 2012 der prospektiv angelegten Klinik-Datenbank (UKE-PACS) nach MRT-Untersuchungen von Patienten mit akutem Schlaganfall durchsucht. Die dabei zusammengetragenen Patienten wurden anschließend folgenderweise weiter selektiert.

Obligate Einschlusskriterien waren:

1. ein thromboembolischer Infarkt im Gebiet der ACM und/oder ACA
2. eine MRT-Bildgebung mit PWI, DWI, FLAIR, ADC-Map und TOF-Angiographie innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn
3. ein MRT-Follow-up mit TOF-Angiographie und FLAIR innerhalb der Zeitspanne > 24 h und < 90 Tage
4. eine intravenöse Thrombolyse als einzige rekanalisierende Therapie
5. eine klare Rekanalisation oder ein deutliches Ausbleiben der Rekanalisation im Sinne eines *Thrombolysis in Cerebral Infarction Scores (TICI-Score)* von 0 (keine Rekanalisation) oder 3 (vollständige Rekanalisation)

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

1. unbekannte Zeitfenster zwischen Symptombeginn und MRT-Untersuchung
2. hämodynamische Infarkte
3. Infarkte im Posteriorstromgebiet bzw. ein Verschluss der PCOM

4. Infarkte beider Hemisphären
5. Residuen vorheriger Infarkte im Stromgebiet der ACM oder ACA, die größer als punktförmig waren
6. Läsionen oder Tumore im Infarktgebiet oder an entsprechender Stelle auf der kontralateralen Seite
7. ipsilaterale Reinfarkte oder symptomatische Hirnblutungen zum Follow-up
8. eine nur teilweise Rekanalisation des Thrombusses im Sinne eines TICI-Scores von 1 oder 2

Insgesamt konnten 866 Schlaganfallpatienten zusammengetragen werden, wovon jedoch nur 38 Patienten allen Einschlusskriterien genügten. Diese wurden in die weitere Analyse einbezogen. Hierfür wurden aus dem UKE-PACS folgende MRT-Sequenzen dieser Patienten als DICOM-Dateien heruntergeladen und auf einer externen Festplatte gespeichert:

1. von der Akutuntersuchung: DWI, ADC, PWI, TTP, FLAIR und TOF
2. von der Follow-up-Untersuchung: FLAIR, DWI, ADC und TOF

2.3 Datenverarbeitung

2.3.1 Markierung der Schlaganfälle

Die genaue Markierung des Infarktfallareals geschah mit Hilfe der von Nils Forkert entwickelten Software AnToNIa in den ADC-Schichten. Zur Markierung der Areale zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurden hierfür, bis auf die PWI, alle genannten Sequenzen in das Programm geladen und anschließend durch folgende Schritte weiterverarbeitet:

1. Anwendung der Funktion (f.) ‘Presegment Brain’. Diese definiert jedes Voxel mit überschwelligem ADC-Wert als Hirngewebe. Da hierbei beispielsweise Schädelknochen ebenfalls als Hirngewebe definiert werden, erfolgt anschließend eine ma-

- nuelle Korrektur (s. Abb. 2.2).
2. Automatische Differenzierung zwischen Hirngewebe und Liquor mit der f. 'Exclude Liquor' (s. Abb. 2.3). Hierbei werden Liquor und Hirngewebe durch einen ADC-Wert-Schwellenwert voneinander getrennt. Die Funktion macht sich dabei den wesentlich höheren ADC-Wert von Liquor gegenüber Hirngewebe zu Nutze.
 3. Trennung beider Hemisphären durch Platzierung jeweils einer Geraden im Interhemisphärenspalt zweier, möglichst weit voneinander entfernten, Schichten (s. Abb. 2.4)
 4. Semiautomatische, grobe Umfahrung des Schlaganfallareals durch Setzen einzelner Punkte auf der Schlaganfallkontur. Die Software verbindet diese Punkte automatisch durch eine abgerundete Linie. Dieser Schritt geschieht auf allen betroffenen ADC-Schichten (s. Abb. 2.5)
 5. Umfahrung eines möglichst identischen Areals auf der kontralateralen Seite (s. Abb. 2.6)
 6. Bestimmung des Infarktareals mit der f. 'ADC VOI Refinement'. Diese f. bestimmt durch Vergleich mit dem gesunden Areal einen absoluten ADC-Schwellenwert für die ischämische Läsion. Durch eine anschließende manuelle Anpassung des ADC-Schwellenwerts und in seltenen Fällen komplett manuell, wurde das Schlaganfallareal genaustmöglich markiert (s. Abb. 2.7)
 7. Automatische Berechnung des Schlaganfallvolumens in ml durch die f. 'Calculate Stroke Volume'

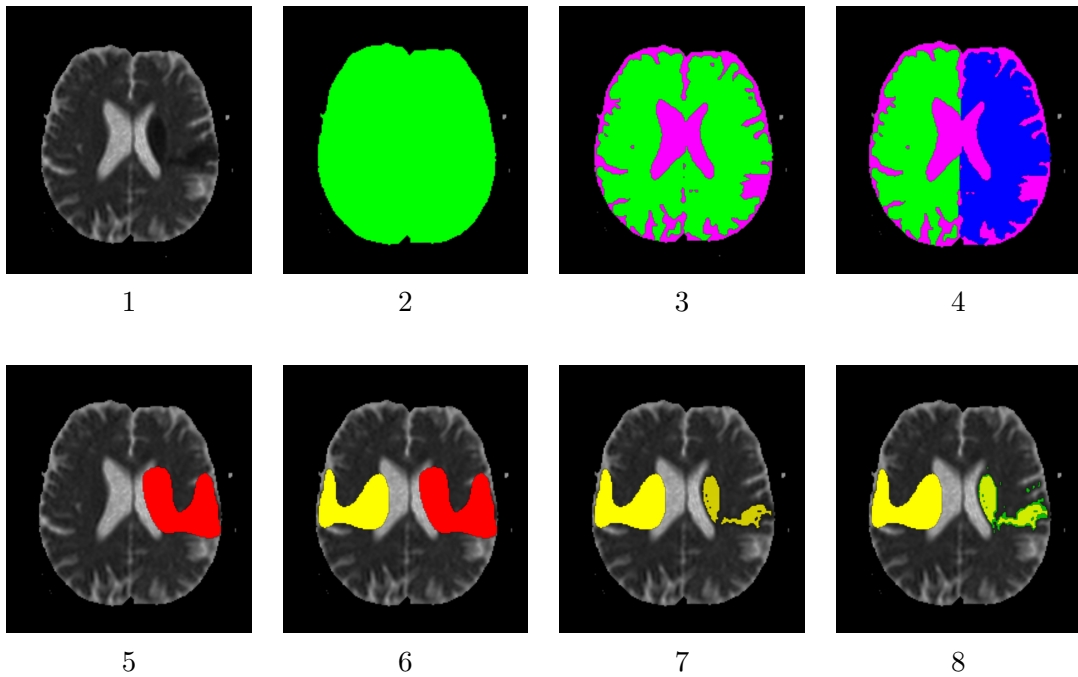


Abbildung 2: Schritte zur Definierung des Schlaganfallareals in der Akutuntersuchung

Die Bearbeitung der Follow-up-Untersuchung geschah zu großen Teilen analog zur Bearbeitung eines akuten Schlaganfalls. Hierfür wurden die FLAIR-, DWI- und ADC-Datensätze in eine zweite Version von AnToNIa geladen. Die Follow-up DWI und ADC-Map diente zur erneuten Kontrolle, ob es bis zum Follow-up zu einem Reinfarkt gekommen war. Anschließend wurden beide FLAIR Sequenzen miteinander verglichen und neu entstandene, hyperintense Bereiche semiautomatisch umfahren. Durch Anpassung des Schwellenwertes, sowie gegebenenfalls durch manuelle Nachkorrektur, fand eine genauestmögliche Markierung des endgültigen Schlaganfallareals statt. Dabei musste darauf geachtet werden, alle bei der Akutuntersuchung bereits dagewesenen Läsionen (z.B. mikroangiopathische Veränderungen) von dem Schlaganfallvolumen auszusparen. Anschließend wurde auch hier wieder das Schlaganfallvolumen berechnet und die bearbeitete

Datei als .xml gespeichert.

An diesem Punkt hatte man Kenntnis über die genaue Lokalisation sowie über das Volumen des Schlaganfalls zum Zeitpunkt der Erst- und Folgeuntersuchung.

