

Aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg
(Vorstand: Prof. Dr. med. Michael Baumann, Ursula Weyrich)

Abteilung für Computerassistierte medizinische Interventionen
(Leiterin: Prof. Dr.-Ing. Lena Maier-Hein)

in Zusammenarbeit mit der Technischen Hochschule Ulm
(Vorstand: Prof. Dr. rer. nat. Volker Reuter)

Entwicklung computergestützter Assistenzmethoden für die Thrombektomie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des
Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)
an der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von

Benjamin Johannes Mittmann

aus

Stuttgart

2022

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Hans-Georg Kräusslich

Doktormutter: Frau Prof. Dr.-Ing. Lena Maier-Hein

Co-Betreuung: Herr Prof. Dr. sc. hum. Alfred Michael Franz

*Für meine geliebte Frau
Karolina*

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	9
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
1 EINLEITUNG	12
1.1 Motivation	12
1.2 Zielstellung	20
1.3 Methodik	21
2 MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN	24
2.1 Anatomie der cerebrovasculären Gefäße	24
2.2 Klinische Bewertung des Schlaganfalls	26
2.3 Die Thrombektomie	29
2.3.1 Prozessbeschreibung	29
2.3.2 Prozessanalyse	32
2.3.3 Schlussfolgerungen	33
3 VERWANDTE ARBEITEN	35
3.1 DSA-Sequenz-Klassifikation	36
3.2 Gefäßphantome	40
3.3 Registrierung und Instrumentennavigation	46
3.3.1 Überblick	47
3.3.2 Fiducialmarker	48
3.3.3 Registrierungsfehler	49
3.3.4 Trackingtechnologie	50
3.3.5 Anwendungen	52
4 DEEP-LEARNING-BASIERTE DSA-SEQUENZ-KLASSIFIKATION. EIGENE RETROSPEKTIVE STUDIE AN 260 CEREBRALEN THROMBEKTOMIEN	55
4.1 Methoden	55
4.1.1 Bilddaten und Datenannotation	56
4.1.2 Netzwerkarchitektur	57
4.1.3 Trainingsroutine	59
4.1.4 Evaluation	60

INHALTSVERZEICHNIS

4.2	Ergebnisse	64
4.3	Fallberichte: Übersehene Thromben	67
4.3.1	Fallbericht 1	67
4.3.2	Fallbericht 2	69
4.4	Diskussion	70
5	GEFÄSSPHANTOM ZUR SIMULATION VON THROMBEKTOMIEN	72
5.1	Methoden	72
5.1.1	Herstellungsprozess	73
5.1.2	Qualitative, kliniknahe Evaluation	76
5.2	Ergebnisse	77
5.3	Diskussion	81
6	REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING. IN-VITRO-BENUTZERSTUDIE AM GEFÄSSPHANTOM	84
6.1	Methoden	84
6.1.1	Registrierungsmethode	85
6.1.2	Instrumentenlokalisierung und Visualisierung	91
6.2	Evaluation	92
6.2.1	In-vitro-Benutzerstudie in klinischer Umgebung	93
6.2.2	Fehlereinflussmöglichkeiten	98
6.2.3	Bestimmung des Trackingfehlers	102
6.3	Ergebnisse	105
6.3.1	In-vitro-Benutzerstudie in klinischer Umgebung	106
6.3.2	Trackingfehler	109
6.4	Diskussion	110
7	DISKUSSION UND AUSBLICK	115
8	ZUSAMMENFASSUNG	124
9	LITERATURVERZEICHNIS	126
10	EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN	147
	LEBENS LAUF	150
	DANKSAGUNG	152
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	153

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1	Vorgehensweise bei einer Thrombektomie zur Bergung eines Thrombus im cerebrovaskulären Gefäßsystem	13
2	Beispielbilder einer thrombusfreien DSA-Sequenz in der posterior-anterioren und der lateralen Ansicht	14
3	Beispielbilder von nicht-thrombenfreien DSA-Sequenzen mit unterschiedlich stark ausgeprägten Perfusionsstörungen . . .	14
4	Anschauliches Beispiel: Thrombusfragment verursacht neue Embolie	16
5	Schematisches Vorgehen bei der Thrombus-Ja-Nein-Klassifikation einer DSA-Sequenz mit Hilfe neuronaler Netzwerke . . .	22
6	Registrierungsansicht mit dem 3D-Gefäßbaummodell und der in Relation hierzu eingeblendeten Position des räumlich lokalisierten Bergungsinstruments	23
7	Gefäßschema wichtiger cerebrovaskulärer Arterien des vorderen und hinteren Hirnkreislaufs	25
8	Relevante Prozessschritte im Zusammenhang mit einer Thrombektomieintervention	30
9	Abbildungen von Phantomen, die in Forschungsarbeiten verwendet wurden	41
10	Integration eines Gefäßphantoms in einen komplexen Pumpenkreislauf	44
11	Integration eines Gefäßphantoms in einen einfach gehaltenen Pumpenkreislauf	45
12	Aus einer CT-Aufnahme extrahierter und zu Ultraschallbildern registrierter vaskulärer Gefäßbaum der Leber	46
13	Schematischer Aufbau eines elektromagnetischen Tracking-systems für den Einsatz bei einer Intervention	51
14	Elektromagnetisch navigierte Bronchoskopie – Visuelle Darstellungen während der Intervention	54
15	Verwendete Netzwerkarchitektur für die Thrombus-Ja-Nein-Klassifikation einer DSA-Sequenz	58
16	Ensemblingmethoden zur Ermittlung der Einzel- bzw. Paar-klassifikation	61

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

17	Illustratives Beispiel: geringfügige, distal gelegene intracerebral-arterielle Perfusionsstörung	63
18	Konfusionsmatrizen zur bestmöglichen Paarklassifikationsleistung für Testdatensatz 1 und 2	66
19	ROC-Kurven ausgewählter Netzwerkvarianten	66
20	Fallbericht 1: Thrombusfragmentation verursacht neue Embolie	68
21	Fallbericht 2: Verbliebene, distale intracerebral-arterielle Thromben	69
22	Herstellungsprozess des Gefäßphantoms	74
23	Aufbau des Gefäßphantoms in der Auf- und Seitenansicht . .	78
24	Darstellungen des Gefäßphantoms in verschiedenen Bildmodalitäten	79
25	Beispielbilder einer DSA-Sequenz vom Gefäßphantom bei einer Kontrastmittelinjektion in die ACI	80
26	Anwendung des Fiducialmarkerkonzepts in multi-modalem, interventionellen Registrierungsszenario unter Einbeziehung eines elektromagnetischen Trackingsystems	85
27	Übersicht über das Fiducialmarkerkonzept mit seinen 3 Komponenten	86
28	Transformationskette zur Berechnung der Transformation $T_{CT \rightarrow Tracking}$ vom CT-Bild-KS in das Tracking-KS	89
29	Angebrachte Markierungen am proximalen Ende des Katheters und am elektromagnetischen FlexTube-Sensor („Führungsdraht“)	91
30	Registrierungsansicht mit dem 3D-Gefäßbaummodell und der in Relation hierzu eingeblendeten Position des räumlich lokalisierten distalen Katheter-Endes	92
31	Versuchsaufbau der <i>in-vitro</i> -Benutzerstudie in klinischer Umgebung	94
32	Positionen der 5 Sondierungsziele im Bereich der rechten und linken Carotidbifurkation	95
33	Durchführung der nativen CT-Aufnahme vom Gefäßphantom	97
34	Fehlereinflussmöglichkeiten auf den Gesamtfehler bei der registrierungsgestützten Katheternavigationsmethode	99
35	Versuchsaufbau: Hummel-Protokollmessungen im Labor . . .	103
36	Versuchsaufbau: Hummel-Protokollmessungen in der Klinik .	104

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

37	Schematische Darstellung des Sensorhalters und der 12 Messpositionen auf der Hummel-Messplatte	105
38	Darstellung der Registrierungsansichten für verschiedene Sondierungsziele	107
39	Zu Abbildung 38 gehörende Fluoroskopiekontrollaufnahmen der Sondierungsszenen	108
40	Ermittelte Positionsfehler (in mm) entsprechend dem Hummel-Messprotokoll zum <i>5-DOF-FlexTube-Sensor</i> in Kombination mit dem Window-FG im Labor und in der Klinik	109

TABELLENVERZEICHNIS

1	Als Merkmalsextraktoren verwendete CNN-Varianten	59
2	Einzel- und Paarklassifikationsleistung entsprechend Abbildung 16 für Testdatensatz 1	65
3	Einzel- und Paarklassifikationsleistung entsprechend Abbildung 16 für Testdatensatz 2	65
4	Vergleich der konventionellen mit der registrierungsgestützten Katheternavigationsmethode in Bezug auf den Gesamtfehler im Trackingraum und im Fluoroskopiebild	106
5	Vergleich der Stärken und Schwächen der DSA-Sequenz-Klassifikationsmethode im Gesamtkontext ihrer praktischen Anwendbarkeit in der Klinik	118
6	Vergleich der Stärken und Schwächen des Gefäßphantoms in Bezug auf seine praktische Anwendbarkeit	120
7	Vergleich der Stärken und Schwächen der registrierungsgestützten Instrumentennavigationsmethode im Gesamtkontext ihrer praktischen Anwendbarkeit in der Klinik	121

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
AUC	Area-Under-the-Curve
AV	Arteria vertebralis
CNN	Convolutional-Neural-Network
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
DFP	Dosisflächenprodukt
DOF	Degrees-Of-Freedom
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EM	elektromagnetisch
FG	Feldgenerator
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
GRU	Gated-Recurrent-Unit
HU	Hounsfield-Unit
IQA	Interquartilsabstand
KS	Koordinatensystem
LAT	lateral
LSTM	Long-Short-Term-Memory
MCC	Matthews-Korrelationskoeffizient
MITK	Medical-Imaging-Interaction-Toolkit
ML	maschinelles Lernen
PA	posterior-anterior
RN	richtig negativ
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
RP	richtig positiv
TICI	Thrombolysis-In-Cerebral-Infarction

1.1 MOTIVATION

Der akute ischämische Schlaganfall ist – trotz stetig optimierter Behandlungsmöglichkeiten und neuer Therapieverfahren – aktuell immer noch eine der weltweit häufigsten Todesursachen von Menschen (World Health Organization 2020). Essentiell für den Behandlungserfolg ist eine rasch eingeleitete Therapie (Weber et al. 2020, S. 869). Während die medikamentöse Thrombolysetherapie für mehr als 2 Jahrzehnte die Standardtherapie ischämischer Schlaganfälle war (Donnan et al. 2011), führte in jüngster Vergangenheit insbesondere die Thrombektomie, eine minimal-invasive, endovaskuläre Interventionstechnik zur mechanischen Bergung von Thromben (Abb. 1), im Rahmen mehrerer großer klinischer Studien zu vielversprechenden Behandlungsergebnissen (Albers et al. 2018; Falk-Delgado et al. 2016; N. Goyal et al. 2018; Yoo und Tommy 2017). Dazu zählen u.a. eine erhebliche Verbesserung der motorischen und sensorischen Körperfunktionen drei Monate nach dem Auftreten des Schlaganfalls (M. Goyal et al. 2016) und eine reduzierte Sterblichkeit im gleichen Beobachtungszeitraum (Albers et al. 2018; Falk-Delgado et al. 2016).¹

Während der Thrombektomie kommen üblicherweise 2 Bildgebungsverfahren zum Einsatz: Reine Fluoroskopieaufnahmen, die auf der Durchleuchtung des Körpergewebes mit ionisierender Röntgenstrahlung beruhen, unterstützen die Neuroradiologen bei der Führung der intraarteriellen Instrumente wie Katheter, Führungsdrähte und Stentretreiver, um vorhandene Thromben endovaskulär zu erreichen (Abb. 1). Die sog. digitale Subtraktionsangiographie (DSA) wird hingegen eingesetzt, um die aktuellen Flussverhältnisse in den Gehirnarterien während der Thrombektomie darzustellen und um nach der Bergung eines Thrombus die Reperfusion der distal vom Thrombus gelegenen vaskulären Bereiche zu kontrollieren. Hierzu wird unter arterieller Kontrastmittelinjektion eine Sequenz zeitlich eng aufeinanderfolgender

¹ Bestandteile dieses Kapitels entsprechen hinsichtlich der verwendeten Wortwahl, des Satzaufbaus und der inhaltlichen Argumentation Auszügen aus einer eigenen Veröffentlichung mit Erstautorenschaft (Mittmann, Braun et al. 2022), die zur Publikation beim *International Journal for Computer Assisted Radiology and Surgery (IJCARs)* eingereicht wurde und sich aktuell im Begutachtungsprozess befindet.

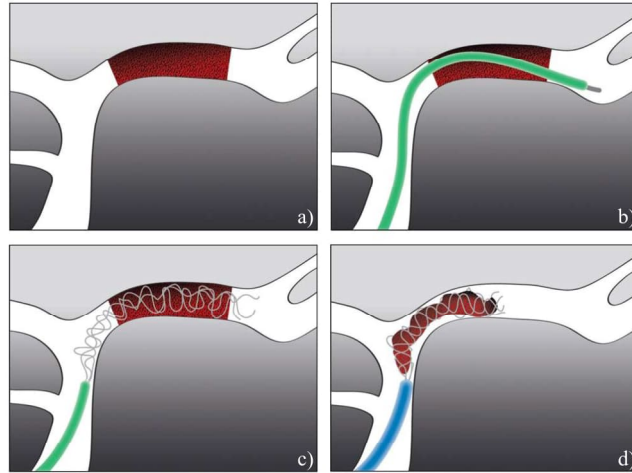


Abbildung 1: Vorgehensweise bei einer Thrombektomie: a) Ausgangssituation: Ein Thrombus verschließt ein intracerebral-arterielles Gefäß. b) Unter aktiver Fluoroskopieführung wird ein Katheter im Thrombusbereich platziert. c) Über den Katheter wird ein Stentretreiver eingebracht und bis zum distalen Katheter-Ende vorgeschoben. Anschließend wird der Katheter ein Stück zurückgezogen, sodass sich der Stentretreiver im Thrombus entfalten kann. d) Nach kurzer Einwirkzeit wird der Stentretreiver zusammen mit dem Thrombus und dem Katheter zurückgezogen und aus dem Patienten entfernt. Teilabbildungen a)-d) unverändert entnommen aus *Fiehler und Gerloff* (2015). Der Nachdruck erfolgte mit Genehmigung des *Deutschen Ärzteblatts International*.

Fluoroskopieaufnahmen erstellt, wobei die erste Aufnahme, die Maske, von allen anderen Bildern der Sequenz digital subtrahiert wird. Mit dieser Bildverarbeitungsmethode werden u.a. knöcherne Strukturen herausgerechnet, so dass in den DSA-Sequenzbildern vordergründig der kontrastierte cerebrovaskuläre Gefäßbaum dargestellt ist (Abb. 2). Der Thrombus selbst ist in den Bildern einer DSA-Sequenz in der Regel aber nicht direkt sichtbar, da das Kontrastmittel unmittelbar am proximalen Thrombusende stoppt oder nur geringfügig am Thrombus vorbeifließt. Durch den Gefäßverschluss entstehen charakteristische cerebrovaskuläre Perfusionsstörungen, die u.a. in minderperfundierten Gewebereichen, retrograden Flussverhältnissen oder Perfusionsverzögerungen resultieren (Abb. 3).

1 EINLEITUNG

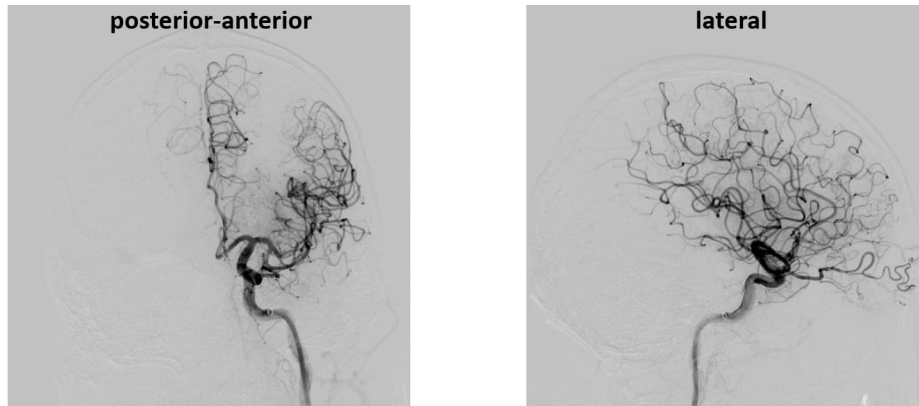


Abbildung 2: Beispielbilder einer thrombusfreien DSA-Sequenz in der posterior-anterioren und der lateralen Ansicht. Durch die DSA-Aufnahmetechnik wurden knöchernen Strukturen aus den Bildern herausgerechnet, so dass vordergründig der kontrastierte Gefäßbaum zu erkennen ist.

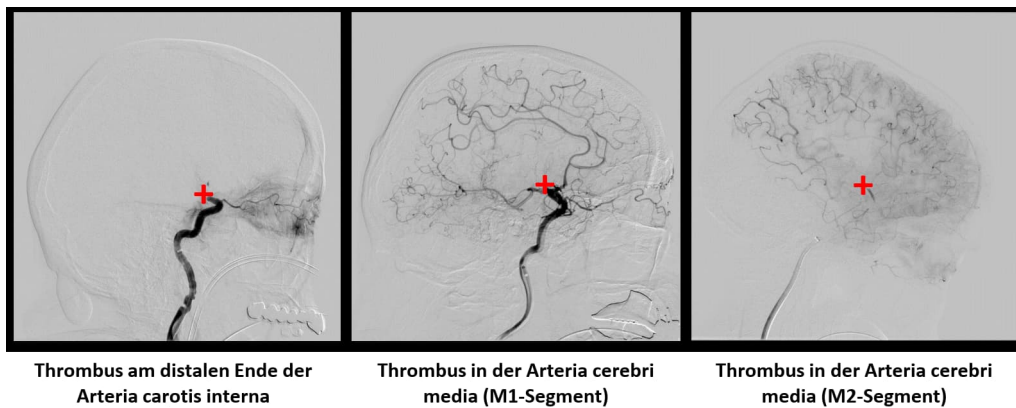


Abbildung 3: Beispielbilder von nicht-thrombenfreien DSA-Sequenzen mit unterschiedlich stark ausgeprägten Perfusionsstörungen, die durch Thromben an verschiedenen Stellen in den Gehirnarterien verursacht wurden. Das proximale Thrombusende ist jeweils mit einem roten + markiert. Abbildung entnommen aus *Mittmann, Braun et al. (2022)*.

Trotz einer hohen Anzahl an Thrombektomieinterventionen, bei denen eine vollständige Revaskularisation aller betroffenen Gefäßbereiche gelingt, verbleiben nach manchen Interventionen Thromben in den cerebralen Gefäßen (Yoo und Tommy 2017). Dies kann u.a. in einer nicht ausreichend schnellen oder einer nicht optimalen Platzierung der intraarteriellen Instrumente im direkten Umfeld des Thrombus begründet sein, die möglicherweise dazu führt, dass der Thrombus während der Thrombektomie nicht in Gänze geborgen wird (Yoo und Tommy 2017). Der Sachverhalt kann aber auch der Thrombusfragmentation geschuldet sein, einer kritischen Komplikation während der Thrombektomie (Kaesmacher et al. 2017). Dabei lösen sich kleine Fragmente vom Hauptthrombus, die in distale oder in bisher nicht vom Gefäßverschluss betroffene intracerebral-arterielle Bereiche geschwemmt werden und dort zu neuen Embolien führen. Im Optimalfall können alle im Zusammenhang mit der Thrombektomie neu aufgetretenen Thrombosierungen bzw. Embolien mit Hilfe der DSA-Sequenzaufnahmen direkt identifiziert und noch unmittelbar während der laufenden Intervention behandelt werden. Allerdings ist das Risiko, während der Thrombektomie einen Thrombus in einer DSA-Sequenz zu übersehen, aus verschiedenen Gründen erhöht: Die von manchen Thromben verursachten Perfusionsstörungen sind nur schwer zu erkennen, etwa da sie in der 2D-Projektionsansicht der DSA-Sequenzbilder von anderen stark kontrastierten cerebralen Gefäßen überdeckt werden. Zudem sind die Neuroradiologen potentiell vorwiegend auf den Bildbereich um den Hauptthrombus fixiert. Verschleppte, distal gelegene intracerebral-arterielle Emboli im Randbereich des Bildes können daher leicht übersehen und erst postinterventionell als scheinbar neu aufgetretene Thromben detektiert werden. Ein anschauliches Beispiel für einen solchen Patientenfall, bei dem es während der Thrombektomie im Zuge einer Thrombusfragmentation zu einer Embolie kam, die aber übersehen wurde, zeigt Abbildung 4.

