

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
(Prof. Dr. med. Dipl-Phys. C. Riedel)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Automatisierte Thrombuserkennung anhand dünn-schichtig rekonstruierter CCT-Schnittbilder

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Hannah Sönne Falk

aus

Kiel

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. Dipl-Phys. C. Riedel

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med T. Döppner

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. Dipl-Phys. Ch. Riedel

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. Thorsten Döppner

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 13.07.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Automatisierte Thrombuserkennung anhand dünn-schichtig rekonstruierter CCT-Schnittbilder“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Stand der Wissenschaft	3
1.2 Motivation.....	5
1.3 Grundlagen des akuten ischämischen Schlaganfalls.....	6
1.3.1 CT-Protokoll beim akuten Schlaganfall.....	8
1.3.2 Neuroradiologische Diagnostik mittels CT beim akuten Schlaganfall	11
1.4 Deep learning.....	14
1.4.1 Künstliches Neuron.....	17
1.4.2 Neuronale Netze	18
1.4.3 Konvolutionsnetze.....	19
1.5 Lernen in neuronalen Netzen	22
1.5.1 Optimierung eines neuronalen Netzes	22
1.5.2 Arten des Lernens.....	23
1.5.3 Probleme beim deep learning.....	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Datenbank	24
2.2 CT-Scanner	25
2.3 Thrombussegmentierung in MeVisLab.....	26
2.4 Konvolutionsnetz	30
2.4.1 Netzwerkarchitektur	30
2.4.2 Datenvorbereitung.....	33
2.4.3 Lernprozess.....	34
2.4.4 Auswertung.....	35
3 Ergebnisse	38
3.1 Auswertung des Testdatensatzes	38
3.2 Auswertung von Wahrscheinlichkeiten	41
3.3 Auswertung von einzelnen Parametern.....	41
4 Diskussion	46
5 Zusammenfassung	51
6 Literaturverzeichnis	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Schnittbilderzeugung mittels CT.	8
Abbildung 2: Infarktfrühzeichen im CCT.....	12
Abbildung 3: Multimodale CT bei einem akuten Schlaganfall.....	14
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Perceptrons von Frank Rosenblatt (1958).	15
Abbildung 5: Schematische Darstellung eines heutzutage verwandten Perceptrons.	16
Abbildung 6: Aktivierungsfunktionen.	18
Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines einfachen neuronalen Netzes.	18
Abbildung 8: Beispiel für eine Filteroperation.	20
Abbildung 9: Funktionsweise von <i>pooling</i>	21
Abbildung 10: Funktionsweise von <i>flattening</i>	21
Abbildung 11: Struktur der Datensätze.	25
Abbildung 12: Schematische Abbildung der Thrombussegmentierung in MeVisLab.....	29
Abbildung 13: Aufbau des implementierten Konvolutionsnetzes zur Thrombuserkennung....	32
Abbildung 14: Beispiele für Ergebniskarten.	35
Abbildung 15: Auswertung des Trainingsdatensatzes.....	36
Abbildung 16: Auswertung des Trainingsdatensatzes auf Segmentebene.	37
Abbildung 17: Auswertung des Testdatensatzes.....	38
Abbildung 18: Auswertung des Testdatensatzes auf Segmentebene.	39
Abbildung 19: Auswertung der Fehlmarkierungen.....	39
Abbildung 20: Gesamtauswertung des Testdatensatzes	40
Abbildung 21: Abbildung der Thrombuswahrscheinlichkeit	41
Abbildung 22: Auswertung der Volumina der Netzmarkierung.....	42
Abbildung 23: ROC-Kurve für den Volumen-Parameter	42
Abbildung 24: Auswertung der Voxelanzahl der Netzmarkierungen.....	43
Abbildung 25: ROC-Kurve für den Voxelanzahl-Parameter.....	43
Abbildung 26: Auswertung der minimalen HUs der Netzmarkierungen.....	44
Abbildung 27: Auswertung der maximalen HUs der Netzmarkierungen.....	45
Abbildung 28: ROC-Kurve des minimalen und maximalen HU-Parameters.	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vierfeldertafel der Ergebnisse des Testdatensatzes.....	40
--	----

Abkürzungsverzeichnis

AI	<i>artificial intelligence</i>
ASPECT	<i>Alberta stroke programme early CT score</i>
AUC	<i>area under curve</i>
CBF	cerebraler Blutfluss
CBV	cerebrales Blutvolumen
CCT	Craniale Computertomographie
CNN	<i>convolutional neuronal network</i>
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
CTP	Computertomographische Hirnperfusionsmessung
DICOM	<i>digital imaging and communications in medicine</i>
HU	<i>Hounsfield unit</i>
MCA	<i>middle cerebral artery</i>
MIP	<i>maximum intensity projection</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
PACS	<i>picture archiving communication system</i>
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
rtPA	rekombinanter Plasminogenaktivator
SVM	<i>support vector machine</i>
3D	dreidimensional
2D	zweidimensional

1 Einleitung

Das schnelle Erkennen eines intrakraniellen Gefäßverschlusses im Rahmen des akuten Schlaganfalls ist essenzielle Grundlage für die Therapieentscheidung und kann Leben retten oder schwere Invalidität verhindern. Die Zeitfenster für eine Therapie sind begrenzt. Gerade proximale intrakranielle Gefäßverschlüsse sollten schnell erkannt werden, da die Gefahr des ausgedehnten Infarktes in dem gesamten Gefäßversorgungsgebiet besteht.

Im Fall eines proximalen Gefäßverschlusses ist neben der Entscheidung zu einer sofortigen Therapie mit systemischer Lyse ebenso die Indikationsstellung zur mechanischen Thrombektomie von großer Bedeutung. Nachweislich hat die intravenöse Thrombolyse die Behandlung des Schlaganfalls deutlich verbessert. Seit 2015 jedoch hat sich die Therapie des intrakraniellen Gefäßverschlusses maßgeblich verändert. In diesem Zeitraum wurden fünf randomisierte Studien veröffentlicht, die auch bei Patienten, denen zuvor eine systemische Lyse verabreicht wurde, die klinische Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie dokumentieren: ESCAPE, EXTEND-IA, MR CLEAN, REVASCAT und SWIFT-PRIME. So wurde die Therapie eines intrakraniellen Großgefäßverschlusses von einer alleinigen systemischen Lyse auf eine mechanische Rekanalisation in Kombination mit der systemischen Lyse umgestellt. Mittlerweile ist daher die mechanische Thrombektomie fest in den Leitlinien verankert (Powers et al. 2019) und der Nutzen einer Rekanalisierung in den ersten 6 Stunden nach Symptombeginn anerkannt (Saver et al. 2016) und wird sogar bis auf 24 Stunden ausgeweitet (Silva und Nogueira 2020).

Abgeschätzt und indiziert werden beide Therapien auf der einen Seite anhand der nativen cranialen Computertomographie (CCT) im Weichteilalgorithmus und auf der anderen Seite mittels der Computertomographie-Angiographie (CTA), die den Beweis der arteriellen Gefäßokklusion durch den Abbruch der intraluminalen Kontrastmittelsäule bringt. Allerdings kann anhand des Kontrastmittelabbruchs allenfalls das proximale Thrombusende in dem verschlossenen Gefäß abgeschätzt werden. Für eine effektivere mechanische Rekanalisation wäre es jedoch hilfreich, den Thrombus in Größe, Konfiguration und Dichte besser zu charakterisieren.

Komplettiert wird die Bildgebung durch die Durchführung der computertomographischen Hirnperfusionsmessung (CTP), welche Parameterkarten des errechneten cerebralen Blutflusses und Blutvolumens liefert. Diese werden zur Abschätzung der Ausdehnung des Infarktkerns und des noch zu rettenden Risikogewebes genutzt.

Eine große Rolle spielt dabei die Erkennung von Infarktfrühzeichen in der nativen CCT-Bildgebung. Hier liegt das Augenmerk auf dem Verstärken des Sulcusreliefs und dem Dichtangleich zwischen Cortex und Marklager (Wannamaker et al. 2019). Wichtig ist auch das Erkennen des hyperdensen Arterienzeichens, das sich besonders deutlich in dünn-schichtig rekonstruierten nativen CCT-Datensätzen darstellt. Das hyperdense Arterienzeichen ist das Korrelat für den das Gefäßlumen verschließenden Thrombus (Rutgers et al. 2001) und typischerweise ein Indiz zur Durchführung einer mechanischen Rekanalisation (Froehler et al. 2013; Mokin et al.).

Zu bedenken ist, dass in der akuten notfälligen Bildgebung eines Schlaganfalls innerhalb kürzester Zeit ein hohes Datenvolumen mit vielen Schnittbildern anfällt. So beinhaltet ein vollständiger multimodaler CT-Datensatz bis zu 6600 Einzelbilder. Die Fülle an hochauflöser Bildinformation in den Einzelbildern ist mitunter im nächtlichen Dienstbetrieb hoch in Bezug auf eine sofortige, gründliche und fehlerfreie Inspektion durch das menschliche Auge. Die Gefahr des Übersehens des hyperdensen Arterienzeichens und von Infarktfrühzeichen besteht, woraus fatale Therapieentscheidungen resultieren können und wertvolle Zeit verloren geht.

Können an dieser Stelle Verfahren der künstlichen Intelligenz und insbesondere die kürzlich etablierte Form des *deep learnings* dem Befunder zu einer schnelleren und treffsichereren Aussage verhelfen?

Die künstliche Intelligenz, *englisch artificial intelligence (AI)*, revolutioniert bereits seit längerer Zeit viele technische Fachgebiete, und findet zunehmend Anwendung in der Medizin. Künstliche Intelligenz beschreibt in diesem Zusammenhang jede Technik, die sich mit der computerbasierten Simulation intelligenten Verhaltens befasst. Maschinelles Lernen ist eine Unterform der künstlichen Intelligenz, und bezeichnet, dass Maschinen lernen, ohne deterministisch dafür programmiert worden zu sein. *Deep learning* oder auch tiefes Lernen ist wiederum eine Unterform des maschinellen Lernens, welches menschliches Lernverhalten auf der Basis künstlicher neuronaler Netze mit vielen Schichten imitiert. Anhand umfangreicher Beispieldaten lernen neuronale Netze, Muster und Regeln zu extrahieren, um diese nach einer Lernphase auf unbekannte neue Fälle anzuwenden, zu generalisieren.

Wie eingangs beschrieben geht es in der Bildgebung des akuten Schlaganfalls um eine Mustererkennung, im Besonderen um die Erkennung von Infarktfrühzeichen und des intrakraniellen Gefäßverschlusses. Da neuronalen Netzen eben diese Fähigkeit der Mustererkennung antrainiert werden kann, liegt es nahe, sich das *deep learning* für eine strukturierte, standardisierte und optimierte Befundung zu Nutze zu machen.

Wäre an dieser Stelle nicht eine automatisierte Thrombuserkennung von Nutzen - ein Zusammenspiel von künstlicher Intelligenz und Mensch?

Ist es sogar möglich, dass ein automatisiertes *red flag*-System Einzug in die Beurteilung eines akuten Schlaganfalls erhält?

In dieser Arbeit geht es daher darum, mittels eines neuronalen Netzes einen Algorithmus zu implementieren, der das hyperdense Arterienzeichen bei einem proximalen intrakraniellen Gefäßverschluss in dem vorderen Hirnkreislauf in dünnenschichtigen CCT-Schnittbildern erkennt.

1.1 Stand der Wissenschaft

Das Implementieren von tiefen neuronalen Netzen findet in der Neuroradiologie bereits Anwendung. Es gibt vereinzelte Studien zur Detektion von intrakraniellen Blutungen, zum Sichten von Aneurysmen, zur Mustererkennung bei chronisch entzündlichen Prozessen, im Rahmen der Neuroonkologie und in der Schlaganfallsdiagnostik (Kaka et al. 2021).

Aus der Literaturrecherche unter dem Suchbegriff „Deep learning OR machine learning OR artificial intelligence AND stroke [large vessel occlusion, hyperdense artery sign]“ sowie „hyperdense middle cerebral artery sign AND deep learning OR automated computer evaluation“ bis einschließlich Februar 2021 geht hervor, dass sich gerade im Bereich der Bildgebung beim akuten Schlaganfall ein breites Forschungsfeld für das Anwenden von *deep learning* Algorithmen eröffnet. Mittels künstlicher Intelligenz besteht die Möglichkeit, die Infarktfrühzeichen und das hyperdense Arterienzeichen bei Vorliegen eines intrakraniellen Gefäßverschlusses zu erkennen und zu bewerten.

Bereits 2013 stellte die Forschungsgruppe um N. Takahashi (2014) eine Arbeit zur automatischen Detektion des hyperdensen Punktzeichens der Arteria cerebri media (MCA) in einem nativen CCT vor. Als Verfahren nutzen sie noch eine ältere Methode aus dem Bereich des maschinellen Lernens, die *support vector machine*-Methode (SVM), zur Klassifizierung des hyperdensen Arterienzeichens im M2-Segment. Die Studiengruppe umfasste auf 2,4 mm bis 4,8 mm rekonstruierte CT-Bilder von sieben Patienten. Zur Detektion des Media-Punktzeichens gelangten sie über mehrere Teilschritte. Zunächst wurde aus den CT-Daten die Sylvische Fissur mittels einer Software über ein dreidimensionales Regionswachstum extrahiert. Zudem wurden Hyperdensitäten in diesen Inseln über eine initiale Identifikation mit der *top hat*-Transformation, eine Funktion, die weiße Muster im CT-Bild hervorhebt, definiert. Über eine Merkmalsextraktion zweier Merkmale wurden regelbasiert bereits initial falsch positive

hyperdense Arterienzeichen ausgeschlossen. Die anschließende Klassifikation der hyperdensen Punktzeichen erfolgte dann über die SVM. Mit diesem Ansatz erzielten sie eine Sensitivität von 97,5 % für die Erkennung des MCA-Punktzeichens bei einer Falschpositiv-Rate von 0,5 pro Hemisphäre. Einbezogen wurden dabei nur die Inselzisternen der betroffenen Gehirnhälfte.

Lisowska et al. veröffentlichten 2017 einen neueren Ansatz mit einem Konvolutionsnetz, englisch *convolutional neuronal net* (CNN), zur Detektion des hyperdensen Arterienzeichens in dem vorderen Hirnkreislauf. Sie orientierten sich an dem radiologischen Vorgehen, Bilder über ihre Symmetrie zu betrachten, und integrierten bilaterale Vergleichs- und Atlasinformationen in die Netzarchitektur. Verwendet wurde ein dreidimensionales Konvolutionsnetz mit einer räumlichen Zerlegung der Faltungskerne, sodass die Faltungen jeweils in einer Dimension angewendet wurden. Mit 71 Datensätzen für das Modeltraining, 48 für die Validierung und 51 für das Testen erreichten sie für ihr Model des bilateralen CNNs mit Atlasinformation eine *area under the curve* (AUC) der *receiver operating curve* (ROC) von 0,964. Ausgewertet wurde dabei nur die Performance des Netzes auf der betroffenen Hemisphäre.

Shinohara et al. publizierten 2019 die *deep learning* gestützte Identifikation des hyperdensen Arterienzeichens, indem sie ebenfalls ein Konvolutionsnetz zur Klassifizierung nutzten. In ihrem Ansatz extrahierten sie aus 22 Patientendatensätzen eine auf im Durchmesser 50 Pixel beschnittene zweidimensionale Zielschicht mit dem hyperdensen Arterienzeichen. Für ihr Konvolutionsnetz setzten sie die Xception-Architektur des Keras-Frameworks mit 36 Faltungsschichten ein. Sie ließen das Netz für 10 Epochen mit einer Basislernrate von 0,001 trainieren. Mit dieser Arbeit wurde eine Sensitivität von 82,9 %, eine Spezifität von 89,7 % und eine Genauigkeit von 86,5 % bei der Kreuzvalidierung erreicht. In der ROC-Analyse betrug die AUC zur Identifizierung des hyperdensen Arterienzeichens 0,947 (Shinohara et al. 2020a). Erweitert wurde diese Studie 2020 um einen neuen Testdatensatz und um einen Vergleich mit der diagnostischen Leistung von fünf Neuroradiologen. Die Ergebnisse zeigten, dass das neuronale Netz eine ähnlich hohe diagnostische Leistung zur Identifizierung des hyperdensen Arterienzeichens verglichen mit den Neuroradiologen erreicht (Shinohara et al. 2020b).

In ihrer Arbeit zur Vorhersage eines Mediahauptstammverschlusses mittels hierarchischer Lernmodelle entwickelten You et al. (2019) ein neuronales Konvolutionsnetz zur Detektion des hyperdensen Arterienzeichens bei einem thrombotischen Verschluss der proximalen Arteria cerebri media. In dieser Arbeit wurden Zielschichten, die die Arteria cerebri media enthielten aus CT-Schnittbildern mit einer Dicke von 5 mm verwendet. In den Lerndatensätzen

wurde das hyperdense Arterienzeichen manuell mit Hilfe der Software FSL markiert. Insgesamt wurde das Model auf 200 Datensätzen mit 74 Datensätzen mit hyperdensem Arterienzeichen trainiert, wobei nur die Schicht mit der größten Ausdehnung des hyperdensen Arterienzeichens als zweidimensionale Registrierung in das Model eingespeist wurde. Markiert wurde das thrombotisch verschlossene Gefäßsegment mit einer für rechts und links farblich markierten *bounding box*, sodass am Ende die infarzierte Hirnhälfte extrahiert wurde. Trainiert wurde das Konvolutionsnetz mit einer Lernrate von $1e-05$ und einem Momentum von 0,9. Dieses hierarchische Model, in dem strukturierte klinische Daten mit nicht strukturierten CT-Daten kombiniert wurden, erlangte eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 68.4 %.

1.2 Motivation

Aus der Literatur lässt sich ableiten, dass es möglich ist, mittels *deep learning* das hyperdense Arterienzeichen bei einem intrakraniellen Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation bis in die M2-Segmentebene zu detektieren. Aus den Anfängen der Klassifizierung des hyperdensen Arterienzeichens mittels einfachem *machine learning* entwickelte sich bereits nach und nach die Verwendung von Konvolutionsnetzen, sodass auch in dieser Arbeit ein Konvolutionsnetz implementiert wird.

Die vorangegangenen Studien weisen einige Limitationen auf, die in dieser Studie vermieden oder verbessert werden sollen. Um ein robustes und allgemein anwendbares Konvolutionsnetz zu implementieren, soll im Gegensatz zu der Literatur der in dieser Studie aufgebaute Algorithmus auf dem gesamten Datenvolumen eines nativen CCT lernen und nicht nur die Region von Interesse präsentiert bekommen. Anders als in der Literatur werden in dieser Studie bewusst dünn-schichtig rekonstruierte CT-Datensätze (1 mm Schichtdicke) verwendet. Die für den Lernprozess notwendige Segmentierung des Thrombus in dem nativen CCT wird in der Literatur bislang zumeist manuell vorgenommen. In dieser Studie soll dieser Prozess teilautomatisiert werden. Ein wesentlicher Unterschied zum Stand der Wissenschaft ist die Verwendung von dreidimensionalen Faltungsoperationen für ein besseres Detektionsergebnis innerhalb eines dreidimensionalen Datensatzes. Am Ende soll das Netz auf einem ihm unbekanntem Datensatz mit CCT-Daten, die einen intrakraniellen Gefäßverschluss aufweisen, sowie mit CCT-Daten ohne Pathologie bewertet werden und keine Kreuzvalidierung, die eine Methode des *resamplings* ist, angewandt werden.

Ziel unseres Ansatzes ist es folglich, ein Konvolutionsnetz zu implementieren, welches global anwendbar ist, für das es nicht notwendig ist, CT-Daten händisch vorzubereiten, und

welches nicht so fein abgestimmt werden muss, wie es von Modellen aus der Literatur bekannt ist. Trotzdem soll eine möglichst hohe Sensitivität erreicht werden.

1.3 Grundlagen des akuten ischämischen Schlaganfalls

Um als Neuroradiologe einen CCT-Datensatz bei einem Verdacht auf einen akuten ischämischen Schlaganfall schnell zu bewerten und richtig einzuordnen, ist es unumgänglich, die klinischen Grundlagen dieser Erkrankung zu kennen.

Rund 250.000 Menschen in Deutschland erleiden pro Jahr einen Schlaganfall (Stahmeyer et al.). Ein Schlaganfall resultiert aus einer gestörten Durchblutung von Hirnabschnitten, die abhängig von Schwere und Ausmaß zu Gewebeuntergang und neurologischen Defiziten führt. In Deutschland zählt der Schlaganfall zu den häufigsten Todesursachen. Unterschieden werden der ischämische, dem mit ca. 80 % (Xu et al. 2020) dominierenden Typ, und der hämorrhagische Schlaganfall (Amarenco et al. 2009).

Typische Ätiologien für den ischämischen Schlaganfall sind Makroangiopathien der hirnversorgenden Arterien, Gefäßdissektionen, zerebrale Mikroangiopathien, Embolien, entweder kardial oder arterioarteriell bzw. paradox und Gerinnungsstörungen (Ph et al. 2012). Zu einem hämorrhagischen Schlaganfall kommt es bei einer Einblutung in das Hirnparenchym, wobei nicht nur die intrazerebralen, sondern auch die subarachnoidalen Blutungen mit einbezogen werden (Unnithan und Mehta 2021). Weitaus häufiger sind, mit über 75 % in der Literatur beschrieben, die ischämischen Schlaganfälle in der vorderen Zirkulation, im Karotisstromgebiet (Dong und Nao 2019). Daher werden in diese Arbeit nur die Gefäßverschlüsse im vorderen Hirnkreislauf einbezogen. Das hintere Stromgebiet, das vertebrobasiläre Territorium, ist nur in etwa 20 % der Fälle betroffen (Nouh et al. 2014).