2.3.2 Aufbereitung der Perfusionsdaten und Registrierung der Karten

Zur weiteren Bearbeitung wurden die Sequenzen und Masken der Akut- sowie der Folgeuntersuchung mittels starrer Transformation miteinander registriert, sodass die Voxel eines Gehirnareals in beiden Sequenzen durch die gleichen Koordinaten definiert waren. Somit konnte bereits zu diesem Zeitpunkt über jedes Voxel der Erstuntersuchung eine Aussage darüber getroffen werden, ob es im Verlauf infarzieren würde oder nicht. Um dieses Outcome in Relation zur Perfusion zu setzen, musste der rohe Perfusionsdatensatz erst aufbereitet werden. Dieser stellt, wie bereits zu Beginn dieses Kapitels erläutert, eine Reihenaufnahme aller Schichten dar. Insofern hat jedes Voxel nicht bloß ein Signal, sondern eine Signal-Zeit-Kurve $S(t)$.

$S(t)$ wurde mit Formel 1 in eine Konzentrations-Zeit-Kurve $C(t)$ (*TDC* für *tissue-density-curve*) konvertiert.

$$C(t) = -\frac{k}{TE} \ln \left(\frac{S(t)}{S_0} \right) \quad (1)$$

Da in einer Perfusionsmessung erst eine Reihenaufnahme einzelner Schichten durchgeführt wird, bevor zur nächsten Schicht übergegangen wird, sind die unterschiedlichen MRT-Schichten zeitlich versetzt. Nach Korrektur der zeitlichen Verschiebung wurde der TDC anschließend mit einer zeitlichen Auflösung von $1/s$ diskretisiert.

Parallel wurde aus der kontralateralen Arteria cerebri media die arterielle Input Funktion (*AIF*), also die TDC der nicht verschlossenen Arterie, ermittelt. Mit Hilfe der AIF und der vorher errechneten TDC konnte anschließend, durch Anwendung einer Dekon-

volution der Formel (2), die mit CBF skalierte Residualfunktion errechnet werden.

$$C_t(t) = CBF \cdot [R(t) * C_a(t)] \quad (2)$$

Hierbei steht $C_t(t)$ für die Konzentration/Zeit-Kurve, CBF für den zerebralen Blutfluss und $C_a(t)$ für die AIF. $R(t)$ steht für die *impulse residue function*, eine theoretische, idealisierte TDC, bei der angenommen wird, dass der gesamte Kontrastmittelbolus auf einmal appliziert wird. Diese Formel wurde nach $CBF \cdot R(t)$, der mit CBF skalierten Residualfunktion $R_s(t)$, aufgelöst. Dies geschah für jeden Voxel einzeln, woraufhin, ebenfalls voxelweise, mit folgenden Formeln die vier häufigsten Perfusionsparameter bestimmt wurden:

$$\begin{aligned} CBF &= \max(R_s(t)) & CBV &= \int_0^{\infty} R_s(t) dt \\ T_{max} &= \arg \max_t R_s(t) & MTT &= \frac{CBV}{CBF} \end{aligned}$$

Die voxelweisen Informationen wurden zu Perfusionsparameter-Karten zusammengefügt und hinterher, ebenfalls mithilfe einer starren Transformation, mit dem entsprechenden ADC-Datensatz des Patienten registriert. Gleiches geschah mit der $R_s(t)$ -Karte.

Nach diesem Schritt gab es zu jedem Voxel Informationen über den ADC-, T_{max}-, MTT-, CBF- und CBV-Wert plus Outcome bzw. über den ADC-Wert und den 60 $R_s(t)$ -Werten plus Outcome. Diese Information diente als Basis für die Erstellung der Outcome-Vorhersagekarten mittels KNN-Klassifizierung.

2.3.3 K-Nearest-Neighbor-Klassifikation

Das Klassifizierungsmodell verglich die Voxelinformation eines neuen, nicht in der Wissensgrundlage enthaltenen Patienten, mit allen Voxeln (in Bezug auf das Klassifizierungsmodell als Tupeln bezeichnet) der Vergleichspatienten und ermittelte die k-ähnlichsten Tupeln, wobei $k = 100$ definiert wurde. Hierbei wurden die nicht in der Wissensgrundlage

enthaltenen Patienten nur innerhalb ihrer eigenen Gruppe (Gruppe 1 oder 2) miteinander verglichen.

Anschließend wurde von den 100 ähnlichsten Tupeln die Infarzierungshäufigkeit bestimmt. Dabei bedeutete ein Wert von beispielsweise 25, dass 25 der 100 ähnlichsten Tupeln zum Follow-up infarzierten. Nach Berechnung von diesem Wert für alle Voxel eines neuen Patienten, konnte eine Prädiktionskarte erstellt und anschließend mit dem tatsächlichen, finalen Outcome verglichen werden.

Daraufhin konnte die Frage untersucht werden, ob in den vier Perfusionsparametern tatsächlich alle, für eine Outcome-Vorhersage des Gewebes wichtigen, Informationen enthalten sind oder ob die komplette Residualfunktion noch weitere wertvolle Informationen beinhaltet. Dafür wurden mit dem KNN-Klassifizierungsmodell jeweils zwei unterschiedliche Vorhersagen für einen Patienten getroffen: eine auf Grundlage der vier Perfusionsparameter und eine zweite auf Grundlage der 60 $R_s(t)$ -Werten (jeweils plus den ADC-Wert und das Outcome). Beide Vorhersagen konnten später mit dem wirklichen Outcome verglichen und auf ihre Genauigkeit überprüft werden.

Eine Veranschaulichung der entstandenen Karten findet sich exemplarisch in Abbildung 3.

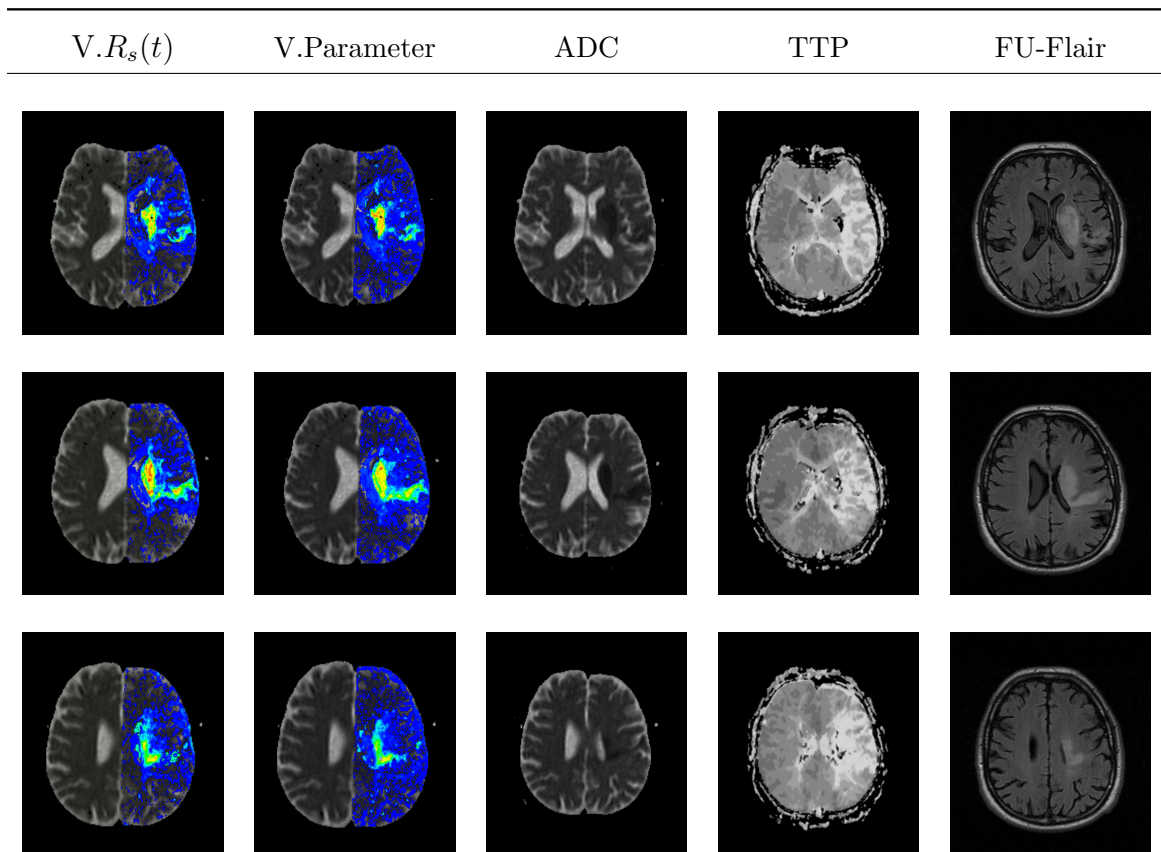


Abbildung 3: $V.R_s(t)$ = Vorhersage mittels Residualfunktion; V.Parameter = Vorhersage mittels Perfusionsparameter; ADC = Apparent Diffusion Coefficient; TTP = Time to Peak; FU = Follow-up;

In den Vorhersagekarten ist eine geringe Infarzierungswahrscheinlichkeit mit Blautönen, eine hohe mit Rottönen dargestellt. Der akute Infarkt ist in der ADC-Karte als dunkler Bereich sichtbar. Das finale Infarktvolume erkennt man in der Flair-Sequenz als hell abgehobenes Areal. Die Perfusionsituation ist exemplarisch als TTP-Karte dargestellt. Hier zeigt sich eine langsame Anflutung des Kontrastmittels als heller, eine schnelle als dunkler Bereich.

