

DISSERTATION

Grenzwertbasierte automatisierte Abgrenzung von
akuten zerebralen Infarkten anhand des
scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC)

Threshold guided automated delineation of
acute cerebral infarction based on apparent diffusion coefficient
(ADC) thresholds

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Vitus Gosch

aus Hamburg

Erstbetreuer: Prof. Jochen Fiebach

Datum der Promotion: 20.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung	5
1.1.1 Schlaganfall als Überbegriff	5
1.1.2 Epidemiologie	5
1.2.1 Ischämischer Schlaganfall	6
1.2.2 Akutdiagnostik	6
1.2.3 Akuttherapie	7
1.2.4 Stellenwert der MRT-Bildgebung in der Therapieauswahl	7
1.3.1 Das Penumbra-Konzept	8
1.3.2 Diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung in der Diagnostik	9
1.3.3 Der Infarktkern in der DWI	10
1.3.4 PWI/DWI-Mismatch als Abbildung der Penumbra	10
1.3.5 Segmentierungsalgorithmen zur automatisierten Mismatch Berechnung	11
1.3.6 Softwarearchitektur DWI-Läsionssegmentierungsalgorithmen	12
1.3.7 ADC-Grenzwert basierende automatische Segmentierung des Infarktkerns ...	13
1.3.8 Arbeitshypothesen	14
2 Methodik	15
2.1 Studiendesign	15
2.2 Inklusionskriterien	15
2.3 Bildgebung	16
2.4 Bildverarbeitung	17
2.5 Ground Truth	17

2.6	Input Segmentierungsalgorithmus und Datenanalyse	18
2.7	ADC-Grenzwert basierender Läsionssegmentierungsalgorithmus	18
2.7.1	Kontrastverstärkung und Normalisierung	19
2.7.2	Glättung und Reduktion von Artefakten	19
2.7.3	Anwendung absoluter ADC-Grenzwert und relativer b1000-Grenzwert.....	20
2.7.4	Testdaten in der Entwicklung des Algorithmus	20
2.8	Statistische Analyse.....	21
2.9	Erklärung zur Datenverfügbarkeit	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Patientencharakteristika.....	23
3.2	Merkmale automatisiert und manuell segmentierter akuter DWI-Läsionen	23
3.3	Volumetrische und räumliche Übereinstimmung	24
3.4	Evolution erfasster ADC-Werte und Infarktvolumina im Verlauf	25
3.5	Grenzwertoptimierungskurven (ROC-Kurven) angewandter ADC-Grenzwerte...	26
3.6	Einflussfaktoren auf ADC-Grenzwert basierte DWI-Läsionssegmentierungen....	29
4	Diskussion	33
4.1	Besonderheiten des Patientenkollektivs	33
4.2	Performanceindices des entwickelten Läsionssegmentierungsalgorithmus.....	33
4.2.1	Vergleich automatisierter und manueller ROIs.....	33
4.2.2	Performance kommerzieller Segmentierungsalgorithmen	34
4.2.3	Bewertung	35
4.3	Grenzwertoptimierungskurven	35
4.4	Einflussfaktoren auf ADC-Grenzwert basierende Segmentierungen.....	36
4.4.1	ADC-Werte in der DWI-Läsion und im Parenchym	36
4.4.2	Volumen der DWI-Läsion	37
4.4.3	Zeitintervall und Alter.....	37
4.5	Beginnende Pseudonormalisierung	37

4.6 Limitationen.....	38
4.7 Implikationen für die Praxis und zukünftige Forschung	39
4.7.1 Gewebsbasierende Inklusionskriterien in der Schlaganfalltherapie	39
4.7.2 Optimierung von ADC-Grenzwerten.....	39
4.7.3 Zeitfenster angewandter Segmentierungsalgorithmen.....	40
4.7.4 Definition der Ground Truth.....	40
4.7.5 Ausblick	41
5 Schlussfolgerungen.....	42
Literaturverzeichnis	43
Eidesstattliche Versicherung	51
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	52
Auszug Journal Summary List.....	53
Druckexemplar der Publikation.....	57
Lebenslauf.....	65
Komplette Publikationsliste.....	66
Danksagung	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leistung verschiedener Gauß-Filtereinstellungen	21
Tabelle 2: Patientencharakteristika	23
Tabelle 3: Ergebnisse der gepoolten und individuellen Grenzwertoptimierungskurven	27
Tabelle 4: Ergebnisse linearer Regressionsmodelle.	30
Tabelle 5: Lineare Regressionsmodelle Dice-Koeffizient Detailanalyse	31

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Einschlusskriterien	16
Abbildung 2: Schematische Darstellung Segmentierungsalgorithmus	19
Abbildung 3: Manuelle und automatisierte Segmentationen der DWI-Läsionen	24
Abbildung 4: Volumetrische und räumliche Übereinstimmung	25
Abbildung 5: Evolution ADC-Werte und Volumina innerhalb der DWI-Läsion.....	26
Abbildung 6: Gepoolte Grenzwertoptimierungskurven	28
Abbildung 7: Individuelle Grenzwertoptimierungskurven.....	29

Abkürzungsverzeichnis

ADC	-	Scheinbarer Diffusionskoeffizient (<i>eng. Apparent Diffusion Coefficient</i>)
ADC-Map	-	Räumliche voxelweise Darstellung absoluter ADC-Werte
b1000-Bild	-	Diffusionsgewichtetes Bild mit angegebenen b-Wert, Synonym „Trace-Bild“
CBF	-	Zerebraler Blutfluss
CI	-	Konfidenzintervall, wenn nicht näher spezifiziert 95%
CSF	-	Cerebrospinalflüssigkeit
CT	-	Computertomographie
CTP	-	Computertomographische Perfusionsmessung
DSC-MRI	-	Dynamische kontrastmittelbasierte Perfusions-MRT (<i>eng. Dynamic Susceptibility Contrast MRI</i>)
DWI	-	Diffusionsgewichtetes MRT
EPI	-	Echo-Planar-Bildgebung
FAST	-	Standardisierter Test und Akronym zur Symptomfrüherkennung
FLAIR	-	MRT Sequenz mit Signalunterdrückung von freier Flüssigkeit (<i>eng. Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>)
FPR	-	Falsch-Positiv Rate
IQR	-	Interquartilenabstand, hier angegeben als 25. – 75. Quartile
KI	-	Künstliche Intelligenz
LVO	-	Verschluss großer proximaler cerebraler Gefäße (<i>eng. Large Vessel Occlusion</i>)
MCA	-	Arteria cerebri media
MRT	-	Magnetresonanztomographie
NCCT	-	Non-Kontrast Computertomographie
NIHSS	-	National Institutes of Health Stroke Scale (Punktwertskala Schlaganfallsymptomschwere)
PET	-	Positronen Emissions Tomographie
PWI	-	Perfusionsgewichtetes MRT
Q	-	Quartile
ROI	-	Messbereich, hier Synonym verwendet mit segmentierter DWI-Läsion (<i>eng. Region of Interest</i>)

rtPA	-	Rekombinanter Plasminogenaktivator
TE	-	Echozeit
TIA	-	Transitorische ischämische Attacke
Tmax	-	Zeitverzögerung bis Kontrastmittelanflutung (<i>eng. Time-To-Maximum</i>)
TOF-MRA	-	Time-of-Flight-MR-Angiografie zur Gefäßdarstellung
TOO	-	Symptombeginn bis MRT-Bildgebung (<i>eng. Time Of Onset</i>)
TPR	-	Richtig-Positiv Rate
TR	-	Repetitionszeit
YI	-	Youden-Index

Weitere, teils einmalig verwendete Abkürzungen werden im Text vollständig erklärt. Englischsprachige Begriffe wurden nur übersetzt, soweit es das generelle Verständnis verbesserte.

Zusammenfassung

Hintergrund: In der Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls ist die automatisierte Quantifizierung des Infarktes von zunehmender Bedeutung. Zur Abgrenzung des Infarktkerns in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) verwenden etablierte Algorithmen generalisierte Grenzwerte des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC). Zugrundeliegende Annahmen wurden bisher nur unzureichend überprüft, auch bleiben Einflussfaktoren auf die automatisierte Methode unbekannt.

Methoden: Anhand von Bilddaten der von 2008 bis 2013 durchgeführten 1000Plus Studie (clinicaltrials.org NCT00715533) wurde eine experimentelle retrospektive Analyse von ADC-Grenzwert basierenden Läsionssegmentierungen durchgeführt. Ein eigens entwickelter Segmentierungsalgorithmus wurde an einer heterogenen Gruppe von 108 ischämischen Schlaganfallpatienten getestet, welcher einen üblichen ADC-Grenzwert von $\leq 620 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ anwendet. Als Ground Truth diente die manuelle Abgrenzung der DWI-Läsion durch erfahrene Neuroradiologen. In der vorliegenden Patientenkohorte wurden optimale ADC-Grenzwerte zur DWI-Läsionsabgrenzung in Grenzwertanalysen identifiziert. Einflussfaktoren auf ADC-Grenzwert-abhängige Segmentierungsmethoden wurden mittels Regressionsmodellen untersucht.

Ergebnisse: Automatisiert segmentierte DWI-Läsionen wiesen im Vergleich zur manuellen Standardmethode signifikant geringere Volumina (Mittlere Differenz: -4.9 ml) und ADC-Werte (Mittlere Differenz: $-186 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$) auf ($n = 108$). Der Dice-Koeffizient betrug im Median 0.43 (IQR 0.20 – 0.64). Einflussfaktoren auf die räumliche Übereinstimmung des entwickelten Segmentierungsalgorithmus stellten die ADC-Werte innerhalb der DWI-Läsion ($\beta = -0.65$, $p < .01$) und des gesunden Hirnparenchyms ($\beta = 0.17$, $p < .01$) dar. Das Volumen der Läsion ($\beta = 0.55$, $p < .01$) korrelierte mit dem Dice-Koeffizienten. Der mittels gepoolter Grenzwertoptimierungskurve bestimmte optimale ADC-Grenzwert in vorliegender Kohorte betrug $693 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ (Sensitivität 63%, Spezifität 75%). Optimale individuelle Kurven zeigten ADC-Grenzwerte mit einem Interquartilenabstand von $\leq 634 - 735 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ auf. Signifikante Einflussfaktoren auf den diagnostischen Nutzen optimaler individueller ADC-Grenzwerte waren im Regressionsmodell die ADC-Werte innerhalb der DWI-Läsionen ($\beta = -0.9$, $p < .01$) und im übrigen Hirnparenchyms ($\beta = 0.29$, $p < .01$). Es zeigte sich kein relevanter Einfluss des Zeitintervalls (0 – 24 Stunden) auf die

mittleren ADC-Werte innerhalb der DWI-Läsion oder die Leistungsfähigkeit von ADC-Grenzwerten. Ein ADC-Anstieg innerhalb der DWI-Läsion konnte zwischen Tag 3 und 7 nachgewiesen werden.

Konklusion: Die Anwendung von restriktiven ADC-Grenzwerten führt zu signifikant geringeren Läsionsvolumina im Vergleich zur Standardmethode. Läsionsspezifische und patientenspezifische Faktoren beeinflussen die Leistungsfähigkeit der angewandten ADC-Grenzwerte. Das Zeitintervall stellt innerhalb von 24 Stunden keinen Einflussfaktor dar.

Abstract

Background: Automated infarct quantification methods are already established in ischemic stroke diagnostics. Algorithms use threshold values of the apparent diffusion coefficient (ADC) to delineate the infarct core in diffusion-weighted imaging (DWI). Only a few independent studies have examined differences to the previous standard method of examiner-dependent manual delineation. Factors influencing the supposedly more objective method remain unknown.

Methods: Using image data from the 1000Plus study conducted from 2008 to 2013 (clinicaltrials.org NCT00715533), an experimental retrospective analysis of ADC threshold-based lesion segmentation was performed. For this purpose, a segmentation algorithm was developed and tested on a heterogeneous group of 108 ischemic stroke patients using a standard ADC threshold of $\leq 620 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$. Manual delineation of the DWI lesion by experienced neuroradiologists served as ground truth. Resulting segmentations were analyzed. In receiver operating characteristics (ROC) analysis, optimal ADC thresholds for DWI lesion delineation were identified in the present patient cohort. Multiple linear regression models were used to analyze factors influencing the performance of the algorithm as well as the diagnostic capabilities of ADC thresholds identified in the ROC analysis. The time course of the ADC values within the DWI lesion was recorded.

Results: Automated segmented DWI lesions had significantly lower volumes (mean difference: -4.9 ml) and ADC values (mean difference: $-186 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$) compared to the manual standard method. The median Dice coefficient was 0.43 (IQR 0.20 - 0.64). Factors influencing the spatial agreement of the developed segmentation algorithm were the ADC values within the DWI lesion ($\beta = -0.65$, $p < .01$) and the unaffected brain parenchyma ($\beta = 0.17$, $p < .01$). DWI lesion volume ($\beta = 0.55$, $p < .01$) correlated positively with the Dice coefficient. The optimal ADC threshold determined by pooled ROC analysis in the present cohort was $693 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ (sensitivity 63%, specificity 75%). Optimal individual curves showed ADC thresholds with an interquartile range of $\leq 634 - 735 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$. In the regression model, the ADC value within the DWI lesion ($\beta = -0.9$, $p < .01$) and the brain parenchyma ($\beta = 0.29$, $p < .01$) were influential factors on the diagnostic benefit of optimal individual ADC thresholds. There was no relevant influence of the time interval (0

- 24 hours) on the mean ADC values within the DWI lesion or the performance of ADC thresholds. An ADC increase within the DWI lesion was detected between day 3 and 7.

Conclusion: The application of restrictive ADC thresholds leads to significantly lower lesion volumes compared to the standard method. Lesion as well as patient specific factors influence the performance of the applied ADC thresholds. However, the time of symptom onset to imaging within 24 hours is not considered an influential factor.

1 Einleitung

Das Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der diagnostischen Wertigkeit von ADC-Grenzwertbasierenden, automatisierten Segmentierungen ischämischer DWI-Läsionen im Vergleich zu herkömmlichen manuellen Methoden in der MRT-Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls.

1.1.1 Schlaganfall als Überbegriff

Eine einheitliche Definition des Begriffes „Schlaganfall“ ist in Anbetracht der ständigen Weiterentwicklung des Feldes herausfordernd und als Überbegriff diverser akut einsetzender fokalneurologischer Defizite zu sehen. Erstbeschreibungen gehen auf Hippokrates zurück, welcher bereits im 5. Jahrhundert vor Christus den Begriff „Apoplexia“ (altgriechisch für „Schlag“) verwendete und dieser im Verlauf Einzug in die europäische Medizin erhielt. Es bleibt jedoch nicht abschließend geklärt, ob die Semantik der Hippokratischen Schule möglicherweise schon differenzierter war und die „Apoplexie“ lediglich einen Überbegriff darstellte (1). Dennoch zeigen Überlieferungen die bereits früh erkannte Relevanz des Krankheitsbildes. Eine moderne Auslegung des Begriffes beschreibt akut einsetzende fokalneurologische Defizite, welche durch Ischämie oder Hämorrhagie ausgelöst werden und in Abgrenzung zur transitorischen ischämischen Attacke (TIA) für mindestens 24 Stunden beziehungsweise bis zum Tode anhalten oder morphologische Nachweise symptomrelevanter Infarzierung oder Blutung erbracht werden (2).

1.1.2 Epidemiologie

In der vom Robert Koch-Institut (RKI) im Jahre 2014/2015 durchgeführten Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) konnte gezeigt werden, dass die 1-Jahresprävalenz von Schlaganfällen sowie anhaltender Beschwerden im Rahmen eines stattgehabten Schlaganfalls bei Erwachsenen in Deutschland bei 1,6 % lag (3). Eine Zahl, welche in der Gruppe der über 75-Jährigen fast auf das 4-fache ansteigt. In den Vereinigten Staaten von Amerika ist der Schlaganfall die vierthäufigste Todesursache und der häufigste Grund einer erworbenen Behinderung im Erwachsenenalter (4). In Anbetracht der demographischen Entwicklungen in den meisten Industrieländern kann zudem von steigenden Inzidenzen in der Zukunft ausgegangen werden.

1.2.1 Ischämischer Schlaganfall

Differenzierungen verschiedener Subtypen des Schlaganfalls können insbesondere hinsichtlich der beobachteten klinischen Syndrome – meist nach betroffenem Versorgungsgebiet – als auch nach pathologischen Gesichtspunkten vorgenommen werden. Vor allem die pathologische Unterscheidung zeigt sich hierbei entscheidend für die Therapieauswahl. Hinsichtlich der Pathologie liegt in Abgrenzung zur intrazerebralen Blutung und Subarachnoidalblutung in etwa 87% der Fälle ein ischämischer Schlaganfall vor (5). Ätiologisch liegt eine Gewebsminderperfusion vor, ausgelöst durch eine Embolie häufig kardialen Ursprungs oder durch Dysfunktion der zuführenden Gefäße bei zugrundeliegender Makro- oder Mikroangiopathie. Weiter existieren Klassifikationssysteme wie ASCOD (A: atherosclerosis; S: small-vessel disease; C: cardiac pathology; O: other causes) um die Ursachenbestimmung zu operationalisieren (6).

1.2.2 Akutdiagnostik

Um akut aufgetretene sensomotorische Defizite zu identifizieren, werden standardisierte Protokolle wie der Face-Arm-Speech-Test (FAST) insbesondere im prä- und frühhospitalen Screening empfohlen (7). Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) dient weiter zur standardisierten neurologischen Untersuchung und Erfassung des Schweregrades der Ausfälle. Die Ergebnisse in der körperlichen Untersuchung wie auch die vorliegenden Symptome können bereits suggestiv für einen Schlaganfallsubtyp sein, dennoch lassen sich Hämorrhagie und Ischämie anhand dessen nicht zuverlässig unterscheiden. Auch Schlaganfall-Imitatoren („stroke mimics“) wie epileptische Anfälle, Migränen mit Aura, Hypo- und Hyperglykämien, hypertensive Notfälle sowie weitere Krankheitsbilder, welche teilweise mit fokalneurologischen Ausfällen imponieren können, bedürfen initial – so weit zeitlich vertretbar – weiterer Ausschlussdiagnostik. Eine Bildgebung sollte anschließend rasch angestrebt werden. Als Goldstandard zum Ausschluss intrakranieller Blutungen und damit hinreichender Sicherung der Verdachtsdiagnose ischämischer Schlaganfall gilt weiter die native kraniale Computertomographie (NCCT), dennoch ist die Magnetresonanztomographie (MRT) mindestens gleichwertig und bietet auch ohne Kontrastmittelgabe bereits eine erweiterte Parenchymdiagnostik (8). Standardgemäß wird außerhalb des Lysezeitfensters von 4,5 Stunden eine erweiterte Diag-

nostik mittels CT-Perfusion (CTP) oder MRT empfohlen. In jedem Fall gilt es, die Therapiemöglichkeiten nach Ausschluss von Kontraindikationen in Anbetracht des klinischen Bildes zu evaluieren und dahingehend die geeignete Bildgebung auszuwählen (9).

1.2.3 Akuttherapie

Den meisten akuten Minderperfusionsen liegt eine Obstruktion zuführender Gefäße zugrunde, woraus sich therapeutische Strategien zur Reperfusion ergeben. Neben internistischer Standardtherapie werden in geeigneten Patienten intravenöse Thrombolyse mit rtPA (0,9mg/kg/kg) und endovaskuläre Verfahren eingesetzt. Die Patientenselektion erfolgt hierbei einerseits nach zurückliegender Zeit des Symptombeginnes als auch nach gewebsbasierenden Charakteristika, welche in CTP- oder MRT-Bildgebung erhoben werden. Eine systemische Lyse mit intravenös applizierter Alteplase ist in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn in Abwesenheit von Kontraindikationen indiziert. Im 4,5 bis 9 Stunden Zeitfenster ist eine Lysetherapie bei dargestellter Penumbra in der MRT oder CTP möglich. Die mechanische Rekanalisation wird bei klinisch relevanten Defiziten in einem Zeitfenster von 6 Stunden für große arterielle Verschlüsse (LVO) im vorderen Kreislauf empfohlen (10). Zusätzlich kann eine Thrombektomie oder auch systemische Lysetherapie auch außerhalb genannter Zeiträume sowie bei Schlaganfällen unklaren Zeitalters anhand erweiterter Parenchymbildgebung (MRT oder CTP) bei Nachweis von möglicherweise rettbarem Gewebe bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn erfolgen (9).

1.2.4 Stellenwert der MRT-Bildgebung in der Therapieauswahl

Die Etablierung der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung (DWI) hat zu großen Fortschritten in der nicht invasiven Ischämiediagnostik geführt. Das Penumbra-Konzept (siehe 3.1) sowie genannte Zeitfenster therapeutischer Interventionen wurden insbesondere in wegweisenden klinischen Studien mittels MRT-Bildgebungen untersucht und definiert (11). In der MRT kann mittels DWI-Gewichtung und Perfusionsparameter-Karten („perfusionsgewichtet“=PWI) die sogenannte Penumbra als PWI/DWI-Mismatch dargestellt und quantifiziert werden. Auch sind im Verlauf detaillierte Aussagen über den Erfolg rekanalisierender Therapien möglich. Das Alter des Infarktes bei unklarem Zeitfenster und Differentialdiagnosen können mittels weiterer nicht diffusionsgewichteter Sequenzen abge-

klärt werden (12). In den aktuellen Leitlinien werden CTP und MRT-Bildgebung als gleichwertig für die Akuttherapieauswahl angesehen, beide Modalitäten sind in Anbetracht der hohen Relevanz der Patientenselektion in der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls essentiell (9). Hinsichtlich früher Infarktdiagnostik ist die MRT der CTP überlegen (13).

1.3.1 Das Penumbra-Konzept

Eine frühe Definition der Penumbra wurde durch Astrup, Siesjö und Symon im Jahre 1981 formuliert: *“The condition of the ischemic brain with flow between the 2 thresholds — the upper threshold of electrical failure and the lower of energy failure and ionpump failure — can be described by electrical silence with normal or only slightly elevated extracellular potassium concentration.”* (14). Übersetzt wird eine ischämische Region mit reduziertem zerebralem Blutfluss (CBF) beschrieben, welche bereits eingeschränkte elektrische Potenziale aufweist, jedoch aufgrund von Restperfusion weiterhin Membranpotentiale aufrechterhalten kann. Daraus resultiert ein reversibler Funktionsausfall des betroffenen Gewebes. Vormalig konnte die Arbeitsgruppe um Astrup zeigen, dass im Tierversuch bei Okklusion der Arteria cerebri media (MCA) in Abhängigkeit vom verbliebenen CBF zunächst die zellulären elektrophysiologischen Prozesse eingeschränkt werden und es graduell erst in der Endstrecke der Ischämie zum Zusammenbrechen des Membranpotentials und zur Zellyse kommt (15). Im weiteren Verlauf konnte mittels funktioneller Bildgebung wie der Positronenemissionstomographie (PET) in detaillierten räumlichen Aufnahmen von verwendeten Surrogatmarkern für ischämische Prozesse eine dynamische Entwicklung der Penumbra nachgewiesen werden. Schematisch breitet sich die ischämiebedingte Schädigung in einem hypoperfundierten Gebiet von einem zentralen Infarktkern über einen Zeitraum von 24 Stunden progressiv in die Randzonen der Penumbra aus (16). Bestrebungen CBF-Schwellenwerte in der PET festzulegen, um die Penumbra zu lokalisieren und gegenüber dem Infarktkern abzugrenzen, folgten rasch (17). Nach Translation der Ergebnisse in die klinische Praxis mit großer Relevanz für die Etablierung von rekanalisierenden Therapien ist heute das Penumbra-Konzept und folglich die Differenzierung von möglicherweise durch Reperfusion rettbarem Gewebe weiter Fokus bildgebender Verfahren (v.a. MRT und CTP) in der akuten Schlaganfalldiagnostik. Rezente Fortschritte in der Etablierung rekanalisierender Therapien bis zu 24

Stunden nach Symptombeginn haben weiter gezeigt, dass das Penumbra-Konzept in die klinische Anwendung translatiert werden konnte (18).