Zur klinischen Beurteilung des neurologischen Defizites bei einem akuten Schlaganfall ist die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) ein weitverbreitetes standardisiertes Messinstrument. Dabei werden verschiedene neurologische Funktionsbereiche wie Aufmerksamkeit, Motorik, Sensorik, Sprache und visuelle Fähigkeiten anhand von 13 Kategorien getestet und mit Punkten bewertet (Brott et al. 1989). Bei Gefäßverschlüssen in der vorderen Zirkulation zeigt sich im Mittel ein höherer NIHSS-Score (Libman et al. 2001) und ist somit ein klinischer Hinweis auf das Vorliegen eines hyperdensen Arterienzeichens.

Da das Hirnparenchym eine kurze Ischämietoleranz aufweist und demzufolge Therapieansätze nur in gewissen Zeitfenstern wirksam sind und angewendet werden dürfen, ist eine

schnelle bildgebende Diagnostik, typischerweise mittels multimodaler CT-Bildgebung, gefragt. Das weltweit anerkannte Schlaganfallsprotokoll beinhaltet ein natives craniales CT, eine kontrastmittelgestützte CT-Angiographie der Hals- und Kopfgefäße und die kontrastmittelbasierte CT-Perfusion des Hirnparenchyms (Wannamaker et al. 2019).

Die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls verfolgt zwei Ansätze, denen gemeinsam ist, die Gefäßokklusion zu beseitigen. Die systemische Lyse und die mechanische Thrombektomie können sowohl getrennt voneinander als auch in Kombination als Bridgingverfahren angewendet werden. Das Auflösen des Thrombus kann durch die systemische Lyse mittels Gewebsplasminogenaktivator (rtPA) erzielt werden. Es wurde beschrieben, dass das neurologische Defizit durch die Lysegabe im 4,5-Stunden-Zeitfenster reduziert werden kann (Lees et al. 2010). Allerdings wird mit der Lyse nur in 30 % der Fälle eine Wiedereröffnung des Gefäßes erreicht (Bhatia et al. 2010), wobei der Erfolg der Lyse von der Lokalisation des Thrombus abhängt. So profitieren Verschlüsse der Arteria cerebri media im M2-Segment mit 42 % nach 2 Stunden am meisten (Campbell et al. 2013). Bei großen proximalen Thromben versagt die Lyse häufig (Kim et al. 2006). Gefahr bei der Therapie mit rtPA ist das Risiko der sekundären hämorrhagischen Transformation. In Studien, die untersuchen, ob das Lysezeitfenster bei noch vorhandenem Risikogewebe ausgedehnt werden kann, zeigt sich, dass mit Ausweitung des Zeitfensters die Gefahr der hämorrhagischen Transformation steigt (Campbell et al. 2013). Die mechanische Thrombektomie im 6-Stunden-Zeitfenster ist mittlerweile nach vorrangegangenen Studien (Berkhemer et al. 2015; Goyal et al. 2015) fest in den Leitlinien verankert. Auch für diesen Rekanalisationsansatz existieren Studien wie die DAWN- (Nogueira et al. 2018) und DEFUSE-3-Studie (Albers et al. 2018), die das therapeutische Fenster erfolgreich aufweiten, in diesen Fällen bis zu 24 Stunden bei kleinem Infarktkern und großem zu rettendem Risikogewebe, der Penumbra. Saver et al (2015) zeigten, dass sich das neurologische Defizit bei proximalen Verschlüssen in der vorderen Hirnzirkulation verbessert, wenn sowohl die systemische Lyse als auch die mechanische Rekanalisation im 6 Stunden Zeitfenster angewandt wurde.

Grundlage für beide Therapieentscheidungen ist die Analyse des Infarktkerns und der Penumbra in der multimodalen CT-Bildgebung, wie in Abbildung 3 gezeigt. Indiziert sind beide Therapieverfahren unter Berücksichtigung der jeweiligen Kontraindikationen nur bei vorhandenem noch zu rettendem Hirngewebe.

1.3.1 CT-Protokoll beim akuten Schlaganfall

Die Methode der Wahl für die schnelle Diagnostik eines akuten Schlaganfalls ist die multimodale CT-Bildgebung mit der nativen cranialen Computertomographie (CCT), der kontrastmittelunterstützten Computertomographie-Angiographie (CTA) der Kopf- und Halsgefäße sowie der Computertomographie-Perfusion (CTP) des Hirnparenchyms (Wannamaker et al. 2019).

Die CT ist eine Form der Röntgenuntersuchung, bei der Querschnittsbilder einer untersuchten Region erzeugt werden, und zählt daher mit zu den Schnittbildverfahren. Indem, wie in der Abbildung 1 gezeigt, ein Ring mit der Röntgenröhre und gegenüberliegend angebrachten Detektoren den Patienten umkreist, werden logarithmierte Absorptionsprofile (Projektionen) aus unterschiedlichen Richtungen erzeugt, aus denen der Computer errechnete Schnittbilder generiert.

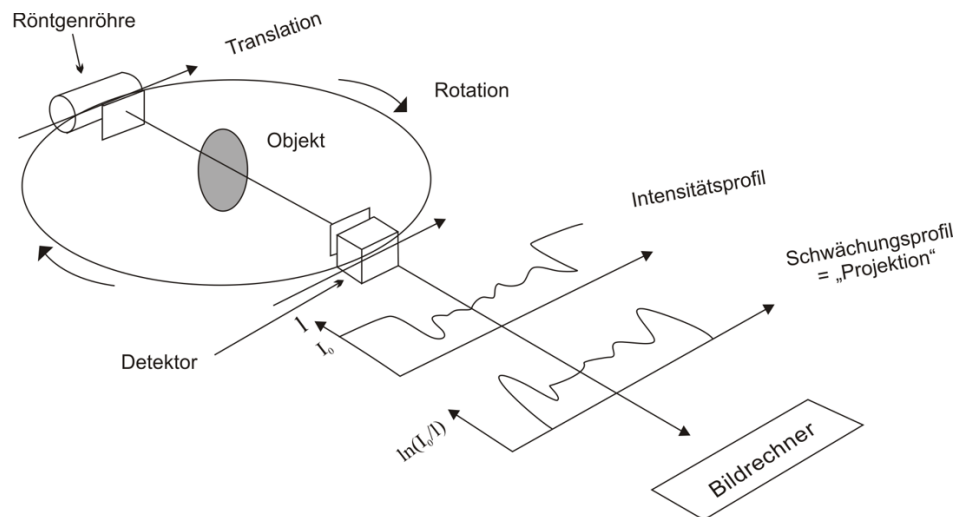


Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Schnittbilderzeugung mittels CT. Modifiziert nach Kalender W.A.: Computertomographie. 2. Auflage; Publics Corporate Publishing. Erlangen 2006.

Ein CT-Bild besteht aus Volumenelementen (*volume elements*, Voxeln), deren Größe sich aus der Größe der einzelnen Pixeln multipliziert mit der Schichtdicke ergibt. Die Kontraste werden in Graustufen visualisiert und in Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben mit

$$HE = 1000 \frac{\mu_{\text{Objekt}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}} - \mu_{\text{Luft}}},$$

wobei μ der lineare Schwächungskoeffizient ist.

Heutzutage werden bei der CT-Bildgebung Schnittbilder überwiegend mit der Spiral-CT-Technik erstellt. Hierbei erfolgt die Datenerfassung auf einer Spiralbahn der Röntgenröhre um den Patienten durch kontinuierlichen Tischvorschub bei kontinuierlicher Kreisbewegung der Röhre. Mit dem Spiral-CT ist es möglich, innerhalb kürzester Zeit kontinuierliche Volumendatensätze zu akquirieren, die zur dreidimensionalen Rekonstruktion sowie zu Rekonstruktionen mit beliebiger Schichtdicke bei variablem Abstand genutzt werden können. Bei einer Schichtausdehnung von 512 mm und einer Bildpunktematrix von 512 mal 512 Pixeln ergibt sich eine Auflösung von 1 mm pro Pixel. Bei einer zusätzlichen Schichtdicke von 1mm ist dann eine Rekonstruktion auf isotropen 1 mm x 1 mm x 1 mm Voxeln möglich.

Unterschiedliche Parameter haben Einfluss auf die Spiral-CT. Ob die Datenakquisition überlappend, lückenlos oder mit einer Lücke erfolgt bestimmt der Pitchfaktor, welcher das Verhältnis zwischen Tischvorschub pro Rotation zur Gesamtkollimation beschreibt. Zudem reguliert er die Schnelligkeit des Tischvorschubs. Durch ein System von Blenden und Detektorelemente wird die Kollimation reguliert, womit festgelegt wird, in welcher Schichtdicke die Daten akquiriert werden. Dabei dienen die Blenden der Bündelung der Strahlung und die Detektoren der Streustrahlenreduktion. Die Rekonstruktionen können nicht das Niveau der Kollimation unterschreiten. Die Röhrenspannung, angegeben in Kilovolt (kV), ist zwischen der Kathode und Anode in der Röntgenröhre angelegt und bestimmt die Durchdringungsfähigkeit der Strahlung durch die Materie. Üblicherweise liegt sie in einem Bereich von 80 kV, für Knochen und für eine CT-Angiographie, bis 140 kV für Parenchym. Der Kontrast und die Ortsauflösung werden von dem Produkt von Röhrenstrom und Zeit (mAs) beeinflusst. Es ist die Menge der Strahlung multipliziert mit der Rotationszeit. Je dicker ein Objekt ist, desto mehr mAs sind für einen guten Kontrast notwendig. Die Rotationszeit ist entscheidend für die zeitliche Auflösung des Bildes. Sie gibt die Zeit für eine 360°-Rotation an. Die eigentliche Untersuchungszeit ist die Scanzeit und wird bestimmt durch die Strecke, den Pitchfaktor und die Rotationszeit. Je länger das Untersuchungsfeld ist, desto länger ist die Rotationszeit und desto höher die Dosis.

Neben diesen Parameter sind noch die Parameter zur Bildrekonstruktion wichtig, hierbei vor allem der Faltungskern. Er beschreibt den Rechenalgorithmus, der bei der Rekonstruktion zur Hervorhebung bestimmter Strukturen dient. Anders gesagt, glättet oder schärft der Kern das Bild optisch und dient der Detailerkennung. Die Fensterung bezeichnet die Verteilung der Grauwerte auf die Dichtewerte des Bildes. Es kann sowohl in Bandbreite der Grauwerte sowie der Lage der Grauwerte eingegrenzt werden. Für den Befund des Hirnparenchyms wird üblicherweise das Zentrum des Fensters bei 40 HU gelegt und die Breite mit 80 HU

gewählt. Um später dreidimensionale Rekonstruktionen zu erstellen, ist eine isotrope Auflösung erforderlich. Da in der Spiraltechnik nicht jede Schicht in 360° erfasst wird, nutzt man die z-Interpolation, wobei mittels Software auf eine 360° -Rotation interpoliert wird.

Die Bildrekonstruktion erfolgt schlussendlich über die gefilterte Rückprojektion oder die iterative Rekonstruktion. Bei der gefilterten Rückprojektion wird jede aus dem Bild herausgebildete Projektion mit Hilfe der inversen Fouriertransformation wieder aus mehreren Projektionswinkeln in ein Bild projiziert. Bei der reinen Rückprojektion wird jedoch jeder Punkt der Projektion nicht an seine ursprüngliche zweidimensionale (2D) Position gesetzt und man würde eine unscharfe Version des Originalbilds erhalten. Daher werden Filter auf der Basis mathematischer Faltungen angewandt, die die Kantenbetonung verstärken, was zu schärferen Abbildungen und einer besseren Abgrenzung führt. Der Vorteil dieser Rekonstruktionsmethode ist der geringe Rechenaufwand, woraus eine schnellere Verfügbarkeit der Bilddaten resultiert. Allerdings wird das Bildrauschen höher.

Bei der iterativen Rekonstruktion wird ein Initialbild aufgrund einer Annahme der Dichteverteilung erstellt. Dieses Ausgangsbild dient der Berechnung von Projektionsdaten und wird mit den Rohdaten verglichen. Mit der aus diesem Vergleich resultierenden berechneten Korrektur wird das ursprüngliche Ausgangsbild verbessert. Dieser Vorgang repetiert sich, bis eine gewünschte Übereinstimmung erlangt ist. Jede Wiederholung dieses Vorgangs (Iteration) korrigiert Fehler in dem Bild. Diese Methode dient der Rauschunterdrückung.

Zur Darstellung der extra- und intrakraniellen hirnersorgenden Gefäße dient die CT-Angiographie. Die CTA wird in Spiraltechnik durchgeführt. Die für die Kontrastierung der Gefäße notwendige Kontrastmittelapplikation erfolgt bolusgetriggert, indem in einer gewählten Schicht die Kontrastmittelanreicherung in einem Gefäßlumen, in diesem Fall in der Aorta ascendens, gemessen wird und bei Erreichen einer voreingestellten Dichte die Bildakquisition automatisch gestartet wird. Mittels dünn-schichtig akquirierter Bilder können die Gefäße in geeigneter Fensterung beurteilt werden.

Zur Organperfu-sionsbestimmung, in der Neuroradiologie zur Messung der Hirnparenchym-perfusion, wird eine dynamische CT mit Kontrastmittel in sequenzieller Technik durchgeführt. Bei dieser Technik werden Schicht für Schicht axiale Aufnahmen generiert, wobei nach einer vollständig akquirierten Schicht der Tisch vorgeschoben wird. Für die Messung der Hirnperfusion wird eine ausgewählte Schichtposition über das Hirnparenchym gelegt und es werden repetitiv Bilder akquiriert. Gemessen wird dann der zeitliche Verlauf und die Dichteanhebung des Hirnparenchyms während des *first pass*-Effektes eines definierten Kontrastmittelbolus (Sylaja et al. 2009). Die Kontrastmittelapplikation erfolgt zumeist durch Bolust-

rigierung, indem in einer gewählten Schicht die Kontrastmittelanreicherung in einem Gefäßlumen gemessen wird und bei Erreichen einer voreingestellten Dichte die Bildakquisition automatisch gestartet wird.

1.3.2 Neuroradiologische Diagnostik mittels CT beim akuten Schlaganfall

Die zwei elementaren Fragen an die native CCT bei einem akuten intrakraniellen Gefäßverschluss sind, ob eine intrakranielle Blutung als Kontraindikation für eine systemische Lysetherapie vorliegt und wie viel Hirnparenchym bereits irreversibel ischämisch geschädigt ist. Zur Abschätzung des früh zytotoxisch geschädigten Hirnparenchyms dienen die in Abbildung 2 gezeigten Infarktfrühzeichen: Verstreichen des Sulcusreliefs und Aufhebung der Mark-Rinden-Differenzierbarkeit. Das Verstreichen des Sulcusreliefs beruht darauf, dass in dem ischämischen Gewebe die Venen dilatieren und das zerebrale Blutvolumen erhöht wird und es somit zu einer kortikalen Schwellung kommt (Butcher et al. 2007). Das zytotoxische Ödem entsteht dadurch, dass neurale Zellen an Glukose und Sauerstoff unterversorgt sind und es infolgedessen zu einer Flüssigkeitsverschiebung von intrazellulär nach extrazellulär kommt (Dzialowski et al. 2004). Dieses Ödem weist geringere Dichtewerte auf und bildet sich somit hypodens ab, wodurch die Mark-Rinden-Differenzierbarkeit aufgehoben wird. Beide Infarktfrühzeichen lassen sich am besten bei einem Fensterlevel von 32 bis 40 HU und einer Fensterweite von 8 bis 40 HU beurteilen (Lev et al. 1999).

Als standardisierte Methode zur Quantifizierung des früh ischämisch geschädigten Hirnparenchyms im nativen CCT bei einem Verschluss der Arteria cerebri media wurde der ASPECT-Score eingeführt (Barber et al. 2000). Der Score ist ein Punktesystem mit maximal erreichbaren zehn Punkten und mit Abzug von jeweils einem Punkt pro früher ischämischer Schädigung eines von zehn definierten Regionen des Versorgungsgebiets der Arteria cerebri media. Mittlerweile existieren für die automatisierte Ausgabe dieses Scores kommerziell erhältliche Softwarepakete wie beispielsweise RAPID ASPECT, Brainomix e-ASPECT und Syngo.via Frontier ASPECT Score Prototype V2 (Hoelter et al. 2020).

Noch vor dem Eintreten der Infarktfrühzeichen kann ein weiterer Hinweis auf einen proximalen intrakraniellen arteriellen Verschluss in der nativen CCT gesichtet werden: das hyperdense Arterienzeichen als Korrelat für den intraarteriellen Thrombus (Rutgers et al. 2001). Der Thrombus bildet sich als dichte und somit helle (hyperdense) Struktur mit *cut off*-Werten größer 42,5 auf der Houndsfieldskala ab (Koo et al. 2000; Ernst et al. 2014). Insbesondere in dünnschichtig rekonstruierten CCT-Schnittbildern mit einer Schichtdicke von 0,0625-2,5 mm ist dieses Zeichen bei einem Verschluss der Arteria cerebri media mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zu finden (Riedel et al. 2012; Austein et al. 2019). Es tritt nicht nur in

der Arteria carotis (Ozdemir et al. 2008) und dem Hauptstamm der Arteria cerebri media (Leys et al. 1992) sondern auch in den peripheren Ästen der Arteria cerebri media, hier als Punktzeichen (Barber et al. 2001), und im hinteren Hirnkreislauf in der Arteria cerebri posterior (Klings et al. 2006) und A. basilaris (Goldmakher et al. 2009) auf.

In der Literatur wird das Vorliegen eines hyperdensen Arterienzeichens mit einem schlechten klinischen *outcome*, höherer Mortalität und großem Infarktvolumen assoziiert (Manelfe et al. 1999; Kharitonova et al. 2009), weshalb seine frühe Detektion von großer klinischer Relevanz ist. Anhand des hyperdensen Arterienzeichens kann zudem eine erste Abschätzung der Thrombusbeschaffenheit getroffen werden (Nielsen et al. 2014), die wiederum Einfluss auf das Ansprechen auf die systemische Thrombolyse und das Ergebnis der mechanischen Rekanalisation hat (Moftakhar et al. 2013).



Abbildung 2: Infarktfrühzeichen im CCT. Es zeigt sich ein kortikomedullärer hypodenser Defekt im Mediastromgebiet rechts als Ausdruck der zytotoxischen Schädigung. Zudem zeigt sich ein langstreckiges hyperdenses Arterienzeichen im M1-Segment rechts als direktes Korrelat für den Thrombus.

Standard für die Bildgebung bei einem akuten Schlaganfall ist zudem die Durchführung der bolusgetriggerten, kontrastmittelgestützten CTA der Kopf- und Halsgefäße ausgehend vom

Aortenbogen bis zum Vertex des Schädels. Für die Befundung werden dreidimensionale multiplanare Datensätze rekonstruiert und zweidimensionale Projektionsbilder aus dreidimensionalen Bilddatensätze errechnet (Maximumintensitätsprojektion, MIP). Die CTA liefert nicht nur durch den Abbruch der Kontrastmittelsäule die notwendige Information, welches intrakranielle Gefäß auf welcher Gefäßsegmentebene verschlossen ist, sondern auch wichtige Informationen über die mögliche Schlaganfallsäthiologie wie zum Beispiel Makroangiopathien, Gefäßdissektionen und Aneurysmen (Wannamaker et al. 2019). In der Literatur ist beschrieben, dass in bis zu 39 % der Fälle bei einem Verdacht auf einen akuten Schlaganfall kein Gefäßverschluss mit der CTA detektiert werden kann (Sylaja et al. 2009), was auf sehr periphere Gefäßverschlüsse, die von der CTA-Auflösung nicht erfasst werden, oder auf lakunäre Infarkte zurückgeführt wird (Kolominsky-Rabas et al. 2001). Zudem lässt sich mit der CTA der Status der leptomeningealen Kollateralisierung beurteilen. Je besser der kollaterale Blutfluss ausgeprägt ist, umso größer ist der Nutzen einer mechanischen Thrombektomie im erweiterten 24-Stunden-Zeitfenster (Piedade et al. 2019).

Die kontrastmittelgestützte CTP misst die Hirndurchblutung und gibt farbcodierte Durchblutungsparameterkarten aus, anhand derer noch funktionell vitales Gewebe von dem Infarktkern abgegrenzt werden kann. Die relevanten Parameter der CTP sind das cerebrale Blutvolumen (CBV), der cerebrale Blutfluss (CBF) und die mittlere Transitzeit (MTT). Die Parameter basieren auf dem zentralen Volumenprinzip, $CBF = CBV/MTT$, (Hoeffner et al. 2004) und werden aus den CTP-Quelldaten mittels *deconvolution*-Operationen abgeleitet und von einer Software in quantitativen Karten ausgegeben (Konstas et al. 2009).

Der Infarktkern definiert sich durch eine deckungsgleiche Reduktion des CBF mit dem CBV bei prolongierter MTT (Byrne et al. 2020). Die Penumbra hingegen weist eine verlängerte MTT mit reduziertem CBF bei normalem oder erhöhtem CBV auf (Srinivasan et al. 2006).