1 EINLEITUNG

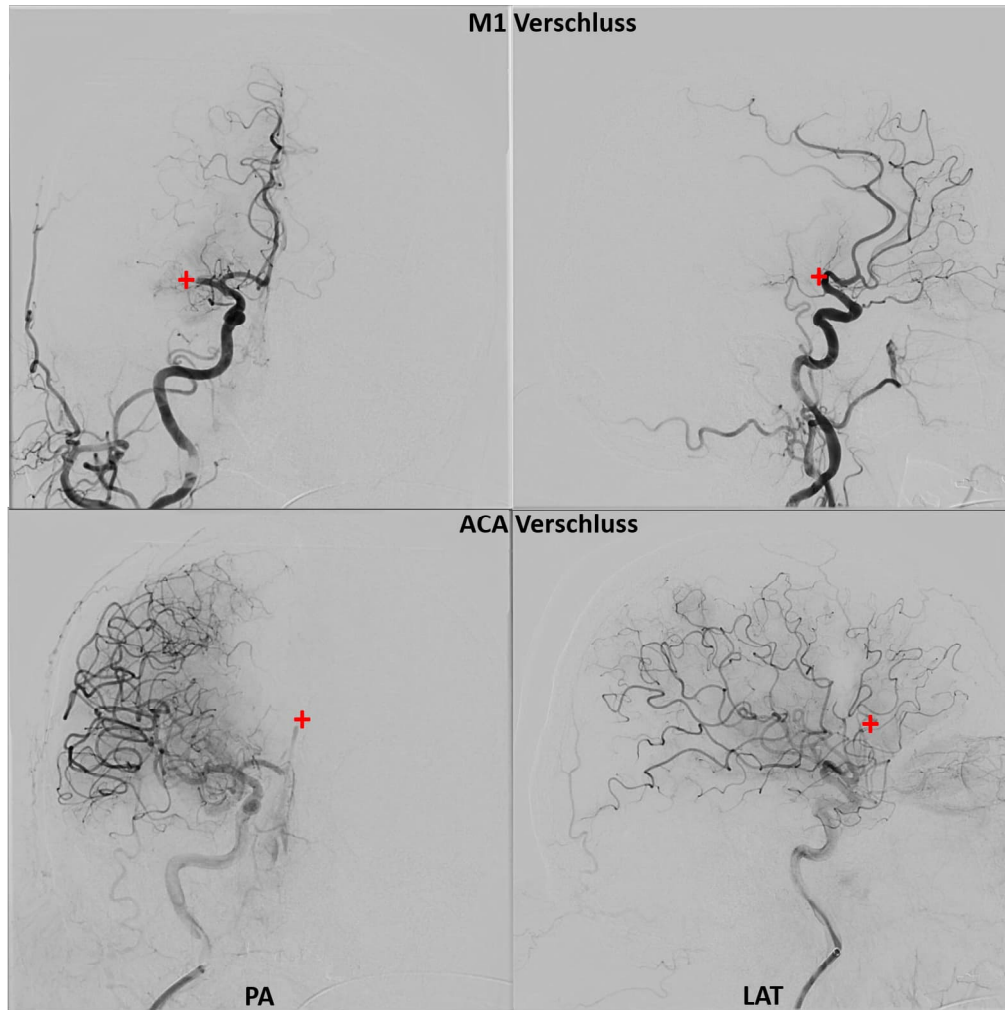


Abbildung 4: Anschauliches Beispiel für einen übersehenen Embolus während einer Thrombektomie: Der initiale Thrombus (markiert mit einem roten +) im M1-Segment der Arteria cerebri media (ACM) wurde erfolgreich geborgen, aber ein losgelöstes Thrombusfragment verursachte eine Embolie (markiert mit einem roten +) in der Arteria cerebri anterior (ACA), die übersehen wurde. Abbildung entnommen aus *Mittmann, Braun et al. (2022)*.

Um das Eintrittsrisiko derartiger Vorkommnisse zu minimieren, bietet sich die Anwendung einer Software an, die die DSA-Sequenzen auf das Vorhandensein von Gefäßverschlüssen hin überprüft und den Neuroradiologen während der Thrombektomie unmittelbar einen Warnhinweis gibt, falls Thromben bzw. Emboli in einer DSA-Sequenz identifiziert wurden. Damit können potentiell nicht erkannte Gefäßverschlüsse noch während der Thrombektomie identifiziert, direkt behandelt und die Genesungsaussichten der Patienten verbessert werden.

Eine weitere Möglichkeit, die Rate an erfolgreich durchgeführten Thrombektomien zu steigern, kann sich durch die Nutzung topografischer 3D-Anatomie- und Gewebeinformationen ergeben, die sich aus den üblicherweise präinterventionell erstellten nativen Computertomographie-(CT-) oder CT-Angiographie-(CTA-)Aufnahmen extrahieren lassen. Denn aktuell stehen den Neuroradiologen nur Fluoroskopie- und DSA-Sequenzaufnahmen als verwendbares Bildmaterial im Operationssaal während der Thrombektomie zur Verfügung. Für die korrekte Führung der Bergungsinstrumente und zur Sondierung schwieriger Gefäßabschnitte wie etwa der Carotisbifurkation ist daher eine Vielzahl an Fluoroskopieaufnahmen notwendig, bei denen zum Teil auch Kontrastmittel in das Gefäßsystem injiziert wird, um den Gefäßverlauf im Fluoroskopiebild zu visualisieren. Thrombektomiepatienten, aber auch die behandelnden Neuroradiologen sind daher einer hohen Strahlendosis ausgesetzt, die sich in einem entsprechend hohen *Dosisflächenprodukt* (DFP) widerspiegelt. Es beträgt den Literaturangaben zufolge für Thrombektomiepatienten durchschnittlich $113,7 \text{ Gy cm}^2$ bei einem Interquartilsabstand (IQA) von $68,9 - 181,7 \text{ Gy cm}^2$ (Weyland et al. 2020). Die Kontrastmittelgaben sind insbesondere für Patienten mit Niereninsuffizienz als kritisch zu betrachten (Latus et al. 2020).

Die Gefäßanatomie im Kopf- und Halsbereich ist aus der präinterventionell durchgeführten CTA-Aufnahme aber bereits bekannt. Die hiermit verfügbare Information zum anatomischen Gefäßverlauf kann dazu dienen, die Strahlenexposition und die Kontrastmittelgaben für die Patienten zu reduzieren, indem diese Information aus der CTA-Aufnahme durch die Anwendung von Segmentierungstechniken extrahiert und dann in Form eines 3D-Modells zum Fluoroskopiebild eingeblendet wird. Man bezeichnet diesen Vorgang der Bildfusionierung auch als *Registrierung* (Alam et al. 2018; Ferrante und Paragios 2017; Fitzpatrick et al. 2000). Eine zusätzliche Hilfestellung kann in dem Zusammenhang auch die räumliche Lokalisation

1 EINLEITUNG

bzw. das *Tracking* der Bergungsinstrumente bieten (Birkfellner et al. 2008, S. 23f.). Durch das *Tracking* kann die Bestimmung der aktuellen Position der Bergungsinstrumente im cerebrovaskulären Gefäßbaum während der Thrombektomie ermöglicht werden. Darüber hinaus lässt sich aus der CTA-Aufnahme auch die genaue Position eines Thrombus im cerebrovaskulären Gefäßbaum ermitteln und die verbleibende Distanz zwischen dem Thrombus und den räumlich lokalisierten Bergungsinstrumenten berechnen. Basierend auf dieser Information kann den Neuroradiologen angezeigt werden, wie weit sie die Bergungsinstrumente intraarteriell noch verschieben müssen, um etwa mit dem Stentretreiver das distale Ende des Thrombus zu erreichen. Dies kann die Platzierung des Stentretreivers im Thrombus verbessern und die Erfolgsaussichten der Thrombusbergung erhöhen.

Für andere klinische Anwendungen wie etwa die katheterbasierte Aortenklappenimplantation, die ultraschallgestützte Punktion von abdominalen Läsionen oder die Polypektomie bei einer Koloskopie wurden bereits Methoden untersucht und kommerzielle Systeme entwickelt, die den Arzt bei der Instrumentenführung unterstützen können (Erbelding et al. 2017; Krücker et al. 2007; Lang et al. 2012; Matl et al. 2017; Oda et al. 2017; Sra et al. 2007; Vernikouskaya et al. 2021; Vernikouskaya et al. 2018a; J. Wang et al. 2020). *Vernikouskaya et al.* extrahierten z.B. für eine katheterbasierte Aortenklappenimplantation den 3D-Aortengefäßbaum aus der präinterventionellen CTA-Aufnahme und registrierten ihn zu interventionellen Fluoroskopiebildern (*Vernikouskaya et al.* 2018a). Durch die zusätzliche Informationseinblendung konnte in ihrer Pilotstudie die Strahlenexposition der Patienten um ca. 20% im Vergleich zur herkömmlichen, rein fluoroskopiebasierten Katheternavigationsmethode reduziert werden (*Vernikouskaya et al.* 2018a). Für die Punktion abdominaler Läsionen registrierten *Krücker et al.* CT- und Ultraschall-Bilder und blendeten zur fusionierten Bildszene zusätzlich die Position der Punktionsnadel ein, um die Navigation des OP-Instruments zum Punktionsziel zu erleichtern (*Krücker et al.* 2007). Kommerzielle Systeme, die in vergleichbaren Anwendungsfällen bereits in der Klinik angewendet werden, sind etwa das *PercuNav*-System (Philips International B.V., Amsterdam, NH, Niederlande), das *Virtual-Navigator*-System (Esaote S.p.A., Genua, GE, Italien) und das *bkFusion*-System (BK Medical Holding Company Inc., Peabody, MA, USA) (Caldwell et al. 2019; Crocetti et al. 2008; Han et al. 2021). Darüber hinaus wurde von *Oda et al.* ein Instrumentenführungssystem zum Einsatz bei einer Koloskopie entwickelt (*Oda et al.* 2017). Hierfür

statteten sie ein Koloskop mit zusätzlicher Sensorik aus, die es ermöglichte, die räumliche Lage und Position des Koloskops im Darm zu bestimmen und die Navigation des Koloskops zu Darmpolypen dadurch potentiell zu erleichtern.

Derartige vielversprechende Anwendungen und Systeme kamen bisher nur in sehr begrenztem Umfang bei cerebrovaskulären Interventionen zum Einsatz (Almasi et al. 2018; Mitrović et al. 2015; Takemura et al. 2008; Zhang et al. 2017). *Zhang et al.* fusionierten z.B. im Rahmen einer Registrierungsanwendung präinterventionelle CTA-Aufnahmen mit interventionellen 3D-DSA-Aufnahmen und reduzierten auf diese Weise die Strahlenexposition der Patienten und die Kontrastmittelgaben bei neurovaskulären Interventionen erheblich (Zhang et al. 2017). Einen vergleichbaren Ansatz wählten auch *Mitrović et al.*, die eine auf cerebrovaskuläre Interventionen spezialisierte Registrierungsmethode zur Fusion von 3D-Strukturen der CTA-Aufnahme zu 2D-Fluoroskopiebildern entwickelten (Mitrović et al. 2015). *Almasi et al.* stellten hingegen eine robuste Methode zur Registrierung vaskulärer Strukturen vor (Almasi et al. 2018), die z.B. bei der Verlaufskontrolle cerebrovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden kann. Und *Takemura et al.* entwickelten eine bildbasierte Methode zur automatischen Lokalisation von Mikrokathetern in Fluoroskopiebildern mit einer resultierenden Lokalisationsungenauigkeit von $0,28 \pm 0,26$ mm (Takemura et al. 2008). Allerdings ist anzumerken, dass die Fusion der Bilddaten mit den Trackingpositionsdaten räumlich lokalisierter Bergungsinstrumente kein Bestandteil der eben genannten Studien war.

Auch zur softwarebasierten DSA-Sequenzanalyse von Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall wurde nur wenig publiziert (Nielsen et al. 2019; Nielsen et al. 2020; Schuldhaus et al. 2011; Su et al. 2021). Die Autoren der eben genannten Studien verfolgten primär aber nicht das Ziel, Thromben in DSA-Sequenzen zu identifizieren, sondern sie führten entweder eine Klassifikation des Reperforationsgrades der cerebrovaskulären Gefäße nach der Thrombektomie durch oder unterteilten die DSA-Sequenz automatisiert in die sog. „Maskenphase“, „arterielle Phase“, „Parenchymphase“ und „venöse Phase“ (Schuldhaus et al. 2011; Su et al. 2021). Die Identifikation von Thromben in DSA-Sequenzen bzw. die automatische Unterscheidung zwischen thrombenfreien und nicht-thrombenfreien Sequenzen bleibt daher eine bisher wenig erforschte Fragestellung.

1 EINLEITUNG

1.2 ZIELSTELLUNG

Die vorliegende Arbeit verfolgt primär das Ziel, computergestützte Assistenzmethoden für die Thrombektomie zu entwickeln und zu evaluieren. Auf Grundlage realer Patientendaten soll hierfür in einem Teil dieser Arbeit retrospektiv untersucht werden, wie zuverlässig es gelingt, thrombenfreie und nicht-thrombenfreie DSA-Sequenzen automatisiert mit Hilfe einer hierfür geeigneten, selbst entwickelten Methode voneinander zu unterscheiden. Von Interesse ist dabei insbesondere der *Matthews-Korrelationskoeffizient* (MCC) (Chicco und Jurman 2020) und die *Area-Under-the-Curve* (AUC), mit der die **Klassifikation der DSA-Sequenzen** gelingt. Ziel dieser Entwicklung ist es, durch die Anwendung der Klassifikationsmethode das Risiko zu minimieren, neue Thrombosierungen oder neue Embolien während der Thrombektomie zu übersehen.

Als ein weiterer Bestandteil dieser Arbeit soll die kontinuierliche Positionierung eines Bergungsinstruments in Relation zum cerebrovasculären Gefäßbaum dargestellt werden. Durch die Visualisierung der Bergungsinstrumentenposition bei der Gefäßsondierung ist zu hoffen, dass die üblicherweise benötigten Fluoroskopieaufnahmen und Kontrastmittelgaben potentiell eingespart werden können und den Neuroradiologen die intraarterielle Navigation der Bergungsinstrumente erleichtert wird. Realisiert werden soll diese Aufgabe mit einer rigiden Registrierungsmethode in Kombination mit der räumlichen Lokalisation bzw. dem *Tracking* des Bergungsinstruments. Da es sich bei dieser **trackingbasierten Registrierungsmethode** um eine Neuentwicklung handelt, die im Anfangsstadium noch nicht *in vivo* an realen Thrombektomiepatienten erprobt werden kann, soll als vorbereitender Schritt zunächst ein geeignetes **Gefäßphantom** entwickelt werden, das *in vitro* eine möglichst realitätsgetreue Simulation der Thrombektomieintervention und die Durchführung der **Registrierungsanwendung** erlaubt. Im Rahmen einer ***in-vitro*-Benutzerstudie** soll abschließend am Gefäßphantom evaluiert werden, mit welcher Genauigkeit ein Bergungsinstrument an vordefinierten Stellen des cerebrovasculären Gefäßbaums mit der trackingbasierten Registrierungsmethode positioniert werden kann, ohne dabei Fluoroskopieaufnahmen zu nutzen.

1.3 METHODIK

Um die oben formulierte Zielstellung besser in den klinischen Kontext der Thrombektomie einordnen zu können, wurde mit den Neuroradiologen der Stroke-Unit des Bezirkskrankenhauses Günzburg, das als kooperierende Klinik für dieses Forschungsprojekt zur Verfügung stand und an die Uniklinik Ulm angegliedert ist, zunächst eine vertiefende Analyse der klinischen Arbeitsabläufe bei einer Thrombektomie durchgeführt (Kapitel 2.3). Die Analyse bekräftigte den potentiellen Nutzen für die Neuroradiologen, den die geplanten computergestützten Assistenzmethoden für die Thrombektomie bieten können. Darauf aufbauend erfolgte unter enger ärztlicher Abstimmung die Entwicklung der DSA-Sequenz-Klassifikationsmethode, die Konzeption und Konstruktion eines naturgetreuen Gefäßphantoms, die Realisierung der trackingbasierten Registrierungsmethode zur Anzeige der Bergungsinstrumentenposition in Relation zum Gefäßbaum und die Durchführung der *in-vitro*-Benutzerstudie. Die wesentlichen wissenschaftlichen Beiträge dieser Arbeit lassen sich in drei Themenbereiche kategorisieren:

Klassifikation von DSA-Sequenzen DSA-Sequenzen stellen eine Abfolge zeitlich aufeinanderfolgender 2D-Bilder unterschiedlicher Bildanzahl dar, äquivalent zu einem Video variabler Videolänge. In der Vergangenheit haben insbesondere Methoden, die auf maschinellem Lernen (ML) basieren, bei der Analyse medizinischer Bilddaten zu vielversprechenden Klassifikations- und Detektionsergebnissen geführt (Lundervold und Lundervold 2019; Yamashita et al. 2018). Daher wurde für das vorliegende Videoklassifikationsproblem ein Deep-Learning-basierter Ansatz gewählt. Zur Analyse der DSA-Sequenz in ihrem zeitlichen Verlauf kamen neuronale Netzwerkarchitekturen mit einer Long-Short-Term-Memory-(LSTM-)Eigenschaft (Hochreiter und Schmidhuber 1997) zum Einsatz sowie deren modernere Varianten, die Gated-Recurrent-Unit-(GRU-)Netzwerke (Cho et al. 2014), die beide in der Lage sind, zeitliche Zusammenhänge zwischen den Einzelbildern der Videosequenz herzustellen. Um die Menge an Eingangsdaten für das LSTM- oder GRU-Netzwerk zu reduzieren, wurde als Backbone ein *Convolutional-Neural-Network* (CNN) wie etwa das ResNet (He et al. 2016) oder das Efficient-Net (Tan und Le 2019) als Merkmalsextraktor vorgeschaltet (Abb. 5). Von besonderem Interesse war hierbei, welche Kombination aus CNN und LSTM oder GRU die beste Klassifikationsleistung lieferte (Kapitel 4).

1 EINLEITUNG

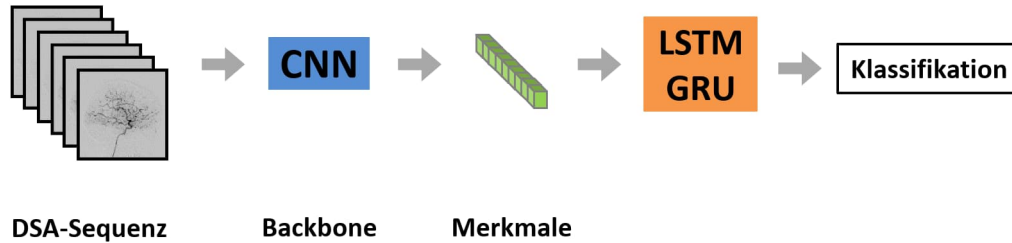


Abbildung 5: Schematisches Vorgehen bei der Thrombus-Ja-Nein-Klassifikation einer DSA-Sequenz mit Hilfe neuronaler Netzwerke. Ein CNN wie das ResNet oder EfficientNet wurde als Merkmalsextraktor verwendet. Die extrahierten Merkmale dienen als Input für das LSTM- oder GRU-Netzwerk, das das Klassifikationsergebnis ausgibt.