1.3.2 Diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung in der Diagnostik

Diffusionsgewichtete MRT-Sequenzen werden, meist mittels der Echo-Planar-Bildgebung (EPI), seit 1998 in der klinischen Routine verwendet. Initial wird ein T2-gewichtetes Bild erzeugt und anschließend mit Diffusionsinformationen attenuiert. Hierzu wird initial ein sogenannter b-Faktor (b-value) von $b=0$ gewählt (der b-Wert gibt den Grad der Diffusionsgewichtung an), welches in einem hauptsächlich T2-gewichteten b_0 -Bild resultiert. Bei höheren b-Werten wird nach erfolgtem Radiofrequenzanregungsimpuls und nach einem erneuten 180° -Grad-Radiofrequenzimpuls ein Gradientenfeld angelegt. Sich stark bewegende Protonen verlieren entlang des Gradienten die initiale „In-Phase“-Signalphase schneller und in anderem Maße als stationäre Protonen. Nach zweitem Anlegen des Gradientenfeldes präzessieren stationäre Spins wieder vermehrt „In-Phase“ während sich bewegende Protonen noch mehr „Out-of-Phase“ präzessieren. Die Gradienten werden mindestens in den 3-Achsen x, y und z angewandt, um eine isotrope Messung zu erzielen. In der Praxis werden meist 3 bis 6 Richtungen gemessen. Es resultiert ein Bild mit hohem b-Wert, welches die Diffusionsinformation in allen Richtungen integriert und je nach Diffusionseigenschaften des gemessenen Gewebes eine Signalabschwächung aufweist sowie T2-gewichtete Informationen enthält. Der scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC = apparent diffusion coefficient) ist ein Messwert, der sich aus DWI-Aufnahmen unterschiedlicher b-Werte errechnen lässt. Dieser Wert ist unabhängig von der Feldstärke des MRT-Gerätes und ermöglicht einen Vergleich zwischen Untersuchungen (longitudinal und transversal). Der ADC wird in mm^2/s angegeben. Üblich ist es, Messungen bei $b=0$ und $b=1000$ im Verhältnis 1:5 oder 1:6 zu akquirieren, um einen möglichst exakten ADC-Wert zu erhalten (19). Bei der Interpretation der Ergebnisse wird die Brownsche Bewegung berücksichtigt. Protonen bewegen sich im Wasser in alle Richtungen frei nach der Diffusionskonstante (isotrop). Bei Diffusionsbarrieren kann eine gerichtete, anisotrope Diffusion resultieren oder auch eine Restriktion in alle Richtungen beobachtet werden (20). Beim ischämischen Schlaganfall kommt es pathophysiologisch zu einer akuten Ischämie des Gewebes mit Versagen der Natrium-Kalium-ATPase und konsekutivem zytotoxischem Ödem, welches die gemessene Diffusion durch mehr intrazelluläre Flüssigkeit einschränkt. Im Tierversuch konnte eine Diffusionsrestriktion bereits 5 Minuten nach

Arterienokklusion nachgewiesen werden (21). Auch besteht Evidenz, dass Ischämie assoziierte metabolische Parameter mit niedrigen ADC-Werten korrelieren (22). Eine zeitabhängige Veränderung des ADC-Wertes wird in der Literatur beschrieben, nach initial überwiegend zytotoxischen Ödem kommt es im Verlauf über den Verlauf einiger Tage zur Pseudonormalisierung bei begleitendem zunehmenden extrazellulären Ödem und Zelllyse (23). Aktuell wird in der Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls die diffusionsgewichtete MRT eingesetzt, um früh akute Gewebischämien zu identifizieren und quantifizieren.

1.3.3 Der Infarktkern in der DWI

Während retrospektive Untersuchungen eindeutig einen stattgehabten Infarkt stratifizieren können, sind in der klinisch verfügbaren Akutdiagnostik nur Surrogatmarker einsetzbar. Während weiter keine einheitliche Definition des ischämischen Infarktkernes in der DWI existiert, wurde die DWI-Läsion anfangs als hinreichendes Korrelat irreversibel Ischämie geschädigten Gewebes angesehen (24). Dennoch konnte in Studien vereinzelt eine Reversibilität von DWI-Läsionen gezeigt werden (25). Eine Arbeitsdefinition ist, dass die DWI-Läsion ein Areal darstellt, welches mit einer hohen Wahrscheinlichkeit schon infarziert ist oder unabhängig von therapeutischen Maßnahmen noch infarzieren wird (26). Bei weiterhin fehlendem Goldstandard und in der klinischen Routine untersucherabhängigen visuellen Beurteilungen der DWI-Läsion wurden auch zunehmend ADC-Werte als mögliche objektive, akquirierungsunabhängige Grenzwerte für einen irreversiblen Infarktkern untersucht (27). In der klinischen Routine werden weiter sowohl visuell erfasste DWI-Läsionen als auch ADC-grenzwertbasierte, meist automatisierte Bestimmungen als Surrogatmarker für den Infarktkern verwendet. In der Literatur besteht jedoch teilweise weiter Uneinigkeit über die Güte der angewandten Parameter, dennoch wird die DWI-Läsion – auch mangels Alternativen – als beste Einschätzung des ischämischen Kerns in der klinischen Routine angesehen (27,28).

1.3.4 PWI/DWI-Mismatch als Abbildung der Penumbra

Um die Darstellung von durch Reperfusion rettbarem Gewebe klinisch umzusetzen, wurden Mismatch-Strategien entwickelt. Insbesondere das MRT-basierte Perfusion-Diffusion-Mismatch-Konzept ist in viele Multicenterstudien integriert worden und hat maßgeblich zu einer Gewebestatus zentrierten Therapie beigetragen. Im Gegensatz zur DWI mit

dem Ziel, potenziell irreversibel ischämie geschädigtes Gewebe zu identifizieren, wird die Perfusionsbildgebung (PWI) eingesetzt, um eine Minderperfusion nachzuweisen. In der zerebralen Bildgebung wird insbesondere die „dynamic susceptibility contrast MRI“ (DSC-MRI) eingesetzt. Hierbei wird der T2*-Signalabfall während der Gewebspassage eines Kontrastmittelbolus gemessen (29). Als Marker für Minderperfusion und zur Darstellung der Penumbra wird in der klinischen Routine meist der PWI-Parameter „Zeit zum Maximum“ (Tmax) verwendet, welcher die Latenz zwischen Kontrastmittelbolus in der großen arteriellen Zirkulation und im Parenchym angibt. Eine robuste Differenzierung zwischen Oligämie und Penumbra erscheint anhand dessen möglich (30). In Zusammenschau von Informationen aus PWI und DWI kann nun die Penumbra berechnet werden.

1.3.5 Segmentierungsalgorithmen zur automatisierten Mismatch Berechnung

Trotz großer Fortschritte in der Evaluierung von Grenzwerten für quantitative Marker in PWI und DWI bleibt die MRT-Bildgebung untersucherabhängig und bei exakter Volumensmessung zeitintensiv. Die Interrater-Variabilität wird als gut bis ausreichend angesehen (24). Früh wurden Softwarelösungen evaluiert, um mittels automatischer Nachbearbeitung von PWI- und DWI-Daten eine standardisierte Berechnung des PWI/DWI-Mismatch vornehmen zu können sowie geräte- und zentrumsübergreifend vergleichen zu können. In den Multicenterstudien DEFUSE und EPITHET, welche die prognostische Bedeutung des PWI/DWI-Mismatch-Konzeptes eindrücklich belegen konnten, wurden bereits semi-automatisierte Methoden zur Penumbrabestimmung eingesetzt (31,32). PWI-Maps wurden in beiden Studien mit Algorithmen erstellt, welche für die Mismatchbestimmung einen Tmax-Grenzwert von >2 beziehungsweise ≥ 2 Sekunden verwendeten, jedoch auf manuelle Artefaktentfernung und Definierung von arterieller Inputfraktion (AIF) angewiesen waren. DWI-Läsionen wurden entweder semiautomatisiert abgegrenzt (DEFUSE) oder ein Mittelwert aus zwei manuellen Segmentationen gebildet (EPITHET). Im Verlauf wurde eine vollautomatisierte MRT-Analyse-Software (RAPID) vorgestellt, welche initial anhand von Bilddaten genannter Studien validiert wurde. Insbesondere hinsichtlich der automatisierten DWI-Läsionserkennung wurde nun eine Methode mit Anwendung eines ADC-Grenzwertes in Verbindung mit einem zusätzlichen relativen Grenzwert für das b1000-Bild vorgestellt (33). Heute sind kommerzielle Algorithmen zur MRT-basierten automatisierten Läsionssegmentierung weit verbreitet und werden sowohl in der klinischen Rou-

tine als auch in Studien eingesetzt. Die aktuelle kommerziell erhältliche Version von RAPID® (iSchemaView) ist der am häufigsten verwendete Algorithmus, welcher auf absoluten Grenzwerten für die Erfassung der Perfusionsmap ($T_{max} > 6$ Sekunden) und ischämischen Kernläsion ($ADC \leq 620 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$) basiert (34). Nicht zuletzt haben aktuelle Fortschritte in der Patientenselektion für Reperfusionstherapien in durchgeführten Multizenterstudien wie DAWN, DEFUSE 3 und EXTEND, welche RAPID® (iSchemaView) zur Therapieauswahl verwendeten, dazu beigetragen (35–37). Konsekutiv haben Parameter aus der automatisierten Penumbrabildgebung Einzug in die aktuellen Leitlinien gefunden (9,38).

1.3.6 Softwarearchitektur DWI-Läsionssegmentierungsalgorithmen

Neben RAPID® (iSchemaView) verwenden auch Hersteller anderer Produkte wie Olea Sphere® (Olea Medical) prädefinierte oder vom Benutzer einstellbare absolute ADC-Grenzwerte, um die DWI-Läsion – oder auch ischämischen Kern – automatisch abzugrenzen (38–40). Während kein öffentlicher Zugriff auf aktuelle Softwarecodes genannter Produkte besteht, sind in zurückliegenden Studien Hinweise auf die morphologische Bildverarbeitung zu finden. In einer frühen Publikation zur automatischen MRT-Analysesoftware „RAPID“ – Vorläufer aktueller Versionen von RAPID® (iSchemaView) – wird zur Segmentierung der DWI-Läsion ein dreistufiger Prozess beschrieben. Initial wird auf die DWI-Bilddaten ein absoluter ADC-Grenzwert angewendet ($< 615 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$), gefolgt von einem empirisch berechneten relativen Grenzwert in $b1000$ - und als exponentiell-attenuiert beschriebenen Bildern. Zur Reduzierung von Artefakten wird die morphologische Öffnung (Opening) mittels eines strukturierenden Elements verwendet. Die finale Segmentierung erfolgte anhand absoluten und relativen Grenzwerts (Textbox 1, 33). Das aktuelle Softwareprodukt verwendet einen absoluten ADC-Grenzwert von $\leq 620 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$, die genaue Architektur des Algorithmus bleibt unklar (38). Für die kommerzielle Softwareplattform Olea Sphere® (Olea Medical) sind in der DWI-Analyse gemäß Nutzerhandbuch individuell adjustierbare ADC-Grenzwerte vorgesehen, eine Hintergrundsegmentation zur Geräuschreduktion wird nicht näher beschrieben (41). Es ist davon auszugehen, dass insbesondere Methoden zur Artefaktreduktion einen hohen Stellenwert in der automatisierten Segmentierung haben. Für einen nicht-kommerziellen Machine-Learning-Algorithmus (ATLAS) zur automatisierten Segmentierung von DWI-Läsionen werden zur Artefaktreduktion die morphologischen Operationen Glättung mittels Gauß-Filter

(smoothing), Normalisierung (normalization) und Spiegelung zur Integration kontralateraler Bildinformationen genutzt (42).

1.3.7 ADC-Grenzwert basierende automatische Segmentierung des Infarktkerns

Die ersten angewandten ADC-Grenzwerte wurden retrospektiv anhand Bilddaten großer Multicenterstudien validiert. Der zitierte Wert von $ADC < 615 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ in der ersten Veröffentlichung von RAPID zeigte je nach Kohorte unterschiedliche Übereinstimmung mit zuvor erfolgten Quantifizierungen. Angewandt auf Daten der DEFUSE und der EPITHET Studie zeigten sich eine hohe Korrelation von automatischen und manuellen Segmentationen ($R^2=0.87$ und $R^2=0.84$), jedoch waren die mittleren absoluten identifizierten Volumina um jeweils 22% (DEFUSE) und 39% (EPITHET) kleiner (33). Im Verlauf wurden Anstrengungen unternommen weitere Grenzwerte zu identifizieren und die DWI-Läsion genauer zu definieren. In einer weiteren retrospektiven Studie anhand von DEFUSE Bilddaten, durchgeführt von Purushotham et al. im Jahr 2013, wurden durch Korrelationen von initialen ADC-Werten in der Akutbildgebung und finalen, FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) demarkierten Infarkten ADC-Grenzwerte evaluiert. Es konnte ein ADC-Wert von $\leq 620 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ (Sensitivität 69%, Spezifität 78%) zur Unterscheidung zwischen Gewebe innerhalb der DWI-Läsion, welches infarziert und in der FLAIR nachgewiesen werden kann (sogenannter „ischemic core“), und DWI-positiven, jedoch im Verlauf reversiblen, nicht FLAIR-demarkierten Regionen („noncore“) ermittelt werden. Der Schwellenwert wurde anhand von 14 Patienten volumetrisch verifiziert, wobei die manuell abgegrenzte DWI-Läsion als Grundlage diente (43). Es kann davon ausgegangen werden, dass daraufhin der propagierte ADC-Grenzwert in automatische Segmentierungsalgorithmen implementiert wurde. Während im Voxelvergleich die DWI-Läsion FLAIR-kontrolliert weiter in irreversibel und reversibel stratifiziert wurde, welches die prognostische Wertigkeit der initialen DWI-Bildgebung erhöhen sollte, gibt es weiterhin keine allgemeine Definition des Infarktkernes in der DWI oder des „ischemic core“ (26). Auch wurde der Grenzwert im Anschluss nur anhand von „kompletten“ DWI-Läsionen verifiziert, was darauf schließen lässt, dass das Ziel der Segmentierung weiter – soweit möglich – kongruent zu manuellen Segmentierungen sein soll. Obwohl der ADC-Grenzwert bereits in vielen Multicenterstudien angewandt und die Verbesserung der Patientenselektion bewiesen wurde, sind die zugrunde liegenden Annahmen noch nicht ausreichend von unabhängiger Seite überprüft worden. Der verwendete Schwellenwert wurde anhand einer

kleinen Stichprobe ermittelt und nur volumetrisch im Vergleich zu manuellen DWI-Läsionen verifiziert, wobei eine detaillierte räumliche Analyse fehlte (43). Weiterhin verwenden viele aktuellen Studien mit dem Ziel neue, häufig KI-basierende Software zur automatischen Segmentation des Infarktareals zu entwickeln, ADC-Grenzwert basierende Segmentierungsalgorithmen als Benchmark. Auffällig ist, dass als *Ground Truth* bevorzugt weiterhin die gesamte DWI-Läsion verwendet wird und die weitere Stratifizierung der DWI-Läsion in „core“ und „noncore“ nicht verfolgt wird (44–46).

1.3.8 Arbeitshypothesen

Nach unserem derzeitigen Wissensstand ist der aktuell weitläufig angewandte ADC-Grenzwert von $\leq 620 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ daher nur unzureichend in unabhängigen Studien mit suffizienter Fallzahl untersucht und mit herkömmlichen Methoden verglichen worden. In dieser Arbeit werden daher folgende Hypothesen untersucht:

- Das jeweilige Patientenalter und das Alter des Infarktes beeinflussen den ADC-Grenzwert der Infarkt und Penumbra unterscheidet.
- Geringe Infarktvolumina können mittels automatisierten, ADC-Grenzwert basierenden Segmentierungsmethoden nicht verlässlich erkannt werden.

Zur Beantwortung haben wir in dieser Studie die Eigenschaften eines ADC-Grenzwertes für die Abgrenzung von DWI-Läsionen sowie die Distribution von ADC-Werten in ischämischen Läsionen eingehend analysiert. Zu diesem Zweck haben wir einen auf ADC-Grenzwerte basierenden Algorithmus zur Segmentierung von Läsionen entwickelt und mit der manuellen Abgrenzung von DWI-Läsionen – weiterhin verwendet als *Ground Truth* und etablierter Surrogatmarker für den ischämischen Kern – in einer großen ischämischen Schlaganfallkohorte verglichen. Teilergebnisse dieser Studie wurden bereits veröffentlicht (47). In der vorliegenden Arbeit werden zusätzlich neue Ergebnisse bezüglich der longitudinalen Entwicklung von ADC-Werten innerhalb ischämischer Läsionen sowie detaillierte, neue Analysen von Einflussfaktoren auf automatisierte, ADC-Grenzwert basierende Segmentierungsmethoden vorgestellt.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Die retrospektive experimentelle Studie zur Evaluation der diagnostischen Wertigkeit von ADC-Grenzwert basierenden automatischen Segmentationen von DWI-Läsionen wurde anhand von Bilddaten der 1000Plus-Studie durchgeführt (clinicaltrials.org NCT00715533). Diese vom Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin vom September 2008 bis Juni 2013 durchgeführte prospektive Single-Center-Studie erfasste MRT-Daten von 1472 Patienten, die mit der klinischen Diagnose eines akuten zerebrovaskulären Ereignisses in die Notaufnahme eingeliefert wurden (48). Eine primäre MRT-Bildgebung wurde bei allen Patienten, welche keine Kontraindikation für die Modalität aufwiesen, volljährig waren und innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn untersucht werden konnten, angestrebt. Verlaufsbildgebungen waren an Tag 2 und Tag 5–7 vorgesehen. Das Studiendesign wurde vom Institutional Review Board der Charité-Universitätsmedizin, Berlin, genehmigt (EA4/026/08). Von allen Patienten wurde initial oder im Verlauf eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. In der vorliegenden Subgruppenstudie erhobene Ergebnisse wurden zum Teil bereits in einer Fachzeitschrift nach Peer-Review veröffentlicht (47).

2.2 Inklusionskriterien

Eine Gruppe von 126 Patienten wurde für eine experimentelle, retrospektive Analyse der diffusionsgewichteten Bilddaten ausgewählt (siehe Abbildung 1). Die Einschlusskriterien sind: verfügbare DWI-Daten (b_0 , b_{1000} und ADC-Map), kein Gefäßverschluss an Tag 2 sowie bekannter Zeitpunkt des Symptombeginns. Nach Ausschluss von 18 Teilnehmern nach der Datenverarbeitung konnten 108 Datensätze für die weitere Analyse verwendet werden. Es resultierten eine Gruppe mit Gefäßverschluss an Tag 1 und erfolgreicher Rekanalisation innerhalb von 24 Stunden sowie eine weitere Kohorte ohne evidenten Gefäßverschluss an Tag 1. Die Patientenselektion sollte sicherstellen, dass keine progrediente Infarzierung durch persistierende Gefäßokklusion erfolgt. Die Inklusionskriterien wurden zum Teil analog zu anderen ADC-Grenzwert evaluierenden Studien ausgewählt (43). Für longitudinale Analysen mussten in einzelnen Fällen inkomplette Datensätze mangels Verlaufsuntersuchungen oder fehlender Bilddaten exkludiert werden.

Einschlusskriterien*Ausschlussgrund***Gefäßverschluss Tag 1**

- Nicht eindeutig bestimmbar (5)
- Nicht untersucht (88)

Gefäßverschluss Tag 2

- Ja (367)
- Nicht untersucht (390)

Größe DWI-Läsion

- ≤ 3 ml (335)
- Nicht untersucht (57)

Zeit des Symptombeginns

- Unklar (4)

Datenverarbeitung

- Kein Infarkt abgrenzbar (1)
- Fehlende Patientendaten (2)
- Fehlerhafte Koregistrierung (11)
- Andere Ursachen (4)

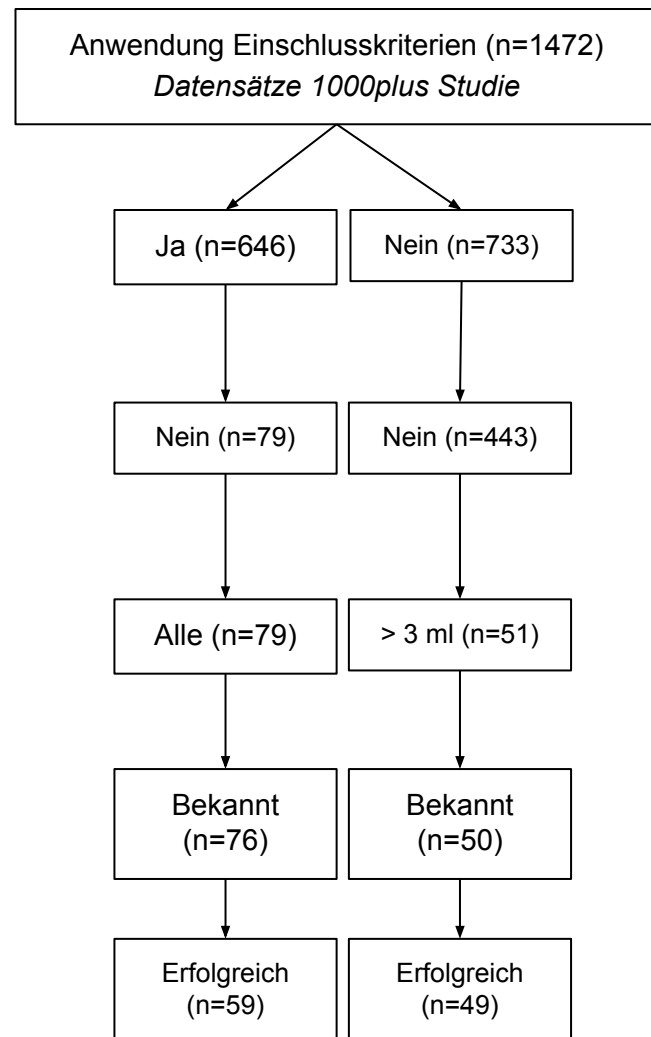


Abbildung 1: Flussdiagramm Einschlusskriterien. Adaptiert nach Gosch et al. (45).