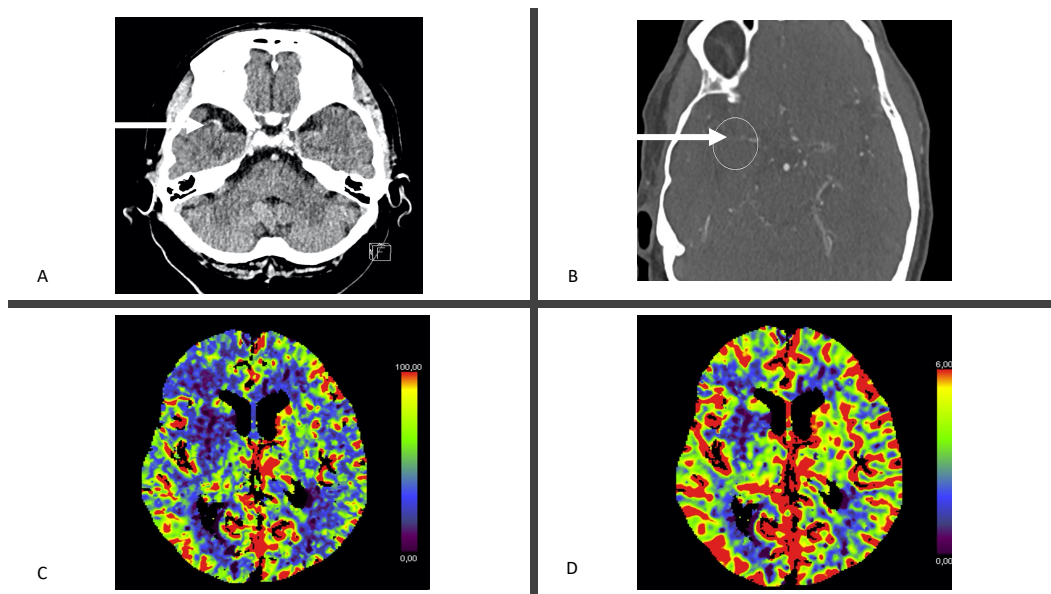


Abbildung 3: Multimodale CT bei einem akuten Schlaganfall. In Bild A ist das hyperdenses Arterienzeichen rechts im M1-Segment erkennbar. Bild B zeigt den Kontrastierungsabbruch im M1-Segment rechts (im Kreis markiert). Korrelierend kommt es zu einer Reduktion des cerebralen Blutflusses rechts frontal und im Nucleus lentiformis (Bild C) und anteilig auch zu einer Reduktion des cerebralen Blutvolumens (Bild D) im Medialstromgebiet rechts.

1.4 Deep learning

Deep learning ist eine Methode der Künstliche Intelligenz. Insbesondere ist *deep learning* eine Art des maschinellen Lernens, was Computern die Möglichkeit gibt, zu lernen, ohne exakt dafür programmiert worden zu sein (Goodfellow et al. 2016). Im Zeitalter der Digitalisierung steigt der Wunsch, Computern menschliches Denken zu implementieren, um beispielsweise Arbeitsabläufe zu automatisieren oder im Fall der Medizin, Diagnosen unterstützend zu stellen. Zunächst hatte man sich bei den anfänglichen Modellentwicklungen an der Funktionsweise des biologischen Gehirns orientiert. So ist aber heute das menschliche Gehirn nicht mehr die Vorlage und der Grund für den Durchbruch der neuronalen Netze. Vielmehr ist es deren über die Zeit verbesserte Architektur, die sich vor allem durch Tiefe, d.h. durch Hinzufügen vieler Netzwerkebenen (Wang und Raj 2017a), und das einfache Anwenden mathematischer Grundlagen ergibt.

Seit 2006 hat die Verwendung neuronaler Netze in sämtlichen Bereichen überdimensional zugenommen. Zurückzuführen ist diese Tatsache zum einen auf die Arbeiten von Geoffrey

Hinton, der stetig Lernalgorithmen entwickelte und mit dem *Deep Belief Network* 2006 das Feld der künstlichen Intelligenz neu eröffnete. Zuletzt implementierte er unter anderem das *dropout* in den Lernprozess, eine Methode, die viele analytische Aufgaben erheblich verbessert und neue Rekorde für die Sprach- und Objekterkennung aufstellt (Hinton et al. 2012).

Die Entwicklung des *deep learnings* geht untrennbar mit der Entwicklung moderner Computerhardware einher. Warum die Anwendung der neuronalen Netze in den letzten zwei Jahrzehnten aufblühte, liegt zum anderen daran, dass heutzutage Algorithmen entwickelt werden, um Netze auf immer leistungsfähigeren Grafikkarten zu trainieren, was die Trainingszeiten um ein Vielfaches mindert. Denn Grafikkarten eignen sich besonders gut für schnelle Matrixmultiplikationen, eine Grundrechenoperation der neuronalen Netze. Außerdem helfen *deep learning*-Bibliotheken Code mit Hilfe von Bausteinen umzusetzen (LeCun 2019).

Der Grundstein der künstlichen Intelligenz wurde bereits in der Antike durch Aristoteles gelegt, indem er begann, das Gehirn des Menschen zu untersuchen und den Assoziatismus begründete. Im 19. Jahrhundert führte Alexander Bain neuronale Gruppierungen als eines der frühesten neuronalen Netzwerke ein (Wang und Raj 2017a). Donald Hebb veröffentlichte 1949 basierend auf den Grundlagen von Bain die *Hebbian learning rate* und wurde damit zum Urbegründer der heutigen neuronalen Netze (Wilkes und Wade 1997). Ein weiterer Meilenstein der Entwicklung des maschinellen Lernens war die Veröffentlichung des Grundbausteins der neuronalen Netze, das Perceptron, gezeigt in Abbildung 4, durch Frank Rosenblatt 1958 als fortschrittliche Vertiefung der *Hebbian learning rate*. Für das Perceptron orientierte er sich an dem menschlichen visuellen System. Jedoch schaffte er im Vergleich zu seinen Vorgängern mit dem Perceptron den Schritt weg von der biologischen Zelle hin zu dem elektronischen Pendant. Das Perceptron war in der Lage, Gewichte zu lernen, die anhand von Eingabebeispielen Kategorien definieren konnten (Rosenblatt 1958).

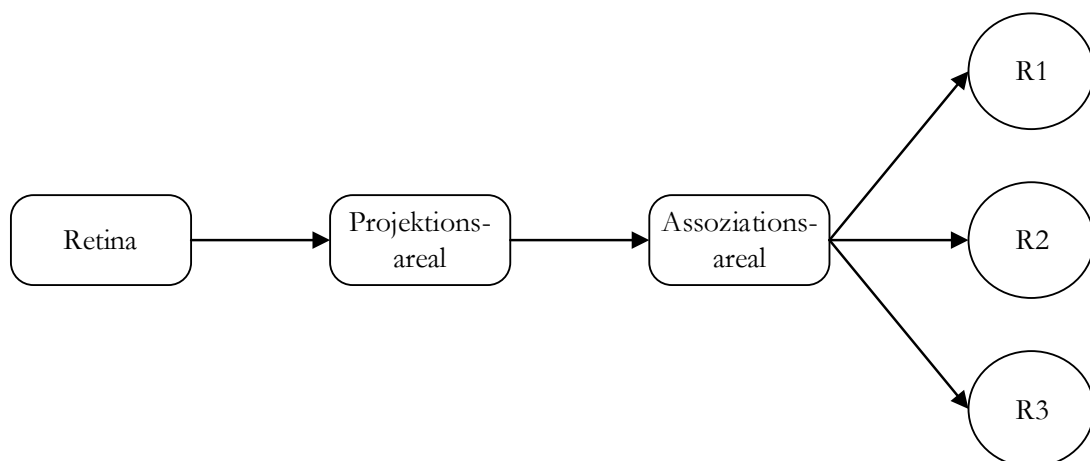


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Perceptrons von Frank Rosenblatt (1958).

Das heutige Perceptron, schematisch in Abbildung 5 gezeigt, oder auch künstliches Neuron, ähnelt noch in der Struktur dem Entwurf von Rosenblatt. Jedoch ist ein markanter Unterschied, dass die künstlichen Neurone nun über eine nichtlineare Aktivierungsfunktion aktiviert werden und nicht mehr über eine lineare Funktion. Da der Zusammenhang der meisten heute analysierten Daten nichtlinear ist, werden aktuelle *deep learning*-Ansätze so gewählt, dass sich diese Nichtlinearität in dem Netz widerspiegelt (Wang und Raj 2017a).

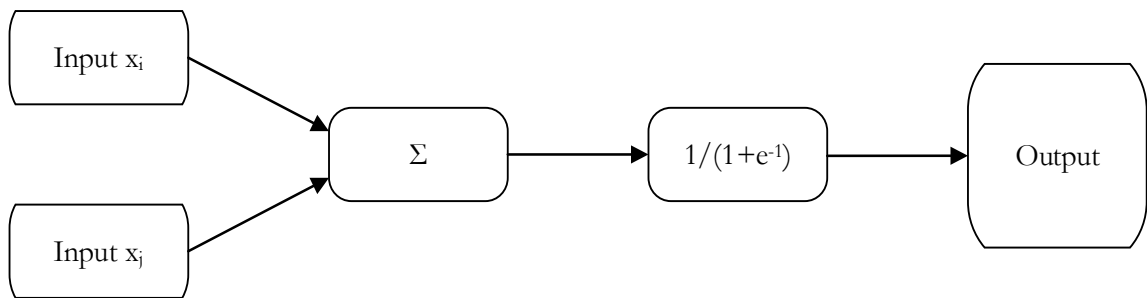


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines heutzutage verwandten Perceptrons.

Einfache neuronale Netze entstehen, indem man mehrere Perceptrone aneinanderreicht. In tiefen neuronalen Netzen sind die künstlichen Neurone in Schichten organisiert. Ein weiterer Baustein fehlte dennoch, um aus einfachen Netzwerkarchitekturen leistungsfähige tiefe Netze zu bauen. Mit der Einführung des *backpropagation*-Algorithmus durch Paul Werbos 1974 war der Grundstein für das Trainieren der tiefen neuronalen Netze gelegt. Die *backpropagation* war ursprünglich eine Technik, mit deren Hilfe der Gradient von Parametern effizient berechnet werden kann, wenn der Gradientenabstiegsalgorithmus angewendet wird, um die Parameter des Netzes zu lernen (Hecht-Nielsen 1989). Heutzutage ist sie ein fest implementierter Baustein zum Erlernen der Parameter eines neuronalen Netzwerks. Im zeitlichen Verlauf entwickelten sich immer tiefere neuronale Netze. Es heißt, dass sich die heutige Ära der neuronalen Netze auf dem von Hinton 2006 herausgegebenen *Deep Belief Network* begründet (Wang und Raj 2017b). Das *Deep Belief Network* hatte das schichtweise Pretraining mit dem *Greedy*-Algorithmus implementiert (Hinton et al. 2006).

Heutzutage wird im Wesentlichen in zwei Klassen neuronaler Netze kategorisiert: Zum einen in die *feedforward*-Netze, zum anderen in die *recurrent*-Netze. In einem *feedforward*-Netz sind die Verbindungen vorwärtsgerichtet. Die Ausgänge der künstlichen Neurone haben somit nur einen Einfluss auf die Neurone der nächsten Schicht. Eine Beispielfamilie für vorwärtsorientierte Netze sind die Konvolutionsnetze. Sie sind besonders geeignet für das Erkennen von Merkmalen in Bildern. Als Urvater der Konvolutionsnetze gilt Yann LeCun, der 1990

das LeNet veröffentlichte (LeCun et al. 1998). Hingegen gibt es bei einem *recurrent*-Netzaufbau zyklische Rückkopplungen, die es ermöglichen, zeitlich früher eingegebene Daten zu einem späteren Zeitpunkt zu berücksichtigen. Somit ist es möglich, zeitliche und sequentielle Daten zu bearbeiten (Lipton et al. 2015).

Heute bedeutet *deep learning*, mittels neuronaler Netze Muster in Daten erkennen zu lassen. *Learning* beschreibt hierbei einen Prozess, der Regeln für eine Datenverarbeitungsaufgabe erkennt. *Deep* bezeichnet die aufeinanderfolgenden Darstellungsebenen.

1.4.1 Künstliches Neuron

Der Basisbaustein eines neuronalen Netzes sind die künstlichen Neurone. Ein künstliches Neuron hat einen Kanal für die Eingänge und mehrere Kanäle für die Ausgänge. Es wird immer von den Neuronen der vorherigen Schicht angesteuert, mit Ausnahme der Neurone in der Eingabeschicht. Die Verbindungen untereinander werden Gewichte w genannt. Mathematisch wird der Eingang e in die Neurone durch

$$e = \sum_{i=0}^n x_i w_{ij}$$

beschrieben, wobei x_i eine gerichtete Verbindung kommend von einem Neuron i aus einer davor liegenden Schicht darstellt und w_{ij} das Gewicht dieser Verbindung ist. Es wird also die Summe aller Produkte der Eingänge mit ihren Gewichten und dem Bias gebildet. Das Bias-Neuron hat immer einen Eingang von $e = 1$. Der Bias wird benutzt, wenn für einen Null-Eingang trotzdem eine Aktivierung erfolgen soll. Wenn kein starker Input von anderen Einheiten erfolgt, dann stellt das Bias-Neuron sicher, dass die Einheit bei positivem Gewicht aktiv bleibt. Die Summe der sogenannten Propagierungsfunktionen wird in eine nichtlineare Aktivierungsfunktion gespeist, welche das Neuron anregt. Da die Daten in der Regel nicht linear sind, ist es wichtig, über diese Aktivierungsfunktion den Aspekt der Nichtlinearität in das Netzwerk zu geben. Eine lineare Funktion hingegen würde diese Daten nicht richtig erfassen bzw. klassifizieren. Nichtlineare Aktivierungsfunktionen sind: die Sigmoid-Funktion, der Tangens-Hyperbolicus und die *Rectified linear unit*-Funktion.

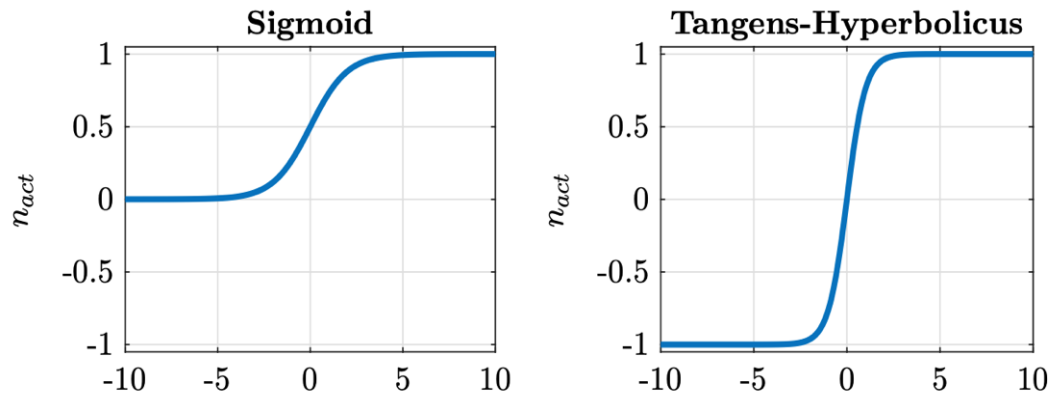


Abbildung 6: Aktivierungsfunktionen.

1.4.2 Neuronale Netze

Organisiert sind die Neurone in Schichten (*layern*). Somit bilden die Eingangsneurone die Eingangsschicht (*input layer*) für den Datenimport, nachfolgende Neurone sind in versteckten Schichten zur Datenverarbeitung organisiert (*hidden layers*), welche in ihrer Anzahl innerhalb eines Netzes frei wählbar sind, und zuletzt formen die Ausgabeneurone die Ausgabeschicht (*output layer*), schematisch in Abbildung 7 gezeigt. Nicht nur die Anzahl der versteckten Schichten, sondern auch die Anzahl der Neurone sind frei wählbar. Durch die Verknüpfung der Neurone in den einzelnen Schichten entsteht das neuronale Netz.

Am Ende gibt das neuronale Netz einen Vorhersagewert (*output*) aus, welcher mit dem wahren, eigentlich zu erreichenden Wert verglichen wird. Die Differenz zwischen der Vorhersage des neuronalen Netzes mit dem wahren Wert wird als Fehler bezeichnet. Um diesen Fehler zu messen, wird eine Kostenfunktion (*loss function*) benutzt.

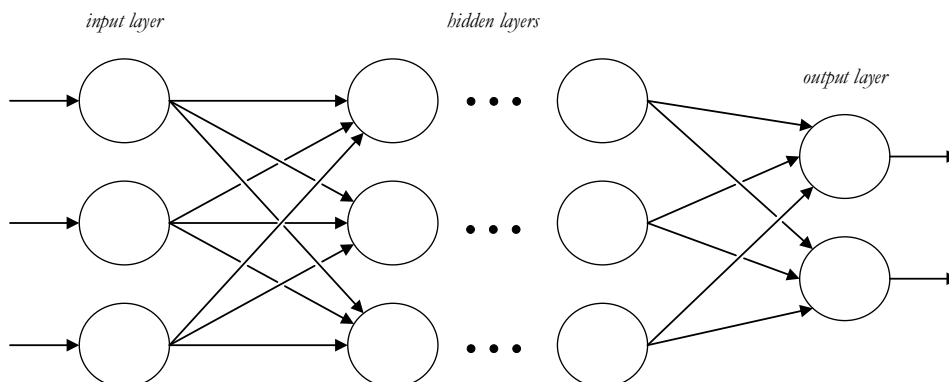


Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines einfachen neuronalen Netzes.

1.4.3 Konvolutionsnetze

Für die Klassifikation von Bilddaten werden Konvolutionsnetze verwendet, da sie die notwendigen räumlichen Informationen erhalten. Als natürliches Vorbild gilt der menschliche visuelle Cortex im Okzipitalpol des Hirns, der visuelle Information vom Auge empfängt (Cox und Dean 2014). Als Vorlage auf der technischen Seite dient das Neocogitron-Model von Kunihiko Fukushima (1980).

Würde man eine einfache Standardschicht benutzen, würde beispielsweise ein zweidimensionales Bild in einen eindimensionalen Vektor heruntergebrochen werden und die räumliche Struktur ginge verloren. Hingegen erhalten sogenannte Konvolutionsschichten die räumliche Information. Ein Netz mit Konvolutionsschichten heißt Konvolutionsnetz. Diese Netze sind in der Lage, Muster aus Bildern zu klassifizieren. Sie gehören in die Klasse der *feedforward*-Netze. 1988 wurde das erste Konvolutionsnetz von Yann LeCun vorgestellt.

Zentrale Bausteine dieser Konvolutionsnetze sind die Konvolutionsschichten (*convolutional layer*) und die *pooling*-Schichten (LeCun 2019). Für Bilddetektionen sind die Aktivierungen alle in einem dreidimensionalen Tensor (*array*) verpackt. Tensoren sind Größen, mit deren Hilfe man Skalare und Vektoren in ein einheitliches Schema einordnen kann. In einer Konvolutionsschicht erfolgt die Datentransformation mittels der Konvolutionsoperation, einer Abtastfunktion, indem Filter, auch *kernel* genannt, Muster erkennen. Mathematisch ausgedrückt ist sie eine Operation für zwei Funktionen (z. B. f und g), die eine dritte Funktion h erzeugt, die ein Integral ist, das den Überlappungsbetrag einer Funktion (f) ausdrückt, wenn sie über die andere Funktion (g) verschoben wird:

$$h(t) = \int_{-\infty}^{\infty} f(\tau)g(t - \tau)d\tau$$

Häufig kommen Filter-Matrizen in der Größe 5 x 5 oder 3 x 3 mit zufällig gesetzten Zahlenwerten zum Einsatz. Die Idee dahinter ist, ein Musterpaket (*patch*) in der Eingabeschicht mit einem einzelnen Neuron der anschließenden Schicht zu verbinden, anstatt jeden Eingabepixel mit jedem Neuron zu verbinden. Somit ist das Neuron mit einer Region der Eingabe verbunden und die räumliche Struktur wird erhalten. Das Eingabebild wird in diesem Fall als Matrix mit Pixel- oder Voxelwerten präsentiert. Über das Eingabebild, das als Matrix repräsentiert wird, schiebt sich die Filter-Matrix, welche mit lernbaren Gewichten versehen ist. Das Verschieben der Filter wird durch zwei Parameter beschrieben: das *padding* und das *stepping*. Beim *padding* wird das Verhalten des Filters beim Erreichen des Randes gesteuert. Beim

stepping wird festgelegt um wie viele Pixel der Filter weiterwandert. Auf diese Weise wird das Eingabebild elementweise mit dem Matrixfilter multipliziert, wobei der Filter über das Bild geschoben wird. Das Ergebnis ist, wie in Abbildung 8 gezeigt, wiederum eine Matrix.

Abbildung 8 zeigt drei Beispiele für die Multiplikation einer 4x4-Matrix mit einem 2x2-Filter. In jedem Beispiel sind die relevanten Elemente der Matrix und des Filters grau schattiert, um die Berechnung zu verdeutlichen.

Beispiel 1: Die Matrix $\begin{bmatrix} 1 & 2 & 2 & 5 \\ 5 & 4 & 8 & 1 \\ 2 & 2 & 1 & 9 \\ 3 & 1 & 6 & 4 \end{bmatrix}$ wird mit dem Filter $\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$ multipliziert, was die Matrix $\begin{bmatrix} 7 & 6 & 13 \\ 6 & 10 & 2 \\ 5 & 2 & 15 \end{bmatrix}$ ergibt.