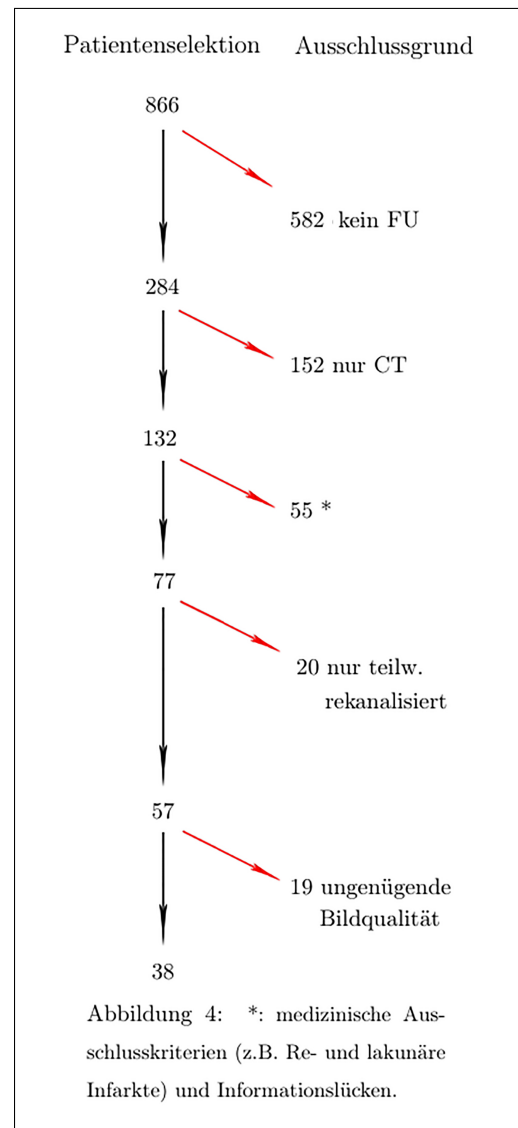
3 Ergebnisse

Dieser Abschnitt beginnt mit einer Darstellung des gefundenen Patientenkollektivs. Anschließend folgt die Evaluierung der entstandenen Vorhersagekarten durch einen Vergleich mit dem tatsächlichen Outcome. Hierbei findet eine Aufschlüsselung der Vorhersagegenauigkeit nach Art der Perfusionsinformation für beide Gruppen einzeln statt.

3.1 Patientenkollektiv

Bei der Suche nach einem geeigneten Patientenkollektiv konnten anfänglich 866 Schlaganfallpatienten zusammengetragen werden. Von diesen hatten 582 Patienten keine Follow-up Untersuchung und 152 nur ein CT im erforderlichen Zeitraum erhalten. Weitere, häufige Ausschlussgründe waren hämodynamische und lakunäre Infarkte, Reinfarkte oder intracraniale Blutungen bis zum Follow-up (in Abb. 4 unter * subsumiert).

77 Patienten wurden auf ihre Rekanalisierung untersucht, wonach weitere 20 Patienten aufgrund einer nur partiellen Rekanalisierung ausgeschlossen werden mussten. Von den verbliebenen Patienten wurde anschließend eine Kohorte von 38 Patienten mit ausreichender Bildqualität ausgewählt. Darunter waren 18 Patienten, die keine Rekanalisierung aufwiesen (Gruppe 1) und 20



Patienten, deren Thrombus sich zum Follow-up vollständig aufgelöst hatte (Gruppe 2).

Von den 18 Patienten der Gruppe 1 waren 10 weiblich und 8 männlich. Das mediane Alter der Gruppe betrug 74,5 Jahre, wobei die jüngste Person des Kollektivs 43 und die älteste 81 Jahre alt war (43; 81). Frauen waren mit durchschnittlich 73,3 Jahren 8 Jahre älter als die männlichen Patienten dieser Gruppe. Der mediane NIHSS-Score lag bei 10 (3; 23), die mediane Zeit in Minuten zwischen Symptombeginn bei MRT-Untersuchung bei 114 (50; 345).

In Gruppe 2 lag das mediane Alter in Jahren bei 64 (44; 90), wobei die 14 Frauen im arithmetischen Mittel 68,4 Jahre alt und durchschnittlich 1,5 Jahre älter, als die Männer des Kollektivs waren. Der mediane NIHSS betrug ebenfalls 10 (4; 22), die mediane Zeit in Minuten zwischen Symptombeginn und MRT Untersuchung 132,5 (40; 360). Die genauen Verschlüsse beider Gruppen sind in Tab. 2 aufgeführt.

Das durchschnittliche Schlaganfallvolumen bei der Akutuntersuchung betrug 18,8 ml bei Gruppe 1 und 17,1 ml bei Gruppe 2. Das durchschnittliche Wachstum des Schlaganfallvolumens bis zum Follow-Up betrug 8,7 ml bei Gruppe 1 und 0,8 ml bei Gruppe 2.

Verschlusstyp	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
ACI	1	0	1
ACI + ACM	2	0	2
CT	2	1	3
ACM + ACA	0	2	2
ACM H	5	4	9
ACM Tri	3	2	5
ACM AST	5	11	16
n	18	20	38

Tabelle 1: ACI = Arteria carotis interna; CT = Carotis-T; ACA = Arteria cerebri anterior; ACM = Arteria cerebri media; H = Hauptstamm; Tri = Trifurkation; Ast = peripher Ast

3.2 Anwendung und Evaluierung des Klassifizierungsmodells

Nach Herausarbeitung der Schlaganfallvolumina sowie Extraktion der im Methodenteil beschriebenen Parameter, wurde das Klassifizierungsmodell mittels einer leave-one-out-Methode für rekanalisierte und nicht rekanalisierte Patienten separat evaluiert. Dabei wurden alle Voxel desjenigen Patientendatensatzes, für den eine Gewebe-Outcome-Vorhersage durchgeführt werden sollte, von beiden Wissensgrundlagen ausgeschlossen. Die Daten der restlichen Gruppe dienten als Grundlage für die voxelweise Gewebe-Outcome-Vorhersage, indem ihre Voxel als Vergleichstupeln herangezogen wurden. Die voxelweisen Vorhersagen wurden anschließend zu kompletten Vorhersage-Karten zusammengefügt, wonach für jeden Patienten zwei Vorhersagekarten vorlagen: eine, auf Grundlage der Parameter CBF, CBV, MTT, Tmax und ADC und eine zweite, auf Grundlage der 60 $R_s(t)$ -Werte und des ADC-Wertes. Beide Vorhersage-Karten wurden an-

schließlich mit der binären Follow-up-Karte verglichen und auf ihre Übereinstimmung überprüft. Dies geschah mithilfe des Sørensen–Dice-Index (Formel 3) für jeden Patienten einzeln.

$$D(A,B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (3)$$

In der Formel beschreibt A das tatsächliche und B das vorhergesagte Gewebe-Outcome. Der Dice-Koeffizient ($D(A,B)$) beschreibt demnach, wie groß die relative Schnittmenge der Schlaganfallvolumina zwischen der Prädiktionskarte und der Flair-Karte ist. Der maximal zu erreichende Wert hierbei ist 1, was einer perfekten Vorhersage entspricht. Werte nahe 0 beschreiben eine schlechte Übereinstimmung (s. Abb. 5 auf der nächsten Seite).