2.3 Bildgebung

Die gesamte Bildgebung wurde mit einem 3 Tesla MRT (Tim Trio; Siemens AG, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Für die diffusionsgewichtete Bildgebung wurde eine Spin-Echo-Echoplanar-Bildsequenz mit einem b-Wert von 1000 sec/mm² verwendet (TR/TE = 7600/93ms, Matrix = 192 × 192, Sichtfeld = 230 mm, Schichtdicke = 2,5 mm, Abstand = 0 mm, Schichten = 50, Aufnahmezeit = 02:11 min). Das MRT-Protokoll der 1000Plus-Studie umfasste darüber hinaus T2*-gewichtete, time-of-flight magnetic resonance angiography (TOF-MRA) und fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) Sequenzen. Auch

perfusion-weighted imaging (PWI) wurde durchgeführt (48). Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden relativ zum Zeitpunkt des Auftretens der Schlaganfallsymptome (TOO) an Tag 1 (innerhalb von 24 Stunden) und Tag 2 (24–48 Stunden) untersucht. In 78 Fällen lagen Verlaufsbildgebungsdaten vor, welche im Mittel am 5. Tag nach der initialen Aufnahme erhoben wurden (Bereich: Tag 3–7, Mittelwert 4,8 Tage).

2.4 Bildverarbeitung

Ziel der standardisierten Bildverarbeitung war es einen einheitlichen Bilddatenstandard zu generieren, welcher die Anwendung automatisierter Segmentierungsalgorithmen zulässt und intersubjektive Vergleiche erlaubt. Hierzu wurden Unix-Shell-Skripte entwickelt, welche überwiegend in C++ und TCL geschriebene Software zur Bildverarbeitung und Analyse aus der FMRIB Software Library (FSL) und der Advanced Normalization Tools Open Source Library (ANTs) ausführten (49,50). Primärer Input waren die durch den 3T-MR-Tomographen generierten Bilddaten im DICOM-Format. Zunächst wurden alle Bilder unter Verwendung von *FSLutils* (FSL) in das NIFTI-Format umgewandelt (51,52). Anschließend wurde eine Gehirnsegmentierung zur Bestimmung der Organgrenzen in b0-, b1000- und ADC-Map-Bildern mit dem *Brain Extraction Tool* (FSL) durchgeführt. Hierbei wurde ein Schwellenwert von 0,2 für die fraktionierte Intensität gewählt (53). Resultierende segmentierte b0-Bilder wurden mittels dreidimensionaler diffeomorpher symmetrischer Normalisierung durch das Softwaretool *antsRegistrationSyNQuick* (ANTs) in einen 2mm-Isovoxel-Standardraum (MNI152) übertragen (Koregistrierung) (49,54–57). Die koregistrierten Bilder wurden visuell überprüft, und nicht zufriedenstellende Ergebnisse wurden ausgeschlossen. Gütekriterien stellten hierbei die Abwesenheit deutlicher Bildverzerrungen sowie den Erhalt der Ventrikelarchitektur dar. Die aus der Koregistrierung resultierenden Transformationsmatrizen wurden für die noch ausstehende lineare Übertragung der ADC-Map- und b1000-Bilder in den MNI152-2mm-Isovoxel-Standardraum verwendet (49,54–57). Hierzu kam das Softwaretool *antsApplyTransforms* (ANTs) zum Einsatz (49). Eine Gewebesegmentierung von Liquor (CSF) und Hirnparenchym wurde auf b0-Bildern mit dem *FMRIB's Automated Segmentation Tool* (FSL) durchgeführt (58).

2.5 Ground Truth

Die ischämischen DWI-Läsionen, welche in der Akutsituation als Surrogatmarker für den Infarktkern dienen, wurden von erfahrenen Neuroradiologen (JF, KV, IG, RG) auf b1000-Bildern unter Beachtung der ADC-Map und der klinischen Informationen über den Patienten visuell abgegrenzt und mittels des DICOM-Viewers MRlcro und dessen 3D Painting Tools annotiert (59,60). Die identifizierten Regions of Interest (ROIs) wurden vor weiterer Analyse mit dem SPM-Softwarepaket, MATLAB und MRlcro in das NIFTI-Format konvertiert (60–63). Anschließend erfolgte die nichtlineare Transformierung der ROIs in den MNI152-Standardraum mithilfe von *antsApplyTransforms* (ANTs) (49,54–57). Die DWI-Expertenläsion stellte den *Ground Truth* für die automatisierte Segmentierung dar.

2.6 Input Segmentierungsalgorithmus und Datenanalyse

Für den automatisierten Läsionssegmentierungsalgorithmus und in der Extraktion von numerischen Bildinformationen wurden für alle Diffusionsbildgebungsdaten ausschließlich in den MNI152-2mm-Isovoxel-Standardraum übertragene, läsionsannotierte b0, b1000 und ADC-Map Bilder verwendet. Operationalisierte Patientencharakteristika und zeitliche Informationen wurden einer Excel-Tabelle (MS Office, Microsoft) entnommen, welche durch das Studienteam der 1000Plus-Studie erstellt wurde (48).

2.7 ADC-Grenzwert basierender Läsionssegmentierungsalgorithmus

Um eine vollautomatisierte, auf einem ADC-Grenzwert basierende Segmentierung der ischämischen Infarktkernes zu erzielen, wurde ein in der freien Unix-Shell Programmiersprache Bash (GPL-Softwarelizenz) verfasstes Skript auf Basis des Open-Source-Softwarepakets FSL entwickelt (64,65). Der Algorithmus wurde anhand von 5 Patientendatensätzen empirisch entwickelt und erst nach Fertigstellung auf den gesamten Datensatz angewendet. Ziel war es nicht einen klinisch einsetzbaren Algorithmus zu präsentieren, sondern die gängige ADC-Grenzwert-basierende Segmentierung kommerziell erhältlicher Läsionssegmentierungsalgorithmen anhand früherer Untersuchungsergebnisse konzeptionell nachzubilden und hinsichtlich der diagnostischen Eigenschaften zu untersuchen. Im Folgenden werden die Funktionsweise und die Entwicklung des Algorithmus detailliert dargelegt (siehe Abbildung 2).

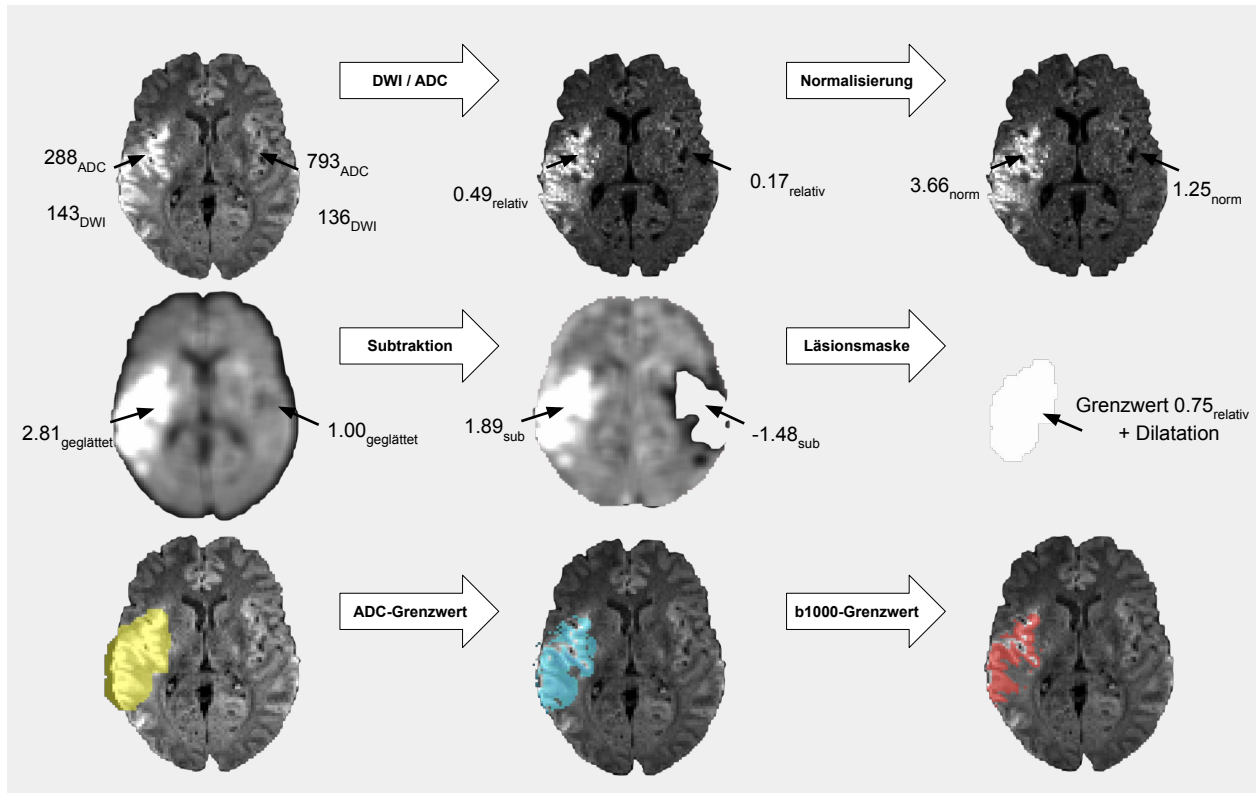


Abbildung 2: Schematische Darstellung Segmentierungsalgorithmus. Adaptiert nach Gosch et al. (45).

2.7.1 Kontrastverstärkung und Normalisierung

Initial wird eine voxeldeckungsgleiche Division des b1000-Bilds durch die Bildinformationen der ADC-Map durchgeführt. Die resultierenden relativen Voxelwerte weisen einen numerisch größeren Kontrast zwischen gesundem (b1000 und ADC-Map isointens) und möglicherweise avitalem Gewebe (b1000 hyper- und ADC-Map hypointens) auf. Um die Vergleichbarkeit zwischen Probanden und Hirnregionen zu gewährleisten, wird anschließend in jeder Schicht (slice) entlang der z-Achse eine separate erneute Division aller Voxelinformationen durch den Mittelwert aller Voxel der entsprechenden Schicht vorgenommen, welches in normalisierte Voxelwerte resultiert.

2.7.2 Glättung und Reduktion von Artefakten

Eine morphologische Glättung wird mittels eines 5x5-Gauß-Filters erzielt. Diese Faltungsmatrix verändert die Voxelintensität nach einer zweidimensionalen Gauß-Kurve in Abhängigkeit der räumlichen Voxeldistanzen. Konsekutiv werden nach Spiegelung entlang der x-Achse Bildinformationen der kontralateralen Hemisphäre vom verarbeiteten Bild subtrahiert und dadurch Artefakte reduziert. Vormalige heterogene Bildkontrasterhöhungen sind nun homogenisiert und durch Schwellenwertanwendung auf die relativen

Voxelwerte vom Bildhintergrund abgrenzbar. Anhand empirischer Testung wird ein absoluter Grenzwert von 0.75 auf die aktuellen relativen Voxelinformationen angewendet und anschließend eine räumliche Dilatation durchgeführt. Ziel ist eine resultierende primäre Läsionsmaske, welche mit hinreichender Sensitivität den Bereich einer ADC-Map hypointensen DWI-Hyperintensität großflächig abdeckt.

2.7.3 Anwendung absoluter ADC-Grenzwert und relativer b1000-Grenzwert

Abschließend werden Bereiche der DWI-Bilder (b1000 und ADC-Map) innerhalb der erstellten primären Läsionsmaske mit ADC-Werten zwischen 200 bis einschließlich $620 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ in die abgegrenzte Infarktregion einbezogen. Um die Spezifität und Übereinstimmung mit einer Experten DWI-Läsionssegmentation zu erhöhen, werden Voxel mit b1000-Bildintensitäten unter der 95. Perzentile entfernt. Ausgabe ist eine automatisierte Segmentation der DWI-Läsion als Surrogatmarker für den ischämischen Kern im NIFTI-Format.

2.7.4 Testdaten in der Entwicklung des Algorithmus

In der Entwicklung des Algorithmus wurde ein holistischer Ansatz verfolgt. Anhand eines Testdatensatzes wurden einzelne Parameter orientierend getestet und konsekutiv angepasst. Weiter wurden bekannte Methoden zur Artefaktreduktion in die finale Version des Algorithmus integriert. Die Normalisierung mittels schichtspezifischen Mittelwerts wurde der Division durch den gesamten ADC-Mittelwert im Parenchym vorgezogen, nachdem in visuellen Betrachtungen infratentoriell generalisiert niedrigere ADC-Werte festgestellt wurden. Hierdurch wurde die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Schichten verbessert. Hinsichtlich der Glättungsoperation wurde in Anbetracht der Auswirkung auf die Gesamtleistung des Algorithmus die Einstellung des Gauß-Filters anhand von 3 Datensätzen empirisch getestet (siehe Tabelle 1). In der Erstellung der primären Läsionsmaske wurde ein artifizierlicher Grenzwert gewählt. Konzeptionell würde bei Subtraktion des gespiegelten Bildes ein Voxel normalen Hirnparenchyms einen ADC-Wert von $0 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ aufweisen. Nach empirischer Testung stellte sich dies jedoch als zu unspezifisch heraus, da bei Kalkulation mit relativen, normalisierten Werten lediglich 50% der Gesamtvoxelmenge exkludiert werden würden. Im Testdatensatz ($n = 5$) zeigte sich die prozentuale Abdeckung der manuell abgegrenzten (*Ground Truth*) DWI-Läsion bei Anwendung eines Grenzwertes von 0.75 im Median bei 97 % (IQR 97 – 99 %) welches als hinreichend

sensitiv angesehen wurde. Die Reduktion von Artefakten mittels Subtraktion eines gespiegelten Bildes wurde unter anderem für den ATLAS (Automatic Tree Learning Anomaly Segmentation) Algorithmus beschrieben (42). Nach empirischer Testung an 5 Datensätzen zeigte sich keine Unterlegenheit der Methode mit geringgradig höheren Dice-Koeffizienten (Differenz im Median: +0.025; IQR 0 – 0.06), woraufhin die Methode in der finalen Version des Algorithmus ebenfalls etabliert wurde.

Tabelle 1: Leistung verschiedener Gauß-Filtereinstellungen. Eigene Darstellung.

Gauß-Filter*	3x3	5x5	7x7	12x12
Testdatensätze	Dice-Koeffizient**			
1	0.69	0.71	0.63	0.63
2	0.65	0.66	0.66	0.66
3	0.36	0.46	0.45	0.45
* Distanzen des Gauß-Filters in Voxeln, ** <i>Ground Truth</i> ist die manuell abgegrenzte DWI-Läsion an Tag 1, der Dice-Koeffizient dient als Leistungsparameter <i>Fettgedrucktes indiziert optimale Spezifikation.</i>				

2.8 Statistische Analyse

Operationalisierte Daten und Bildgebungsinformationen wurden initial pseudonymisiert und nach Bildverarbeitung anonymisiert verwendet. Die statistische Analyse erhobener Daten wurde in der Open-Source-Programmiersprache R mittels der Benutzeroberfläche RStudio (Version 2022.07.1 + 554, POSIT PBC) durchgeführt (66,67). Verschiedene statistische Verfahren und R-Pakete kamen hierfür zum Einsatz. Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt (68). Gepaarte (abhängige) und ungepaarte (unabhängige) T-Testungen wurden genutzt, um Unterschiede zwischen Stichproben zu bewerten. Assoziationen und Korrelationen wurden mittels Bland-Altman-Analyse und Pearson-Produkt-Moment Korrelation in den RStudio-Paketen *blandr* und *Hmisc* untersucht (69,70). Zur Regressionsanalyse wurden lineare und robuste lineare Modelle implementiert im R-Paket *robustbase* angewandt, Voraussetzungen wie lineare Bezie-

hung, Unabhängigkeit, Normalverteilung und Heteroskedastizität wurden mit den R-Paketen *lmtest*, *gvlma* und *corrplot* geprüft (71–74). Grenzwertoptimierungskurven (ROC-Kurve) zur Analyse von ADC-Grenzwerten wurden mit der Funktion *fslmaths* des FSL-Softwarepakets erhoben. Hierzu wurde eine voxelweise Analyse unter Verwendung der DWI-Läsion am ersten Tag (*Ground Truth*) und der ADC-Map des gesamten Hirnparenchyms durchgeführt. Eine zweite Analyse verwendete erneut die Tag 1 DWI-Läsion jedoch in diesem Fall eine auf die DWI-Läsion zentrierte ADC-Map des Parenchyms. Diese wurde durch Dilatation der DWI-Läsion (*Ground Truth*) mit der Funktion *fslroi* (FSL) und anschließender Anwendung als Maske auf die ADC-Map generiert (71). Die Ergebnisse der einzelnen Grenzwertoptimierungskurven wurden sowohl separat als auch gepoolt analysiert, um Mittelwerte und Extremwerte zu erfassen. Zur Beschreibung der Güte von diagnostischen Parametern wurde der Youden-Index ($J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$) verwendet. Die räumliche Übereinstimmung von Segmentationen wurde mittels des Dice-Koeffizienten (auch Sørensen-Dice-Koeffizient genannt) angegeben. Hierfür werden zwei Terme gegenübergestellt ($D = \frac{2TP}{2TP + FP + TN}$) (75). In der deskriptiven Datenanalyse wurden stets entweder Mittel- oder Medianwert und ein Maß für die Verteilung der Ergebnisse angegeben, das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert kleiner gleich 0.05 festgelegt. Die Visualisierung der Endergebnisse erfolgte mit den R-Paketen *ggplot2*, *plotly*, *hrbrthemes* und *viridis* (76–79).

2.9 Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Verwendete anonymisierte Metadatensätze sind soweit zulässig auf Nachfrage erhältlich. Skripte für den ADC-Grenzwert basierenden Läsionssegmentierungsalgorithmus (Bash-Skript) als auch für die statistische Datenanalyse (R markdown Format) sind frei zugänglich (MIT-Lizenz) (80).

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Grundlegende Merkmale der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten sind tabellarisch aufgeführt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 2: Patientencharakteristika. Adaptiert nach Gosch et al. (45).

Merkmale Patientenkollektiv	
Patienten (weiblich)	108 (♀ = 38)
Mittleres Alter in Jahren (\pm SD*)	68 (\pm 14)
Arterielle Hypertension, n (%)	77 (71%)
Diabetes mellitus, n (%)	21 (19%)
Hyperlipidämie, n (%)	53 (49%)
Zeit von Symptombeginn bis zur MRT-Bildgebung (Median)	247 min (IQR 108 – 737 min)
Gefäßverschluss Tag 1, n (%)	76 (79%)
Wahlund Skala Punktwert (Median)	5 (IQR 4 – 8)
NIHSS† bei Aufnahme (Median)	3 (IQR 1 – 6)
Territorialinfarkt, n (%)	99 (91.7%)
Lakunäre Infarkte, n (%)	5 (4.6%)
Grenzzonen Infarkte, n (%)	4 (3.7%)
Infratentorielle Infarkte, n (%)	16 (15%)

* Standardabweichung (SD), †NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

3.2 Merkmale automatisiert und manuell segmentierter akuter DWI-Läsionen

Nach Anwendung des Segmentierungsalgorithmus auf Bildgebungsdaten, die innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn (Median 247 min, IQR 108 – 737 min) erfasst wurden, konnten die resultierenden ROIs (automatisierte ROIs) hinsichtlich der ADC-Werte und Volumina ausgewertet werden. Auch die korrespondierenden, die *Ground Truth* darstellenden Expertenabgrenzungen der DWI-Läsion (manuelle ROIs) wurden analysiert. Der mediane ADC-Wert in den automatischen ROIs betrug $504 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ (IQR $421 - 533 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$) im Vergleich zu $686 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ (IQR $591 - 780 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$)

in den manuellen ROIs (siehe [Abbildung 3A](#)). Die automatisierten ROIs hatten ein medianes Volumen von 5.5 ml (IQR 1.4 – 12.7 ml), die manuellen ROIs eines von 6.9 ml (IQR 1.8 – 16.5 ml) ([Abbildung 3B](#)).

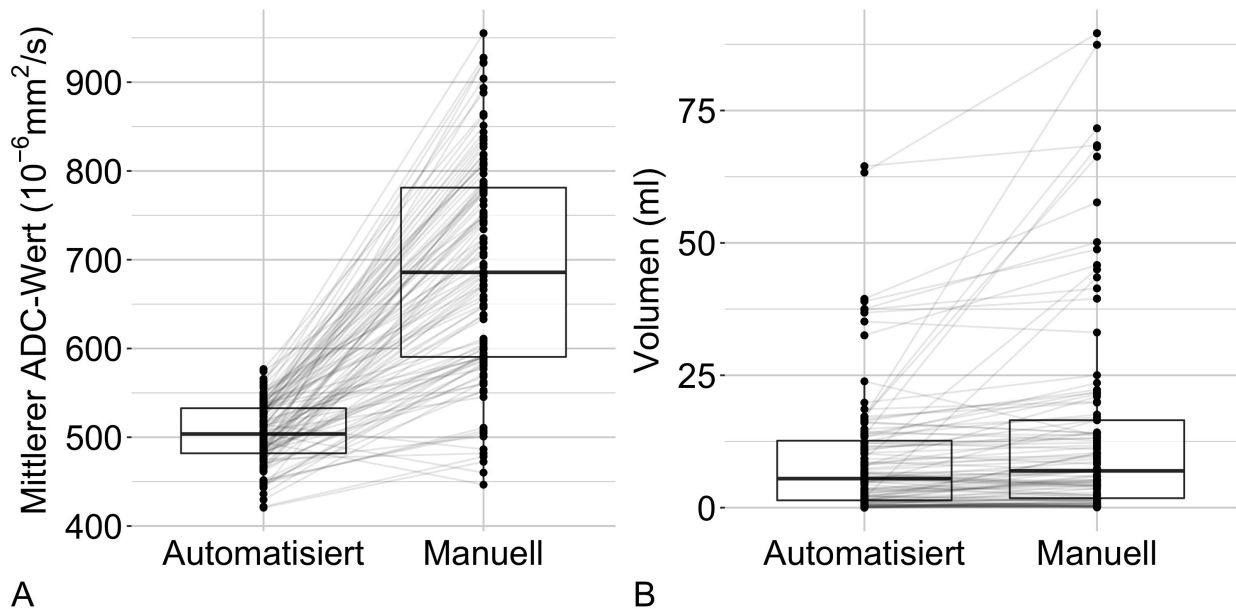


Abbildung 3: Manuelle und automatisierte Segmentationen der DWI-Läsionen

Mittlere ADC-Werte (A) und Volumina (B) sind als Boxplots mit einzelnen Datenpunkten dargestellt ($n = 108$). Die mittleren Balken stellen den Median dar, der Kasten indiziert das untere (Q1) und das obere (Q3) Quartil. Beobachtungen innerhalb eines Patienten sind mit Linien verbunden. Adaptiert nach Gosch et al. (80).

