

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Charakterisierung quantitativer Imaging-Biomarker (Radiomics) zur Prädiktion der
sekundären Hämatomexpansion und des klinischen Verlaufs bei Patienten mit
intrazerebralen Blutungen – eine retrospektive Längsschnittstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Katerina Tsakmaklis
aus Wittlich

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

Tag der Promotion:

30. September 2025

Nachnutzungslizenz:

CC-BY-NC-ND-4.0

Für meine Eltern, deren Liebe und Unterstützung die Grundlage all meiner Erfolge
ist.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis.....	4
1. Einleitung und Ziel	6
2. Literaturdiskussion	8
2.1. Allgemeine Beschreibung von intrazerebralen Blutungen.....	8
2.1.1. Epidemiologie	8
2.1.2. Klassifikation und Einteilung.....	10
2.1.3. Ätiologie	11
2.1.4. Klinische Symptomatik und Diagnostik.....	16
2.1.5. Behandlung und Prognose.....	17
2.1.5.1. Konservative Therapiemaßnahmen	18
2.1.5.1.1. Blutdruckregulation.....	19
2.1.5.1.2. Hämostatische Therapie	20
2.1.5.1.3. Antikonvulsive Therapie	20
2.1.5.1.4. Hirndrucktherapie	21
2.1.5.2. Operative Therapiemaßnahmen	21
2.1.6. Komplikationen	23
2.2. Konventionelle & zukünftige Prädiktion sekundärer Hämatomexpansion.....	24
2.3. Künstliche Intelligenz (KI)	25
2.3.1. Definition von KI.....	25
2.3.2. Künstliche Intelligenz in der Medizin.....	26
2.3.3. Formen der KI in der Radiologie- Radiomics.....	27
3. Material und Methoden	28
3.1. Studiendesign und Durchführung	28
3.1.1. Ablauf des Studieneinschlusses sowie Einschlusskriterien.....	29
3.1.2. Durchführung sowie Ablauf der Studie.....	32
3.1.3. Ablauf der Datenanalyse	33
3.2. Messinstrumente	38
3.2.1. 3D-Slicer	38
3.2.1.1. Radiomics-Funktionen	40
3.2.2. Glasgow Coma Scale	47
3.2.3. Modified Rankin Scale (mRS)	48

3.2.4.	Glasgow Outcome Scale - Extended (GOSE)	49
3.3.	Aktueller Stand der Forschung	50
4.	Ergebnisse	51
4.1.	Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs	51
4.2.	Vorhersagemodelle	55
4.2.1.	Vorhersage der GOSE.....	57
4.2.2.	Vorhersage der mRS	58
4.2.3.	Vorhersage des Auftretens einer Nachblutung.....	60
5.	Diskussion	62
5.1.	Vergleich des Patientenkollektivs mit der Literatur	63
5.2.	Analyse des Outcome GOSE	64
5.3.	Analyse des Outcome mRS	65
5.4.	Analyse des Outcome Nachblutung	66
5.5.	Einschränkungen sowie Stärken der Studie	68
5.6.	Fazit und zukünftige Forschung	69
6.	Zusammenfassung	70
7.	Literaturverzeichnis	73

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
AVM	Arteriovenöse Malformation
CAA	Zerebrale Amyloidangiopathie
cCT	Craniale Computertomographie
cMRT	cerebrale Magnetresonanztomographie
CPP	Cerebral perfusion pressure, zerebraler Perfusionsdruck
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine, Digitale Bildverarbeitung und Kommunikation in der Medizin
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GBE-Bund	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GCS	Glasgow Coma Scale
GOSE	Glasgow Outcome Scale Extended
HE	Hämatomexpansion
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICH	Intracerebral Hemorrhage
ICH-Score	Intracerebral Hemorrhage Score
ICP	Intracranial pressure, intrakranieller Druck
INR	International Normalized Ratio, internationales normiertes Verhältnis
IVH	Intraventricular Hemorrhage, Intraventrikuläre Blutung
i.d.R.	In der Regel
KI	Künstliche Intelligenz
LE	Lungenembolie
ML	Machine Learning, maschinelles Lernen
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCT	Non-Contrast Computerised Tomography
NMH	Niedermolekulares Heparin
DOAK	direkte orale Antikoagulantien

OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PPV	Positive predicitive value, positiver prädiktiver Wert
ROC	Receiver Operating Characteristics, Operationscharakteristik eines Beobachters
ROI	Region of interest, Interessensregion
SAB	Subarachnoidalblutung
Tab.	Tabelle
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Einteilung intrakranieller Blutungen
Abbildung 2	Fallzahlen ICB in Deutschland im Jahr 2022 nach Gesundheitsberichterstattung des Bundes
Abbildung 3	Anteil der ICB an Todesfällen 2021 nach Statistischem Bundesamt anhand ICD-10 Code
Abbildung 4	Typische Lokalisation hypertensiver ICB
Abbildung 5	CT-Radiomics im Kontext der ICB
Abbildung 6	Ablauf der Datenerhebung
Abbildung 7	Segmentation ICB einer 64-jährigen Patientin durch den 3D-Slicer
Abbildung 8	Ablauf der Datenerhebung und -analyse
Abbildung 9	Häufigkeitsverteilung Geschlecht
Abbildung 10	Häufigkeitsverteilung Komplikationen
Abbildung 11	Outcome nach mRS bei Entlassung
Abbildung 12	Outcome nach GOSE bei Entlassung
Abbildung 13	Ergebnisse der analytischen Statistik
Abbildung 14	ROC-Kurven für den Random Forest Classifier mit GOSE als Outcome
Abbildung 15	ROC-Kurven für den Random Forest Classifier mit mRS als Outcome
Abbildung 16	ROC-Kurven für den Random Forest Classifier mit Nachblutung als Outcome

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einteilung Ursachen ICB
Tabelle 2	ICH-Score
Tabelle 3	Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer
Tabelle 4	Beschreibung der Studienpopulation
Tabelle 5	Größe der Trainings- und Test-Sets
Tabelle 6	Features für Trainings- und Test-Sets
Tabelle 7	Glasgow Coma Scale
Tabelle 8	Modifizierte Rankin-Skala
Tabelle 9	Glasgow Outcome Scale - Extended
Tabelle 10	Metriken der Vorhersagemodelle für das Outcome GOSE bei einem naiven Threshold von 50 %
Tabelle 11	Metriken der Vorhersagemodelle für das Outcome mRS bei einem naiven Threshold von 50 %
Tabelle 12	Metriken der Vorhersagemodelle für das Outcome Nachblutung bei einem naiven Threshold von 50 %

Anmerkung:

Aus Gründen der Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit nur die männliche Form verwendet. Die Angaben beziehen sich jedoch stets auf alle Geschlechter.

1. Einleitung und Ziel

Radiomics bezeichnet ein zunehmend bedeutendes und wachsendes Forschungsfeld, das die digitale Bildverarbeitung mit der Radiologie verbindet. Es ermöglicht die umfangreiche Extraktion und Speicherung quantitativer Merkmale aus radiologischen Bildern, um diese für klinische Anwendungen nutzbar zu machen. In den vergangenen Jahren hat sich Radiomics stark weiterentwickelt und ist zu einem breit gefächerten Forschungsgebiet geworden (1).

Laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) erlitten in Deutschland im Jahr 2023 31.716 Patienten eine intrazerebrale Blutung (ICB) (2). Etwa die Hälfte der Patienten, die eine spontane, atraumatische ICB erleiden, sterben noch im Krankenhaus (3). ICB sind ein häufig vorkommendes Krankheitsbild und machen 15 % aller Schlaganfälle und 50 % aller schlaganfallbedingten Todesfälle weltweit aus. Jährlich führen sie zu etwa 2,8 Millionen Todesfällen weltweit. Bei diesem Krankheitsbild kommt es zu einem oder mehreren Rissen von Blutgefäßen im Hirnparenchym, wodurch Blutbestandteile ins umliegende Gewebe gelangen und dieses verdrängen oder zerreißen (4). ICB führen zu einer höheren Morbidität und Mortalität als zerebrale Ischämien und zählen daher zu den schwerwiegendsten Formen des Schlaganfalls (5-7).

Auch wenn das Risiko, eine ICB zu bekommen, mit dem Alter steigt, so sind auch junge Patienten unter 50 Jahren davon betroffen (8). Da eine ICB ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis mit schlechter Prognose ist, gilt es, aus klinischen Angaben und den Ergebnissen der Bildgebung die beste Behandlungsstrategie zu entwickeln (9).

Zur Diagnostik einer ICB wird die kraniale Computertomographie (cCT) als bildgebendes Verfahren, genutzt. Es existieren verschiedene CT-Parameter, mit denen sich die Hämatomausdehnung und die Wahrscheinlichkeit einer neurologischen Verschlechterung beurteilen lassen. Diese Parameter können zusammen mit klinischen Kriterien verwendet werden, um ein Bewertungsschema zur weiteren Therapieplanung zu erstellen (6).

Patienten, bei denen eine ICB diagnostiziert wurde, leiden im Verlauf unter einer hohen Morbidität und Mortalität, obwohl sie zum Zeitpunkt der Aufnahme bei Bewusstsein sind. Oft beinhaltet die Therapie eine Kraniotomie und Evakuation der Blutung. Allerdings können verschiedene Komplikationen nach diesem neurochirurgischen Eingriff auftreten. Dazu zählen Infektionen, epileptische Anfälle und tiefe

Venenthrombosen (TVT). Diese Komplikationen können insbesondere bei älteren Patienten den Gesundheitszustand weiter verschlechtern und sogar zum Tod führen. Eine Vorhersage des weiteren Blutungsverlaufs ist daher von großer Wichtigkeit, um eine Unter- und Übertherapie zu verhindern. Frühere Untersuchungen haben eine Gruppe von unabhängigen Risikofaktoren identifiziert, die eine ungünstige Prognose bei Patienten mit ICB vorhersagen können, darunter fallen das Alter des Patienten, die Glasgow Coma Scale (GCS), das Hämatomvolumen, die Hämatomvergrößerung und der Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem. Unter diesen Faktoren ist die Hämatomexpansion (HE), die in der Regel (i.d.R.) innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Blutung auftritt, der einzige Faktor, der möglicherweise vermieden werden kann, nachdem der Patient ins Krankenhaus eingeliefert wurde (10).

Die Ziele dieser Arbeit bestanden einerseits darin, herauszufinden, ob mit ausgewählten Imaging-Biomarkern die sekundäre HE adäquat vorhergesagt werden kann und andererseits, ob ein Zusammenhang zwischen ausgewählten Radiomics-Parametern und dem klinischen Outcome (gemessen an der Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) und der modified Rankin Scale (mRS)) nach stattgehabter ICB festgestellt werden kann.

Es wurde untersucht, ob das open-source Imaging-Tool *3D-Slicer* (<http://www.slicer.org>) zur Vorhersage des klinischen Outcomes auf Basis von Radiomics-Daten geeignet ist. Sollte dies möglich sein, so könnte dies zukünftig zu einer Anwendung von Machine Learning (ML) Programmen im klinischen Alltag führen, die die Behandlung und letztlich die Prognose von Patienten, die eine ICB erleiden, verbessern könnten.

2. Literaturdiskussion

2.1. Allgemeine Beschreibung von intrazerebralen Blutungen

ICB sind Blutungen des Hirnparenchyms, die in spontane und sekundäre ICB unterteilt werden (11). Klinisch lässt sich der ischämische Schlaganfall nicht sicher von der primären und sekundären ICB unterscheiden (12). Abbildung 1 visualisiert die Einteilung intrakranieller Blutungen im Detail.

Da diese Schlaganfallformen jeweils unterschiedliche Behandlungen benötigen, sollte so schnell wie möglich eine zerebrale Bildgebung veranlasst werden, um die jeweils passende Therapie einleiten zu können (13). Da es in der vorliegenden Arbeit um die Charakterisierung quantitativer Imaging-Biomarker geht, die die Behandlung und Prognose der ICB möglicherweise verbessern könnten, sollen im Folgenden zunächst die Epidemiologie, Symptomatik sowie Therapiemöglichkeiten dieses Krankheitsbildes näher beschrieben werden, um anschließend die Imaging-Biomarker besser verstehen und anwenden zu können.

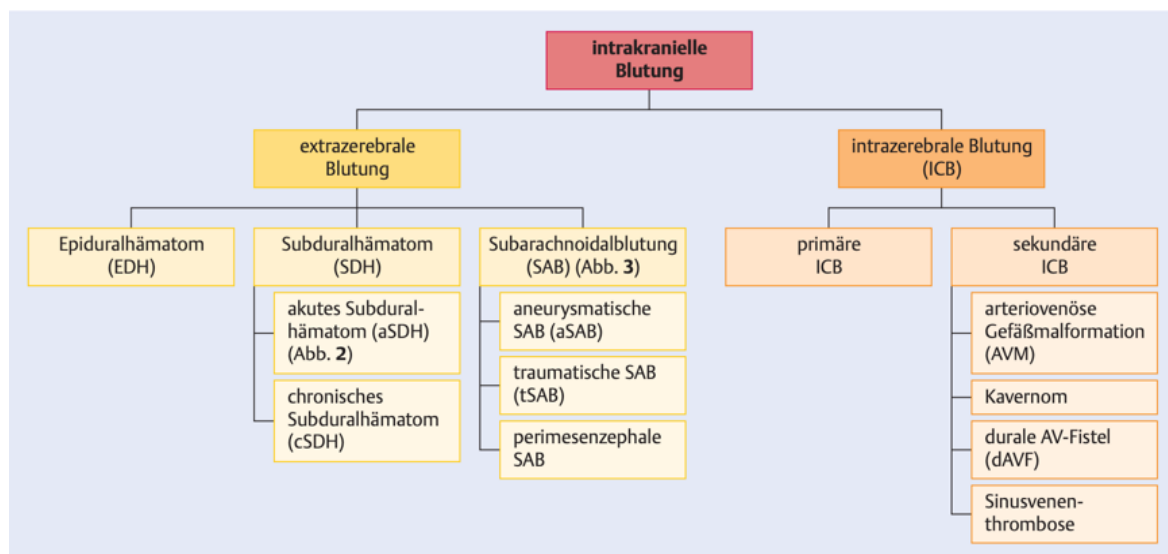


Abbildung 1: Einteilung intrakranieller Blutungen

Quelle: (12)

2.1.1. Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz von ICB beläuft sich auf etwa 20 pro 100.000 Einwohner (14). Grundsätzlich kann jede Altersklasse betroffen sein, jedoch steigt die Wahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter und männlichem Geschlecht. Während Männer häufiger von ICB betroffen sind (Verhältnis 3:2), sind Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose älter und schwerer vorerkrankt (15). Außerdem beträgt die Inzidenz der ICB in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen doppelt so viel wie in Ländern

mit hohem Einkommen (22 vs. 10 pro 100.000 Personenjahre). In einem umfassenden systematischen Review von 36 bevölkerungsbasierten, epidemiologischen Studien wurde die Verteilung der ethnischen Gruppen analysiert. Die Inzidenz beträgt in dieser Studie bei Asiaten 51,8, bei Kaukasiern 24,2, bei Schwarzen 22,9 und bei Lateinamerikanern 19,6 pro 100.000 Einwohner (16). Die Inzidenzraten variieren je nach Altersgruppe stark. Bei Menschen unter 45 Jahren liegt sie lediglich bei 1,9 pro 100.000 Personenjahre, während sie bei den 55- bis 64-Jährigen auf 36,5 pro 100.000 Personenjahre ansteigt. Bei den über 85-Jährigen beläuft sie sich bereits auf 196 pro 100.000 Personenjahre. Angesichts der aktuellen demografischen Entwicklung in industrialisierten Gesellschaften wird die gesundheitsökonomische Relevanz der ICB in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen (17).

Abbildungen 2 und 3 verdeutlichen die Fallzahlen sowie den Anteil an Todesfällen der ICB nach Geschlecht aufgeteilt.

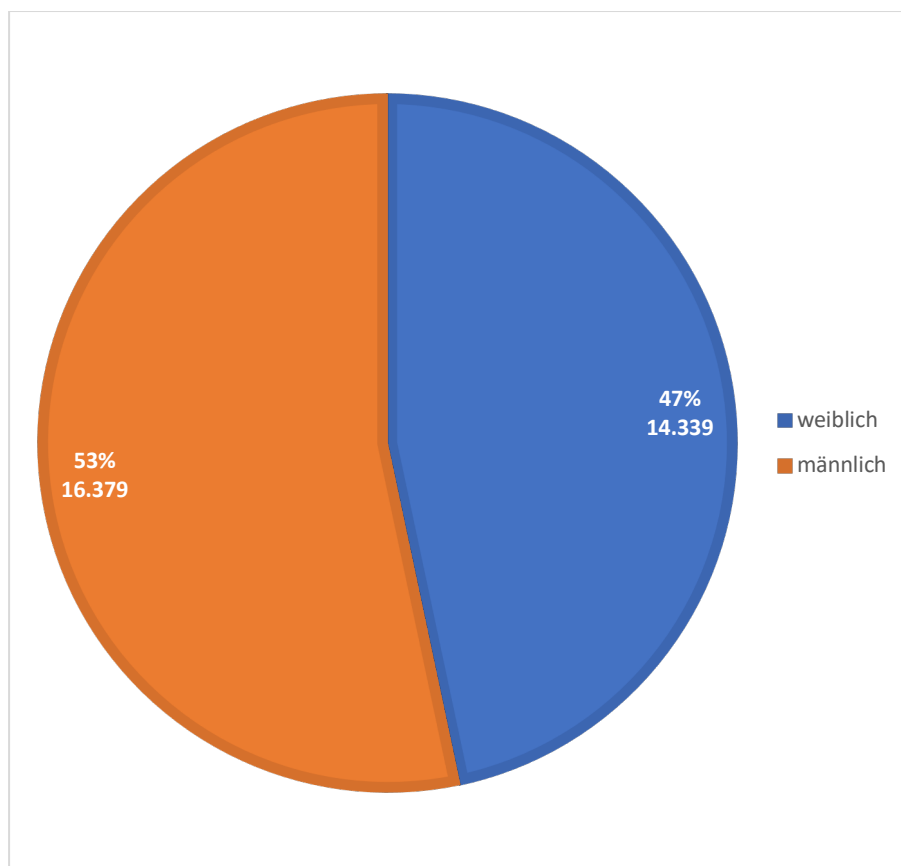


Abbildung 2: Fallzahlen ICB in Deutschland im Jahr 2022 nach Gesundheitsberichterstattung des Bundes

Quelle: (2)

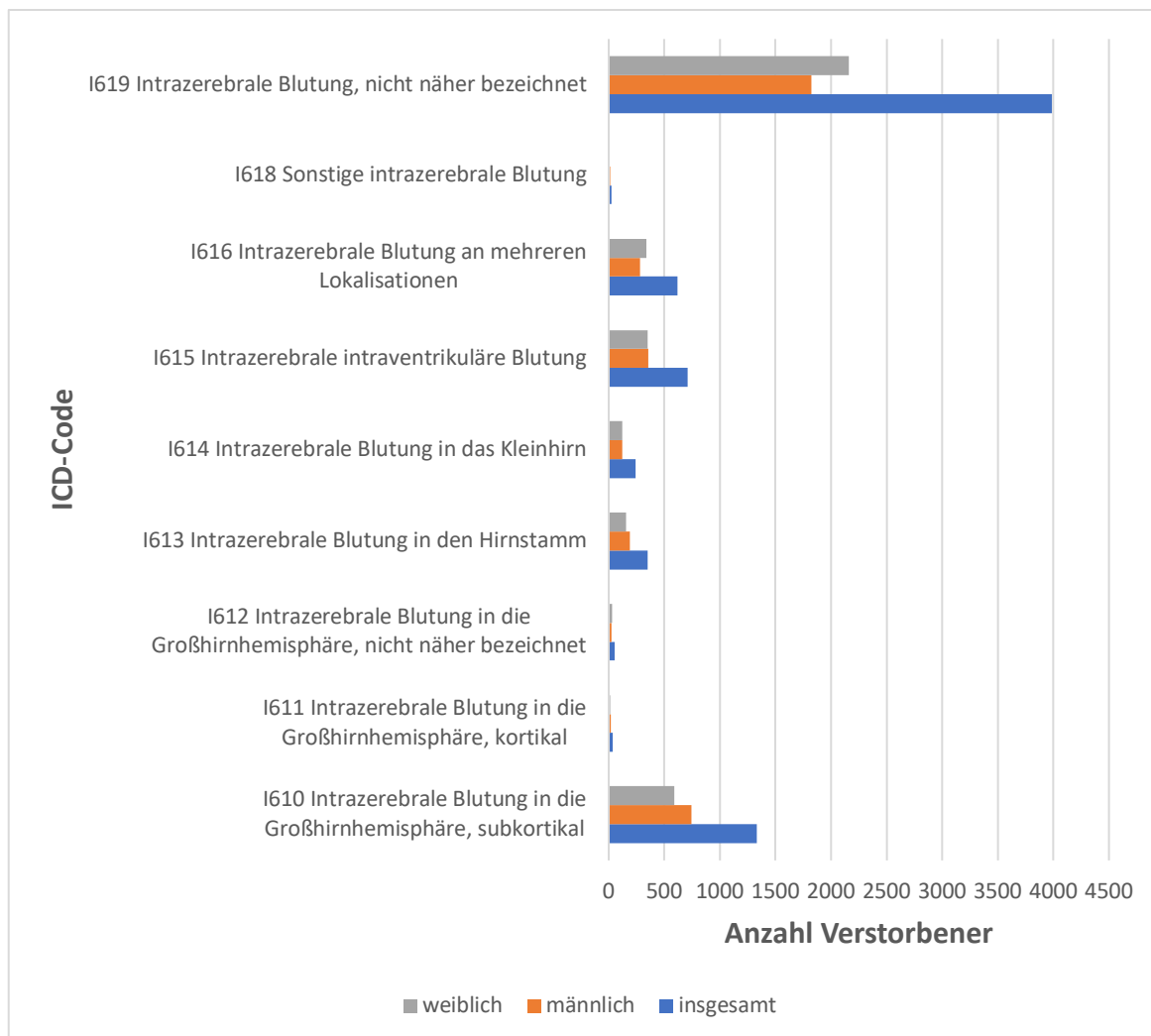


Abbildung 3: Anteil der ICB an Todesfällen 2021 nach Statistischem Bundesamt anhand ICD-10 Code

Quelle: (18)

2.1.2. Klassifikation und Einteilung

Die Unterteilung von Schlaganfällen erfolgt, je nach Ursache, in zwei Hauptgruppen: ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle. Erstere führen zu einer Beeinträchtigung der Blutzufuhr zum Gehirn und machen in Europa etwa 85 % aller Schlaganfälle aus. Bei hämorrhagischen Schlaganfällen handelt es sich um Hirnblutungen, die etwa 15 % aller Schlaganfälle verursachen. Da es nicht möglich ist, die beiden Entitäten anhand der klinischen Symptomatik zu unterscheiden, die Behandlungskonzepte für ischämische Schlaganfälle und Hirnblutungen aber unterschiedlich sind, ist eine rasche Bildgebung von großer Bedeutung. Generell werden alle intrakraniellen Blutungen als „Hirnblutungen“ bezeichnet. Allerdings ist es für die Therapieentscheidung wichtig zu unterscheiden, ob die Blutungen innerhalb

des Gehirns (intrazerebral) oder außerhalb (extrazerebral) auftreten. Ebenso relevant ist die zugrundeliegende Ursache (primäre oder sekundäre ICB) (12).

In den letzten 40 Jahren hat die Häufigkeit hämorrhagischer Schlaganfälle weltweit zugenommen. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie unterteilt die ICB in zwei Kategorien: die spontanen und sekundären ICB. Bei den spontanen ICB lassen sich keine Ursachen finden. Die spontanen ICB werden wiederum in idiopathisch spontan und kryptogen spontan untergliedert. Für die idiopathische spontane ICB gibt es bisher keine etablierte pathophysiologische Erklärung für die Ursache. Im Falle der kryptogenen spontanen ICB, bei der gegenwärtig keine identifizierbare Ursache gefunden werden kann, wird dennoch allgemein angenommen, dass eine Ursache vorhanden ist. Im Falle von sekundären ICB ist eine zugrundeliegende Pathologie nachweisbar (11).

Es ist äußerst wichtig, zwischen der primären und sekundären ICB zu unterscheiden, da sich die Behandlung beider Blutungsarten grundlegend voneinander unterscheidet. Bei der primären ICB wird meist eine konservative Therapie mit Blutdruckeinstellung, Hirndruckkontrolle, ausreichender Oxygenierung sowie der Verabreichung von Medikamenten zur Kontrolle von Krampfanfällen durchgeführt. Eine chirurgische Intervention wird nur in ausgesuchten Fällen durchgeführt. Im Gegensatz dazu orientiert sich die Therapie der sekundären ICB im Wesentlichen an der zugrundeliegenden Grunderkrankung, die die Blutung verursacht hat (12).