Gefäßphantom Da die geplante Registrierungsmethode im Anfangsstadium ihrer Entwicklung noch nicht *in vivo* angewendet werden konnte, musste zunächst ein *in-vitro*-Gefäßphantom konzipiert und konstruiert werden, das eine realistische Simulation der Thrombektomieintervention erlaubt. Für eine anatomisch möglichst naturgetreue Nachbildung der cerebrovaskulären Gefäße diente ein frei verfügbarer CTA-Datensatz (Goren et al. 2017) eines Schlaganfallpatienten des University College London Hospitals als Basis. Nach der Segmentierung der für die Thrombektomie relevanten cerebrovaskulären Gefäße und der digitalen Nachbearbeitung der Segmentierung erfolgte der 3D-Druck des Gefäßmodells. Es wurde zusätzlich um zu- und ableitende Schläuche ergänzt, um die für die Thrombektomie üblichen Abstandsverhältnisse vom Punktionsort der Leistenarterie bis zu den cerebrovaskulären Gefäßen nachzubilden (Stevanovic et al. 2021). Darüber hinaus erfolgte der Anschluss einer Pumpe an das Gefäßphantom, um eine Flüssigkeitsperfusion in den cerebrovaskulären Gefäßen des Phantoms simulieren zu können. Das fertige Gefäßphantom wurde anschließend qualitativ durch Neuroradiologen hinsichtlich seiner Eignung zur Simulation von Thrombektomieinterventionen evaluiert (Kapitel 5).

Registrierungsanwendung / *in-vitro*-Benutzerstudie Zur Anzeige der Bergungsinstrumentenposition in Relation zum 3D-Gefäßbaummodell wurde das Instrument räumlich durch ein elektromagnetisches Trackingsystem lokalisiert und seine Position mit Hilfe eines rigiden, fiducialmarkerbasierten Ansatzes zum 3D-Modell registriert. Um die Lokalisationsungenauigkeit bzw. den Trackingfehler des elektromagnetischen Trackingsystems in der

klinischen Patientenumgebung zu quantifizieren, wurden systematische Messungen entsprechend dem Hummel-Messprotokoll (Hummel et al. 2005) in der Klinik durchgeführt und mit Referenzwerten aus Labormessungen verglichen. Als mögliche Störeinflüsse auf das elektromagnetische Tracking erwiesen sich dabei insbesondere die Patientenliege und die Detektorschirme des Fluoroskopiergeräts. Die quantitative Evaluation der gesamten Registrierungsmethode erfolgte am Gefäßphantom im Rahmen einer *in-vitro*-Benutzerstudie in klinischer Umgebung unter Beteiligung von zwei erfahrenen Neuroradiologen. Gegenstand der vergleichenden Studie war die Frage, mit welcher Genauigkeit ein Bergungsinstrument an vordefinierten Sondierungszielen des cerebrovasculären Gefäßbaums zum einen konventionell, zum anderen rein registrierungsgestützt positioniert werden kann. Bei der konventionellen Methode kamen Fluoroskopieaufnahmen zum Einsatz, während für die registrierungsgestützte Navigationsmethode ausschließlich die visuelle Einblendung der Instrumentenposition zum 3D-Gefäßbaum als Hilfsmittel zur Verfügung stand (Abb. 6). Für jedes Sondierungsziel wurde nach der Platzierung des Bergungsinstruments eine Fluoroskopiekontrollaufnahme von der Szene erstellt, in der die Distanz zwischen dem Bergungsinstrument und dem Sondierungsziel bestimmt werden konnte (Kapitel 6).

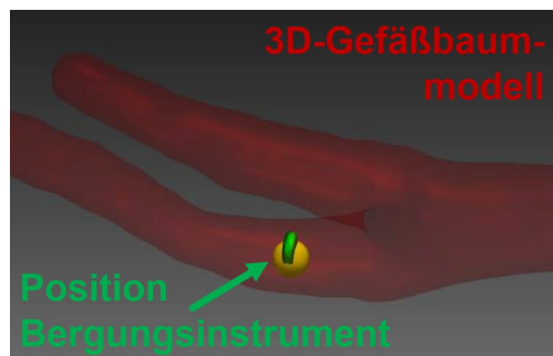


Abbildung 6: Registrierungsansicht mit dem 3D-Gefäßbaummodell und der in Relation hierzu eingeblendeten Position des räumlich lokalisierten Bergungsinstruments. Bei dem gelb dargestellten, kugelförmigen Objekt handelt es sich um eines der vordefinierten Sondierungsziele aus der Benutzerstudie.

Für das Verständnis der vorliegenden Arbeit sind Kenntnisse über die anatomischen Strukturen der cerebrovaskulären Gefäße (Kapitel 2.1) und zur klinischen Bewertung des Schlaganfalls relevant (Kapitel 2.2). Darüber hinaus ist aber insbesondere auch das Wissen um die Vorgänge bei der Thrombektomieintervention von zentraler Bedeutung (Kapitel 2.3).

2.1 ANATOMIE DER CEREBROVASKULÄREN GEFÄSSE

Die Blut- und Nährstoffversorgung des Gehirns erfolgt durch vier zuleitende Hauptarterien, den 2 Aa. vertebrales und den 2 Aa. carotides communes. Die Vertebralarterien versorgen den sog. *hinteren Hirnkreislauf* und die Aa. carotides communes den sog. *vorderen Hirnkreislauf* mit Blut (Abb. 7). Oberhalb der Medulla oblongata auf Höhe der Pons vereinigen sich die Aa. vertebrales zur Arteria basilaris (AB), die sich in ihrem weiteren Verlauf in die linke und rechte Arteria cerebri posterior (ACP) aufteilt. Sie sind für die Blutversorgung des hinteren Bereichs beider Gehirnhemisphären zuständig (Faller et al. 2012, S. 564, 580f.).

Die Aa. carotides communes teilen sich jeweils beidseitig in die Arteria carotis interna (ACI) und die Arteria carotis externa (ACE) auf. Die ACE versorgt die Gewebe- und Hautbereiche an der Außenseite des Schädelsknochens (Faller et al. 2012, S. 237), während die linke und rechte ACI den mittleren und vorderen Bereich beider Gehirnhemisphären mit Blut versorgen (Faller et al. 2012, S. 580f.). An der in DSA-Aufnahmen T-förmig abgebildeten und daher als *Carotis-T-Gabel* (Klötzsch und Röther 2020, S. 833) bezeichneten Aufteilung der ACI zweigt sich die ACI in die Arteria cerebri media (ACM) und die Arteria cerebri anterior (ACA) auf. Die ACM und die ACA sind für die Blutversorgung der mittleren, seitlichen und vorderen Bereiche beider Gehirnhemisphären zuständig, wobei die ACM im Vergleich zur ACP und ACA die größte Arterie ist und zu ca. 80% der Gesamtblutversorgung des Gehirns beiträgt (Klötzsch und Röther 2020, S. 833). In ihrem weiteren Verlauf teilt sich die ACM in mehrere Nebenäste auf, die entsprechend ihrem Abzweigungsgrad in die Segmente M1 - M4 unterteilt werden (Gibo et al. 1981).

Wie in Abbildung 7 ferner dargestellt ist, sind die ACP, die ACM

2.1 Anatomie der cerebrovaskulären Gefäße

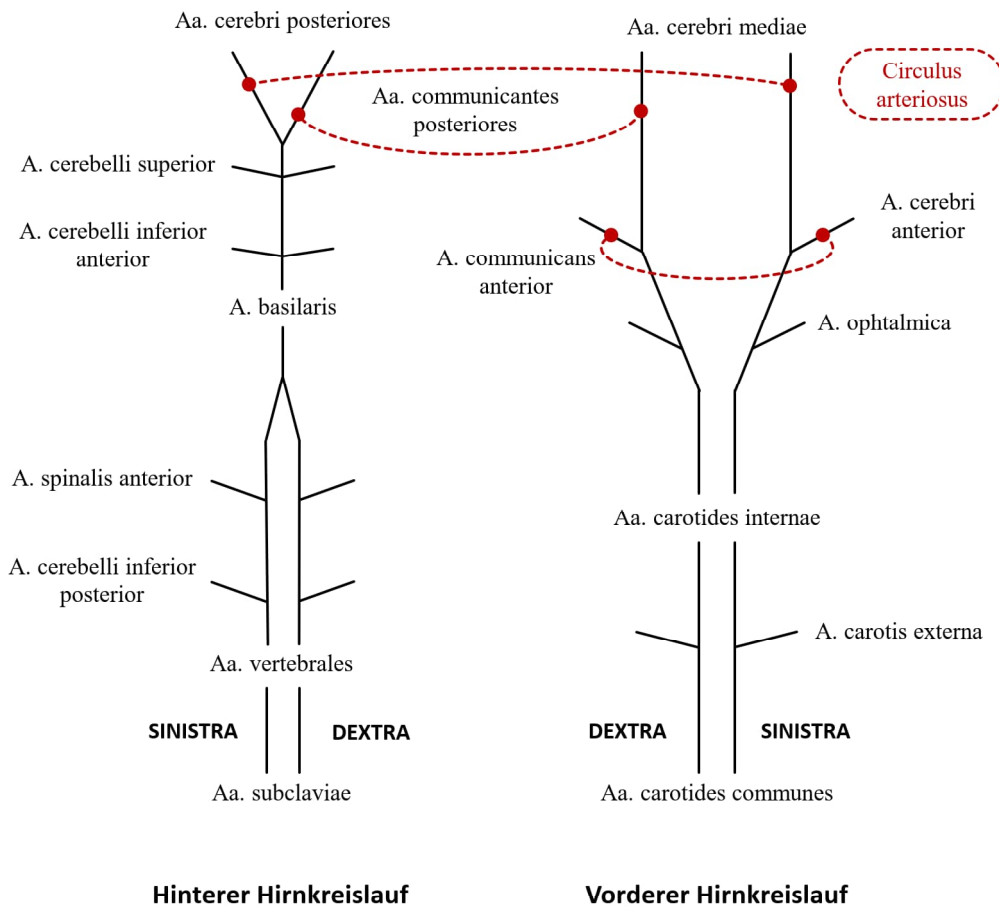


Abbildung 7: Gefäßschema wichtiger cerebrovaskulärer Arterien des vorderen und hinteren Hirnkreislaufs. Arterien, die gleichermaßen auf der rechten wie auch auf der linken Körperseite des Hirnkreislaufs von den Hauptarterien abzweigen, sind vereinfacht nur einmal beschriftet. Beispiel: Arteria carotis externa statt Arteria carotis externa dextra | Arteria carotis externa sinistra. Anatomieinformationen entnommen aus *Faller et al.* (2012).

2 MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN

und die ACA beidseitig über die Aa. communicantes posteriores und die Arteria communicans anterior miteinander zum sog. Circulus arteriosus verbunden. Im Optimalfall kann durch diese Kollateralverbindung beim Auftreten eines Thrombus in der linken bzw. rechten ACI oder Arteria vertebralis (AV) die Blutversorgung der distal vom Thrombus gelegenen Gefäßbereiche aufrechterhalten und die Prognose und die Überlebenschancen der Schlaganfallpatienten verbessert werden (Faller et al. 2012, S. 581).

Theoretisch können in allen cerebrovaskulären Arterien Thromben auftreten. Am häufigsten betroffen ist aber das Mediastromgebiet (Klötzsch und Röther 2020, S. 833). Besonders kritisch sind Thromben im Bereich der Carotis-T-Gabel, die sowohl die Kollateralversorgung über den Circulus arteriosus unterbrechen als auch die Durchblutung des zugehörigen Mediastromgebiets stoppen. Derartige Thromben verursachen häufig schwere und große Hirninfarkte in den betroffenen minderperfundierte Gehirnereichen mit entsprechend schlechten Genesungsaussichten für die Patienten (Klötzsch und Röther 2020, S. 831).

2.2 KLINISCHE BEWERTUNG DES SCHLAGANFALLS

Bei der klinischen Bewertung des ischämischen Schlaganfalls und seiner differenzialdiagnostisch feststellbaren Auswirkungen auf die Patienten kommen diverse Klassifikationssysteme zum Einsatz. Gebräuchlich sind u.a. die *Glasgow-Koma-Skala* (GKS), die *National-Institute-of-Health-Stroke-Skala* (NIHSS), die *modifizierte Rankin-Skala* (mRS), der *Barthel-Index* (BI), die *Thrombolysis-in-cerebral-infarction-*(TICI-)Klassifikation oder der *Alberta-stroke-programme-early-CT-*(ASPECT-)Score (Barber et al. 2000; Brott et al. 1989; Higashida et al. 2003; Mahoney und Barthel 1965; Teasdale und Jennett 1974; van Swieten et al. 1988). Sie verhelfen dazu, auf Basis wissenschaftlich anerkannter Kriterien die akuten, funktionalen oder auch langfristigen Auswirkungen des Schlaganfalls in Bezug auf die Patientengesundheit zu bewerten. Dadurch bieten sie die Möglichkeit, die Schlaganfallfolgen statistisch zu erfassen, verschiedene Schlaganfalltherapieformen untereinander hinsichtlich der Auswirkungen auf die Patientengesundheit zu vergleichen und Langzeitprognosen für die Überlebenschancen oder die motorischen bzw. sensorischen Körperfunktionen zu geben. Einen Überblick über gebräuchliche Klassifikationssysteme geben die nachfolgenden Kapitel.

2.2 Klinische Bewertung des Schlaganfalls

Glascow-Koma-Skala (GKS) Die GKS wird zur Bewertung von Bewusstseinsstörungen und Komazuständen verwendet, wobei 13 Schweregrade unterschieden werden (Reith et al. 2017; Teasdale und Jennett 1974). Die Skala beginnt beim Wert 3, dem schlechtesten Wert, und endet beim Wert 15, dem besten Wert auf der GKS. Zur Ermittlung des GKS-Wertes werden die drei Verhaltensmerkmale „Öffnen der Augen“, die „sprachliche Ausdrucksweise“ und das „motorische Verhalten“ (Teasdale und Jennett 1974) überprüft, die Ausprägung des jeweiligen Merkmals einzeln bewertet und die vergebenen Werte anschließend aufsummiert. Die schlechteste zu vergebende Punktzahl für jede Kategorie ist die 1. Je niedriger der GKS-Wert ausfällt, desto schwerwiegender sind die Funktionen des Gehirns zum Zeitpunkt der GKS-Ermittlung beeinträchtigt und desto höher ist das Perfusionsdefizit des Gehirngewebes bei Schlaganfallpatienten anzunehmen.

National-Institute-of-Health-Stroke-Skala (NIHSS) Die NIHSS bewertet die durch einen Schlaganfall verursachten, unmittelbar feststellbaren neurologischen Defizite basierend auf der Überprüfung von verschiedenen Verhaltensaspekten wie etwa der sprachlichen Ausdrucksweise, der motorischen Fähigkeiten, der sensorischen Empfindsamkeit und der Gesichtsmimik (Brott et al. 1989; Goldstein und Samsa 1997; Spilker et al. 1997). Für jeden überprüften Aspekt werden Punkte zwischen 0 und maximal 4 vergeben, die anschließend aufsummiert werden. Der Wert 0 wird vergeben, wenn keine Auffälligkeiten in Bezug auf den überprüften Aspekt feststellbar sind. Für manche Verhaltensaspekte ist die maximal vergebbare Punktzahl auf 2 oder 3 begrenzt, z.B. für die sensorische Empfindsamkeit (max. Wert: 2) oder die sprachliche Ausdrucksweise (max. Wert: 3). Die Skala beginnt beim Wert 0, dem besten Wert, und endet beim Wert 42, dem schlechtesten Wert auf der NIHSS (Spilker et al. 1997). Je höher der NIHSS-Wert ausfällt, desto schwerwiegender sind die Funktionen des Gehirns zum Zeitpunkt der NIHSS-Ermittlung beeinträchtigt und desto schwerwiegender fallen die Auswirkungen des Schlaganfalls aus.

modifizierte Rankin-Skala (mRS) Die mRS bewertet die kurz- und langfristigen körperlichen Folgen nach einem Schlaganfall mit Hilfe einer 6-stufigen Skala mit dem Minimalwert 0 und dem Maximalwert 5 (van Swieten et al. 1988). Sind bei Schlaganfallpatienten keinerlei verbleibende Schlaganfallsymptome bzw. motorische oder sensorische Funktionseinschränkungen

2 MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN

feststellbar, wird der Wert 0 auf der mRS vergeben. Bei ausgeprägten motorischen, sensorischen und geistigen Funktionseinschränkungen, die zur Pflegebedürftigkeit der Patienten führen, wird der Wert 5 auf der mRS erteilt (van Swieten et al. 1988).

Barthel-Index (BI) Ebenso wie der mRS bewertet auch der BI die körperlichen kurz- und langfristigen Schlaganfallfolgen. Die Bewertung erfolgt allerdings in Bezug auf die selbst- bzw. nichtselbstständige Bewältigung alltäglicher Handlungen wie etwa Gehen, Treppensteigen, Essen, Waschen oder Anziehen/Ausziehen von Kleidern (Granger et al. 1979; Mahoney und Barthel 1965). Zu jeder der 10 überprüften Alltagshandlungen wird eine Punktzahl von 0 bis 10 vergeben. Die Punktzahlen aller Kategorien werden anschließend aufsummiert. Je mehr der BI-Wert von Schlaganfallpatienten vom Maximalwert 100 nach unten hin abweicht, desto hilfsbedürftiger sind die Patienten im alltäglichen Leben (Mahoney und Barthel 1965).

Thrombolysis-in-cerebral-infarction-(TICI-)Klassifikation Bei der TICI-Klassifikation (Higashida et al. 2003) erfolgt wie auch bei ihren Varianten, der mTICI- (Almekhlafi et al. 2014) bzw. der eTICI-Klassifikation (Liebeskind et al. 2019), eine Bewertung der nach einer endovaskulären Therapie erzielten Reperfusion der distal vom Thrombus gelegenen arteriellen Gefäßbereiche in die Klassen 0 | 1 | 2a | 2b | 2c (nur mTICI, eTICI) | 3. Ausschlaggebend für die TICI-Klassifikation ist die Bewertung der DSA-Sequenz-Übersichtsaufnahme am Ende der Thrombektomieintervention (Abb. 8). Ist keine Reperfusion des betroffenen Gefäßbereichs erkennbar, entspricht dies einem TICI-Wert von 0. Der Maximalwert, ein TICI-Wert von 3, wird bei einer vollständigen, einwandfreien Reperfusion vergeben (Higashida et al. 2003).

Alberta-stroke-programme-early-CT-(ASPECT-)Score Der ASPECT-Score bewertet die im nativ CT erkennbaren Frühzeichen ischämischer Hirngewebeveränderungen bei Schlaganfällen, die den vorderen Hirnkreislauf betreffen (Barber et al. 2000). Zur Ermittlung des ASPECT-Scores wird das in der CT-Aufnahme mit Hilfe zweier axialer Standardansichten abgebildete Medialstromgebiet in 10 Regionen unterteilt. Regionen, die keine Frühzeichen ischämischer Gewebeveränderungen aufweisen, wird jeweils der Wert 1 zugewiesen, andernfalls der Wert 0. Anschließend werden die Werte aller 10 Regionen aufsummiert (Barber et al. 2000). Die Werte des ASPECT-Scores

liegen in einem Bereich zwischen 0 und 10. Bei einem Wert von 10 sind keine ischämischen Gewebeeränderungen im gesamten Mediastromgebiet nachweisbar, während bei einem Wert von 0 das ganze Mediastromgebiet von Ischämien betroffen ist (Barber et al. 2000).

2.3 DIE THROMBEKTOMIE

Um die Thrombektomieintervention besser in den klinischen Kontext einordnen zu können und mögliche Herausforderungen bei einzelnen interventionspezifischen Vorgängen zu identifizieren, erfolgte mit den Neuroradiologen der Stroke-Unit des Bezirkskrankenhauses Günzburg eine vertiefende Analyse der klinischen Arbeitsabläufe vor, während und nach einer Thrombektomie. Die resultierende Übersicht über die relevanten Prozessschritte ist Abbildung 8.

2.3.1 PROZESSBESCHREIBUNG

In dieser Prozessbeschreibung wird speziell auf die klinischen Abläufe der Günzburger Stroke-Unit eingegangen. Daher kann es sein, dass die beschriebenen Prozessschritte und verwendeten Instrumente von denen anderer Stroke-Units leicht abweichen. Im Allgemeinen entspricht das beschriebene Vorgehen aber den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinie zur Therapie des ischämischen Schlaganfalls (Powers et al. 2019; Ringleb et al. 2021).

Präinterventionell Beim Verdacht auf einen Schlaganfall werden CT-Nativ-, CTA- und CT-Perfusionsaufnahmen vom Kopf- und Nackenbereich erstellt. Sie dienen dem Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls als Kontraindikation der Thrombektomie und geben einen Überblick über die Position und Lage vorhandener Thromben im cerebrovaskulären Gefäßsystem. Für den hier beschriebenen Fall sei angenommen, es befinde sich ein Thrombus im M1-Segment der ACM.