3.3 Volumetrische und räumliche Übereinstimmung

Die Bland-Altman-Analyse ergab eine mittlere Abweichung von -4.92 ml (95% Konfidenzintervall = -29.21 – 19.36 ml), die Darstellung erfolgte mit Angabe der Referenzmethode (81). In der Korrelationsanalyse der Volumina konnte ein Koeffizient von 0.79 festgestellt werden. Zwei Datensätze wurden aufgrund fehlender Segmentation nicht berücksichtigt ($r(106) = 0.79$ (CI = 0.7 – 0.85), $p < 0.001$). In der linearen Regressionsanalyse wurde ein adjustierter Determinationskoeffizient (R^2) von 0.62 berechnet ($p < 0.001$). In der räumlichen Analyse der Übereinstimmungen automatisierter Segmentationen mit der manuell abgegrenzten *Ground Truth* betrug der Dice-Koeffizient im Median 0.43 (IQR 0.20

– 0.64). In 15 Segmentationen von Läsionen mit geringem *Ground Truth* Volumen (Median 0.46 ml; IQR 0.2 – 0.8 ml) konnte keine übereinstimmende Abgrenzung der ischämischen Läsion erzielt werden (Abbildung 4B).

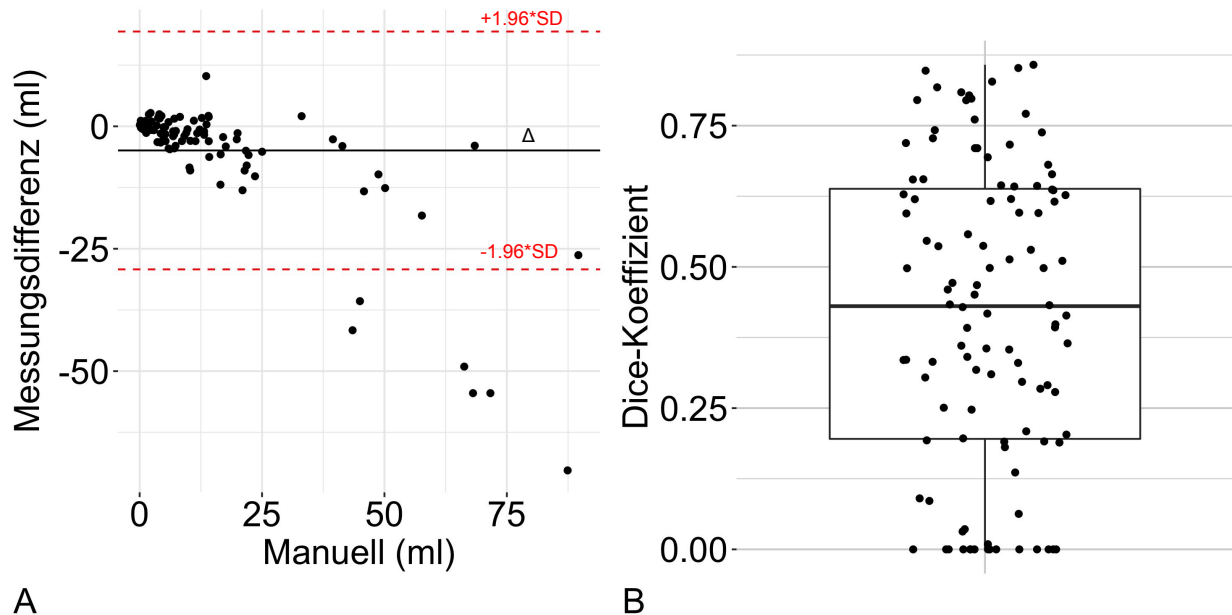


Abbildung 4: Volumetrische und räumliche Übereinstimmung

Bland-Altman-Diagramm (A) mit Darstellung der Referenzmethode (*Ground Truth*) auf der x-Achse (n=108). Die schwarze Linie repräsentiert die mittlere Differenz der automatisierten Methode, in Rot ist das 95% Konfidenzintervall (CI) angegeben. Boxplot (B) mit überlagertem Dotplot, der die Dice-Koeffizienten der automatischen Läsionsabgrenzungen anzeigt (n=108). Die mittleren Balken stellen den Median dar, der Kasten indiziert das untere (Q1) und das obere (Q3) Quartil. Adaptiert nach Gosch et al. (46).

3.4 Evolution erfasster ADC-Werte und Infarktolumina im Verlauf

Neben den Bilddaten an Tag 1, sprich innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn, lagen in einer Untergruppe manuell segmentierte Datensätze über Verlaufsbildgebungsdaten an zwei weiteren Zeitpunkten vor (n = 70). Der an Tag 2 (Tag nach erfolgter Aufnahme) erhobene mediane ADC-Wert in den als Abbild der ischämischen Läsion manuell abgegrenzten ROIs lag bei $702 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ (IQR $599 - 792 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$). Die Unterschiede zur initialen Bildgebung innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn waren statistisch nicht signifikant (gepaarter T-Test: $p = 0.29$). Erhobene Daten zwischen Tag 3 und 7 (Mittelwert 4.8 Tage) nach Aufnahme wiesen einen medianen ADC-Wert in den

ROIs von $751 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ (IQR $674 - 857 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$) auf. Im Vergleich zur initialen Tag 1 Bildgebung mit einer medianen Veränderung von $41 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ (IQR $-51 - 196 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$, $p < 0.001$) und verglichen zur ersten Verlaufsbildgebung mit $-9 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ (IQR $-61 - 45 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$, $p = 0.02$) war der Unterschied statistisch signifikant. Das mediane Infarktvolume an Tag 2 betrug 13.86 ml (IQR $4.84 - 34.97$ ml), welches einen medianen Volumenzuwachs von 8.23 ml (IQR $0.82 - 8.72$ ml) gegenüber dem Vortag bedeutete. In der zweiten Verlaufsbildgebung wiesen die ROIs ein medianes Volumen von 14.91 ml (IQR $13.86 - 34.97$ ml) auf, welches einem medianen Volumenanstieg gegenüber der ersten Verlaufsbildgebung von 0.10 ml (IQR $-1.33 - 3.77$ ml) entsprach. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant (gepaarter T-Test: $p < 0.001$).

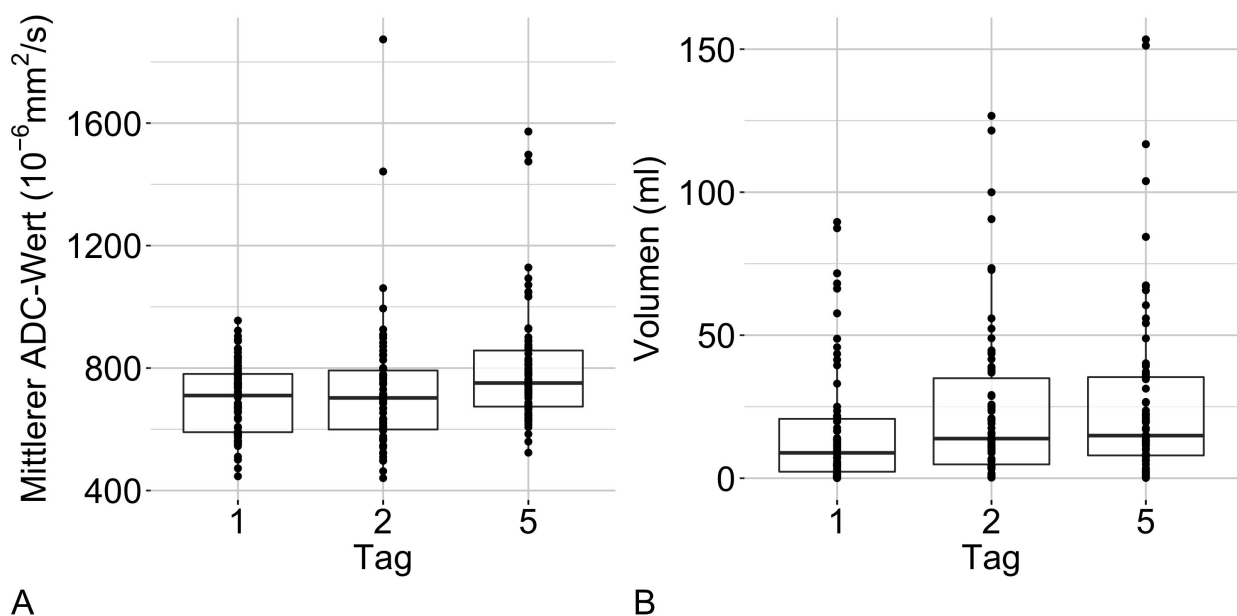


Abbildung 5: Evolution ADC-Werte und Volumina innerhalb der DWI-Läsion

Manuelle Segmentationen der DWI-Läsionen innerhalb von 24 Stunden (Tag 1), an Tag 2 und Tag 3-7 (Mittelwert 4,8 Tage, hier dargestellt als Tag 5). Mittlere ADC-Werte (A) und Volumina (B) sind als Boxplots mit einzelnen Datenpunkten dargestellt ($n = 70$). Die mittleren Balken stellen den Median dar, der Kasten indiziert das untere (Q1) und das obere (Q3) Quartil. Eigene Darstellung.

3.5 Grenzwertoptimierungskurven (ROC-Kurven) angewandter ADC-Grenzwerte

In der Erstellung der Grenzwertoptimierungskurven wurde die *Ground Truth* (manuelle Segmentation der DWI-Läsion an Tag 1) voxelweise mit einer Grundgesamtheit verglichen. Hierzu wurden 3 Grundmengen definiert: Gesamtes Hirnparenchym inklusive Liquor (CSF), Hirnparenchym ohne CSF (vorher segmentiert) und eine auf die DWI-Läsion zentrierte Maske als Abbild der Infarktumgebung mit medianer Reduktion der Voxelmenge um 96 % (IQR 0.93 – 0.97). Die Grenzwertoptimierungsanalysen wurden in jedem Datensatz einzeln (n=108) – genannt individuelle Grenzwertoptimierungskurven – als auch nach Erstellung eines gepoolten Datensatzes mit gleichgewichteter Integration aller einzelnen Grenzwertoptimierungskurven durchgeführt. Die diagnostischen Parameter wurden anhand der individuellen als auch anhand der einzelnen, gepoolten Analyse berechnet. Die Ergebnisse können der [Tabelle 2](#) entnommen werden, eine visuelle Darstellung erfolgte in [Abbildung 6](#). Ebenfalls individuelle Grenzwertoptimierungskurven wurden zu Veranschaulichung dargestellt ([siehe Abbildung 7](#)).

Tabelle 3: Ergebnisse der gepoolten und individuellen Grenzwertoptimierungskurven. Eigene Darstellung.

Grundmenge	PARENCHYM MIT CSF* (N=108)	PARENCHYM OHNE CSF* (N=108)	INFARKTZENTRIERTE LÄSIONSMASKE (N=108)	P-WERT**
Individuell	Median (IQR)			
Grenzwert	740 (688 – 883)	691 (660 – 750)	683 (637 – 735)	< 0.01
Spezifität	0.61 (.50 - .67)	0.8 (.73 - .83)	0.78 (.72 - .82)	< 0.01 =0.64†
Sensitivität	0.81 (.73 - .9)	0.75 (.64 - .86)	0.7 (.61 - .8)	< 0.01
Pooled	Wert mit dem höchsten Youden-Index			
Grenzwert	745	704	693	NA
Spezifität	0.61	0.77	0.75	NA
Sensitivität	0.69	0.65	0.63	NA
Youden-Index	0.31	0.43	0.38	NA
* Cerebrospinale Flüssigkeit (CSF), **T-Test gepaart mit Angabe Tests X ₁ mit X ₂ , X ₁ mit X ₃ und X ₂ mit X ₃ † Ergebnis T-Test X ₂ (ohne CSF) und X ₃ (Läsionsmaske)				

Grenzwert angegeben in $\text{ADC} \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$. Gegenüberstellung von 3 verschiedenen Grenzwertoptimierungsanalysen (ROC-Analyse) mit Verwendung desselben Ground Truth (manuelle DWI-Läsionssegmentierung) und verschiedenen Grundmengen: Gesamtes Hirnparenchym mit Liquor (CSF), Parenchym ohne innere- oder äußere Liquorräume (CSF) und auf die Ground Truth zentrierte Läsionsmaske (im Mittel über 300% des Läsionsvolumens).

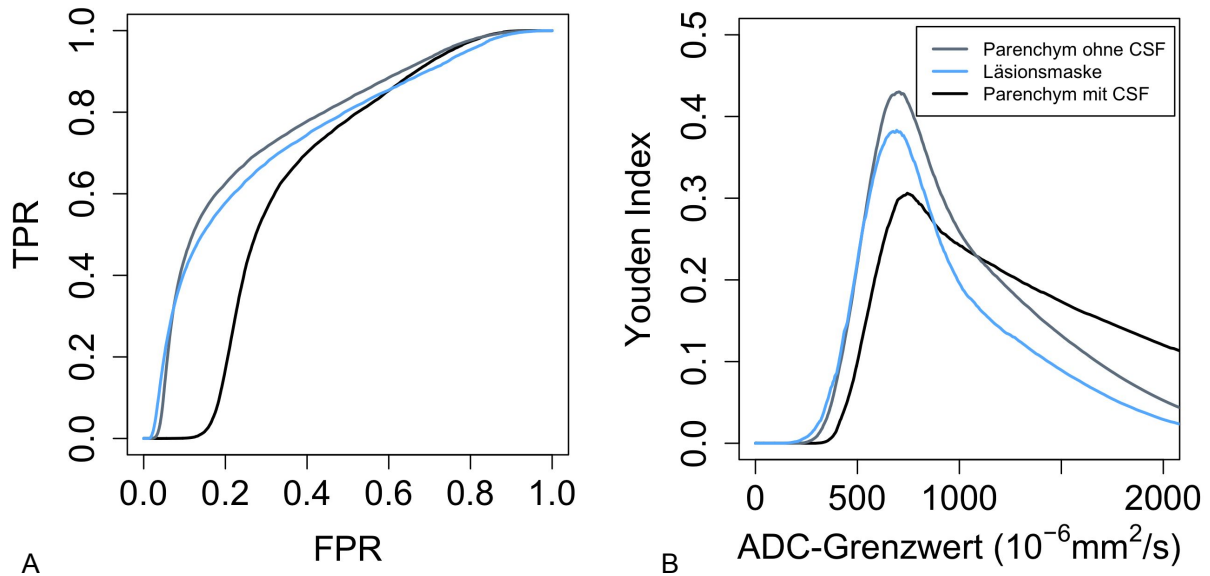


Abbildung 6: Gepoolte Grenzwertoptimierungskurven

Über alle Datensätze ($n = 108$) gepoolte Grenzwertoptimierungskurven (A) zur Bestimmung eines optimalen absoluten ADC-Grenzwertes. Gegenüberstellung von gepooltem Youden-Index und gepoolten ADC-Grenzwert (B). Farbliche Trennung der Kurven je nach der *Ground Truth* gegenübergestellten Gesamtmenge (Schwarz für das gesamte Hirnparenchym mit CSF, Hirnparenchym ohne CSF grau und auf die ischämische Läsion zentrierte Umgebungsmaske blau). TPR (true positive rate) entspricht richtig-positiv Rate, FPR (false positive rate) entspricht der falsch-positiv Rate. Eigene Darstellung.

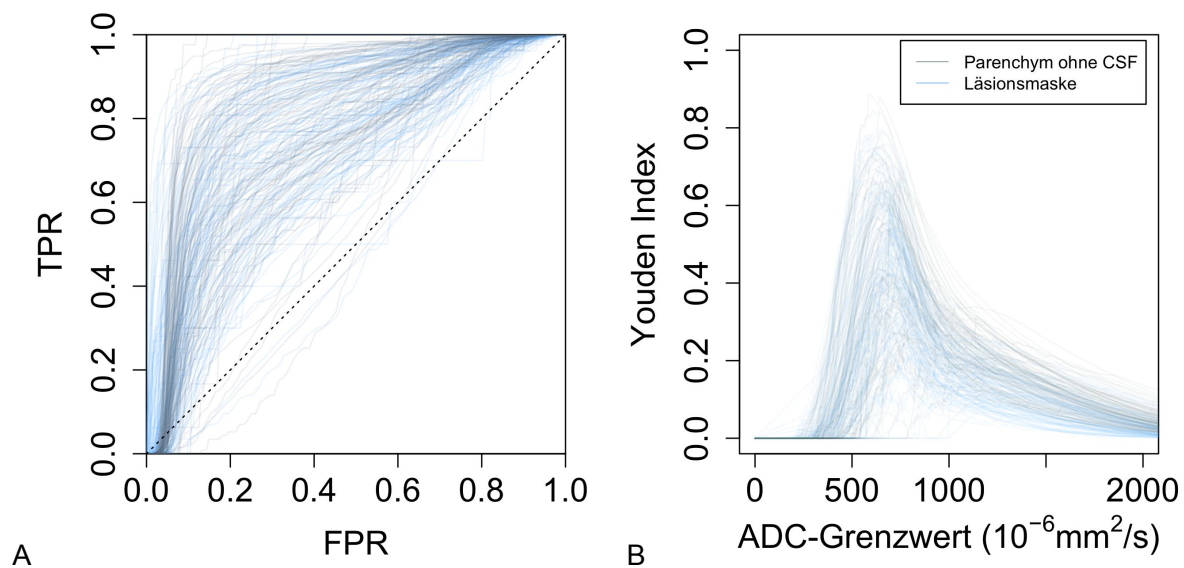


Abbildung 7: Individuelle Grenzwertoptimierungskurven

Darstellung jedes Datensatzes ($n = 108$) als einzelne ROC-Kurve (A). Gegenüberstellung von Youden Indeces und ADC-Grenzwerten individueller Analysen (B). Farbliche Trennung der Kurven je nach der *Ground Truth* gegenübergestellten Gesamtmenge (Hirnparenchym ohne CSF grau und auf die ischämische Läsion zentrierte Umgebungsmaske blau). TPR (true positive rate) entspricht richtig-positiv Rate, FPR (false positive rate) entspricht der falsch-positiv Rate. Eigene Darstellung.

3.6 Einflussfaktoren auf ADC-grenzwertbasierte DWI-Läsionssegmentierungen

In den durchgeführten Regressionsanalysen dienten die abhängigen Variablen Dice-Koeffizient des Segmentierungsalgorithmus und der maximale Youden-Index einzelner in den Grenzwertanalysen bestimmter individueller ADC-Grenzwerte als Surrogatmarker für die diagnostische Güte automatisierter, ADC-Grenzwert basierender DWI-Läsionssegmentierungen. Hinsichtlich abhängiger Variablen und Datentransformation vor Analyse unterschieden sich die hier vorgestellten Regressionsmodelle von bereits veröffentlichten Teilergebnissen (42). In einer Subanalyse wurde weiter in Berücksichtigung der Läsionsmaskenerstellung die Grenzwertanwendung innerhalb des Segmentierungsalgorithmus herausgestellt. Hierzu mussten bei links- und rechtsschiefen Daten nach Quartilen (Q) getrennte Analysen durchgeführt werden. Ferner wurden Einflussfaktoren auf mittlere ADC-Werte der manuell abgegrenzten DWI-Läsionen untersucht. Die Ergebnisse sind den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen. Im Wesentlichen erbrachten die Analysen, dass die

mittleren ADC-Werte innerhalb der DWI-Läsion als auch im restlichen Hirnparenchym die Leistungsfähigkeit von ADC-Grenzwert basierenden automatisierten Segmentierungen signifikant beeinflussen. Weiter zeigte sich eine positive Korrelation der Leistung des entwickelten Algorithmus mit dem DWI-Läsionsvolumen auch unabhängig von angewandten Techniken zur Artefaktreduktion. Mögliche Einflüsse des Patientenalters oder des Zeitintervalls zwischen Symptombeginn und MRT-Untersuchung konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 4: Ergebnisse linearer Regressionsmodelle. Methode der kleinsten Quadrate (Ordinary Least Squares, OLS). Eigene Darstellung.

Abhängige Variable	DICE-KOEFFIZIENT		YOUDEN-INDEX INDIVIDUELLER ADC-GRENZWERT*		ADC-WERT DWI-LÄSION**	
F-Test	F(5,91) = 68 (p < 0.01)		F(5,91) = 74.31 (p < 0.01)		F(4,92) = 4.81 (p < 0.01)	
R²	0.79		0.80		0.17	
R² adjustiert	0.78		0.79		0.14	
Unabhängige Variable	b-Wert _s (95% CI)	p-Wert	b-Wert _s (95% CI)	p-Wert	b-Wert _s (95% CI)	p-Wert
Zeitintervall†	0.05 (-0.04 – 0.15)	0.27	0.14 (0.05 – 0.24)	< .01	0.08 (-0.27 – 0.11)	0.39
Alter	-0.10 (-0.22 – 0.02)	0.09	-0.10 (-0.21 – 0.02)	0.09	0.23 (-0.0 – 0.46)	0.06
Volumen DWI-Läsion§	0.55 (0.46 – 0.65)	<.01	-0.24 (-0.33 – -0.15)	< .01	-0.06 (-0.25 – 0.13)	0.54
ADC-Wert DWI-Läsion	-0.65 (-0.76 – -0.55)	<.01	-0.90 (-1.01 – -0.80)	< .01	NA	
ADC-Wert Parenchym††	0.17 (0.05 – 0.28)	0.01	0.29 (0.17 – 0.40)	< .01	0.24 (0.01 – 0.46)	0.04
Beobachtungen	97		97		97	

(n)			
<p>* Maximaler Youden-Index individueller ADC-Grenzwertoptimierungskurven mit auf die ischämische Läsion zentrierter Maske als Grundmenge, ** Mittlerer ADC-Wert in der initialen manuell abgegrenzten DWI-Läsion (<i>Ground Truth</i>), † Zeit Symptombeginn bis initiale MRT-Bildgebung, †† Mittlerer ADC-Wert Hirnparenchym ohne CSF, § In der Regressionsanalyse der abhängigen Variable Dice-Koeffizient wurde die unabhängige Variable Volumen DWI-Läsion vor Standardisierung logarithmisch transformiert um die Grundannahmen bei positiver Verzerrung zu erfüllen, s Standardisierter Regressionskoeffizient (b-Wert)</p> <p><i>Tabellarische Ergebnisdarstellung der multiplen linearen Regressionsanalysen (Methode der kleinsten Quadrate). Eingeschlossene Datensätze hatten einen bekanntes Zeitintervall (n = 97). Alle unabhängigen Variablen wurden vor Analyse standardisiert und die resultierenden z-Werte für die lineare Regression verwendet. Die Grundannahmen lineare Beziehung, Unabhängigkeit, Normalverteilung und Heteroskedastizität wurden in jedem Modell erfüllt.</i></p>			

Tabelle 5: Lineare Regressionsmodelle Dice-Koeffizient Detailanalyse. Methode der kleinsten Quadrate (Ordinary Least Squares, OLS). Eigene Darstellung.