Beispiel 2: Die Matrix $\begin{bmatrix} 1 & 2 & 2 & 5 \\ 5 & 4 & 8 & 1 \\ 2 & 2 & 1 & 9 \\ 3 & 1 & 6 & 4 \end{bmatrix}$ wird mit dem Filter $\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$ multipliziert, was die Matrix $\begin{bmatrix} 7 & 6 & 13 \\ 6 & 10 & 2 \\ 5 & 2 & 15 \end{bmatrix}$ ergibt.

Beispiel 3: Die Matrix $\begin{bmatrix} 1 & 2 & 2 & 5 \\ 5 & 4 & 8 & 1 \\ 2 & 2 & 1 & 9 \\ 3 & 1 & 6 & 4 \end{bmatrix}$ wird mit dem Filter $\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$ multipliziert, was die Matrix $\begin{bmatrix} 7 & 6 & 13 \\ 6 & 10 & 2 \\ 5 & 2 & 15 \end{bmatrix}$ ergibt.

Abbildung 8: Beispiel für eine Filteroperation. Eine Matrix wird mit einem Filter mit $n = 2$ multipliziert. Das Ergebnis ist wiederum eine Matrix.

Anschließend werden alle Zahlenwerte der Matrix addiert und durch eine nichtlineare Funktion ausgewertet. Das Ergebnis ist der Ausgabewert in der nächsten Schicht und ergibt eine sogenannte Merkmalskarte (*feature map*). Diese *feature map* zeigt an, wo Aktivierungen sind. Um viele verschiedene Muster aus einem Bild zu extrahieren, können in einer Konvolutionsschicht mehrere Filter angewandt werden. Ein Filter sucht nach bestimmten Konturen oder Formen, indem die Werte entlang der gesuchten Kontur höher sind als die der übrigen. Je höher das Ergebnis dieser Operation ist, desto wahrscheinlicher ist, dass die gesuchte Form sich in diesem Bereich des Bildes befindet. Einfache Merkmale wie Ecken und Kanten werden von den ersten Konvolutionsschichten detektiert. Die nachfolgenden Schichten können komplexere Merkmale extrahieren (Zeiler und Fergus 2014). Zusammengefasst bedeutet Konvolution: Verwendung eines Filters, um Merkmalskarten zu erzeugen.

Nach einer Konvolutionsschicht folgt klassischer Weise eine *pooling*-Schicht zum Komprimieren von extrahierten Merkmalen aus der vorangegangenen Konvolutionsschicht. Die Funktionsweise von *pooling* ist in Abbildung 9 verdeutlicht. Zum einen gibt es die Möglichkeit

des *maxpoolings*, die weitaus am häufigsten verwendete Variante. Zum anderen kann mit der *average pooling operation* gearbeitet werden. Beim *maxpooling* wird das Maximum aus jedem Teilbereich extrahiert. Eine Abbildung der Mittelwerte erfolgt durch *average pooling*. Durch das *pooling* wird die Anzahl der benötigten Neurone und ihrer Gewichte reduziert.

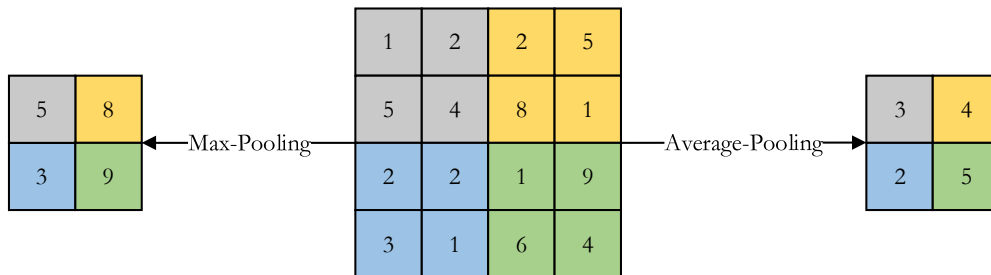


Abbildung 9: Funktionsweise von *pooling*.

Als Übergang vom Konvolutionsnetz zur Ausgabe mittels eines *dense layers* dient ein sogenanntes *flatten layer*. Hier wird die Ausgabe der Konvolutionsoperation (3-D-Tensor) in einen 1-D-Tensor umgewandelt, wie in Abbildung 10 gezeigt. Die Merkmalskarte wird so in einen Vektor umgewandelt.

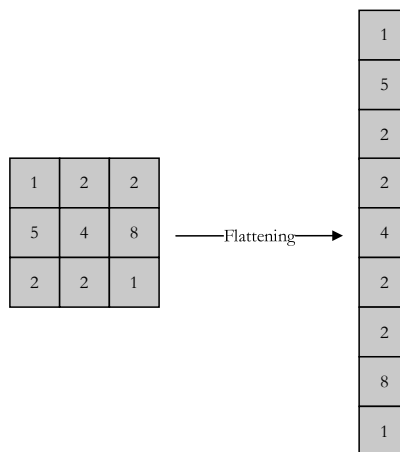


Abbildung 10: Funktionsweise von *flattening*.

Am Ende eines Konvolutionsnetzes steht häufig eine komplett vernetzte Schicht (*fully connected layer* oder *dense layer*). Hier sind alle Eingaben dicht mit allen Ausgaben verbunden (*densely connected*), da es für die Ausgabe notwendig ist, alle vorherigen Erkenntnisse auf jedes Ausgabeneuron zu geben.

Zusammenfassend bedeutet Konvolution, einen Filter mit Gewichten zu initialisieren, um lokale Merkmale zu extrahieren. Für mehrere Merkmale werden mehrere spezifische Filter

benötigt. Die Ergebnismatrix der Konvolutionsoption wird an eine nichtlineare Funktion übergeben. Nachfolgend wird die entstandene Merkmalskarte mittels Pooling komprimiert. Training und Lernen läuft dann durch das Anpassen der Gewichte der Filter ab, was an der Kostenfunktion abgelesen und über die Rückwärtspropagierung gesteuert wird. Die Ausgabe erfolgt durch eine komplett vernetzte Schicht.

1.5 Lernen in neuronalen Netzen

Die Haupteigenschaft neuronaler Netze ist, dass sie lernen können und sich somit auf unterschiedliche Eingaben einstellen. Dafür müssen diese Netze anhand vorgegebener Datensätze trainiert werden. Um Speicherplatz und Zeit zu sparen, werden die Trainingsdatensätze in Gruppen, sogenannten *batches* zusammengelegt. Ein *batch* bezeichnet dann die Anzahl an Trainingsdaten, die während des Trainings durch das Netz propagiert werden. Das Lernen geschieht über Veränderung der Elemente in dem Netz, üblicherweise durch Anpassung der Gewichte.

1.5.1 Optimierung eines neuronalen Netzes

Ziel ist es, diejenigen Netzwerkgewichte zu finden, die den kleinsten Fehler (*lowest loss*) zwischen der Ausgabe und dem wahren Ziel erreichen. Dieser Prozess der Optimierung wird über die sogenannte Fehleroptimierung (*loss optimization*) erreicht. Hierzu werden die Gewichte zufällig gewählt. Danach wird der Gradient des Fehlers (*gradient of the loss*) zu jedem der Gewichte berechnet. Um das Gewicht neu anzupassen, wird von dem errechneten Gradienten in die Richtung abfallender Werte gegangen bis man ein lokales Minimum erreicht. Diese Vorgehensweise wird als *gradient descent* bezeichnet.

Um die Gradienten für die Neuanpassung der Gewichte zu berechnen, wird rückwärts, also von der Ausgabe zur Eingabe, durch das Netz propagiert. Dieser Rückwärtspropagierungsalgorithmus (*backpropagation*) von Paul Werbos (1974) ist heutzutage als fester Baustein der automatischen Differenzierung (*automatic differentiation*) implementiert. Er ist eine der gängigsten Lernmethoden für das schrittweise Ändern der Gewichte durch Minimieren der Fehlerfunktion.

1.5.2 Arten des Lernens

Um den Lernerfolg der Netze quantitativ zu beschreiben, nutzt man die Lernrate (*learning rate*). Sie bestimmt, wie schnell ein Modell eine bestimmte Aufgabe erlernen kann. Ziel ist es, eine adaptive und stabile Lernrate zu implementieren, damit der Algorithmus sich nicht in falschen lokalen Minima aufhängt, wie es bei einer kleinen Lernrate der Fall wäre, oder instabil wird bzw. divergiert, wie es typischerweise bei großen Lernraten der Fall ist. Gelernt wird in Epochen, wobei eine Epoche den Durchlauf aller Eingabedaten, die Messung des Fehlers und die Rückwärtspropagierung zur erneuten Anpassung der Gewichte beschreibt.

Im Wesentlichen können zwei unterschiedliche Lernarten unterschieden werden. Bei dem überwachten Lernen (*supervised learning*) wird dem Netz das wahre Muster eingegeben. Anhand der Fehlerfunktion und *backpropagation* lernt das Netz, mit seiner Ausgabe möglichst genau an das wahre Muster heranzukommen. Das unüberwachte Lernen (*unsupervised learning*) zeichnet sich dadurch aus, dass das Netz selbstständig Muster erkennt und diese in seine erstellten Kategorien sortiert.

1.5.3 Probleme beim deep learning

Ziel eines *deep learning*-Modells ist es, die ihm präsentierten Daten möglichst genau zu beschreiben. Hierbei können folgende Probleme auftreten. Auf der einen Seite kann es sein, dass das Modell nicht über genügend Kapazität und Komplexität verfügt, die Daten zu lernen, was als *underfittig* bezeichnet wird. Auf der anderen Seite steht das Problem des *overfittings*. Hierbei kommt es dazu, dass das Netz auswendig lernt und somit bei Testdaten versagt, da die Gewichte nur auf die Trainingsdaten eingestellt sind.

Die Lösung sowohl *under-* als auch *overfitting* zu vermeiden bieten zwei Regularisierungsstrategien. Bei dem von Geoffrey Hinton 2012 eingeführten *drop out*, als populärste Strategie besser neue Testdaten zu generalisieren, werden während des Trainings einige Aktivierungen nach dem Zufallsprinzip auf 0 gesetzt. Dadurch wird die Ausbildung von Gedächtniskanälen verhindert und eine robustere Repräsentation der Daten erzeugt. *Dropout*-Schichten werden auch in Konvolutionsnetzen angewandt und kommen bei dem Prozess des Lernens zum Einsatz. Eine andere Möglichkeit stellt das *early stopping* dar. Hierbei wird das Lernen angehalten, bevor es zum *overfitting* kommt.

2 Material und Methoden

Vor Beginn der Studie lag das positive Ethikvotum (6/7/20) der Ethikkommission der Georg August Universität Göttingen vor.

2.1 Datenbank

Zu Beginn wurden zwei Datenbanken aufgebaut, auf denen das neuronale Netz trainiert und getestet wurde. Die retrospektive Datenerhebung erstreckte sich über einen Zeitraum von 2014-2021. Mit Hilfe des Radiologieinformatiksystems wurde unter den Schlagwörtern „Thrombektomie“ und „M1-/M2-/Carotis-T-Verschluss“ eine Datenbank mit 172 Patienten/-innen, bei denen ein intrakranieller Gefäßverschluss in dem vorderen Hirnkreislauf auf Caroti-T-, M1- und M2- Segmentebene vorlag, aufgebaut. Ergänzend wurden 50 Patienten/-innen ohne Nachweis einer intrakraniellen Pathologie in einer weiteren Datenbank zusammengefasst. Insgesamt wurden die 222 DICOM-Datensätze pseudonymisiert aus dem *Picture Archiving and Communication System* (PACS) heruntergeladen. Eingeschlossen wurden nur Datensätze guter Qualität, also bewegungs- und aufhärungsartefaktfreie Datensätze.

Für die Studiengruppe mit den 172 Datensätzen mit einem intrakraniellen Gefäßverschluss wurden von vornherein die Datensätze, in denen eine vorangegangene Kontrastmittelgabe bei initialer Bildgebung in einer externen Klinik ersichtlich war, nicht berücksichtigt. Gespeichert wurden für diese Gruppe pro Probanden ein dünnschichtiger, auf 1mm Schichtdicke rekonstruierter nativer CCT-Scan und die dazugehörige CTA. Für die andere Gruppe der 50 Datensätze ohne intrakranielle Pathologie wurde nur der native 1 mm CCT- Datensatz heruntergeladen.

Im folgenden Schritt wurden die Daten in ein Trainingsdatensatzpaket und ein Testdatensatzpaket aufgeteilt. Der Trainingsdatensatz für das neuronale Netz beinhaltete aus den 172 Datensätzen 122 Datensätze mit intrakraniellen Gefäßverschlüssen, von denen elf bei fehlendem hyperdensen Arterienzeichen, einer bei inkorrekt er Scandimension und zwei bei inkohärenter Voxeldimension ausgeschlossen wurden. Die dann verbliebenen 108 Datensätze ergaben drei Studiengruppen: 79 M1-, 23 M2- und sechs Carotis-T-Datensätze.

Als Testdatensätze wurden von den 172 Datensätzen mit intrakraniellen Gefäßverschluss 50 Datensätze ausgewählt, davon 41 M1-, fünf M2- und vier Carotis-T-Verschlüsse, weitere 50 Datensätze wiesen keine intrakranielle Pathologie auf.

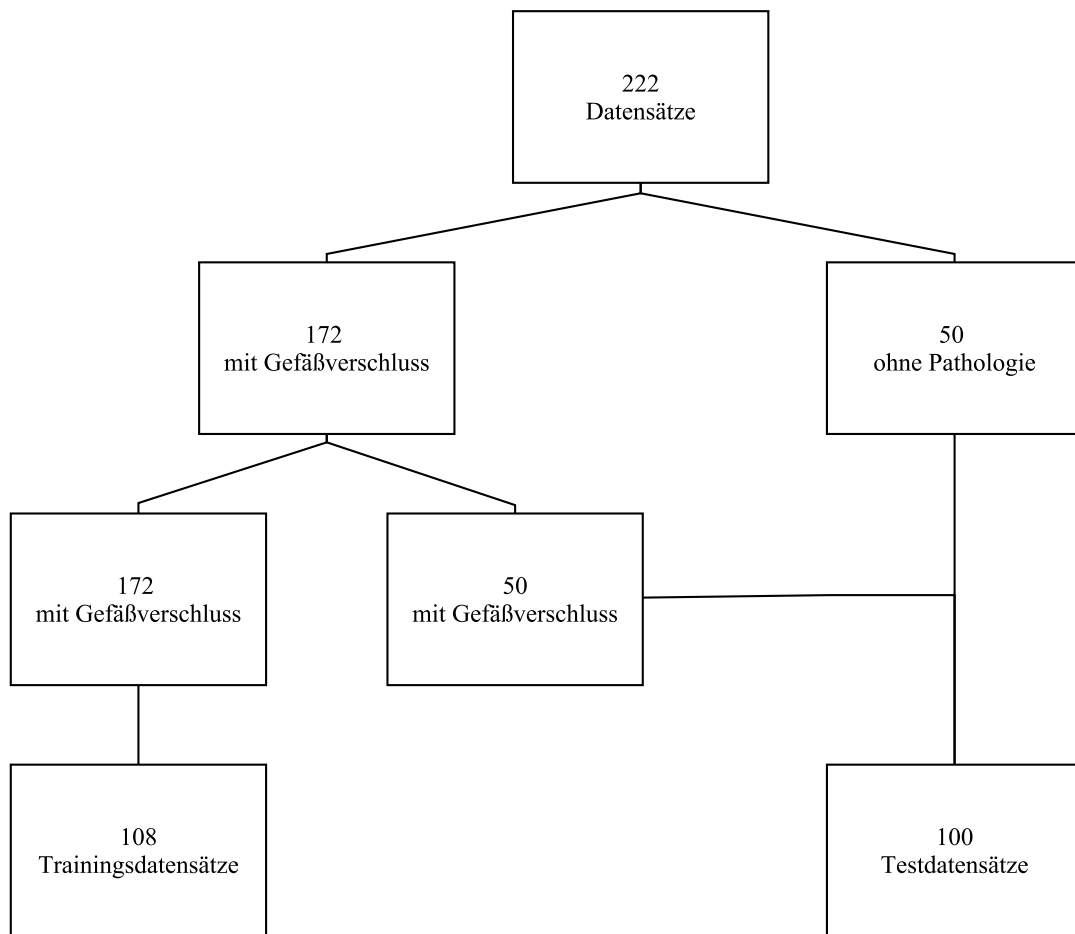


Abbildung 11: Struktur der Datensätze.

2.2 CT-Scanner

Alle Datensätze wurden von dem 128 zeiligen Multidetektor CT-Scanner Somatotom Definition AS+ von Siemens aus dem Jahr 2008 erzeugt. Alle Patienten wurden in Rückenlage und mit den Armen neben dem Körper untersucht. Gescannt wurde in caudo-cranialer Richtung. Die Scanparameter für das native CCT waren: Kollimation $x = mn$, wobei $m = 40$ und $n = 0,6\text{mm}$, Röhrenspannung 120 kV und ein adaptiver Röhrenstrom. Basierend auf dem iterativen Rekonstruktionsalgorithmus wurde das native CCT vom Hirnparenchym mit dem Rekonstruktionskern H31f auf eine Schichtdicke von 1 mm rekonstruiert. Bei diesem Kern handelt es sich um einen typischen Rekonstruktionskern für die Bewertung von Hirnparenchym.

Für die CTA wurden 65 ml jodhaltiges CT-Kontrastmittel mit einer Konzentration von 400 mg/ml verwendet und mit einer Injektionsrate von 4,5 ml/s über einen peripheren Venen-

zugang appliziert. Unter folgender Parametereinstellung wurde die CT-Angiographien erstellt: Röhrenrotationszeit 0,3 s, Kollimation $x = mn$, wobei $m = 128$ und $n = 0,6$ mm ist, Röhrenspannung 120 kV und mit adaptivem Röhrenstrom. Für den Start der CTA wurde eine Software zum Bolustracking genutzt. Verwendet wurde der ebenfalls klinisch übliche Rekonstruktionskern B20f.

2.3 Thrombussegmentierung in MeVisLab

Im nächsten Schritt galt es, den Thrombus im dünn-schichtigen 1 mm CCT-Datensatz zu segmentieren. Hierfür wurde das Programm MeVisLab, welches von der MeVis Medical Solution AG, Bremen, Deutschland, in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer MEVIS Institut entwickelt wurde, in der Version 3.3 (2020-03-05 Release) verwendet. MeVisLab ist ein Programm zur Bildaufbereitung und Bildanalyse und kann nach dem Baukastenprinzip zur Bearbeitung unterschiedliche Fragestellungen genutzt werden. Es enthält Algorithmen für die Bildregistrierung, Segmentierung sowie die quantitative morphologische und funktionale Bildanalyse.

In unserer Studie wurde ein Algorithmus zur Thrombussegmentierung bei einem intrakraniellen arteriellen Gefäßverschluss in der vorderen Hirnzirkulation erstellt. Der Algorithmus gliedert sich in die folgenden unterschiedliche Zwischenschritte auf und ist schematisch in Abbildung 12 gezeigt. Am Anfang steht der Datenimport (DirectDicomImport), bei dem der dünn-schichtige 1 mm CCT- und der CTA-Dicom-Datensatz als dreidimensionale Bilder geladen werden. Jedem dieser Bildimportbausteine ist ein Ausgabekanal zugeordnet. Es empfiehlt sich, diese Ausgabekanäle für jeden folgenden Datensatz mit der gleichen Eingabe zu belegen, da hierauf die weiteren Schritte aufbauen. In dieser Arbeit wurde Ausgabe 1 für die 1 mm CCT und Ausgabe 2 für die CTA gewählt. Die importierten Bilddaten können mit einer Untereinstellung (Subimage) weiter modifiziert werden. In diesem Fall schließt sich hieran nach Anzeigen des gesamten Bilderstapels (*full size*) eine Bildausschnittsbearbeitung in x, y und z Richtung an, sodass überflüssige Bilderränder bis an die Schädelkalotte entfallen und die CTA auf ein Niveau knapp unterhalb der Schädelbasis beschnitten wird, sodass das Schädelvolumen in beiden Datensätzen bestehen bleibt.

Hiernach folgt die Registrierung von der CTA, in der Abbildung 12 blau gefärbt, auf die 1 mm CCT, rot abgebildet, unter Verwendung des Bausteins mit dem Namen MERIT. Die CCT wird als festes Bild gewählt, da sie im Weiteren verwendet wird und nicht interpoliert werden soll. Verwendet wird ausschließlich der vorgegebene automatische Registrierungsprozess. Dieser Registrierungsalgorithmus arbeitet in der 3D-/3D-Dimension, ist aufgrund

der nur erlaubten Translation und Rotation rigide und interpoliert linear. Die Transformationsdomäne ist global, da die Registrierung auf das gesamte Bildvolumen angewandt wird. Zudem findet ein *downsampling* mit einem Faktor von 0.63 statt. Das Ergebnis wird visualisiert und kann zwischengespeichert werden. In dieser Studie wurde bei zweizeitigem Vorgehen an dieser Stelle der Pfad unterbrochen. Das gespeicherte Registrierungsergebnis wurde über eine den folgenden Schritten vorgeschaltete DICOM-Einladefunktion wieder in den Pfad gespeist.