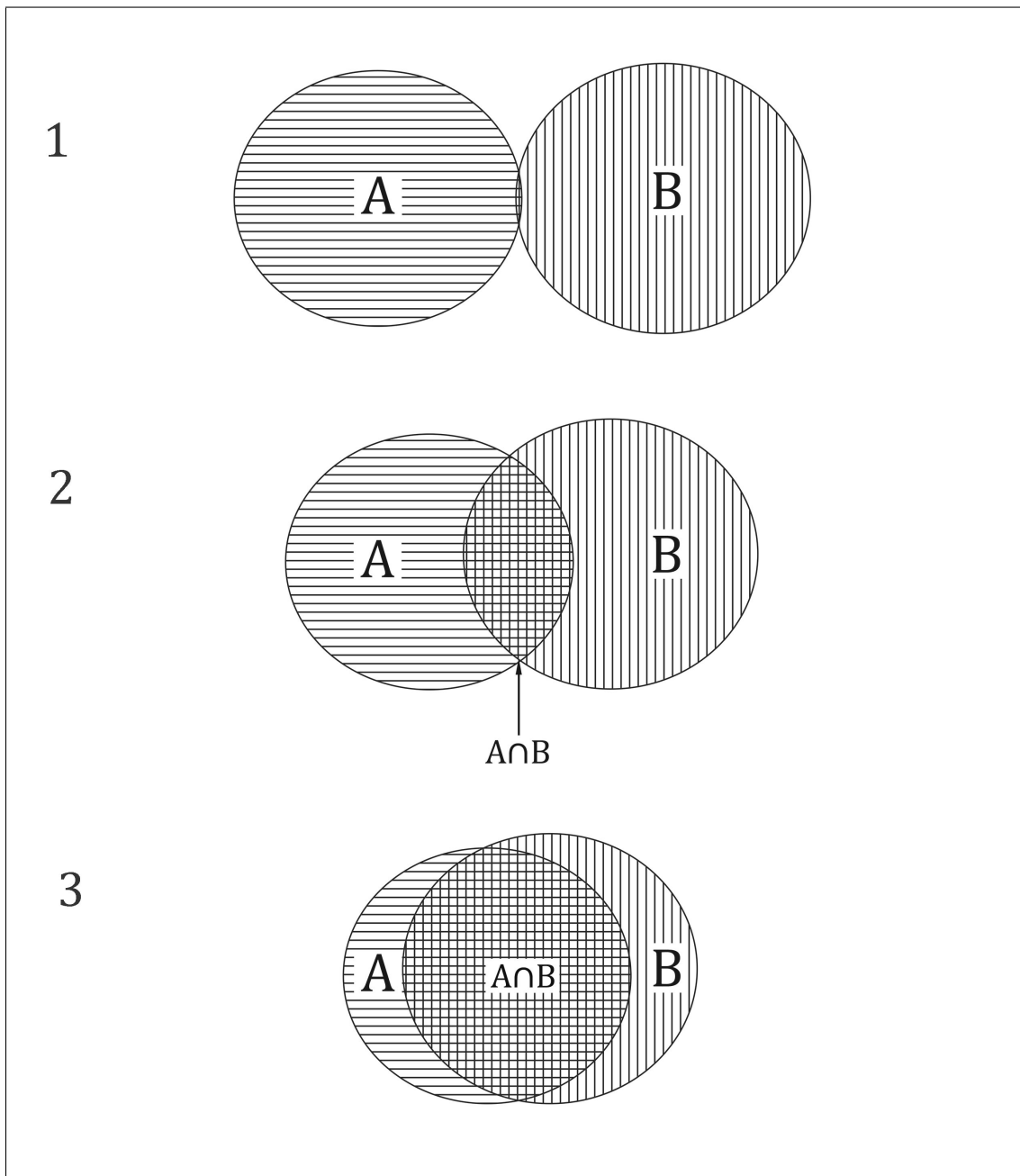


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Ermittlung und Nutzbarkeit des Dice-Koeffizienten. Von 1 nach 3 findet sich eine Zunahme der Schnittmenge $A \cap B$. Übertragen auf die Outcome-Prädiktion kann man die waagrecht schraffierte Fläche A als das tatsächlich gesehene und die senkrecht schraffierte Fläche B als das vorausgesagte Schlaganfallvolumen betrachten. In diesem Beispiel würde die Qualität der Voraussage von 1 nach 3 ansteigen und sich, bei Berechnung des Dice-Koeffizienten $D(A,B)$, in an 1 annähernden Werten äußern.

Anschließend wurde iterativ der optimale Schwellenwert für die KNN-Klassifizierung ermittelt, d.h. es wurde bestimmt, ab welcher Anzahl von infarzierten Tupeln die Voraussage „wird infarzieren“ für das betrachtete Voxel getroffen werden sollte. Als optimaler Schwellenwert wurde derjenige betrachtet, der für den Durchschnitt aller Patienten den höchsten Sørensen–Dice-Index erreichen konnte (s. Abb. 6 und Abb. 7).

Bei Gruppe 1 hat sich für die Perfusionsparametermethode dabei ein optimaler Schwellenwert von 22, für die $R_s(t)$ -Methode von 20 ergeben. Mit diesen Schwellenwerten wurde dann die endgültige Evaluierung durchgeführt, womit ein durchschnittlicher Sørensen–Dice-Index von 0,474 (0,196; 0,75) erreicht werden konnte. Für die Methode mittels $R_s(t)$ wurde ein durchschnittlicher Sørensen–Dice-Index von 0,460 (0,29; 0,656) erreicht (s. Abb. 6).

Bei Gruppe 2 wurde für die Perfusionsparametermethode ein optimaler Schwellenwert von 17 ermittelt, worunter ein durchschnittlicher Sørensen–Dice-Index von 0,318 (0; 0,783) erreicht werden konnte. Für die $R_s(t)$ -Methode lag der optimale Schwellenwert bei 14, womit ein durchschnittlicher Sørensen–Dice-Index von 0,321 (0,00; 0,787) erzielt wurde (s. Abb. 7).

Eine Aufspaltung der durchschnittlichen Sørensen–Dice-Indizes nach verwendetem Schwellenwert findet sich für beide Gruppen in Abb. 6 und 7.

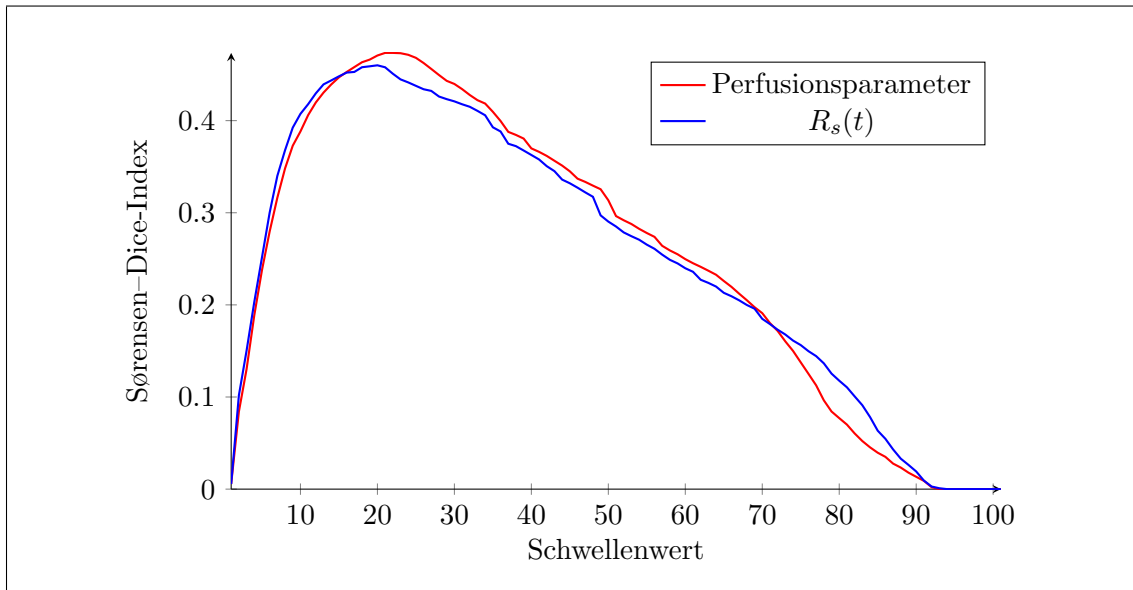


Abbildung 6: Gruppe 1. Zu sehen ist die Vorhersagegenauigkeit, dargestellt durch den Sørensen-Dice-Index, in Abhängigkeit vom gewählten Schwellenwert für die Anzahl an infarzierten Tupeln, ab der die Voraussage "wird infarzieren" getroffen werden sollte. Verglichen wird die Genauigkeit der perfusionsparameterbasierten Methode (rot) mit der auf der $R_s(t)$ basierenden Methode (blau).