2 MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN

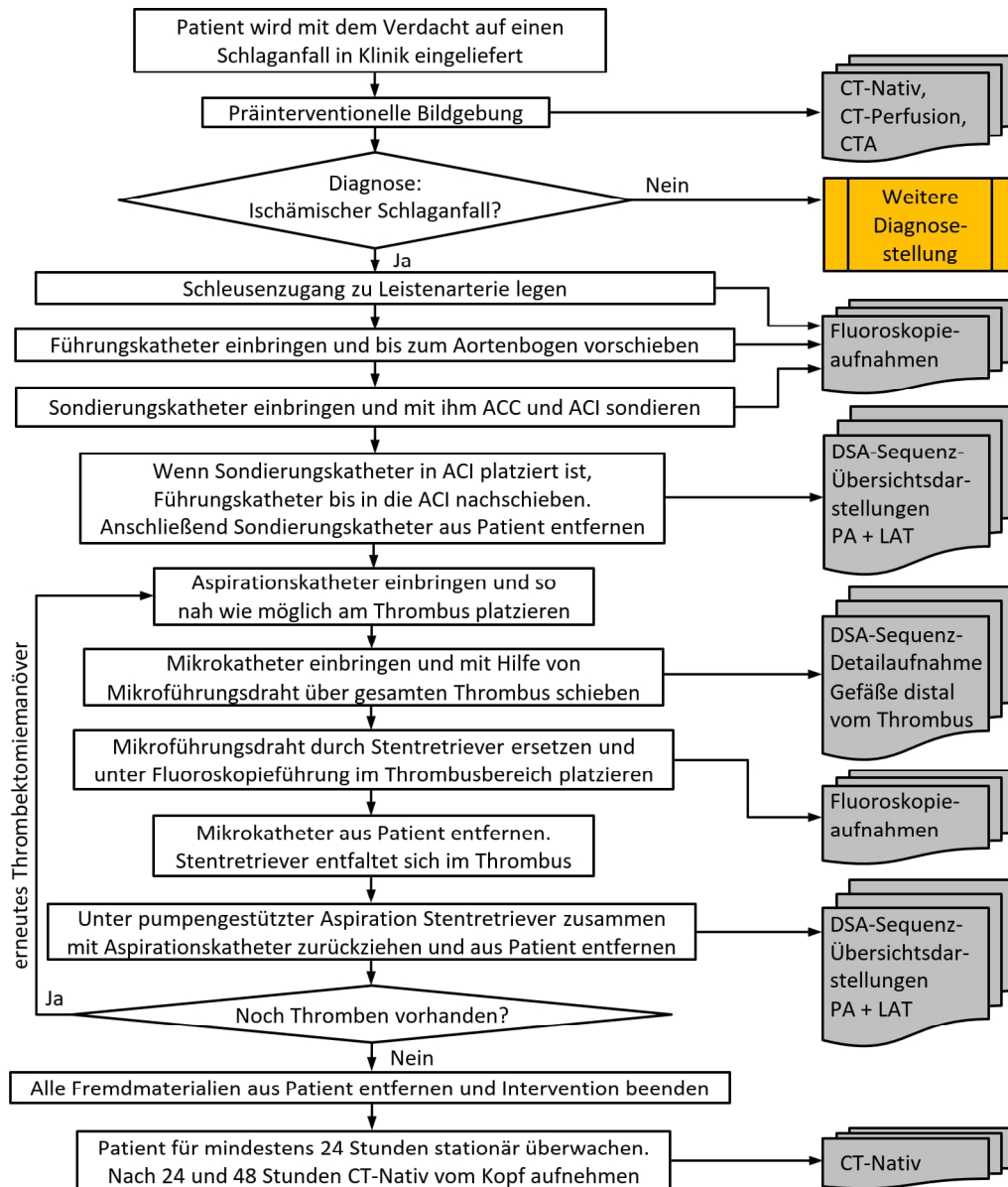


Abbildung 8: Relevante Prozessschritte im Zusammenhang mit einer Thrombektomieintervention. Die für das Vorschieben der Katheter zusätzlich eingebrachten Führungskatheter wurden in den Prozessschritten nicht explizit erwähnt. Bei den DSA-Sequenz-Übersichtsdarstellungen wird der gesamte Gehirnbereich in der DSA-Aufnahme dargestellt. Üblicherweise erfolgt die Bildaufnahme dabei von 2 Ansichten, der posterior-anteroren (PA-) und der lateralen (LAT-)Ansicht (vgl. Abb. 2). Die *Detailaufnahmen* bilden hingegen einen vergrößert dargestellten Ausschnitt des betroffenen Gehirnbereichs ab. Abkürzungshinweis: ACC = Arteria carotis communis; ACI = Arteria carotis interna.

Thrombektomieintervention In der Stroke-Unit des Bezirkskrankenhauses Günzburg wird üblicherweise die von den Neuroradiologen sog. Teleskoptechnik angewendet, die in der Literatur auch als *SAVE-Technik*² bezeichnet wird (Maus et al. 2019). Einem Teleskop ähnlich werden dabei nacheinander immer feiner werdende, aufeinander abgestimmte Katheter wie der Führungskatheter, der Sondierungskatheter oder der Aspirationskatheter in das arterielle Gefäßsystem des Patienten eingebracht und intraarteriell immer weiter vorgeschoben, bis der Thrombus schließlich mit Hilfe des sehr feinen Mikrokatheters endovaskulär erreicht wird. Das Vorschieben der Katheter in den Gefäßen erfolgt mit Hilfe von entsprechend geeigneten Führungsdrähten. In der Literatur findet man darüber hinaus den Hinweis, dass durch den Einsatz eines sog. Ballonkatheters während der Intervention das Risiko der Thrombusfragmentation minimiert werden kann (Powers et al. 2019; Schönfeld et al. 2020; Yoo und Tommy 2017).

Der Führungskatheter verbleibt während der gesamten Intervention im Patienten. Er wird zu Beginn der Intervention nur bis zum Aortenbogen vorgeschoben und erst nach der Sondierung der Arteria carotis communis (ACC) und der ACI mit Hilfe des Sondierungskatheters bis in die ACI nachgeschoben. Der Aspirationskatheter wird anschließend so nah wie möglich proximal am Thrombus platziert und der Mikrokatheter mit Hilfe eines Mikroführungsdrahts über den gesamten Thrombus geschoben (Abb. 1 und 8). Der Mikroführungsdraht wird nun durch einen Stentretreiver ersetzt, der unter Fluoroskopieführung im Thrombus platziert wird. Nachdem der Mikrokatheter zurückgezogen wurde und sich der Stentretreiver im Thrombus-Bereich entfalten konnte (Abb. 1, S. 13), wird der Stentretreiver nach kurzer Einwirkzeit zusammen mit dem Aspirationskatheter unter pumpengestützter Aspiration zurückgezogen und aus dem Patienten entfernt (Fiehler und Gerloff 2015). Über den Führungskatheter wird das nötige Kontrastmittel für eine DSA-Übersichtsaufnahme der Perfusionsverhältnisse in den cerebralen Gefäßen injiziert. Werden in der Kontroll-DSA-Aufnahme von den Neuroradiologen noch Thromben detektiert, wird ein weiteres Thrombektomieanövers durchgeführt (Abb. 8). Ansonsten werden alle Fremdmaterialien aus dem Patienten entfernt und die Thrombektomieintervention beendet. Alternativ zu dem hier beschriebenen Vorgehen besteht auch die Möglichkeit, die Thrombusbergung ohne Stentretreiver durchzuführen. In dem Fall wird der Aspirationskatheter bündig am proximalen Thrombusende platziert

² Aus dem Englischen: **S**tent retriever **A**ssisted **V**acuum-locked **E**xtraction.

2 MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN

und der Thrombus unter pumpengestützter Aspiration zusammen mit dem Aspirationskatheter aus dem Patienten entfernt (Berkefeld und Keil 2020).

Postinterventionell Der Patient wird für mindestens 24 Stunden stationär überwacht. 24 bzw. 48 Stunden nach der Intervention werden CT-Nativ-Aufnahmen vom Kopf durchgeführt. Sie geben Aufschluss über potentiell auftretende postinterventionelle Komplikationen wie z.B. eine subarachnoidale Blutung oder eine fortschreitende Infarktdemarkierung des vom Infarktort umgebenden Gehirngewebes.

2.3.2 PROZESSANALYSE

Aus Abbildung 8 ist ersichtlich, dass die Thrombektomiepatienten bedingt durch die Vielzahl an Fluoroskopie- und DSA-Aufnahmen, die zur Sondierung und der Navigation der Katheter zum Verschlussort benötigt werden, einer hohen Strahlendosis ausgesetzt sind mit einem DFP von $113,7 \text{ Gy cm}^2$ (IQA: $68,9 - 181,7 \text{ Gy cm}^2$) (Weyland et al. 2020). Als Referenzwert für die Thrombektomie wird in diesem Zusammenhang vom Bundesamt für Strahlenschutz ein DFP von 180 Gy cm^2 angegeben (Bundesamt für Strahlenschutz 2018). Je mehr Thrombektomiemanöver gemäß Abbildung 8 durchgeführt werden, desto höher fällt die Strahlenexposition aus. Bei fünf Thrombektomiemanövern beträgt das DFP z.B. $227,6 \text{ Gy cm}^2$ (IQA: $146,3 - 294,6 \text{ Gy cm}^2$) (Weyland et al. 2020). Ursächlich für die Wiederholung von Thrombektomiemanövern sind entweder multiple Thromben in verschiedenen Gefäßbereichen oder festsitzende Thromben, die sich erst nach mehrmaligen Thrombektomiemanövern bergen lassen. Aber auch eine ungünstige Platzierung des Stentretrievers im Thrombus kann hierfür verantwortlich sein (Yoo und Tommy 2017).

Wie aus Abbildung 8 ferner nachvollziehbar ist, bilden die Kontroll-DSA-Sequenzen am Ende eines Thrombektomiemanövers die Grundlage für den Entschluss über das weitere Vorgehen in der Intervention. Die Entscheidung zur Beendigung der Thrombektomie wird getroffen, wenn die DSA-Sequenz von den Neuroradiologen als thrombenfrei klassifiziert wird oder nur noch kleine, nicht behandelbare, distal gelegene Thromben oder Emboli vorhanden sind. Übersehen die Neuroradiologen bei der Entscheidungsfindung einen potentiell behandelbaren Gefäßverschluss und wird die DSA-Sequenz fälschlicherweise als thrombenfrei klassifiziert, kann diese Fehl-

entscheidung schwerwiegende Konsequenzen hinsichtlich des Genesungsverlaufs der Schlaganfallpatienten haben. Als Folge kann es postinterventionell zu einer Verschlechterung der motorischen und sensorischen Körperfunktionen kommen (Behme et al. 2014).

Wie häufig Thromben bzw. Emboli während der Thrombektomie ungewollt übersehen werden, ist nur abschätzbar. Obwohl dieses Problem aus ärztlicher Sicht durchaus als bekannt anzunehmen ist, sind wissenschaftliche Studien hierzu nicht zu finden. Literarisch findet man nur den Hinweis auf postinterventionell detektierte Thromben in Gefäßbereichen, die präinterventionell nicht beeinträchtigt waren (Akins et al. 2014; Behme et al. 2014; Dorn et al. 2012; Gory et al. 2018; Pereira et al. 2013; Schönfeld et al. 2020). Die Angaben zur Häufigkeit dieser Komplikation schwanken zwischen 0% und 11% (Behme et al. 2014; Gory et al. 2018). Derartige Fälle sind mitunter auf kleine, verschleppte, distal gelegene intracerebral-arterielle Emboli zurückzuführen, die zwar noch während der Thrombektomie detektiert werden, die aber wegen eines zu hohen Verletzungsrisikos der dünnwandigen distal gelegenen Gefäße nicht durch Katheter erreichbar sind. Sie werden daher als nicht einer Thrombektomie zugänglich oder durch eine Thrombolyse behandelbar eingestuft. Eine andere Erklärung können auch während der Intervention bereits vorhandene, aber übersehene Gefäßverschlüsse liefern, die postinterventionell als scheinbar neu aufgetretene Thromben bzw. Emboli detektiert werden. Die Häufigkeit, mit der Gefäßverschlüsse wie etwa eingriffsbedingte Embolien übersehen werden, ist daher wahrscheinlich niedriger anzusetzen als die angegebenen Komplikationsraten neu aufgetretener Thrombosierungen bzw. Emboli. In dem Zusammenhang kann auch der Erfahrungsgrad der Neuroradiologen eine Rolle spielen.

2.3.3 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Auch wenn die Häufigkeit, mit der Thromben in DSA-Sequenzen übersehen werden, im Mittel als relativ niedrig anzunehmen ist, sollte jedes einzelne dieser Vorkommnisse als ernst zu nehmende Komplikation betrachtet werden. Im Sinne der Patientengesundheit sollte daher das Eintrittsrisiko dieser Komplikation minimiert werden. Wie in Kapitel 1.1 bereits dargelegt wurde, kann sich als mögliches Behelfsmittel die Anwendung einer Software anbieten, die die DSA-Sequenzen auf das Vorhandensein von Thromben hin überprüft und den Neuroradiologen noch während der Thrombektomie einen

2 MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN

Warnhinweis gibt, falls Thromben in einer DSA-Sequenz von der Software identifiziert wurden. Damit können potentiell zuvor nicht erkannte Thromben noch während der Thrombektomie identifiziert, direkt behandelt und die Genesungsaussichten der Patienten verbessert werden.

Ähnlich verhält es sich auch im Hinblick auf die Strahlenexposition der Patienten. Zur Zeit sind die Neuroradiologen zur Führung der Bergungsinstrumente während der Thrombektomie noch auf Fluoroskopie- und DSA-Aufnahmen angewiesen. Entsprechend dem im Strahlenschutz weit verbreiteten ALARA-Prinzip³ (Hendee und Edwards 1986) sollte die Strahlenexposition der Patienten und der behandelnden Neuroradiologen aber auf das notwendige Minimum reduziert werden. Die Einblendung der bereits vorhandenen 3D-Gefäßinformation aus der präinterventionellen CTA-Aufnahme in Relation zur Bergungsinstrumentenposition kann ein erster Schritt sein, einen Teil der bislang notwendigen Fluoroskopie- und DSA-Aufnahmen in Zukunft einzusparen.

³ Aus dem Englischen: **A**s **L**ow **A**s **R**easonable **P**ossible.

3 VERWANDTE ARBEITEN

In den zurückliegenden Jahren haben computergestützte Assistenzmethoden in der medizinischen Diagnostik und der Therapie von Patienten immer mehr an Bedeutung gewonnen (Cleary und Peters 2010). Begünstigt wurde diese Entwicklung durch die stetige Verbesserung bildgebender Verfahren und maschineller Lernmethoden (Mokli et al. 2019). Ferner können operative Instrumente durch innovative Trackinghardware inzwischen hochpräzise lokalisiert und ihre Position und Lage kontinuierlich während einer Intervention bestimmt werden (Franz et al. 2014; Franz et al. 2019). Förderlich ist auch die Möglichkeit, die Bild- und Trackingdaten in einem intraoperativen Navigationssystem zu fusionieren, indem sie durch den Vorgang der *Registrierung* in ein gemeinsames Koordinatensystem transformiert werden (Fitzpatrick et al. 2000). Welche Vorarbeiten dabei insbesondere für diese Arbeit relevant sind, stellen die nachfolgenden Kapitel heraus. Einen Überblick zur Klassifikation von DSA-Sequenzen bzw. der dabei angewendeten Methoden des maschinellen Lernens (ML) gibt Kapitel 3.1, während die bisher entwickelten, zum Teil kommerziell erhältlichen Gefäßphantome in Kapitel 3.2 beschrieben werden. Kapitel 3.3 beschreibt abschließend die Forschungsarbeiten zum Thema der Registrierung und der intraoperativen Navigationssysteme.⁴

Die in den nächsten Unterkapiteln vorgestellten verwandten Arbeiten wurden im Zuge einer Literaturrecherche gefunden. Sie umfasste die Literatursuche in mehreren Literaturdatenbanken wie etwa *PubMed*, *ScienceDirect*, *IEEE Xplore*, *arXiv* und *Google Scholar*. Dabei wurden die folgenden englischsprachigen Suchbegriffe verwendet:

⁴ Bestandteile dieses Kapitels entsprechen hinsichtlich der verwendeten Wortwahl, des Satzaufbaus und der inhaltlichen Argumentation Auszügen aus eigenen Veröffentlichungen mit Erstautorenschaft (Mittmann, Braun et al. 2022; Mittmann, Seitel et al. 2022). Dies bezieht sich für Kapitel 3.1 u.a. auf die erstgenannte und für Kapitel 3.3 auf die letztgenannte Eigenpublikation. Die erstgenannte Veröffentlichung wurde beim *International Journal for Computer Assisted Radiology and Surgery (IJCARS)* eingereicht und befindet sich aktuell im Begutachtungsprozess, während die letztgenannte Veröffentlichung zur Publikation beim IJCARS angenommen wurde.

3 VERWANDTE ARBEITEN

Thema: Klassifikation von DSA-Sequenzen dsa sequence classification, digital subtraction angiography, classification, thrombus detection, embolus detection, deep learning based dsa classification, machine learning based dsa classification, overlooking thrombus, missing thrombus, thrombus fragmentation, remaining thrombi during thrombectomy.

Thema: Gefäßphantom vessel phantom, endovascular phantom, in vitro phantom, thrombectomy model, 3d printed phantom, simulating thrombectomy, phantom circulation, phantom construction.

Thema: Registrierung ct registration, multimodality registration, image-to-tracking registration, automatic registration, intensity based registration, geometry based registration, fiducial marker, fiducial skin marker, fiducial localization, fiducial localization error, electromagnetic navigation, microcatheter tracking, catheter tracking, guidewire tracking, sensorizing catheters, sensorizing guidewires, computer assisted thrombectomy, navigated thrombectomy.

3.1 DSA-SEQUENZ-KLASSIFIKATION

Es existiert eine Vielzahl an Publikationen zur automatischen Aneurysmendetelektion in DSA-Sequenzen (Duan et al. 2019; Jin et al. 2019; Rahmany et al. 2018) oder zur Thrombusdetektion in CTA- oder nativ CT-Aufnahmen (Amukotuwa et al. 2019; Löber et al. 2017; Tolhuisen et al. 2020). Die Thrombusdetektion in CT-/CTA-Aufnahmen erfolgte wahlweise ML-basiert (Löber et al. 2017; Tolhuisen et al. 2020) oder schwellwertfilterbasiert (Amukotuwa et al. 2019). Dahingegen waren die Methoden zur Aneurysmendetelektion in DSA-Sequenzen in den zurückliegenden Jahren rein ML-basiert (Duan et al. 2019; Jin et al. 2019; Rahmany et al. 2018). Dabei kamen z.B. sog. *Feature-Pyramide-Networks* zur Anwendung (Duan et al. 2019).

Im Vergleich hierzu sind Forschungsergebnisse zur softwarebasierten Analyse von DSA-Sequenzen von Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall bislang nur vereinzelt veröffentlicht worden (Nielsen et al. 2019; Nielsen et al. 2020; Schuldhuis et al. 2011; Su et al. 2021).

In ihrer 2019 publizierten Machbarkeitsstudie führten *Nielsen et al.* mit Hilfe eines leicht modifizierten, ResNet18-basierten CNN eine TICI-Klassifikation von DSA-Sequenzen durch (Nielsen et al. 2019). Allerdings

3.1 DSA-Sequenz-Klassifikation

erzielten die Studienautoren mit diesem Ansatz nur eine schlechte Klassifikationsleistung in Bezug auf die korrekte Unterscheidung aller fünf TICI-Klassen. In der Folgepublikation (Nielsen et al. 2020), die auf einem anderen DSA-Datensatz beruhte, kombinierten sie ein EfficientNet-B0 als Merkmalsextraktor mit einem GRU-Netzwerk und erhielten mit dieser Kombination eine deutlich genauere ($0,95 \pm 0,03$) TICI-Klassifikation im Vergleich zum rein EfficientNet-basierten Ansatz ($0,82 \pm 0,02$). Von einem durchschnittlichen AUC-Wert von 0,81 berichten hingegen *Su et al.* in Bezug auf die von ihnen durchgeführte automatische eTICI-Klassifikation (Su et al. 2021). Sie konnten zeigen, dass der von ihnen bestimmte sog. „autoTICI“ signifikant ($P < 0,001$) mit dem eTICI zusammenhängt mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von 0,54 für die anterior-posteriore und 0,65 für die laterale DSA-Sequenz (Su et al. 2021). Weitere wissenschaftliche Erkenntnisse zur automatischen Identifikation von Thromben in DSA-Sequenzen oder der Thrombus-Ja-Nein-Klassifikation konnten auch nach intensiver Literaturrecherche in den oben genannten Literaturdatenbanken nicht gefunden werden. Ein diesbezüglich ähnlicher Hinweis wird auch in der Literatur gegeben (Nielsen et al. 2019).