2.1.3. Ätiologie

Ein Schlaganfall bezeichnet ein plötzlich auftretendes neurologisches Defizit, das durch eine akute Verletzung eines spezifischen Teils des zentralen Nervensystems, wie Gehirn, Netzhaut oder Rückenmark verursacht wird und i.d.R. auf vaskuläre Probleme zurückzuführen ist. Die Mehrzahl der Schlaganfälle ist ischämischer Natur und entsteht durch eine verminderte Blutzufuhr, meist aufgrund eines okkludierten Blutgefäßes. Der restliche Teil der Schlaganfälle ist, abhängig von der jeweiligen regionalen Epidemiologie, hämorrhagischen Ursprungs und entsteht durch den Riss eines Hirngefäßes. Solche Blutungen können entweder innerhalb des Gehirns (intrazerebral), im Bereich der Arachnoidea (subarachnoidal) oder zwischen Gehirn und Schädelkalotte (subdural) auftreten. Subarachnoidalblutungen (SAB) entstehen durch rupturierte Hirnaneurysmata, subdurale Blutungen durch Ruptur kortikaler Gefäße und werden in der vorliegenden Arbeit nicht weiter diskutiert (13). Die

Prognose für Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall ist äußerst ungünstig. Zudem führt diese Erkrankung zu langen Krankenhausaufenthalten inklusive hoher Kosten. Jährlich sterben weltweit etwa 2,8 Millionen Menschen an einer ICB. Lediglich 25 % der Überlebenden sind sechs Monate nach der Blutung in der Lage, ein selbstständiges Leben zu führen (19). Die Identifizierung der spezifischen Auslöser einer ICB ist daher wichtig, da Risikofaktoren, Prognose und Behandlungsart je nach Art der ICB variieren können (20).

Eine der Hauptursachen für primäre, spontane, nicht-traumatische ICB bei Patienten unter 70 Jahren ist chronischer Bluthochdruck. Die zerebrale Mikrovaskulopathie, welche mit chronischer arterieller Hypertonie einhergeht, ist die häufigste Ursache für ICB. Die hypertensive Mikroangiopathie erhöht das Schlaganfallrisiko um das 2- bis 4-fache. Bluthochdruckbedingte ICB treten häufig an tiefen Stellen im Gehirn auf, dort wo kleine, dünnwandige Arterien direkt von größeren Arterien abzweigen. Eine Entstehungshypothese vermutet die Entstehung kleiner Aneurysmata von der Größe von etwa 0,2 – 1 mm, da die Gefäßwand aufgrund langjähriger Überbelastung durch die Hypertonie degeneriert und fibrinoides Material (Lipohyalinose) einlagert. Dies wird vorrangig an kleinen Hirnarteriolen (z. B. lentikulostriatäre und pontine Gefäße) beobachtet, welche rechtwinklig von großen Arterien abzweigen und daher einem verstärkten intravasalen Druck ausgesetzt sind (Charcot-Bouchard-Aneurysmata). Dieser erhöhte Druck in den dünnwandigen Gefäßen führt zu einer Überlastung der autoregulatorischen Mechanismen, zur Entwicklung von fibrinoiden Nekrosen und schließlich zu einer Ruptur der Arterie. Die hypertensive ICB tritt typischerweise in den Basalganglien im Thalamus, im Kleinhirn und im Hirnstamm (insbesondere der Pons) auf (loco typico). Sie hat trotz teilweise initial geringer Größe ein Ausbreitungspotential, was häufig mit einem ungünstigen klinischen Verlauf verbunden ist (4, 12, 21).

Zu den Ursachen der sekundären ICB zählen sowohl arterielle, beispielsweise die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA), als auch venöse Erkrankungen (z. B. Venen-/Sinusthrombose) (11). Zudem gehören eine Vielzahl angeborener und erworbener Erkrankungen, wie Gefäßfehlbildungen, Tumore, Gerinnungsstörungen, die Einnahme von Antikoagulanzen und Thrombolytika, zerebrale Vaskulitiden, Drogenabusus und die zerebrale Venenthrombose zu den Risikofaktoren. Daher ist es von großer Bedeutung, die zugrundeliegende Ursache zu identifizieren und zu behandeln, um die Gefahr für Rezidivblutungen zu reduzieren (22).

Die CAA ist eine altersabhängige Erkrankung, bei der es zu einer Ansammlung von Beta-Amyloid, demselben Peptid, das auch mit Alzheimer assoziiert wird, in den kleinen Gehirnarteriolen kommt. Dies führt zur Aktivierung des späten Komplementsystems, zur Zerstörung der glatten Gefäßmuskulatur und zur Zerbrechlichkeit der Arteriolen, wodurch sie ihre autoregulatorischen Fähigkeiten verlieren und somit das Risiko für ICB deutlich erhöht ist. Es kommt zu einer fibrinoiden Nekrose und einer Schwächung der Gefäßwand, was letztendlich zu einem Einbruch in das Hirnparenchym führt. Die familiäre Form von CAA tritt bereits in frühen Lebensjahren auf und wird durch eine Mutation im Amyloid-Vorläuferprotein-Gen verursacht. Die sporadische Form der CAA tritt dagegen später im Leben auf und ist gekennzeichnet durch den Abbau von Amyloid, das sich in den kortikalen Kapillaren, Arterien, Arteriolen, Venen und Venolen ansammelt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Personen mit den ApoE- ϵ 2 oder - ϵ 4 Allelen ein erhöhtes Risiko haben, CAA und damit einhergehend weitere ICB zu entwickeln (21). Die CAA ist eine der Hauptursachen für ICB bei älteren Patienten. ICB aufgrund von CAA treten typischerweise am Übergang der kortikalen grauen zur weißen Substanz auf. Um eine CAA zu diagnostizieren, ist eine zerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT) erforderlich, welche ein für CAA typisches Muster von zerebralen Mikroblutungen zeigt- vor allem im oder in der Nähe des kortikalen Bandes -, verbunden mit Hyperintensitäten der weißen Substanz und häufig auch mit oberflächlicher Siderose der kortikalen Oberfläche des Gehirns. Diese Diagnosekriterien, bekannt als „Boston-Kriterien“, werden für die Diagnose einer CAA herangezogen. Patienten mit CAA-assoziierten ICB haben oft eine Vorgeschichte von kognitiven Beeinträchtigungen oder vorübergehenden fokalen neurologischen Episoden („Amyloid-Schüben“) vor der Blutung. Allerdings wird die Hälfte der lobären ICB bei älteren Menschen nicht durch eine CAA verursacht. Daher lässt der Blutungsort allein keine Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Ursache zu. Obwohl Patienten mit CAA-assoziierten ICB i.d.R. eine bessere kurzfristige Prognose haben als Patienten mit einer hypertensiven ICB ähnlicher Größe, ist das Risiko für erneute Blutungen und nachfolgender kognitiver Verschlechterung erhöht. Die Prävention einer erneuten Blutung konzentriert sich auf die mögliche Vermeidung einer Antikoagulation, die Kontrolle des Blutdrucks sowie die Sturzprävention (21, 23).

Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer, welche zur Behandlung verschiedener hämatologischer oder vaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden und

zu einer Koagulopathie führen können, sind ein weiterer Risikofaktor für spontane ICB. Insbesondere die Verwendung von Warfarin geht oft mit Blutungen einher, auch ohne eine traumatische Ursache. Viele dieser Blutungen treten an den typischen Stellen einer ICB im Zusammenhang mit Bluthochdruck auf (4). Direkt wirkende Antikoagulanzen (DOAK) sind zwar auch mit einem erhöhten ICB-Risiko verbunden, dieses ist jedoch geringer als bei Warfarin. Es bleibt strittig, ob DOAK-assoziierte Blutungen im Vergleich zu Warfarin-assoziierten zu geringerer Sterblichkeit oder besseren Outcomes führen. Zusätzlich zu der erhöhten Inzidenz von ICB weisen Patienten unter Antikoagulation größere Blutungsausmaße und eine erhöhte Mortalität auf. Angeborene Koagulopathien, insbesondere Hämophilie, oder erworbene Koagulopathien durch z. B. Leberversagen oder disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), können durch einen Mangel an Gerinnungsfaktoren oder eine Thrombozytopenie ebenfalls eine ICB verursachen oder verschlimmern. In den letzten 40 Jahren hat die Häufigkeit an hämorrhagischen Schlaganfällen weltweit zugenommen. Ein interessanter Aspekt hierbei ist der Wandel der Ätiologie. Während die Zahl, der durch arterielle Hypertonie bedingten ICB in dieser Zeit zurückging, nahm gleichzeitig die Häufigkeit von ICB zu, die auf den steigenden Einsatz von Antikoagulanzen zurückzuführen sind (21).

In neueren Studien wird außerdem eine COVID-19-Infektion mit einem leicht erhöhten ICB-Risiko in Verbindung gebracht. Dies kann auf eine endotheliale Dysfunktion, DIC und/oder den Einsatz von Antikoagulantien zurückzuführen sein, wobei noch keine gesicherte Kausalität zwischen einer COVID-19-Infektion und dem Auftreten einer ICB nachgewiesen werden konnte (24, 25).

Zuletzt ist der Konsum illegaler Drogen wie Amphetamine und Kokain als Risikofaktor der ICB zu erwähnen. Hierbei wird angenommen, dass eine kurzfristige exzessive Blutdruckerhöhung zu einer Gefäßruptur führen kann. Rauchen, exzessiver Alkoholkonsum, Diabetes und vorherige Gefäßerkrankungen wie eine schon stattgehabte ICB oder ein Herzinfarkt erhöhen ebenfalls das Risiko für eine ICB (21). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die häufigsten Ursachen einer ICB. Abbildung 4 veranschaulicht die verschiedenen Lokalisationen der ICB.

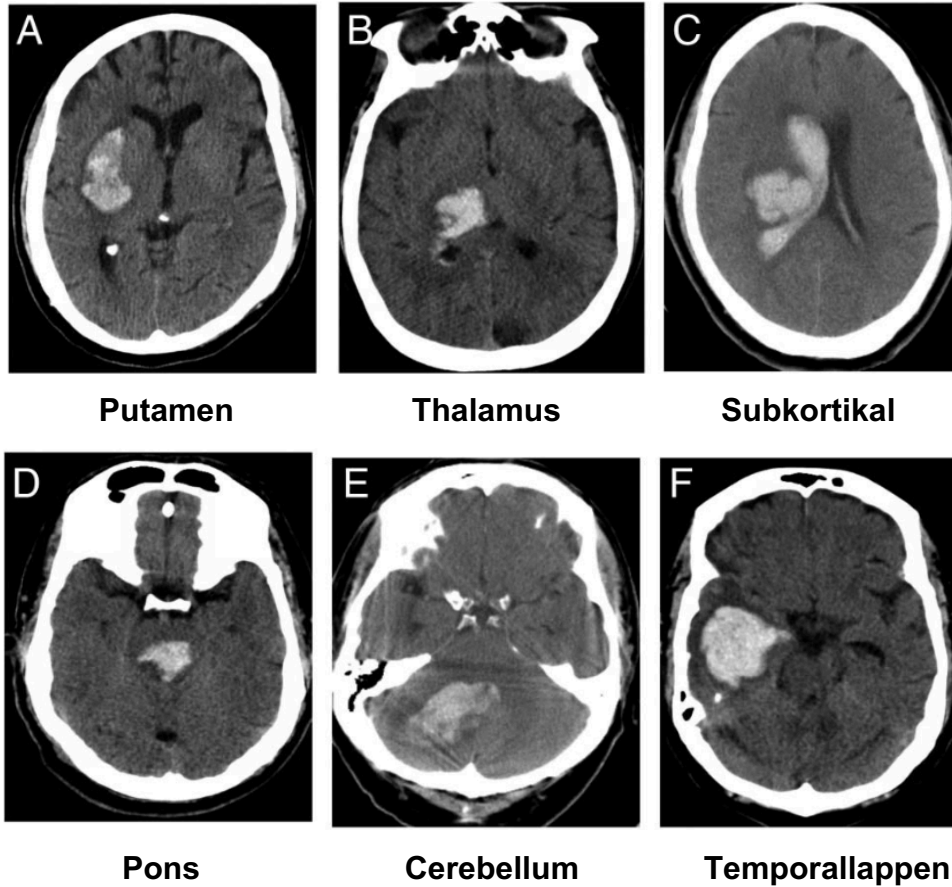


Abbildung 4: Typische Lokalisationen hypertensiver ICB

Typische Lokalisationen hypertensiver ICB sind Putamen (A), Thalamus (B), Subkortikale weiße Substanz (C), Pons (D) und Cerebellum (E). Blutungen im Thalamus und Subkortikal brechen oft ins Ventrikelsystem ein. CAA, Drogenmissbrauch oder vaskuläre Anomalien verursachen häufig eine lobäre Blutung (F).

Quelle: (22)

Tabelle 1: Einteilung Ursachen ICB

Alter (Jahre)	Häufigste Ursache	Häufigste Lokalisation
< 40	Gefäßmalformationen	Ubiquitär
40-70	Hypertonie	Stammganglienblutung Loco typico
> 70	Zerebrale Amyloidangiopathie	Marklager (Lobärhämatome)

Quelle: (12)

2.1.4. Klinische Symptomatik und Diagnostik

Generell können ICB bei körperlicher Anstrengung oder durch emotionalen Stress auftreten. Die Mehrzahl der Blutungen trifft die Patienten jedoch in Ruhe. Die Symptomatik variiert und hängt hauptsächlich von der Lokalisation und Größe der Blutung ab. Zu den klassischen Symptomen einer ICB gehören unter anderem ein rasch einsetzendes fokales, neurologisches Defizit, eine verminderte Vigilanz sowie Andeutungen einer Hirnstammfunktionsstörung. Typisch ist die mit der Zeit zunehmende Verstärkung der Symptome. Eine neurologische Verschlechterung deutet häufig auf eine HE oder eine Ödemzunahme hin (16). Der Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) kann charakteristische Symptome hervorrufen. Abhängig von der Intensität des Druckanstiegs können Betroffene anfangs Kopfschmerzen haben, oft begleitet von Übelkeit und Erbrechen. Im Laufe der Zeit können Beeinträchtigungen des Bewusstseinszustandes auftreten, die bis hin zum Koma fortschreiten können. Pupillendifferenz und respiratorische Insuffizienz können dabei Anzeichen einer transtentoriellen Herniation sein (12). Um eine ICB von einem ischämischen Schlaganfall zu unterscheiden, wird i.d.R. eine bildgebende Methode wie die CCT oder die cMRT durchgeführt. Diese Verfahren ermöglichen es, die Art des Schlaganfalls zu bestimmen und weitere Informationen über die betroffenen Bereiche im Gehirn zu erhalten. Um die genaue Ursache der ICB zu klären, kann in bestimmten Fällen auch eine Darstellung der Hirngefäße durchgeführt werden, entweder mithilfe einer zerebralen CT-Angiographie (CTA) oder einer zerebralen MR-Angiographie (MRA). Diese Untersuchungen liefern detaillierte Informationen über den Zustand der Blutgefäße und können helfen, mögliche Ursachen wie Aneurysmata oder arteriovenöse Malformationen (AVM) zu identifizieren. Angesichts möglicher Kontraindikationen, wie z. B. einer eingeschränkten Nierenfunktion beim Einsatz von

Kontrastmitteln, und der gleichzeitig dringenden Notwendigkeit einer raschen Diagnostik sowie Behandlung wird jedoch die kontrastfreie CT (NCCT) für Patienten mit ICB favorisiert und bietet zudem mehr Komfort im Vergleich zur CTA (7). Zusätzlich zu der bildgebenden Diagnostik sind Gerinnungstests ein wichtiger Bestandteil der Akutdiagnostik. Sie dienen dazu, festzustellen, ob eine Gerinnungsstörung und eine damit einhergehende erhöhte Blutungsneigung zur ICB beigetragen haben könnte. Falls keine offensichtlichen Ursachen durch die Untersuchungen gefunden werden, können weiterführende Labortests notwendig sein, um andere mögliche Faktoren zu ermitteln. Dazu zählen die Durchführung von Drogenscreenings sowie die Bestimmung von Markern für Gefäßentzündungen und die Ermittlung gewisser Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen oder Gentests. Diese Untersuchungen können dazu beitragen, bestimmte genetische oder entzündliche Ursachen für die Blutung zu identifizieren und die Behandlung oder Prävention zukünftiger Schlaganfälle zu unterstützen. Jedoch ist es wichtig zu erwähnen, dass das erforderliche Diagnoseverfahren von Patient zu Patient unterschiedlich sein kann (11).

2.1.5. Behandlung und Prognose

Die Therapie der ICB besteht aus einer Kombination von konventioneller und operativer Therapie. Im Folgenden wird auf diese unterschiedlichen Behandlungsmethoden genauer eingegangen. Bei Patienten mit Komplikationen bestimmen deren Art das weitere Vorgehen (14).

Etwa ein Drittel der Patienten mit ICB, das sich innerhalb der ersten drei bis sechs Stunden nach Symptombeginn vorstellt, zeigt ein Hämatomwachstum, das zu einer Verschlechterung des Outcomes führt (26).

Trotz der Anzahl an klinischen Faktoren, die zur Prognoseeinschätzung herangezogen werden, existiert kein standardisiertes und allgemein anerkanntes Prognosemodell; auch keine Bewertungsskala für akute, spontane hämorrhagische Schlaganfälle, die mit den Skalen für den ischämischen Schlaganfall, SAB oder Trauma vergleichbar wären. Die Einführung des Intracerebral hemorrhage Scores (ICH-Score) im Jahr 2001 ermöglichte eine Quantifizierung, die eine Einschätzung über die Schwere der Blutung erlaubt. Der ICH-Score ist die am häufigsten verwendete klinische Bewertungsskala zur Vorhersage des klinischen Verlaufs nach einer ICB. Das Ziel des ICH-Scores besteht darin, Kriterien zu verwenden, die das Outcome eines hämorrhagischen Schlaganfalls vorhersagen und gleichzeitig von nicht geschultem Personal schnell und korrekt erfasst werden können. Die berücksichtigten Kriterien umfassen die GCS, das

Volumen der ICB, das Vorhandensein von intraventrikulären Blutungen (IVH), den infratentoriellen Ursprung der Blutung und das Alter des Patienten (27, 28).

Der ICH-Score dient als ein prognostisches Modell zur Vorhersage der Sterblichkeit bei Patienten mit spontaner ICB. Er bewertet die Schwere der ICB sowie die anschließende 30-Tage-Mortalität und unterstützt so Gespräche über Behandlungsziele mit den Angehörigen der Patienten. Die ICH-Scores mit den entsprechenden Sterblichkeitsrisiken reichen von 0 % bei 0 Punkten bis zu geschätzten 100 % bei 6 Punkten (29).

Tabelle 2: ICH-Score

Component	ICH Score Points
GCS score	
3–4	2
5–12	1
13–15	0
ICH volume, cm ³	
≥30	1
<30	0
IVH	
Yes	1
No	0
Infratentorial origin of ICH	
Yes	1
No	0
Age, y	
≥80	1
<80	0
Total ICH Score	0–6

Quelle: (27)

2.1.5.1. Konservative Therapiemaßnahmen

Trotz der häufig ungünstigen Prognose der ICB existieren nur wenige etablierte Therapieansätze zur Verbesserung der klinischen Resultate. In den vergangenen zehn Jahren konnten allerdings neue medizinische und chirurgische Ansätze

entwickelt werden, welche das Potenzial besitzen, das klinische Outcome positiv zu beeinflussen (30).

Es wird empfohlen, dass Patienten, die an einer ICB leiden, auf einer spezialisierten Station (Stroke-Unit), einer neurologischen Intensivstation oder Neuro-Intermediate-Care-Station behandelt werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Behandlung auf solchen spezialisierten Stationen im Vergleich zu einer Behandlung auf einer Normalstation mit einer besseren Genesung und einer geringeren Mortalitätsrate in Verbindung gebracht wird. Eine vergleichende prospektive Studie konnte ebenfalls zeigen, dass eine solche spezialisierte Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeitsrate führt (31).

Neben der akuten Stabilisierung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktionen erfordert die Behandlung von Patienten mit einer großen ICB eine sofortige und simultane Untersuchung der Gründe für die verminderte Vigilanz. Zudem ist eine Optimierung des Blutdrucks und eine Behandlung möglicher Blutgerinnungsstörungen notwendig. Bei Patienten mit einer verminderten Vigilanz durch eine ICB ist häufig eine Raumforderung im Gehirn, in Folge der Blutung, ursächlich. Ein erhöhter ICP erfordert eine Behandlung, da sonst das Risiko einer Einklemmung und einer damit verbundenen frühen Sterblichkeit besteht. Dies kann durch die Gabe hyperosmolarer Mittel wie Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung erfolgen. In einigen Fällen ist zudem die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) sinnvoll, um den Druck zu entlasten (4).

2.1.5.1.1. Blutdruckregulation

Arterielle Hypertonie kann bei einer ICB zu einer verstärkten Blutung beitragen. Eine strenge Überwachung und Regulierung des Blutdrucks können ein Fortschreiten der Blutung verhindern. Es ist allerdings essenziell, vor einer Blutdrucksenkung eine zerebrale Bildgebung durchzuführen, da die Therapie eines ischämischen Schlaganfalls aus der Akzeptanz erhöhter Blutdruckwerte besteht, um eine bessere zerebrale Durchblutung zu erreichen. Sollte es durch die ICB zu einem erhöhten ICP kommen, kann keine allgemeine Zielvorgabe für den Blutdruck gemacht werden. Stattdessen muss der individuelle Zielblutdruck durch kontinuierliche Messung des mittleren arteriellen Drucks und des ICP festgelegt werden. Dadurch soll einerseits der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) ausreichend hoch gehalten werden und andererseits einer Nachblutung vorgebeugt werden (12).

Eine konsequente Blutdrucksenkung auf etwa <140 mmHg wird mit einem verbesserten funktionellen Ergebnis assoziiert. Je nach individuellem Zustand der Patienten kann diese Empfehlung jedoch variieren (32).

Des Weiteren ist ein präzises Blutdruck-Monitoring erforderlich, um eine rasche Blutdrucksenkung zu erreichen, ohne eine Hypotonie auszulösen. Dementsprechend wird bei der Erstbehandlung meistens ein schnell wirkendes Mittel wie Nicardipin verwendet. In der akuten Phase sollten Medikamente, welche den Blutdruck senken und den ICP erhöhen, wie beispielsweise Hydralazin oder Nitroglycerin, vermieden werden. Zusammengefasst ist daher eine blutdrucksenkende Behandlung für Patienten mit ICB vorteilhaft. Der systolische Blutdruck sollte dabei im Zielbereich zwischen 120 und 160 mmHg liegen (4).

2.1.5.1.2. Hämostatische Therapie

Zusätzlich zur korrekten Einstellung des Blutdrucks ist es wichtig, das Risiko von Nachblutungen durch ein entsprechendes Management der Gerinnung möglichst niedrig zu halten. Die Einnahme von oralen Antikoagulanzen führt zu einer erheblichen Steigerung des Risikos für Nachblutungen. Daher ist es von großer Bedeutung, diese Medikation sofort abzusetzen und die International Normalized Ratio (INR) oder den Quick-Wert zu normalisieren (12).

Obwohl das Risiko einer ICB bei der Verwendung von DOAK niedriger ist als bei einer Behandlung mit Phenprocoumon, ergibt sich die Herausforderung, dass bei manchen DOAK die gerinnungshemmende Wirkung im Falle einer Blutung nicht genau gemessen werden kann. Daher wird empfohlen, bei Blutungen unter DOAK zusätzlich Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) zu verabreichen (33).

2.1.5.1.3. Antikonvulsive Therapie

Die Inzidenz epileptischer Anfälle nach Schlaganfällen schwankt zwischen 2 % und 20 %. Ergebnisse einer umfassenden prospektiven, multizentrischen Studie legen nahe, dass die Anfallsinzidenz bei 10,6 % nach ICB und 8,6 % nach ischämischen Schlaganfällen liegt. In einer umfangreichen Metaanalyse, die zwischen einem ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall nicht unterschied, wurde ein Gesamtrisiko von 7 % für epileptische Anfälle festgestellt. Diese Schwankungen in den Inzidenzen dürften auf Unterschiede in den Studiendesigns, den Auswahlkriterien für die Patienten und die Beobachtungsdauer zurückzuführen sein (34).

Sollte ein epileptischer Anfall nach einer ICB auftreten, ist eine entsprechende antikonvulsive Behandlung angezeigt, um sekundäre Komplikationen wie einen Anstieg des ICP zu verhindern (12).