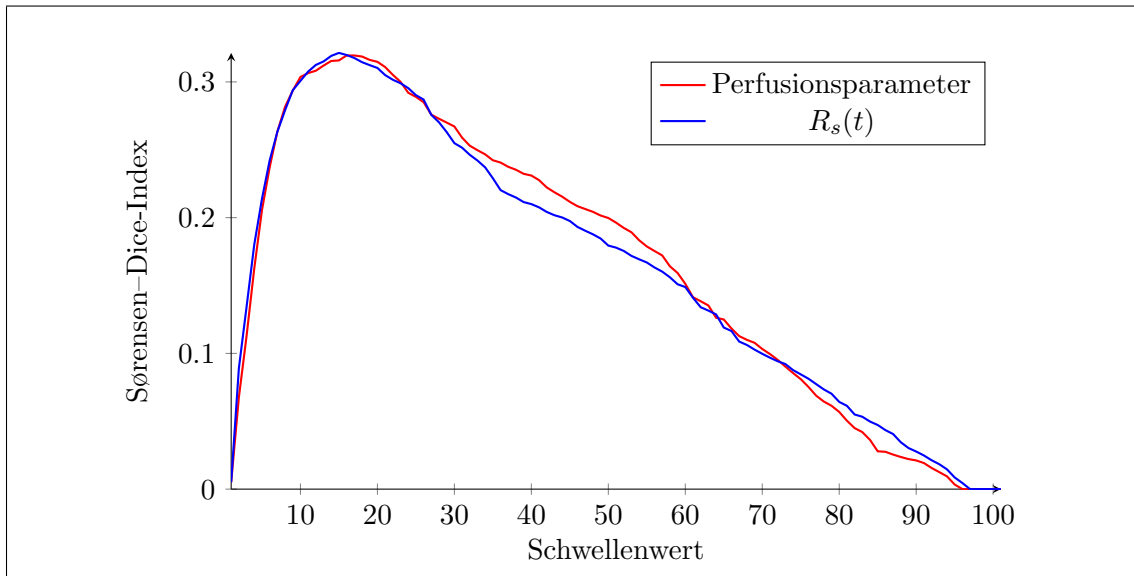


Abbildung 7: Gruppe 2. Erklärende Beschreibung der dargestellten Kurven siehe Abbildung 6.

4 Diskussion

Dieses Kapitel der Dissertation ist in zwei Abschnite unterteilt. Zu Beginn finden sich eine Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse, wobei diese, durch einen Vergleich mit aktuellen Studien, in einen aktuellen wissenschaftlichen Zusammenhang gebracht werden. Im anschließenden Abschnitt wird versucht, mögliche Optimierungen für das Vorhersagemodell aufzuzeigen und Impulse für Folgestudien zu geben. Die gemachten Vorschläge bauen dabei sowohl auf den in dieser Dissertation gewonnen Erkenntnissen, als auch auf anderen aktuellen Studienergebnissen auf.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Der K-Nearest-Neighbor-Klassifizierungsalgorithmus stellt ein etabliertes Modell der computerbasierten Klassifizierung dar. In dieser Arbeit wurde erstmals der Versuch unternommen, ihn auch für die bildgebende Schlaganfallforschung zu verwenden. Dabei konnte gezeigt werden, dass der KNN-Algorithmus gut geeignet ist, um die riesigen Datenmengen von Schlaganfall MRT-Untersuchungen auf Voxel Ebene zu analysieren und zur Vorhersage des wahrscheinlichen Gewebe-Outcomes zu verwenden. Für reale, unterschiedliche Schlaganfallpatienten konnten reproduzierbar Vorhersagekarten mit farblicher Kodierung der Infarzierungs Wahrscheinlichkeit erstellt werden. Die farbliche Kodierung ermöglicht es dem behandelnden Arzt, die Vorhersagen direkt visuell zu interpretieren, was den Vorteil bietet, dass die bedrohten Areale in einem räumlichen Kontext betrachten werden können. Des Weiteren bietet die direkte Interpretierbarkeit die Chance, möglicherweise auftretende grobe Fehler in der Vorhersage (ausgelöst durch Fehler in der Bedienung, Speicherfehler, Updatefehler, etc.) unmittelbar zu sehen, statt sie bei einer reinen Zahlendarstellung möglicherweise zu übersehen.

Der Sørensen–Dice-Index ergab für die Übereinstimmung der Vorhersagekarten mit dem tatsächlichen Follow-up für die Gruppe 1 einen durchschnittlichen Wert von 0,474 (0,196; 0,75) bzw. 0,460 (0,29; 0,656).

Diese Werte liegen deutlich unter denen einer 2013 veröffentlichten Studie, die ein alter-

natives Klassifizierungsverfahren zur Schlaganfall-Outcome-Vorhersagen an einem Mausmodell getestet hat (Bouts et al., 2013). Hierzu ist allerdings zu sagen, dass Vorhersagen zum Schlaganfall-Outcome im Tiermodell den Vorhersagen für Menschen regelhaft überlegen sind.

Die Gründe hierfür liegen nicht zwangsläufig in einem besser funktionierenden Modell, sondern häufig in einer geringeren Varianz inmitten der Kohortenpopulation, sowie in der sicheren Reproduzierbarkeit des Settings. Im Falle der zitierten Studie wurden die Infarkte durch artifizielle Verschlüsse analoger Gefäßabschnitte hervorgerufen und waren damit in Form, Volumen und Verlauf außerordentlich homogen. Häufig sind die Tiere außerdem genetisch verwandt und gleichaltrig. Außerdem können Follow-up-Zeiten gewählt und strikt eingehalten werden, wobei die Zeit zwischen Infarkt und Follow-up zusätzlich genauestens kontrollierbar ist (Traystman, 2003; Wu et al., 2007).

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen hingegen, dass Vorhersagen auch unter realen Bedingungen möglich sind und dass aus MRT-Sequenzen, die routinemäßig bei akuten Schlaganfällen erhoben werden, sichtbare und für den Betrachter direkt interpretierbare Wahrscheinlichkeits-Karten erstellt werden können.

Im Vergleich mit der Gruppe 1 fiel die Vorhersagegenauigkeit für die Gruppe 2 mit Sørensen–Dice-Index-Werten von 0,318 (0; 0,783) bzw. 0,321 (0,00; 0,787) deutlich geringer aus.

Obwohl die Untersuchung der Gruppe 2 mit der Zielsetzung begonnen wurde, ihr Outcome möglichst gut vorherzusagen, kann der teilweise Misserfolg zumindest als Beleg für die gute Anwendbarkeit des Modells auf nicht rekanalisierte Schlaganfälle gesehen werden. Falls die Vorhersagekarten beider Gruppen zufällig gewesen wären, müssten die Vorhersagewerte der Gruppe 1 und Gruppe 2 keinen Unterschied aufweisen. Dies ist nicht der Fall.

Mit den jetzigen Ergebnissen lässt sich das Best-Case-Szenario einer Therapie demnach leider deutlich schlechter vorhersagen, als das wahrscheinliche Outcome einer ausbleibenden Therapie. Bei derzeitigem Stand bietet der Vorhersagealgorithmus dem behan-

delnden Arzt folglich vorwiegend die Möglichkeit, die Risiken einer Therapie mit den Gefahren einer ausbleibenden Therapie zu vergleichen.

Das schlechtere Abschneiden des Vorhersagealgorithmus bei rekanalisierten, gegenüber nicht rekanalisierten Gefäßverschlüssen, steht derweil im Einklang mit allen, mir bekannten, Studien zur Outcome-Vorhersage von Schlaganfällen (Bouts et al., 2013; Christensen et al., 2009; Desai et al., 2012; Huang et al., 2011).

Die am weitesten verbreitete Interpretation der schlechteren Performance bei rekanalisierten Schlaganfällen ist, dass die Bildgebung des Schlaganfalls in der Akutuntersuchung eine Momentaufnahme seiner voranschreitenden Entwicklung zeigt. Diese ist durch die Perfusionssituation vorgezeichnet. Bei einer Rekanalisierung des verlegten Gefäßes kommt es zu einer Änderung dieser Perfusionsverhältnisse und damit zu einer Änderung der Fakten, auf deren Grundlage die weitere Entwicklung des Schlaganfalls berechnet wurde (Desai et al., 2012). Häufig kommt es im Falle einer Reperfusion außerdem nicht bloß zu einer, der kontralateralen Seite entsprechenden, Durchblutung, sondern zu einer durch Gefäßweitstellung verursachten Luxusperfusion (Nael et al., 2013). Wie drastisch die herbeigeführte Änderung der weiteren Schlaganfallentwicklung durch eine Rekanalisierung ist, wird durch Betrachtung des ermittelten Schlaganfallwachstums deutlich (8,7 ml bei den nicht rekanalisierten vs. nur 0,8 ml bei den rekanalisierten Verschlüssen). Des Weiteren stellt die definitive Bestimmung des tatsächlich bereits zu Grunde gegangenen Gewebes ein weiterhin ungelöstes Problem dar. Die früher gängige Vorstellung, dass die, in der DWI sichtbare, Läsion den unwiderbringlich zerstörten Infarktkern darstellt, hat sich bereits vor einigen Jahren als zu starke Versimplifizierung der Realität herausgestellt (Fiehler et al., 2002; Shen et al., 2004).