Nach der Registrierung teilt sich der Pfad in eine Maskenbearbeitung und die Segmentierung des Thrombus in der CCT-Bildgebung mit 1 mm Schichtdicke auf. Die Maskenbearbeitung dient dazu, den Schädelknochen und die extrakraniellen Weichteile auszublenden, indem das Modul Maske (Mask1) das Bild der CTA mit der Maske der CCT maskiert. In den ersten vorgeschalteten Maskierungsschritt (Mask0) wird die CTA im Originalbild als Eingabe 1 eingegeben. Die CCT durchläuft zuvor ein Schwellenwertmodul mit größer gleich 1100 HU, sodass nur die Schädelkalotte den eingestellten Bereich besteht. Diese Ausgabe der CCT wird nachfolgend noch der Standardoperation Erosion für die Bildmorphologie unterzogen und geht dann als Eingabe 2 auch in den ersten Maskierungsschritt ein. Hierbei werden alle Pixel von der originalen CTA unverändert an die Ausgabe übergeben, wenn an ihren Positionen im Schwellenwert-CCT Werte ungleich Null gefunden werden. Andernfalls werden Hintergrundwerte an die Ausgabe übergeben. So wird mit diesem Schritt die Schädelkalotte ausgeschnitten. Um auch den extrakraniellen Weichteilmantel auszublenden, wird die Schwellenwert-CCT visualisiert und in dieser Ansicht über ein Regionswachstum mit einem hinzugefügten Markierungseditor bearbeitet. Mit dem Marker wird über die Funktion des Regionswachstums alles von außen der Schädelkalotte anliegende Gewebe und Luft vom kaudalsten Punkt der vollständig geschlossenen Schädelkalotte markiert und ausgeblendet. Die eingestellten Schwellenwerte betragen für den unteren Grenzwert 80 HU und für den oberen Grenzwert 5080 HU.

Das Ergebnis der ersten Maskierungsoperation (Mask0) wird anschließend als neue Eingabe 1 nochmals über ein weiteres Maskierungsmodul (MaskedOriginalInv) mit der maskierten CCT als Eingabe 2 maskiert, wobei nochmals alle Pixel von der CTA unverändert an die Ausgabe übergeben werden, wenn an ihren Positionen in der maskierten CCT Nullwerte gefunden werden. Andernfalls werden die Hintergrundwerte auf die Ausgabe gesetzt.

Das Ergebnis des Maskierens wird gespeichert und wird als 3D-Gefäßbaum visualisiert werden, wobei durch eine Fensterung, beispielsweise *window* 1 und *level* 0.5, das Hirnparenchym ausgeblendet wird.

Der zentrale Schritt ist die Segmentierung des hyperdensen Arterienzeichens aus den dünn-schichtigen CCT-Schnittbildern. Der gegenüber dem umliegenden Gewebe dichtere Thrombus wird mittels eines Regionswachstumsmodul in Verbindung mit einem Markierungseditor und einen Viewer markiert. Dabei wird der Marker mit den eingestellten Schwellenwerten von 40 - 90 HU in den kranialsten oder kaudalsten Anteil des hyperdensen Arterienzeichens platziert und automatisch die Region des im Vergleich zum Hirnparenchym dichteren Thrombus markiert. Über weitere Einstellungen wie das Achsenwachstum und die manuelle Anpassung der Schwellenwerte kann die Markierung nachjustiert werden, sodass nur der Thrombus ohne Leckagen in das Parenchym oder die Schädelbasis und die gesamte Thrombuslänge erfasst werden. Das Segmentierungsergebnis wird gespeichert, da die 1 mm CCT mit der Segmentierung die Eingaben für das neuronale Netz ist. Am Ende ist eine letzte Visualisierung an den Algorithmus angeschlossen, die sich aus dem Maskierungsergebnis und der Segmentation zusammensetzt. Sie bildet den segmentierten Thrombus in dem 3D-Gefäßbaum ab. Zum einen dient dieser Schritt der bloßen Veranschaulichung, zum anderen ist es eine Überprüfung, ob der segmentierte Thrombus an den Kontrastmittelabbruch in der CTA anschließt und somit korrekt markiert wurde.

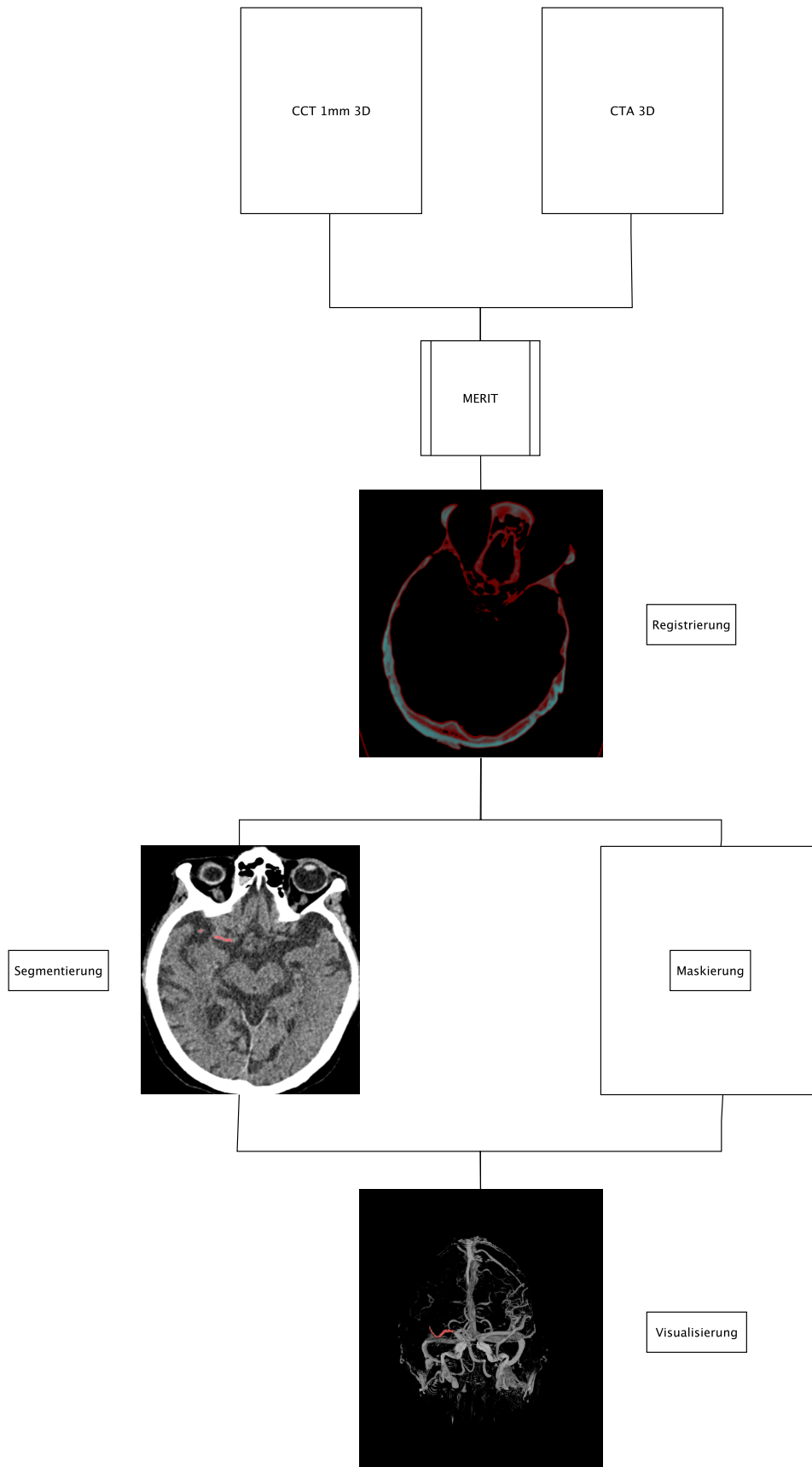


Abbildung 12: Schematische Abbildung der Thrombussegmentierung in MeVisLab. In der Segmentierung und Visualisierung ist der markierte Thrombus rot abgebildet.

2.4 Konvolutionsnetz

In dieser Arbeit wurde ein neuronales 3D-Konvolutionsnetz zur automatisierten Thrombuserkennung entworfen. Ziel dieses neuronalen Netzes ist es, einen intrakraniellen Gefäßverschluss im vorderen Hirnkreislauf in dünn-schichtig auf 1 mm rekonstruierten CCT-Schnittbildern zu erkennen.

Für das neuronale Netz wurde die *deep-learning*-Bibliothek Tensorflow in der Version 2.3.1, von dem Google Brain Team entwickelt, und die Schnittstellenbibliothek Keras in der Version 2.4.3 in der Programmiersprache Python verwendet.

Als Hardware stand ein Computer mit einem Arbeitsspeicher von 200 GB und dem Graphikprozessor Quadro GV 100 sowie der zentralen Prozessoreinheit Intel Xeon Silver 4116 zur Verfügung.

2.4.1 Netzwerkkonstruktion

Das neuronale Netz ist in Abbildung 13 gezeigt. Es besteht aus einer Eingabeschicht mit nachfolgendem *dropout*, zwei Paaren an 3D-Konvolutionsschichten mit *maxpool-layer* sowie einer *batch*-Normalisierung und einem *dropout*, nachfolgend einer 3D-Konvolutionsschicht mit anschließendem *flatten layer* und darauffolgend einem *dense layer* mit einem Dropout und am Ende noch einmal aus einem *dense layer*. Als Aktivierungsfunktion wurde für alle Schichten der Tangens-Hyperbolicus gewählt. Nur die letzte Ausgabeschicht nutzte zur Aktivierung die Sigmoidfunktion. In die Eingabeschicht wird ein auf 1 mm rekonstruiertes natives CCT, welches in viele kleine gleichgroße Würfel unterteilt wird, gegeben. Von der Eingabeschicht werden beliebig viele Bildwürfel der Größe 27, 27, 27, 1 akzeptiert. Die *dropout layer*, welche nach dem *input layer* und den *maxpool-3D-layer* angeordnet sind, lassen zufällig 90 % der Aktivierungen passieren. Die erste 3D-Konvolutionsschicht mit der Kernelgröße (7, 7, 7) weist 32 Filter, die zweite 3D-Konvolutionsschicht mit der Kernelgröße (5, 5, 5) 16 und die letzte 3D-Konvolutionsschicht mit der Kernelgröße (3, 3, 3) 8 Filter auf. Initialisiert werden die Filtergewichte mit der *glorot_uniform*-Funktion, die Stichproben aus einer abgeschnittenen Normalverteilung zieht. Der Bias wird mit 0 initialisiert. Um die Modell-Überanpassung zu reduzieren, werden die L1- und L2-Regulationen mit 0.01 gesetzt. Das *stepping* ist 1 und das *padding* ist *valid*, sodass der Kernel bis an den Rand des (27, 27, 27, 1)-Würfels gefahren wird und nicht darüber hinaus. Die zwei *maxpool-3D-layer* folgen mit einer *poolsize* von (2, 2, 2) direkt auf die 3D-Konvolutionsschichten und sorgen für die Beherrschbarkeit der Daten

durch Halbierung der Dimensionen des aktuell gelernten Datensatzes. Das *padding* ist ebenfalls aktiviert. Nach den beiden *dropout-3D-convolution-maxpool*-Blöcken und dem letzten *dropout-3D-convolution*-Block folgt ein *flatten layer*. Die Aufgabe dieses *layers* ist die dimensionale Reduktion der Filter von (1, 1, 1, 8) zu (8). Vor dem finalen *layer* folgt ein *dense layer*, in dem alle Eingaben zueinander in Relation gesetzt werden. Anschließend folgt noch ein *dropout*. Das finale *dense layer* des Netzes ergibt eine Wahrscheinlichkeit zwischen [0,1], welche als direkter Indikator angesehen werden kann, ob das zentrale Voxel in der Mitte des (27, 27, 27, 1)-Eingabe-Blocks ein Thrombus ist, oder nicht.

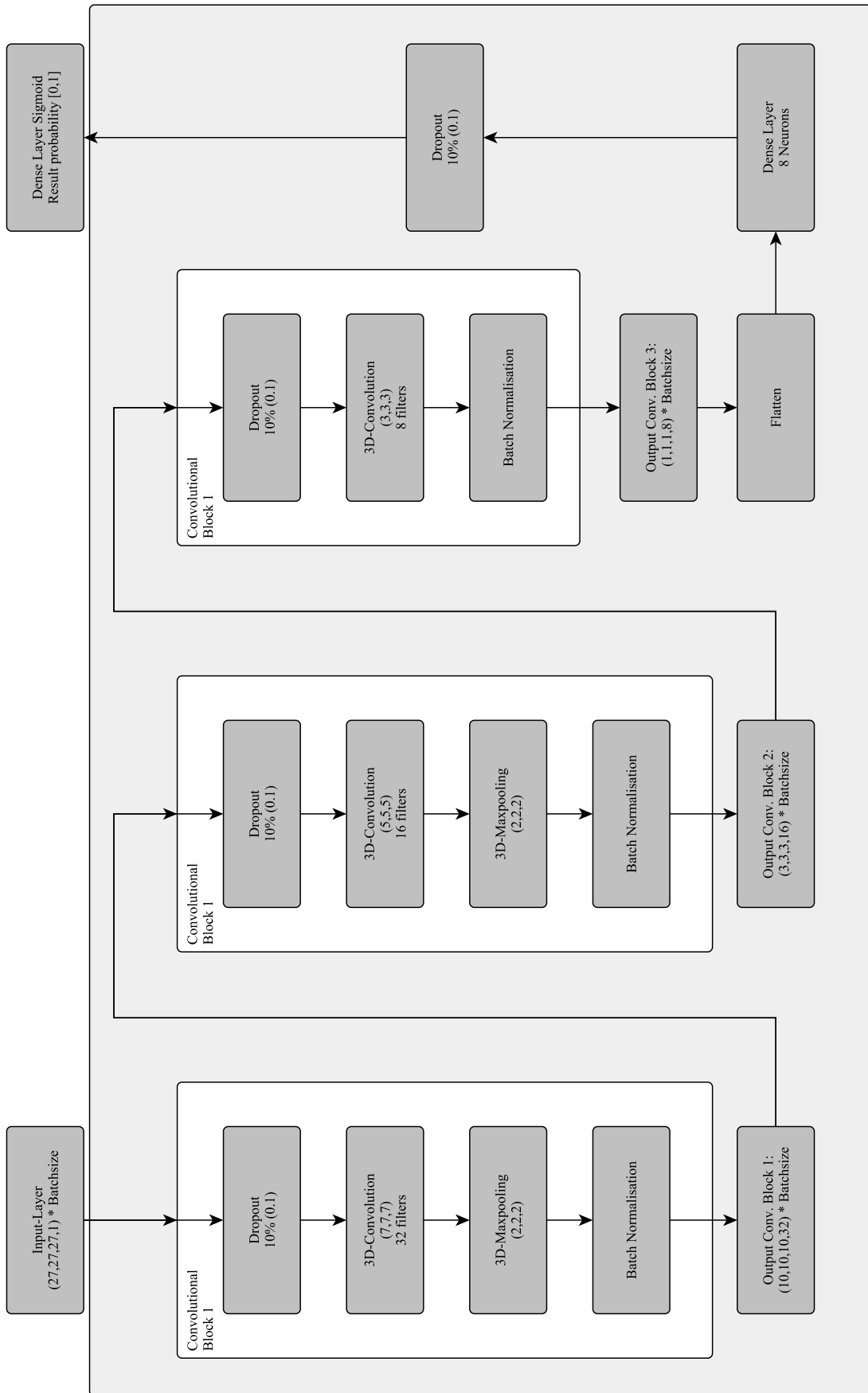


Abbildung 13: Aufbau des implementierten Konvolutionsnetzes zur Thrombuserkennung.

2.4.2 Datenvorbereitung

Im ersten Schritt erfolgte die Validierung der Daten mit dem Ziel, Fehler in den Daten auszuschließen. Die nativen CT-Datensätze werden initial im Format (512,512,x) erwartet, wobei in unserem Fall $106 < x < 183$ ist. CT-Scans außerhalb dieses Formates (512,512,x) werden nicht weiter berücksichtigt. In dieser Arbeit wurde aufgrund dieses Kriteriums ein Datensatz von den 122 Trainingsdatensätzen ausgeschlossen. Anschließend werden die Datensätze auf das Vorhandensein des zugehörigen Segmentierungsdatensatzes untersucht, der in dieser Studie immer vorlag. Im selben Schritt wird auch die Dimension der Segmentierungen auf die Übereinstimmung mit der Dimension der nativ CT-Scans überprüft. Im nächsten Schritt werden die Voxel aller Daten auf ihre Größe überprüft. Dabei wird als Kriterium der Median der Größe aller Voxel gesetzt und alle Scans entfernt, welche eine Voxelausdehnung haben, die außerhalb des Medians mit 10 % Toleranz in beide Richtungen liegt. Durch dieses Vorgehen wurden zwei weitere Datensätze der 122 Trainingsdatensätze ausgeschlossen. Aufgrund der beschränkt verfügbaren Rechenkapazität musste die Anzahl an Datenpunkten reduziert werden. Dieser Prozess gelang über das Verkleinern der Datensatzgröße auf ein einheitliches Format (442,436,106), wobei ca. 50 % aller Voxel wegfielen, ohne dass es hierdurch zu einem wesentlichen Informationsverlust kam. Erreicht wurde diese Reduktion über einen Automatismus, der die Schädelkalotte erkennt. Hierfür werden in allen drei Raumrichtungen bei jedem einzelnen CCT von außen die Bildränder abgetastet und dann eine Grenze bei dem ersten durchschnittlichen Grauwert von > -700 gesetzt. Der Mittelpunkt jedes einzelnen CCT liegt genau im Zentrum der ermittelten Grenzen. Aus der Gesamtheit der festgestellten Abmaße der Köpfe wird die größte Ausdehnung in x-, und y-Richtung ermittelt. Für die z-Richtung die geringste Anzahl an transversalen Schichten festgestellt. Hieraus ergaben sich die maximalen Maße für x, y und z für eine einheitliche Volumenbox. Auch in der Volumenbox wird der Mittelpunkt ermittelt. Diese einheitliche Volumenbox wird für die Bildbeschneidung genutzt, indem der Mittelpunkt der Volumenbox auf den Mittelpunkt jedes einzelnen CCTs gelegt wird. Alle Voxel außerhalb der Volumenbox entfallen. Damit diese reduzierten Daten in das neuronale Netz eingegeben werden können und die Tangens-Hyperbolikus-Aktivierungsfunktion passieren können, werden alle Voxel nun von ihrem Hounsfield-Interval $[-1024, 3072]$ auf das Interval $[-1,1]$ normalisiert. Für die Eingabe in das neuronale Netz müssen die Daten nicht nur in ihrer Größe reduziert werden, sondern auch entzerrt werden. Der Datensatz besteht zu 99,99 % aus Datenpunkten, die keine Voxel des hyperdensen Aterienzeichens beinhalten. Auf diesem Ungleichgewicht kann ein neuronales Netz nicht sinnhaft trainiert werden. Daher wurden in dieser Arbeit die Daten, die Thrombus

enthalten, über ein *supersampling* der Voxel entzerrt. Hierfür musste die Struktur des nativen CCT-Scans aufgebrochen werden. Das geschieht, indem der CCT-Scan in Würfel zerlegt wird. Hierbei wird um jedes Voxel eine Umfeldbox der Größe $(27,27,27,1)$ gebildet. Es kommt zu keinem Datenverlust. Diese neu entstandenen Voxelboxen aus der Region des segmentierten Thrombus können beliebig oft in den Lernprozess eingegeben werden, sodass ein ausbalanciertes Verhältnis zwischen Thrombus und restlichem Volumen entsteht. Die Daten sind selbst in der reduzierten Form mit den $(27,27,27,1)$ - Boxen zu umfangreich für eine Verarbeitung und müssen deswegen nach und nach generiert bzw. geladen werden. Dies geschieht über einen Generator. Der Generator wählt zufällig Voxel aus den Datensätzen aus. Dabei ist das Verhältnis von Thrombus-Voxeln und Nicht-Thrombus-Voxeln **1:1**. Bei jedem Aufruf generiert der Generator genau einen *batch* für das Netzwerk. Dabei kann der *batch* aus einem bis 4096 Voxeln bestehen. Größere *batches* sind aufgrund der Videospeicherbeschränkung nicht möglich. Durch eine Liste wird gesichert, dass in einem *batch* derselbe Voxel nicht noch einmal auftritt.

2.4.3 Lernprozess

Ziel des Lernprozesses ist das Erlernen des räumlichen Zusammenhangs zwischen Voxel und der Einstufung des Zentralvoxels als Thrombus oder Nicht-Thrombus. Das Netzwerk lernt in 300 Epochen. In jeder Epoche sieht das Netz ca. 6.000.000 $(27,27,27,1)$ - Würfel. Damit wird erreicht, dass das Netz zumindest einen großen, variablen Teil der verfügbaren Voxel mustert. Die *batchsize* startet bei $256 * (27, 27, 27, 1)$ und endet bei $4096 * (27, 27, 27, 1)$. Die Anzahl der *batches* pro Epoche orientiert sich daran, dass immer 6.000.000 Würfel pro Epoche erreicht werden. Ein *batch* kleiner als 256 führt zu stagnierendem Lernen, sodass sich der Lernalgorithmus in einem lokalen Minimum aufhängt. Eine Größe von mehr als 4096 Batches ist nicht ausführbar, weil der uns verfügbare Videospeicher der oben beschriebenen Hardware nicht ausreicht. Die *batchsize* erhöht sich alle 75 Epochen um den Faktor **2**. Damit wird erreicht, dass das Netz initial feine Unterschiede lernt und später möglichst viele Daten auf einmal sieht, um Feinanpassungen bzw. Generalisierungen durchzuführen. Die Lernrate startet bei 0.01 und wird bei jeder Erhöhung der *batchsize* um den Faktor *Wurzel 2* erhöht. Damit ist sichergestellt, dass bei höheren *batchsizes* der Lerninput nicht stagniert, weil er zu wenig Gewichtung hätte. Als Optimierungsfunktion wird *stochastic gradient descent* benutzt.