Abhängige Variable	DICE-KOEFFIZIENT					
	≥ Q3 (≥ 98%)		Q3 – ≥Q2 (98 – ≥90%)		< Q2 (< 90%)	
F-Test	F(6,14) = 9.59 (p < 0.01)		F(6,14) = 7.41 (p < 0.01)		F(6,30) = 22.16 (p < 0.01)	
R²	0.80		0.76		0.79	
R² adjustiert	0.72		0.66		0.76	
Unabhängige Variable	b-Wert_s (95% CI)	<i>p-Wert</i>	b-Wert_s (95% CI)	<i>p-Wert</i>	b-Wert_s (95% CI)	<i>p-Wert</i>
Zeitintervall†	0.12 (-0.14 – 0.38)	0.35	0.08 (-0.23 – 0.39)	0.58	-0.05 (-0.24 – 0.15)	0.62

Alter	0.24 (-0.16 – 0.65)	0.22	-0.09 (-0.48 – 0.29)	0.62	0.12 (-0.12 – 0.37)	0.32
Volumen DWI-Läsion§	0.46 (0.16 – 0.77)	0.01	0.39 (0.09 – 0.70)	0.02	0.17 (-0.01 – 0.34)	0.06
ADC-Wert DWI-Läsion	-0.58 (-1.07 – -0.09)	0.02	-0.79 (-1.10 – -0.47)	<.01	-0.61 (-0.81 – -0.42)	<.01
ADC-Wert Parenchym††	-0.53 (-1.12 – 0.07)	0.08	0.01 (-0.36 – 0.38)	0.96	-0.09 (-0.34 – 0.16)	0.46
Abdeckung der DWI-Lä- sion in der primären Lä- sionsmaske*	-0.03 (-0.34 – 0.28)	0.85	-0.11 (-0.42 – 0.20)	0.45	0.56 (0.37 – 0.75)	<.01
Beobach- tungen (n)	21		21		42	

* Berechneter Anteil der initialen manuell abgegrenzten DWI-Läsion (*Ground Truth*) innerhalb der primären Läsionsmaske in Prozent (nur Werte $\neq 0$, nach Quartilen getrennte Analysen), ** Mittlerer ADC-Wert in der initialen manuell abgegrenzten DWI-Läsion (*Ground Truth*), † Zeit Symptombeginn bis initiale MRT-Bildgebung, †† Mittlerer ADC-Wert Hirnparenchym ohne CSF, § In der Regressionsanalyse der abhängigen Variable Dice-Koeffizient wurde die unabhängige Variable Volumen DWI-Läsion vor Standardisierung logarithmisch transformiert um die Grundannahmen bei positiver Verzerrung zu erfüllen, s Standardisierter Regressionskoeffizient (b-Wert)

Tabellarische Ergebnisdarstellung der multiplen linearen Regressionsanalysen (Methode der kleinsten Quadrate). Eingeschlossene Datensätze hatten einen bekanntes Zeitintervall und eine prozentuale Läsionsabdeckung > 0% (n = 84). Alle unabhängigen Variablen wurden vor Analyse standardisiert und die resultierenden z-Werte für die lineare Regression verwendet. Die Grundannahmen lineare Beziehung, Unabhängigkeit, Normalverteilung und Heteroskedastizität wurden in jedem Modell erfüllt.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde erstmals anhand einer großen Patientenstichprobe aus einer prospektiven Beobachtungsstudie die diagnostische Wertigkeit von ADC-Grenzwerten zur automatisierten Infarktsegmentierung untersucht. Entgegen der in der Literatur beschriebenen Grenzwerte erscheint in der vorliegenden Kohorte ein im Vergleich höherer ADC-Grenzwert um $700 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ eher geeignet, um eine Segmentierung vergleichbar mit Expertensegmentierungen zu erzielen. In Anbetracht heterogener Grenzwertoptimierungskurven und identifizierten Einflussfaktoren konnten wir zeigen, dass der diagnostische Nutzen ADC-Grenzwert basierender Segmentationen eine breite Streuung aufweist. In Anbetracht der untersuchten möglichen Einflussfaktoren scheint weiter eine Modifizierung von ADC-Grenzwerten adaptiert für Parameter wie Zeit seit Symptombeginn, Alter oder eine Normierung von ADC-Werten zur gesunden Hemisphäre nicht zielführend.

4.1 Besonderheiten des Patientenkollektivs

Hinsichtlich der Grundmerkmale der untersuchten Patientendaten zeigte sich die Prävalenz typischer zerebrovaskulärer Risikofaktoren und ein eher geringes Zeitintervall von 4 Stunden von Symptombeginn bis zur erfolgten Bildgebung. Der NIHSS bei Aufnahme (Median: 3) war auffällig gering. Deskriptiv zeigte sich in der Analyse der DWI-Läsionen (*Ground Truth*) eine deutliche Linksschiefe der Volumendaten mit vielen sehr geringen Läsionsvolumina. Auch zeigten sich viele Extremwerte oberhalb der Standardabweichung. Die mittleren ADC-Werte in den manuell abgegrenzten Läsionen waren breit gestreut und signifikant geringer als der mittlere Wert im Parenchym ohne CSF von $991 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ($\text{SD} = 79 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$).

4.2 Performanceindices des entwickelten Läsionssegmentierungsalgorithmus

4.2.1 Vergleich automatisierter und manueller ROIs

Im Vergleich automatisierter ROIs mit der *Ground Truth* zeigten sich deutliche Reduktionen der mittleren ADC-Werte (Median: $-175 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$) und der Infarkt volumina. Auch die Spannbreite der ADC-Werte war deutlich geringer aufgrund der Anwendung eines absoluten Grenzwertes. Die deutliche Streuung mittlerer ADC-Werte in den manuellen ROIs deutet darauf hin, dass erfahrene Neuroradiologen auch Gewebe mit hohen ADC-

Werten segmentierten. Womöglich wurden auch Bereiche früher vasogener Ödeme in den manuellen ROIs miteingeschlossen. Auch ist der verwendete ADC-Grenzwert sehr restriktiv und wurde mit dem Ziel entwickelt, spezifischer zu sein als die „Goldstandard“ DWI-Läsion (73). Hinsichtlich der Volumina zeigte sich eine starke Korrelation manueller und automatisierter ROIs. Im Mittel zeigen sich deutlich kleinere Volumina bei Verwendung der automatisierten Methode. Der mediane Unterschied war mit 1.03 ml (IQR -0.27 – 4.05 ml) – am ehesten aufgrund der Linksschiefe der Daten – deutlich geringer als die mittlere Abweichung. In der Bland-Altman-Analyse zeigten sich mehrere Extremwerte außerhalb des Konfidenzintervalls im Falle großer Läsionsvolumina. Dies kann womöglich auch auf große manuelle Infarktsegmentationen mit eingeschlossenem vasogenem Ödem zurückgeführt werden. Dennoch kann auch bei Berücksichtigung dieser Faktoren von einer deutlichen Reduktion des DWI-Läsionsvolumens bei Anwendung eines absoluten ADC-Grenzwertes ausgegangen werden. Die räumliche Übereinstimmung war heterogen mit großer Spannweite. Insbesondere bei sehr niedrigen *Ground Truth* Volumina (Median 0.46 ml; IQR 0.2 – 0.8 ml) schlug die automatisierte Segmentierung fehl (Dice-Koeffizient = 0, n = 15). Dies ist vor allem auf die Erstellung der primären Läsionsmaske zurückzuführen, welche im Algorithmus verwendet wird. Durch Glättungsoperationen werden insbesondere kleinere DWI-Hyperintensitäten bzw. ADC-Wertreduktionen durch Kontrastverlust nicht erkannt. Bei Berücksichtigung dessen zeigte sich in der Subanalyse des Dice-Koeffizienten in Datensätzen mit einem Infarktvolumen oberhalb der ersten Quartile (1.79 ml) ein medianer Dice-Koeffizient von 0.54 (0.53 - 0.68; n = 81). Über alle Datensätze hinweg wurde ein Wert von 0.43 (IQR 0.20 – 0.64, n = 108) erfasst.

4.2.2 Performance kommerzieller Segmentierungsalgorithmen

Wenn auch die Performanceindices kommerzieller Algorithmen bisher unzureichend detailliert und öffentlich zugänglich untersucht wurden, gibt es vereinzelt Studien, welche kommerzielle Algorithmen als Benchmark verwendeten. Eine im Jahr 2019 veröffentlichte Studie attestierte RAPID® bei Anwendung an einem Datensatz zur Validierung eines neuronalen Netzwerks einen Dice-Koeffizienten von 0.52 und einen Korrelationskoeffizienten der Volumina von 0.7 (n = 75) verglichen mit manuellen Segmentationen als *Ground Truth* (75). Quantitative Läsionsdaten wie Läsionsvolumina wurden jedoch nicht berichtet, auch betrug das Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur Bildgebung im Mittel 24 Stunden. In einer anderen Studie wurde verglichen mit manuellen Segmentationen für RAPID® eine mittlere Volumendifferenz von -1.95 ml (CI = -12.8 – 9 ml, n = 134) erhoben,

ein Dice-Koeffizient wurde nicht berechnet (77). Das mittlere DWI-Läsionsvolumen betrug 10.4 ml, das Zeitintervall lag im Median bei 562 Minuten und der mittlere NIHSS bei 3. Für generalisierte, einfache Grenzwertanwendungen ohne Einbettung in einen Läsionssegmentierungsalgorithmen wurden Dice-Koeffizienten von 0.39 für optimale individuelle DWI-Schwellenwerte und 0.28 für ADC-Schwellenwerte erhoben (81).

4.2.3 Bewertung

In Gesamtschau kann daher von leicht unterdurchschnittlichen Performanceindices des hier vorgestellten Algorithmus ausgegangen werden. Dennoch müssen die geringen Läsionsvolumina des Patientenkollektivs berücksichtigt werden. Insbesondere die Erstellung der primären Läsionsmaske könnte hierbei die Leistungsfähigkeit der angewandten Methode geringgradig eingeschränkt haben. Dennoch erscheinen die Ergebnisse als Annäherung an kommerzielle Läsionssegmentierungsalgorithmen und zur weiteren Analyse geeignet.

4.3 Grenzwertoptimierungskurven

Die erstellten Grenzwertoptimierungskurven dienten der Evaluierung von individuellen und generalisierten ADC-Grenzwerten zur Abgrenzung der DWI-Läsion. Entgegen erwähnter vorangegangener Studie wurde nicht eine FLAIR-Läsion als finaler Infarkt für die *Ground Truth* verwendet, sondern die weiterhin in der klinischen Routine verwendete gesamte DWI-Läsion. Die Analysen wurden in 3 verschiedenen Grundmengen durchgeführt. Höhere ADC-Grenzwerte zeigten sich bei Verwendung der Grundmenge Parenchym mit CSF, die geringsten ADC-Grenzwerte wurden bei Verwendung der Infarktzentrierten Läsionsmaske festgestellt. Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität führten die großen Voxelmengen in der Grundmenge Parenchym mit CSF zu einer höheren Sensitivität jedoch schlechterer Spezifität. Hinsichtlich der Relevanz der Ergebnisse ist insbesondere die ROC-Analyse mit der Grundmenge Infarktzentrierte Läsionsmaske hervorzuheben da die meisten kommerziellen Algorithmen einen absoluten ADC-Grenzwert nach erfolgter Maskierung (z.B. innerhalb einer PWI-Karte) anwenden. Dennoch zeigten sich die Unterschiede nach Eingrenzung der Grundmenge im Vergleich zum Parenchym mit CSF marginal, im Falle der Spezifität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die individuellen, nicht gepoolten ROC-Kurven unterschieden sich in beiden Grundmengen signifikant zwischen den Probanden, insbesondere in der graphischen Darstellung

(siehe [Abbildung 7](#)) zeigt sich eine sehr gute Abgrenzung der DWI-Läsion in einzelnen Datensätzen. Der optimale, generalisierte ADC-Grenzwert zur Unterscheidung der DWI-Läsion von der Grundmenge im Falle der Infarktzentrierten Läsionsmaske betrug im vorliegenden Patientenkollektiv $693 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ (Sensitivität 63%, Spezifität 75%), wenn gepoolte, gleichgewichtete ROC-Kurven zugrunde gelegt wurden. In der Literatur wurde für die Unterscheidung zwischen Gewebe innerhalb der DWI-Läsion, welches infarziert und in der FLAIR nachgewiesen werden kann und DWI-positiven, jedoch im Verlauf reversiblen, nicht FLAIR-demarktierten Regionen ein ADC-Wert von $\leq 620 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ (Sensitivität 69%, Spezifität 78%) ermittelt welcher auch im angewandten Segmentierungsalgorithmus verwendet wurde. In jener Studie wurde im Gegensatz zu den vorgestellten Ergebnissen das Infarktvolumen durch eine Gesamtvoxelanalyse berücksichtigt. Trotz unterschiedlicher primärer Endpunkte erscheinen die dargestellten ROC-Analysen schlüssig. Auch vor dem Hintergrund, dass der Grenzwert von $620 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ anscheinend anhand von gesamten DWI-Läsionen verifiziert wurde, erscheinen vorgestellte Analysen zu einem gewissen Maße vergleichbar. Auch eine weitere Analyse von Einflussfaktoren auf die dargestellten heterogenen individuellen ROC-Kurven erscheint in Anbetracht der Ergebnisse sinnvoll.

4.4 Einflussfaktoren auf ADC-Grenzwert basierende Segmentierungen

4.4.1 ADC-Werte in der DWI-Läsion und im Parenchym

Ziel der durchgeführten Regressionsanalysen war die Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Performance automatisierter, ADC-Grenzwert basierender automatischer DWI-Läsionssegmentierungen. Hierzu wurden annäherungsweise der Dice-Koeffizient des Segmentierungsalgorithmus und der maximale Youden-Index einzelner Grenzwertanalysen als abhängige Variablen verwendet. Die linearen Regressionsmodelle des Dice-Koeffizients und des Youden-Index unter Berücksichtigung aller Datensätze ($n = 108$) zeigten sich statistisch signifikant. Bei korrigierten R^2 Werten von 0.78 respektive 0.79 kann beiden Modellen eine hinreichende Aussagekraft über die Varianz der abhängigen Variable attestiert werden. In beiden Analysen zeigte sich ein starker negativer Zusammenhang von ADC-Werten innerhalb der DWI-Läsion und Leistungsfähigkeit des Algorithmus oder eines individuellen ADC-Grenzwertes ($p < 0.01$). Weiter zeigte sich eine geringe positive Assoziation mit den mittleren ADC-Werten im Hirnparenchym ($p \leq 0.01$). In bei-

den Modellen kann davon ausgegangen werden, dass eine *Ground Truth* Läsion mit niedrigen ADC-Werten eine automatisierte Abgrenzung mittels absoluten Grenzwertes vereinfacht. Im Falle des Segmentierungsalgorithmus war der gewählte Grenzwert in Anbetracht der *Ground Truth* Charakteristika sehr restriktiv, weshalb dieser in großem Maße von der segmentierten *Ground Truth* abhing. Höhere ADC-Werte im Hirnparenchym führen vermutlich zu einer besseren Kontrastierung der DWI-Läsion.

4.4.2 Volumen der DWI-Läsion

Hinsichtlich des Volumens der DWI-Läsion zeigte sich eine positive Assoziation mit dem Dice-Koeffizienten ($b = 0.55$, $p < .01$). Vermutlich geht dieser Effekt hauptsächlich auf die Maskenerstellung innerhalb des Algorithmus zurück, welche bei kleineren Volumina nicht erfolgreich war. Diese Annahme wurde in einer Subanalyse (korrigiertes R^2 0.76, $n = 42$) mit Berücksichtigung des Einflusses der Läsionsmaske ($b = 0.56$, $p < .01$, $n = 42$) bestätigt. In größeren Volumina zeigte sich jedoch ein positiver Effekt unabhängig von der Läsionsmaske, welches auch für einen Effekt auf die ADC-Grenzwertanwendung spricht. Bei geringerer Anzahl der Beobachtungen und Schiefe der Läsionsmaskendaten bleibt jedoch eine Interpretation schwierig. Im Gegensatz zum positiven Zusammenhang von DWI-Läsion und Dice-Koeffizient zeigte sich eine geringe negative Assoziation mit dem Youden-Index ($b = -0.24$, $p < .01$). Ein signifikanter Einfluss des DWI-Läsionsvolumens auf den mittleren ADC-Wert bestätigte sich in einer weiteren Subanalyse mit schwacher Aussagekraft (korrigiertes R^2 0.14, $n = 108$) nicht, eine andere Ursache bleibt zu evaluieren. Möglich ist eine Verzerrung durch die Linksschiefe der Volumendaten.

4.4.3 Zeitintervall und Alter

Die weiter untersuchten unabhängigen Variablen Alter des Infarktes (Zeitintervall Symptombeginn bis MRT) und Alter der Patienten zeigten sich nicht signifikant oder mit sehr geringen Effektstärken, welche weiteren Analysen nicht standhielten.

4.5 Beginnende Pseudonormalisierung

In den Verlaufsuntersuchungen zeigte sich eine signifikante Evolution des ADC-Wertes mit Anstieg in den zwischen Tag 3 und 7 (Mittelwert 4.8 Tage) erhobenen Bilddaten. Ein mittlerer Volumenzuwachs konnte bereits am zweiten Tag dokumentiert werden, zwischen Tag 3 und 7 zeigte sich allenfalls eine weitere geringe Anhebung. Wenn auch keine

detaillierte Analyse erfolgte, kann anhand erhobener Daten an Tag 2 und in Anbetracht der Analyse des Zeitintervalls gemutmaßt werden, dass innerhalb von 24 Stunden keine deutliche ADC-Wertanhebung auftritt. Daher sollten automatisierte ADC-Grenzwert basierende Segmentationen auch in diesem Zeitfenster davon unbeeinflusst bleiben. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass die mittleren ADC-Werte auch nach Tag 3 – 7 weiter ansteigen und Ausdruck der beginnenden sogenannten ADC-Wert Pseudonormalisierung sind (82).

4.6 Limitationen

Im Gegensatz zu früheren Studien erfolgte keine weitere Stratifizierung der DWI-Läsionen in „core“ und „non-core“ Regionen (35,36,78). Dennoch wurden übliche ADC-Grenzwerte angewendet und die automatisierten Segmentierungen mit der weiterhin akzeptierten und klinisch verwendeten *Ground Truth* verglichen. Ein Versuch, FLAIR-Bilder als *Ground Truth* zu etablieren, zeigte sich aufgrund von technischen Implikationen nicht umsetzbar, auch wäre die Patientenkohorte deutlich kleiner. Mit der verwendeten, manuell abgegrenzten und damit untersucherabhängigen *Ground Truth* könnte die Leistungsfähigkeit von automatisierten Segmentationen systematisch unterschätzt werden. Möglicherweise – wenn auch hier unwahrscheinlich – ist die automatisierte Erkennung bereits besser als die Referenzmethode, ein Problem, welches unter anderem aus Machine Learning Anwendungen bekannt ist. Weiter stellte der entwickelte Algorithmus nur eine Annäherung an kommerzielle Produkte dar, welches ein direktes Übertragen vorgestellter Ergebnisse nicht zulässt. Insbesondere Techniken zur Artefaktreduktion können zum Verlust von Bildinformationen geführt haben. Auch die Erstellung einer primären Läsionsmaske lediglich anhand von Diffusionsinformationen limitierte den Einfluss der finalen ADC-Grenzwertanwendung. Um den Algorithmus zu optimieren, wurde lediglich eine kleine Testkohorte verwendet, um eine Überanpassung zu vermeiden. Dies könnte jedoch eine optimale Einstellung der mathematisch morphologischen Parameter limitiert haben. Auch war die Testkohorte Bestandteil der abschließenden Verifizierungsgruppe, was eine Verzerrung der Ergebnisse bedingen könnte. Ein Originalprodukt genannter Hersteller stand nicht zu Verfügung, die Anwendung kommerzieller Algorithmen auf die verwendeten Bilddaten hätte die Aussagekraft der Studie deutlich erhöhen können. Durch die Bildvorverarbeitung könnte weiter eine systematische Verzerrung der Daten

bewirkt worden sein, wenn auch versucht wurde, Einflussfaktoren detailliert zu identifizieren und zu benennen. Zuletzt bestand auf Datenebene eine im Vergleich zu anderen Studien große Kohorte mit jedoch eher kleineren Läsionsgrößen. Durch die Linksverschiebung der Läsionsdaten mussten diese teilweise logarithmisch transformiert werden. Auch war so eine aussagekräftige Subgruppenanalyse deutlich erschwert.

4.7 Implikationen für die Praxis und zukünftige Forschung

4.7.1 Gewebsbasierende Inklusionskriterien in der Schlaganfalltherapie

Automatisierte Läsionsvolumina sind bei ADC-Grenzwertanwendung kleiner als manuell determinierte, welches womöglich Therapieentscheidungen beeinflussen kann. In der Leitlinie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ (AWMF-Reg. Nr. 030-046, Version 5.1) wird der Einsatz von automatischer Segmentationssoftware unter Anwendung strikter Grenzwerte im erweiterten Zeitfenster von einer Mehrheit befürwortet. Die Parameter Infarktkernvolumen als auch das Penumbra-Infarktkern-Verhältnis und das Penumbravolumen werden hierbei zur Selektion von Patienten für sowohl mechanische als auch medikamentöse Reperfusionstherapien außerhalb des traditionellen Lysezeitfensters herangezogen (35,36,82). Abhängig von der klinischen Fragestellung werden beispielsweise Grenzwerte für das Infarktkernvolumen von ≤ 70 ml (Thrombolyse im 4.5 – 9 Stunden Zeitfenster) beziehungsweise 20 bis 70 ml in Abhängigkeit weiterer klinischer Parameter wie Alter und NIHSS (mechanische Thrombektomie im 6 – 24 Stunden Zeitfenster) empfohlen (35,36,83). Alle drei genannten Parameter werden durch automatisierte ADC-basierende DWI-Läsionssegmentierungen mutmaßlich zu Gunsten einer extensiveren Patientenselektion beeinflusst. Die Auffassung von sehr restriktiven gewebsbasierenden Inklusionskriterien könnte somit partiell relativiert werden (84). Weiter sind die empfohlenen Grenzwerte innerhalb kommerziell erhältlicher Segmentierungsalgorithmen etabliert worden und sollten nur anhand automatisierter Segmentierungen angewandt werden. Die vorgestellten Ergebnisse belegen dies eindrücklich. In der klinischen Praxis wie auch in der Forschung sollten daher gewebsbasierende Inklusionskriterien immer im Kontext der angewandten Segmentierungsmethoden beurteilt werden.

4.7.2 Optimierung von ADC-Grenzwerten

Individuelle ADC-Grenzwerte sind einem generalisierten Grenzwert hinsichtlich Spezifität und Sensitivität überlegen. Möglicherweise lassen sich angewandte ADC-Grenzwerte

durch patientenspezifische Parameter optimieren. In der vorliegenden Studie konnte der mittlere ADC-Wert im Hirnparenchym als *Ground Truth* unabhängiger Einflussfaktor identifiziert werden. Dieser wird in der Literatur als altersabhängig beschrieben (85). In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Alter identifiziert werden. Anhand weiterer Subgruppenanalysen mit jüngeren Patientenkollektiven könnte womöglich ein Effekt nachgewiesen werden. In Gesamtschau der ROC-Kurven ist jedoch ein deutlich abnehmender Grenznutzen weiterer Optimierungen erwartbar. In der untersuchten Kohorte hätte weiter ein höherer, generalisierter ADC-Grenzwert von circa $700 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ womöglich die Übereinstimmung mit der Expertenläsion erhöhen können. Eine Modifizierung des etablierten, anhand von FLAIR-Verlaufsaufnahmen determinierten ADC-Grenzwerts von $620 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ erscheint dennoch hinsichtlich der abschließend zu treffenden Therapieentscheidung auf Basis der vorliegenden Datenlage nicht zielführend. Vielmehr muss die womöglich höhere Spezifität und geringere Sensitivität und damit einhergehend das resultierende geringere Läsionsvolumen in der Bewertung der automatisierten Segmentierungen berücksichtigt werden.