Der Vergleich der Vorhersagegenauigkeit des Modells auf Grundlage der vier Perfusionsparameter CBF, CBV, MTT und Tmax mit der diskretisierten skalierten Residualfunktion $R_s(t)$ zeigte weder für Gruppe 1, noch für Gruppe 2 einen signifikanten Unterschied. Daraus ist zu schlussfolgern, dass in den vier Perfusionsparametern höchstwahrscheinlich bereits die gesamte verwertbare Perfusionsinformation enthalten ist. Die Hypothese, dass

die skalierte Residualfunktion $R_s(t)$ gegenüber den Perfusionsparametern noch ein Mehr an unbekannter und ungenutzter Information für die Outcome-Vorhersage bereithält, muss demnach vorerst verneint werden. Da, nach meiner Kenntnis, im Rahmen dieser Arbeit und einem gemeinsam eingereichten Fachartikel jedoch erstmals der Versuch unternommen wurde, direkt die skalierte Residualfunktion der Perfusion für die Vorhersage der weiteren Infarktentwicklung hinzuzuziehen, ist eine definitive Aussage über ihren vollen Informationsgehalt jedoch erst nach Überprüfung mittels alternativer Analyseverfahren möglich (Forkert et al., 2014).

4.2 Weitere Möglichkeiten der Verbesserung

Der KNN-Algorithmus wurde in dieser Dissertation erfolgreich zur Erstellung von Prädiktionskarten für das Gewebe-Outcome von akuten Schlaganfällen angewendet. Wie gut er jedoch im Verhältnis zu konkurrierenden Modellen für die Outcome-Vorhersage geeignet ist, kann nur in einem direkten Vergleich gezeigt werden. Ein im Tierversuch angewendetes Generalisiertes Lineares Modell konnte zwar höhere Ergebnisse im Sørensen–Dice-Index für die Schlaganfallvorhersage erreichen, dies kann jedoch auf der überragenden Homogenität des Tierversuchs beruhen und ist nicht automatisch auf den Menschen übertragbar (Bouts et al., 2013; Traystman, 2003; Wu et al., 2007). Eine Gegenüberstellung mit anderen, in Studien zur Outcome-Vorhersage benutzten, hochmodernen Klassifizierungsverfahren, wie der Support Vector Machine, dem Adaptive Boosting, Random Forest, Artificial neural network etc., konnte aufgrund unterschiedlicher Methoden zur Darstellung der Vorhersagegenauigkeit nicht mithilfe eines Literaturvergleichs erfolgen (Bouts et al., 2013; Huang et al., 2010, 2011; Wu et al., 2001b, 2007). Dies könnte daher ein spannendes, zukünftiges Forschungsthema darstellen, zumal die Schlaganfalldaten nach dieser Dissertation bereits in aufbereiteter Form vorliegen.

Die Schwierigkeiten, welche sich bei der Vorhersage für rekanalisierte Patienten auf-

getan haben, lassen sich zumindest teilweise auf eine verbesserungswürdige Bestimmung des Infarktkerns zurückführen. Die Tatsache, dass dieser nicht alleine mithilfe der DWI bestimmt werden kann, wurde bereits aufgezeigt (Fiehler et al., 2002; Shen et al., 2004). Möglicherweise ist die Schwierigkeit der Infarktkern-Bestimmung jedoch durch eine Miteinbeziehung des Zeitfensters zu bewältigen. Bekannt ist, dass unterschiedlich starke Abfälle des CBFs unterschiedlich lange vom Gewebe toleriert werden können (Heiss, 2000).

Da der CBF in den Algorithmus dieser Arbeit mit einfließt, ist anzunehmen, dass eine Einpflegung der Ischämiedauer auch genauere Angaben zum definitiven Infarktkern ermöglichen würde. Dies könnte die Outcome-Prädiktion für den Fall einer Rekanalisierung, aber auch möglicherweise für den Fall einer ausbleibenden Rekanalisierung deutlich verbessern. Da die Einschlusskriterien bei der Patientensuche ein bekanntes Zeitfenster zwischen Symptombeginn und MRT-Untersuchung forderten, könnte auch dieser Vorschlag sehr gut mit den bereits vorhandenen Daten in einer Folgestudie untersucht werden.

Eine weitere Möglichkeit der Vorhersageoptimierung könnte eine Miteinbeziehung der Orts- und Umgebungsinformation der einzelnen Voxel bieten. Seit Längerem ist bereits bekannt, dass die weiße und graue Substanz, sowie verschiedene Arten von Hirnzellen in unterschiedlichem Maße resistent gegenüber Ischämien sind (Marcoux et al., 1982). Vor Kurzem konnte eine Studie erneut aufzeigen, dass ein genauer Zusammenhang zwischen Hirnareal und Vulnerabilität gegenüber einem CBF-Abfall besteht (Payabvash et al., 2011). Das Hinzufügen einer Ortskodierung würde es demnach ermöglichen, Voxel ortsanaloger Areale miteinander zu vergleichen und damit regionale Unterschiede in der Blutversorgung sowie in der Toleranz gegenüber einer Ischämie miteinzubeziehen.

Vereinzelte Gruppen konnten, durch Betrachtung der Voxel im räumlichen Zusammenhang, in den vergangenen Jahren auch bereits gute Erfolge in der Outcome-Vorhersage erzielen (Huang et al., 2010; Scalzo et al., 2012). Aus diesem Grund erscheint es mir als ausgesprochen sinnvoll, Folgeuntersuchungen unter Berücksichtigung der Umgebungsin-

formation und einer Ortskodierung durchzuführen. Mögliche Verbesserungen, die hieraus resultieren, würden sich positiv und direkt auf die Vorhersagen für Gruppe 1 und Gruppe 2 auswirken.

Falls Folgestudien den o.g. genannten Impulsen tatsächlich nachgehen möchten und dabei eine deutliche Verbesserung der Outcome-Vorhersage erreichen, sind die Daten der Gruppe 2 außerdem ausgezeichnet dazu geeignet, um an ihnen die Möglichkeit einer retrograden Neubetrachtung von Therapieeffekten zu untersuchen. Hierfür wäre der, an der Gruppe 1 trainierte Algorithmus auf die Akutdatensätze der Gruppe 2 anzuwenden. Das Ergebnis bestünde aus Karten, welche das Szenario einer fehlenden Rekanalisation und damit einer ausgebliebenen Lysetherapie darstellen.

Im Regelfall müsste die dabei vorhergesagte Läsion größer sein, als die im Follow-up markierte, da bei den Patienten der Gruppe 2 eine Rekanalisierung stattgefunden hat. Das Volumen der, im Follow-up tatsächlich ermittelten, Läsion müsste anschließend von der vorhergesagten Läsion subtrahiert werden. Die verbliebene berechnete, aber nicht eingetretene 'Restläsion' könnte im besten Fall den exakten Therapie-Erfolg darstellen. Zur Überprüfung hiervon wären die Volumina dieser 'Restläsionen' mit Literaturangaben zur Differenz der Volumenzunahme von rekanalisierten und nicht rekanalisierten Schlaganfällen zu vergleichen. Entspräche das durchschnittliche Volumen der 'Restläsion' der recherchierten Wachstumsdifferenz von rekanalisierten und nicht rekanalisierten Schlaganfällen, wäre dies ein deutlicher Hinweis dafür, dass der erarbeitete Algorithmus tatsächlich die Möglichkeit einer Neubewertung von Therapiemaßnahmen bietet.

Prinzipiell halte ich eine Weiterführung dieser Arbeit für äußerst sinnvoll. Die aufgezeigten Möglichkeiten, die Vorhersagen des hier beschriebenen Algorithmus weiter zu verbessern, sind allesamt realistisch und mit überschaubarem Aufwand durchführbar. Hierbei entsteht im besten Fall tatsächlich eine einsatzfähige, computergestützte Entscheidungshilfe, die dem zukünftigen Arzt die Möglichkeit gibt, Therapieentscheidungen

an konkrete Patienten anzupassen und die Therapierisiken zu minimieren.