2.4.4 Auswertung

In der Auswertung erfolgt die Analyse eines CCT-Scans hinsichtlich des Vorhandenseins eines Thrombus. Zur Visualisierung der Netzausgabe dienen generierte dreidimensionalen Karten in dem Programm 3D-Slicer, einem frei verfügbarem Softwarepaket zur Forschung mit medizinischen Bilddaten.

Das native CCT (Bild A) wird als „*scan*“ hinterlegt. Auf diesen *scan* können die im Folgenden aufgelisteten Ergebniskarten registriert werden. Die binäre Ergebniskarte (Bild B), die anzeigt, ob sich an einer Stelle ein Thrombus befindet oder nicht, wird als „*mask*“-Karte angezeigt. Die weißen Signale zeigen einen möglichen Thrombus an. In der Ergebniskarte „*absgrp*“ werden alle zusammenhängenden Regionen, die als Thrombus erkannt werden und die sich in einem 3x3-Würfel berühren, als eine Gruppe zusammengefügt und farblich angezeigt (Bild C in blau und in lila). Erstellt werden Karten mit Schwellen von 1-3 Sigma. Die „*maxVol*“-Ergebniskarte zeigt die größte gefundene Gruppe mit der höchsten Wahrscheinlichkeit, dass sich an einer Stelle ein Thrombus befindet, mit ebenfalls in 1-3 Sigma an. In der Ergebniskarte „*maxVol*“ wird die größte Voxelpergruppe angezeigt. Die „*maxVol*“-Karte weist für die Schwelle 1 x Sigma die beste Korrelation mit dem wahren Thrombus auf und wurde daher geglättet als „*smoothmap*“ zur Auswertung verwendet. In Bild D entspricht die grüne Markierung in der gelben Box dem Ergebnis aus der „*maxVol*“-Karte, registriert auf der „*mask*“-Karte. Dabei entspricht die grüne Markierung dem wahren Thrombus.

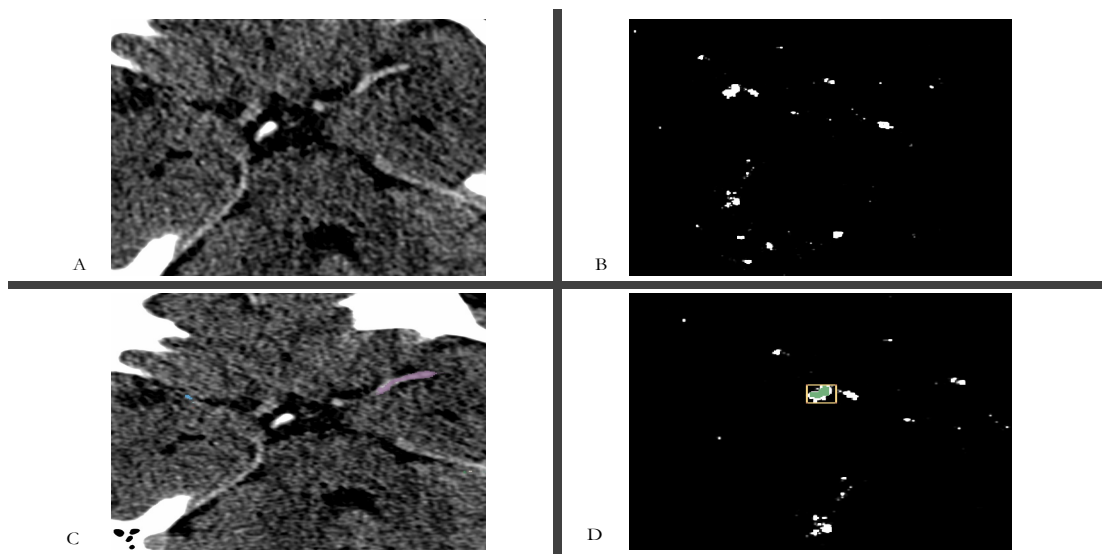


Abbildung 14: Beispiele für Ergebniskarten.

In der Auswertung des Trainingsdatensatzes wurden 108 native und auf 1 mm Schichtdicke rekonstruierte CCT-Datensätze auf die Leistung des neuronalen Netzes analysiert, indem die *smoothmap*-Markierungen mit der wahren Segmentierung verglichen wurden. Von diesen 108 Datensätzen waren 79 M1-Verschlüsse, 23 M2-Verschlüsse und sechs Carotis-T-Verschlüsse. Das neuronale Netz klassifizierte 91 Gefäßverschlüsse korrekt (Abbildung 15). Falsche Markierungen traten in 18 Fällen auf, wobei in sechs Fällen die Arterie cerebri media der Gegenseite, in vier Fällen Teile vom Plexus choroideus, in drei Fällen ein Gefäßabschnitt in der hinteren Zirkulation, in einem Fall ein Abschnitt des Tentorium cerebelli, in einem Fall venöser Sinus und in zwei Fällen ein falscher Gefäßabschnitt des betroffenen Gefäßes markiert wurden. Hieraus ergibt sich eine Rate an richtig positiv erkannten Thromben von $91/108 = 84,3\%$ und eine falsch positive Rate von $17/108 = 15,7\%$.

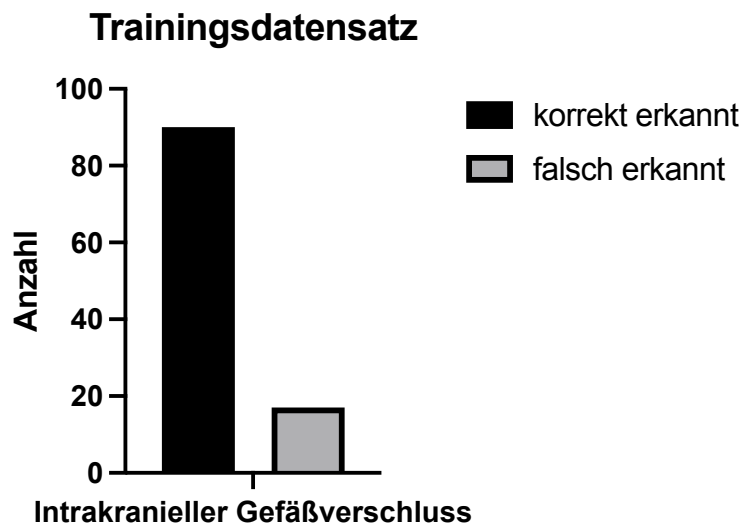


Abbildung 15: Auswertung des Trainingsdatensatzes.

Trainingsdatensatz auf Segmentebene

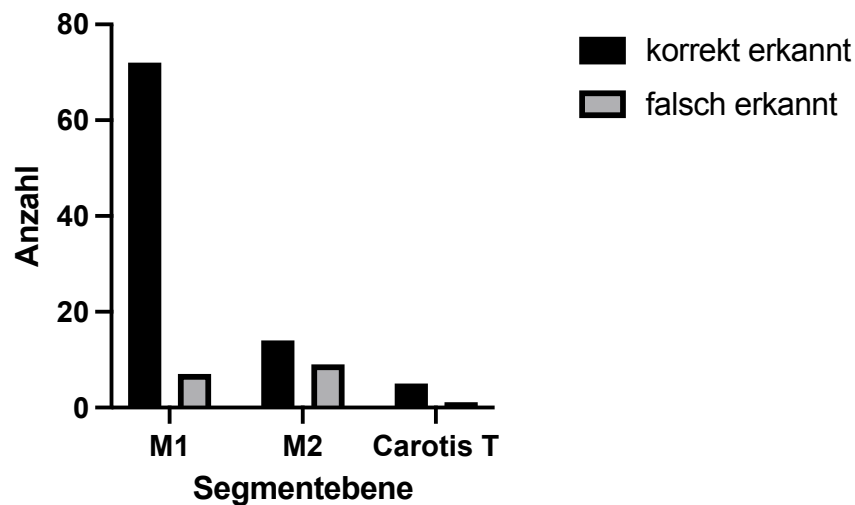


Abbildung 16: Auswertung des Trainingsdatensatzes auf Segmentebene.

Wie Abbildung 16 zeigt, wurden von den auf M1-Segmentebene sieben Datensätze fehlmarkiert, auf M2-Segmentebene neun und auf Carotis-T-Ebene ein Datensatz.

Für den Testdatensatz mit den 100 CCT-Scans wird die Vorverarbeitung der CCT-Scans wie oben beschrieben durchgeführt. Statt eines zufälligen Datengenerators werden nun alle Voxelblöcke der Reihe nach gemustert, sodass am Ende der gesamte interessante Bereich des Kopfes analysiert wurde. Daraus ergibt sich eine 3D-Karte mit den Wahrscheinlichkeiten, dass an dieser Stelle ein Thrombus zu finden ist. Als Thrombus wird die größte zusammenhängende Voxelanammlung erkannt. Die am Ende hierfür generierten Karten beinhalten ebenfalls wie bereits erläutert die Wahrscheinlichkeitsmaske, eine binäre Karte (Thrombus: ja/nein) mit Schwellwerten zwischen 1 und 3 Sigma, eine Karte mit einzelnen Voxelgruppen mit Schwellwerten zwischen 1 und 3 Sigma.

3 Ergebnisse

Die Leistung des neuronalen Netzes wurde mit einem Testdatensatz aus 100 CCT-Datensätzen, wobei 50 CCT-Datensätzen keine Pathologie und 50 einen intrakraniellen Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation aufwiesen, bewertet. Von den 50 Datensätzen mit einer intrakraniellen Pathologie zeigten 41 einen M1-Verschluss, fünf einen M2-Verschluss und vier einen Carotis-T-Verschluss.

3.1 Auswertung des Testdatensatzes

Das implementierte Konvolutionsnetz zur Erkennung des hyperdensen Arterienzeichens bei einem intrakraniellen Gefäßverschluss auf M1-, M2, und Carotis T- Segmentebene markierte 43 der 50 Gefäßverschlüsse korrekt, wie in Abbildung 17 gezeigt. Vier Fehlmarkierungen waren auf der kontralateralen Gefäßseite und in drei Fällen wurden Fehlmarkierungen außerhalb des Gefäßsystems gesetzt. Somit ergab sich eine Sensitivität von 86 %.

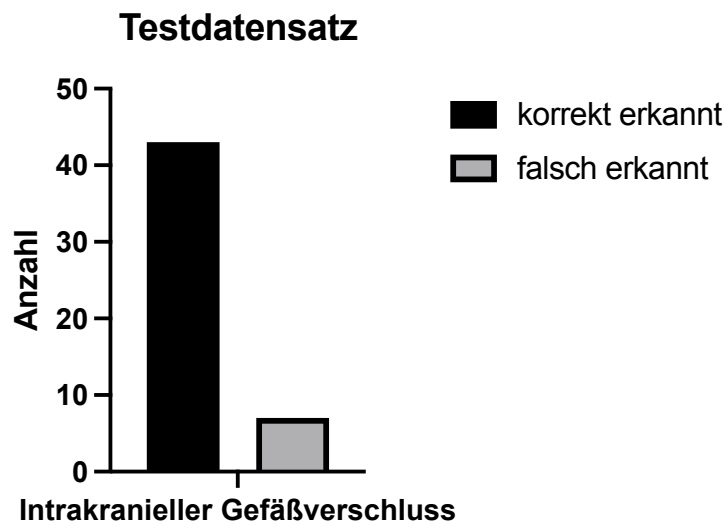


Abbildung 17: Auswertung des Testdatensatzes.

Abbildung 18 zeigt die Auswertung des Testdatensatzes auf Segmentebene. Auf Segmentebene ausgewertet wurden für die M1-Verschlüsse 39 von 41, für die M2-Verschlüsse einer von fünf und für die Carotis-T-Verschlüsse drei von vier von dem Netz richtig klassifiziert.

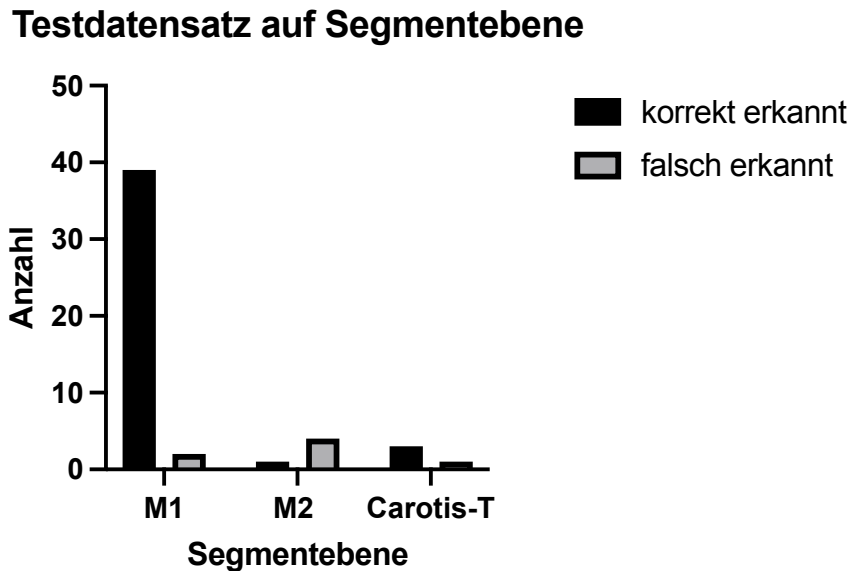
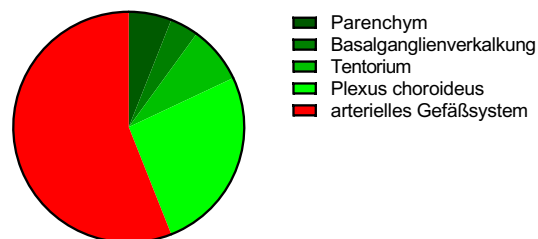


Abbildung 18: Auswertung des Testdatensatzes auf Segmentebene.

In den 50 CT-Scans ohne intrakranielle Pathologie war es dem Algorithmus nicht möglich, keine Markierung auszugeben. Wie graphisch in Abbildung 19 in verschiedenen Grünstufen gezeigt, wurde in 22 Fällen eine Struktur außerhalb des Gefäßsystems markiert: in drei Fällen Parenchym, in zwei Fällen Basalganglienverkalkungen, in 13 Fällen Plexus choroideus und in vier Fällen Tentorium. Diese Ergebnisse konnten, da sie sich auf kein Gefäßsystem beziehen, verworfen werden. Und somit als richtig negativ gewertet werden.

Fehlmarkierungen in Datensätzen ohne Pathologie



Total=50

Abbildung 19: Auswertung der Fehlmarkierungen

In den anderen 28 Fällen, in Abbildung 19 rot gekennzeichnet, wurde einmal ein Gefäßabschnitt in der hinteren Zirkulation markiert und in den übrigen 27 Fällen ein Gefäßabschnitt in der vorderen Zirkulation.

Abbildung 20 zeigt die Gesamtauswertung des Testdatensatzes, wobei zusammenfassend 43 von 50 intrakraniellen Gefäßverschlüssen korrekt erkannt wurden und 22 von 50 Datensätzen ohne intrakranielle Pathologie als richtig negativ gewertet werden konnten.

Gesamtauswertung Testdatensatz

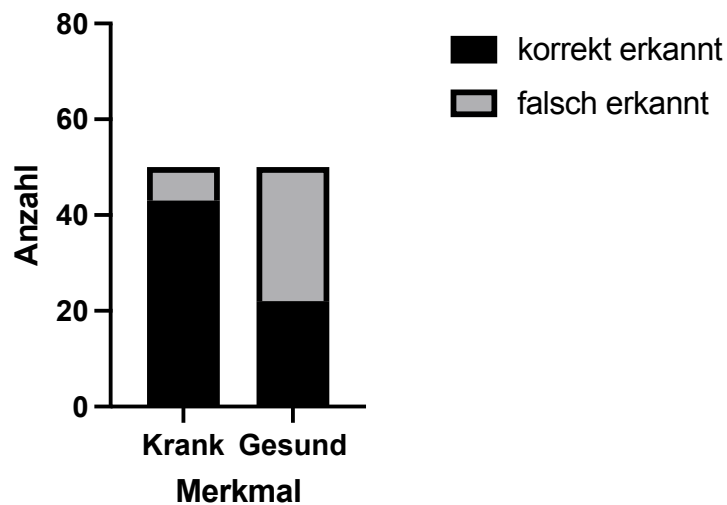


Abbildung 20: Gesamtauswertung des Testdatensatzes

Ausgenommen der Fälle, die gar nicht im Gefäßsystem liegen, würde sich eine Sensitivität von $22/50 = 44\%$ ergeben.

	Negativer Befund (Falsche Markierung)	Positiver Befund (Korrekte Markierung)	
Krank (Thrombus vorhanden)	7	43	50
Gesund (kein Thrombus)	28	22	50
	35	65	100

Tabelle 1: Vierfeldertafel der Ergebnisse des Testdatensatzes.

3.2 Auswertung von Wahrscheinlichkeiten

Eine weitere Auswertung zeigt, mit welcher Wahrscheinlichkeit, das Netz den wahren Thrombus erkannt hat, visualisiert in Abbildung 22. Aus dieser Auswertung geht hervor, dass das Netz an nahezu allen Stellen, an denen wahrer Thrombus liegt, Thromben erkannt hat, auch wenn es sich am Ende falsch entschied und eine Fehlmarkierung ausgab. Nur in einem Fall hat das neuronale Netz den Thrombus gar nicht für wahrscheinlich gehalten.

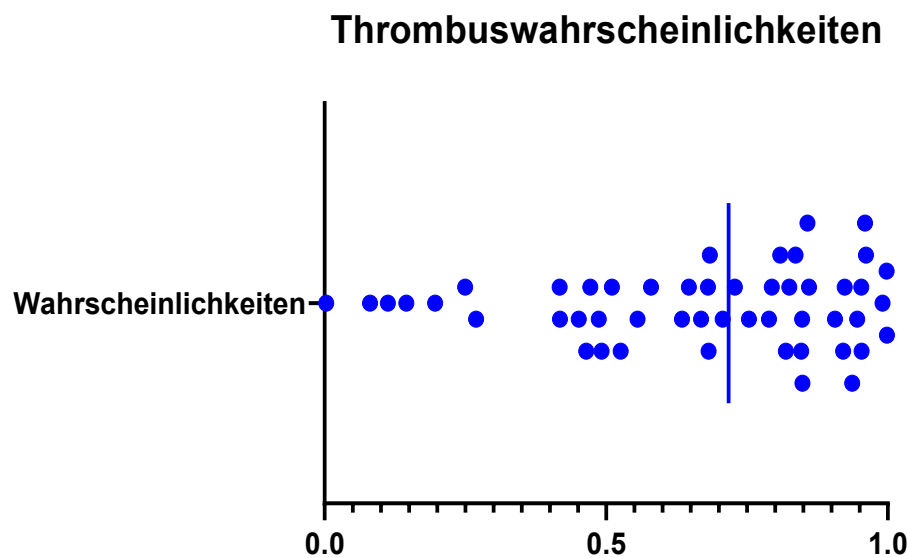


Abbildung 21: Abbildung der Thrombuswahrscheinlichkeit.

3.3 Auswertung von einzelnen Parametern

Für jeden einzelnen Scan des Testdatensatzes wurden für die einzelnen Thrombusmarkierungen des neuronalen Netzes unterschiedliche Parameter wie das Volumen, die Voxelanzahl und das Minimum sowie Maximum der Hounsfieldeinheiten ausgewertet. Für jede dieser kategorialen abhängigen Variablen wurde die ROC-Kurve erstellt.

In der Analyse der Volumina der richtig von dem Netz markierten wahren Thromben zeigte sich, dass die Markierungen ein minimales Volumen von 30,2 sowie ein maximales Volumen von 472,6 aufweisen. Die Fehlmarkierungen liegen in einem Volumenbereich von 2,2 bis 127,0. Abbildung 23 verdeutlicht, dass es keinen *cut off*-Wert für das Volumen zwischen Fehlmarkierung und wahren Thrombus gibt.

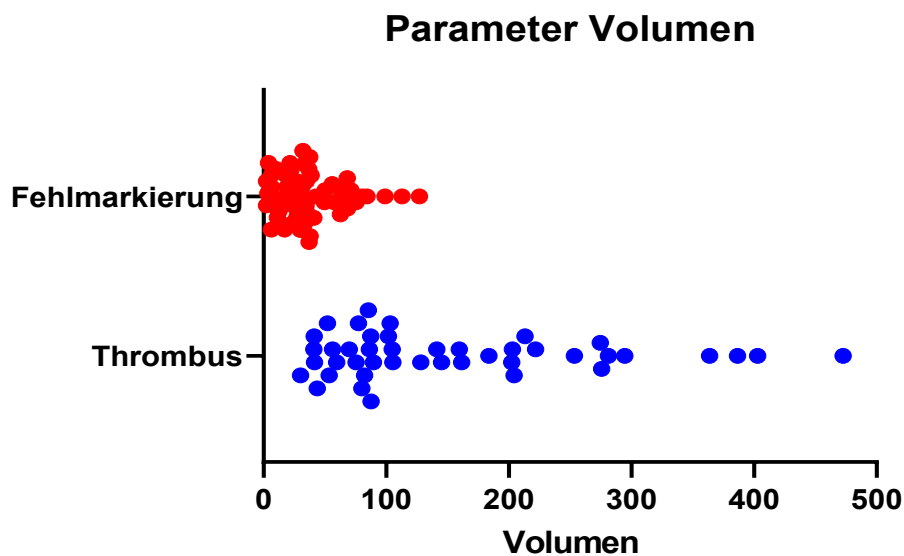


Abbildung 22: Auswertung der Volumina der Netzmarkierung.