Im Fall der Thrombus-Ja-Nein-Klassifikation von DSA-Sequenzen handelt es sich um ein binäres Klassifikationsproblem. Zur quantitativen Beurteilung der Klassifikationsleistung eines neuronalen Netzwerks, das solch ein binäres Klassifikationsproblem löst, stehen verschiedene Metriken zur Verfügung wie etwa die Genauigkeit, die Präzision, der Recall, der F1-Score, der MCC oder der AUC (Chicco und Jurman 2020). Die mathematischen Definitionen dieser Metriken sind nachfolgend gegeben. Sie orientieren sich an den von *Chicco und Jurman* angegebenen Formeln.

3 VERWANDTE ARBEITEN

$$\text{Genauigkeit} = \frac{RP + RN}{RP + RN + FP + FN} \quad (1)$$

$$\text{Präzision} = \frac{RP}{RP + FP} \quad (2)$$

$$\text{Recall} = \frac{RP}{RP + FN} \quad (3)$$

$$\text{F1 - Score} = \frac{2 \cdot RP}{2 \cdot RP + FP + FN} \quad (4)$$

$$\text{MCC} = \frac{RP \cdot RN - FP \cdot FN}{\sqrt{(RP + FP) \cdot (RP + FN) \cdot (RN + FP) \cdot (RN + FN)}} \quad (5)$$

Die verwendeten Abkürzungen RP , FP , RN und FN sind in Bezug auf die Thrombus-Ja-Nein-Klassifikation wie folgt zu verstehen:

- **RP (richtig positiv):** Eine DSA-Sequenz ist nicht-thrombenfrei und wird vom neuronalen Netzwerk als nicht-thrombenfrei klassifiziert.
- **FP (falsch positiv):** Eine DSA-Sequenz ist thrombenfrei, aber wird vom neuronalen Netzwerk als nicht-thrombenfrei klassifiziert.
- **RN (richtig negativ):** Eine DSA-Sequenz ist thrombenfrei und wird vom neuronalen Netzwerk als thrombenfrei klassifiziert.
- **FN (falsch negativ):** Eine DSA-Sequenz ist nicht-thrombenfrei, aber wird vom neuronalen Netzwerk als thrombenfrei klassifiziert.

Der AUC ergibt sich aus der Fläche unterhalb der sog. Receiver-Operating-Characteristic-(ROC-)Kurve (Abb. 19, S. 66), die den Recall als Funktion des Klassifikationsschwellwerts in Abhängigkeit der Falsch-Positiv-Rate ($FP / FP + RN$) abbildet. Der Klassifikationsschwellwert ist maßgebend für die Klassenzuordnung des in numerischer Form vom neuronalen Netzwerk

ausgegebenen Klassifikationsergebnisses (vgl. hierzu auch Abb. 16, S. 61). Die Berechnung des AUC kann mit gängigen Softwarebibliotheken wie etwa der Python *Scikit*-Bibliothek berechnet werden (Pedregosa et al. 2011). Der AUC weist einen Wertebereich von 0 bis 1 auf. Dabei ist ein AUC-Wert von 0,5 gleichbedeutend mit einer sehr schlechten Klassifikationsleistung, während ein AUC-Wert von 0 bzw. 1 eine sehr gute Klassifikationsleistung widerspiegelt.

Der Wertebereich der anderen Auswertungsmetriken beträgt $[0,1]$ für die Gleichungen 1 bis 4 und $[-1,1]$ für den MCC (Gleichung 5). Dabei gilt im Allgemeinen: Je höher die Metrikerwerte ausfallen, desto besser kann das neuronale Netzwerk die beiden Klassen (thrombenfrei/nicht-thrombenfrei) voneinander unterscheiden. Bei unbalancierten binären Klassenverteilungen neigen Metriken wie die Genauigkeit, die Präzision, der Recall und der F1-Score anders als der MCC allerdings dazu, die Klassifikationsleistung zu überschätzen (Chicco und Jurman 2020). Daher wird von *Chicco und Jurman* aber auch von der sog. *BIAS-Initiative*⁵ (Maier-Hein et al. 2020) empfohlen, insbesondere für unbalancierte binäre Klassenverteilungen die Klassifikationsleistung primär in Bezug auf den MCC auszuwerten und die zugehörigen Konfusionsmatrizen der Klassifikationsergebnisse mit anzugeben.

⁵ **Biomedical Image Analysis challengeS-(BIAS-)Initiative:** Konsortium bestehend aus Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern von über 30 internationalen Institutionen, die gemeinsam das Ziel verfolgen, im Bereich der medizinischen Bildanalyse einheitliche Standards zur Wahl von geeigneten Evaluationsmetriken für spezifische Fragestellungen zu etablieren (siehe auch: <https://www.dkfz.de/en/cami/research/topics/biasInitiative.html>) [Stand: 31. März 2022].

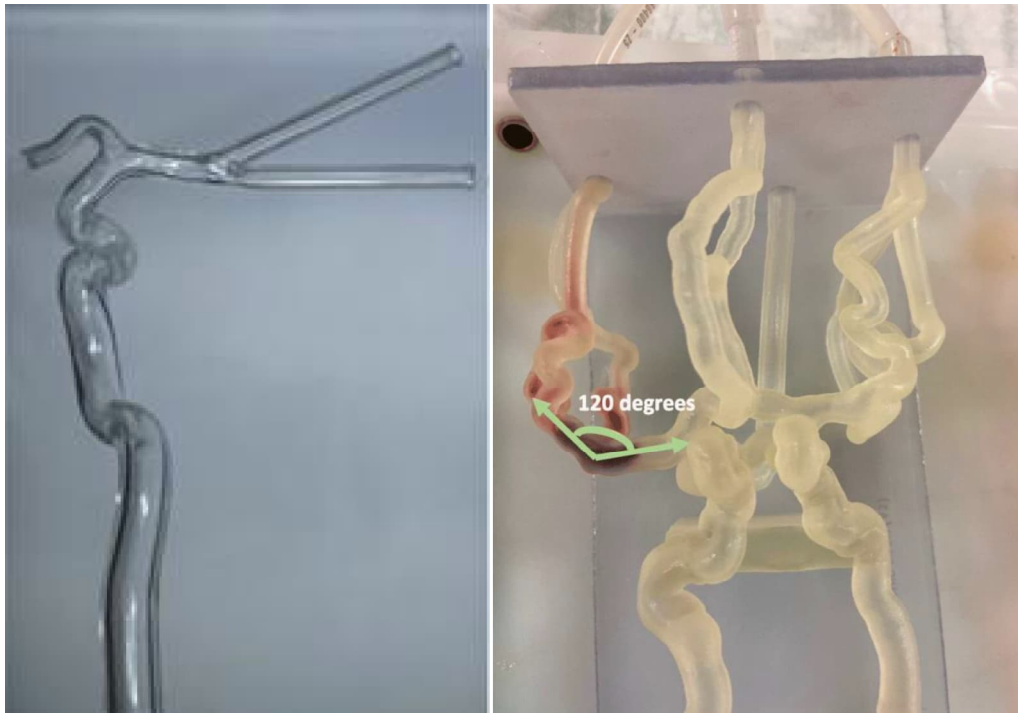
3.2 GEFÄSSPHANTOME

In den vergangenen Jahren wurde die Simulation von Thrombektomieinterventionen an verschiedensten Versuchsmodellen erprobt, u.a. an künstlichen *in-vitro*-Phantomen, menschlichen *ex-vivo*-Gewebepräparaten oder auch tierischen Präparaten (Liu, Abbasi et al. 2021; Liu, Larco et al. 2021). Am gebräuchlichsten war jedoch der Einsatz von *in-vitro*-Gefäßphantomen. Sie erlauben eine anwendungsbezogene Konstruktion und bieten den Vorteil, spezifische Fragestellungen in der Thrombektomieforschung unter kontrollierten Laborbedingungen erörtern und problembezogene Lösungsansätze evaluieren zu können, ohne dass dabei Lebewesen als Versuchsobjekte involviert sind.

Die verwendeten *in-vitro*-Gefäßphantome unterscheiden sich hauptsächlich im Material und der Komplexität des nachgebildeten cerebrovaskulären Gefäßbaums und in ihrem Herstellungsverfahren. Manche Gefäßphantome bestehen z.B. aus Silikon oder Glas (Abb. 9a) und setzen sich aus nur wenigen Arterien und ein bis zwei Arterienbifurkationen zusammen (Chueh et al. 2012; Liu, Larco et al. 2021; Reddy et al. 2021; Tennuci et al. 2011). Andere Gefäßphantome hingegen bilden komplexe arterielle Strukturen des ACI-Stromgebiets inklusive des Circulus arteriosus nach (Abb. 9b) und werden im 3D-Druckverfahren gefertigt (Sommer et al. 2021). Darüber hinaus besteht bei manchen Phantomen zusätzlich die Option, eine Pumpe an das Phantom anzuschließen, um eine Flüssigkeitszirkulation im Phantom zu simulieren.

Kommerziell erhältliche Gefäßphantome werden von wenigen Firmen hergestellt, u.a. von United Biologics (United Biologics Inc., Santa Ana, CA, USA), Elastrat Sàrl (Elastrat Sàrl, Genf, GE, Schweiz) und True Phantom Solutions (True Phantom Solutions Inc., Windsor, ON, Kanada). Die von ihnen entwickelten cerebrovaskulären Gefäßphantome bestehen größtenteils aus elastischem Silikon und können mit Flüssigkeit befüllt werden. Auch der Anschluss einer Pumpe zur Erzeugung einer Flüssigkeitsperfusion ist realisierbar. Der Kauf kommerzieller Phantome ist allerdings mit recht hohen Anschaffungskosten im mittleren vierstelligen Eurobereich verbunden.

3.2 Gefäßphantome



a)

b)

Abbildung 9: Abbildungen von Phantomen, die in Forschungsarbeiten verwendet wurden. a) Ein einfaches Gefäßphantom aus Glas, das die ACI, die Carotis-T-Gabel und eine Bifurkation der ACM nachbildet. Abbildung entnommen aus *Reddy et al. (2021)*. Der Nachdruck erfolgte mit Genehmigung des *Journal of Neurosurgery*. b) 3D-gedrucktes Gefäßphantom, das die komplexen Gefäßstrukturen des ACI-Stromgebiets inklusive des Circulus arteriosus nachbildet. Abbildung unverändert entnommen aus *Sommer et al. (2021)* und von BioMed Central Ltd als Open-Access-Medium lizenziert unter der Creative Commons Attribution-4.0-Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

3 VERWANDTE ARBEITEN

In ihrer Herstellung kostengünstiger und damit in Forschungsanwendungen gebräuchlicher sind daher vor allem 3D-gedruckte, selbst hergestellte Gefäßphantome, deren Gefäßanatomien auf realen Patientendaten beruhen (Liu, Larco et al. 2021; Reddy et al. 2021; Sommer et al. 2021). Die Herstellung derartiger Phantome kann in fünf Prozessschritte unterteilt werden:

1. **Bilddatenauswahl:** Die anatomische Grundlage der 3D-gedruckten Gefäßphantome bilden in der Regel CTA-Aufnahmen mit einem gut kontrastierten cerebrovaskulären Gefäßbaum. Eine Quelle für zu Forschungszwecken frei verfügbaren Patientendatensätzen liefert z.B. der mehr als 20 Schlaganfallpatienten umfassende CTA-Datensatz des University College London Hospitals (Goren et al. 2017).
2. **Segmentierung:** Nach der Auswahl einer geeigneten CTA-Aufnahme erfolgt die Segmentierung der relevanten Gefäßbereiche. In CTA-Aufnahmen sind die Gefäßwände des cerebrovaskulären Gefäßbaums häufig nicht ausreichend gut kontrastiert. Daher wird gewöhnlich das stark kontrastierte Gefäßinnenlumen segmentiert. Neben rein manuell durchgeführten Segmentierungen sind zur Extraktion des Gefäßbaums auch automatische Gefäßsegmentierungs- bzw. Schwellwertfilterverfahren etabliert (Reddy et al. 2021; Sommer et al. 2021). Da aber die automatischen Verfahren die zum Teil sehr feinen cerebralen Gefäßstrukturen mit einem Gefäßdurchmesser von 1-2 mm nicht immer mit ausreichender Genauigkeit erfassen, müssen in diesem Fall häufig manuelle Korrekturen an der Segmentierung vorgenommen werden.
3. **Digitale Nachbearbeitung:** Die fertige Segmentierung wird digital nachbearbeitet und in ein Dateiformat wie etwa das Stereolithographie-Dateiformat umgewandelt, das der 3D-Drucker verarbeiten kann. Mögliche Nachbearbeitungsschritte umfassen u.a. die Oberflächenglättung des digitalen Gefäßmodells, das Aushöhlen des Innenlumens oder das zusätzliche Anfügen von Stützelementen.
4. **3D-Druck:** Das digitale Modell wird im 3D-Druckverfahren gedruckt. Je nach Anwendungszweck kann starres oder biegsames Druckmaterial verwendet werden. Gefäßphantome aus biegsamem Material können den Vorteil aufweisen, dass sie die Gefäßinteraktion mit den in das Phantom eingebrachten operativen Instrumenten realistischer simulieren können.

Wird durch einen Führungsdraht z.B. Druck auf eine Gefäßwand im Gefäßphantom ausgeübt, das aus biegsamem Material besteht, kann der entsprechende Gefäßabschnitt leicht nachgeben.

5. **Erweiterung des Phantoms:** Optional kann das Phantom um zu- und ableitende Schläuche zu einem Kreislauf erweitert werden. Zur Realisierung einer Flüssigkeitsperfusion im Gefäßphantom wird zusätzlich eine Pumpe an das Phantom angeschlossen. Die Art der eingesetzten Pumpen variierte in der Literatur erheblich. Verwendet wurden u.a. Peristaltikpumpen (Tennuci et al. 2011), Kolbenpumpen (Chueh et al. 2012) oder Zahnradpumpen (Chung et al. 2010), die zum Teil in recht komplexe Pumpenkreisläufe mit verschiedenen Flüssigkeitsreservoirs (Abb. 10) und eingebauten Strömungswiderständen integriert waren (Chueh et al. 2012; Chung et al. 2010). Einfache Pumpenkreisläufe wurden aber ebenso realisiert, wie Abbildung 11 zeigt.

Einzelne der oben genannten Prozessschritte können bei Bedarf auch an externe Dienstleisterfirmen wie die HumanX GmbH (HumanX GmbH, Wildau, BB, Deutschland) ausgelagert werden. Sie fertigen auf Kundenwunsch hin Gefäßphantome auf Grundlage vorgegebener medizinischer Bilddaten.

3 VERWANDTE ARBEITEN

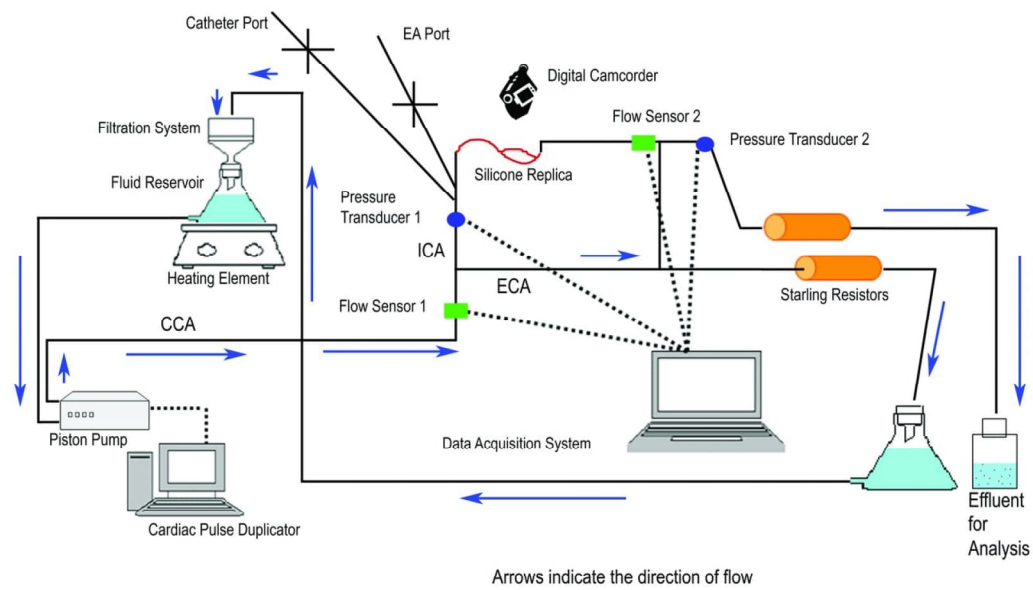


Abbildung 10: Integration eines Gefäßphantoms in einen komplexen Pumpenkreislauf, der aus zu- und ableitenden Schläuchen, mehreren Flüssigkeitsreservoirs, Pumpenwiderständen und einem computergesteuerten Pumpensystem besteht. Abbildung unverändert entnommen aus *Chueh et al. (2012)*. Der Nachdruck erfolgte mit Genehmigung des *American Journal of Neuroradiology*.