2.1.5.1.4. Hirndrucktherapie

Die Zunahme des ICP ist zum einen auf die Größe der Blutung und zum anderen auf die Entwicklung von perifokalen Ödemen sowie Infarkten in ursprünglich nicht betroffenen Bereichen zurückzuführen. Bei etwa 40 % der Patienten mit einer ICB breitet sich die Blutung in das Ventrikelsystem aus, was die Prognose verschlechtert (35). Zusätzlich trägt die dadurch verursachte Beeinträchtigung des Liquorflusses zur Erhöhung des ICP bei. Um den ICP zu reduzieren, existieren verschiedene Therapiemöglichkeiten, darunter konservative Maßnahmen, wie die 30-Grad-Oberkörperhochlagerung, Analgosedierung bis hin zur Vollnarkose, Osmotherapie mit Mannitol, die Gabe von hypertonen NaCl-Infusionen oder die leichte Hyperventilation. Operative Maßnahmen, wie die Anlage einer EVD, also die Ableitung von Hirnflüssigkeit über einen Katheter, die Hämatomentfernung oder die dekompressive Hemikraniotomie (Entfernung eines Teils der Schädeldecke, um Platz für geschwollenes Hirngewebe zu schaffen) stellen ebenfalls Möglichkeiten dar, um den ICP zu senken (12). Die EVD und das Management des ICP sind wichtige Ansätze bei ICB. Wenn Blut in das Ventrikelsystem gelangt oder die Abflusswege des Liquors komprimiert, kann dies zu einem Hydrozephalus führen, der den ICP erhöht und den CPP beeinträchtigt. Die Anwendung einer EVD kann den erhöhten ICP senken und diesen bei Patienten mit schlechter Vigilanz ($GCS \leq 8$) monitoren (21).

2.1.5.2. Operative Therapiemaßnahmen

Die Ziele der operativen Behandlung umfassen nicht nur die Verringerung des raumfordernden Effekts der Blutung, sondern auch die Reduktion der toxischen Wirkung des Blutes. Es wird angestrebt, die sekundäre Schädigung des umliegenden Hirngewebes, die als Penumbra bezeichnet wird, auf ein Minimum zu beschränken (12).

Das operative Vorgehen bei Patienten mit ICB beinhaltet Methoden wie Kraniotomie, Kraniektomie sowie verschiedene minimalinvasive chirurgische Verfahren (30).

Aufgrund der uneindeutigen Datenlage zur Therapie der ICB wurde im Jahr 2005 die STICH-Studie (Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage) zur Behandlung von

Hirnblutungen veröffentlicht. Diese große internationale randomisierte prospektive Studie zielte darauf ab, den Nutzen einer frühen chirurgischen Evakuierung von intrazerebralen Hämatomen gegenüber konservativer Behandlung zu ermitteln. Insgesamt wurden 1.033 Patienten in die Studie eingeschlossen und entweder einer chirurgischen Therapie (Operation (OP) innerhalb von 24 Stunden nach Randomisierung) oder einer konservativen Behandlung zugewiesen. Die Einschlusskriterien umfassten eine CT-bestätigte ICB mit einem Durchmesser von über 2 cm, einen GCS-Wert von mindestens 5, einen Schlaganfallbeginn von weniger als 72 Stunden und die Unsicherheit des behandelnden Neurochirurgen hinsichtlich der optimalen Therapie. Zu Beginn der Randomisierung wurden die Patienten anhand eines Prognose-Scores in eine Gruppe mit guter und eine mit schlechter Prognose eingeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie war ein gutes Outcome nach 6 Monaten, definiert durch den GOSE. Ein gutes Outcome wurde bei Patienten mit anfänglich guter Prognose als GOSE 5 bis 8 und bei Patienten mit anfänglich schlechter Prognose als GOSE 4 bis 8 definiert. Es wurde kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt festgestellt: 26 % der chirurgisch behandelten Patienten (n = 503) erreichten ein gutes Outcome, verglichen mit 24 % der konservativ behandelten Patienten (n = 530) (36). Um die Patientengruppe mit oberflächlichen Hämatomen, die in der STICH-Studie am ehesten profitiert hatte, genauer zu untersuchen, wurde die STICH-II-Studie, die 2013 veröffentlicht wurde, initiiert. Die Einschlusskriterien der Studie umfassten Patienten mit einem Hämatomvolumen von 10–100 ml, einer Hämatomlokalisierung weniger als 1 cm von der Kortexoberfläche entfernt, einem Studieneinschluss innerhalb von 48 Stunden nach Schlaganfallbeginn, wache Patienten (definiert als mindestens 5 Punkte auf der motorischen Skala und mindestens 2 Punkte auf der Augen-Skala des GCS) sowie einer schnellen OP innerhalb von 12 Stunden nach Randomisierung. Wie in der STICH-Studie wurden die Patienten initial in eine Gruppe mit guter und eine mit schlechter Prognose eingeteilt, wobei der primäre Endpunkt „gutes Outcome“ nach 6 Monaten mittels GOSE definiert wurde. Das Ergebnis nach 6 Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied: 41 % der chirurgisch behandelten Patienten erzielten ein gutes Outcome, verglichen mit 38 % der konservativ behandelten Patienten. Die STICH II-Studie zeigte, dass ein frühzeitiger chirurgischer Eingriff zur Entfernung von Hämatomen bei oberflächlichen lobären Blutungen (10 bis 100 ml) ohne Beteiligung der Ventrikel das Risiko für Tod

oder Behinderung nicht erhöhte und einen geringen Überlebensvorteil bieten kann (37).

Beide Studien zeigten, dass eine chirurgische Evakuation einer ICB nicht als Routinemaßnahme empfohlen werden kann (37, 38). Eine chirurgische Evakuation des intrazerebralen Hämatoms kann potenziell eine Ausdehnung des Hämatoms verhindern, den Masseneffekt reduzieren und die Freisetzung von neurotoxischen Substanzen aus dem Hämatom blockieren. Dadurch könnte die Entstehung pathologischer Prozesse, die zur Schädigung des umliegenden Gehirnparenchyms führen, theoretisch verhindert werden. Jedoch kommt es klinisch nicht zu einer Verbesserung des neurologischen Outcome (39).

Die endgültige Entscheidung über die Behandlungsstrategie sollte jedoch immer auf individueller Basis getroffen werden, wobei die spezifischen Charakteristika des Patienten, das Ausmaß und die Lage des Hämatoms sowie weitere relevante medizinische Faktoren berücksichtigt werden müssen (14).

2.1.6. Komplikationen

Eine HE wird bei 38 % der Patienten mit ICB beobachtet und gilt als Vorhersagefaktor für ein negatives Outcome. Aus diesem Grund könnte das präzise Erkennen von Patienten, welche ein hohes Risiko für eine Hämatomvergrößerung aufweisen, die Entscheidungsfindung geeigneter klinischer Maßnahmen vereinfachen. Die Basis-CT-Bildgebung ist eine nützliche Methode zur Prognose der Hämatomentwicklung und -vergrößerung. Zu den Vorhersagefaktoren zählen ein größeres initiales ICB-Volumen, das „Spot-Sign“ in der CTA, eine Variation der Gerinnseldichte, eine Tochterblutung (bekannt als „Island Sign“), gemischte CT-Signale und die Form der Läsion (40). Das „Spot-Sign“ in der CTA gilt als zuverlässiger und wirksamer Indikator für das Auftreten einer HE (7).

Des Weiteren sollte sowohl eine Hyperglykämie als auch eine Hypoglykämie vermieden werden. Eine Hyperglykämie bei Aufnahme des Patienten steht in Verbindung mit einer höheren Morbidität und Mortalität, unabhängig von der Vordiagnose eines Diabetes, daher sollte ein Blutglukosespiegel von 100 bis 150 mg/dl angestrebt werden. Eine zu strikte Glukosesenkung mit Werten von 80 bis 100 mg/dl birgt das Risiko einer Hypoglykämie und damit einhergehenden Komplikationen (22). Patienten mit ICB haben zudem ein erhebliches Risiko für eine venöse Thromboembolie, wobei die Rate symptomatischer TVT bei 1 bis 5 % liegt. Die

Inzidenz symptomatischer Lungenembolien (LE) beträgt etwa 0,5 bis 2 %. Bis zur Hälfte der LE-Fälle enden tödlich, deshalb ist es von besonderer Bedeutung, eine TVT zu verhindern. Bei Patienten mit stabiler Blutung sollte innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme mit der prophylaktischen Gabe von subkutanem, unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH) begonnen werden. Innerhalb der ersten Tage nach einer ICB besteht die Möglichkeit, dass sich ein perihämatomales Ödem entwickelt, welches zu einem Anstieg des ICP, einem raumfordernden Effekt, einer Verschiebung der Mittellinie und einer Herniation des Hirngewebes führen kann. IVH sind eine weitere Komplikation. Sie treten bei bis zu 45 % der Patienten mit einer ICB auf, sind mit einem niedrigeren GCS-Score verbunden und dienen als unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Outcome (22).

2.2. Konventionelle & zukünftige Prädiktion sekundärer Hämatomexpansion

Eine Ausdehnung des Hämatoms tritt bei etwa einem Drittel der Patienten mit ICB auf und ist erfahrungsgemäß mit einer frühzeitigen neurologischen Verschlechterung und einem schlechten Outcome verbunden. Daher kann eine zuverlässige Prognose zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme die Entwicklung angemessener Strategien zur Patientenversorgung unterstützen. Bisher wurden unterschiedliche Prädiktoren für die HE vorgeschlagen. Dazu gehören die Zeit vom Symptombeginn bis zur ersten Bildgebung, ein höheres Alter, die Einnahme von Medikamenten zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, die Einnahme von Antikoagulanzen, das Ausmaß der ICB bei der Erstuntersuchung sowie verschiedene CT-Marker, z. B. intrahämatomische Hypodensitäten, eine unregelmäßige Form des Hämatoms, das Blend-Zeichen und das Spot-Zeichen in der CTA. Zusätzlich wurden verschiedene Prognosemodelle vorgeschlagen, die diese Faktoren miteinander verbinden. ML hat bereits in klinischen Studien Anwendung gefunden und sich als effektiv bei der Erkennung von Krankheiten, der Vorhersage von Outcomes und der Klassifizierung verschiedener medizinischer Daten erwiesen (41). Durch ML können komplexe Muster aus einer großen Menge von Daten erkannt werden, die für das menschliche Auge möglicherweise nicht offensichtlich sind (42). Dies birgt das Potenzial, ICB frühzeitig zu erkennen, was zu verbesserten klinischen Ergebnissen führen kann. Ein solches Werkzeug zur Qualitätsverbesserung könnte verwendet werden, um den radiologischen Arbeitsablauf zu optimieren. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen,

dass der Erfolg des ML stark von der Qualität und Menge der verfügbaren Daten abhängt (43).

2.3. Künstliche Intelligenz (KI)

2.3.1. Definition von KI

Der Begriff „Künstliche Intelligenz“ (KI) ist breitgefächert und beschreibt den Bereich der Wissenschaft, der sich mit Maschinen befasst, die Aufgaben ausführen können, welche normalerweise menschliche Intelligenz erfordern (44). Durch den Einsatz von KI-Algorithmen können quantitative Merkmale aus radiologischen Bildern extrahiert werden, ohne dass diese zuvor definiert werden (45).

Der Terminus „Radiomics“ stellt eine innovative Bezeichnung im Feld der Radiologie dar und entsteht aus einer Verschmelzung des Wortes „Radiologie“ (medizinische Bilder) und „Omics“. Das Wort „Omics“ ist ebenfalls eine Wortneubildung aus dem Bereich der Biologie und dient als Überbegriff für umfassende molekularbiologische Analysemethoden, mit denen komplexe biologische Systeme analysiert werden, darunter fallen Genomics, Metabolomics, Proteomics, Transcriptomics, Pharmacogenomics, Secretomics und viele mehr (46). Radiomics repräsentiert eine innovative Technik der automatisierten Bildauswertung. In diesem Prozess werden bildgebende Merkmale aus radiologischen Aufnahmen entnommen, quantifiziert und ausgewählt. In einer Radiomics-Analyse werden aus digitalen Bildern eine Fülle an quantitativen, komplexen Bildcharakteristiken gewonnen. Das Ziel der Auswertung solcher Bildinformationen besteht darin, ein tieferes Verständnis für die Verknüpfung zwischen verschiedenen Bereichen wie Molekulargenetik, Pathophysiologie und Radiologie zu erlangen (1). Unter Radiomics versteht man folglich im Wesentlichen die Extraktion einer großen Anzahl von Merkmalen aus medizinischen Bildern (47).

Radiomics bezieht sich auf einen quantitativen Ansatz in der medizinischen Bildgebung, der die räumliche Verteilung von Signalintensitäten, wie Entropiemuster, und andere in den Bildern enthaltene datenbasierte Informationen nutzt, die für das menschliche Auge nicht wahrnehmbar sind. Der Gedanke dahinter ist, dass elektronische medizinische Bilder viele Informationen enthalten, die über die visuelle menschliche Wahrnehmung hinausgehen. Diese Informationen können Gewebeeigenschaften besser widerspiegeln und die diagnostische oder prognostische Genauigkeit verbessern (48).

2.3.2. Künstliche Intelligenz in der Medizin

Das Gebiet der KI hat zum Ziel, das menschliche Gehirn und seine Fähigkeiten mithilfe mathematischer Modelle zu imitieren. Besonders interessant ist dabei der Versuch, menschliche Entscheidungsprozesse durch Algorithmen nachzuahmen. Dementsprechend findet KI potenzielle Anwendung in nahezu allen Domänen, in denen Menschen systematische Entscheidungen im Kontext der Problembewältigung treffen möchten. In den vergangenen Jahren hat das Interesse an Segmentierungsmethoden, welche auf Deep Learning basieren, stark zugenommen. Algorithmen der KI haben in Bezug auf die Erkennung von Bildern und die Automatisierung von Bildanalysen, insbesondere im Bereich des Deep Learning, beeindruckende Fortschritte erzielt. Im Deep Learning werden Merkmale eines Inputs (z. B. ein Bild) von neuronalen Netzwerken erlernt, um optimale Ergebnisse für diese gegebene Eingabe, also die Daten, die dem System zur Verarbeitung übergeben werden, zu erzeugen. Ein Beispiel für ein Deep Learning System könnte sein, dass es „ICB“ ausgibt wenn ein Bild als Input gegeben wird, welches eine ICB zeigt (49). Ihr Selbstlern- und Generalisierungspotenzial aus umfangreichen Datensätzen macht sie besonders attraktiv. Die Anwendung von KI zur Förderung der intelligenten Analyse und Gewinnung medizinischer Bildinformationen ermöglicht eine effizientere Merkmalsextraktion (der Prozess, bei dem wichtige Informationen oder Merkmale aus den rohen Eingabedaten extrahiert werden, um Muster zu erkennen oder Entscheidungen zu treffen). Gleichzeitig werden menschliche und subjektive Einflüsse im Analyseprozess eliminiert, was zu präziseren und reproduzierbaren Ergebnissen führt (50).

Verschiedene Methoden werden in der medizinischen Bildanalyse bereits angewendet und haben dadurch erhebliche Fortschritte ermöglicht. Es sind vor allem ausgebildete Radiologen, die medizinische Bilder visuell beurteilen, um Krankheiten zu identifizieren, deren Charakteristika zu beschreiben und den Verlauf zu überwachen. KI-Methoden zeichnen sich jedoch dadurch aus, dass sie in der Lage sind, komplexe Muster in Bilddaten automatisch zu erkennen und dabei quantitative Bewertungen radiologischer Merkmale anstatt rein qualitative Einschätzungen zu liefern und können somit als Unterstützung für Radiologen dienen (51).

2.3.3. Formen der KI in der Radiologie- Radiomics

Radiomics stellt einen vergleichsweisen neuen quantitativen Ansatz dar. Hierbei werden umfangreiche Merkmale aus radiologischen Bildern extrahiert, darunter Intensitätsmerkmale, Formmerkmale und Texturmessungen. Diese werden anschließend auf ihre Eignung als Prädiktoren für definierte Outcomes getestet (52).

Radiomics ist eine bewährte Analyseverfahren in der neuroradiologischen Forschung. Der übliche Arbeitsablauf des Programms umfasst folgende Schritte:

1. *Bilderfassung oder -abruf*: Es werden die erforderlichen medizinischen Bilder erfasst oder aus vorhandenen Datensätzen abgerufen.
2. *Identifizierung einer Region oder eines Volumens von Interesse*: Die Region oder das Volumen von Interesse (ROI), welches für die weitere Analyse relevant ist, wird segmentiert.
3. *Extraktion quantitativer Bildmerkmale*: Es werden quantitative Merkmale aus der definierten Region oder dem definierten Volumen extrahiert. Diese Merkmale können zum Beispiel Größe, Form oder Texturparameter innerhalb der Region umfassen.
4. *Statistische Analysen der Bildmerkmale*: Es werden statistische Analysen auf den extrahierten Bildmerkmalen durchgeführt, um Muster oder Korrelationen zu identifizieren.
5. *Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs*: Es wird untersucht, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen den extrahierten radiomischen Merkmalen und einem klinisch relevanten Endpunkt, wie z. B. einer Krankheit oder einem Behandlungsergebnis, besteht. (53)

Diese Schritte ermöglichen es, Informationen aus medizinischen Bildern zu extrahieren und zu analysieren, um potenzielle Zusammenhänge zwischen radiomischen Merkmalen und klinischen Endpunkten zu detektieren. Dies kann zur einfacheren Diagnosestellung, Prognose oder personalisierten Behandlung beitragen (48). Abbildung 5 zeigt die Benutzeroberfläche des Programms *3D-Slicer*.

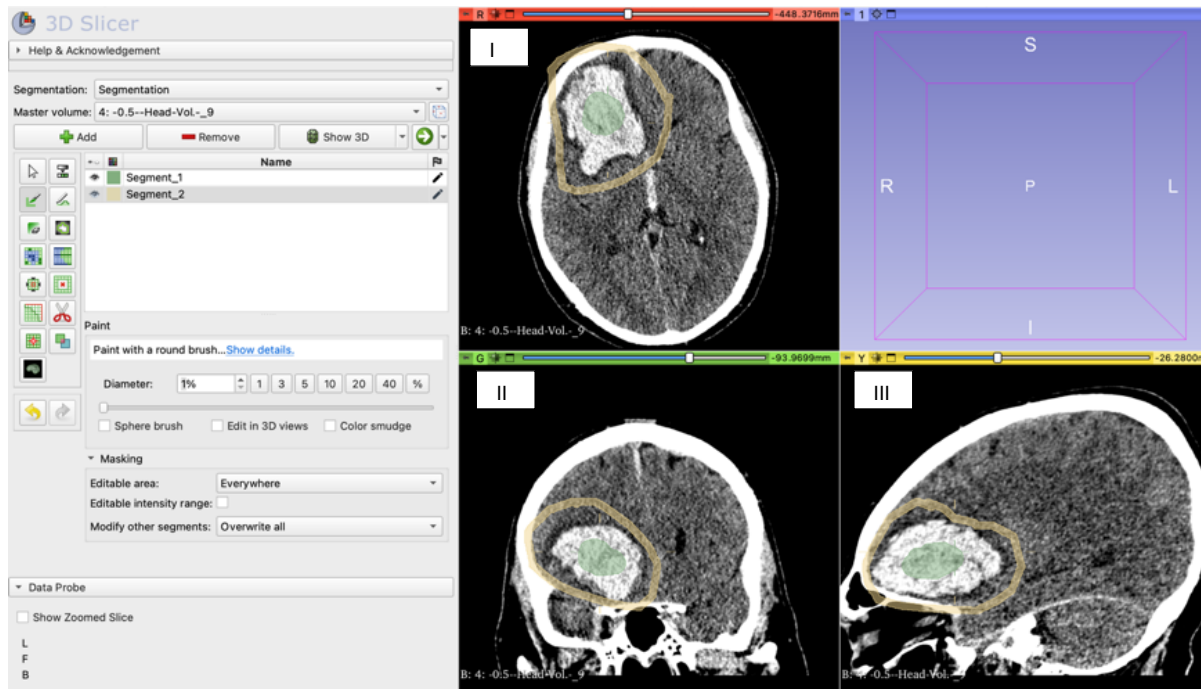


Abbildung 5: CT-Radiomics im Kontext der ICB

Benutzeroberfläche des 3D-Slicer:

Links ist das Menüfenster und rechts das Betrachtungsfenster des Programms zu sehen. Mit den Bearbeitungsfunktionen "Segment Editor" und "Paint" können die ICB in den einzelnen CT-Schichten in der (I) Sagittal-, (II) Coronar- und (III) Axial-Ebene manuell skizziert werden. Oben rechts befindet sich das Fenster für das 3D-Modell.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Durchführung

Der vorliegenden Dissertation liegt eine retrospektive, monozentrische Längsschnittuntersuchung (Beobachtungsstudie) zugrunde, welche unter Beteiligung der neurochirurgischen Abteilung der Universitätsmedizin in Mainz entstanden ist.

Anhand der Begutachtung elektronischer Patientenakten wurde unser Studienkollektiv, also Patienten, die an einer ICB litten und zunächst eine diagnostische CT des Neurokraniums erhalten hatten, erfasst. *3D-Slicer* ist eine kostenfreie Open-Source-Software zur Visualisierung, Verarbeitung, Segmentierung und Analyse von medizinischen Bildgebungen (54). Mithilfe dieses Programms wurden die Blutungen in den prätherapeutischen CT-Datensätzen ausgewertet und mit den posttherapeutischen Follow-Up-Daten, die aus den Patientenakten extrahiert wurden, korreliert. Unser Ziel war es, zu überprüfen, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den ermittelten quantitativen Hirnblutungsparametern und dem Outcome der Patienten (im Sinne des Risikos einer Nachblutung und den klinischen Outcome-Scores wie GOSE und mRS) gibt.

3.1.1. Ablauf des Studieneinschlusses sowie Einschlusskriterien

Bei der gesamten Studienpopulation handelte es sich um zu Beginn stationär aufgenommene Patienten mit der Erstdiagnose einer ICB, welche im Krankheitsverlauf eine ambulante Weiterbehandlung erhielten. Insgesamt wurden 201 Patienten eingeschlossen. Von der gesamten Studienpopulation waren 107 Patienten männlich und 94 weiblich. In Tabellen 3 und 4 sind sowohl die Ein- und Ausschlusskriterien, welche bei der Patientenauswahl berücksichtigt wurden, als auch die soziodemographischen und klinischen Parameter des Patientenkollektivs im Einzelnen aufgeführt.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Primärdiagnose einer ICB	<ul style="list-style-type: none">• Primärdiagnose einer epiduralen, subduralen Blutung, SAB sowie einer Kleinhirnblutung
<ul style="list-style-type: none">• Lokalisation der Blutung kranial der Falx Cerebri	
<ul style="list-style-type: none">• Volljährigkeit	

Tabelle 4: Beschreibung der Studienpopulation

Merkmal	N (%)
Alter (Jahre)	73,24, SD ± 12,01
Geschlecht	
weiblich	94 (46,77 %)
männlich	107 (53,23 %)
Diabetes	
Ja	48 (23,88 %)
Nein	153 (76,12 %)
Arterielle Hypertonie	
Ja	136 (67,66 %)
Nein	65 (32,34 %)
Tumor	
Ja	39 (19,40 %)
Nein	162 (80,60 %)
mRS	
0	6 (2,99 %)
1	17 (8,46 %)
2	10 (4,98 %)
3	28 (13,93 %)
4	55 (27,36 %)
5	31 (15,42 %)
6	53 (26,37 %)
N/A	1 (0,50 %)
GOSE	
1	53 (26,37 %)
2	22 (10,95 %)
3	64 (31,84 %)
4	16 (7,96 %)
5	6 (2,99 %)
6	11 (5,47 %)
7	16 (7,96 %)
8	12 (5,97 %)
N/A	1 (0,50 %)
GCS bei Aufnahme	
3	41 (20,40 %)
4	4 (1,99 %)
5	9 (4,48 %)
6	2 (1,00 %)
7	6 (2,99 %)
8	6 (2,99 %)
9	10 (4,98 %)
10	12 (5,97 %)
11	26 (12,94 %)
12	9 (4,48 %)

13	14 (6,97 %)
14	20 (9,95 %)
15	41 (20,40 %)
N/A	1 (0,50 %)
GCS bei Entlassung	
3	1 (0,50 %)
4	0 (0,00 %)
5	1 (0,50 %)
6	3 (1,49 %)
7	3 (1,49 %)
8	1 (0,50 %)
9	8 (3,98 %)
10	11 (5,47 %)
11	21 (10,45 %)
12	9 (4,48 %)
13	19 (9,45 %)
14	22 (10,95 %)
15	46 (22,89 %)
N/A	56 (27,86 %)
Nachblutung innerhalb 6-12h	
Ja	51 (25,37 %)
Nein	150 (74,63 %)
Blutungszunahme innerhalb 48h	
Ja	11 (5,47 %)
Nein	190 (94,53 %)
Blutungszunahme nach 48h	
Ja	14 (6,97 %)
Nein	187 (93,03 %)
Shuntpflichtigkeit	
Ja	13 (6,47 %)
Nein	188 (93,53 %)
Ventrikelbruch	
Ja	132 (65,67 %)
Nein	69 (34,33 %)
EVD	
Ja	59 (29,35 %)
Nein	142 (70,65 %)
3-Jahres-Überleben	
Ja	133 (66,17 %)
Nein	68 (33,83 %)
Komplikationen	
Ja	149 (74,13 %)
Nein	52 (25,87 %)

Legende: SD: Standardabweichung, mRS: modified Rankin Scale, N/A: not available GOSE: Glasgow Outcome Scale Extending, GCS: Glasgow Coma Scale, EVD: Externe Ventrikeldrainage

3.1.2. Durchführung sowie Ablauf der Studie

Der Beginn der Studie erfolgte im Juni 2020. Die Daten der aufgenommenen Patienten, welche eine ICB erlitten, stammen aus dem Zeitraum 2015 bis 2019. Sowohl die Arztbriefe als auch die dazugehörige radiologische Diagnostik (CT-Bilder) wurden patientenweise ausgewertet. Die Bilddaten wurden aus den lokalen Servern der Universitätsmedizin Mainz im DICOM-Format (Digital Imaging and Communication in Medicine) extrahiert. Anschließend wurden sie gemäß intern festgelegten Datenschutzrichtlinien anonymisiert und mithilfe der Software *3D-Slicer* analysiert, d.h. die DICOM-Dateien aus den CT-Bildern wurden segmentiert und die Radiomics-Parameter berechnet (siehe Kapitel 3.2.1 *3D-Slicer*). Eine Excel-Tabelle mit allen notwendigen klinischen sowie radiologischen Daten (Radiomics) wurde angelegt. Ziel war es, einen Zusammenhang zwischen den klinischen Parametern und den aus dem Programm *3D-Slicer* mit dem Zusatzpaket PyRadiomics entnommenen Zahlen herzustellen.