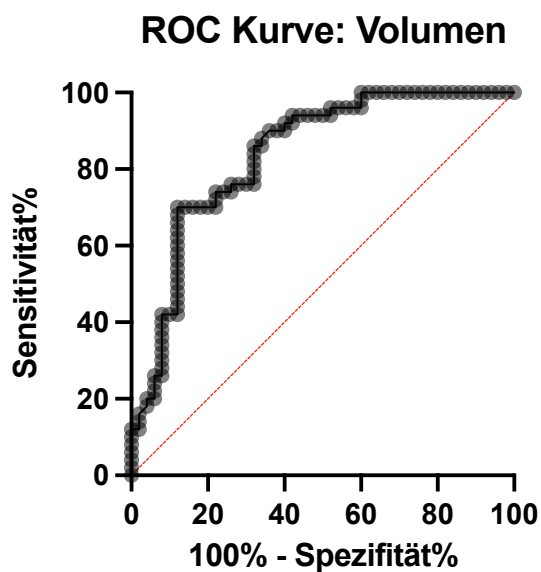


Abbildung 23: ROC-Kurve für den Volumen-Parameter

Die ROC-Kurve in Abbildung 24 zeigt die Abhängigkeit der Effizienz des neuronalen Netzes mit der Fehlerrate für den Volumen-Parameter und zeigte eine maximale Sensitivität von 100% bei einer Fehlerrate von 0,44. Die AUC beträgt 0,8372 bei einem Konfidenzintervall von 0,7580 bis 0,9164 mit $p < 0,0001$.

Die Analyse der Voxelanzahl ergab für die korrekt markierten wahren Thromben einen Bereich von 132 bis 2133 und für die falschen Markierungen einen Bereich von zehn bis 537, wie in Abbildung 25 dargestellt.

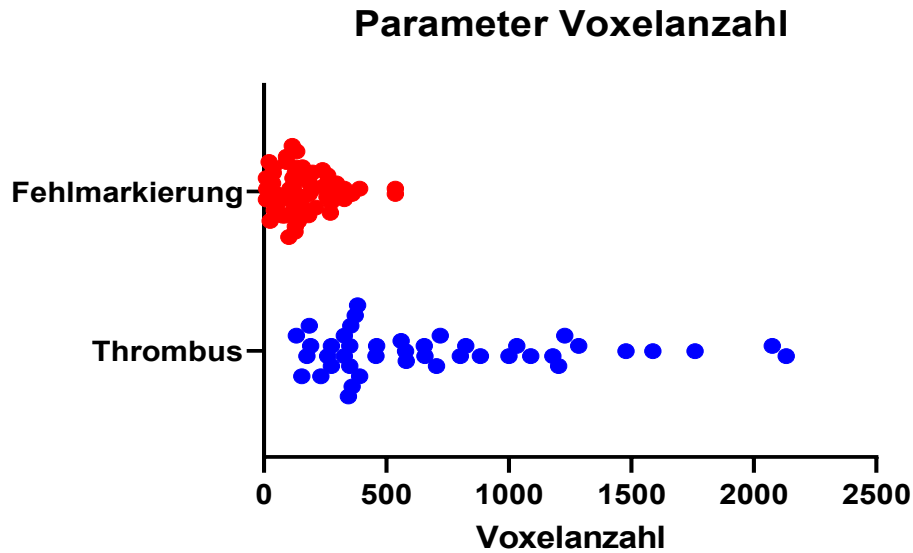


Abbildung 24: Auswertung der Voxelanzahl der Netzmarkierungen.

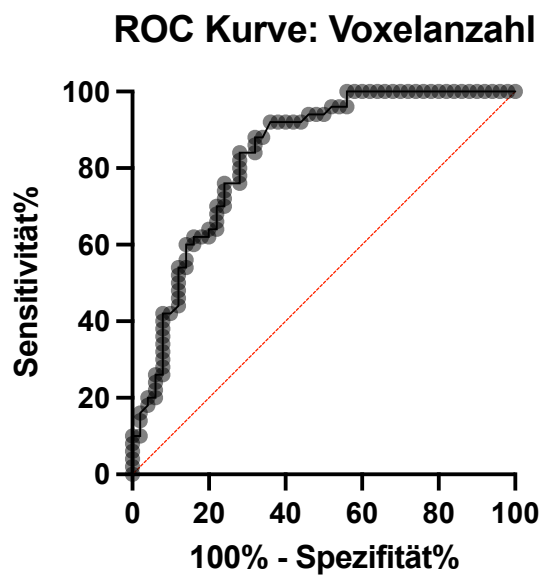


Abbildung 25: ROC-Kurve für den Voxelanzahl-Parameter.

Die ROC-Kurve für den Voxelanzahl-Parameter verhält sich ähnlich wie die ROC-Kurve für das Volumen, da beide Parameter die Größe des markierten Thrombus beschreiben. Wie in Abbildung 26 gezeigt, beträgt die AUC 0,8328.

In der Analyse der Hounsfield-Einheiten wiesen die richtig markierten Thromben einen minimalen HU-Wert von -4,0 bis 29,9, einen maximalen HU-Wert von 66,9 bis 100,0 und einen durchschnittlichen HU-Wert von 48,3 bis 58,1 auf. Im Median betragen die HU-Werte der richtigen Markierungen 48,0 bis 58,9. Für die Fehlmarkierungen des Netzes ergaben sich minimale HU-Werte von 1,0 bis 50,0, maximale HU-Werte von 47,9 bis 195,9 und durchschnittliche HU-Werte von 38,0 bis 74,9. Im Median betragen die HU-Werte der Fehlmarkierungen 36,5 bis 65,9. Gezeigt sind der minimale HU-Wert (minHU) und der maximale HU-Wert (maxHU) der Netzmarkierungen in Abbildung 27 und 28. Die ROC-Kurve der minimalen und maximalen Hounsfield-Einheiten der Thrombusmarkierungen, wie in Abbildung 29 gezeigt, zeigen einen nicht gut interpretierbaren Kurvenverlauf.

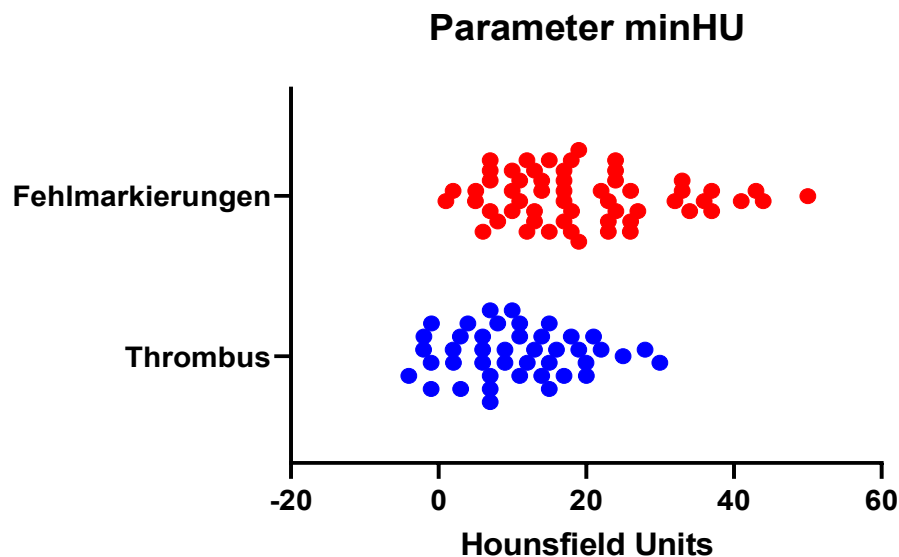


Abbildung 26: Auswertung der minimalen HUs der Netzmarkierungen.

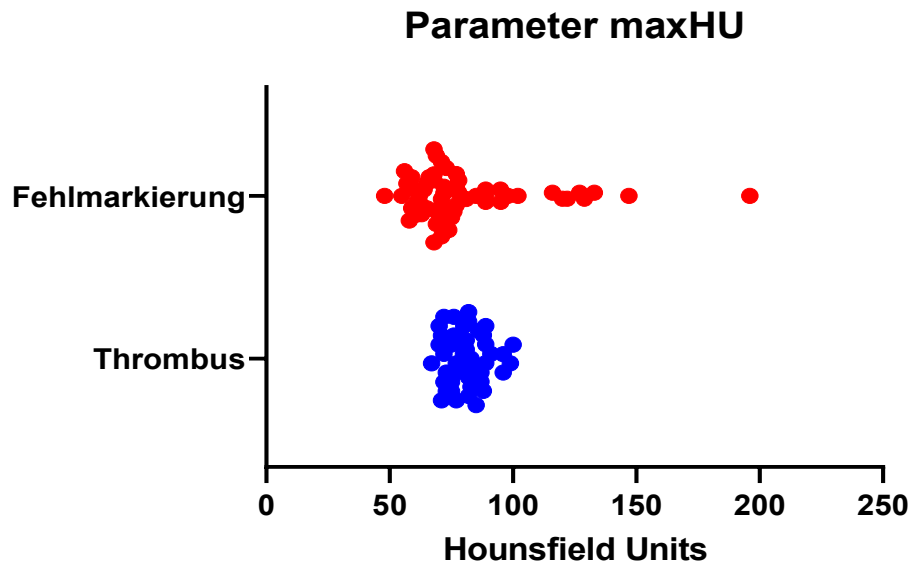


Abbildung 27: Auswertung der maximalen HUs der Netzmarkierungen.

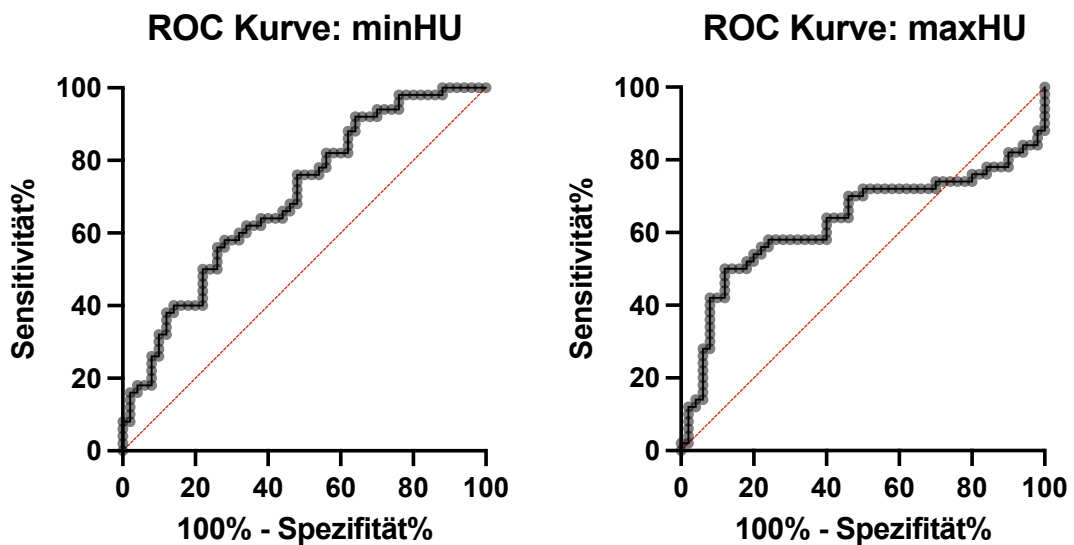


Abbildung 28: ROC-Kurve des minimalen und maximalen HU-Parameters.

Aus der isolierten Parameteranalyse ergab sich, dass es keinen regelbasierten Parameter gibt, der eine richtige Markierung von einer Fehlmarkierung trennen kann. Weder mit *cut off*-Werten für das Volumen oder die Voxelanzahl noch mit den Hounsfield-Units sind wahre Thromben von Fehlmarkierungen trennbar.

4 Diskussion

In dieser Arbeit ist es gelungen, einen Algorithmus mittels *deep learning* zu implementieren, der höchst sensitiv das hyperdense Arterienzeichen in dem vorderen Hirnkreislauf in dünn-schichtigen CCT- Schnittbildern erkennt, ohne dass hierfür eine relevante initiale Interaktion mit dem Nutzer notwendig ist.

Das Detektieren des hyperdensen Arterienzeichens bei einem akuten Schlaganfall in nativen CCT-Bildern ist eine schwierige Aufgabe für das menschliche Auge und eine große Herausforderung für die künstliche Intelligenz. Takahashi et al. (2014) zeigten, dass mittels eines einfachen *machine learning*-Algorithmus computergestützt ein Verschluss im insulären Segment der Arteria cerebri media mit einer hohen Sensitivität (97,5 %) erkannt werden kann. Weitere Studien, wie beispielsweise die Studie von Shinohara et al. (2020) wiesen auf das hohe Potenzial hin, *deep learning*- Algorithmen zur Detektion des hyperdensen Arterienzeichens zu verwenden. Mit einer Sensitivität von 82,9% erzielten sie mit ihrem zweidimensionalen Konvolutionsnetz ein gutes Ergebnis (Shinohara et al. 2020a). Da ein CCT-Datensatz dreidimensional ist, können Netzarchitekturen, die für zweidimensionale Bilder entwickelt wurden, nicht direkt sinnhaft angewandt werden. Bei Verwendung von 3D-Daten sollten daher 3D-Faltungen (*convolution operations*) zur Anwendung kommen. Daher wurde in dieser Studie erstmals ein 3D-Konvolutionsnetz implementiert. Denn in dieser Studie hat das neuronale Netz auf dem vollständigen 3D-Volumen-Datensatz des Schädels gelernt. Hierzu wird anders als in den bislang aufgeführten Studien dem Lernalgorithmus das gesamte Volumen des CCT-Datensatzes einschließlich Hirnparenchym und Schädelkalotte präsentiert. Nur so kann das neuronale Netz lernen, einem hyperdensen Arterienzeichen ähnliche Strukturen wie das Tentorium oder Teile des Plexus choroideus von einem wahren Thrombus zu differenzieren. Dieser Herausforderung der Erkennung des Thrombus gegenüber strukturähnlichen Schnittbildanatomien hat sich bislang keine Studie gewidmet.

Bereits die Vorverarbeitung und Auswahl der in die Netze eingespeisten Datensätze ist von höchster Wichtigkeit und sorgsam auszuwählen. In der Studie von Takahashi et al. (2014) und You et al. (2019) betrug die Schichtdicke der CCT-Daten 2,4-5 mm. Da das hyperdense Arterienzeichen jedoch laut Literaturangaben am besten in sehr dünn-schichtigen CCT-Bildern detektiert wird (Riedel et al. 2012), wurden in dieser Studie im Gegensatz zu der angeführten Literatur auf 1 mm rekonstruierte native CCT-Datensätze verwendet. Hierdurch wird zudem das Problem von falsch negativen Befunden umgangen. Denn falsch negative Befunde kommen bei Partialvolumeneffekten zwischen kleinen Thromben und großer Schichtdicke vor.

Shinohara et al. (2020) merkten an, dass ihre Studie Limitationen bei der Segmentierung des hyperdensen Arterienzeichens in dem nativen CCT aufweist. Indem eine Region von Interesse in der Größe von 50 x 50 Pixeln um das hyperdense Arterienzeichen gelegt wurde, wurde der Thrombus in einigen Fällen nicht vollständig erfasst und die Positionierung des Ausschnitts war subjektiv beeinflusst. Jedoch ist es wichtig, das hyperdense Arterienzeichen vollständig zu segmentieren, da die diagnostische Leistung des neuronalen Netzes nicht das Niveau der Eingabedaten übertreffen kann. Wenn das neuronale Netz zur Abschätzung und Charakterisierung der Größe, der Konfiguration und der Dichte des Thrombus genutzt werden soll, muss die Segmentierung präzise sein. Daher wurde in dieser Studie der Arbeitsschritt der Thrombussegmentierung mit Hilfe des Programmes MeVisLab teilautomatisiert, um den Thrombus vollständig zu erfassen und ein genaueres Ergebnis zu erzielen. Dazu wurde über ein Regionswachstum der Thrombus in seiner Gänze markiert. Durch das anschließende Registrieren von dem CCT-Datensatz auf den zugehörigen CTA-Datensatz erfolgt eine genaue Überprüfung des Segmentierungsergebnisses. Dieser Ansatz ist ähnlich zu der *top hat*-Transformation von Takahashi et al. (2014), jedoch maßgeblich präziser als die manuellen Markierungen des hyperdensen Arterienzeichens.

Zudem ist ein weiterer Vorteil dieses Studienansatzes, dass in dieser Studie der native CCT-Datensatz so wie er von dem CT-Scanner in 1 mm Schichtdicke rekonstruiert und erzeugt wird, in das Netz eingegeben werden kann. Es ist keine manuelle Bearbeitung der Netzeingabedaten notwendig. Des Weiteren werden auf Zusatzinformationen, wie es in der Studie von Liswoska et al. (2017) der Fall ist, indem sie Atlasinformationen dem Netz zufügten und nur die betroffenen Hirnhälfte berücksichtigten, verzichtet. Lediglich eine Volumenreduktion der einzelnen Datensätze war aufgrund der begrenzt zur Verfügung stehenden Rechenkapazität notwendig. Dieser Schritt der Datenreduktion wurde automatisiert, wobei sichergestellt wurde, dass keine relevante Volumeninformation verloren geht.

Um einen *deep learning*-Algorithmus in der klinischen Routine anwenden zu können, sollte ein robustes und generell anwendbares neuronales 3D-Netz aufgebaut werden, was in dieser Studie gelungen ist. Erreicht wurde mit dem in dieser Studie implementierten Konvolutionsnetz eine Sensitivität von 86 %. Das Ergebnis liegt über der erreichten Sensitivität der Studie von Shinohara et al (2020). Im Bereich des *deep learnings* gibt es für eine bestimmte Fragestellung nicht nur das eine passende neuronale Netz. Je nach verwendetem Modell kann das Ergebnis für die gleiche Fragestellung unterschiedlich ausfallen. Die Auswahl des besten neuronalen Netzes ist immer noch ein wachsender Prozess begleitet von Erfolg und Misserfolg.

Daher ist die sehr hohe Sensitivität von 93%, die You et al. (2019) mit ihrem 2D-Konvolutionsnetz nur aufgrund der zusätzlichen strukturierten klinischen Daten erzielen, auch nicht direkt mit dem Markierungsergebnis des in dieser Studie implementierten, robusten 3D-Konvolutionsnetz vergleichbar. Wie bereits angeführt unterscheidet sich der Ansatz dieser Studie nicht nur in der Auswahl der Netzwerkarchitektur und der Segmentierung, sondern auch in der Auswertung der Netzleistung. In den angeführten Studien wird die Netzleistung mit der Kreuzvalidierung (*leave one case out cross validation*) angegeben, was eine Methode des *resamplings* ist. Es wurde der gleiche Datensatz zur Auswertung wie bereits für das Training und die Validierung verwendet. Daher wurde in dieser Studie die Netzleistung mit einem unabhängigen Datenset, bestehend aus Datensätzen mit einem hyperdensen Arterienzeichen und Datensätzen ohne eine intrakranielle Pathologie, bewertet.

Von den 50 hyperdensen Arterienzeichen wurden 43 Thromben von dem neuronalen Netz korrekt erkannt. Das hyperdense Arterienzeichen als unmittelbares Korrelat für den das Gefäß obliterierenden Thrombus, ist aufgrund der subtilen Intensitäts- und Texturänderungen und bei proximalen Gefäßverschlüssen aufgrund der Nähe zum Schädelknochen oftmals schwer zu erkennen. Physiologische Veränderungen wie ein erhöhter Hämatokrit oder Gefäßwandverkalkungen führen oftmals zu falsch positiven Befunden. So erklärt sich, dass in dieser Studie in dem Testdatensatz in vier Fällen, ein eigentlich gesunder Gefäßabschnitt fälschlicherweise markiert wurde. Auf Segmentebene betrachtet, markierte das Netz am sensitivsten für das M1-Segment und im Carotis-T-Segment. Dass das Markierungsergebnis für das M2-Segment schlechter ausfällt, ist am ehesten zum einen dadurch bedingt, dass das Punktzeichen im M2-Segment sehr klein ist und vor allem als kleines Volumen in dem gesamten Volumendatensatz des Hirnparenchyms zu diskret ist. Zum anderen lagen für das Merkmal M2-Verschluss nur sehr wenige Lerndatensätze vor.