5 Zusammenfassung

Diese Doktorarbeit wurde mit der übergeordneten Zielsetzung begonnen, die Möglichkeiten zur Vorhersage der Entwicklung von ischämischen Schlaganfällen zu verbessern. Hierfür erfolgte die Zusammentragung aller Schlaganfallpatienten des UKEs vom Zeitraum 2001 bis 2012 in einer Datenbank, aus der anschließend 38 Patienten herausgefiltert werden konnten, die die beste Nachvollziehbarkeit der weiteren Schlaganfallentwicklung boten. Die Schlaganfallareale wurden markiert, aufbereitet und dienten anschließend mit jedem Voxel als Wissensgrundlage für die Vorhersage der weiteren Entwicklung eines, nicht in der Wissensgrundlage enthaltenen, akuten Schlaganfalls. Hierbei wurde erstmals der, im Bereich der computerbasierten Klassifizierung etablierte, aber noch nie in der bildgebenden Schlaganfallforschung eingesetzte, K-Nearest-Neighbor-Klassifizierungsalgorithmus verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass er ein geeignetes Instrument darstellt, um die, bei einer MRT-Untersuchung von Patienten mit einem akuten Schlaganfall anfallenden, gigantischen Datenmengen zu verarbeiten, mit einer noch wesentlich größeren Datenmenge zu vergleichen und hierauf basierend Vorhersagen zu treffen. Die Hoffnung, dass diese Vorhersagen durch Miteinbeziehung der skalierten Residualfunktion $R_s(t)$, statt der aus ihr hergeleiteten und konventionellerweise benutzten Perfusionsparametern CBF, CBV, MTT und TTP, verbessert würden, konnte leider nicht bestätigt werden.

Die Voraussagbarkeit der Schlaganfallareale von Patienten mit nicht rekanalisierenden Gefäßen erwies sich als deutlich besser, als von Patienten, deren Verschluss sich durch eine Therapie auflösen würde. Da die Vorhersagen grafisch sichtbar gemacht werden konnten, bietet die hier beschriebene Methode eine gute Möglichkeit, das Risiko, in dem sich ein Schlaganfallpatient ohne Durchführung einer Therapie befindet, direkt visuell zu veranschaulichen.

Da die erhobenen und ausgewerteten Daten das Potential für eine Vielzahl von Folgestudien bieten, wurde im Schlussteil der Dissertation eine ausführliche Beschreibung alternativer Verwendungsmöglichkeiten und möglicher Methodenverbesserungen aufgelistet.

Diese sollen dazu beitragen, dass behandelnden Ärzten in naher Zukunft tatsächlich eine dedizierte Software zur Seite steht, die ihnen, ohne Mehraufwand und mittels hoch individueller Prognosen, bei der Entscheidung für oder gegen eine Lyse möglicherweise lebensentscheidende Informationen bereitstellt.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ADC	Apparent diffusion coefficient
ADC-Map	Apparent diffusion coefficient Karte
AIF	Arterielle Inputfunktion
AnToNIa	Analysis Tool for Neuro Imaging Data
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CT	Computertomographie
DWI	Diffusionswichtung
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FU	Follow-up für Nachuntersuchung
g	Gramm
h	Stunde
KNN	k-nearest-neighbor
min	Minute
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PACS	Picture Archiving and Communication System
PCOM	Posterior communicating artery
PWI	Perfusionswichtung
R	mit CBF skalierte Residualfunktion

RF	Radiofrequenz
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator
s	Sekunde
TDC	Tissue density curve
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
Tmax	Time to max
TOF	Time of flight
TTP	Time to peak
UKE	Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf

7 Literaturverzeichnis

- Astrup, J., B. K. Siesjo, and L. Symon (1981, November). Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12(6), 723–725.
- Baron, J. (2001). Neuroimage Diagnosis : New and Future Trends Perfusion Thresholds in Human Cerebral Ischemia : Historical Perspective and Therapeutic Implications. *Cerebrovasc Dis.* 11(suppl 1), 2–8.
- Bogousslavsky, J. and F. Regli (1990, February). Anterior cerebral artery territory infarction in the Lausanne Stroke Registry. Clinical and etiologic patterns. *Arch. Neurol.* 47(2), 144–50.
- Bonita, R. (1992, February). Epidemiology of stroke. *Lancet* 339(8789), 342–344.
- Bourekas, E. C., A. Slivka, R. Shah, Y. Mohammad, H. W. Slone, D. T. Kehagias, J. Suarez, J. Sunshine, O. O. Zaidat, R. Tarr, D. M. Landis, M. F. K. Suri, and A. I. Qureshi (2009, January). Intra-arterial thrombolysis within three hours of stroke onset in middle cerebral artery strokes. *Neurocrit Care.* 11(2), 217–22.
- Bouts, M. J. R. J., I. a. C. W. Tiebosch, A. van der Toorn, M. a. Viergever, O. Wu, and R. M. Dijkhuizen (2013, July). Early identification of potentially salvageable tissue with MRI-based predictive algorithms after experimental ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 33(7), 1075–82.
- Brust, J. C., S. Q. Shafer, R. W. Richter, and B. Bruun (1976, March). Aphasia in acute stroke. *Stroke* 7(2), 167–174.
- Choi, D. W. (1992). Excitotoxic Cell Death. *J Neurobiol.* 23(9), 1261 – 1276.
- Christensen, S. r., K. Mouridsen, O. Wu, N. Hjort, H. Karstoft, G. Thomalla, J. Röther, J. Fiehler, T. Kucinski, and L. Ø stergaard (2009, June). Comparison of 10 perfusion

- MRI parameters in 97 sub-6-hour stroke patients using voxel-based receiver operating characteristics analysis. *Stroke* 40(6), 2055–61.
- Davis, D., J. Ulatowski, S. Eleff, M. Izuta, S. Mori, D. Shungu, and P. C. van Zijl (1994, April). Rapid monitoring of changes in water diffusion coefficients during reversible ischemia in cat and rat brain. *Magn Reson Med.* 31(4), 454–60.
- Desai, V., Q. Shen, and T. Q. Duong (2012, July). Incorporating ADC temporal profiles to predict ischemic tissue fate in acute stroke. *Brain Res.* 1458, 86–92.
- Dirnagl, U., C. Iadecola, and M. a. Moskowitz (1999, September). Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 22(9), 391–7.
- Dohmen, C., O. W. Sakowitz, M. Fabricius, B. Bosche, T. Reithmeier, R.-I. Ernestus, G. Brinker, J. P. Dreier, J. Woitzik, A. J. Strong, and R. Graf (2008, June). Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol.* 63(6), 720–8.
- Duong, T. Q., J. J. Ackerman, H. S. Ying, and J. J. Neil (1998, July). Evaluation of extra- and intracellular apparent diffusion in normal and globally ischemic rat brain via ¹⁹F NMR. *Magn Reson Med.* 40(1), 1–13.
- Fiehler, J. (2002, October). Cerebral Blood Flow Predicts Lesion Growth in Acute Stroke Patients. *Stroke* 33(10), 2421–2425.
- Fiehler, J., M. Foth, T. Kucinski, R. Knab, M. von Bezold, C. Weiller, H. Zeumer, and J. Rother (2002, January). Severe ADC Decreases Do Not Predict Irreversible Tissue Damage In Humans. *Stroke* 33(1), 79–86.
- Firat, O., M. Ozay, I. Onal, I. Oztekin, and F. T. Yarman Vural (2013, July). Representation of cognitive processes using the minimum spanning tree of local meshes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013, 6780–3.
- Forkert, N. D., S. Siemonsen, M. Dalski, T. Verleger, A. Kemmling, and J. Fiehler (2014, March). Is there more valuable information in PWI datasets for a voxel-wise acute

- ischemic stroke tissue outcome prediction than what is represented by typical perfusion maps? In R. C. Molthen and J. B. Weaver (Eds.), *Med. Imaging 2014*, pp. 90381O.
- Furlan, A., R. Higashida, L. Wechsler, M. Gent, H. Rowley, C. Kase, M. Pessin, F. Callahan, W. M. Clark, and F. Silver (1999). Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. *282*(21), 2003–2011.
- González, R. and P. Schaefer (1999). Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. *210*(1), 155–162.
- Grandin, C. B., T. P. Duprez, a. M. Smith, F. Mataigne, a. Peeters, C. Oppenheim, and G. Cosnard (2001, May). Usefulness of Magnetic Resonance-Derived Quantitative Measurements of Cerebral Blood Flow and Volume in Prediction of Infarct Growth in Hyperacute Stroke. *Stroke* *32*(5), 1147–1153.
- Guilbert, J. J. (2003, July). The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ. Health (Abingdon)*. *16*(2), 230.
- Hao, Y., T. Wang, X. Zhang, Y. Duan, C. Yu, T. Jiang, and Y. Fan (2013, October). Local Label Learning (LLL) for subcortical structure segmentation: Application to hippocampus segmentation. *Hum Brain Mapp*. *00*(April).
- Heiss, W. D. (2000, September). Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. *20*(9), 1276–93.
- Heuschmann, P., O. Busse, M. Wagner, M. Endres, a. Villringer, J. Röther, P. Kolominsky-Rabas, and K. Berger (2010, October). Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurol*. *37*(07), 333–340.
- Huang, S., Q. Shen, and T. Q. Duong (2010, September). Artificial neural network predic-