Zu den klinischen Daten, welche den Arztbriefen entnommen wurden, zählten Alter bei Aufnahme, Geschlecht sowie Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Tumorerkrankung). Außerdem wurden drei Scores ausgewählt, welche später das klinische Outcome darstellen sollten: die GCS bei Aufnahme und Entlassung sowie die Extended Glasgow-Outcome-Scale und die mRS bei Entlassung. Um den klinischen Verlauf und die sekundäre HE beurteilen zu können, wurde untersucht, ob eine Blutungszunahme innerhalb der ersten 6 bis 12 Stunden sowie innerhalb bzw. nach 48 Stunden zu verzeichnen war und wie viel Zeit bis zur ersten Nachblutung verging. Des Weiteren zählen zu den klinischen Daten das Überleben der Patienten, die Notwendigkeit einer Shuntpflichtigkeit oder der Anlage einer EVD sowie ein Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem und allgemeine Komplikationen.

Zunächst wurden alle Patienten, die von 2015 bis 2019 aufgrund einer ICB auf der neurochirurgischen Station der Universitätsmedizin Mainz stationär aufgenommen wurden, bezüglich der in Tabelle 3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Anschließend wurden die zuvor ausgewählten klinischen Parameter aus den vorhandenen Arztbriefen extrahiert. Im nächsten Schritt wurde die radiologische Bildgebung ausgewertet. Dafür wurde das Programm *3D-Slicer* benutzt, welches ein PyRadiomics-Erweiterungspaket beinhaltet und bereits in der medizinischen und biomedizinischen Bildgebungsforschung angewandt wird. Mit Hilfe dieses

Programmes ist es möglich, Radiomics-Parameter aus der medizinischen Bildgebung zu extrahieren (54).

Dieses Erweiterungspaket wird im Kapitel 2.3.2. Formen der KI in der Radiologie-Radiomics genauer erläutert. Abbildung 6 visualisiert den Ablauf der Datenerhebung.

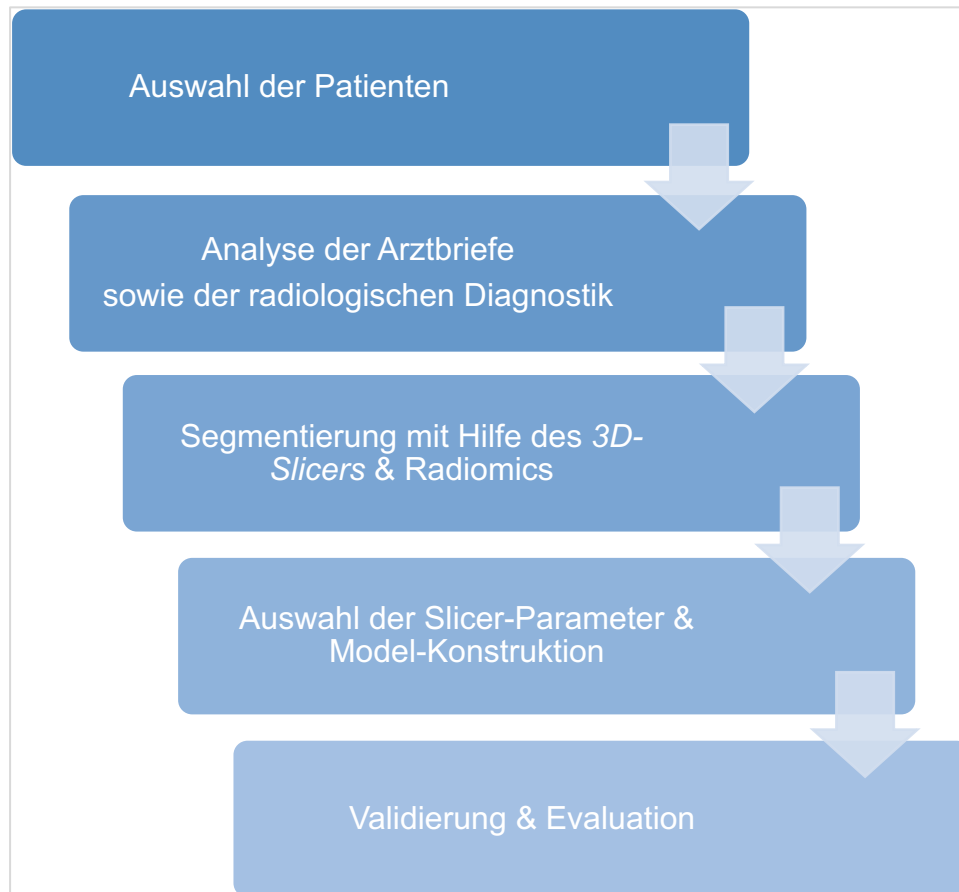


Abbildung 6: Ablauf der Datenerhebung

3.1.3. Ablauf der Datenanalyse

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Programme Microsoft Excel, der Programmiersprache Python 3.10.4 und dem Modul scikit-learn 1.1.1.

Dabei kamen drei verschiedene ML-Algorithmen – die logistische Regression, die Support Vector Machine und der Random Forest – zum Einsatz, die jeweils auf dem Trainingsdatensatz implementiert wurden. Die Modellkonfiguration erfolgte mittels 5-facher Kreuzvalidierung und systematischer Hyperparameteroptimierung via Grid Search. Letztere sucht gezielt nach den vorab festgelegten Parametern, die die Leistung der Modelle maßgeblich beeinflussen. Für jedes ausgewählte Modell wurden ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) erstellt und die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet, um die Vorhersageleistung zu bewerten. Die 5-fache

Kreuzvalidierung ist eine häufig verwendete Technik in der ML-Modellierung, um die Leistung eines Modells zu bewerten und sicherzustellen, dass es gute Generalisierungseigenschaften aufweist. Es handelt sich um eine Methode zur Aufteilung eines Datensatzes in fünf Teile, wobei jedes Mal vier Teile für das Training verwendet werden und der verbleibende Teil für das Testen des Modells verwendet wird. Der Prozess wird dann fünf Mal wiederholt, wobei jedes der fünf Teile einmal als Testdatensatz verwendet wird (55). Grid Search ist eine Technik im ML, die verwendet wird, um die besten Hyperparameter für ein ML-Modell zu finden. Hyperparameter sind Einstellungen oder Konfigurationen, die vor dem Training eines Modells festgelegt werden müssen und die die Leistung des Modells beeinflussen können (56). Eine logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss verschiedener Faktoren, wie zum Beispiel Radiomics-Werte, zu bewerten. Kategorische Daten wurden in Form von Anzahl (n) und Prozentsatz (%) dargestellt, während kontinuierliche Daten entweder als Durchschnitt bzw. Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben wurden. Der Schwellenwert bestimmt, ab welchem Wert eine Klassifizierung als „positiv“ oder „negativ“ erfolgt. Verschiedene Strategien zur Bestimmung dieses Wertes wurden evaluiert. Der feste, naive Threshold von 50 % ist ein einfacher Ansatz, bei dem ein Ereignis als positiv klassifiziert wird, wenn die Wahrscheinlichkeit gleich oder höher als 50 % ist. Der optimale Schwellenwert wurde mittels des Youden-Index, definiert als Sensitivität plus Spezifität minus 1, bestimmt. Bei dem Youden-Index wird der Schwellenwert so gewählt, dass die Summe aus Sensitivität (die Fähigkeit, positive Fälle korrekt zu identifizieren) und Spezifität (die Fähigkeit, negative Fälle korrekt zu identifizieren) maximiert wird. Dieser Ansatz versucht, ein Gleichgewicht zwischen den beiden Metriken zu finden. Bei der gewichteten Optimierung von Sensitivität und Spezifität wird dem Modell eine höhere Bedeutung der Sensitivität (2/3) gegenüber der Spezifität (1/3) gegeben. Dies bedeutet, dass das Modell eher darauf ausgelegt ist, positive Fälle zu identifizieren, selbst auf Kosten einer geringeren Fähigkeit, negative Fälle korrekt zu erkennen (57). Die spezifische Gewichtung von 2/3 zu 1/3 wurde willkürlich gewählt und könnte je nach den spezifischen Anforderungen des Projekts angepasst werden. Nachdem die Modelle trainiert und die optimalen Schwellenwerte bestimmt wurden, werden sie auf dem Testsatz angewendet. Dieser Schritt dient dazu, die Leistungsfähigkeit des Modells anhand von Daten zu bewerten, die während des

Trainings nicht verwendet wurden, um eine objektive Einschätzung der Modellqualität zu gewährleisten.

Es wurden verschiedene Analysen durchgeführt, um die Beziehung zwischen den Radiomics-Parametern und den klinischen Outcome Scores zu untersuchen. Hierzu kamen neben der multivariablen logistischen Regressionsanalyse auch ein Random Forest Classifier und eine Support Vector Classification zur Vorhersage eines positiven Outcomes zum Einsatz. Die Modelleistung wurde anhand von Metriken wie ROC-AUC, Genauigkeit, positivem prädiktivem Wert (PPV), Sensitivität und Spezifität beurteilt. Sie wurden mit einem naiven Threshold von 50 % berechnet. Die ROC-Kurven wurden anhand der Vorhersageergebnisse aus allen Kreuzvalidierungssätzen erstellt. Zur Berechnung von Konfidenzintervallen für Sensitivitäten und Spezifitäten wurde das Bootstrap-Verfahren angewendet. Das Bootstrapping ist eine Resampling-Technik, die verwendet werden kann, um Herausforderungen wie das Fehlen der Annahme einer Normalverteilung eines Datensatzes zu bewältigen (58). Auf diese Weise konnten wir die Wahrscheinlichkeit dafür untersuchen, ob gewisse Radiomics-Parameter zu einem guten oder schlechten Outcome beitragen.

Die Auswertung der soziodemographischen sowie blutungsbezogenen Daten erfolgte deskriptiv. Die oben genannten drei Modellarchitekturen wurden entwickelt, um die Korrelation zwischen den Radiomics-Parametern und den klinischen Outcome Scores, wie GOSE, mRS und Nachblutung, zu untersuchen. Ein günstiger Ausgang wurde durch mRS-Werte ≤ 3 bzw. durch GOSE-Werte von 5 bis 8 definiert, während ein ungünstiger Ausgang mRS-Werte von 4 bis 6 und GOSE-Werte von 0 bis 4 umfasste. Bezüglich der Nachblutung wurde analysiert, inwiefern die Wahrscheinlichkeit für eine Nachblutung vorhergesagt werden kann. Zunächst wurde jeweils ein Trainings- und ein Testset für das ML-Programm erstellt. Von den drei Modellarchitekturen wurden die besten Ergebnisse mit dem Random Forest Classifier ermittelt. Die Logistische Regression und Support Vector Classification lieferten weniger zufriedenstellende Ergebnisse. Im Folgenden werden deswegen weitgehend die Werte des Random Forest Classifiers analysiert. Die Größen der Sets für den jeweiligen Outcome-Score werden in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Größe der Trainings- und Test-Sets

Outcome-Parameter	Größe Trainingsset (n)	Größe Testset (n)
GOSE	80	18
mRS	113	26
Nachblutung	101	22

Das Trainingsset wurde hinsichtlich positiver und negativer Fälle ausbalanciert. Das optimale Verhältnis wurde mittels Grid-Search bestimmt. Die Anzahl positiver und negativer Fälle im Trainingsset wurde in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit der Daten berechnet. Das Testset enthielt anschließend gleich viele positive und negative Fälle. Für jede Modellarchitektur wurden die relevantesten Radiomics-Features ausgewählt. Anschließend wurden die Ergebnisse der Regressionsanalyse aus allen Kreuzvalidierungssätzen herangezogen, um die ROC-Kurve zu erstellen. Dann wurde AUC sowie ein zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Die AUC-Werte dienen als zuverlässige Einschätzung der Klassifikationsleistung des Modells in einem breiten Anwendungsbereich. Dies liegt daran, dass jeder der analysierten Random-Forest-Learner mit einem individuellen Trainingssatz ausgebildet und anhand eines separaten externen Modellvalidierungsdatensatzes getestet wurde. Es wurden zufällig ein Viertel der extrahierten Radiomics-Funktionen ausgewählt.

Tabelle 6 zeigt die Features, die genutzt wurden, um die Trainings- und Testsets zu erstellen.

Tabelle 6: Features für Trainings- und Test-Sets

Kategorie	Features
First Order Statistics	Energy (Energie) Entropy (Entropie) Maximum Minimum Mean (Mittelwert) Median Interquartile Range (Interquartilbereich) Standard Deviation (Standardabweichung) Kurtosis
Shape-based (3D)	Voxel Volume (Voxelvolumen) Volume (Volumen) Surface Area (Oberfläche) Sphericity (Sphärizität) Maximum 2D diameter column (Maximaler 2D-Durchmesser (Scheibe)) Maximum 2D diameter slice (Maximaler 2D-Durchmesser (Säule))
Shape-based (2D)	Sphericity (Sphärizität)
Gray Level Co-occurrence Matrix	Joint Average (Gemeinsamer Durchschnitt) Difference Entropy (Differenzentropie) Informational Measure of Correlation (IMC1) (Informationsmaß der Korrelation) Inverse Difference Moment (IDM) (Inverses Differenzmoment) Maximal Correlation Coefficient (MCC) (Maximaler Korrelationskoeffizient) Maximum Probability (Maximale Wahrscheinlichkeit)
Gray Level Run Length Matrix	Large Area Emphasis (LAE) (Schwerpunkt auf großen Bereichen) Gray Level Non-Uniformity Normalized (GLNN) (normalisierte Uneinheitlichkeit der Graustufen) Zone Entropy (Zonenentropie) Large Area High Gray Level Emphasis (LAHGLE) (Betonung großer Bereiche mit hohen Grauwerten)
Gray Level Size Zone Matrix	Long Run Emphasis (LRE) (Schwerpunkt auf langen Sequenzen) Gray Level Non-Uniformity Normalized (GLNN) (normalisierte Uneinheitlichkeit der Graustufen) Low Gray Level Run Emphasis (LGLRE) (Schwerpunkt auf niedrigen Graustufen in kurzen Abfolgen) High Gray Level Run Emphasis (HGLRE) (Schwerpunkt auf hohen Graustufen in kurzen Abfolgen) Long Run High Gray Level Emphasis (LRHGLE) (Schwerpunkt auf langen Sequenzen mit hohen Graustufen)

Neighbouring Gray Tone Difference Matrix	Strength (Stärke)
Gray Level Dependence Matrix	Gray Level Dependence Matrix (GLDM) (Graustufen-Abhängigkeitsmatrix) Dependence Variance (DV) (Abhängigkeitsvarianz) Dependence Entropy (DE) (Abhängigkeitsentropie) Small Dependence High Gray Level Emphasis (SDHGLE) (Schwerpunkt auf geringen Abhängigkeiten mit hohen Graustufen)
Klinische Daten	Alter Geschlecht Diabetes Art. Hypertonie Tumor GCS

3.2. Messinstrumente

Bei der zugrundeliegenden Untersuchung wurde das Programm *3D-Slicer* eingesetzt, welches im nun folgenden Abschnitt näher beschrieben wird.

3.2.1. 3D-Slicer

Das Programm *3D-Slicer* ist eine kostenlose Open-Source-Software für die medizinische Bildverarbeitung. Als klinisches Forschungswerkzeug bietet es vielseitige Visualisierungsmöglichkeiten sowie erweiterte Funktionen wie die automatisierte Segmentierung. Es kann in verschiedenen Bereichen angewendet werden (54).

Das Erweiterungspaket PyRadiomics bietet die Möglichkeit, phänotypische Merkmale aus medizinischer bildgebender Diagnostik mithilfe automatisierter Algorithmen zu quantifizieren und eine Vielzahl von Radiomics-Berechnungen durchzuführen. Diese Technologie kann mithilfe von Algorithmen und Deep-Learning-Methoden zur Entwicklung non-invasiver bildgebungsbasierter Parameter eingesetzt werden. Es können zahlreiche technische Merkmale aus medizinischen Bildern extrahiert werden. PyRadiomics kann eigenständig oder in Verbindung mit dem *3D-Slicer* verwendet werden. Die PyRadiomics-Erweiterung hat das Potenzial, radiomische Daten aus medizinischer Bildgebung wie CT, Positronenemissionstomographie (PET) und MRT mithilfe von vier Hauptfunktionen zu extrahieren. Die Berechnung des Hämatomvolumens erfolgt unter Verwendung des dreidimensionalen Rekonstruktionsmodell-Tools im Programm *3D-Slicer*. Die DICOM-Bilddaten werden auf einen Standard-Computer übertragen und anschließend mit der Funktion

„Segment Editor“ vermessen. Die ICB werden in jeder Schicht Pixel für Pixel identifiziert und als dreidimensionales Modell rekonstruiert.

1. *Laden und Vorverarbeiten der Bilder:* Zunächst werden die medizinischen Bilder geladen. Anschließend erfolgt eine Vorverarbeitung, um die Daten aufzuarbeiten und mögliche Artefakte zu korrigieren.
2. *Anwendung aktiver Filter:* Nach der Vorverarbeitung werden verschiedene Filter angewendet, um das Rauschen zu reduzieren und bestimmte Merkmale in den Bildern hervorzuheben. Dieser Schritt kann helfen, die Qualität der extrahierten radiomischen Merkmale zu verbessern.
3. *Berechnung von Features unter Verwendung verschiedener Feature-Klassen:* PyRadiomics bietet eine Vielzahl von Feature-Klassen, die unterschiedliche Aspekte der Bildgebung repräsentieren. Diese können geometrische Eigenschaften, statistische Messungen oder texturbasierte Merkmale umfassen. Das Erweiterungspaket berechnet diese Features für definierte ROI in den Bildern.
4. *Rückgabe von Ergebnissen:* Nach der Berechnung der radiomischen Merkmale gibt PyRadiomics die extrahierten Features zurück. Diese können für weitere Analysen oder Anwendungen in der medizinischen Bildgebung verwendet werden.

Diese vier Schritte bilden den Workflow der PyRadiomics-Erweiterung zur Extraktion radiomischer Daten aus medizinischer Bildgebung ab (59).

Abbildung 7 zeigt das Menüfenster des Programms *3D-Slicer* sowie die Segmentation einer Blutung.

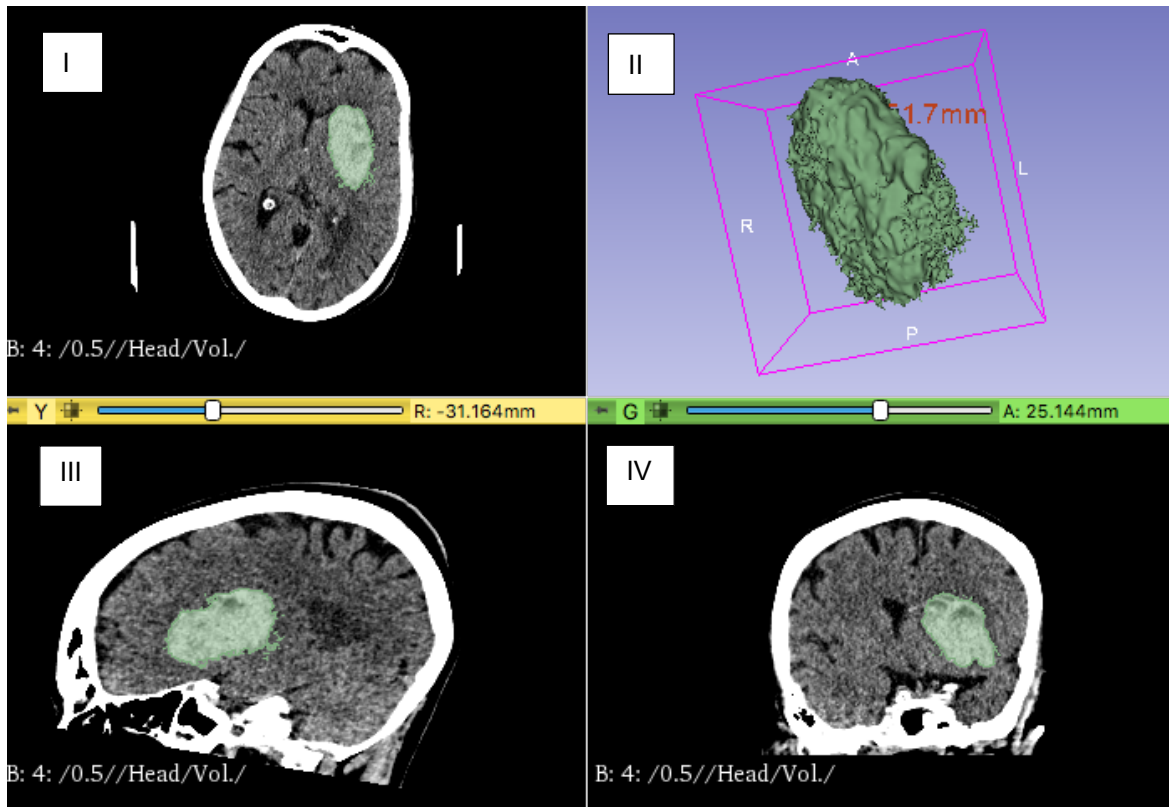


Abbildung 7: Segmentation ICB einer 64-jährigen Patientin durch den 3D-Slicer
 (I) Axiales Schnittbild (II) 3-dimensionale Rekonstruktion der ICB (III) Sagittales Schnittbild (IV) Koronares Schnittbild.

3.2.1.1. Radiomics-Funktionen

Radiomics-Features lassen sich in verschiedene Klassen einteilen. Darunter fallen unter anderem First-Order Statistics, Second-Order Statistics und Higher-Order Statistics. First-Order Statistics Merkmale beschreiben grundlegende Eigenschaften der Voxel-Intensitäten innerhalb eines Bildes, ohne die räumlichen Beziehungen zwischen den Voxelwerten zu berücksichtigen. Dazu gehören Größen wie Maximum, Minimum, Median oder Mittelwerte. Bei Second-Order Statistics handelt es sich um Merkmale, die die räumlichen Zusammenhänge zwischen Voxelwerten berücksichtigen (z. B. GLCM, GLRLM). Diese Kategorie umfasst Texturmerkmale, mit denen sich beispielsweise die Homogenität oder Heterogenität einer ROI charakterisieren lässt. Sie geben also Hinweise darauf, wie gleichmäßig oder unregelmäßig die Intensitätswerte innerhalb einer bestimmten Region verteilt sind.

Higher-Order Statistics Merkmale basieren auf weiterverarbeiteten Daten, die aus den Originalbildern abgeleitet wurden (z. B. GLSZM, NGTDM, GLDM). Dafür werden statistische Methoden eingesetzt. Ziel ist es, Muster hervorzuheben, Rauschen zu reduzieren oder bestimmte Strukturen stärker sichtbar zu machen. Diese Merkmale sind besonders nützlich für ML-Modelle, die in der Bildanalyse eingesetzt werden (60). Im Folgenden werden die Definitionen der verschiedenen Funktionen, die mit PyRadiomics extrahiert werden können, definiert. Es werden nur die Funktionen erläutert, die für diese Arbeit genutzt wurden. Sie sind in folgende 8 (Unter-)Klassen unterteilt:

1. First Order Statistics (Statistiken erster Ordnung, 19 Funktionen)

Diese Funktionen liefern grundlegende statistische Informationen über die Verteilung der Graustufen in einem Bild.