3.2 Gefäßphantome

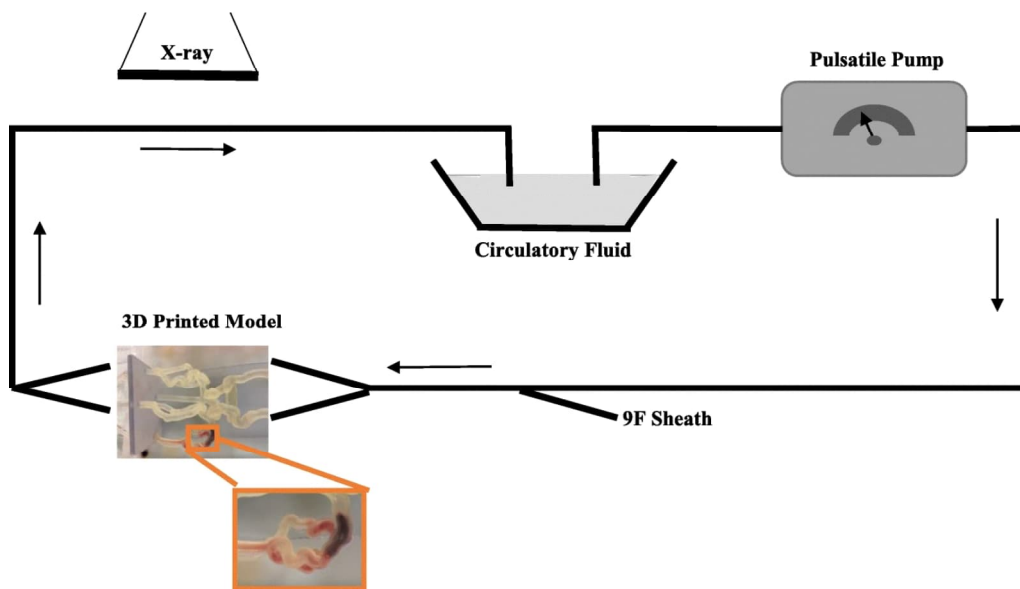


Abbildung 11: Integration eines Gefäßphantoms in einen einfach gehaltenen Pumpenkreislauf, der aus zu- und ableitenden Schläuchen, einem zentralen Flüssigkeitsreservoir und einer pulsatilen Pumpe besteht. Abbildung unverändert entnommen aus *Sommer et al.* (2021) und von *BioMed Central Ltd* als Open-Access-Medium lizenziert unter der Creative Commons Attribution-4.0-Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

3.3 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENNAVIGATION

Der Begriff *Registrierung* beschreibt den Vorgang, medizinische Bilddaten aus mehreren Quellen in ein gemeinsames Koordinatensystem zu transformieren (Cleary und Peters 2010; Fitzpatrick et al. 2000). Das bedeutet: Bildinformationen aus verschiedenen Bildern werden zu einer gemeinsamen Bildszene fusioniert. Dadurch besteht z.B. die Möglichkeit, ein 2D-Bild um 3D-Bildinformationen anzureichern, indem etwa segmentierte Gefäßstrukturen aus einer 3D-Volumenaufnahme zum 2D-Bild eingeblendet werden (Abb. 12). Dem behandelnden Arzt soll diese zusätzliche Informationseinblendung dazu verhelfen, einen besseren Überblick in der dargestellten Bildszene zu erhalten und das angestrebte Behandlungsziel dadurch potentiell einfacher und sicherer zu erreichen. Umfasst die Registrierung ausschließlich Bilddaten, handelt es sich um eine Bild-zu-Bild-Registrierung. Alternativ können neben Bilddaten aber auch Trackingdaten von räumlich lokalisier-

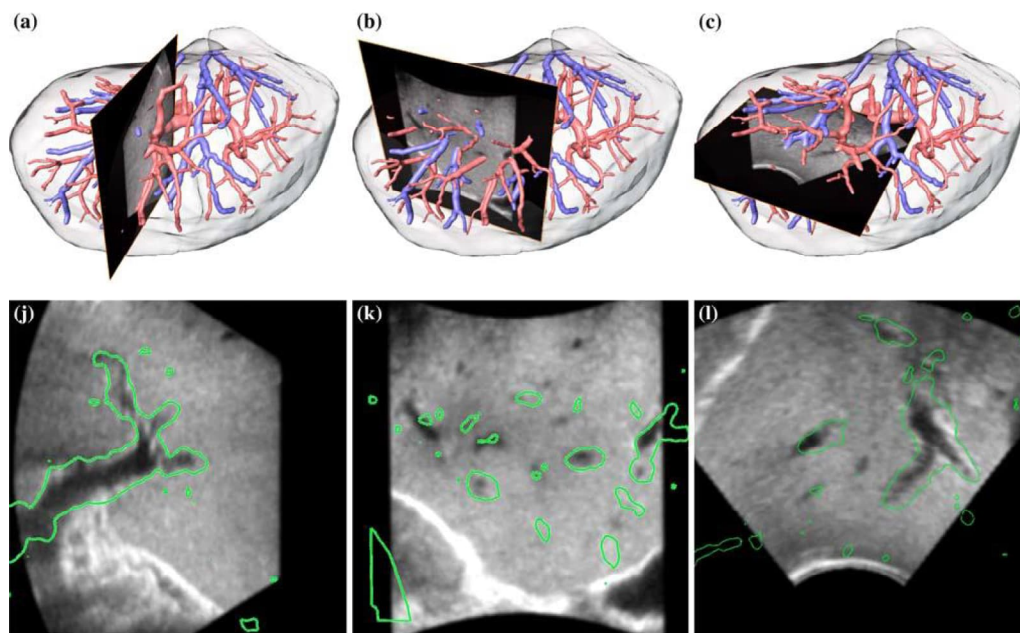


Abbildung 12: Aus einer CT-Aufnahme extrahierter und zu Ultraschallbildern registrierter vaskulärer Gefäßbaum der Leber. Teilabbildungen a)-c) und j)-l) unverändert entnommen aus *Lange et al. (2009)*. Der Nachdruck erfolgte mit Genehmigung des *International Journal for Computer Assisted Radiology and Surgery*.

3.3 Registrierung und Instrumentennavigation

baren, interventionellen Instrumenten zu einem Bild registriert werden. Es handelt sich dann um eine Bild-zu-Tracking-Registrierung. Die nachfolgenden Abschnitte geben einen Überblick über weit verbreitete Registrierungsverfahren (Kapitel 3.3.1), über die in klinischen Registrierungsanwendungen häufig eingesetzten Fiducialmarker bzw. deren Lokisationsalgorithmen (Kapitel 3.3.2), über die verschiedenen Arten von üblicherweise auftretenden Registrierungsfehlern (Kapitel 3.3.3) und über die Trackingtechnologie zur räumlichen Lokalisation von Instrumenten (Kapitel 3.3.4). Abschließend wird in Kapitel 3.3.5 ein Überblick über Registrierungsanwendungen in der Schlaganfalltherapie gegeben.

3.3.1 ÜBERBLICK

In den zurückliegenden Jahrzehnten haben sich *intensitäts-* und *geometriebasierte* Registrierungsverfahren als Goldstandard etabliert (Alam et al. 2018; Besl und McKay 1992; Ferrante und Paragios 2017; Fitzpatrick et al. 2000; Krücker et al. 2007; Savva et al. 2016; Šuligoj et al. 2017). Sie verwenden entweder Voxel- und Pixelwerte, um Ähnlichkeitsmaße zwischen den zu registrierenden Bildern zu berechnen (*intensitätsbasiert*) (Fitzpatrick et al. 2000), oder sie identifizieren korrespondierende, geometrische Bildmerkmale wie anatomische Landmarken, künstliche Punkte, Kanten oder Kurven in den Bildern im Fall der *geometriebasierten* Registrierung (Lindseth et al. 2013). *Intensitätsbasierte* Methoden erfordern keine zusätzliche Hardware. Sie sind aber im Vergleich zu *geometriebasierten* Methoden rechenintensiver und weniger robust in der Anwendung (Savva et al. 2016). Daher wurden für zeitkritische Anwendungen und für solche, die eine hohe Robustheit erfordern, bisher *geometriebasierte* Registrierungsverfahren bevorzugt.

In jüngster Zeit haben jedoch *Deep-Learning-basierte* Methoden (Fu et al. 2020; Litjens et al. 2017; Mansilla et al. 2020; Vos et al. 2019; Yang et al. 2017), die sowohl intensitäts- als auch geometriebasierte Bildmerkmale verwenden, immer mehr an Bedeutung gewonnen mit einer zunehmenden Anzahl vielversprechender Publikationen in den zurückliegenden vier Jahren (Fu et al. 2020). Die meisten der Deep-Learning-basierten Ansätze wurden jedoch nur in experimentellen Studien angewandt. Daher ist es schwer abzuschätzen, inwiefern sie sich im Vergleich zum Goldstandard in der klinischen Praxis zukünftig durchsetzen werden.

3 VERWANDTE ARBEITEN

3.3.2 FIDUCIALMARKER

In klinischen Anwendungen kommen häufig sog. *Fiducialmarker* zum Einsatz, um künstliche Bildmerkmale für geometriebasierte Registrierungsmethoden zu erzeugen. Die Marker enthalten künstliche Strukturen, die in dieser Arbeit so benannten *Fiducialmerkmale*, die in den Bildern beider Bildmodalitäten erkennbar sind und sich gut lokalisieren lassen. In den bisherigen Anwendungen werden sie entweder chirurgisch implantiert oder nicht-invasiv auf der Haut der Patienten als *Hautmarker* angebracht. Durch den Einsatz von Fiducialmarkern ist es möglich, die Algorithmen der Fiducialmerkmalslokalisierung hinsichtlich ihrer Robustheit und Genauigkeit zu optimieren und damit die Registrierungsgenauigkeit zu verbessern (Maurer et al. 1997; Viergever et al. 2016). Darüber hinaus wurden Fiducialmarker bereits vor mehr als 20 Jahren in intraoperative Navigationssysteme zur Realisierung von Bild-zu-Tracking-Registrierungen integriert.

Eines der ersten intraoperativen Navigationssysteme, das als zentrales Systemelement einen wiederanbringbaren, invasiven Fiducialmarker beinhaltete, war das gemeinsam entwickelte ACUSTAR-System von *Fitzpatrick et al.* und Johnson & Johnson (Johnson & Johnson Professional Inc., Randolph, MA, USA). Das System sah die Implantation einer 3 mm dünnen, zylinderförmigen, 13 mm langen Kunststoffträgerstruktur in den Schädelknochen vor, auf die sich wahlweise ein in Bildaufnahmen lokalisierbarer Fiducialmarker oder eine räumlich trackbare Kappe montieren ließ (Fitzpatrick und McCrory Juni 2000, September 1996; Maurer et al. 1997). Die fixe geometrische Relation zwischen dem Fiducialmarker und der Kappe ermöglichte dann die Durchführung einer rigiden Bild-zu-Tracking-Registrierung. Allerdings bestand die Gefahr, dass sich das Haut- und Knochengewebe rund um die implantierte Systembasis entzündete. Ein ähnliches, leicht modifiziertes, invasiv nutzbares Fiducialmarkersystem wurde erst kürzlich von *van Beek et al.* patentiert (van Beek et al. April 2017).

Ferner haben sowohl die Firmen Brainlab (Brainlab AG, München, BY, Deutschland) als auch Beekley Medical (Beekley Corporation, Bristol, CT, USA) relativ kleine CT- und Magnetresonanztomographie-gängige Fiducialhautmarker entwickelt, die potentiell über mehrere Stunden an Patienten verbleiben können. Allerdings fehlt ihnen ein Mechanismus, mit dem die Hautmarker in genau derselben Pose an Patienten wieder angebracht werden können, nachdem sie einmal abgenommen wurden. Daher müssen die

3.3 Registrierung und Instrumentennavigation

bisher in klinischen Arbeitsabläufen üblicherweise verwendeten Hautmarker während des Registrierungsprozesses permanent an den Patienten verbleiben und dürfen nicht abgenommen und wieder angebracht werden.

Zur Fiducialmarkerlokalisierung müssen die Fiducialmerkmale des Markers zunächst mit Hilfe von Bildverarbeitungstechniken im Bild lokalisiert werden. Anschließend erfolgt auf Basis der lokalisierten Fiducialmerkmale die Bestimmung der räumlichen Pose des Fiducialmarkers in der Bildaufnahme. Hierzu eignen sich Algorithmen wie etwa der *Iterative-Closest-Point*-(ICP-)Algorithmus (Besl und McKay 1992) oder der Algorithmus von Horn (1987).

Der Gesamtprozess der Fiducialmarkerlokalisierung kann automatisch (Fattori et al. 2012; Šuligoj et al. 2017; M. Y. Wang et al. 1996), halbautomatisch (Dagnino et al. 2017; Maier-Hein et al. 2008; Nagy et al. 2014) oder manuell (Kingma et al. 2011; Krücker et al. 2007) durchgeführt werden. Die robuste, vollautomatische Lokalisation von Fiducialmarkern bleibt allerdings bis heute eine Herausforderung, insbesondere in Bezug auf unterschiedliche Fiducialmarker, verschiedene Bildmodalitäten und variable Aufnahmeparameter.

3.3.3 REGISTRIERUNGSFEHLER

In der Realität ist zu erwarten, dass die fusionierten Bildstrukturen nach der Registrierung nicht vollständig exakt übereinanderliegen. Diese Abweichung wird im Allgemeinen als *Registrierungsfehler* aufgefasst. Zum Ausmaß des Registrierungsfehlers tragen verschiedene Fehlerfaktoren bei (Fitzpatrick et al. 2000):

- **Fiduciallokalisierungsfehler:** Dieser in der englischen Fachsprache als *Fiducial-Localization-Error* (FLE) bekannte Fehler beschreibt die Ungenauigkeit, mit der die einzelnen Fiducialmerkmale des Fiducialmarkers lokalisiert werden.
- **Fiducialregistrierungsfehler:** Dieser in der englischen Fachsprache als *Fiducial-Registration-Error* (FRE) bekannte Fehler beschreibt die Ungenauigkeit, mit der korrespondierende Fiducialmerkmale zweier Bilddomänen registriert wurden.
- **Trackingfehler:** Der Trackingfehler beschreibt die Ungenauigkeit, mit der ein getracktes Instrument räumlich lokalisiert wird. Diese

3 VERWANDTE ARBEITEN

Lokalisationsungenauigkeit beeinflusst den Registrierungsfehler aber nur im Fall von Bild-zu-Tracking-Registrierungen. Ein Beispiel für eine solche Registrierung ist etwa die Einblendung eines 3D-Gefäßbaums in Relation zu einem räumlich lokalisierten Bergungsinstrument.

- **Benutzerfehler:** Insbesondere bei komplizierten Registrierungsanwendungen kann es passieren, dass den Benutzern während des Registrierungsprozesses Fehler unterlaufen, etwa durch eine ungenaue Segmentierung von Zielstrukturen oder durch die falsche Anwendung der Registrierungshardware. Diese Benutzerfehler sind daher je nach Anwendungsfall und Benutzer unterschiedlich und können größer oder kleiner ausfallen.

Zur Gesamtbewertung der Genauigkeit einer Registrierung wird häufig auch der sog. *Target-Registration-Error* (TRE) bestimmt (Fitzpatrick et al. 2000). Er beschreibt die Ungenauigkeit, mit der korrespondierende Punkte zweier Domänen, z.B. der Bild- und Trackingdomäne, zueinander registriert wurden, wobei die Bestimmung des *Target-Registration-Errors* ohne Einbeziehung der Fiducialmerkmale erfolgen soll.

3.3.4 TRACKINGTECHNOLOGIE

Zur Durchführung einer Bild-zu-Tracking-Registrierung müssen die zur Registrierung vorgesehenen Instrumente oder Objekte räumlich lokalisiert werden. Hierzu werden üblicherweise sog. *Trackingsysteme* eingesetzt, die in der Lage sind, mehrere Objekte im Raum gleichzeitig zu orten. Am gebräuchlichsten sind Trackingsysteme, die die Objektlokalisierung mit optischen Verfahren vornehmen, und solche, die Objekte in einem von einem Feldgenerator (FG) generierten, elektromagnetischen Feld lokalisieren (Birkfellner et al. 2008, S. 23f.). Den schematischen Aufbau eines solchen elektromagnetischen Trackingsystems für den Einsatz bei einer Intervention zeigt Abbildung 13.

Beide Trackingtechnologien haben Vor- und Nachteile. Die Wahl des Trackingsystems sollte entsprechend dem Anwendungsfall erfolgen: Während sich die optischen Verfahren im Vergleich zu den elektromagnetischen Verfahren oft durch eine bessere Trackinggenauigkeit auszeichnen, können sie anders als die elektromagnetischen Verfahren nicht bei katheterbasierten Interventionen angewendet werden, da sie eine direkte Sichtlinie zu den Zielobjekten erfordern (S. 23f. Birkfellner et al. 2008; Franz et al. 2014).

3.3 Registrierung und Instrumentennavigation

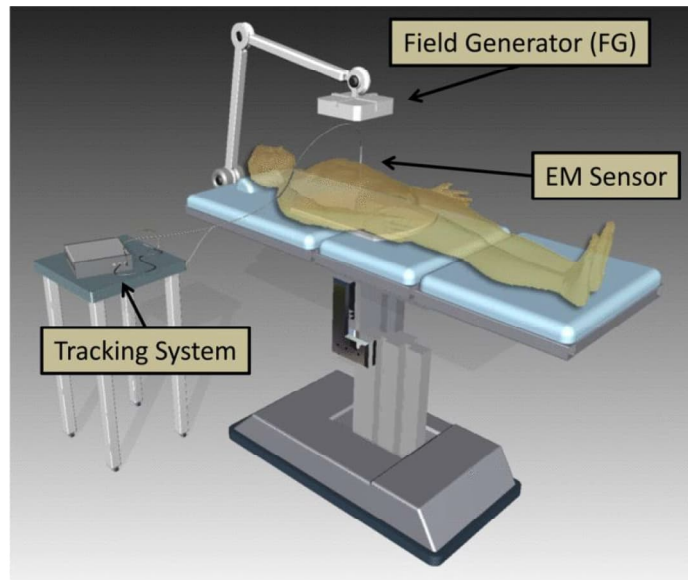


Abbildung 13: Schematischer Aufbau eines elektromagnetischen Trackingsystems für den Einsatz bei einer Intervention. Durch das Trackingsystem können operative Instrumente, die mit Trackingsensorik ausgestattet sind, im elektromagnetischen Feld des Feldgenerators räumlich lokalisiert werden. Abbildung unverändert entnommen aus *Franz et al. (2014)*. Der Nachdruck erfolgte mit Genehmigung des *Institute of Electrical and Electronics Engineers*: © 2014 IEEE.

Elektromagnetische Systeme sind dafür störanfälliger in Bezug auf elektromagnetische Feldverzerrungen. Sie können durch Metallgegenstände verursacht werden, die sich in der Nähe des FG befinden. Wie Untersuchungen gezeigt haben, kann der Einfluss von Störquellen auf die Trackinggenauigkeit aber minimiert werden, indem die Distanz zwischen dem Feldgenerator und dem getrackten Objekt möglichst gering gehalten wird (Maier-Hein et al. 2012). In Bezug auf den Anwendungsfall der Instrumentennavigation bei einer Thrombektomieintervention bedeutet dies, den Feldgenerator möglichst nah im Kopf- und Halsbereich der Patienten zu positionieren.

Durch den technischen Fortschritt und eine zunehmende Miniaturisierung kommerziell erhältlicher elektromagnetischer Sensoren ist es inzwischen denkbar, auch minimal-invasive Instrumente wie Katheter und Führungsdrähte mit Trackingsensorik auszustatten. Dabei unterscheidet man üblicherweise sog. 5-Degrees-Of-Freedom-(DOF-) und 6-DOF-Sensoren. Während bei den 6-DOF-Sensoren alle 6 Positions- und Lagefreiheitsgrade des Sensors

3 VERWANDTE ARBEITEN

eindeutig vom Trackingsystem bestimmt werden können, bleibt bei 5-DOF-Sensoren die Rotation um eine der 3 Sensorachsen unbestimmt. Aktuell gibt es allerdings keine kommerziell erhältlichen Katheter bzw. Führungsdrähte, die mit einer entsprechenden elektromagnetischen Trackingsensorik ausgestattet sind und sich zur Anwendung bei Thrombektomien eignen. Auch Forschungsarbeiten zur Integration von elektromagnetischen Sensoren in Katheter oder Führungsdrähte wurden bislang nur selten publiziert (Condino et al. 2012; Piazza et al. 2020). *Piazza et al.* untersuchten z.B. mit Hilfe von Sensorbiegeversuchen, inwiefern sich elektromagnetische Sensoren potentiell in die Spitze von J-Tip-Führungsdrähten integrieren lassen (Piazza et al. 2020). *Condino et al.* statteten hingegen 5 French- bzw. 8 French-Katheter mit je zwei elektromagnetischen 5-DOF-Sensoren aus, um die räumliche Position und Lage der Katheter bestimmen zu können (Condino et al. 2012). Ferner entwickelten sie einen Prototyp eines lokalisierbaren Führungsdrahts (Durchmesser: 0,035 inch) und integrierten hierzu in die Spitze des Führungsdrahtprototypen einen elektromagnetischen 5-DOF-Sensor.

3.3.5 ANWENDUNGEN

Publikationen zur computergestützten Instrumentennavigation bei Thrombektomien wurden auch nach intensiver Literaturrecherche in den eingangs erwähnten Literaturdatenbanken nicht gefunden. Daher werden in diesem Kapitel Registrierungsanwendungen anderer Interventionen beschrieben, bei denen die Instrumentennavigation zum Zielort eine zur Katheterführung bei Thrombektomieinterventionen vergleichbar komplexe Aufgabe darstellt. Mögliche Interventionsbeispiele hierfür sind die katheterbasierte Aortenklappenimplantation und die Bronchoskopie zur Punktion von Lungenläsionen, bei der ein Bronchoskop durch die weit verzweigten Lungenbronchien zur Zielläsion geführt werden muss. Auf beide Interventionen wird in den nachfolgenden Absätzen näher eingegangen.

Bei der Aortenklappenimplantation wird ein Katheter von der Leistenarterie bis zur Aortenklappe vorgeschoben, wobei die Katheterführung im arteriovasculären Gefäßsystem eine zur Katheterführung bei Thrombektomieinterventionen vergleichbar komplexe Aufgabe darstellt (Vernikouskaya et al. 2018b). Um dem behandelnden Arzt die intraarterielle Katheternavigation bei dieser Intervention zu erleichtern, fusionierten *Lang et al.* transösophageale Ultraschallbilder mit Fluoroskopiebildern und erhielten einen mittleren

3.3 Registrierung und Instrumentennavigation

Registrierungsfehler von 1,5 mm (Lang et al. 2012). Einen anderen Ansatz wählten *Vernikouskaya et al.* Sie extrahierten den 3D-Aortengefäßbaum aus der präinterventionellen CTA-Aufnahme und registrierten ihn zu intraoperativen Fluoroskopiebildern (Vernikouskaya et al. 2018a). In ihrer Pilotstudie konnten sie die Strahlenexposition der Patienten damit um ca. 20% im Vergleich zur herkömmlichen, rein fluoroskopiebasierten Katheternavigationsmethode reduzieren (Vernikouskaya et al. 2018a).