- tion of ischemic tissue fate in acute stroke imaging. *J Cereb Blood Flow Metab.* 30(9), 1661–70.
- Huang, S., Q. Shen, and T. Q. Duong (2011, August). Quantitative prediction of acute ischemic tissue fate using support vector machine. *Brain Res.* 1405, 77–84.
- Iadecola, C., F. Zhang, R. Casey, M. Nagayama, and M. E. Ross (1997). Delayed Reduction of Ischemic Brain Injury and Neurological Deficits in Mice Lacking the Inducible Nitric Oxide Synthase Gene. *J Neurosci.* 17(23), 9157–9164.
- Karp, J. S. and H. I. Hurtig (1974, February). "Locked-in" state with bilateral midbrain infarcts. *Arch Neurol.* 30(2), 176–8.
- Kolominsky-Rabas, P. L., P. U. Heuschmann, D. Marschall, M. Emmert, N. Baltzer, B. Neundörfer, O. Schöffski, and K. J. Krobot (2006, May). Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37(5), 1179–83.
- Marcoux, F. W., R. B. Morawetz, R. M. Crowell, U. DeGirolami, and J. H. Halsey (1982, May). Differential Regional Vulnerability in Transient Focal Cerebral Ischemia. *Stroke* 13(3), 339–346.
- Moskowitz, M. a., E. H. Lo, and C. Iadecola (2010, July). The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron* 67(2), 181–98.
- Nael, K., A. Meshksar, D. S. Liebeskind, D. J. J. Wang, B. M. Ellingson, N. Salamon, and J. P. Villablanca (2013, March). Periprocedural arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion in detection of cerebral blood flow in patients with acute ischemic syndrome. *Stroke* 44(3), 664–70.
- Paciaroni, M., V. Caso, and G. Agnelli (2009, January). The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. *Eur Neurol.* 61(6), 321–30.
- Payabvash, S., L. C. S. Souza, Y. Wang, P. W. Schaefer, K. L. Furie, E. F. Halpern, R. G. Gonzalez, and M. H. Lev (2011, May). Regional ischemic vulnerability of the

- brain to hypoperfusion: the need for location specific computed tomography perfusion thresholds in acute stroke patients. *Stroke* 42(5), 1255–60.
- Porta, A., V. Bari, T. Bassani, A. Marchi, S. Tassin, M. Canesi, F. Barbic, and R. Furlan (2013, July). Entropy-based complexity of the cardiovascular control in Parkinson disease: Comparison between binning and k-nearest-neighbor approaches. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013*(i), 5045–8.
- Reeves, M. J., C. D. Bushnell, G. Howard, J. W. Gargano, P. W. Duncan, G. Lynch, A. Khatiwoda, and L. Lisabeth (2008, October). Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 7(10), 915–26.
- Sandercock, P., J. M. Wardlaw, R. I. Lindley, M. Dennis, G. Cohen, G. Murray, K. Innes, G. Venables, A. Czlonkowska, A. Kobayashi, S. Ricci, V. Murray, E. Berge, K. B. Slot, G. J. Hankey, M. Correia, A. Peeters, K. Matz, P. Lyrer, G. Gubitz, S. J. Phillips, and A. Arauz (2012, June). The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 379(9834), 2352–63.
- Scalzo, F., Q. Hao, J. R. Alger, X. Hu, and D. S. Liebeskind (2012, May). Regional Prediction of Tissue Fate in Acute Ischemic Stroke. *Ann Biomed Eng.*
- Shen, Q., M. Fisher, C. H. Sotak, and T. Q. Duong (2004, March). Effects of reperfusion on ADC and CBF pixel-by-pixel dynamics in stroke: characterizing tissue fates using quantitative diffusion and perfusion imaging. *J Cereb Blood Flow Metab.* 24(3), 280–90.
- Silverstein, F. S., K. Buchanan, and M. V. Johnston (1986). Perinatal Hypoxia-Ischemia Disrupts Striatal High-Affinity [3H] Glutamate Uptake into Synaptosomes. *J. Neurochem.* 47(5), 1614 – 1919.
- Smith, A. M., C. Oppenheim, A. R. Robert, and G. Cosnard (2002). Which MR-derived Perfusion Parameters are the Best Predictors of Infarct Growth in Hyperacute Stroke ?

- Comparative Study between Relative and Quantitative Measurements. *Radiology* (4), 361–370.
- Smith, W. S., G. Sung, J. Saver, R. Budzik, G. Duckwiler, D. S. Liebeskind, H. L. Lutsep, M. M. Rymer, R. T. Higashida, S. Starkman, Y. P. Gobin, D. Frei, T. Grobelny, F. Hellinger, D. Huddle, C. Kidwell, W. Koroshetz, M. Marks, G. Nesbit, and I. E. Silverman (2008, April). Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*; 39(4), 1205–12.
- Steenwijk, M. D., P. J. Pouwels, M. Daams, J. W. van Dalen, M. W. Caan, E. Richard, F. Barkhof, and H. Vrenken (2013, January). Accurate white matter lesion segmentation by k nearest neighbor classification with tissue type priors (kNN-TTPs). *Neuroimage Clin.* 3, 462–469.
- Traystman, R. J. (2003, January). Animal models of focal and global cerebral ischemia. *ILAR J.* 44(2), 85–95.
- Waddington, M. M. and B. A. Ring (1968). SYNDROMES OF OCCLUSIONS OF MIDDLE CEREBRAL ARTERY BRANCHES. *Brain* 91(4), 685–696.
- Wardlaw, J. M., V. Murray, E. Berge, G. del Zoppo, P. Sandercock, R. L. Lindley, and G. Cohen (2012, June). Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379(9834), 2364–72.
- Wu, O., W. J. Koroshetz, L. Ostergaard, F. S. Buonanno, W. a. Copen, R. G. Gonzalez, G. Rordorf, B. R. Rosen, L. H. Schwamm, R. M. Weisskoff, and a. G. Sorensen (2001a, April). Predicting Tissue Outcome in Acute Human Cerebral Ischemia Using Combined Diffusion- and Perfusion-Weighted MR Imaging. *Stroke* 32(4), 933–942.
- Wu, O., W. J. Koroshetz, L. Ostergaard, F. S. Buonanno, W. a. Copen, R. G. Gonzalez, G. Rordorf, B. R. Rosen, L. H. Schwamm, R. M. Weisskoff, and a. G. Sorensen (2001b, April). Predicting Tissue Outcome in Acute Human Cerebral Ischemia Using Combined Diffusion- and Perfusion-Weighted MR Imaging. *Stroke* 32(4), 933–942.

Wu, O., T. Sumii, M. Asahi, M. Sasamata, L. Ostergaard, B. R. Rosen, E. H. Lo, and R. M. Dijkhuizen (2007, January). Infarct prediction and treatment assessment with MRI-based algorithms in experimental stroke models. *J Cereb Blood Flow Metab.* 27(1), 196–204.

8 Lebenslauf

Michael Dalski

geboren am 09.12.1986
in St. Petersburg, Russland

Anschrift und Kontakt:

Mainzer Landstr. 109
60329 Frankfurt am Main

Beruflicher Werdegang

Seit September 2014	Assistenzarzt in Weiterbildung Innere Medizin Zentrale Notaufnahme Klinikum Frankfurt Höchst
Juli 2014	Approbation als Arzt

Ausbildung

Oktober 2007 bis Juni 2014	Studium der Humanmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Juni 2014	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: „gut“)
Februar '13 - Januar 2014	Praktisches Jahr (Wahlfach: Anästhesie)
August 2009	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: „gut“)
September '99 - Juni 2006	Hildegard-Wegscheider-Gymnasium, Berlin Abschluss: Abitur (Note: „1,6“) Leistungsfächer: Physik und Biologie

9 Danksagung

Allen voran möchte ich Prof. Dr. med Jens Fiehler für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die äußerst freundliche, schnelle und konstruktive Kommunikation danken.

Großer Dank gebührt außerdem sowohl Frau Dr. med Susanne Siemonsen für die mehrjährige Betreuung meiner Arbeit, als auch Dr. Nils Daniel Forkert für die hervorragende Zusammenarbeit und für die umfangreichen Erklärungen.

Weiterhin danke ich Mathis Friesdorf und Romina Farkas für das wiederholte Korrekturlesen meiner Dissertation sowie für die technische Hilfe in der Textsetzung.

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

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

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and flourishes, likely representing the author's name.