4.7.3 Zeitfenster angewandter Segmentierungsalgorithmen

Die bekannte zeitliche Entwicklung von ADC-Werten in der DWI-Läsion zeigte sich ohne signifikanten Einfluss auf die Leistungsfähigkeit von angewandten ADC-Grenzwerten in der Akutdiagnostik. In Verlaufsbildgebungen muss jedoch der initiale Abfall des ADC-Wertes und der anschließende beobachtete Anstieg ab Tag 3 – 7 bis zur resultierenden Pseudonormalisierung um Tag 7 – 9 berücksichtigt werden. Dies limitiert den Einsatz ADC-abhängiger Läsionssegmentierungsalgorithmen außerhalb des 24-Stunden-Zeitfensters. Auch mehrzeitige Infarkte könnten hierdurch erschwert automatisiert beurteilt werden.

4.7.4 Definition der Ground Truth

Abschließend sind auch die heterogenen manuellen Segmentierungen weiter zu hinterfragen. Die aktuelle Definition des Infarktkerns bleibt weiter ungenau und die Erhebung subjektiv. Auch der prognostische Nutzen identifizierter DWI-Läsionen erscheint in Anbetracht von Gefäßrekanalisationen oder aber auch auftretenden progredienten Infarzierungen begrenzt (85). Korrelationen initialer DWI-Läsionen mit FLAIR-demarktierten Läsionsvolumina in Verlaufsbildgebungen zeigen weiter, dass Einschätzungen des finalen Infarkt volumens zu späteren Zeitpunkten deutlich verlässlicher sind, dann aber mit deutlich

weniger klinischer Relevanz (86). Daher erscheint die initiale manuelle DWI-Läsion als *Ground Truth* in der Entwicklung superiorer automatisierter Segmentierungsmethoden wenig geeignet. Dennoch ist aktuell keine klinisch verfügbare Alternative in der Akutsituation fassbar. Alternativen wie finale FLAIR-Läsionen in Verlaufsbildgebungen sind ebenfalls vom klinischen Verlauf abhängig und nur retrospektiv aussagekräftig. In Hinblick auf neuere Algorithmen besteht in Zukunft weiter Forschungsbedarf und die Notwendigkeit einer Konsensbildung hinsichtlich der verwendeten *Ground Truth*.

4.7.5 Ausblick

Zukünftige neuere Algorithmen, welche die Entwicklung des Infarktkernes modellieren und prognostische Einschätzungen der Penumbra liefern, könnten die moderne Schlaganfalldiagnostik revolutionieren. Aktuelle Entwicklungen legen nahe, dass auf künstlicher Intelligenz basierende Methoden konventionellen Algorithmen in Segmentierungsaufgaben überlegen sind. Insbesondere neuronale Netze und Deep Learning Ansätze zeigen bisher nicht erreichte Performanceindices auf. Dice-Koeffizienten von 0.8 bis 0.9 sind hierbei keine Seltenheiten (87). Auch in Studien, welche konventionelle Algorithmen als Benchmark verwendeten, konnten bessere Ergebnisse bei Anwendung von neuronalen Netzen nachgewiesen werden (86). Gemeinsam haben jedoch neuere Ansätze, dass als *Ground Truth* weiterhin überwiegend manuell determinierte DWI-Läsionen verwendet werden. Auch sind große Testdatensätze und im Vergleich kleine Validierungsdatensätze in der Entwicklung üblich (87). Große Multicenterstudien, welche auch für neuere, KI-basierende Algorithmen eine Verbesserung der Patientenselektion für Reperfusionstherapien beweisen, sind eine weitere Hürde. Trotz eindrücklicher Daten bleibt so bei bekannten Implikationen eine klinische Anwendung weiter abzuwarten.

5 Schlussfolgerungen

Die bereits veröffentlichten als auch die neu vorgestellten Ergebnisse tragen zum weiteren Verständnis der Auswirkungen von breit eingesetzten ADC-Grenzwert-basierenden Segmentierungsalgorithmen bei und zeigen erstmals empirisch erhobene Einflussfaktoren auf diese auf. Automatische ADC-Grenzwert basierende automatische Segmentierungen akuter ischämischer Läsionen stimmen nicht konsistent mit der Segmentierung erfahrener Neuroradiologen überein. Läsionsspezifische, aber auch patientenspezifische Faktoren beeinflussen die Leistungsfähigkeit der angewandten ADC-Grenzwerte. Weiter stellen sehr kleine Läsionsvolumina eine Herausforderung für automatische Methoden dar. Abschließend führen ADC-Grenzwert basierende Segmentierungsmethoden zu geringeren Läsionsvolumina im Vergleich zur weiterhin angewandten manuellen Standardmethode, welches bei gewebsbasierenden Inklusionskriterien für Schlaganfalltherapien berücksichtigt werden muss.

Literaturverzeichnis

1. Tsoucalas G, Papaioannou TG, Karamanou M. The Hippocratic Doctrine of “the Acute Brain Suffering” as the Brain Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Feb 1;28(2):412–7.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, Elkind MSV, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013 Jul;44(7):2064–89.
3. Robert Koch-Institut. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland [Internet]. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 2017 [cited 2023 Nov 8]. Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/2583>
4. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics.* 2011 Jul;8(3):319–29.
5. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Beaton AZ, Boehme AK, Buxton AE, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Fugate S, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Ho JE, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Levine DA, Liu J, Ma J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Virani SS, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Martin SS, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023 Feb 21;147(8):e93–621.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.* 2013 Jul 30;36(1):1–5.
7. Nor AM, McAllister C, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Jenkinson D, Ford GA. Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke.* 2004 Jun;35(6):1355–9.
8. Siddiqui FM, Bekker SV, Qureshi AI. Neuroimaging of hemorrhage and vascular defects. *Neurotherapeutics.* 2011 Jan;8(1):28–38.
9. Ringleb PA, Köhrmann M, die Leitlinien-Gruppe. S2e-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *DGNeurologie.* 2022 Jan 1;5(1):17–39.

10. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P, Fiehler J. European Stroke Organisation (ESO) - European society for minimally invasive neurological therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischaemic Stroke Endorsed by stroke alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019 Mar;4(1):6–12.
11. Ermine CM, Bivard A, Parsons MW, Baron JC. The ischemic penumbra: From concept to reality. *Int J Stroke*. 2021 Jul;16(5):497–509.
12. Wouters A, Dupont P, Ringelstein EB, Norrving B, Chamorro A, Grond M, Laage R, Schneider A, Wilms G, Thomalla G, Lemmens R, Thijs VN. Association between the perfusion/diffusion and diffusion/FLAIR mismatch: data from the AXIS2 trial. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 Oct;35(10):1681–6.
13. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, Kidwell CS, Mohr JP, Sloan M, Sorensen AG, Warach S, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010 Jul 13;75(2):177–85.
14. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981 Nov-Dec;12(6):723–5.
15. Symon L, Brierley JB. Morphological changes in cerebral blood vessels in chronic ischemic infarction: flow correlation obtained by the hydrogen clearance method. *The cerebral vessel wall*. 1976;165–74.
16. Heiss WD, Graf R, Wienhard K, Löttgen J, Saito R, Fujita T, Rosner G, Wagner R. Dynamic penumbra demonstrated by sequential multitracer PET after middle cerebral artery occlusion in cats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994 Nov;14(6):892–902.
17. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol*. 1996 Aug;40(2):216–26.
18. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, Mlynash M, Kim S, Hamilton S, Yeatts SD, Palesch Y, Bammer R, Broderick J, Marks MP. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke*. 2017 Oct;12(8):896–905.
19. Latour LL, Warach S. Cerebral spinal fluid contamination of the measurement of the apparent diffusion coefficient of water in acute stroke. *Magn Reson Med*. 2002 Sep;48(3):478–86.
20. Weishaupt D, Koechli VD, Marincek B. Diffusionsbildgebung. In: Nanz D, editor. *How does MRI work? An introduction into physics and functionality of magnetic resonance imaging 6 ed; Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 99–103.
21. Pierpaoli C, Alger JR, Righini A, Mattiello J, Dickerson R, Des Pres D, Barnett A, Di Chiro G. High temporal resolution diffusion MRI of global cerebral ischemia and

- reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996 Sep;16(5):892–905.
22. Nicoli F, Lefur Y, Denis B, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Cozzone PJ. Metabolic counterpart of decreased apparent diffusion coefficient during hyperacute ischemic stroke: a brain proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Stroke.* 2003 Jul;34(7):e82-7.
 23. Schlaug G, Siewert B, Benfield A, Edelman RR, Warach S. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology.* 1997 Jul;49(1):113–9.
 24. Lansberg MG, Albers GW, Beaulieu C, Marks MP. Comparison of diffusion-weighted MRI and CT in acute stroke. *Neurology.* 2000 Apr 25;54(8):1557–61.
 25. Labeyrie MA, Turc G, Hess A, Hervo P, Mas JL, Meder JF, Baron JC, Touzé E, Oppenheim C. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke.* 2012 Nov;43(11):2986–91.
 26. Goyal M, Ospel JM, Menon B, Almekhlafi M, Jayaraman M, Fiehler J, Psychogios M, Chapot R, van der Lugt A, Liu J, Yang P, Agid R, Hacke W, Walker M, Fischer U, Asdaghi N, McTaggart R, Srivastava P, Nogueira RG, Moret J, Saver JL, Hill MD, Dippel D, Fisher M. Challenging the Ischemic Core Concept in Acute Ischemic Stroke Imaging. *Stroke.* 2020 Oct;51(10):3147–55.
 27. Kranz PG, Eastwood JD. Does diffusion-weighted imaging represent the ischemic core? An evidence-based systematic review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jun;30(6):1206–12.
 28. Campbell BCV, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, Lansberg MG, Mlynash M, Straka M, De Silva DA, Olivot JM, Bammer R, Albers GW, Donnan GA, Davis SM, EPITHET–DEFUSE Investigators. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Jan;32(1):50–6.
 29. Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol.* 2014 Sep 12;15(5):554–77.
 30. Zaro-Weber O, Fleischer H, Reiblich L, Schuster A, Moeller-Hartmann W, Heiss WD. Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with 15 O-positron emission tomography. *Ann Neurol.* 2019 Jun;85(6):875–86.
 31. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* 2006 Nov;60(5):508–17.
 32. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand

- PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):299–309.
33. Lansberg MG, Lee J, Christensen S, Straka M, De Silva DA, Mlynash M, Campbell BC, Bammer R, Olivot JM, Desmond P, Davis SM, Donnan GA, Albers GW. RAPID automated patient selection for reperfusion therapy: a pooled analysis of the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) and the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1608–14.
 34. Kim B, You SH, Jung SC. A Multicenter Survey of Acute Stroke Imaging Protocols for Endovascular Thrombectomy. *Neurointervention*. 2021/3;16(1):20–8.
 35. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG, DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11–21.
 36. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG, DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708–18.
 37. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA, EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019 May 9;380(19):1795–803.
 38. Ochs RA. RapidAI FDA 510(k) clearance [Internet]. 10903 New Hampshire Avenue Doc ID# 04017.04.14 Silver Spring, MD 20993: U.S. Food & Drug Administration (FDA); 2018 Dec [cited 2023 Nov 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K182130.pdf
 39. Chalet L, Boutelier T, Christen T, Ragueneas D, Debatisse J, Eker OF, Becker G, Nighoghossian N, Cho TH, Canet-Soulas E, Mechtouff L. Clinical Imaging of the Penumbra in Ischemic Stroke: From the Concept to the Era of Mechanical Thrombectomy. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 9;9:861913.

40. Ochs R. Olea sphere V3.0 FDA 510(k) clearance [Internet]. U.S. Food & Drug Administration (FDA) ; 2016 Mar [cited 2023 Nov 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K152602.pdf
41. Olea Medical SA 93 avenue des Sorbiers ZI Athelia IV 13600 La Ciotat FRANCE SIRET 505. User Guide Olea Sphere. 2013 [cited 2023 Nov 1]. Revision 2.2 OM-DP-OLEASPHERE-22-013-SUM-V4.0-EN-VITAL. Available from: <http://190.254.50.74/vital/help/en/pdf/Olea-Sphere%20User%20Guide%20v2.2.pdf>
42. Boldsen JK, Engedal TS, Pedraza S, Cho TH, Thomalla G, Nighoghossian N, Baron JC, Fiehler J, Østergaard L, Mouridsen K. Better Diffusion Segmentation in Acute Ischemic Stroke Through Automatic Tree Learning Anomaly Segmentation. *Front Neuroinform*. 2018 Apr 25;12:21.
43. Purushotham A, Campbell BCV, Straka M, Mlynash M, Olivot JM, Bammer R, Kemp SM, Albers GW, Lansberg MG. Apparent diffusion coefficient threshold for delineation of ischemic core. *Int J Stroke*. 2015 Apr;10(3):348–53.
44. Woo I, Lee A, Jung SC, Lee H, Kim N, Cho SJ, Kim D, Lee J, Sunwoo L, Kang DW. Fully Automatic Segmentation of Acute Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging Using Convolutional Neural Networks: Comparison with Conventional Algorithms. *Korean J Radiol*. 2019 Aug;20(8):1275–84.
45. Chen L, Bentley P, Rueckert D. Fully automatic acute ischemic lesion segmentation in DWI using convolutional neural networks. *Neuroimage Clin*. 2017 Jun 13;15:633–43.
46. Kim YC, Lee JE, Yu I, Song HN, Baek IY, Seong JK, Jeong HG, Kim BJ, Nam HS, Chung JW, Bang OY, Kim GM, Seo WK. Evaluation of Diffusion Lesion Volume Measurements in Acute Ischemic Stroke Using Encoder-Decoder Convolutional Network. *Stroke*. 2019 Jun;50(6):1444–51.
47. Gosch V, Villringer K, Galinovic I, Ganeshan R, Piper SK, Fiebach JB, Khalil A. Automated acute ischemic stroke lesion delineation based on apparent diffusion coefficient thresholds. *Front Neurol*. 2023 Jul 27;14:1203241.
48. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, Rozanski M, Schmidt WU, Brunecker P, Xu C, Martus P, Endres M, Jungehülsing GJ, Villringer A, Fiebach JB. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol*. 2009 Dec 8;9:60.
49. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage*. 2011 Feb 1;54(3):2033–44.
50. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Michael Brady J, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL [Internet]. Vol. 23, *NeuroImage*. 2004. p. S208–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>

51. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*. 2009 Mar;45(1 Suppl):S173-86.
52. Li X, Morgan PS, Ashburner J, Smith J, Rorden C. The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIfTI conversion. *J Neurosci Methods*. 2016 May 1;264:47–56.
53. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3):143–55.
54. Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal*. 2008 Feb;12(1):26–41.
55. Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, Woods R, Paus T, Simpson G, Pike B, Others. A four-dimensional probabilistic atlas of the human brain. *J Am Med Inform Assoc*. 2001;8(5):401–30.
56. Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, Woods R, Paus T, Simpson G, Pike B, Holmes C, Collins L, Thompson P, MacDonald D, Iacoboni M, Schormann T, Amunts K, Palomero-Gallagher N, Geyer S, Parsons L, Narr K, Kabani N, Le Goualher G, Boomsma D, Cannon T, Kawashima R, Mazoyer B. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001 Aug 29;356(1412):1293–322.
57. Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: Theory and rationale for its development. *Neuroimage*. 1995 Jun;2(2):89–101.
58. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001 Jan;20(1):45–57.
59. Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol*. 2000;12(4):191–200.
60. Rorden C, Karnath HO, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci*. 2007 Jul;19(7):1081–8.
61. Penny WD, Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Elsevier; 2011. 656 p.
62. Gentili C, Cecchetti L, Handjaras G, Lettieri G, Cristea IA. The case for preregistering all region of interest (ROI) analyses in neuroimaging research. *Eur J Neurosci*. 2021 Jan;53(2):357–61.
63. The MathWorks Inc. MATLAB 7.10.0 (R2010a) [Internet]. Natick, Massachusetts; 2010 [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://mathworks.com/products/matlab.html>

64. Gnu P. Free Software Foundation. Bash (3.2. 48). 2007.
65. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL [Internet]. Vol. 62, NeuroImage. 2012. p. 782–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>
66. R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. A language and environment for statistical computing [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.R-project.org/>
67. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R, 2022.7.1.554 [Internet]. Boston, MA: RStudio, PBC; 2022 [cited 2022 Jan 24]. Available from: <http://www.rstudio.com/>
68. Shapiro SS, Wilk MB. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika*. 1965;52(3/4):591–611.
69. Datta D. Deepankardatta/Blandr: Version 0.4.1 - Cran Submission Release [Internet]. Zenodo; 2017 [cited 2022 Apr 9]. Available from: <https://zenodo.org/record/824514>
70. Harrell FE, Dupont C, Others. Hmisc: harrell miscellaneous. R package version 4.1-1. R Found Stat Comput <https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc> (accessed 16 Feb 2018). 2018;
71. Maechler M, Rousseeuw P, Croux C, Todorov V, Ruckstuhl A, Salibián-Barrera M, Verbeke T, Koller M, Conceicao ELT, di Palma MA. Package ‘robustbase.’ Basic Robust Statistics [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 9]; Available from: <https://cran.irsn.fr/web/packages/robustbase/robustbase.pdf>
72. Zeileis A, Hothorn T. Diagnostic checking in regression relationships [Internet]. [cited 2022 Apr 9]. Available from: <http://pkg.cs.ovgu.de/LNF/i386/5.10/R/LNFr-lmtest/reloc/R-2.10/library/lmtest/doc/lmtest-intro.pdf>
73. Peña EA, Slate EH. Global Validation of Linear Model Assumptions. *J Am Stat Assoc*. 2006 Mar 1;101(473):341.
74. Wei T, Simko VR. package “corrplot”: Visualization of a Correlation Matrix; 2017. Version 0 84. 2021;
75. Dice LR. Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species. *Ecology*. 1945;26(3):297–302.
76. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer; 2016. 260 p.
77. Sievert C. Interactive Web-Based Data Visualization with R, plotly, and shiny. CRC Press; 2020. 470 p.
78. Rudis B. Hrbthemes: Additional themes, theme components and utilities for “ggplot2.” Hrbthemes Documentation Available online: <https://rdrr.io/cran/hrbthemes> (accessed on 26 March 2020). 2020;

79. Garnier S, Ross N, Rudis B, Sciaini M, Scherer C. viridis: Default Color Maps from 'matplotlib.' R package version 0 5. 2018;1:2018.
80. Gosch V. Skripte Bildverarbeitung und statistische Analyse [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 20]. Available from: https://github.com/goschv/ADC_threshold_study
81. Krouwer JS. Why Bland-Altman plots should use X, not $(Y+X)/2$ when X is a reference method. *Stat Med*. 2008 Feb 28;27(5):778–80.
82. An H, Ford AL, Vo K, Powers WJ, Lee JM, Lin W. Signal evolution and infarction risk for apparent diffusion coefficient lesions in acute ischemic stroke are both time- and perfusion-dependent. *Stroke*. 2011 May;42(5):1276–81.
83. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Fatar M, Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber PA, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger PD, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA, EXTEND, ECASS-4, and EPI-THET Investigators. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):139–47.
84. de Oliveira EP, Fiebach JB, Vagal A, Schaefer PW, Aviv RI. Controversies in Imaging of Patients With Acute Ischemic Stroke: AJR Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Nov;217(5):1027–37.
85. Watanabe M, Sakai O, Ozonoff A, Kussman S, Jara H. Age-related apparent diffusion coefficient changes in the normal brain. *Radiology*. 2013 Feb;266(2):575–82.
86. Krongold M, Almekhlafi MA, Demchuk AM, Coutts SB, Frayne R, Eilaghi A. Final infarct volume estimation on 1-week follow-up MR imaging is feasible and is dependent on recanalization status. *NeuroImage Clin*. 2015;7:1–6.
87. Abbasi H, Orouskhani M, Asgari S, Zadeh SS. Automatic brain ischemic stroke segmentation with deep learning: A review. *Neuroscience Informatics*. 2023 Dec 1;3(4):100145.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Vitus Maximilian Gosch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Grenzwertbasierte automatisierte Abgrenzung von akuten zerebralen Infarkten anhand des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) Threshold guided automated delineation of acute cerebral infarction based on apparent diffusion coefficient (ADC) thresholds selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Vitus Gosch hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: **Vitus Gosch**, Kersten Villringer, Ivana Galinovic, Ramanan Ganeshan, Sophie K. Piper, Jochen B. Fiebach, Ahmed Khalil
Automated acute ischemic stroke lesion delineation based on apparent diffusion coefficient thresholds.