Energie:

Dies ist ein Maß für die Größe von Voxelwerten in einem Bild. Größere Werte bedeuten, dass die Summe der Quadrate dieser Werte größer ist.

Entropie:

Dies misst die Unordnung oder Variabilität in der Intensitätsverteilung eines Bildes. Sie gibt an, wie komplex oder unregelmäßig die Grauwerte innerhalb der ROI verteilt sind.

Maximum:

Die höchste Graustufenintensität innerhalb der ROI.

Minimum:

Die geringste Graustufenintensität innerhalb der ROI.

Mittelwert:

Der Durchschnitt der Graustufenintensitäten innerhalb der ROI.

Median:

Der mittlere Wert der Graustufenintensitäten innerhalb der ROI.

Interquartilbereich:

Dieser Wert basiert auf dem 25. und 75. Perzentil des Bildarrays und gibt Informationen über die Streuung der Daten.

Standardabweichung:

Die Standardabweichung misst das Ausmaß der Abweichung oder Streuung der Werte vom Mittelwert.

Kurtosis:

Dies beschreibt das Ausmaß der Spitzen in der Verteilung der Werte innerhalb der Bild-ROI. Ein höherer Kurtosis-Wert deutet darauf hin, dass sich die Verteilung eher zu den Extremen hin konzentriert, während ein niedrigerer Kurtosis-Wert darauf hinweist, dass die Verteilung um den Mittelwert herum konzentriert ist.

2. Shape-based (3D) (Formbasiert 3D, 16 Funktionen)

Diese Gruppe von Merkmalen befasst sich mit den Beschreibungen der dreidimensionalen Größe und Form der ROI. Diese Merkmale sind unabhängig von der Verteilung der Graustufenintensitäten im ROI.

Voxelvolumen:

Das Volumen der ROI wird angenähert, indem die Anzahl der Voxel im ROI mit dem Volumen eines einzelnen Voxels multipliziert wird.

Volumen: (in cm³)

Oberfläche:

Die Gesamtfläche ergibt sich aus der Summe aller berechneten Teilflächen.

Sphärizität:

Sphärizität ist ein Maß für die Rundheit der Region im Vergleich zu einer Kugel. Es handelt sich um eine dimensionslose Größe, die unabhängig von Maßstab und Ausrichtung ist.

Maximaler 2D-Durchmesser (Scheibe):

Der maximale 2D-Durchmesser (Scheibe) wird definiert als die größte Entfernung zwischen zwei Punkten innerhalb einer ausgewählten Querschnittsebene der Struktur, normalerweise der axialen Ebene.

Maximaler 2D-Durchmesser (Säule):

Der maximale 2D-Durchmesser (Säule) wird definiert als der größte gemessene Durchmesser innerhalb einer bestimmten 2D-Ebene, normalerweise der koronaren Ebene.

3. Shape-based (2D) (Formbasiert 2D, 10 Funktionen)

Diese Gruppe von Merkmalen umfasst die Deskriptoren für die zweidimensionale Größe und Form der ROI. Diese Merkmale sind unabhängig von der Verteilung der Graustufenintensitäten im ROI.

Sphärizität:

Sphärizität ist das Verhältnis des Umfangs der Region zum Umfang eines Kreises mit der gleichen Oberfläche wie die Region. Daher ist sie ein Maß für die Rundheit der Form der Region im Vergleich zu einem Kreis. Dieses Maß ist dimensionslos und unabhängig von Maßstab und Ausrichtung.

4. Gray Level Co-occurrence Matrix (Graustufen-Kookkurrenzmatrix, 24 Funktionen)

Die Graustufen-Kookkurrenzmatrix (GLCM) ist eine statistische Methode zweiter Ordnung, die zur Analyse und Klassifizierung von Texturen genutzt wird. Sie untersucht, wie häufig bestimmte räumliche Muster in der Anordnung der Graustufen innerhalb einer Textur auftreten

Gemeinsamer Durchschnitt:

Dies gibt die durchschnittliche Graustufenintensität an.

Differenzentropie:

Die Differenzentropie ist ein Texturmerkmal, das aus der GLCM berechnet wird. Sie misst die Unordnung in der Differenz der Grauwerte von benachbarten Pixeln.

Informationsmaß der Korrelation (IMC):

IMC1 bewertet die Korrelation zwischen den Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Grauwerte und quantifiziert die Komplexität der Texturbeschaffenheit.

Inverses Differenzmoment (IDM):

IDM (auch als Homogenität 2 bekannt) ist ein GLCM-Texturmerkmal, das misst, wie ähnlich benachbarte Grauwerte in einem Bild sind. Es beschreibt die Gleichmäßigkeit oder Glätte einer Textur.

Maximaler Korrelationskoeffizient (MCC):

Der maximale Korrelationskoeffizient ist ein Maß für die Komplexität der Textur.

Diese Funktionen basieren auf der Analyse der räumlichen Verteilung von Grauwerten in einem Bild und können in der Texturanalyse und -beschreibung nützlich sein, um die Struktur und das Muster in Bildern zu charakterisieren.

Maximum Probability:

Dies misst, welches Grauwertpaar in der Textur am häufigsten vorkommt.

Es gibt an, wie dominant ein bestimmtes Grauwertpaar in der Textur ist.

5. Gray Level Run Length Matrix (Graustufen-Lauflängenmatrix, 16 Funktionen)

Die Graustufen-Lauflängenmatrix (GLRLM) quantifiziert die Verteilung von aufeinanderfolgenden Voxelketten mit gleicher Graustufenintensität entlang einer bestimmten Richtung in einem Bild. Diese Matrix beschreibt, wie oft eine bestimmte Graustufe mit einer bestimmten Lauflänge vorkommt. Die daraus berechneten Merkmale liefern Informationen über die Textur und Struktur des Bildes.

Large Area Emphasis (LAE):

LAE bewertet die Verteilung großer Bereiche im Bild, wobei ein höherer LAE-Wert auf umfangreichere Bereiche und eine gröbere Textur hinweist.

Gray Level Non-Uniformity Normalized (GLNN):

GLNN analysiert die Variation der Grauwertintensitäten im Bild, wobei ein geringerer Wert auf eine höhere Ähnlichkeit der Intensitätswerte deutet.

Zonenentropie (ZE):

ZE erfasst die Unbestimmtheit oder Unregelmäßigkeit in der Verteilung von Zonengrößen und Graustufen, wobei ein höherer ZE-Wert auf eine größere Diversität in den Texturmustern hinweist.

Large Area High Gray Level Emphasis (LAHGLE):

LAHGLE quantifiziert den Anteil großer Bereiche mit hohen Graustufenwerten in der gemeinsamen Verteilung im Bild.

6. Gray Level Size Zone Matrix (Graustufen-Größenzonenmatrix, 16 Funktionen)

Eine Graustufen-Lauflängenmatrix (GLSZM) quantifiziert Graustufenzonen, die als zusammenhängende Pixel oder Voxel mit demselben Graustufenwert definiert sind. Diese Matrix beschreibt die Verteilung der Größen solcher Zonen im Bild und liefert Informationen über die Textur und Muster.

Long Run Emphasis (LRE):

LRE erfasst die Verteilung langer Lauflängen in einem Bild, wobei ein höherer LRE-Wert längere Lauflängen und eine gröbere Strukturtextur anzeigt.

Gray Level Non-Uniformity Normalized (GLNN):

GLNN bewertet die Gleichartigkeit der Graustufenintensitäten im Bild, wobei ein niedriger GLNN-Wert auf eine stärkere Übereinstimmung der Intensitätswerte hindeutet.

Low Gray Level Run Emphasis (LGLRE):

LGLRE misst die Präsenz niedriger Graustufenwerte, wobei ein höherer LGLRE-Wert eine stärkere Häufung dieser niedrigen Werte im Bild anzeigt.

High Gray Level Run Emphasis (HGLRE):

HGLRE analysiert die Verteilung der höheren Graustufenwerte, wobei ein höherer HGLRE-Wert auf eine größere Konzentration dieser hohen Werte im Bild hinweist.

Long Run High Gray Level Emphasis (LRHGLE):

LRHGLE bewertet die kombinierte Verteilung von langen Lauflängen mit hohen Graustufenwerten.

7. Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (Benachbarte Grauton-Differenzmatrix, 5 Funktionen)

Eine benachbarte Grautondifferenzmatrix (NGTDM), quantifiziert den Unterschied zwischen einem Grauwert und dem Durchschnitt der Grauwerte seiner benachbarten Pixel in einer bestimmten Entfernung. Diese Funktionen erfassen die Unterschiede zwischen benachbarten Graustufen im Bild und können Informationen über Textur und Kanten liefern.

Stärke:

Dies quantifiziert die Präsenz grundlegender Strukturen in einem Bild. Ein hoher Wert zeigt an, dass diese Strukturen klar definiert und erkennbar sind.

8. Gray Level Dependence Matrix (Graustufen-Abhängigkeitsmatrix, 14 Funktionen)

Gray Level Dependence Matrix (GLDM):

Dies misst die Beziehungen zwischen den Graustufen in einem Bild. Diese Abhängigkeiten werden durch die Anzahl der Voxel, die innerhalb einer bestimmten Distanz miteinander verbunden sind und vom zentralen Voxel abhängen, definiert. Diese Funktionen analysieren die Beziehungen und Abhängigkeiten zwischen den Graustufenwerten in einem Bild. Sie können Informationen über die Textur und Struktur des Bildes liefern.

Dependence Variance (DV):

Dies misst die Größe der abhängigen Strukturen oder Muster im Bild, wie sie in der Texturanalyse von medizinischen Bildern untersucht werden. Diese Art der

Messung ist wichtig, um zu bewerten, wie gleichmäßig oder ungleichmäßig bestimmte texturbezogene Merkmale im Bild verteilt sind, was für die Charakterisierung von Gewebeeigenschaften oder für diagnostische Zwecke nützlich sein kann.

Dependence Entropy (DE):

Dies ist ein Maß für die Unordnung oder Komplexität in Bezug auf die Abhängigkeit zwischen den Pixeln innerhalb eines medizinischen Bildes. Dieses Maß berücksichtigt, wie Pixel in Bezug auf ihre Intensität oder Grauwerte voneinander abhängen, und quantifiziert die Vielfalt dieser Abhängigkeiten. Eine hohe Abhängigkeitsentropie deutet auf eine komplexe, heterogene Textur hin.

Small Dependence High Gray Level Emphasis (SDHGLE):

Dies erfasst die kombinierte Verteilung von geringer Abhängigkeit und hohen Graustufenwerten. Dieses Merkmal konzentriert sich auf das Hervorheben oder Akzentuieren von Regionen in einem medizinischen Bild, die kleine, interdependente Strukturen mit hohen Graustufen zeigen. Dieses Maß ist hilfreich, um zu verstehen, wie häufig und wie ausgeprägt kleine, aber intensive (hohe Grauwerte) Bereiche in der Bildstruktur vorkommen. (61, 62)

Abbildung 8 zeigt den Ablauf der Datenerhebung und -analyse.

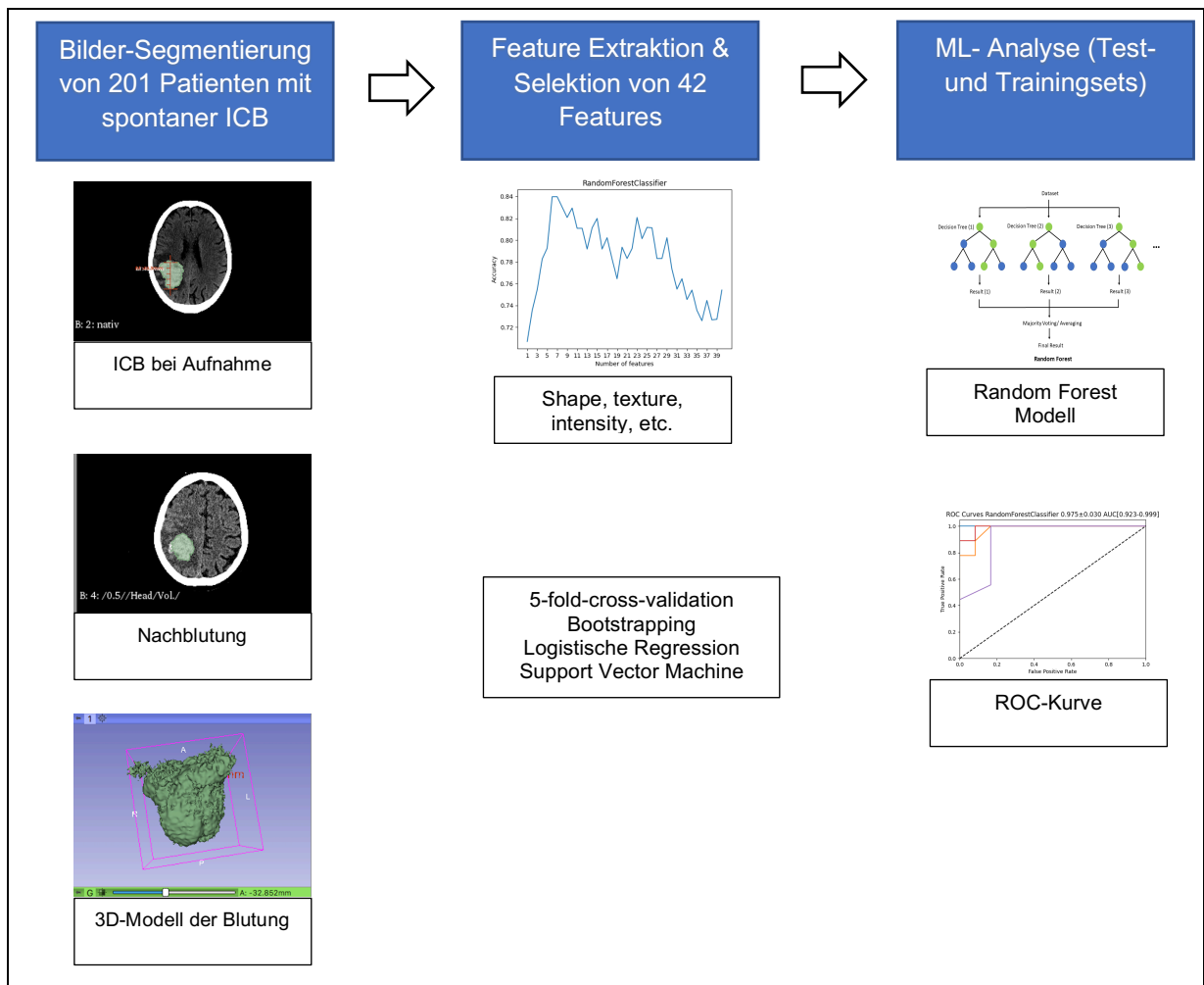


Abbildung 8: Ablauf der Datenerhebung und -analyse
Überblick der Arbeitsschritte, modifiziert nach: (63), Bildquelle Random Forest: (64)

3.2.2. Glasgow Coma Scale

Die GCS, erschaffen von Teasdale und Jennett im Jahr 1974, stellt das am weitesten verbreitete Bewertungsschema für Störungen des Bewusstseins und der Hirnfunktion dar und wird zur Bestimmung des Schweregrads bei akuten Schädel-Hirn-Verletzungen verwendet (65). Die unkomplizierte und schnelle Anwendung für sowohl den diagnostischen als auch prognostischen Einsatz trägt zum internationalen hohen Stellenwert bei. Die GCS wird in klinischen Studien häufig sowohl als Kriterium für die Einbeziehung von Studienteilnehmern als auch als Ansatz für die Gruppierung dieser verwendet. Der Score wird anhand des beobachteten Verhaltens des Patienten in drei Kategorien eingeteilt: Augenöffnen (Punktebereich 1 bis 4), verbale Reaktion (Punktebereich 1 bis 5) und motorische Reaktion (Punktebereich 1 bis 6). Die Punkte aus allen Kategorien werden addiert, um einen Gesamtwert im Bereich von 3 bis 15 zu ermitteln. Basierend auf diesem Wert kann die Schwere der Verletzung

eingeschätzt werden. Ein Wert von 3 bis 8 zeigt eine schwere Verletzung an, während ein Wert von 9 bis 12 auf eine mittelschwere Verletzung hinweist. Ein Wert von 13 bis 15 deutet hingegen auf eine leichte Verletzung hin (66).

Bei einer Traumauntersuchung, die nach dem ABCDE-Schema erfolgt, wird die Bewertung der GCS unter dem Punkt D für Disability vorgenommen (67).

Tabelle 7: Glasgow Coma Scale

	Erwachsene
Augen öffnen	4 - spontan 3 - auf Ansprache 2 - auf Schmerzreiz 1 - keine
Sprache	5 - orientiert 4 - desorientiert 3 - inadäquat 2 - unartikulierte 1 - keine
Motorik	6 - befolgt Aufforderungen 5 - gezielte Schmerzabwehr 4 - ungezielte Schmerzabwehr 3 - Beugereaktion 2 - Streckreaktion 1 - keine

Quelle: (65)

3.2.3. Modified Rankin Scale (mRS)

Die mRS ist seit vielen Jahren der etablierte Standard zur Bewertung des Behandlungserfolgs bei Schlaganfällen in klinischen Studien. Aufgrund ihrer weit verbreiteten Anwendung in Beobachtungsstudien hat sie sich als Routineinstrument in der klinischen Praxis von Schlaganfallstationen und Rehabilitationsabteilungen weltweit etabliert. Diese Skala ist in Tabelle 8 aufgeführt, ordnet die Beeinträchtigung des Patienten auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod) ein und erfasst somit das gesamte Spektrum funktionaler Zustände (68).

Tabelle 8: Modifizierte Rankin-Skala (mRS)

0 - Kein neurologisches Defizit
1 - Kein funktionell relevantes neurologisches Defizit. Der Patient kann normale Alltagsaktivitäten verrichten.
2 - Leichte Beeinträchtigung. Der Patient hat ein geringgradiges neurologisches Defizit und kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3 - Mittelschwere Beeinträchtigung. Der Patient hat ein deutliches neurologisches Defizit und benötigt Hilfe im Alltag, jedoch mit erhaltener Gehfähigkeit
4 - Höhergradige Beeinträchtigung. Der Patient benötigt Hilfe bei der Körperpflege und kann nicht ohne Hilfe gehen.
5 - Schwere Behinderung. Der Patient ist bettlägerig oder rollstuhlpflichtig
6 - Tod.

Quelle: erstmals beschrieben von: (69)

Allgemein verwendete Modifikation: (70)

3.2.4. Glasgow Outcome Scale - Extended (GOSE)

Die GOSE ist ein Bewertungsinstrument zur Beurteilung des funktionellen Ergebnisses bei Personen, die eine traumatische Hirnverletzung erlitten haben. Das Ziel besteht darin, die durch die Verletzungen bedingten Behinderungen in acht einzelne Stufen einzuteilen. Die GOSE ist in Tabelle 9 dargestellt und wird anhand einer Skala mit 8 Punkten bewertet, wobei die Werte von 1 = „Tod“ bis 8 = „vollständige Genesung“ reichen (71).

Tabelle 9: Glasgow Outcome Scale - Extended (GOSE)

TABLE 2. OVERVIEW OF THE CRITERIA FOR THE CATEGORIES OF THE GOSE

<i>GOS 5-point scale</i>	<i>GOSE 8-point scale</i>	<i>Domain</i>	<i>Criteria</i>
Dead	1. Dead		
Vegetative State	2. Vegetative State	Consciousness	
Severe Disability (SD) Conscious but dependent	3. Lower SD	Function in Home	Unable to look after themselves for 8 h
	4. Upper SD	Function in Home Function Outside the Home	Unable to look after themselves for 24 h OR Unable to shop OR Unable to travel
Moderate Disability (MD) Independent but with limitations in one or more activities	5. Lower MD	Work/Study Social and Leisure Activities Family and Friendships	Unable to work/study OR Unable to participate OR Constant problems
	6. Upper MD	Work Social and Leisure Activities Family and Friendships	Reduced work capacity OR Participate much less OR Frequent problems
Good Recovery (GR) Return to normal life	7. Lower GR	Social and Leisure Activities Family and Friendships Symptoms	Participate a bit less OR Occasional problems OR Some symptoms affecting daily life
	8. Upper GR		No problems

GOSE, Glasgow Outcome Scale-Extended; GOS, Glasgow Outcome Scale.

Quelle: (72)

3.3. Aktueller Stand der Forschung

Radiomics ist eine neuartige Methode der quantitativen Analyse, die es ermöglicht, eine Vielzahl an Bildmerkmalen aus radiologischen Aufnahmen effizient zu extrahieren. Diese Technik ermöglicht eine detaillierte und präzise Charakterisierung von Geweben, die weit über die Wahrnehmungsfähigkeit des menschlichen Auges hinausreicht. Im Gegensatz dazu konzentriert sich ML, ein Bereich der KI, auf die Entwicklung von Algorithmen, die aus Daten lernen und in der Lage sind, Vorhersagen zu treffen. ML kann automatisch Modelle aus großen Datensätzen mit vielen Variablen optimieren. Die Kombination von Radiomics und ML kann eine leistungsstarke Methode zur Verbesserung der Fähigkeit zur Vorhersage und Klassifizierung von Krankheiten darstellen. Ursprünglich wurde die Radiomics-Analyse hauptsächlich in der Onkologie eingesetzt, um medizinische Bilder zu analysieren, die mit Krebserkrankungen in Verbindung stehen. In letzter Zeit hat sich der Radiomics-Ansatz jedoch auch auf nicht-onkologische Bereiche ausgedehnt. Durch die Integration dieser beiden Ansätze könnte die Genauigkeit und Effizienz bei der Diagnose und Behandlung von Patienten erheblich verbessert werden. Die Anzahl an Studien, die sich auf die Integration verschiedener Variablen einschließlich klinischer Merkmale, Bildgebungszeichen, radiomischer Merkmale von Hämatomen und maschineller Lernalgorithmen konzentriert haben, um die Unterscheidungsfähigkeit einer Hämatomausdehnung zu verbessern- insbesondere hinsichtlich ihrer

Sensitivität-, ist bislang noch begrenzt. Diese kombinierte Herangehensweise könnte das Potenzial besitzen, die Diagnose und Prognose von Patienten mit ICB erheblich zu verbessern. Allerdings sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die optimale Kombination dieser Variablen zu bestimmen und die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser kombinierten Methoden zu validieren (7). In zahlreichen Studien wurde bereits ein Radiomics-Ansatz auf Basis von NCCT verwendet, um die Ausdehnung von Blutungen vorherzusagen. Trotzdem sind die verfügbaren Daten zur prädiktiven Wirksamkeit von Radiomics-Methoden noch nicht ausreichend, um eine breitere Implementierung zu rechtfertigen (73).

4. Ergebnisse

Zwischen Juni 2020 und September 2023 wurden die Daten von insgesamt 201 Patienten ermittelt und analysiert. Eine Untersuchung möglicher statistisch bedeutsamer Zusammenhänge mit vermuteten Risikofaktoren wurde anschließend durchgeführt, um potenzielle Vorhersagefaktoren für ein ungünstiges Outcome zu identifizieren. In den folgenden Kapiteln wird die deskriptive und analytische statistische Auswertung beschrieben.

4.1. Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs

94 Patienten (entspricht 46,77 %) waren weiblich (siehe Abbildung 9) und das mittlere Alter lag bei 73,24 Jahren (SD = \pm 12,01 Jahre, Median 76).

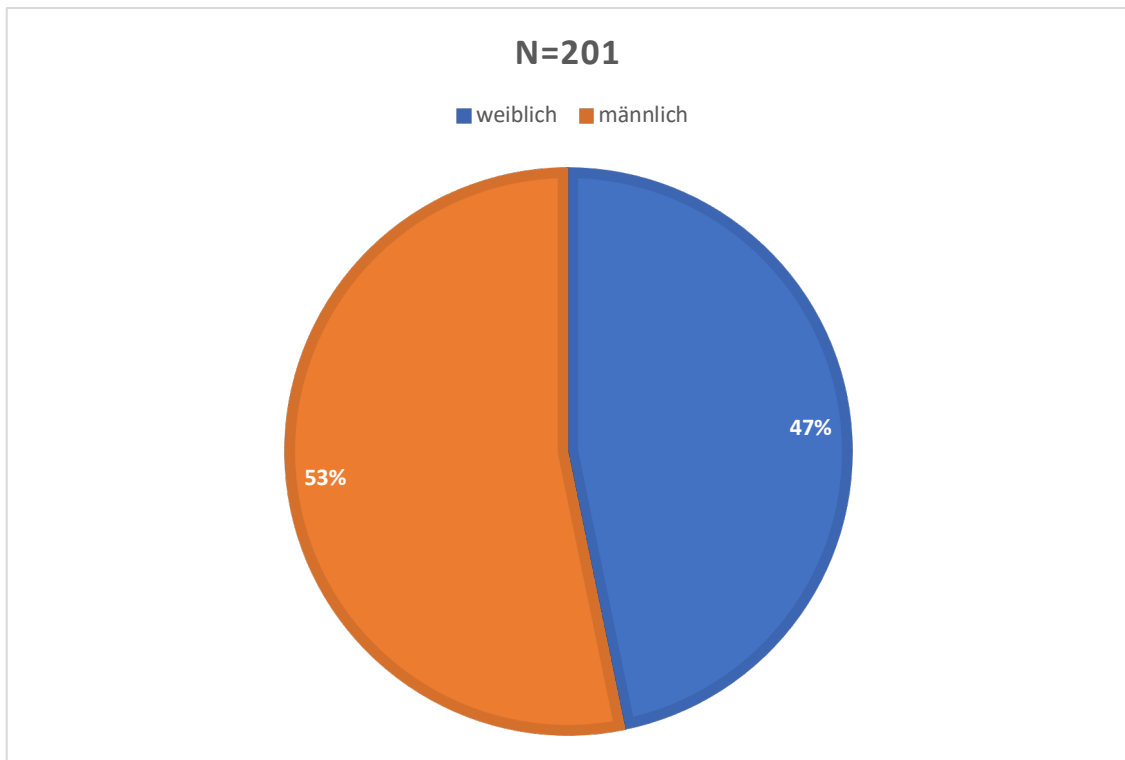


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung Geschlecht

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung litten 48 Studienteilnehmer (23,88 %) an Diabetes Mellitus Typ 2 und 136 Patienten (67,66 %) an arterieller Hypertonie.