Obwohl das Netz mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit alle Thromben gesehen hat, gibt es Limitationen dieser Studie. Dem Netz ist es nicht möglich im Fall eines gesunden Datensatzes keine Markierung zu setzen. Im Lernprozess wurden dem Netz nur Datensätze mit einem segmentierten hyperdensen Arterienzeichen präsentiert. Datensätze ohne intrakranielle Pathologie wurden nicht im Lernprozess berücksichtigt. Am Ende tätigte der Algorithmus für jeden Testdatensatz, mit und ohne intrakranielle Pathologie, eine Ausgabe. Ein gutes Ergebnis zeigte sich in 22 gesunden Datensätzen, da das Netz in diesen Fällen eine Markierung außerhalb des Gefäßsystems setzte. Eine Markierung außerhalb des arteriellen Gefäßbaumes kann von jedem Betrachter ignoriert werden und als negativer Befund gewertet werden, Sie könnte auch regelbasiert durch ein nachgeschaltetes Netz ausgeschlossen werden. Es kam

jedoch in vielen Fällen zu einem falsch positivem Befund. Dieses Problem war nicht über ein Stoppkriterium, beispielsweise über eine Zeitbegrenzung im Analyseprozess, im Algorithmus zu lösen. Auch die nachfolgende Analyse einzelner Parameter wie die Voxelanzahl, das Volumen oder die HU-Werte der Markierungen ergaben kein regelbasiertes Kriterium, um eine Fehlmarkierung im gesunden Hirnparenchym von einer wahren Thrombusmarkierung zu unterscheiden. In der Analyse der Parameter ist die Auswertung der HU-Werte der Thrombusmarkierungen bemerkenswert. Laut Literaturangaben liegt das hyperdense Arterienzeichen bei einem unteren Grenzwert von 42,5 HU (Ernst et al. 2014). Bereits in der Segmentierung der Thromben in dem Lerndatensatz viel auf, dass das Regionswachstum bei einer Untergrenze von 45 HU begann. Ein Grund für diese im Mittel höher liegenden Werte könnte in dem verwendeten Rekonstruktionskern liegen. Außerdem könnte es bei der automatisierten Bestimmung der räumlichen Begrenzung der Thrombusmarkierungen durch die Zerlegung des Thrombus in kleine Würfel zu Verzerrungen der HU-Werte gekommen sein. Eine weitere Limitation lag in der begrenzt zur Verfügung stehenden Rechenkapazität und für *deep learning* verhältnismäßig geringen Datenmenge. Um ein neuronales Netz für drei Merkmale zu trainieren, sollte die Datensätze pro Merkmal umfangreicher sein.

Damit ein automatisiertes Red-flag System Einzug in die neuroradiologische Beurteilung eines akuten Schlaganfalls erhalten kann, muss in Zukunft die Spezifität dieses neuronalen Netzes erhöht werden. Die Limitation dieser Studie ist die fehlende Möglichkeit, keine Markierung in einem Datensatz ohne Pathologie zu setzen. Dieses Ziel kann künftig über gefundene Symmetrien in den gesunden CCT-Datensätzen erreicht werden. Durch vorheriges Festlegen eines einheitlichen Koordinatensystems der CCT-Scans kann über die Symmetrie der Fehlmarkierungen in den CCT-Scans ohne Pathologie das Kriterium gesunder Kopf festgelegt werden. Gleichen sich in einer nachträglichen regelbasierten automatisierten Analyse die Parameter von einer intraarteriellen Fehlmarkierung mit Fehlmarkierungen in einem Gefäß auf der Gegenseite, kann dieser Zusammenhang als gesund definiert werden. So wäre eine Unterscheidung zwischen gesund und krank automatisiert möglich.

In dieser Studie wurde ein global anwendbares Netz aufgebaut, welches nicht fein abgestimmt ist, und welches das hyperdense Arterienzeichen im nativen CCT in der vorderen Zirkulation, getestet an einem unbekanntem Datensatz, höchst sensitiv erkennt. Folglich können Verfahren der künstlichen Intelligenz und insbesondere die der kürzlich etablierte Form des *deep learning*s dem Befunder zu einer Aussage bei einem akuten Schlaganfall verhelfen. Da das native CCT bei dem Verdacht auf einen akuten Schlaganfall nicht immer von Neuroradiologen gesehen und befundet werden, bringt die künstliche Intelligenz bei der Abschätzung

des intrakraniellen Großgefäßverschlusses Vorteile. Durch die automatisierte Markierung des hyperdensen Arterienzeichens als direktes Korrelat für den das Gefäß obliterierenden Thrombus kann schnell ein interventioneller Neuroradiologe konsultiert werden und wertvolle Zeit, beispielsweise vor einer Verlegung in ein Schlaganfallszentrum, eingespart werden. Es ist sogar denkbar, dass auf die Durchführung der CTA und der damit verbundenen Kontrastmittelgabe verzichtet werden kann. Wenn es künftig gelingt, die Spezifität der Methode deutlich anzuheben, ist es möglich, dass ein automatisiertes *Red-flag*-System Einzug in die Beurteilung eines akuten Schlaganfalls erhält.

5 Zusammenfassung

In Deutschland erkranken jährlich rund 250.000 Menschen an einem Schlaganfall. Ein Schlaganfall führt in Abhängigkeit seiner Schwere und seines Ausmaßes zu Gewebeuntergang und neurologischen Defiziten. Um eine Therapieoption in Form einer intravasalen Lyse und oder mechanischen Rekanalisation zu evaluieren, wird die multimodale Computertomographie (CT), einschließlich einer nativen cranialen CT, einer CT-Angiographie der Kopf- und Halsgefäße und einer CT-Perfusionsmessung des Hirnparenchyms, durchgeführt. Das schnelle Erkennen von Infarktfrühzeichen und vor allem das Sichten des hyperdensen Arterienzeichens in der nativen cranialen CT als direktes Korrelat für den das Gefäß obliterierenden Thrombus, ist für die sofortige Therapieentscheidung essentiell. Das hyperdense Arterienzeichen, welches am sensitivsten in dünn-schichtig rekonstruierten CT-Bildern gefunden wird, ist ein Indiz zur Durchführung der mechanischen Rekanalisation. Einzelne Studien haben gezeigt, dass Methoden der künstlichen Intelligenz, insbesondere Formen des *deep learnings*, zur Erkennung des hyperdensen Arterienzeichens verwendet werden können. Für die Bildanalyse werden üblicherweise neuronale Konvolutionsnetze genutzt. Daher wurde in dieser Arbeit ein dreidimensionales Konvolutionsnetz zur automatisierten Thrombuserkennung in der vorderen Hirnzirkulation in dünn-schichtigen cranialen CT-Datensätzen implementiert.

Für das aufgebaute Konvolutionsnetz wurde die *deep learning*-Bibliothek Tensorflow und die Schnittstelle Keras in der Programmiersprache Python verwendet. Der Netzaufbau gliederte sich in eine Eingabeschicht mit nachfolgendem *dropout*, zwei Paaren an 3D-Konvolutions-schichten mit *maxpool* sowie einer *batch*-Normalisierung und einem *dropout*, nachfolgend einer 3D-Konvolutionsschicht mit anschließendem *flatten layer* und darauffolgend einem *dense layer* mit einem Dropout und am Ende noch einmal aus einem *dense layer*. Trainiert wurde das Netz auf 108 vollständigen cranialen CT-Datensätzen, in denen im Schritt zuvor das hyperdense Arterienzeichen teilautomatisiert mit dem Program MeVisLab segmentiert wurde. Trainiert wurde das Netz auf 108 dreidimensionalen Datensätzen, die einen Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation, im Carotis-T-, M1-, oder M2-Segment, aufwiesen. Getestet wurde die Netzleistung an 50 Datensätze mit einem hyperdensen Arterienzeichen in der vorderen Zirkulation und mit 50 Datensätzen, in denen keine intrakranielle Pathologie vorlag.

In dem Testdatensatz markierte das neuronale Netz das hyperdense Arterienzeichen sehr sensitiv mit einer Sensitivität von 86 %. In der Analyse einzelner Parameter zeigte sich, dass die Netzmarkierungen, die das größte Volumen aufwiesen, am besten mit dem echten Thrombus korrelieren. In einer weiteren Analyse der Fehlmarkierungen stellte sich heraus,

dass die Fehlmarkierungen weder über ihre Größe noch über ihr Dichtewerte von echten Thromben zu trennen sind. Das neuronale Netz tätigte in jedem, somit auch gesunden, Datensatz eine Ausgabe. In mehreren Fällen konnte diese Ausgabe als nicht sinnhaft und somit richtig negativ gewertet werden, da sie außerhalb des arteriellen intrakraniellen Gefäßsystems lag. Limitierend war, dass in vielen Fällen diese Markierung allerdings im intrakraniellen arteriellen Gefäßsystem lag und somit klinisch falsch eingestuft werden kann und als falsch positiver Befund gelten muss.

Im Bereich des *deep learnings* gibt es für eine bestimmte Fragestellung nicht nur das eine passende neuronale Netz. Je nach verwendetem Modell kann das Ergebnis für die gleiche Fragestellung unterschiedlich ausfallen. Zum Zeitpunkt der Implementation und Testung dieses Konvolutionsnetzes war dieses Netz das erste, welches dreidimensionale Konvolutionsoperationen verwendet und das gesamte Volumen des Schädels analysiert und unterschied sich so maßgeblich von der Literatur. Der Versuch, das relativ kleine hyperdense Arterienzeichen in dem gesamten Schädelvolumen mittels Methoden des *deep learnings* zu detektieren, wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben. Diese Studie ist eine Vorstudie zur automatisierten Erkennung des hyperdensen Arterienzeichens in dem gesamten Schädelvolumen. Künftig kann durch weitere Vorverarbeitung der Lerndatensätze oder nachgeschaltet Klassifizierungsgnetze die Spezifität dieses Netztes erhöht werden.

6 Literaturverzeichnis

Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, et al. (2018): Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 378, 708–718

Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG (2009): Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovasc Dis* 27, 493–501

Austein F, Wodarg F, Jürgensen N, Huhndorf M, Meyne J, Lindner T, Jansen O, Larsen N, Riedel C (2019): Automated versus manual imaging assessment of early ischemic changes in acute stroke: comparison of two software packages and expert consensus. *Eur Radiol* 29, 6285–6292

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. *Lancet* 355, 1670–1674

Barber PA, Demchuk AM, Hudon ME, Pexman JHW, Hill MD, Buchan AM (2001): Hyperdense Sylvian Fissure MCA “Dot” Sign: A CT Marker of Acute Ischemia. *Stroke* 32, 84–88

Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, Nederkoorn PJ, Wermer MJH (2015): A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 372, 11-20

Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM (2010): Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke: Real-World Experience and a Call for Action. *Stroke* 41, 2254–2258

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

Butcher KS, Lee SB, Parsons MW, Allport L, Fink J, Tress B, Donnan G, Davis SM (2007): Differential Prognosis of Isolated Cortical Swelling and Hypoattenuation on CT in Acute Stroke. *Stroke* 38, 941–947

Byrne D, Walsh JP, Sugrue G, Nicolaou S, Rohr A (2020): CT Imaging of Acute Ischemic

Stroke. *Can Assoc Radiol J* 71, 266–280

Campbell BCV, Mitchell PJ, Yan B, Parsons MW, Christensen S, Churilov L, Dowling RJ, Dewey H, Brooks M, Miteff F, et al. (2014): A Multicenter, Randomized, Controlled Study to Investigate Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial Therapy (EXTEND-IA). *Int J Stroke* 9, 126-132

Cox DD, Dean T (2014): Neural networks and neuroscience-inspired computer vision. *Curr Biol* 24, R921–R929

Dong X, Nao J (2019): Fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities in anterior circulation acute ischemic stroke: associations with cortical brain infarct volume and 90-day prognosis. *Neurol Sci* 40, 1675–1682

Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, Kummer RV (2004): Brain Tissue Water Uptake after Middle Cerebral Artery Occlusion Assessed with CT. *J Neuroimaging* 14, 42–48

Ernst M, Romero JM, Buhk JH, Kemmling A, Fiehler J, Groth M (2014): Sensitivity of visual and quantitative detection of middle cerebral artery occlusion on non-contrast-enhanced computed tomography. *Neuroradiology* 56, 1063-68

Froehler MT, Tateshima S, Duckwiler G, Jahan R, Gonzalez N, Vinuela F, Liebeskind D, Saver JL, Villablanca JP, For the UCLA Stroke Investigators (2013): The hyperdense vessel sign on CT predicts successful recanalization with the Merci device in acute ischemic stroke. *J Neurointervent Surg* 5, 289–293

Fukushima K (1980): Neocognitron: A self-organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position. *Biol Cybern* 36, 193–202

Goldmakher GV, Camargo ECS, Furie KL, Singhal AB, Roccatagliata L, Halpern EF, Chou MJ, Biagini T, Smith WS, Harris GJ, et al. (2009): Hyperdense Basilar Artery Sign on Unenhanced CT Predicts Thrombus and Outcome in Acute Posterior Circulation Stroke. *Stroke* 40, 134–139

Goodfellow I, Bengio Y, Courville A (Hrsg): *Deep Learning*. 1. Auflage; MIT Press, Cambridge 2016

Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, et al. (2015): Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 372, 1019–1030

- Hecht-Nielsen R (1989): Theory of the Backpropagation Neural Network. *IJCNN* 1, 593-605
- Hinton GE, Osindero S, Teh Y-W (2006): A Fast Learning Algorithm for Deep Belief Nets. *Neural Comput* 18, 1527–1554
- Hinton GE, Srivastava N, Krizhevsky A, Sutskever I, Salakhutdinov RR (2012): Improving neural networks by preventing co-adaptation of feature detectors. arXiv:12070580
- Hoeffner EG, Case I, Jain R, Gujar SK, Shah GV, Deveikis JP, Carlos RC, Thompson BG, Harrigan MR, Mukherji SK (2004): Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications1. *Radiology* 231, 632-44
- Hoelter P, Muehlen I, Goelitz P, Beuscher V, Schwab S, Doerfler A (2020): Automated ASPECT scoring in acute ischemic stroke: comparison of three software tools. *Neuroradiology* 62, 1231–1238
- Kaka H, Zhang E, Khan N (2021): Artificial Intelligence and Deep Learning in Neuro-radiology: Exploring the New Frontier. *Can Assoc Radiol J* 72, 35–44
- Kharitonova T, Ahmed N, Thorén M, Wardlaw JM, Kummer R von, Glahn J, Wahlgren N (2009): Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign on Admission CT Scan – Prognostic Significance for Ischaemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register. *Cerebrovasc Dis* 27, 51–59
- Kim EY, Heo JH, Lee SK, Kim DJ, Suh SH, Kim J, Kim DI (2006): Prediction of thrombolytic efficacy in acute ischemic stroke using thin-section noncontrast CT. *Neurology* 67, 1846–1848
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001): Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32, 2735–2740
- Konstas AA, Goldmakher GV, Lee T-Y, Lev MH (2009): Theoretic Basis and Technical Implementations of CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke, Part 2: Technical Implementations. *AJNR Am J Neuroradiol* 30, 885
- Koo CK, Teasdale E, Muir KW (2000): What Constitutes a True Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign? *Cerebrovasc Dis* 10, 419–423

- 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
- LeCun Y (2019): 1.1 Deep Learning Hardware: Past, Present, and Future. *ISSCC* 12, 12–19
- LeCun Y, Bottou L, Bengio Y, Ha P (1998): Gradient-Based Learning Applied to Document Recognition. *Proc.IEEE* 86, 2278-2324
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, et al. (2010): Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375, 1695–1703
- Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, Hossain ST, Hunter GJ, Koroshetz WJ, Gonzalez RG (1999): Acute Stroke: Improved Nonenhanced CT Detection—Benefits of Soft-Copy Interpretation by Using Variable Window Width and Center Level Settings¹. *Radiology* 213, 150-155
- Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, Rondepierre P, Leclerc X (1992): Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 23, 317–324
- Libman RB, Kwiatkowski TG, Hansen MD, Clarke WR, Woolson RF, Adams HP (2001): Differences between Anterior and Posterior Circulation Stroke in TOAST. *Cerebrovasc Dis* 11, 311–316
- Lipton ZC, Berkowitz J, Elkan C (2015): A Critical Review of Recurrent Neural Networks for Sequence Learning. arXiv:150600019
- Lisowska A, O’Neil A, Dilys V, Daykin M, Beveridge E, Muir K, Mclaughlin S, Poole I: Context-Aware Convolutional Neural Networks for Stroke Sign Detection in Non-contrast CT Scans. In: Valdés Hernández M, González-Castro V (Hrsg.): *Medical Image Understanding and Analysis (Communications in Computer and Information Science)*. Springer, Cham 2017, 494-505
- Manelfe C, Larrue V, von Kummer R, Bozzao L, Ringleb P, Bastianello S, Iweins F, Lesaffre E (1999): Association of Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign With Clinical Outcome in Patients Treated With Tissue Plasminogen Activator. *Stroke* 30, 769–772
- Moftakhar P, English JD, Cooke DL, Kim WT, Stout C, Smith WS, Dowd CF, Higashida

- RT, Halbach VV, Hetts SW (2013): Density of Thrombus on Admission CT Predicts Revascularization Efficacy in Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 44, 243–245
- Mokin M, Morr S, Natarajan SK, Lin N, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neuro Intervent Surg* 7, 104-107
- Niessen JM, van der Schaaf IC, van Dam L, Vink A, Vos JA, Schonewille WJ, de Bruin PC, Mali WPTM, Velthuis BK (2014): Histopathologic Composition of Cerebral Thrombi of Acute Stroke Patients Is Correlated with Stroke Subtype and Thrombus Attenuation. *Plosone* 9, e88882
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, et al. (2018): Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 378, 11–21
- Nouh A, Remke J, Ruland S (2014): Ischemic Posterior Circulation Stroke: A Review of Anatomy, Clinical Presentations, Diagnosis, and Current Management. *Front Neurol* 5, 1-16
- Ozdemir O, Leung A, Bussi ere M, Hachinski V, Pelz D (2008): Hyperdense Internal Carotid Artery Sign: A CT Sign of Acute Ischemia. *Stroke* 39, 2011–2016
- Ph C, S G, Yj W, Ad X, Ys L, D W (2012): Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther* 18, 452-456
- Piedade GS, Schirmer CM, Goren O, Zhang H, Aghajanian A, Faber JE, Griessenauer CJ (2019): Cerebral Collateral Circulation: A Review in the Context of Ischemic Stroke and Mechanical Thrombectomy. *World Neurosurg* 122, 33–42
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B (2019): Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 50, e344–e418
- Riedel CH, Zoubie J, Ulmer S, Gierthmuehlen J, Jansen O (2012): Thin-slice reconstructions of nonenhanced CT images allow for detection of thrombus in acute stroke. *Stroke* 43, 2319–2323

- Riedel Christian H., Zoubie Julia, Ulmer Stephan, Gierthmuehlen Janne, Jansen Olav (2012): Thin-Slice Reconstructions of Nonenhanced CT Images Allow for Detection of Thrombus in Acute Stroke. *Stroke* 43, 2319–2323
- Rosenblatt F (1958): The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Rev* 65, 386–408
- Rutgers DR, van der Grond J, Jansen GH, Somford DM, Mali WP (2001): Radiologic-pathologic correlation of the hyperdense middle cerebral artery sign. A case report. *Acta Radiol* 42, 467–469
- Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, et al. (2016): Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 316, 1279
- Shinohara Y, Takahashi N, Lee Y, Ohmura T, Kinoshita T (2020a): Development of a deep learning model to identify hyperdense MCA sign in patients with acute ischemic stroke. *Jpn J Radiol* 38, 112–117
- Shinohara Y, Takahashi N, Lee Y, Ohmura T, Umetsu A, Kinoshita F, Kuya K, Kato A, Kinoshita T (2020b): Usefulness of deep learning-assisted identification of hyperdense MCA sign in acute ischemic stroke: comparison with readers' performance. *Jpn J Radiol* 38, 870–877
- Silva GS, Nogueira RG (2020): Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneap Minn)* 26, 310
- Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C (2006): State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics* 26, 75-95
- Stahmeyer JT, Stubenrauch S, Geyer S, Weissenborn K, Eberhard S The Frequency and Timing of Recurrent Stroke. *Dtsch Arztebl Int* 116, 711-717
- Sylaja PN, Dzialowski I, Puetz V, Eliasziw M, Hill MD, Krol A, O'Reilly C, Demchuk AM (2009): Does intravenous rtPA benefit patients in the absence of CT angiographically visible intracranial occlusion? *Neurol India* 57, 739
- 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. *Radiol Phys Technol* 7, 79–88

- Unnithan AKA, Mehta P (Hrsg): Hemorrhagic Stroke. 1. Auflage, StatPearls Publishing, Treasure Island 2022
- Wang H, Raj B (2017a): On the Origin of Deep Learning. arXiv:170207800
- Wang H, Raj B (2017b): On the Origin of Deep Learning. arXiv:170207800
- Wannamaker R, Buck B, Butcher K (2019): Multimodal CT in Acute Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 19, 1–13
- Wilkes AL, Wade NJ (1997): Bain on Neural Networks. *Brain and Cognition* 33, 295–305
- Xu S, Lu J, Shao A, Zhang JH, Zhang J (2020): Glial Cells: Role of the Immune Response in Ischemic Stroke. *Front Immunol* 11, 24
- You J, Yu PLH, Tsang ACO, Tsui ELH, Woo PPS, Leung GKK (2019): Automated Computer Evaluation of Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion. arXiv:190608059
- Zeiler MD, Fergus R: Visualizing and Understanding Convolutional Networks. In: Fleet D, Pajdla T, Schiele B, Tuytelaars T (Hrsg.): *Computer Vision – ECCV 2014 (Lecture Notes in Computer Science)*. Band 8689; Springer International Publishing, Cham 2014, 818–833

Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C. Riedel an der Universitätsmedizin Göttingen angefertigt.

An dieser Stelle danke ich all denen, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützen:

Herrn Prof. Dr. Christian Riedel danke ich für die Möglichkeit in seinem Arbeitskreis meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen. Ich danke ihm für die die anspruchsvolle und interessante Promotions-Thematik und seine stete Betreuung.

Bei Herrn B. Sc. Philip Langer bedanke ich mich für die äußerst tatkräftige Unterstützung bei der Implementation des neuronalen Netzes, die Bereitstellung der Hard- und Software und die weiterführenden Anregungen.

Für weitere Anregungen, aufmunternde Gespräche und die Durchsicht dieser Arbeit danke ich Frau PD Dr. Nicole Neef.

Diese Gelegenheit möchte ich nutzen, auch Herrn M. Sc. Alexander Neubert für zahlreiche Hinweise und Ratschläge, für die Hilfe beim Verständnis von *deep learning*, und die Durchsicht der Arbeit zu danken.

Lebenslauf