Statt eines Katheters wird bei der Bronchoskopie ein Bronchoskop durch die weit verzweigten Lungenbronchien zur Zielläsion geführt. Dabei muss an jeder Bronchienaufzweigung darauf geachtet werden, die korrekte Abzweigung zu wählen. Da sich die Bronchien zur Peripherie hin aber stetig feiner aufzweigen und es allein anhand des Livebildes von der Bronchoskopkamera mit zunehmendem Aufzweigungsgrad immer schwerer fällt, zu entscheiden, welche der dargestellten Abzweigungen zur Zielläsion führt, können peripher gelegene Lungenläsionen häufig nur im Rahmen einer elektromagnetisch navigierten Bronchoskopie erreicht werden (Ashraf und Lau 2019). Dabei wird die Spitze des Bronchoskops mit Hilfe eines elektromagnetischen Trackingsystems räumlich lokalisiert und seine Position zum 3D-Modell des Bronchialbaums aus der präinterventionellen CT-Aufnahme registriert. Während der navigierten Bronchoskopie werden dann neben der üblichen Standardaufnahme der Bronchoskopkamera zusätzlich ein virtuelles Bronchoskopbild mit dem angezeigten Pfad zur Zielläsion und eine 3D-Übersichtsdarstellung mit der aktuellen Position des Bronchoskops in Relation zum 3D-Bronchialbaum dargestellt, wie Abbildung 14 zeigt.

3 VERWANDTE ARBEITEN

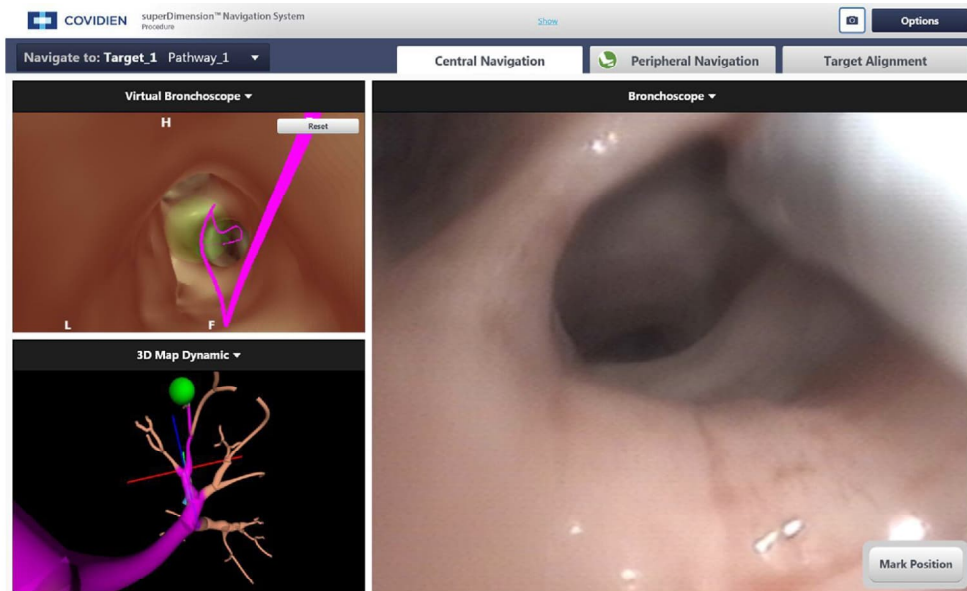


Abbildung 14: Elektromagnetisch navigierte Bronchoskopie – Visuelle Darstellungen während der Intervention: Man erkennt das Livebild von der Bronchoskopkamera (rechts), das virtuelle Bronchoskopbild mit dem angezeigten Pfad zur Zielläsion (links oben) und die 3D-Übersichtsdarstellung mit der aktuellen Position des Bronchoskops in Relation zum 3D-Bronchialbaum (links unten). Abbildung unverändert entnommen aus *Ashraf und Lau* (2019) und von *The International Society for Human and Animal Mycology* als Open-Access-Medium lizenziert unter der Creative Commons Attribution Non-Commercial-4.0-Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Sowohl die Navigationsmethode von *Vernikouskaya et al.* als auch das Navigationskonzept bei der elektromagnetisch navigierten Bronchoskopie können aus technischer Sicht auch bei Thrombektomieinterventionen einsetzbar sein. Hierzu müssen insbesondere der cerebrovaskuläre 3D-Gefäßbaum aus der präinterventionellen CTA-Aufnahme extrahiert und die Katheter bzw. Führungsdrähte um Sensorik erweitert werden, so dass sie mit Hilfe eines elektromagnetischen Trackingsystems lokalisierbar sind. Zur Einblendung der Katheter- bzw. Führungsdrahtposition in Relation zum 3D-Gefäßbaum muss dann noch eine geeignete Registrierungsmethode gewählt werden, z.B. eine fiducialmarkerbasierte Registrierung mit einem multi-modalen Fiducialmarker, der geeignete Korrespondenzen in der Bild- und Trackingmodalität bereitstellt, um die Bild-zu-Tracking-Registrierung durchzuführen.

4 DEEP-LEARNING-BASIERTE DSA-SEQUENZ-KLASSIFIKATION. EIGENE RETROSPEKTIVE STUDIE AN 260 CEREBRALEN THROMBEKTOMIEN

Während der Thrombektomie werden standardmäßig DSA-Sequenzübersichtsaufnahmen simultan von der posterior-anterioren (PA-) und der lateralen (LAT-)Ansicht erstellt, um die Reperfusion der distal vom Thrombus gelegenen Gefäßbereiche zu kontrollieren und möglicherweise neue, durch Thrombusfragmente verursachte Gefäßverschlüsse zu erkennen. Derartige Verschlüsse können aber während der Intervention potentiell übersehen werden. Um dies zukünftig zu verhindern, wurde eine neue Deep-Learning-basierte Methode zur Klassifikation von DSA-Sequenzen entwickelt, mit dem Ziel, thrombenfreie Sequenzen und nicht-thrombenfreie Sequenzen automatisiert voneinander zu unterscheiden. Basierend auf DSA-Bilddaten von thrombektomierten Schlaganfallpatienten wurde zur Entwicklung dieser Thrombus-Ja-Nein-Klassifikation eine retrospektive Studie durchgeführt. Die studienspezifischen Methoden und Ergebnisse sind in Kapitel 4.1 und Kapitel 4.2 beschrieben. Zwei Fallberichte von Thrombektomiepatienten, bei denen während der Thrombektomie tatsächlich Thromben übersehen wurden, sind in Kapitel 4.3 geschildert. Die abschließende Diskussion erfolgt in Kapitel 4.4.⁶

4.1 METHODEN

In den folgenden Abschnitten werden die Details zu den medizinischen Bilddaten und deren Annotation durch zwei erfahrene Neuroradiologen (Kapitel 4.1.1), zur verwendeten Netzwerkarchitektur (Kapitel 4.1.2), zur Trainingsroutine der Netzwerke (Kapitel 4.1.3) und zur durchgeführten Evaluationen der trainierten Modelle anhand von Testdaten (Kapitel 4.1.4) beschrieben.

⁶ Bestandteile dieses Kapitels entsprechen hinsichtlich der verwendeten Wortwahl, des Satzaufbaus und der inhaltlichen Argumentation Auszügen aus einer eigenen Veröffentlichung mit Erstautorenschaft (Mittmann, Braun et al. 2022), die zur Publikation beim *International Journal for Computer Assisted Radiology and Surgery* eingereicht wurde und sich aktuell im Begutachtungsprozess befindet.

4 DEEP-LEARNING-BASIERTE DSA-SEQUENZ-KLASSIFIKATION

4.1.1 BILDDATEN UND DATENANNOTATION

Für die retrospektive Studie wurden DSA-Bilddaten von 260 Schlaganfallpatienten ($n_{Frauen} = 133$, $n_{Männer} = 127$, Durchschnittsalter: 74,5 Jahre) gesammelt, die im Zeitraum von Januar 2018 bis Juli 2019 in der Stroke-Unit des Bezirkskrankenhauses Günzburg thrombektomiert wurden. Daraus resultierten 1197 einzelne DSA-Sequenzen mit einer Bildauflösung von 1024 x 1024 Pixeln, einer zeitlichen Auflösung von 3 Bildern/Sekunde und einer Bildsequenzlänge von 13 - 61 Bildern (Durchschnitt: 32 Bilder). Die Aufnahme der DSA-Sequenzen erfolgte mit dem *Artis zee Cone-Beam-Computertomographen* (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, BY, Deutschland).

Für den finalen Datensatz wurden DSA-Sequenzen ausgeschlossen, wenn nicht beide, die PA- und die LAT-Sequenz verfügbar waren ($n = 8$). Ferner wurden DSA-Sequenzen, die ausschließlich die Perfusion des AV-Stromgebiets ($n = 103$) oder der ACE darstellten ($n = 18$) ebenfalls aussortiert. Die verbliebenen 1068 einzelnen DSA-Sequenzen (534 Paare PA + LAT) wurden anschließend durch zwei erfahrene Neuroradiologen unabhängig voneinander annotiert, indem für jeden Thrombus das proximale Thrombusende markiert wurde. DSA-Sequenzpaare wurden als thrombenfrei klassifiziert, wenn in beiden Ansichten kein Thrombus detektiert werden konnte ($n = 151$ Paare). Wurde ein Thrombus wahlweise nur in der PA- oder der LAT-Sequenz detektiert, aber nicht in der anderen Ansicht ($n = 16$), wurden beide DSA-Sequenzen (PA + LAT) als nicht-thrombenfrei klassifiziert. DSA-Sequenzpaare, die initial von beiden Neuroradiologen unterschiedlich klassifiziert wurden, sind erneut, aber in diesem Fall von beiden Neuroradiologen gemeinsam annotiert worden, um eine endgültige Klassifikationsentscheidung zu treffen.

Unabhängig von diesem DSA-Datensatz werden zusätzlich in Kapitel 4.3 zwei Fallberichte von Thrombektomiepatienten beschrieben, bei denen während der Thrombektomie tatsächlich Thromben übersehen wurden. Diese Patientenfälle wurden abschließend mit den fertig trainierten Netzwerkmodellen evaluiert.

Einhaltung ethischer Standards Alle Verfahren, die in Studien mit menschlichen Teilnehmern durchgeführt wurden, entsprachen den ethischen Standards des institutionellen und/oder nationalen Forschungsausschusses und der Erklärung von Helsinki von 1964 und ihren späteren Änderungen oder

vergleichbaren ethischen Standards. Die Genehmigung der Studie erteilte die Ethikkommission der Universität Ulm, BW, Deutschland (Datum: 16. September 2020, Nr.: 306/20).⁷

4.1.2 NETZWERKARCHITEKTUR

DSA-Sequenzen entsprechen einer diskreten Bildserie $D \in \{t_1^{W \times H}, \dots, t_N^{W \times H}\}$ zeitlich aufeinanderfolgender 2D-Bilder $t_i^{W \times H}$ unterschiedlicher Bildserienlänge N , äquivalent zu einem Video variabler Videolänge. Das Ziel der Thrombus-Ja-Nein-Klassifikation ist es, eine korrekte Zuordnung zwischen einer DSA-Sequenz D und einem Label $\hat{y} \in \{0, 1\}$ zu finden, das festlegt, ob die Sequenz thrombenfrei ($\hat{y} = 0$) ist oder nicht-thrombenfrei ($\hat{y} = 1$).

Da die Identifikation von Thromben in DSA-Sequenzen auf der Detektion von Perfusionsstörungen basiert, muss die Kontrastmittelperfusion in ihrem zeitlichen Verlauf analysiert werden, um die Klassifikation durchzuführen. Zu diesem Zweck wurde ein CNN als Merkmalsextraktor entweder mit einem LSTM- oder mit einem GRU-Netzwerk kombiniert, die beide in der Lage sind, zeitliche Zusammenhänge zwischen den Einzelbildern der Videosequenz herzustellen (Abb. 15).

Um vortrainierte Gewichte (*Weights*) entsprechend Tabelle 1 zur Initialisierung des CNN anwenden zu können, war es erforderlich, jeweils 3 aufeinanderfolgende Einkanal-Graustufenbilder der DSA-Sequenz zu einem Dreikanalbild zusammenzufassen und als Input für das neuronale Netzwerk zu benutzen. Zur Verarbeitung der gesamten DSA-Sequenz durch das neuronale Netzwerk erfolgte dann iterativ die Aufbereitung der jeweils nachfolgenden 3 Graustufenbilder innerhalb der Sequenz und die Verarbeitung dieser Inputs durch das Netzwerk (Abb. 15). Am Ende der Sequenz wurde das letzte Graustufenbild in den Fällen, in denen die Sequenzlänge nicht durch 3 teilbar war, wiederholt angefügt. Die Gewichte (*Weights*) des CNN waren während des Trainings nicht eingefroren. Bevor die extrahierten Merkmale des CNN als Eingabe für das LSTM-/GRU-Netzwerk dienten, wurde ein Normalisierungs-Layer und eine LeakyReLU-Aktivierungsfunktion auf ihnen angewandt. Das bidirektional konfigurierte LSTM-/GRU-Netzwerk bestand

⁷ Die Erklärung zur Einhaltung ethischer Standards wurde in der hier übersetzt abgedruckten Version wortwörtlich vom zugehörigen, englischsprachigen Paper dieser retrospektiven Studie (Mittmann, Braun et al. 2022) übernommen. Die englischsprachige Formulierung des Absatzes wurde dabei direkt vom Journal vorgegeben.

4 DEEP-LEARNING-BASIERTE DSA-SEQUENZ-KLASSIFIKATION

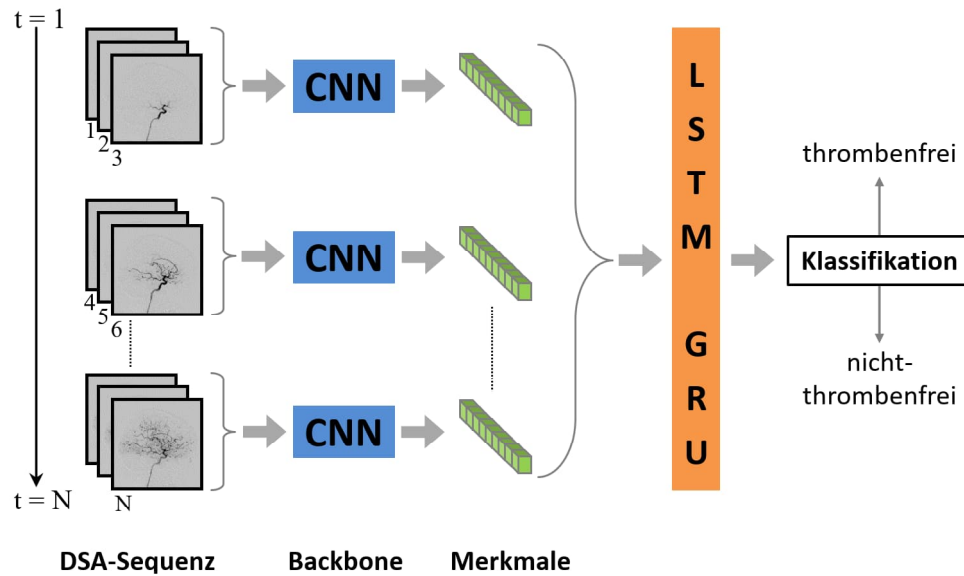


Abbildung 15: Verwendete Netzwerkarchitektur für die Thrombus-Ja-Nein-Klassifikation einer DSA-Sequenz mit N Einzelbildern. Ein CNN wie das ResNet oder EfficientNet wurde als Merkmalsextraktor verwendet. Die extrahierten Merkmale dienen als Input für das LSTM- oder GRU-Netzwerk, das das Klassifikationsergebnis ausgab. Abbildung entnommen aus *Mittmann, Braun et al. (2022)*.

jeweils aus 3 Layern mit 512 Hidden-Units pro Layer. Die Dropout-Rate lag bei 50% während des Trainings.

Tabelle 1 listet die verschiedenen Arten an CNN-Varianten und ihre Kombination mit dem LSTM-/GRU-Netzwerk auf, die in der retrospektiven Studie verwendet wurden. Am häufigsten wurde das GRU-Netzwerk verwendet, da es im Vergleich zum LSTM-Netzwerk einen geringeren Speicherbedarf und eine kürzere Trainingszeit pro Epoche aufwies. Bei allen CNN-Varianten wurde der Klassifikationslayer entfernt und der vorausgehende Average-Pooling-Layer in seiner Pooling-Größe so angepasst, dass die Anzahl der vom CNN extrahierten Merkmale für alle CNN-Varianten in etwa gleich groß war.

Tabelle 1: Als Merkmalsextraktoren verwendete CNN-Varianten

Netzwerkname	Quelle Modell/Gewichte	vortrainiert auf	kombiniert mit
ResNet18	torchvision	ImageNet	GRU
EfficientNet-B0 B1 B2 B3	torchvision	ImageNet	GRU
EfficientNet-B0 B1	torchvision	ImageNet	LSTM
Tf_EfficientNetV2_S M	GitHub ¹⁾	21k ImageNet	GRU
Rw_EfficientNetV2_S	GitHub ¹⁾	21k ImageNet	GRU
RegNet_y_16gf	torchvision	ImageNet	GRU

¹⁾ Im Fall des EfficientNetV2 wurde sowohl die Originalimplementierung von TensorFlow (Tf_EfficientNetV2) als auch eine leicht modifizierte Version davon verwendet (Rw_EfficientNetV2). Beide Versionen wurden bereitgestellt von *R. Wightman* auf seinem GitHub Repository (Wightman 2019).

4.1.3 TRAININGSROUTINE

Die ersten 20% des in Abschnitt 4.1.1 beschriebenen, chronologisch geordneten DSA-Datensatzes wurden als Testdaten reserviert. Der Rest wurde verwendet, um die Netzwerke zu trainieren und zu validieren, wobei ein 5-Fold Kreuzvalidierungsverfahren zur Anwendung kam mit einer nicht-randomisierten Aufteilung der Trainings- und Validierungsdaten im Verhältnis von 80%|20% für jeden Fold. PyTorch diente als Deep-Learning-Bibliothek. Bevor die DSA-Sequenzen an das Netzwerk übergeben wurden, erfolgte eine Normalisierung der Bilder und eine einheitliche Skalierung auf 512 x 512 Pixel, um Speicherplatzprobleme auf den beiden 24 Gigabyte RAM-Grafikkarten zu vermeiden, die während des Trainings zum Einsatz kamen (RTX 3090 und Titan RTX, beide von der NVIDIA Corporation, Santa Clara, CA, USA). Die Datenaugmentation wurde mit Hilfe der Albumentations-Bibliothek (Buslaev et al. 2020) dynamisch während des Trainings durchgeführt. Die Augmentationen umfassten die vertikale Spiegelung der Bilder, die Anwendung von Verschiebe-Skalier-Rotations-Transformationen, die Bildkontrastveränderung, die Skalierung der Bilder auf die halbe Auflösung und das Hinzufügen von Unschärfe und Rauschen.