Etwa ein Fünftel aller Patienten hatte eine Tumorerkrankung und mit 149 Patienten erlitt die Mehrzahl der Studienteilnehmer (74,13 %) mindestens eine Komplikation im Zusammenhang mit der ICB.

Abbildung 10 visualisiert die jeweiligen Komplikationen.

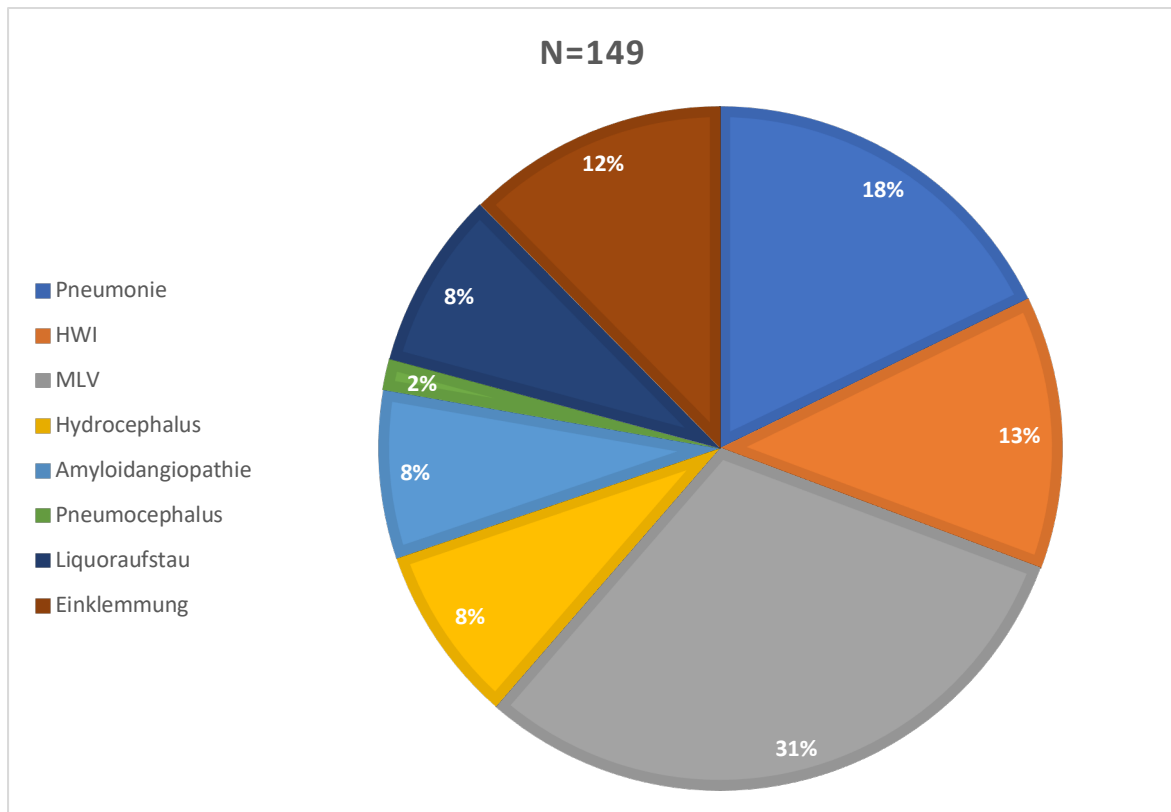


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung Komplikationen

Hinweis: mehrere Komplikationen pro Patienten (202 Komplikationen bei 149 Patienten)

Legende: HWI: Harnwegsinfekt, MLV: Mittellinienverlagerung

Basierend auf der mRS wurde ein binäres klinisches Ergebnis bei der Entlassung definiert: Ein Ergebnis von ≤ 3 wurde als „gut“ bewertet, während ein Ergebnis von $mRS > 3$ als „schlecht“ betrachtet wurde.

Von 201 Patienten erreichten 61 (30,35 %) ein gutes Ergebnis (mRS bei Entlassung 0 bis 3), während 139 (69,15 %) Patienten ein schlechtes Ergebnis (mRS bei Entlassung 4 bis 6) hatten (1 N/A) (siehe Abbildung 11). Hinsichtlich der GOSE wurde ebenfalls eine binäre Einteilung vorgenommen. Während 45 Patienten (22,39 %) ein gutes Ergebnis (GOSE 5 bis 8) erreichten, hatten 155 Patienten (77,11 %) ein schlechtes Ergebnis (GOSE 0 bis 4), (1 N/A) (siehe Abbildung 12).

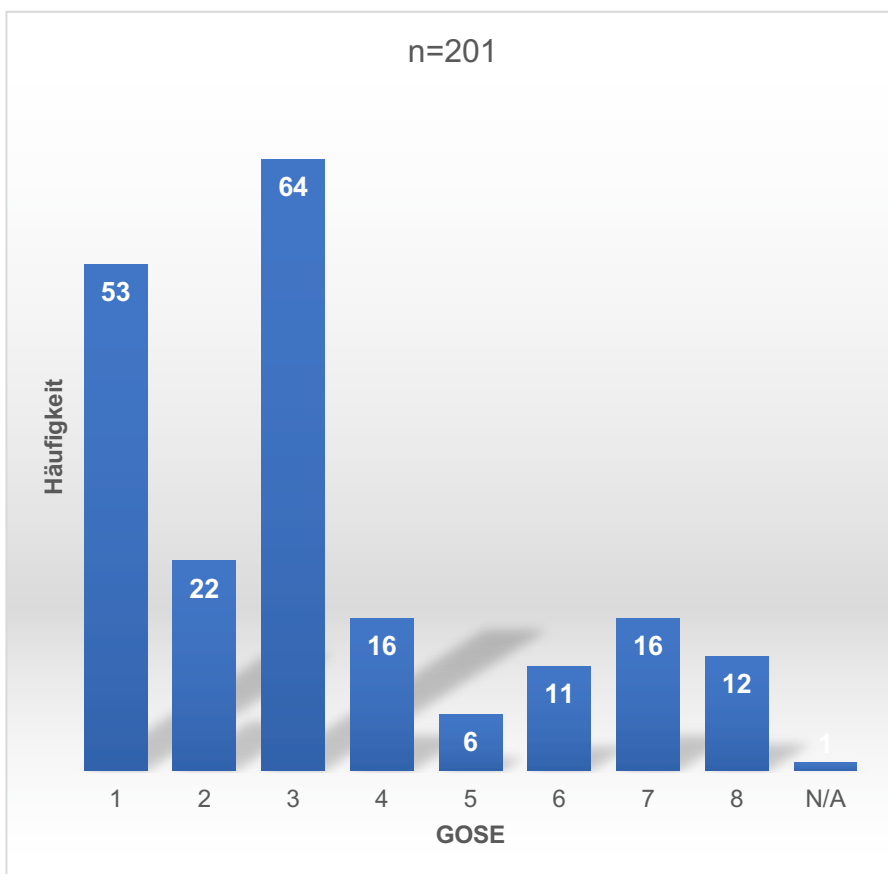
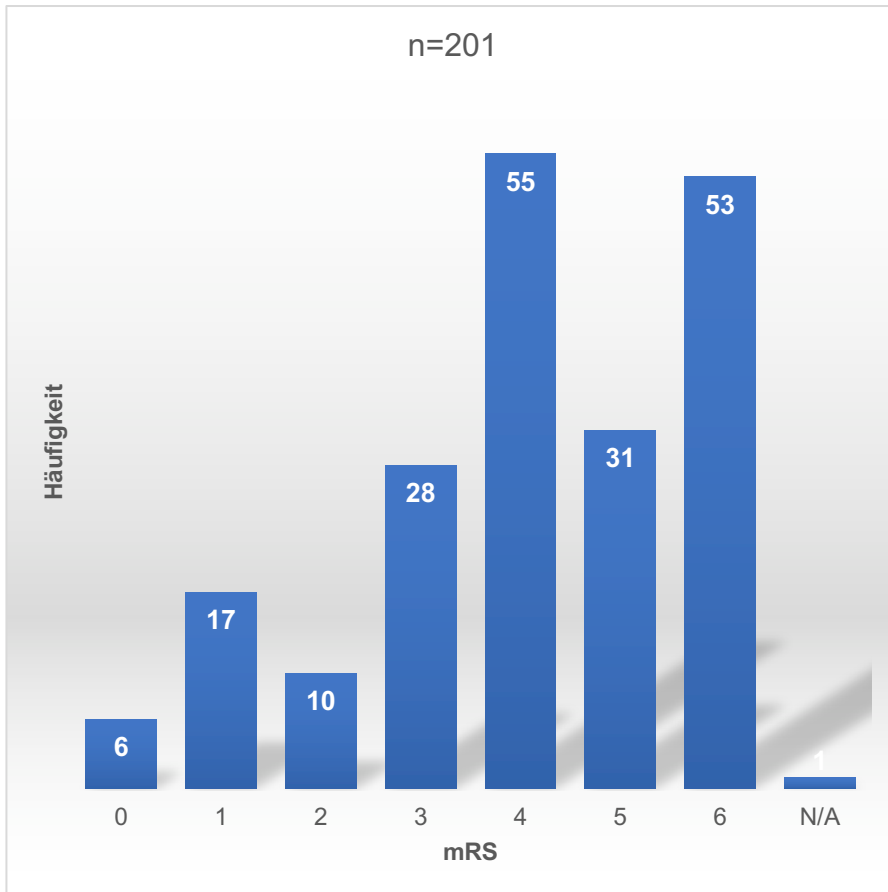


Abbildung 11 & 12: Outcome nach mRS und GOSE bei Entlassung

Bei Betrachtung des GCS bei Entlassung erreichten 9 Patienten einen GCS ≤ 8 (4,48 %), 40 Patienten einen GCS zwischen 9 bis 11 (19,9 %), 28 Patienten einen GCS von 12 bis 13 (13,93 %) und 68 Patienten einen GCS von 14 bis 15 (33,83 %). Die Mehrzahl aller Betroffenen erlitt Komplikationen im Rahmen der ICB. Eine Mittellinienverlagerung trat bei 62 Patienten (30,85 %) auf, ein Hydrocephalus bei 17 Patienten (8,46 %) und ein Pneumocephalus bei 3 Patienten (1,49 %). Insgesamt erlitten 132 Patienten einen Ventrikeleinbruch und bei 59 Patienten musste operativ eine EVD angelegt werden. Außerdem wurden 13 Patienten shuntpflichtig. Von den 201 Patienten, welche insgesamt für die Studie rekrutiert wurden, waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Juni 2020 133 Patienten am Leben, 68 Patienten starben entweder an der Blutung oder deren Komplikationen.

4.2. Vorhersagemodelle

Es wurden drei verschiedene Vorhersagemodelle – der Random Forest Classifier, die Logistische Regression und die Support Vector Classification – für jeweils drei unterschiedliche Outcomes – GOSE, mRS und das Risiko einer Nachblutung – berechnet und evaluiert. Die Hauptgrundlage für diese Modelle waren Radiomics-Daten. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Modelle für die einzelnen Outcomes detailliert dargestellt. Die ROC-Kurven werden nur für die Random Forest Modelle dargestellt, da diese für alle drei Outcome-Parameter die besten Ergebnisse geliefert haben (siehe Abbildungen 14 bis 16). Der Vollständigkeit halber sind jedoch die Metriken für alle drei Vorhersagemodelle für das jeweilige Outcome in den Tabellen 10 bis 12 aufgeführt. Abbildung 13 stellt eine Übersicht aller Metriken dar.

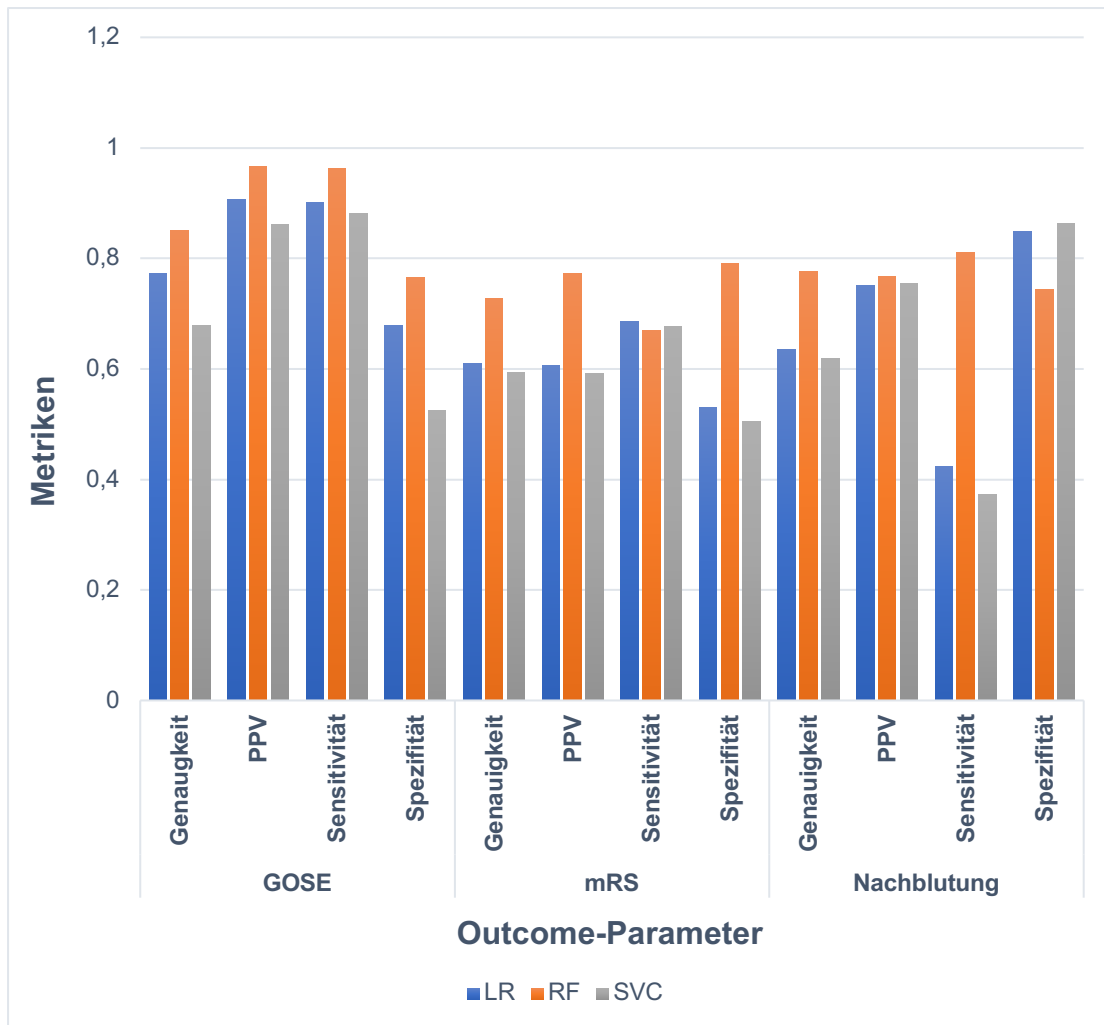


Abbildung 13: Ergebnisse der analytischen Statistik

Legende: LR: Logistische Regression, RF: Random Forest, SVC: Support Vector Classification, GOSE: Glasgow Outcome Scale Extended, mRS: modified Rankin Scale, PPV: Positive predictive value

4.2.1. Vorhersage der GOSE

In Tabelle 10 sind die Metriken für die GOSE aller drei Modelle aufgeführt.

Tabelle 10: Metriken der Vorhersagemodelle für das Outcome GOSE bei einem naiven Threshold von 50 %

Algorithmen	Genauigkeit	Sensitivität	Spezifität	PPV
Logistische Regression	0,762 ± 0,039	0,822 ± 0,061	0,717 ± 0,050	0,686 ± 0,040
Random Forest Classifier	0,905 ± 0,054	0,956 ± 0,067	0,867 ± 0,090	0,855 ± 0,091
Support Vector Classification	0,686 ± 0,065	0,800 ± 0,079	0,600 ± 0,120	0,601 ± 0,086

Schaut man sich die Metriken der drei Modellarchitekturen an, so stellt man fest, dass der Random Forest Classifier die besten Ergebnisse mit einer Genauigkeit von 90,5 %, einer Sensitivität von 95,6 % und einer Spezifität von 86,7 % liefert. Aus diesem Grund sind die ROC-Kurven nur für dieses Modell dargestellt (siehe Abbildung 14). Zu den sechs Features, welche beim Random Forest Classifier die höchste Genauigkeit erzielten, gehören drei klinische und drei Radiomics-Parameter: Arterielle Hypertonie, Tumor, GCS, Long Run Emphasis, Large Area High Gray Level Emphasis und Surface area.

Für die ROC-Kurven des Random Forest Classifiers mit GOSE als Outcome ergab sich eine mittlere AUC von 0,975 [95 %-Konfidenzintervall 0,923 bis 0,999], wie in Abbildung 14 dargestellt.

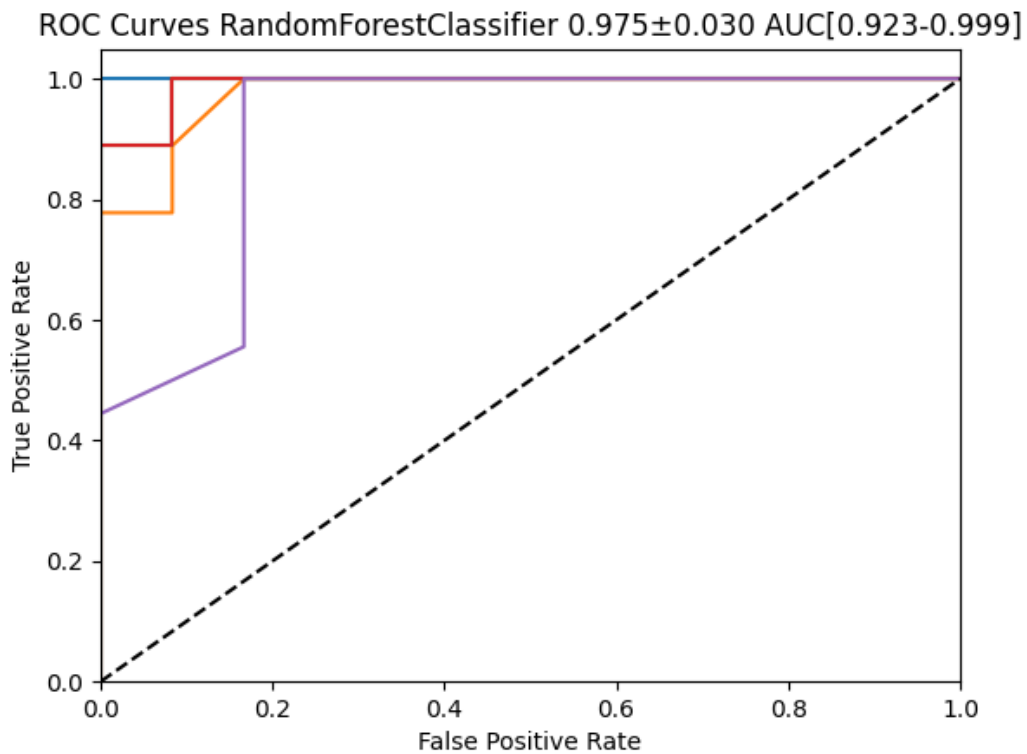


Abbildung 14: ROC-Kurven für den Random Forest Classifier mit GOSE als Outcome

ROC: receiver operating characteristics, AUC: area under the curve; Die 5 Farben spiegeln die AUC-Kurven der 5 unterschiedlichen Modelle der 5-Cross-Validation wider.

4.2.2. Vorhersage der mRS

Betrachtet man die Metriken der drei Modellarchitekturen für die Vorhersage des Outcome mRS (siehe Tabelle 11), so wird ersichtlich, dass der Random Forest Classifier mit einer Genauigkeit von 79,4 %, einer Sensitivität von 76,7 % und einer Spezifität von 82,4 % die besten Ergebnisse liefert.

Tabelle 11: Metriken der Vorhersagemodelle für das Outcome mRS bei einem naiven Threshold von 50 %

Algorithmen	Genauigkeit	Sensitivität	Spezifität	PPV
Logistische Regression	0,611 ± 0,018	0,667 ± 0,031	0,553 ± 0,034	0,613 ± 0,017
Random Forest Classifier	0,794 ± 0,072	0,767 ± 0,111	0,824 ± 0,094	0,824 ± 0,080
Support Vector Classification	0,554 ± 0,040	0,656 ± 0,042	0,447 ± 0,079	0,557 ± 0,040

Aus diesem Grund sind die ROC-Kurven nur für dieses Modell dargestellt (siehe Abbildung 15).

Zu den sieben Features, welche beim Random Forest Classifier die höchste Genauigkeit erzielten, gehören zwei klinische und fünf Radiomics-Parameter: Tumor, GCS, Sphericity, Small Dependence High Gray Level Emphasis, Difference Entropy, Volumen und Median.

Mit einem Wert für die AUC von 0,850 [95 %-Konfidenzintervall 0,755 bis 0,963] ist die Vorhersage für das Outcome mRS immer noch gut, jedoch schlechter als die Vorhersage des Outcome GOSE.

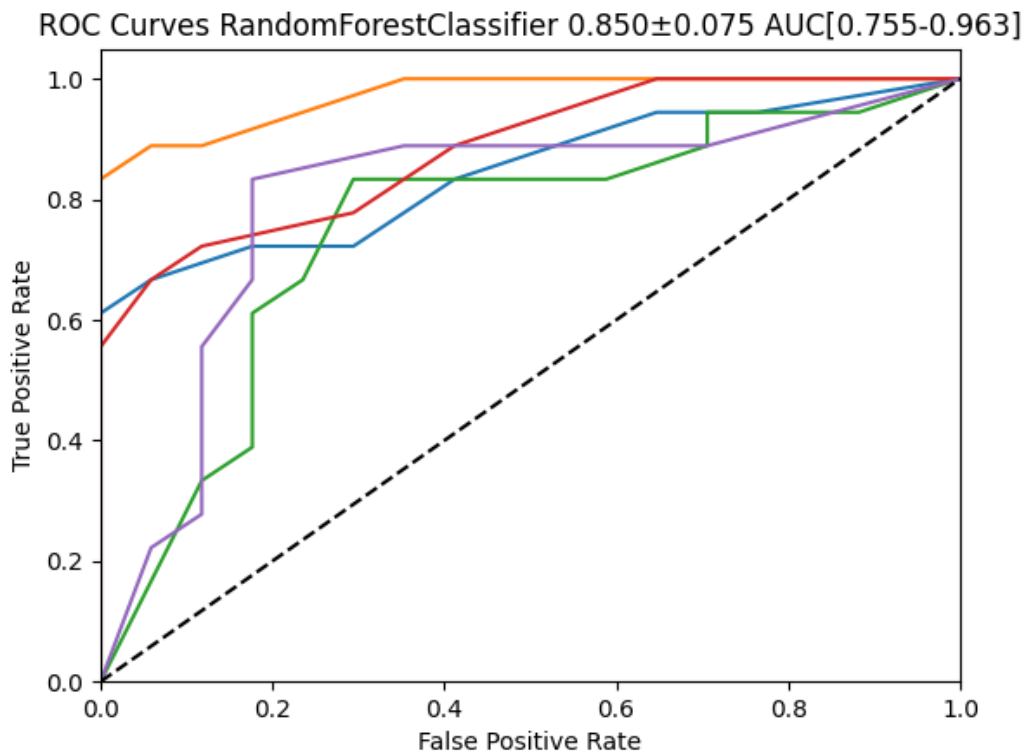


Abbildung 15: ROC-Kurven für den Random Forest Classifier mit mRS als Outcome

ROC: receiver operating characteristics, AUC: area under the curve; Die 5 Farben spiegeln die AUC-Kurven der 5 unterschiedlichen Modelle der 5-Cross-Validation wider.