Frontiers in neurology, 14, 1203241. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1203241>

Publiziert: 27.07.2023

Beitrag im Einzelnen:

Die Projektidee wurde von Vitus Gosch, Ahmed Khalil und Jochen B. Fiebach entwickelt. Fördermittel und Ressourcen wurden von Jochen B. Fiebach bereitgestellt. Die Hypothesenentwicklung und Literaturrecherche erfolgten durch Vitus Gosch. Die methodische Umsetzung, Schreiben von Software und Etablierung des Workflows wurde von Vitus Gosch in enger Zusammenarbeit mit Ahmed Khalil realisiert. Die Entwicklung, Anwendung und Testung des vorgestellten Läsionssegmentierungsalgorithmus, das Kuratieren der Daten und die Datenanalyse mit statistischer Analyse erfolgte durch Vitus Gosch. Die statistische Auswertung wurde von Sophie K. Piper überprüft. Alle Abbildungen und Tabellen wurden von Vitus Gosch erstellt. Der Originalentwurf wurde von Vitus Gosch verfasst. Ahmed Khalil, Kersten Villringer, Ivana Galinovic, Ramanan Ganeshan und Jochen B. Fiebach überprüften und redigierten den entstandenen finalen Entwurf. Die Manuskripteinreichung und Revisionsprozess übernahm Vitus Gosch. Die Projektbetreuung wurde durch Ahmed Khalil gewährleistet.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2022** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 212 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	LANCET NEUROLOGY	49,060	48.0	0.05717
2	Nature Reviews Neurology	19,735	38.1	0.02824
3	JAMA Neurology	21,531	29.0	0.04758
4	NEURO-ONCOLOGY	22,890	15.9	0.02909
5	BRAIN	65,110	14.5	0.05556
6	Alzheimers & Dementia	28,097	14.0	0.04038
7	ACTA NEUROPATHOLOGICA	28,439	12.7	0.02822
8	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	5,750	11.9	0.00533
9	ANNALS OF NEUROLOGY	41,613	11.2	0.03351
10	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	35,344	11.0	0.02554
11	SLEEP MEDICINE REVIEWS	12,956	10.5	0.01520
12	NEUROLOGY	105,500	9.9	0.08568
13	Alzheimers Research & Therapy	8,962	9.0	0.01577
14	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	5,673	8.8	0.01069
15	MOVEMENT DISORDERS	35,988	8.6	0.02699
16	STROKE	79,685	8.3	0.06805
17	Journal of Stroke	2,178	8.2	0.00350
18	Brain Stimulation	10,411	7.7	0.01417
19	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	6,926	7.4	0.00946
20	PAIN	42,319	7.4	0.02605

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
43	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	17,208	5.1	0.02038
44	HEADACHE	10,183	5.0	0.00951
45	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	5,074	5.0	0.00460
46	CEPHALALGIA	11,637	4.9	0.01134
47	Journal of Neurodevelopmental Disorders	2,226	4.9	0.00292
48	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	6,764	4.8	0.00734
49	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,624	4.8	0.00534
50	NEUROSURGERY	30,639	4.8	0.02316
51	SLEEP MEDICINE	17,609	4.8	0.01778
52	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	23,134	4.7	0.01498
53	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	5,679	4.7	0.00615
54	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	16,050	4.7	0.01584
55	Spine Journal	13,629	4.5	0.01422
56	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	9,498	4.4	0.00915
57	JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES	21,960	4.4	0.01584
58	Expert Review of Neurotherapeutics	5,627	4.3	0.00456
59	Journal of Clinical Sleep Medicine	11,563	4.3	0.01318
60	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	17,644	4.2	0.01721
61	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	7,169	4.2	0.00523
62	JOURNAL OF NEUROSURGERY	39,188	4.1	0.02491
63	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	9,170	4.1	0.00760
64	Neurosurgical Focus	10,046	4.1	0.01059

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
65	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	13,803	4.1	0.01301
66	Sleep Health	3,320	4.1	0.00568
67	JOURNAL OF PAIN	12,946	4.0	0.00940
68	Movement Disorders Clinical Practice	2,399	4.0	0.00462
69	Multiple Sclerosis and Related Disorders	8,630	4.0	0.01333
70	Pain and Therapy	1,239	4.0	0.00208
71	CLINICAL NEUROPSYCHOLOGIST	5,100	3.9	0.00483
72	Journal of Movement Disorders	808	3.9	0.00123
73	JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY	15,608	3.9	0.01415
74	NEUROLOGIA	2,104	3.9	0.00199
75	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	15,279	3.8	0.01044
76	Journal of Neurologic Physical Therapy	1,673	3.8	0.00150
77	JOURNAL OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM	2,176	3.8	0.00211
78	PEDIATRIC NEUROLOGY	6,950	3.8	0.00657
79	Current Pain and Headache Reports	3,663	3.7	0.00349
80	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,874	3.7	0.00156
81	Neurology and Therapy	1,209	3.7	0.00202
82	Pain Physician	5,978	3.7	0.00533
83	Epilepsy Currents	1,230	3.6	0.00150
83	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	9,364	3.6	0.00831
85	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	8,265	3.5	0.00598
86	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	25,993	3.5	0.01811

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
87	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	1,505	3.5	0.00183
87	Neurocritical Care	6,453	3.5	0.00928
89	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	10,344	3.5	0.01069
90	American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias	2,898	3.4	0.00176
91	Frontiers in Neurology	34,680	3.4	0.06426
92	Journal of Neurogastroenterology and Motility	2,519	3.4	0.00297
92	MUSCLE & NERVE	13,913	3.4	0.00956
94	Nature and Science of Sleep	2,476	3.4	0.00421
94	Brain Tumor Pathology	966	3.3	0.00100
96	CNS SPECTRUMS	3,519	3.3	0.00334
97	JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION	9,158	3.3	0.00671
98	Journal of Neuromuscular Diseases	1,331	3.3	0.00282
99	NEUROLOGICAL SCIENCES	11,673	3.3	0.01405
100	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	10,327	3.2	0.00515
101	Neuropsychiatric Disease and Treatment	10,248	3.2	0.01046
102	Neurospine	1,182	3.2	0.00251
103	Parkinsons Disease	2,283	3.2	0.00179
104	Behavioral Sleep Medicine	2,481	3.1	0.00276
105	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	3,924	3.1	0.00462
106	Journal of Clinical Neurology	2,285	3.1	0.00227
107	Neurology-Genetics	1,665	3.1	0.00394
108	CANADIAN JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES	3,993	3.0	0.00358

Druckexemplar der Publikation



OPEN ACCESS

EDITED BY
Fabien Scalzo,
University of California, Los Angeles,
United States

REVIEWED BY
Hans-Peter Müller,
University of Ulm, Germany
Thomas Lindner,
University of Hamburg, Germany
Marco Fiorelli,
Sapienza University of Rome, Italy

*CORRESPONDENCE
Vitus Gosch
✉ vitus.gosch@charite.de

RECEIVED 10 April 2023
ACCEPTED 13 July 2023
PUBLISHED 27 July 2023

CITATION
Gosch V, Villringer K, Galinovic I, Ganeshan R,
Piper SK, Fiebach JB and Khalil A (2023)
Automated acute ischemic stroke lesion
delineation based on apparent diffusion
coefficient thresholds.
Front. Neurol. 14:1203241.
doi: 10.3389/fneur.2023.1203241

COPYRIGHT
© 2023 Gosch, Villringer, Galinovic, Ganeshan,
Piper, Fiebach and Khalil. This is an open-
access article distributed under the terms of
the [Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction
in other forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original publication in
this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

Automated acute ischemic stroke lesion delineation based on apparent diffusion coefficient thresholds

Vitus Gosch^{1*}, Kersten Villringer¹, Ivana Galinovic¹,
Ramanan Ganeshan¹, Sophie K. Piper^{2,3}, Jochen B. Fiebach¹ and
Ahmed Khalil¹

¹Center for Stroke Research Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie
Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ²Institute of Medical
Informatics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and
Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ³Institute of Biometry and Clinical Epidemiology,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-
Universität zu Berlin, Berlin, Germany

Purpose: Automated lesion segmentation is increasingly used in acute ischemic stroke magnetic resonance imaging (MRI). We explored in detail the performance of apparent diffusion coefficient (ADC) thresholding for delineating baseline diffusion-weighted imaging (DWI) lesions.

Methods: Retrospective, exploratory analysis of the prospective observational single-center 1000Plus study from September 2008 to June 2013 ([clinicaltrials.org](https://clinicaltrials.org/;NCT00715533); NCT00715533). We built a fully automated lesion segmentation algorithm using a fixed ADC threshold ($\leq 620 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) to delineate the baseline DWI lesion and analyzed its performance compared to manual assessments. Diagnostic capabilities of best possible ADC thresholds were investigated using receiver operating characteristic curves. Influential patient factors on ADC thresholding techniques' performance were studied by conducting multiple linear regression.

Results: 108 acute ischemic stroke patients were selected for analysis. The median Dice coefficient for the algorithm was 0.43 (IQR 0.20–0.64). Mean ADC values in the DWI lesion ($\beta = -0.68$, $p < 0.001$) and DWI lesion volumes ($\beta = 0.29$, $p < 0.001$) predicted performance. Optimal individual ADC thresholds differed between subjects with a median of $\leq 691 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (IQR ≤ 660 – $750 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$). Mean ADC values in the DWI lesion ($\beta = -0.96$, $p < 0.001$) and mean ADC values in the brain parenchyma ($\beta = 0.24$, $p < 0.001$) were associated with the performance of individual thresholds.

Conclusion: The performance of ADC thresholds for delineating acute stroke lesions varies substantially between patients. It is influenced by factors such as lesion size as well as lesion and parenchymal ADC values. Considering the inherent noisiness of ADC maps, ADC threshold-based automated delineation of very small lesions is not reliable.

KEYWORDS

acute ischemic stroke, diffusion-weighted imaging, automated lesion delineation, apparent diffusion coefficient, MRI analysis software

1. Introduction

Recent research further advancing the time window for mechanical thrombectomy and intravenous thrombolysis highlights the importance of tissue-based criteria in acute ischemic stroke (AIS) therapy (1, 2). Quantifying the ischemic core has been of central importance in trials using advanced imaging to guide stroke treatment (3, 4).

In clinical practice, visual assessment of diffusion-weighted imaging (DWI) lesions and computed tomography perfusion (CTP) thresholding are used for the estimation of the ischemic core, with DWI being more sensitive (5, 6). The visual assessment of DWI lesions as an estimation for unsalvageable tissue is subjective and lacks a clinically available gold standard (5). Efforts have thus been made to make the identification of the ischemic core using the apparent diffusion coefficient (ADC) more objective. As an absolute diffusivity measurement, the ADC appears well-suited for thresholding techniques across locations and vendors (7). Furthermore, the ADC can be used to further stratify the ischemic core into reversible and irreversible components (8, 9).

With rising demand for infarct quantification, automated lesion segmentation software is increasingly used in trials and clinical practice (10). For algorithms based on MRI, most commercially available lesion segmentation algorithms use absolute ADC thresholds for the determination of the ischemic lesion (10). The two most widely used algorithms RAPID® (iSchemaView) and Olea Sphere® (Olea Medical), use fixed or user-adjustable generalized absolute ADC thresholds (11–13). The threshold of $\leq 620 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ currently used in RAPID® and also frequently applied using Olea Sphere® was initially proposed in 2015 by Purushotham et al. (8, 14). Their study determined an ADC threshold for distinguishing between tissue inside the DWI lesion destined to infarct and reversible regions. The threshold was volumetrically verified on 14 patients using the manually delineated DWI lesion as ground truth (8).

While these algorithms are already used in clinical practice and were implemented in many multicenter studies, the underlying assumptions behind this ADC threshold have not yet been independently replicated (3, 4, 10). This ADC threshold was determined on a small sample size and only volumetrically verified, lacking detailed spatial analysis (8). Differences in automated and manual lesion delineations and factors affecting the performance of ADC-based lesion segmentation algorithms remain scarcely investigated.

In this study, we explored in detail the performance of the widely used ADC threshold ($\leq 620 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) for delineating baseline DWI lesions and the performance of ADC thresholds in general. To that end, we built a lesion segmentation algorithm that used ADC thresholding and compared its performance to manual DWI lesion delineation in a large cohort of acute ischemic stroke patients. The algorithm was intended to replicate commercially available DWI delineation software, supplemented with artifact reduction techniques adopted from previous research (8, 15) in order to gain insights into the performance of ADC thresholds for automated DWI lesion delineation.

2. Materials and methods

2.1. Participants

All patients participated in the prospective observational 1000Plus study from September 2008 to June 2013 (clinicaltrials.org

NCT00715533). The single-center study performed by the Center for Stroke Research Berlin acquired MRI data from 1472 patients presenting to the emergency room with a clinical diagnosis of an acute cerebrovascular event (16). The study design was approved by the institutional review board of the Charité Universitätsmedizin, Berlin (EA4/026/08). The study was carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). Written informed consent was obtained from all patients.

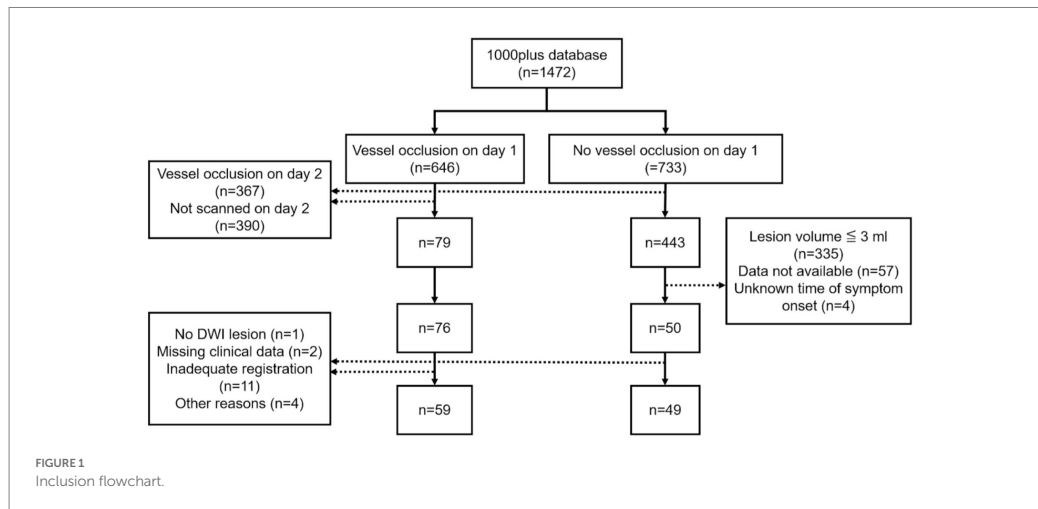
A subset of 126 patients was selected for retrospective analysis. Inclusion criteria included available DWI data, either a vessel occlusion on day 1 with vessel recanalization on day 2 or no vessel occlusion on day 1, as well as the known time of symptom onset. Vessel recanalization on day 2 was required to investigate the degree to which automatically delineated DWI lesions on day 1 reflect final infarct volume (assessed between days 3 and 5 using FLAIR) (17). In the group without vessel occlusion on day 1, we excluded very small strokes ($\leq 3 \text{ mL}$ in volume) because we considered that these would not be appropriate for automated threshold-based delineation. Following the exclusion of 18 patients after data processing 108 patients were selected for analysis (Figure 1).

2.2. Imaging protocol

Imaging was performed on a 3T MRI scanner (Tim Trio; Siemens AG, Erlangen, Germany). DWI was performed with a spin-echo echo-planar imaging sequence with a 'b' value of 1000 s/mm^2 (TR/TE = 7600/93 ms, matrix = 192×192 , field of view = 230 mm, slice thickness = 2.5 mm, slice gap = 0 mm, number of slices = 50, acquisition time = 2 min 11 s). The study protocol also included T2*-weighted images, time-of-flight magnetic resonance angiography (TOF-MRA), and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (16). All participants were scanned relative to the time of stroke symptom onset (TOO) on day 1 (within 24 h) and day 2 (24–48 h). In 78 patients, follow-up imaging data obtained around the fifth day of admission (range: day 3–7, mean 4.8 days) was available.

2.3. Image preprocessing

All images were first converted from DICOM to NIFTI format using dcm2nii software (18). Brain extraction was performed on b0, trace ($b = 1000$), and ADC map images using BET (Brain Extraction Tool) (19). The brain-extracted b0 images were registered to MNI152 T1-weighted 2 mm isovoxel standard space using three-dimensional diffeomorphic symmetric normalization (using *antsRegistrationSyNQuick*) (20–24). Registered images were checked visually and unsatisfactory registrations were excluded. Resulting transformation matrices were used for mapping of ADC map and trace images to MNI152 standard space using *antsApplyTransforms* (20–24). Tissue segmentation of cerebrospinal fluid (CSF) and brain parenchyma was conducted on b0 images using FMRIB's Automated Segmentation Tool (25). Baseline DWI lesions and follow-up FLAIR lesions were delineated by a group of stroke imaging researchers using MRICro and supervised by either an experienced radiology resident, a board-certified neuroradiologist, or a radiologist (26). DWI ROIs were mapped nonlinearly to MNI152 standard space using *antsApplyTransforms* (20–23).



2.4. Input to automated lesion delineation algorithm

MR imaging data obtained at admission within 24 h of symptom onset were used. After image preprocessing, the brain extracted and registered b0, trace, and ADC map images were read by the algorithm.

2.5. Automated lesion delineation

A threshold-based lesion segmentation algorithm was developed using the FSL software package (27–29). The approach solely relies on the acquired DWI sequence (the trace and ADC) and outputs a lesion mask that aims to match the expert lesion. It uses artifact reduction techniques known from previous research and uses ADC thresholds already implemented in commercially available software (8, 15). First, the algorithm localizes the infarct and creates a primary lesion mask (see Figure 2). Artifact reduction and lesion contrast enhancement are achieved by dividing the trace image by the ADC map. Resulting relative voxel values inherit greater contrast between healthy and ischemic tissue. To assure comparability between subjects and brain regions, normalization of relative values is performed in every slice separately by dividing the voxel's signal intensity by the average voxel value of the whole slice. Consecutively, smoothing using an isotropic 5 voxel Gaussian kernel is performed. Mirroring along the *x*-axis and subtraction of the contralateral hemisphere further reduces artifacts. A lower threshold of 0.75 image intensity is applied to the resulting processed image based on testing lesion coverage on a subset of 5 randomly chosen subjects. Partial dilatation completes the mask creation. Finally, the delineated infarct region includes areas within the mask with ADC values between 200 and 620 × 10⁻⁶ mm²/s (8). Removal of scattered trace-hypointense voxels is achieved by removing voxels with trace intensities below the 95th percentile (Figure 2).

2.6. Statistical analysis

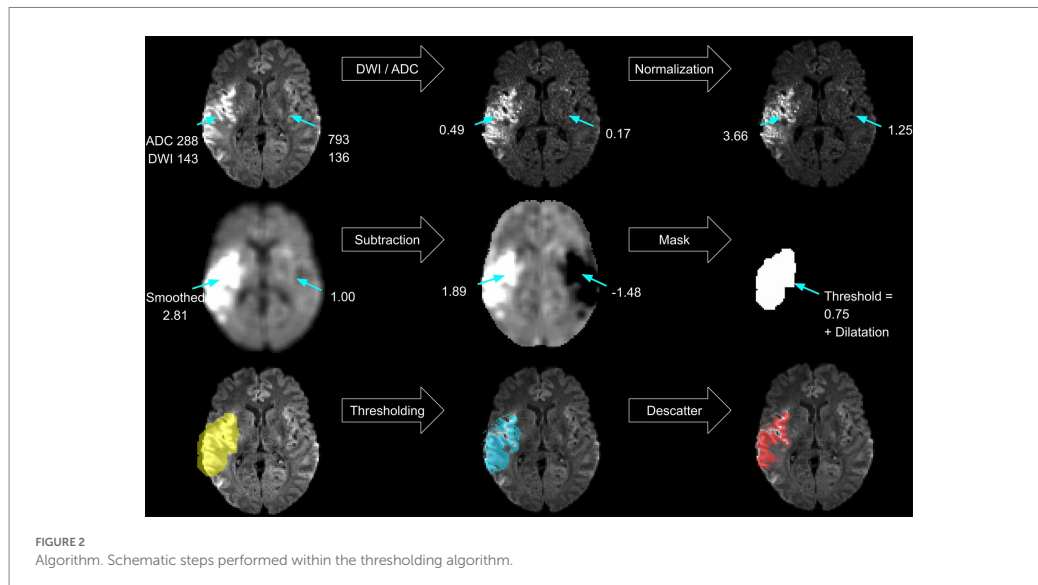
Statistical analysis of this retrospective, exploratory study was performed using R Studio Version 2022.07.1+554 (30). The Dice coefficient

$$D = \frac{2TP}{2TP + FP + FN}$$

was used to study spatial overlap between the automated, and the manual delineated ROIs (31). Volumetric agreement between manual and automated DWI lesion volumes as well as between initial lesion and follow-up FLAIR lesion volumes was investigated using Bland–Altman analysis (32). The correlation of manual and automated delineated lesion volumes was assessed by calculating Pearson's correlation coefficient (33). A whole-brain ROC analysis was conducted in every subject using the *fslmaths* function of the FSL software package to determine the optimal ADC threshold for distinguishing infarcted from healthy tissue (28, 29). Therefore, voxel-wise analysis was performed between ADC values of manually delineated day one DWI lesions and the whole brain parenchyma ADC map. A second analysis used the same ground truth, but a different ADC map centered on the DWI lesion. This was achieved by dilating the DWI lesion using the *fslroi* function from the FSL toolbox and applying the resulting mask to the ADC map (29). ROC analysis output was pooled across subjects to identify a generalized threshold. The Youden index

$$J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$$

was used to determine the best possible threshold (34). Multivariate and univariate linear regression was used to investigate whether initial DWI lesion size, DWI lesion ADC value, mean ADC in the brain parenchyma, age or TOO would be associated with the performance of the segmentation algorithm itself and the diagnostic capability of the ADC threshold found in



the patient. As the performance of the algorithm was measured in spatial overlap, the Dice coefficient was the response variable in the first model. As diagnostic capability was assessed with the Youden index (YI) it represented the response variable in the second model. Assumptions for using linear models were checked, assessing skewness, kurtosis, link function and heteroscedasticity with the R packages “lmtest,” “glm” and “corrplot” (35–37). Visualization was accomplished using the R package “ggplot2” (38).

The image processing scripts, segmentation algorithm, and statistical analysis scripts are openly accessible.

3. Results

3.1. Baseline characteristics

The baseline characteristics of the 108 patients analyzed are summarized in Table 1.

3.2. Infarct characteristics within 24 h of symptom onset

After applying the segmentation algorithm to imaging data acquired within 24 h of symptom onset (median 247 min, IQR 108–737 min), the resulting delineations were compared to manually delineated ROIs. The median ADC value in the automated ROIs was $504 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (IQR $421\text{--}533 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) compared to $686 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (IQR $591\text{--}780 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) in the manual ROIs (see Figure 3A). Automated ROIs had a median lesion size of 5.5 mL (IQR 1.4–12.7 mL), and the median volume of manual ROIs was 6.9 mL (IQR 1.8–16.5 mL) (Figure 3B).

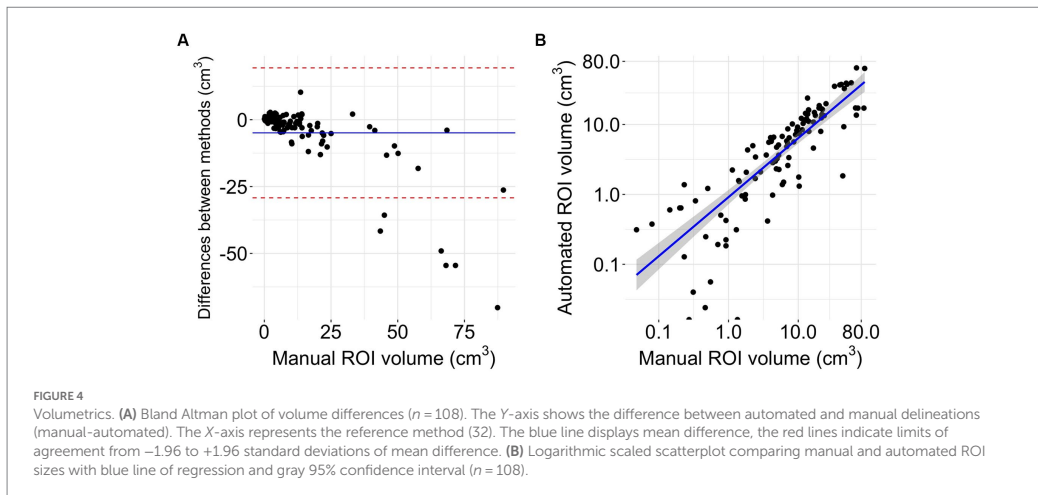
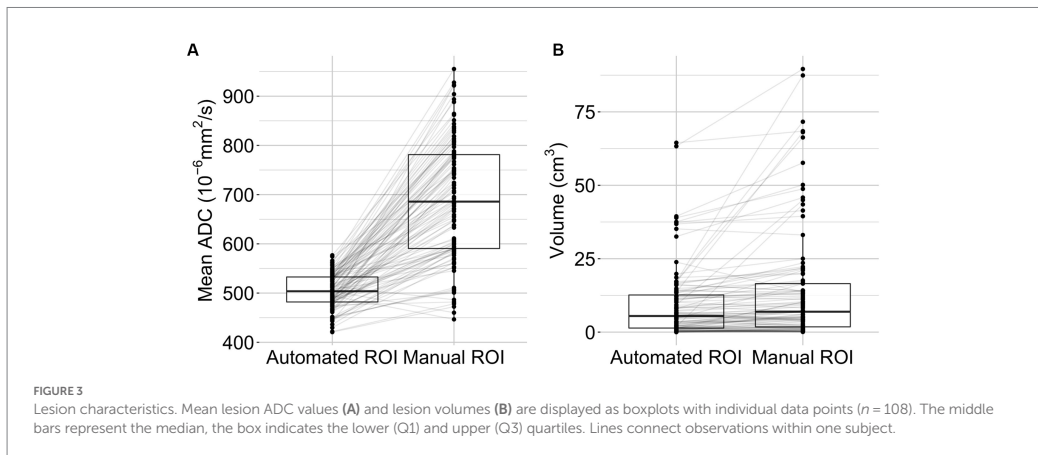
TABLE 1 Patient characteristics.