4.2.3. Vorhersage des Auftretens einer Nachblutung

Ein Blick auf die Metriken der drei Modellarchitekturen für die Vorhersage des Outcome Nachblutung (siehe Tabelle 12) zeigt, dass der Random Forest Classifier die besten Ergebnisse mit einer Genauigkeit von 70,7 %, einer Sensitivität von 77,1 % und einer Spezifität von 64,3 % liefert. Aus diesem Grund sind die ROC-Kurven nur für dieses Modell dargestellt (siehe Abbildung 16).

Zu den sechs Features, welche beim Random Forest Classifier die höchste Genauigkeit erzielten gehören: Alter bei Aufnahme, Geschlecht $m=1$, $w=2$, arterielle Hypertonie, Tumor, Gray Level Non Uniformity Normalized und Volumen.

Mit einem Wert für die AUC von 0,746 [95 %-Konfidenzintervall 0,481 bis 0,878] ist die Vorhersage für das Outcome Nachblutung jedoch schlechter als die Vorhersage des Outcome GOSE und mRS.

Tabelle 12: Metriken der Vorhersagemodelle für das Outcome Nachblutung bei einem naiven Threshold von 50 %

Algorithmen	Genauigkeit	Sensitivität	Spezifität	PPV
Logistische Regression	0,586 ± 0,053	0,329 ± 0,097	0,843 ± 0,079	0,695 ± 0,146
Random Forest Classifier	0,707 ± 0,086	0,771 ± 0,125	0,643 ± 0,121	0,685 ± 0,088
Support Vector Classification	0,500 ± 0,044	0,014 ± 0,105	0,986 ± 0,051	0,500 ± 0,393

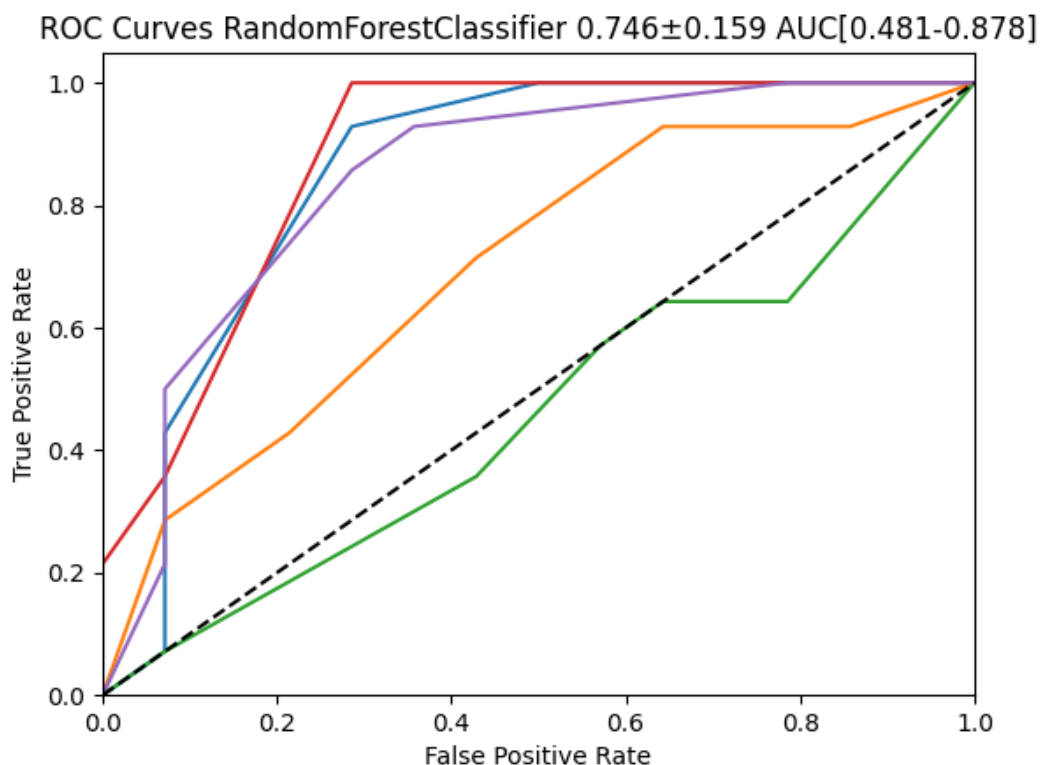


Abbildung 16: ROC-Kurven für den Random Forest Classifier mit Nachblutung als Outcome

ROC: receiver operating characteristics, AUC: area under the curve; Die 5 Farben spiegeln die AUC-Kurven der 5 unterschiedlichen Modelle der 5-Cross-Validation wider.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Charakterisierung quantitativer Imaging-Biomarker (Radiomics) zur Prädiktion der sekundären HE und des klinischen Verlaufs bei Patienten mit ICB. Hierzu wurden Radiomics-Daten aus CT-Bildern extrahiert und mit Hilfe maschinellen Lernens verschiedene Vorhersagemodelle für drei Outcomes berechnet.

Die nun folgende Diskussion ordnet die Ergebnisse den oben erwähnten Fragestellungen zu, beleuchtet Stärken sowie Schwächen der Studie und fasst die Schlussfolgerungen und einen Ausblick in die Zukunft kurz zusammen.

Wir haben einen ML-Algorithmus auf Basis von Radiomics-Daten entwickelt. Dieser Algorithmus ermöglicht die Vorhersage des funktionellen Ergebnisses bei Patienten mit akuter ICB bereits bei der Aufnahme. Zur Unterscheidung zwischen positiven Ergebnissen (mRS 0 bis 3, GOSE 5 bis 8, Nachblutung nein) und ungünstigen Ergebnissen (mRS 4 bis 6, GOSE 0 bis 4, Nachblutung ja) nutzt der Algorithmus neben Radiomics-Parametern eines jeden Bildgebungsscans auch klinische Daten jedes einzelnen Patienten. Unsere Untersuchungen zeigten vielversprechende Ergebnisse. Da quantitative Merkmale aus routinemäßigen Kopf-CT-Scans bei Patienten mit ICB eine hohe Genauigkeit bei der Vorhersage des funktionellen Ergebnisses liefern können, und Daten liefern, die für das menschliche Auge verborgen bleiben, bietet Radiomics eine gute Basis für zukünftige Projekte. Die Vorhersage der klinischen Outcomes nach einer ICB anhand eines ML-Ansatzes, welcher Radiomics-Daten beinhaltet, lieferte in unserer Studie vielversprechende AUC-Werte.

Zur Beurteilung und Visualisierung der Vorhersageleistung wurden ROC-Kurven erstellt und die AUC berechnet.

Unsere Analyse stützt sich auf eine Gruppe von 201 Patienten, die wie in Kapitel 5.1. genauer beschrieben mit anderen publizierten Kohorten vergleichbar ist, was eine Übertragung der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung ermöglicht.

Dies eröffnet vielversprechende Möglichkeiten für zukünftige Forschungsprojekte und die Integration in die klinische Praxis. Unsere Untersuchung hat erfolgreich veranschaulicht, dass ML-Algorithmen effektiv eingesetzt werden können, um eine Gruppe quantitativer Bildmerkmale zu identifizieren, die z. B. mit dem Risiko einer Nachblutung oder verschlechterten klinischen Outcome-Scores nach einer ICB korrelieren.

5.1. Vergleich des Patientenkollektivs mit der Literatur

Die Diagnose einer ICB wird i.d.R. häufiger bei Männern als bei Frauen gestellt. Im Gegensatz dazu sind Frauen i.d.R. älter als Männer, wenn es zu spontanen ICB kommt (74). In einigen Untersuchungen wurde beobachtet, dass die Häufigkeit der ICB mit steigendem Alter erheblich anstieg. Personen im Alter von 85 Jahren und älter wiesen im Vergleich zu Menschen im Alter von 45 bis 54 Jahren ein beinahe zehnfach höheres jährliches Risiko für ICB auf (75).

Laut unserer Datenerhebung waren 53 % der Betroffenen männlich und das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag mit 73 Jahren etwas höher als die Durchschnittsangaben der aktuellen Literatur, welche zwischen 60 bis 70 Jahren schwanken (76, 77).

Der Großteil der teilnehmenden Patienten unserer Untersuchung (68 %) litt an einer arteriellen Hypertonie. Zahlreiche Ergebnisse aus Fall-Kontroll-Studien sowie Kohortenstudien weisen darauf hin, dass Bluthochdruck als der vorrangige Risikofaktor für ICB betrachtet werden kann (78, 79).

Andere Studien ermittelten, dass Diabetes mellitus zunehmend an Bedeutung als Risikofaktor für ICB gewinnt. Eine umfangreiche Metaanalyse lieferte überzeugende Nachweise für die Rolle von Diabetes als Risikofaktor für ICB (80). 24 % unserer Studienpopulation litt an Diabetes mellitus, was etwas unter dem Wert einer Studie aus dem Jahr 2015 liegt, in welcher die Inzidenz von Diabetes bei ICB bei 33 % lag (81).

Bei der Betrachtung des klinischen Outcomes, wie der mRS bei Entlassung, zeigte sich, dass 30 % der Patienten ein günstiges Outcome ($mRS \leq 3$) und 70 % ein schlechtes Outcome ($mRS > 3$) hatten. Somit decken sich diese Ergebnisse mit denen der aktuellen Literatur, in denen 32,2 % bzw. 29 % ein gutes und 67,8 % bzw. 71 % ein schlechtes Outcome vorwiesen (82, 83). Der GCS bei Aufnahme lag bei 34 % der Patienten bei ≤ 8 . Dies deckt sich mit den Ergebnissen aktueller Untersuchungen, bei denen ebenfalls ein Drittel der Patienten bei der Aufnahme einen GCS ≤ 8 hatten (84). Eine postoperative Nachblutung oder die Ausdehnung eines Hämatoms ist eine potenziell schwerwiegende Komplikation, die zu einer gravierenden, fortschreitenden Verschlechterung des neurologischen Zustands führen kann und mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden sein kann. In unserer Studie hatten 25 % der Patienten innerhalb der ersten 12 Stunden eine Nachblutung. Dieses Ergebnis

findet sich ebenfalls in anderen Studien wieder, in denen knapp 24 % bzw. 29 % eine Nachblutung erlitten (85, 86).

Des Weiteren kam es bei 66 % unserer Studienteilnehmer zu einem Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem. Ähnliche Werte konnten bereits in anderen Studien mit Patienten mit ICB beobachtet werden, in denen gut 41 % bzw. 51 % einen Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem erlitten (83, 87). Die verfügbare Evidenz bezüglich der optimalen Behandlung von Blutungen mit Einbruch in das Ventrikelsystem ist nach wie vor begrenzt. Es ist dringend erforderlich, weitere multizentrische prospektive Studien durchzuführen, um die Grundlage für die Therapieansätze bei IVH zu stärken (88).

Schlussendlich war unser Patientenkollektiv, bezogen auf die klinischen und soziodemographischen Variablen, größtenteils vergleichbar mit den Studienpopulationen aktueller Veröffentlichungen.

5.2. Analyse des Outcome GOSE

Die Performance des Random Forest Modells wird unter Verwendung unterschiedlicher Schwellenwerte bewertet: einem naiven 50 %-Schwellenwert, einem auf dem Youden-Index-basierten optimierten Schwellenwert und einem auf Sensitivität optimierten Schwellenwert. Die Ergebnisse der drei verschiedenen Schwellenwerte verdeutlichen, inwiefern die Performance des Modells durch die Wahl des Schwellenwerts beeinflusst wird. Während der naive 50 %-Schwellenwert eine ausgewogene Leistung in allen Bereichen bietet, verbessert der Youden-Index die Spezifität auf Kosten der Sensitivität. Der auf Sensitivität optimierte Schwellenwert maximiert die Sensitivität, reduziert jedoch die Genauigkeit und Spezifität. Im Folgenden werden lediglich die Ergebnisse des naiven 50 %-Schwellenwert diskutiert. Zu den sechs Features, welche beim Random Forest Classifier die höchste Genauigkeit erzielten, gehören: arterielle Hypertonie, Tumor, GCS, Long Run Emphasis, Large Area High Gray Level Emphasis und Surface area.

Die Vorhersage der computergestützten Algorithmen der GOSE anhand der sechs Features im Random Forest Modell ist mit einer AUC von 0,975 als sehr gut zu bewerten. Besonders die Sensitivität mit 95,6 % zeigt, dass das Modell einen Großteil der positiven Fälle ($GOSE \leq 4$) zuverlässig erkennt. Die Spezifität fällt mit 86,7 % etwas geringer aus, was bedeutet, dass nicht alle negativen Fälle korrekt identifiziert werden.

Die Konfidenzintervalle der Sensitivität (0,778 bis 1,000) und Spezifität (0,667 bis 1,000) sind vergleichsweise breit, was auf eine gewisse Unsicherheit in der Vorhersage hindeutet. Die Genauigkeit beträgt $0,905 \pm 0,054$ mit einem Konfidenzintervall zwischen 0,810 und 1,000, was insgesamt auf eine zuverlässige Modelleistung hinweist. Zum Vergleich: In anderen Studien lag die AUC bei 0,844 die Genauigkeit bei 80,7 % und Spezifität der Algorithmen bei 76,9 % (89). Der positive Vorhersagewert beträgt $0,855 \pm 0,091$, was bedeutet, dass von den als positiv vorhergesagten Fällen 85,5 % tatsächlich positiv sind. Dies zeigt deutlich, dass das Modell in der Lage ist, positive Ergebnisse mit hoher Genauigkeit vorherzusagen, wobei die tatsächliche Genauigkeit zwischen 69,2 % und 100 % liegt.

Das Modell weist eine hohe Genauigkeit und Zuverlässigkeit auf, insbesondere bei der Erkennung positiver Fälle (hohe Sensitivität), während die Identifikation negativer Fälle (Spezifität) moderat ausfällt. Die Variabilität in den Standardabweichungen und Konfidenzintervallen weist darauf hin, dass die Modelleistung von der Datenqualität abhängt und gewissen Schwankungen unterliegt. Diese sollten in der klinischen Anwendung berücksichtigt werden.

5.3. Analyse des Outcome mRS

Zu den sieben Features, welche beim Random Forest Classifier die höchste Genauigkeit erzielten, gehören: Tumor, GCS, Sphericity, Small Dependence High Gray Level Emphasis, Difference Entropy, Volumen und Median. Die Leistung des Modells wird anhand verschiedener Schwellenwerte bewertet: ein naiver 50 %-Schwellenwert, ein optimierter Schwellenwert basierend auf dem Youden-Index und ein auf Sensitivität optimierter Schwellenwert. Die Ergebnisse des naiven 50 %-Schwellenwerts werden im Folgenden erläutert.

Die Genauigkeit der computergestützten Algorithmen wurde anhand einer AUC von 0,850 bewertet, was zu einer Sensitivität von 76,7 % und einer Spezifität von 82,4 % führte. Übereinstimmende Resultate, bezüglich der AUC der ROC-Kurve des Vorhersagemodells für einen $mRS \leq 3$, findet man in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2020 wieder, in welcher die AUC ebenfalls bei 0,80 lag (83). Eine Studie aus dem Jahr 2021, die sich mit einer ähnlichen Fragestellung wie unsere befasst, erhielt als AUC einen Wert von 0,831, welches unser Ergebnis unterstützt (90). Diese Ergebnisse liegen im Bereich der klinisch akzeptablen Leistung. Zum Vergleich: In verschiedenen

Studien lagen die Sensitivität und Spezifität der Algorithmen bei 93,3 % und 92,5 %. Die Genauigkeit lag bei 92,7 % (82).

Die Genauigkeit der gemessenen Daten beträgt $0,794 \pm 0,072$, was 79,4 % entspricht, wobei das Konfidenzintervall von 0,657 bis 0,943 liegt. Diese Ergebnisse unterstreichen die Tendenz, dass das Modell, auf das sich diese Metrik bezieht, im Durchschnitt 79,4 % korrekte Vorhersagen macht.

Der positive Vorhersagewert beträgt $0,824 \pm 0,080$, wobei das Konfidenzintervall von 0,681 bis 1,000 liegt. Die Sensitivität beläuft sich auf $0,767 \pm 0,111$, wobei das Konfidenzintervall von 0,556 bis 0,944 liegt. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2023 untersuchte ebenfalls den Einfluss von Radiomics-Features auf die Vorhersage des Outcome, gemessen an der mRS, und stellte eine Sensitivität von 0,897 fest (91).

Die Spezifität beträgt $0,824 \pm 0,094$, wobei sich das Konfidenzintervall von 0,647 bis 1,000 erstreckt. Eine Studie aus dem Jahr 2023, welche ebenfalls Patienten mit einem schlechten Outcome identifizieren wollte, ermittelte eine AUC von 0,834, welche unserer AUC von 0,850 sehr nahe kommt (92). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2022, die ebenfalls die Vorhersagekraft der Radiomics-Parameter, bezüglich des Outcome anhand der mRS untersuchte, stellte eine AUC von 0,881 fest, welches unserem Ergebnis ähnelt (93).

Zusammengefasst deuten diese Werte darauf hin, dass unser Modell eine moderate bis gute Genauigkeit und Zuverlässigkeit aufweist. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität liegen im moderaten Bereich, was bedeutet, dass das Modell positive und negative Fälle mit einer angemessenen Trefferquote erkennt. Die hohen Standardabweichungen und breiten Spannen weisen jedoch auf eine gewisse Inkonsistenz in den Ergebnissen hin.

5.4. Analyse des Outcome Nachblutung

Zu den sechs Features, welche beim Random Forest Classifier die höchste Genauigkeit erzielten, gehören: Alter bei Aufnahme, Geschlecht $m=1$, $w=2$, arterielle Hypertonie, Tumor, Gray Level Non Uniformity Normalized und Volumen. Die Leistung des Modells wird anhand verschiedener Schwellenwerte bewertet: ein naiver 50 %-Schwellenwert, ein optimierter Schwellenwert basierend auf dem Youden-Index und ein auf Sensitivität optimierter Schwellenwert. Im Folgenden werden die Ergebnisse des naiven 50 %-Schwellenwerts dargestellt.

Die Bewertung der computergestützten Algorithmen ergab eine AUC von 0,746, mit einer Sensitivität von 77,1 % und einer Spezifität von 64,3 %. Im Hinblick auf die AUC weichen diese Ergebnisse jedoch von den in anderen Studien erzielten Werten ab.

Zum Vergleich: In ähnlichen Untersuchungen betrug die AUC 0,82 bzw. 0,832 (89, 94). Die Genauigkeit beträgt $0,707 \pm 0,086$, was darauf hinweist, dass das Modell im Durchschnitt 70,7 % korrekte Vorhersagen macht. Das Konfidenzintervall der Genauigkeit reicht von 0,536 bis 0,857. Die Resultate legen nahe, dass das Modell in der Lage ist, positive und negative Fälle mit einer gewissen Genauigkeit zu klassifizieren. Im Vergleich dazu ergab eine Studie aus dem Jahr 2022 zur Vorhersage der HE nach einer ICB eine Genauigkeit von 76,4 % und eine AUC von 0,73, wohingegen eine Untersuchung aus dem Jahr 2020 eine höhere AUC von 0,891 feststellte (63, 95). Der positive Vorhersagewert unserer Studie in Bezug auf Nachblutung hat einen Wert von $0,685 \pm 0,088$ mit einem Konfidenzintervall von 0,538 bis 0,867. Dies unterstreicht, dass das Modell eine moderate Genauigkeit bei der Identifizierung positiver Fälle erreicht. Unser PPV ähnelt dem einer Studie aus dem Jahr 2019, welcher 0,736 betrug (96). Die Sensitivität beträgt $0,771 \pm 0,125$, was impliziert, dass das Modell 77,1 % der tatsächlich positiven Fälle erkennt. Das Konfidenzintervall der Sensitivität erstreckt sich von 0,500 bis 1,000. Eine Studie aus dem Jahr 2019 untersuchte ebenfalls die Vorhersagekraft von Radiomics-Features bezüglich Nachblutungen und lieferte eine Sensitivität von 0,717 (96). Die Spezifität beträgt $0,643 \pm 0,121$ mit einem Konfidenzintervall von 0,429 bis 0,857, was unterstreicht, dass das Modell 64,3 % der tatsächlich negativen Fälle korrekt identifiziert. Dies deutet darauf hin, dass das Modell negative Fälle nur mit mittlerer Präzision identifizieren kann. Zum Vergleich: In zwei aktuellen Studien aus dem Jahr 2022 lag die Spezifität bei 81,1 % (89) bzw. 88,0 % (97).

Insgesamt zeigt das Modell in Bezug zur Nachblutung eine moderate Vorhersageleistung, insbesondere durch die relativ hohe Sensitivität. Allerdings deuten die Standardabweichungen und breiten Konfidenzintervalle darauf hin, dass die Modelleistung stark von der zugrunde liegenden Datenqualität abhängt. Optimierungen könnten erforderlich sein, um sowohl Sensitivität als auch Spezifität weiter zu verbessern.

5.5. Einschränkungen sowie Stärken der Studie

Unsere Untersuchung weist, wie jede epidemiologische Studie, sowohl Stärken als auch Schwächen auf, welche im Folgenden kurz zusammengefasst werden.

Zu den Limitationen unserer Studie zählen zum einen die strengen Einschlusskriterien. Dies führte möglicherweise zu einem Selektionsbias.

Die Repräsentativität unserer Studie ist mit einer Patientenzahl von N=201 im akzeptablen Bereich für einen ML-Ansatz.

Obwohl ermutigende Resultate vorliegen, sind bedeutende Limitationen zu beachten.

Wie es bei Analysen, die auf Radiomics basieren, üblich ist, besteht das Risiko einer Unter- oder Überanpassung des Algorithmus, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Unteranpassung (Underfitting) und Überanpassung (Overfitting) sind zwei typische Herausforderungen beim ML, die die Leistung eines Algorithmus beeinträchtigen können. Unteranpassung tritt dann auf, wenn ein Modell zu einfach ist, um die Komplexität der Daten zu erfassen. Das bedeutet, es lernt weder die zugrunde liegenden Muster noch Beziehungen in den Daten ausreichend. Überanpassung tritt dann auf, wenn ein Algorithmus zu genau auf die Trainingsdaten angepasst ist und die Trainingsdaten zu detailliert erfasst, einschließlich unwichtiger Muster und Zufälligkeiten. Um Beides zu vermeiden, werden verschiedene Techniken, wie Kreuzvalidierung oder die richtige Auswahl und Optimierung der Hyperparameter des Modells eingesetzt. Daher ist es von großer Bedeutung, diese Einschränkungen zu berücksichtigen und weitere Studien durchzuführen, um die Zuverlässigkeit und Nutzbarkeit des Algorithmus in unterschiedlichen klinischen Kontexten zu validieren.

Ein weiterer einschränkender Faktor in der Studie war außerdem die begrenzte Anzahl von Patientenakten. Eine umfangreichere Studie mit einer noch größeren Anzahl von Patienten wäre erforderlich, um die Ergebnisse auf eine breitere Population zu übertragen. Eine erweiterte Datengrundlage würde eine Vielzahl von klinischen Szenarien abdecken und die Zuverlässigkeit sowie Präzision des Algorithmus in verschiedenen Bevölkerungsgruppen genauer überprüfen können. Daher wäre es sinnvoll, zukünftig Studien mit einer erweiterten Stichprobe durchzuführen, um die Relevanz und Anwendbarkeit des Algorithmus zu optimieren. Ferner sei angemerkt, dass unsere Studie eine monozentrische Studie ist. Eine multizentrische Untersuchung mit verschiedenen Patientengruppen wäre geeignet, um die von uns vorgestellten Ergebnisse weiter zu validieren und die externe Übertragbarkeit des Algorithmus zu stärken. Die Nutzung von Daten aus verschiedenen Zentren würde die

Heterogenität der Patientenpopulationen berücksichtigen und die allgemeine Gültigkeit der Resultate erhöhen.

Eine weitere Limitierung ergibt sich aus der retrospektiven Natur der Studie. Eine vergleichbare Untersuchung mit einer prospektiven Datenbasis würde zu einer erhöhten wissenschaftlichen Aussagekraft führen. Durch die prospektive Datenerfassung könnten mögliche Nachteile einer retrospektiven Studie, wie z. B. eine Stichprobenverzerrung oder ein Recall Bias, vermieden werden und die Beziehung zwischen den prognostischen Merkmalen und den tatsächlichen Ergebnissen könnte präziser untersucht werden.

Trotz dieser Limitierungen weisen unsere Ergebnisse auf vielversprechende Anwendungsmöglichkeiten von ML auf Basis von Radiomics in der prädiktiven Medizin und klinischen Entscheidungsfindung hin. Die kontinuierliche Weiterentwicklung und Verfeinerung solcher Algorithmen in künftigen Studien könnten dazu beitragen, die Behandlung und die Prognose von Patienten mit akuter ICB weiter zu optimieren.

5.6. Fazit und zukünftige Forschung

Jährlich sind weltweit etwa 2 Millionen Menschen von einer spontanen ICB betroffen (98). Angesichts des demografischen Wandels wird dieses Gesundheitsproblem in Zukunft zunehmend an Relevanz gewinnen (99). Die Behandlung solcher Blutungen sollte individuell festgelegt werden und kann je nach Patienten variieren. Keine der derzeit verfügbaren chirurgischen Therapieoptionen konnte bislang eine nachweisliche Verbesserung des Ergebnisses für die Patienten erzielen (100). Eine chirurgische Evakuation könnte möglicherweise bei oberflächlich lokalisierten, lobären Blutungen ein potenzieller Nutzen sein, während für tief liegenden ICB jedoch bislang keine eindeutige Empfehlung für eine operative Therapie existiert (11).

Die Sterblichkeitsrate bei ICB innerhalb von 30 Tagen nach Beginn liegt außerdem zwischen 30 % und 50 %. Bei etwa 30 % dieser ICB-Patienten tritt eine HE auf, welche als unabhängiger prognostischer Faktor für Mortalität und funktionelle Ergebnisse betrachtet wird und modifiziert werden kann. Die HE ist mit einer schwerwiegenderen klinischen Verschlechterung sowie einer gesteigerten Morbidität und Mortalität verbunden. Daher ist es von großer Bedeutung, solche Patienten mit dem höchsten Risiko für eine HE genau zu identifizieren, um den weiteren Therapieverlauf bestmöglich zu steuern und wirksame präventive und therapeutische Maßnahmen gezielt einzusetzen und damit die Behandlungsergebnisse zu optimieren (7, 97).

Radiomics ist eine innovative Technik zur Bildverarbeitung, die in den vergangenen Jahrzehnten entwickelt wurde und zunehmend an Bedeutung gewinnt. Diese Methode ermöglicht die schnelle Extraktion detaillierter Texturmerkmale von Läsionen, wie Blutungen, die mit dem bloßen Auge nicht erkennbar sind. Diese Informationen werden anschließend mithilfe von maschinellem Lernen analysiert, um die klinische Diagnose, Behandlung und Prognose zu unterstützen. Dieser Ansatz bietet eine innovative, quantitative Forschungsmethode zur Vorhersage von HE bei Patienten mit ICB anhand von CT-Bildern (97).

6. Zusammenfassung

Die rechtzeitige Erkennung einer ICB hat erhebliche Bedeutung, um angemessene therapeutische Maßnahmen einzuleiten und die Prognose einzuschätzen. Eine adäquate Behandlung auf einer Schlaganfallstation stellt einen bedeutenden unabhängigen Prognosefaktor für nichttraumatische intrakranielle Blutungen dar. Die Behandlung auf einer spezialisierten Station für akute Schlaganfälle verringert, im Vergleich zur Pflege auf einer allgemeinen Station, das Sterberisiko bei Patienten mit ICB (101). Dennoch werden diese Patienten nach wie vor häufig auf neurochirurgischen Normalstationen behandelt, anstatt gemäß den Empfehlungen auf einer Schlaganfallstation oder einer neurologischen Intensivstation. Falls aus diversen Gründen, wie z. B. Kapazitätsproblemen, Schlaganfallpatienten nicht auf eine derart spezialisierte Station verlegt werden können, eröffnet der auf Radiomics basierte Algorithmus die Möglichkeit, auch Fachkräften, die keine Spezialisierung in diesem Bereich aufweisen, bei der Prognose und Therapieplanung behilflich zu sein. Dadurch können potenziell optimierte Entscheidungen getroffen werden, die die Patientenversorgung verbessern. Patienten mit ICB sind in ihrem gesamten Krankheitsverlauf zumeist stark belastet und leiden oft an den häufig vorkommenden Komplikationen (12, 93).

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurde die Bedeutung und Genauigkeit von radiomischen Merkmalen bei der Vorhersage des Verlaufs von ICB untersucht. Unsere Studie untersuchte, ob das funktionelle Outcome dieser Patienten anhand von ausgewählten Outcome-Scores und mithilfe von ML-Algorithmen vorhergesagt werden kann. In der vorliegenden, vier Jahre andauernden Studie wurden 201 Patienten eingeschlossen. Zum einen wurden die ausgewählten CT-Bilder mit dem Programm Radiomics analysiert und die daraus resultierenden

Radiomics-Parameter in einen ML-Algorithmus implementiert, um ein Vorhersagemodell zu erstellen. Die Ergebnisse wurden im Anschluss mit der Literatur verglichen. Mittels der GOSE, der mRS und dem Risiko einer Nachblutung als Outcomes wurde analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen den Radiomics-Parametern und diesen klinischen Outcome-Daten besteht. Die Anwendung des Algorithmus impliziert nicht, dass die Informationen, die konventionelle Bildmarker liefern, überflüssig sind. Im Gegenteil, der ML-Algorithmus stellt eine wertvolle Ergänzung für Klinikpersonal dar, die in Notfall-Situationen rasche Entscheidungen unter Einbeziehung zahlreicher Gesichtspunkte treffen müssen. Er kann somit als Instrument zur Unterstützung der klinischen Therapieentscheidung dienen.

Akute ICB erfordern schnelle Interventionen und rasche Therapieentscheidungen (12). Dabei ist oft eine Balance zwischen der Einfachheit und Genauigkeit der Bewertung gefragt. Unsere Methode erweist sich als bevorzugte Option, da sie sowohl zeitsparend als auch zuverlässig ist. Sie lässt sich nahtlos in den klinischen Alltag integrieren und erfordert keine Kompromisse, da der Algorithmus gründlich, präzise und effizient agiert. Zudem unterstützt er den behandelnden Arzt, reduziert die Abhängigkeit von dessen Erfahrungsschatz bei der Prognose von Ergebnissen und darauf basierenden Therapieentscheidungen. Neben der Zeitersparnis vermindert er auch die Notwendigkeit teurer Tests oder Bewertungen. Der ML-Algorithmus fungiert als beruhigendes Element für den Arzt und bietet eine zusätzliche Perspektive auf die radiologischen Befunde. In sämtlichen Phasen der Patientenversorgung ist ein möglicher Einsatz von ML-Algorithmen denkbar, sei es in der Prävention, beim Screening, in der Diagnose, der Therapieplanung, der Therapie selbst oder auch in der Nachsorge und Rehabilitation. Dennoch ist es entscheidend zu betonen, dass ML-Algorithmen lediglich als Hilfsmittel dienen sollten, ähnlich einer Zweitmeinung. Die endgültigen Entscheidungen und Maßnahmen sollten immer von qualifizierten medizinischen Fachkräften auf Grundlage einer umfassenden klinischen Beurteilung getroffen werden, um die bestmögliche Patientenversorgung sicherzustellen.

Unser Ansatz zur Prognose von Ergebnissen zielt darauf ab, sämtliche relevanten, jedoch für uns nicht direkt sichtbaren Merkmale einer kranialen Bildgebung eines Patienten mit akuter ICB einzubeziehen, um zusätzliche Informationen zu gewinnen und somit das klinische Outcome zu verbessern und potenzielle Fehlbehandlungen zu vermeiden. Somit könnte zukünftig ein Patient mit einer ICB in die Notaufnahme eingeliefert werden, anschließend eine Bildgebung erhalten und nachfolgend eine

kombinierte Auswertung dieser Bildgebung durch einen Radiologen sowie den entwickelten Radiomics-Algorithmus erfolgen, um auf diese Weise die Behandlung und Prognose des Patienten zu verbessern und die richtigen Interventionsentscheidungen zu treffen.

Quantitative Bildmerkmale der akuten CT, die mithilfe von ML-Algorithmen analysiert werden, liefern vielversprechende ergänzende Erkenntnisse und weisen ein hohes Potenzial zur Vorhersage des funktionellen Ergebnisses bei Patienten mit spontaner ICB auf. Die Ergebnisse verdeutlichen das Potenzial von ML-Algorithmen zur Erweiterung herkömmlicher Bildanalysemethoden, zur Verbesserung der Prognosegenauigkeit und zur Unterstützung klinischer Studien. In absehbarer Zukunft könnten solche ML-Techniken eine entscheidende Rolle bei der Gestaltung optimierter Behandlungspläne und der individuellen Prognose für Patienten mit ICB spielen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass ein ML-Algorithmus in der Lage ist, das Risiko einer Nachblutung adäquat zu identifizieren und eine Vorhersage bezüglich der Outcome-Scores zu erstellen. Es konnte gezeigt werden, dass radiomische Parameter in der Lage sind, morphologische und quantitative Analysen von Merkmalen durchzuführen, die für das menschliche Auge nicht ersichtlich sind. Wir haben herausgefunden, dass klinische Outcomes (GOSE, mRS, Nachblutung) von Patienten mit ICB anhand von Algorithmen, die zuvor durch ML mit klinischen und radiomischen Daten trainiert wurden, relativ zuverlässig vorhergesagt werden können. Dies stellt einen zusätzlichen Mehrwert für die prognostische Vorhersage und Risikoeinschätzung dieser Patientenkohorte dar. Radiomische Merkmale können Klinikern dabei helfen, rasche und objektive funktionelle Ergebnisstratifizierungen vorzunehmen und fundierte klinische Entscheidungen zu treffen (83). Dieses System ist benutzerfreundlich und unterstützt eine rationale Umsetzung von Behandlungsentscheidungen. Die Rolle des Arztes ist bei der Auswertung der CT-Bilder jedoch unverzichtbar und dementsprechend sollte in Zukunft solch ein Algorithmus nur in Kombination mit ärztlichem Personal eingesetzt werden.

Limitationen unserer Studie fanden sich in den Einschlusskriterien, welche gewisse Patienten im Voraus ausschlossen sowie in der überschaubaren Anzahl an Studienteilnehmern. In Zukunft sollte die Anwendbarkeit von ML-Algorithmen an Patienten mit ICB weiter untersucht werden und die Entwicklung einer universell anwendbaren Version angestrebt werden, um die ausgedehnte Etablierung dieses Programms im klinischen Alltag zu ermöglichen.

7. Literaturverzeichnis

1. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.
2. Bundes Gd. [Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=26976865&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=702&p_indsp=55023&p_ityp=H&p_fid=
3. Morotti A, Goldstein JN. Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(4):883-99.
4. Schrag M, Kirshner H. Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1819-31.
5. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):720-31.
6. Garg R, Biller J. Recent advances in spontaneous intracerebral hemorrhage. *F1000Res*. 2019;8.
7. Song Z, Guo D, Tang Z, Liu H, Li X, Luo S, et al. Noncontrast Computed Tomography-Based Radiomics Analysis in Discriminating Early Hematoma Expansion after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Korean J Radiol*. 2021;22(3):415-24.
8. Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(7):679-94.
9. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018;392(10154):1257-68.
10. Bo R, Xiong Z, Huang T, Liu L, Chen Z. Using Radiomics and Convolutional Neural Networks for the Prediction of Hematoma Expansion After Intracerebral Hemorrhage. *Int J Gen Med*. 2023;16:3393-402.
11. Steiner T. UAea. Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021.
12. Kleffmann J, Roth C, Siekmann R, Deinsberger W. Intrazerebrale Blutungen. *Notfallmedizin up2date*. 2015;10(01):45-60.
13. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396(10244):129-42.
14. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009;373(9675):1632-44.
15. Jaime Roquer AR-C, Jordi Jiménez-Conde, Elisa Cuadrado-Godia, Eva Giralt-Steinhauer, Rosa María Vivanco Hidalgo, Carol Soriano, Angel Ois. Sex-related differences in primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2016.
16. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017;19(1):3-10.
17. D S. Neues zum Management intrazerebraler Blutungen. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie*. 2018.
18. Bundesamt S. Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland ausführliche 4-stellige ICD-Klassifikation. 2022.
19. Chen Y, Chen S, Chang J, Wei J, Feng M, Wang R. Perihematoma Edema After Intracerebral Hemorrhage: An Update on Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Advances. *Front Immunol*. 2021;12:740632.
20. Raposo N, Zanon Zotin MC, Seiffge DJ, Li Q, Goeldlin MB, Charidimou A, et al. A Causal Classification System for Intracerebral Hemorrhage Subtypes. *Ann Neurol*. 2023;93(1):16-28.

21. Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, Srinath A, Romanos S, Awad IA, et al. Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circ Res.* 2022;130(8):1204-29.
22. Dastur CK, Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol.* 2017;2(1):21-9.
23. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2022;53(7):e282-e361.
24. Margos NP, Meintanopoulos AS, Filioglou D, Ellul J. Intracerebral hemorrhage in COVID-19: A narrative review. *J Clin Neurosci.* 2021;89:271-8.
25. Pavlov V, Beylerli O, Gareev I, Torres Solis LF, Solís Herrera A, Aliev G. COVID-19-Related Intracerebral Hemorrhage. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:600172.
26. Veltkamp R, Purrucker J. Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(10):80.
27. Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001;32(4):891-7.
28. Hemphill JC, 3rd, Farrant M, Neill TA, Jr. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology.* 2009;73(14):1088-94.
29. Houben R, Schreuder F, Bekelaar KJ, Claessens D, van Oostenbrugge RJ, Staals J. Predicting Prognosis of Intracerebral Hemorrhage (ICH): Performance of ICH Score Is Not Improved by Adding Oral Anticoagulant Use. *Front Neurol.* 2018;9:100.
30. Al-Kawaz MN, Hanley DF, Ziai W. Advances in Therapeutic Approaches for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1757-67.
31. Diringer MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 2001;29(3):635-40.
32. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2355-65.
33. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, Diener HC, Ell C, Endres M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(6):399-412.
34. Doria JW, Forgacs PB. Incidence, Implications, and Management of Seizures Following Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(7):37.
35. Hanley DF. Intraventricular hemorrhage: severity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(4):1533-8.
36. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9457):387-97.
37. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9890):397-408.
38. Epple C, Kuramatsu J, Huttner H, Steiner T, Schwab S. Neues bei der Therapie intrazerebraler Blutungen. *Aktuelle Neurologie.* 2015;42(10):581-95.

39. Scaggiante J, Zhang X, Mocco J, Kellner CP. Minimally Invasive Surgery for Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2018;49(11):2612-20.
40. Cao L, Liu M, Wang M, Ding J, Mao K, Liu K, et al. 3D slicer-based calculation of hematoma irregularity index for predicting hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol*. 2022;22(1):452.
41. Tanioka S, Yago T, Tanaka K, Ishida F, Kishimoto T, Tsuda K, et al. Machine learning prediction of hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Sci Rep*. 2022;12(1):12452.
42. Trevisi G, Caccavella VM, Scerrati A, Signorelli F, Salamone GG, Orsini K, et al. Machine learning model prediction of 6-month functional outcome in elderly patients with intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2022;45(4):2857-67.
43. Arbabshirani MR, Fornwalt BK, Mongelluzzo GJ, Suever JD, Geise BD, Patel AA, et al. Advanced machine learning in action: identification of intracranial hemorrhage on computed tomography scans of the head with clinical workflow integration. *NPJ Digit Med*. 2018;1:9.
44. Kreienberg R, Janni W, Vetter K. [Artificial intelligence (AI)]. *Gynakologe*. 2021;54(7):468-70.
45. d'Amico A, Borys D, Gorczewska I. Radiomics and artificial Intelligence for PET imaging analysis. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2020;23(1):36-9.
46. Grapov D, Fahrman J, Wanichthanarak K, Khoomrung S. Rise of Deep Learning for Genomic, Proteomic, and Metabolomic Data Integration in Precision Medicine. *Omics*. 2018;22(10):630-6.
47. Koçak B, Durmaz E, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol*. 2019;25(6):485-95.
48. Wagner MW, Namdar K, Biswas A, Monah S, Khalvati F, Ertl-Wagner BB. Radiomics, machine learning, and artificial intelligence-what the neuroradiologist needs to know. *Neuroradiology*. 2021;63(12):1957-67.
49. van der Velden BHM, Kuijff HJ, Gilhuijs KGA, Viergever MA. Explainable artificial intelligence (XAI) in deep learning-based medical image analysis. *Med Image Anal*. 2022;79:102470.
50. Teng L, Ren Q, Zhang P, Wu Z, Guo W, Ren T. Artificial Intelligence Can Effectively Predict Early Hematoma Expansion of Intracerebral Hemorrhage Analyzing Noncontrast Computed Tomography Image. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:632138.
51. Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts H. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(8):500-10.
52. Pszczolkowski S, Manzano-Patrón JP, Law ZK, Krishnan K, Ali A, Bath PM, et al. Quantitative CT radiomics-based models for prediction of haematoma expansion and poor functional outcome in primary intracerebral haemorrhage. *Eur Radiol*. 2021;31(10):7945-59.
53. Elmahdy M, Sebro R. Radiomics analysis in medical imaging research. *J Med Radiat Sci*. 2023;70(1):3-7.
54. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1323-41.
55. Poldrack RA, Huckins G, Varoquaux G. Establishment of Best Practices for Evidence for Prediction: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(5):534-40.
56. Radzi SFM, Karim MKA, Saripan MI, Rahman MAA, Isa INC, Ibahim MJ. Hyperparameter Tuning and Pipeline Optimization via Grid Search Method and Tree-Based AutoML in Breast Cancer Prediction. *J Pers Med*. 2021;11(10).

57. Schisterman EF, Faraggi D, Reiser B, Hu J. Youden Index and the optimal threshold for markers with mass at zero. *Stat Med.* 2008;27(2):297-315.
58. Bland JM, Altman DG. *Statistics Notes: Bootstrap resampling methods.* *Bmj.* 2015;350:h2622.
59. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res.* 2017;77(21):e104-e7.
60. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp.* 2018;2(1):36.
61. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts H, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology.* 2020;295(2):328-38.
62. PyRadiomics. 2016 [Available from: <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html#id1>.
63. Wu TC, Liu YL, Chen JH, Zhang Y, Chen TY, Ko CC, et al. The Added Value of Intraventricular Hemorrhage on the Radiomics Analysis for the Prediction of Hematoma Expansion of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(11).
64. Wikipedia. [Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Random_Forest#/media/Datei:Random_forest_explain.png.
65. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81-4.
66. Bodien YG, Barra A, Temkin NR, Barber J, Foreman B, Vassar M, et al. Diagnosing Level of Consciousness: The Limits of the Glasgow Coma Scale Total Score. *J Neurotrauma.* 2021;38(23):3295-305.
67. Olgers TJ, Dijkstra RS, Drost-de Klerck AM, Ter Maaten JC. The ABCDE primary assessment in the emergency department in medically ill patients: an observational pilot study. *Neth J Med.* 2017;75(3):106-11.
68. Pożarowszczyk N, Kurkowska-Jastrzębska I, Sarzyńska-Długosz I, Nowak M, Karliński M. Reliability of the modified Rankin Scale in clinical practice of stroke units and rehabilitation wards. *Front Neurol.* 2023;14:1064642.
69. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2(5):200-15.
70. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19(5):604-7.
71. Magnus BE, Balsis S, Giacino JT, McCrea MA, Temkin NR, Whyte J, et al. Improving the Precision of the Glasgow Outcome Scale-Extended Using Item Response Theory: A TRACK-TBI Study. *J Neurotrauma.* 2022;39(11-12):870-8.
72. Wilson L, Boase K, Nelson LD, Temkin NR, Giacino JT, Markowitz AJ, et al. A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. *J Neurotrauma.* 2021;38(17):2435-46.
73. Jiang YW, Xu XJ, Wang R, Chen CM. Efficacy of non-enhanced computer tomography-based radiomics for predicting hematoma expansion: A meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:973104.
74. Wang SS, Bögli SY, Nierobisch N, Wildbolz S, Keller E, Brandi G. Sex-Related Differences in Patients' Characteristics, Provided Care, and Outcomes Following Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2022;37(1):111-20.
75. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(4):300-6.

76. Chen ZF, Zhang L, Carrington AM, Thornhill R, Miguel O, Auriat AM, et al. Clinical Features, Non-Contrast CT Radiomic and Radiological Signs in Models for the Prediction of Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage. *Can Assoc Radiol J.* 2023;74(4):713-22.
77. Haider SP, Qureshi AI, Jain A, Tharmaseelan H, Berson ER, Zeevi T, et al. Radiomic markers of intracerebral hemorrhage expansion on non-contrast CT: independent validation and comparison with visual markers. *Front Neurosci.* 2023;17:1225342.
78. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke.* 2003;34(8):2060-5.
79. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112-23.
80. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22.
81. Hesami O, Kasmaei HD, Matini F, Assarzagdegan F, Mansouri B, Jabbehdari S. Relationship between intracerebral hemorrhage and diabetes mellitus: a case-control study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(4):Oc08-10.
82. Xu X, Zhang J, Yang K, Wang Q, Chen X, Xu B. Prognostic prediction of hypertensive intracerebral hemorrhage using CT radiomics and machine learning. *Brain Behav.* 2021;11(5):e02085.
83. Nawabi J, Kniep H, Elsayed S, Friedrich C, Sporns P, Rusche T, et al. Imaging-Based Outcome Prediction of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2021;12(6):958-67.
84. Wankhade BB, Kumar A, Mudassir S, Ranjan A. Clinicoradiological and Biochemical Predictors of Mortality in Hospitalized Patients of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care.* 2023;10(01):046-50.
85. Passero S, Burgalassi L, D'Andrea P, Battistini N. Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1995;26(7):1189-92.
86. Song P, Lei P, Li Z, Zhou L, Wei H, Gao L, et al. Post-operative rebleeding in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: factors and clinical outcomes. *Am J Transl Res.* 2023;15(8):5168-83.
87. Li Q, Huang YJ, Zhang G, Lv FJ, Wei X, Dong MX, et al. Intraventricular Hemorrhage and Early Hematoma Expansion in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Sci Rep.* 2015;5:11357.
88. Chung DY, Olson DM, John S, Mohamed W, Kumar MA, Thompson BB, et al. Evidence-Based Management of External Ventricular Drains. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(12):94.
89. Zhang L, Zhuang Q, Wu G, Yu J, Shi Z, Yuan Q, et al. Combined Radiomics Model for Prediction of Hematoma Progression and Clinical Outcome of Cerebral Contusions in Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2022;36(2):441-51.
90. Zhou Z, Zhou H, Song Z, Chen Y, Guo D, Cai J. Location-Specific Radiomics Score: Novel Imaging Marker for Predicting Poor Outcome of Deep and Lobar Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurosci.* 2021;15:766228.
91. Serrano E, Moreno J, Llull L, Rodríguez A, Zwanzger C, Amaro S, et al. Radiomic-based nonlinear supervised learning classifiers on non-contrast CT to predict functional prognosis in patients with spontaneous intracerebral hematoma. *Radiologia (Engl Ed).* 2023;65(6):519-30.
92. Huang X, Wang D, Ma Y, Zhang Q, Ren J, Zhao H, et al. Perihematomal edema-based CT-radiomics model to predict functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Diagn Interv Imaging.* 2023;104(9):391-400.

93. Huang X, Wang D, Zhang Q, Ma Y, Zhao H, Li S, et al. Radiomics for prediction of intracerebral hemorrhage outcomes: A retrospective multicenter study. *Neuroimage Clin.* 2022;36:103242.
94. Dai J, Liu D, Li X, Liu Y, Wang F, Yang Q. Prediction of Hematoma Expansion in Hypertensive Intracerebral Hemorrhage by a Radiomics Nomogram. *Pak J Med Sci.* 2023;39(4):1149-55.
95. Xie H, Ma S, Wang X, Zhang X. Noncontrast computer tomography-based radiomics model for predicting intracerebral hemorrhage expansion: preliminary findings and comparison with conventional radiological model. *Eur Radiol.* 2020;30(1):87-98.
96. Li H, Xie Y, Wang X, Chen F, Sun J, Jiang X. Radiomics features on non-contrast computed tomography predict early enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;185:105491.
97. Li H, Xie Y, Liu H, Wang X. Non-Contrast CT-Based Radiomics Score for Predicting Hematoma Enlargement in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Clin Neuroradiol.* 2022;32(2):517-28.
98. Fernando SM, Qureshi D, Talarico R, Tanuseputro P, Dowlatshahi D, Sood MM, et al. Intracerebral Hemorrhage Incidence, Mortality, and Association With Oral Anticoagulation Use: A Population Study. *Stroke.* 2021;52(5):1673-81.
99. Stein M, Misselwitz B, Hamann GF, Scharbrodt W, Schummer DI, Oertel MF. Intracerebral hemorrhage in the very old: future demographic trends of an aging population. *Stroke.* 2012;43(4):1126-8.
100. Kreitzer N, Adeoye O. An update on surgical and medical management strategies for intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol.* 2013;33(5):462-7.
101. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014;9(7):840-55.