Variable	Descriptive statistic
Patients (female)	108 (♀ = 38)
Mean age in years (±SD)	68 (±14)
Hypertension, n (%)	77 (71%)
Diabetes mellitus, n (%)	21 (19%)
Hyperlipidemia, n (%)	53 (49%)
Median time from onset to MRI*	247 min (IQR 108–737 min)
With vessel occlusion, n (%)	76 (79%)
Median Wahlund score	5 (IQR: 4–8)
Median NIHSS† at admission	3 (IQR: 1–6)
Type of infarction, n (%)	
Territorial	99 (91.7%)
Lacunar	5 (4.6%)
Borderzone	4 (3.7%)
Infratentorial infarction, n (%)	16 (15%)

*MRI, magnetic resonance imaging; †NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

3.3. Volumetric agreement and spatial overlap

The Bland Altman analysis showed a mean bias of -4.92 mL with an upper limit of agreement of 19.36 mL and a lower limit of agreement of -29.21 mL (Figure 4A). The volumes of automated and manual ROIs correlated strongly, $r(106) = 0.79$ (CI = 0.7–0.85), p -value < 0.0001 (Figure 4B). Linear regression had a slope of 0.49 (adjusted $R^2 = 0.62$, p -value < 0.0001). In two outlier subjects, the algorithm did not detect an infarction. The median Dice coefficient for the automated segmentation was 0.43 (IQR 0.20–0.64) (Figure 5A). No spatial overlap



was seen in 15 lesions with low volume (manually delineated lesion size IQR: 0.2–0.8 mL, median 0.46 mL) (see Figure 5B).

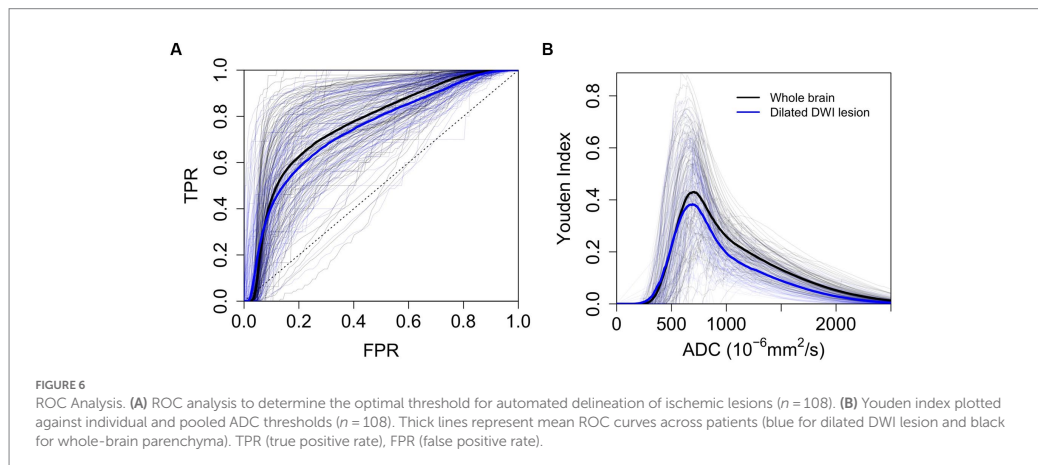
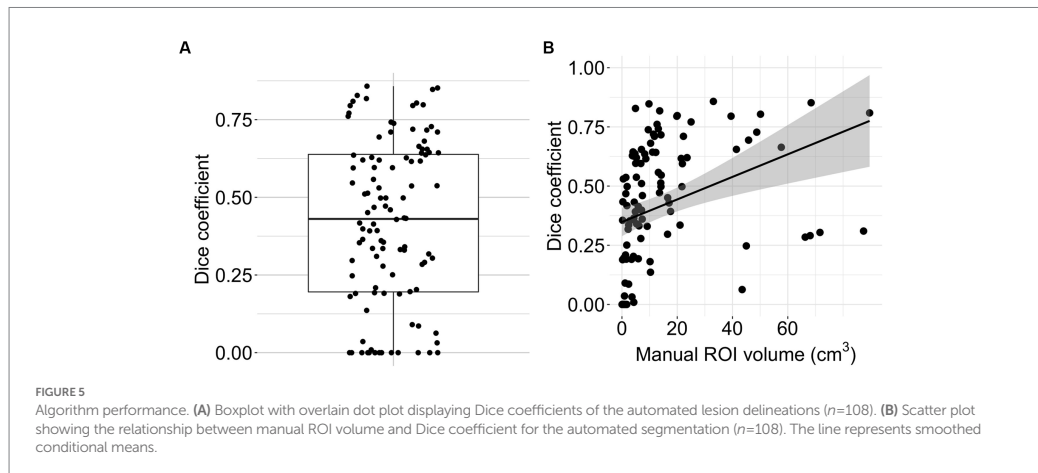
3.4. ROC analysis

The optimal generalized threshold to match the expert ischemic lesion delineation in the brain parenchyma using pooled ROC analysis was an $\text{ADC} \leq 704 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (sensitivity 65% and specificity 77%, AUC 0.76). Narrowing down the search area by a median of 96% (IQR 0.93–0.97) to the vicinity of the infarct resulted in an optimal pooled threshold of $\leq 693 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (sensitivity 63% and specificity 75%, AUC 0.74). In both cases, individual ROC curves differed substantially from those generated using pooled data (see Figure 6). The individual whole-brain ROC analysis determined thresholds with a median of $691 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (IQR 660–750 $\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$; sensitivity median 75%, IQR 64–86%; specificity median 80%, IQR 73–83%).

3.5. Linear model

Sixteen patients with unknown time from symptom onset to imaging were excluded from this analysis. At first, predictors of the performance of the segmentation algorithm were assessed. The overall regression was statistically significant (adjusted R-squared=0.54, $F(5, 86)=22.03$, $p < 0.001$). The mean ADC value in the DWI lesion ($\beta = -0.65$, $[-0.80 - -0.50]$, $p < 0.001$) and the DWI lesion volume ($\beta = 0.28$, $[0.13 - 0.42]$, $p < 0.001$) were significantly associated with the Dice coefficient. The mean ADC values in the brain parenchyma ($\beta = 0.16$, $[-0.03 - 0.35]$, $p = 0.09$), time from onset to imaging ($\beta = 0.01$, $[-0.13 - 0.16]$, $p = 0.84$) and patient age ($\beta = -0.17$, $[-0.36 - 0.01]$, $p = 0.07$) were not.

Secondly, variables possibly impacting the identification of individual ADC thresholds as determined by ROC analysis (compare Figure 6) were analyzed. The dependent variable was the Youden index (YI). The overall regression was statistically significant (adjusted R-squared=0.87, $F(5, 86)=118.7$, $p < 0.001$). Significant predictors for the Youden index were mean ADC values in the DWI lesion ($\beta = -0.96$,



$[-1.04 - -0.87]$, $p < 0.001$), mean ADC values in the brain parenchyma ($\beta = 0.28$, $[0.18 - 0.38]$, $p < 0.001$), DWI lesion volume ($\beta = -0.11$, $[-0.18 - -0.03]$, $p = 0.006$) and patient age ($\beta = -0.14$, $[-0.25 - -0.04]$, $p = 0.006$). Time from onset to imaging ($\beta = 0.05$, $[-0.03 - 0.12]$, $p = 0.20$) did not show a significant association. Visualization of the results of the regression analysis and additional univariate models can be accessed in the [Supplementary Figures S1–S3](#).

4. Discussion

In this study, we investigated the performance of ADC thresholds using an automated acute stroke lesion delineation algorithm based on assumptions from previous research (8, 15). We tested the algorithm on a large, heterogeneous group of patients incorporating all types and locations of infarcts, representing real-life conditions.

Automatically delineated lesions had significantly lower mean ADC values and volumes than manual delineations. The broader range of mean ADC values in the manual delineations suggests that

human raters also delineate tissue with high ADC values, possibly including early vasogenic edema in the delineated areas. The degree to which manually and automatically delineated lesions overlapped varied between patients. In cases where no spatial overlap was observed, the DWI lesions had very low volumes (Figure 5). Factors significantly associated with a higher Dice coefficient and thus better performance of the algorithm were a low DWI lesion ADC value and the lesion size. Our algorithm slightly underperformed commercial automated segmentation algorithms. Previous studies using RAPID® showed a Dice score of 0.52 ($n = 426$) (39) and a mean volumetric difference of -1.95 mL ($-12.8 - 9.0$ mL, $n = 134$) when compared to manually delineated DWI lesions (40). Other studies report median Dice scores of 0.39 for optimal, individual DWI thresholds and 0.28 for ADC thresholds when simple thresholding is used (15).

The generalized ADC threshold determined by our ROC analysis is slightly higher than the one used for the algorithm, possibly due to the used ground truth. Individual, non-pooled ROC curves differed significantly between subjects. Reducing the total voxel count for the analysis by narrowing the area of search did not yield better results

(Figure 6). A high ADC value in the brain parenchyma and a low ADC value inside the lesion were associated with better diagnostic performance. A higher mean ADC in the surrounding brain parenchyma is likely to enhance contrast and lead to better lesion discrimination when thresholding is used. In our cohort, younger individuals had lower mean ADC values in the DWI lesion and brain parenchyma, the latter being a finding that has been extensively described in the literature (41, 42). This relationship between ADC and age is a possible explanation for the worse performance of individual ADC thresholds in older patients.

As for most radiologic studies evaluating automated image recognition tools, one limitation of our study is the ground truth. As the human rater evaluates the infarcted tissue mainly by assessing the trace images, there are inherent differences in what is picked up by methods using ADC thresholds and what is seen by a human rater. Unlike previous studies, we chose to focus on searching for a threshold to delineate the baseline DWI lesion rather than the “true” ischemic core (8). The reasons for this were twofold - firstly, follow-up imaging required for identifying the true ischemic core was unavailable for many of our patients (30/108). Secondly, the quality of coregistration between follow-up FLAIR images and baseline DWI was, after thorough testing, insufficient for voxelwise comparisons between the two. We nonetheless performed a volumetric comparison between baseline DWI lesions and available follow-up FLAIR lesions (see Supplementary Figure S4). We found that, similar to other studies, both manually and automatically delineated DWI lesions underestimated follow-up FLAIR lesions (43, 44). Image preprocessing is commonly applied as part of MRI segmentation algorithms (45). Precisely how preprocessing is done affects the performance of ADC thresholds. We did not systematically assess the influence of different preprocessing parameters on performance because our goal was not to create a diagnostically superior algorithm but to characterize the diagnostic performance of ADC thresholds in general and investigate the factors that influence it. Though the sample size in our study is considerably larger than in previous studies, it is not large enough for detailed subgroup analysis.

5. Conclusion

Our study found that a single, generalized ADC threshold for automated acute infarct delineation does not consistently match an expert's delineations. Several patient- and lesion-specific factors influence thresholding-based automated segmentation methods and can lead to heterogeneous performance. Our results suggest that research into automated acute infarct delineation should move away from attempting to find a single threshold applicable to all patients. Considering the inherent noisiness of ADC maps, ADC threshold-based automated delineation is particularly unreliable for very small lesions.

Data availability statement

The datasets presented in this study can be found in the following online repository: https://github.com/goschv/ADC_threshold_study.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Institutional Review Board of the Charité

Universitätsmedizin, Berlin (EA4/026/08). The study was carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

VG: conceptualization, methodology, software, formal analysis, data curation, writing—original draft, writing—review and editing, and visualization. KV, IG, and RG: investigation, and writing—review and editing. SP: formal analysis, writing—review and editing. JF: conceptualization, resources, funding acquisition, and writing—review and editing. AK: conceptualization, methodology, formal analysis, writing—original draft, writing—review and editing, visualization, supervision, and project administration. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This project received funding from the Federal Ministry of Education and Research via the grant Center for Stroke Research Berlin (01 EO 0801). We acknowledge financial support from the Open Access Publication Fund of Charité - Universitätsmedizin Berlin and the German Research Foundation (DFG).

Conflict of interest

JF reports a relationship with Abbvie, AC Immune, Alzheon, Artemida, BioClinica/Clario, Biogen, BMS, Brainomix, Cerevast, Daiichi-Sankyo, Eisai, Eli Lilly, F. Hoffmann-LaRoche AG, Guerbet, Ionis Pharmaceuticals, Janssen, Julius Clinical, jung diagnostics, Merck, Novo Nordisk, Premier Research, Roche, and Tau RxInc that includes: consulting or advisory. AK reports a relationship with Bayer AG that includes: consulting or advisory.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2023.1203241/full#supplementary-material>

References

- Scheldeman L, Wouters A, Boutitie F, Dupont P, Christensen S, Cheng B, et al. Different mismatch concepts for magnetic resonance imaging-guided thrombolysis in unknown onset stroke. *Ann Neurol*. (2020) 87:931–8. doi: 10.1002/ana.25730
- Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med*. (2019) 380:1795–803. doi: 10.1056/NEJMoa1813046
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. (2018) 378:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. (2018) 378:708–18. doi: 10.1056/NEJMoa1713973
- Goyal M, Ospel JM, Menon B, Almekhlafi M, Jayaraman M, Fiehler J, et al. Challenging the ischemic core concept in acute ischemic stroke imaging. *Stroke*. (2020) 51:3147–55. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030620
- Berzin TM, Lev MH, Goodman D, Koroshetz WJ, Hunter GJ, Hamberg L, et al. CT perfusion imaging versus MR diffusion weighted imaging: prediction of final infarct size in hyperacute stroke. *Stroke*. (2001) 32:317–7. doi: 10.1161/str.32.suppl_1.317
- Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M, Ida M, Fujiwara S, et al. Variability in absolute apparent diffusion coefficient values across different platforms may be substantial: a multivendor, multi-institutional comparison study. *Radiology*. (2008) 249:624–30. doi: 10.1148/radiol.2492071681
- Purushotham A, Campbell BCV, Straka M, Mlynash M, Olivot J-M, Bammer R, et al. Apparent diffusion coefficient threshold for delineation of ischemic core. *Int J Stroke*. (2015) 10:348–53. doi: 10.1111/ijis.12068
- Kranz PG, Eastwood JD. Does diffusion-weighted imaging represent the ischemic core? An evidence-based systematic review. *AJNR Am J Neuroradiol*. (2009) 30:1206–12. doi: 10.3174/ajnr.A1547
- Kim B, You S-H, Jung SC. A multicenter survey of acute stroke imaging protocols for endovascular thrombectomy. *Neurointervention*. (2021) 16:20–8. doi: 10.5469/neuroint.2020.00199
- U.S. Food & Drug Administration (FDA). RapidAI FDA 510(k) clearance. (2020). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K193087.pdf (Accessed October 8, 2022).
- U.S. Food & Drug Administration (FDA). Olea sphere V3.0 FDA 510(k) clearance. (2016). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K152602.pdf (Accessed October 8, 2022).
- Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging*. (2010) 32:1024–37. doi: 10.1002/jmri.22338
- Chalet L, Boutelier T, Christen T, Raguene D, Debatisse J, Eker OF, et al. Clinical imaging of the penumbra in ischemic stroke: from the concept to the era of mechanical thrombectomy. *Front Cardiovasc Med*. (2022) 9:861913. doi: 10.3389/fcvm.2022.861913
- Boldsen JK, Engedal TS, Pedraza S, Cho T-H, Thomalla G, Nighoghossian N, et al. Better diffusion segmentation in acute ischemic stroke through automatic tree learning anomaly segmentation. *Front Neuroinform*. (2018) 12:21. doi: 10.3389/fninf.2018.00021
- Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzents K, Kudo K, et al. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol*. (2009) 9:60. doi: 10.1186/1471-2377-9-60
- Krongold M, Almekhlafi MA, Demchuk AM, Coutts SB, Frayne R, Eilaghi A. Final infarct volume estimation on 1-week follow-up MR imaging is feasible and is dependent on recanalization status. *Neuroimage Clin*. (2015) 7:1–6. doi: 10.1016/j.nicl.2014.10.010
- Li X, Morgan PS, Ashburner J, Smith J, Rorden C. The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIFTI conversion. *J Neurosci Methods*. (2016) 264:47–56. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.03.001
- Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. (2002) 17:143–55. doi: 10.1002/hbm.10062
- Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage*. (2011) 54:2033–44. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.025
- Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal*. (2008) 12:26–41. doi: 10.1016/j.media.2007.06.004
- Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, et al. A four-dimensional probabilistic atlas of the human brain. *J Am Med Inform Assoc*. (2001) 8:401–30. doi: 10.1136/jamia.2001.0080401
- Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: international consortium for brain mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci*. (2001) 356:1293–322. doi: 10.1098/rstb.2001.0915
- Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. *Neuroimage*. (1995) 2:89–101. doi: 10.1006/nimg.1995.1012
- Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*. (2001) 20:45–57. doi: 10.1109/42.906424
- Rorden C, Karnath H-O, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci*. (2007) 19:1081–8. doi: 10.1162/jocn.2007.19.7.1081
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. (2004) 23:S208–19. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. (2012) 62:782–90. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*. (2009) 45:S173–86. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.055
- R Core Team. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. A language and environment for statistical computing. (2020). Available at: <https://www.R-project.org/>
- Dice LR. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*. (1945) 26:297–302. doi: 10.2307/1932409
- Krouwer JS. Why bland-altman plots should use X, not (Y+X)/2 when X is a reference method. *Stat Med*. (2008) 27:778–80. doi: 10.1002/sim.3086
- Rodgers JL, Alan NW. Thirteen ways to look at the correlation coefficient. *Am Stat*. (1988) 42:59. doi: 10.2307/2685263
- Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden index and its associated cutoff point. *Biom J*. (2005) 47:458–72. doi: 10.1002/bimj.200410135
- Zeileis A, Hothorn T. Diagnostic checking in regression relationships. (2022). Available at: <http://pkg.cs.ovgu.de/LNF/i386/5.10/R/LNF-r-lmtest/reloc/R-2.10/library/lmtest/doc/lmtest-intro.pdf> (Accessed April 9, 2022).
- Peña EA, Slate EH. Global validation of linear model assumptions. *J Am Stat Assoc*. (2006) 101:341. doi: 10.1198/016214505000000637
- Wei T, Simko VR. package “corrplot”: visualization of a correlation matrix; 2017. Version 0.84. (2021).
- Rudis B. Hrbthemes: additional themes, theme components and utilities for “ggplot2.” Hrbthemes documentation. (2020). Available at: <https://rdrr.io/cran/hrbthemes> (Accessed March 26, 2020).
- Woo I, Lee A, Jung SC, Lee H, Kim N, Cho SJ, et al. Fully automatic segmentation of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging using convolutional neural networks: comparison with conventional algorithms. *Korean J Radiol*. (2019) 20:1275–84. doi: 10.3348/kjr.2018.0615
- Kim Y-C, Lee J-E, Yu I, Song H-N, Baek I-Y, Seong J-K, et al. Evaluation of diffusion lesion volume measurements in acute ischemic stroke using encoder-decoder convolutional network. *Stroke*. (2019) 50:1444–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024261
- Klimas A, Drzazga Z, Kluczewska E, Hartel M. Regional ADC measurements during normal brain aging in the clinical range of b values: a DWI study. *Clin Imaging*. (2013) 37:637–44. doi: 10.1016/j.clinimag.2013.01.013
- Watanabe M, Sakai O, Ozonoff A, Kussman S, Jara H. Age-related apparent diffusion coefficient changes in the normal brain. *Radiology*. (2013) 266:575–82. doi: 10.1148/radiol.12112420
- Muscari A, Faccioli L, Lega MV, Lorusso A, Trossello MP, Puddu GM, et al. Predicting cerebral edema in ischemic stroke patients. *Neurol Sci*. (2019) 40:745–52. doi: 10.1007/s10072-019-3717-y
- Albers GW, Goyal M, Jahan R, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, et al. Ischemic core and hypoperfusion volumes predict infarct size in SWIFT PRIME. *Ann Neurol*. (2016) 79:76–89. doi: 10.1002/ana.24543
- Grysa E, Schneiderman J, Björkman-Burtscher I, Heckemann RA. Automatic brain lesion segmentation on standard magnetic resonance images: a scoping review. *BMJ Open*. (2021) 11:e042660. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042660

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Gosch V, Villringer K, Galinovic I, Ganeshan R, Piper SK, Fiebach JB, Khalil Automated acute ischemic stroke lesion delineation based on apparent diffusion coefficient thresholds. A. *Front Neurol.* 2023 Jul 27;14:1203241. doi: 10.3389/fneur.2023.1203241. PMID: 37576010

Segger L, Marth AA, **Gosch V**, Oppenheimer J, Lüken S, Bierbrauer A, Nilssen MS, Jahn M, Hamm B, Lerchbaumer M, Auer TA. Invest in the future: "Hands-on Radiology" summer school. *Insights Imaging.* 2023 Mar 29;14(1):53. doi:10.1186/s13244-023-01382-0. PMID: 36977861

Danksagung

Für die herausragende Betreuung während der gesamten Promotionsarbeit möchte ich mich herzlichst bei Dr. Ahmed A. Khalil bedanken. Ohne die fachliche Unterstützung und Beratung in allen Belangen des Promotionsprojektes wäre diese Arbeit nicht realisierbar gewesen. In jeder Projektphase konnte ich mich auf seine fachliche und organisatorische Expertise verlassen.

Besonderer Dank gebührt Prof. Dr. med. Jochen B. Fiebach für die Bereitstellung des Promotionsthemas und Entwicklung der Arbeitshypothesen. Darüber hinaus erfuhr ich hilfreiche Unterstützung und konnte auch abseits der Promotion stets Rat suchen. Nicht zuletzt war die langjährige Erfahrung im Forschungsbereich essenziell für das Gelingen des Projektes.

Weiter danke ich allen Mitgliedern der AG Fiebach. Hervorheben möchte ich insbesondere PD Dr. Ivana Galinovic und Dr. med. Kersten Villringer welche zu jedem Zeitpunkt an meiner Promotion interessiert waren und auf deren Unterstützung ich immer zählen konnte. Dr. Ralf Mekle, welcher beratend zur Seite stand und ebenfalls den ESMRMB 2023 besuchte, sowie Tilmann Moritz Renner und Birgit Hansel, welche hoffentlich noch lange für gute Stimmung und professionellen Betrieb des MRTs sorgen.

Meinen Freunden gilt großer Dank für viele anregende Diskussionen und ihre Unterstützung bei Korrekturen und dem Promotionsverfahren. Auch konnte ich aus ihren Erfahrungen lernen und mich stets auf freizeitlichen Ausgleich freuen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Bei meinen Eltern Gabriele Gwiazdowski-Gosch und Christian Gosch, welche mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mich bedingungslos unterstützen und bei meinen Brüdern Konstantin Gosch und Leander Gosch, aus deren brüderlichen Freundschaft ich Ruhe und Kraft schöpfen konnte und welche mich stets motivierten.