Da sich die PA- und die LAT-DSA-Sequenz durch spezifische Perfusionsstrukturen auszeichnen, wurden separate Modelle für beide Ansichten trainiert. Dementsprechend wurden Modelle, die mit den PA-Sequenzen trainiert wurden, ausschließlich zur Klassifikation von PA-Sequenzen verwen-

4 DEEP-LEARNING-BASIERTE DSA-SEQUENZ-KLASSIFIKATION

det. Das Gleiche gilt für Modelle, die mit LAT-Sequenzen trainiert wurden. Allerdings war die Trainingsroutine für alle in Tabelle 1 aufgelisteten Netzwerkvarianten gleich. Jedes Modell wurde für 130 Epochen Ende-zu-Ende trainiert, wobei die Technik des sog. *Mixed-Precision-Trainings* (Micikevicius et al. 2018) zum Einsatz kam. Als Lossfunktion wurde *Binary-Cross-Entropy* in seiner Standardkonfiguration gewählt. *AdamW* (Loshchilov und Hutter 2019) diente als Optimizer mit einer anfänglichen Lerngeschwindigkeit (*Learning-Rate*) von 10^{-5} , einem *Weight-Decay* von 10^{-2} und Standard β_1 und β_2 . Die Batch-Größe betrug 1 und die Lerngeschwindigkeit wurde beim Erreichen eines Plateaus um den Faktor 10^{-1} reduziert (PyTorch-Funktion: *ReduceLROnPlateau*). Wie in Kapitel 3.1 bereits beschrieben, neigt der MCC im Gegensatz zur Genauigkeit oder dem F1-Score nicht dazu, die Klassifikationsleistung zu überschätzen (Chicco und Jurman 2020), insbesondere nicht bei einer unbalancierten binären Klassenverteilung, wie sie beim vorliegenden DSA-Datensatz der Fall war (72% positiv | 28% negativ). Daher wurde der MCC als Entscheidungskriterium gewählt und derjenige Modell-Checkpoint während des Trainings gespeichert, der auf Basis der Validierungsdaten den höchsten MCC erzielte. Bedingt durch das gewählte 5-Fold Kreuzvalidierungsverfahren standen am Ende des Trainingsprozesses für jede der in Tabelle 1 aufgeführten Netzwerkvarianten je 5 Modelle zur Verfügung, die entweder mit den PA- oder den LAT-Sequenzen trainiert worden waren (Abb. 16).

4.1.4 EVALUATION

Alle in Tabelle 1 aufgeführten Netzwerkvarianten wurden basierend auf dem Testdatensatz hinsichtlich zweier Aspekte evaluiert:

1. Die *Einzelklassifikationsleistung*, wobei die PA- oder die LAT-Sequenzen unabhängig voneinander klassifiziert wurden, wie in Abbildung 16 dargestellt ist.
2. Die *Paarklassifikationsleistung*, wobei DSA-Sequenzpaare (PA + LAT) zusammen, als Einheit betrachtet, klassifiziert wurden. Dabei wurde für die PA- und die LAT-Sequenz jeweils die gleiche Netzwerkarchitektur verwendet.

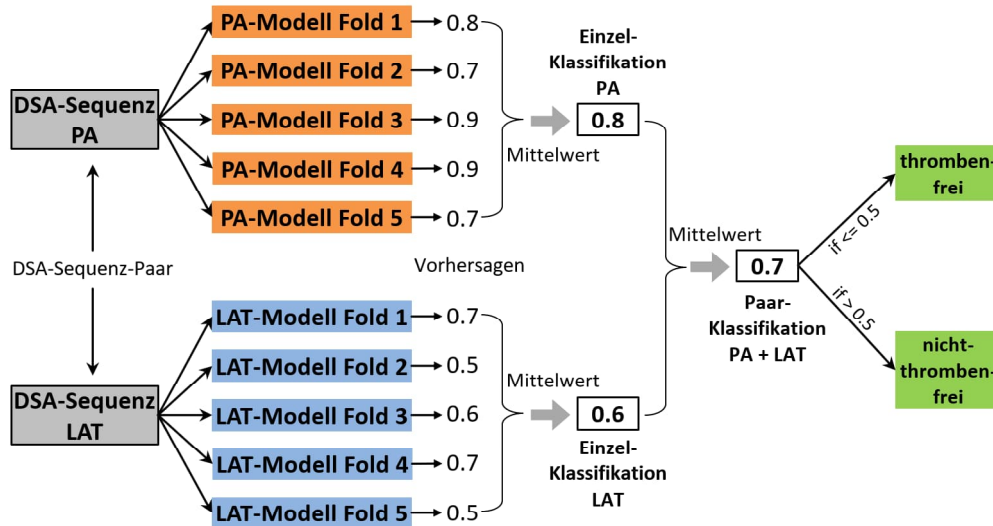


Abbildung 16: Ensemblingmethoden zur Ermittlung der *Einzel-* bzw. *Paarklassifikation*. In beiden Fällen wurden die Vorhersagen für die Berechnung des Mittelwerts gleich gewichtet. Der Klassifikationsschwellwert (vgl. S. 38) lag bei 0,5. Abbildung in übersetzter Version entnommen aus *Mittmann, Braun et al. (2022)*.

Dabei wurde die Klassifikationsleistung primär in Bezug auf den MCC und den AUC quantifiziert, nicht aber hinsichtlich der Genauigkeit, der Präzision und des Recalls. Dieses Vorgehen entspricht den in Kapitel 3.1 genannten Empfehlungen beim Vorliegen einer unbalancierten binären Klassenverteilung. Zur Berechnung des AUC wurde die Python *Scikit*-Bibliothek verwendet (Pedregosa et al. 2011). Die Formel zur mathematischen Berechnung des MCC ist in Gleichung 5 (Kapitel 3.1) definiert. Durch die Anwendung von Ensemble-Techniken kann die Klassifikationsleistung häufig verbessert werden (Džeroski et al. 2009). Unter Berücksichtigung aller möglicher Kombinationen wurde daher ferner systematisch analysiert, welches Ensemble von 4 verschiedenen Netzwerkvarianten, zwei für jede Ansicht, zur bestmöglichen Klassifikationsleistung führte. Auf diese Weise war zum einen sichergestellt, dass jede Ansicht von wenigstens 2 verschiedenen Netzwerkvarianten klassifiziert wurde, und zum anderen, dass der Speicherplatzbedarf des Gesamtensembles die gegebenen RAM-Obergrenzen der beiden zur Verfügung stehenden 24 Gigabyte RAM-Grafikkarten nicht überstieg.

4 DEEP-LEARNING-BASIERTE DSA-SEQUENZ-KLASSIFIKATION

Da der Testdatensatz sieben DSA-Sequenzpaare mit einer hohen Annotationsunsicherheit aufwies aufgrund geringfügiger, distal gelegener intracerebral-arterieller Perfusionsstörungen, die jedoch nicht einer Thrombektomie zugänglich gewesen wären, erfolgt die Ergebnisdarstellung zur Klassifikationsleistung in Bezug auf zwei Testdatensätze: Für Testdatensatz 1 wurden diese 7 DSA-Sequenzpaare ausgeschlossen, wohingegen sie in Testdatensatz 2 mitenthalten sind. Auf diese Art und Weise wird verdeutlicht, inwiefern mit großen Unsicherheiten behaftete Annotationen die Klassifikationsleistung beeinflussen. Ein illustratives Beispiel solch einer Perfusionsstörung zeigt Abbildung 17. Die zugehörige Fallbeschreibung befindet sich unterhalb dieses Absatzes.

Fallbeschreibung zu Abbildung 17: In der arteriellen Phase der DSA-Sequenz war keine Perfusionsstörung erkennbar, weder in der PA- noch in der LAT-Sequenz. Am Ende der Parenchymphase war jedoch ein kleines, minderperfundiertes Gebiet (markiert mit einem roten +) in der LAT-Sequenz sichtbar, nicht aber in der PA-Sequenz. Diese Perfusionsstörung kann von einem sehr kleinen, distal gelegenen intracerebral-arteriellen Thrombus bzw. Embolus verursacht worden sein. Daher wurde dieses DSA-Sequenzpaar als möglicherweise nicht-thrombenfrei annotiert, obwohl fast das gesamte ACI-Stromgebiet normal perfundiert wurde. Das kann mit ein Grund dafür sein, weshalb dieses DSA-Sequenzpaar von den Netzwerken im Rahmen der Evaluation als thrombenfrei klassifiziert worden ist.

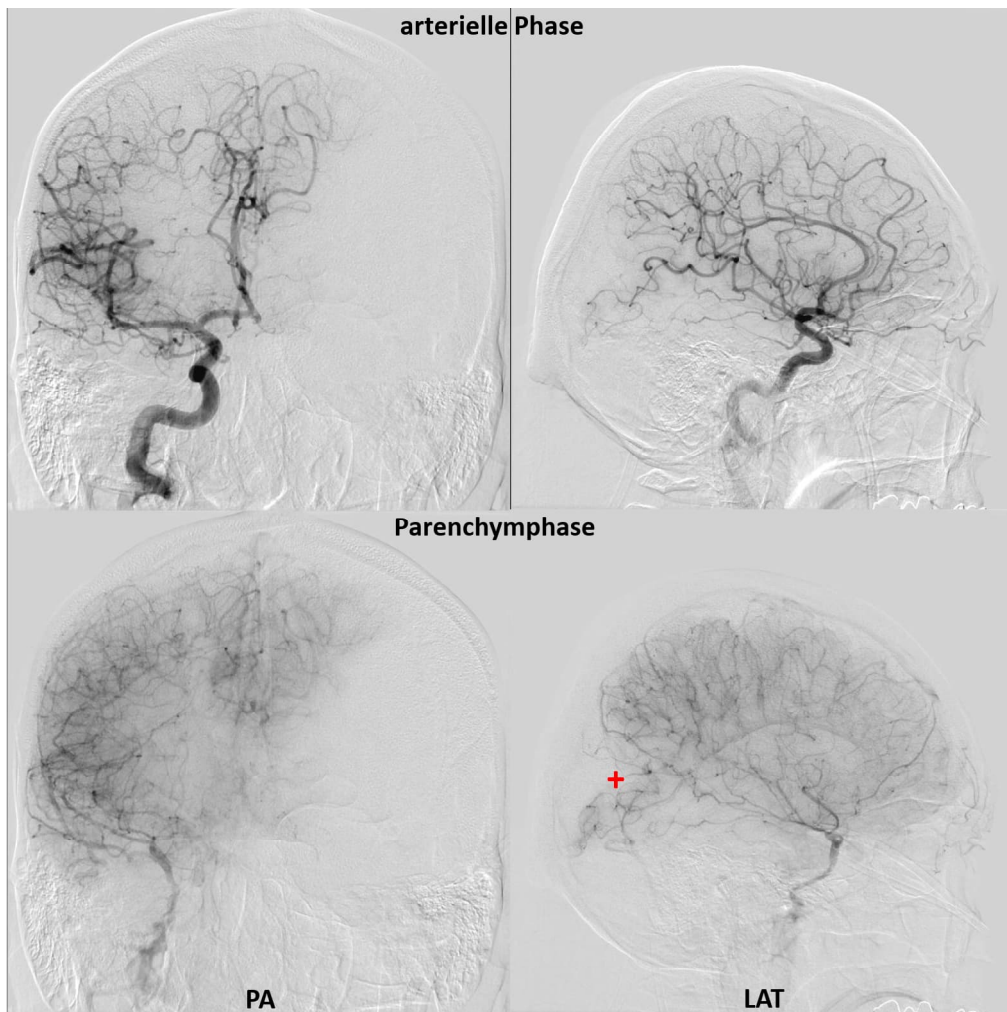


Abbildung 17: Illustratives Beispiel für eine der geringfügigen, distal gelegenen intracerebral-arteriellen Perfusionsstörungen in den 7 DSA-Sequenzpaaren, die in Testdatensatz 2 zusätzlich enthalten waren und die eine hohe Annotationsunsicherheit aufwiesen. Die zugehörige Fallbeschreibung des abgebildeten DSA-Sequenzpaares ist oben im Text zu finden. Abbildung entnommen aus *Mittmann, Braun et al. (2022)*.

4.2 ERGEBNISSE

Die Ergebnisse zur Einzel- und Paarklassifikationsleistung aller Netzwerkvarianten für Testdatensatz 1 und 2 sind in Tabelle 2 und 3 aufgelistet. Für Testdatensatz 1 betragen die maximalen MCC|AUC-Werte 0,65|0,91 für die Einzelklassifikation von PA-Sequenzen, 0,68|0,93 für die Einzelklassifikation von LAT-Sequenzen und 0,73|0,94 für die Paarklassifikation der PA- und LAT-Sequenzen.

Die bestmögliche Klassifikationsleistung mit MCC|AUC-Werten von bis zu 0,77|0,94 und 0,69|0,91 für Testdatensatz 1 und 2 wurde basierend auf einer Paarklassifikation erzielt durch das Ensembling von 4 verschiedenen, gleich gewichteten Netzwerkvarianten. In diesem Fall erfolgte die Klassifikation der PA-Sequenzen mit dem ResNet18+GRU-Netzwerk und dem Tf_EfficientNetV2_S+GRU-Netzwerk, während die Klassifikation der LAT-Sequenzen durch das EfficientNet-B0+GRU-Netzwerk und das EfficientNet-B0+LSTM-Netzwerk durchgeführt wurde. Die zugehörigen Konfusionsmatrizen dieses Modellensembles zur Paarklassifikationsleistung für Testdatensatz 1 und 2 sind in Abbildung 18 gegeben.

Abbildung 19 zeigt die ROC-Kurven für ausgewählte Netzwerkvarianten. Der maximale AUC-Wert von 0,94 wurde allerdings nur dann erreicht, wenn eine Paarklassifikation durchgeführt wurde. Der Quellcode für das Training und die Evaluierung der Netzwerkvarianten ist in einem GitHub-Repository einsehbar unter <https://github.com/BMittmannTest/DeepLearningBasedDsaClassification>. Die dazu gehörenden trainierten Netzwerkmodelle sind auf dem Open-Science-Framework unter <https://osf.io/n8k4r/> veröffentlicht.

4.2 Ergebnisse

Tabelle 2: Einzel- und Paarklassifikationsleistung entsprechend Abbildung 16 für Testdatensatz 1

Netzwerk	PA		LAT		PA + LAT	
	MCC	AUC	MCC	AUC	MCC	AUC
ResNet18 + GRU	0,58	0,90	0,54	0,88	0,58	0,92
EfficientNet-B0 + GRU	0,47	0,88	0,60	0,86	0,63	0,91
EfficientNet-B0 + LSTM	0,64	0,91	0,68	0,89	0,73	0,94
EfficientNet-B1 + GRU	0,37	0,80	0,66	0,87	0,64	0,87
EfficientNet-B1 + LSTM	0,50	0,82	0,66	0,88	0,60	0,87
EfficientNet-B2 + GRU	0,64	0,89	0,66	0,93	0,66	0,94
EfficientNet-B3 + GRU	0,38	0,86	0,61	0,90	0,64	0,91
Tf_EfficientNetV2_S + GRU	0,65	0,91	0,66	0,91	0,66	0,92
Tf_EfficientNetV2_M + GRU	0,50	0,87	0,58	0,89	0,63	0,91
Rw_EfficientNetV2_S + GRU	0,37	0,83	0,48	0,89	0,55	0,89
RegNet_y_16gf + GRU	0,59	0,89	0,44	0,84	0,49	0,90

Statistik zu Testdatensatz 1: $n = 102$; Anzahl positive (nicht-thrombenfreie) DSA-Sequenzen = 72; Anzahl negative (thrombenfreie) DSA-Sequenzen = 30.

Tabelle 3: Einzel- und Paarklassifikationsleistung entsprechend Abbildung 16 für Testdatensatz 2

Netzwerk	PA		LAT		PA + LAT	
	MCC	AUC	MCC	AUC	MCC	AUC
ResNet18 + GRU	0,53	0,88	0,49	0,85	0,52	0,89
EfficientNet-B0 + GRU	0,41	0,85	0,53	0,83	0,55	0,88
EfficientNet-B0 + LSTM	0,58	0,88	0,61	0,86	0,65	0,91
EfficientNet-B1 + GRU	0,33	0,78	0,60	0,85	0,56	0,85
EfficientNet-B1 + LSTM	0,46	0,79	0,60	0,85	0,56	0,85
EfficientNet-B2 + GRU	0,57	0,86	0,56	0,90	0,59	0,91
EfficientNet-B3 + GRU	0,34	0,83	0,53	0,87	0,57	0,88
Tf_EfficientNetV2_S + GRU	0,57	0,88	0,56	0,87	0,57	0,89
Tf_EfficientNetV2_M + GRU	0,46	0,85	0,47	0,85	0,55	0,88
Rw_EfficientNetV2_S + GRU	0,33	0,80	0,41	0,85	0,46	0,85
RegNet_y_16gf + GRU	0,53	0,87	0,39	0,80	0,44	0,87

Statistik zu Testdatensatz 2: $n = 109$; Anzahl positive (nicht-thrombenfreie) DSA-Sequenzen = 79; Anzahl negative (thrombenfreie) DSA-Sequenzen = 30.

4 DEEP-LEARNING-BASIERTE DSA-SEQUENZ-KLASSIFIKATION

		Vorhersage		
		nicht thrombenfrei	thrombenfrei	gesamt
Annotation	nicht thrombenfrei	66	6	72
	thrombenfrei	4	26	30
gesamt		70	32	

Testdatensatz 1

		Vorhersage		
		nicht thrombenfrei	thrombenfrei	gesamt
Annotation	nicht thrombenfrei	68	11	79
	thrombenfrei	4	26	30
gesamt		72	37	

Testdatensatz 2

Abbildung 18: Konfusionsmatrizen zur bestmöglichen Paarklassifikationsleistung für Testdatensatz 1 und 2. Die zugehörigen MCC- und AUC-Werte sind im Text angegeben. Wie oben beschrieben, basieren diese Ergebnisse auf dem Modellensemble von 4 Netzwerkvarianten, 2 für jede Ansicht. Abbildung in übersetzter Version entnommen aus *Mittmann, Braun et al. (2022)*.

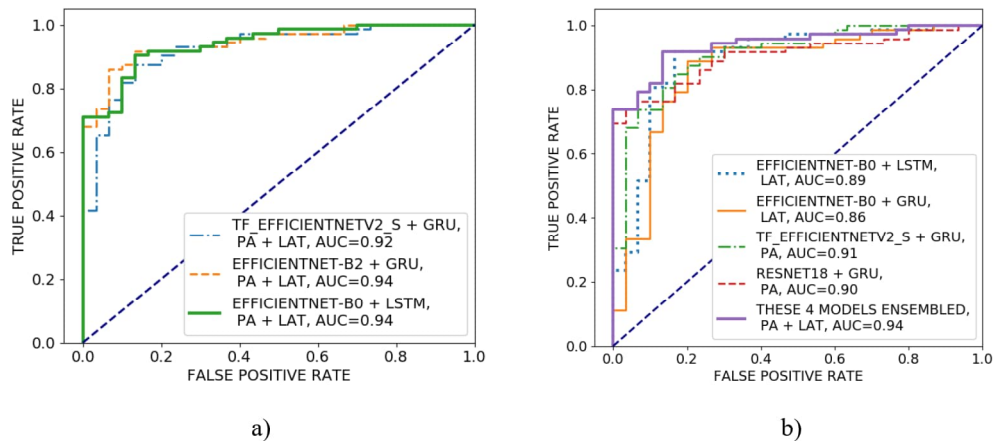


Abbildung 19: a) ROC-Kurven zu Testdatensatz 1 von den 3 Netzwerkvarianten mit dem höchsten MCC im Fall einer Paarklassifikation. b) ROC-Kurve zu Testdatensatz 1 des Modellensembles, das die bestmögliche Paarklassifikationsleistung erzielte und aus 4 Netzwerkvarianten bestand. Für jede Netzwerkvariante ist die entsprechende ROC-Kurve ebenfalls mit dargestellt. Abbildung entnommen aus *Mittmann, Braun et al. (2022)*.

4.3 FALLBERICHTE: ÜBERSEHENE THROMBEN

Im Folgenden werden 2 Patientenfälle beschrieben, bei denen während der Thrombektomie tatsächlich Thromben übersehen wurden. Beim ersten Fall fragmentierte der initial im M1-Segment der ACM gelegene Hauptthrombus und verursachte in Folge einer Thrombusverschleppung eine neue Embolie in der ACA. Im zweiten Fall wurde der Hauptthrombus zwar erfolgreich geborgen, aber zwei Thromben verblieben im distal vom Hauptthrombus gelegenen Stromgebiet der ACM.

Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass die zu den Fallberichten zugehörigen DSA-Sequenzen eine andere Bild- und Zeitauflösung haben als die DSA-Sequenzen des DSA-Datensatzes (Kapitel 4.1.1), der zum Trainieren, Validieren und Testen der Deep-Learning-Modelle verwendet wurde. Statt 1024 x 1024 Pixel haben die hier beschriebenen DSA-Sequenzen eine Auflösung von 1440 x 1440 Pixel oder 1856 x 1856 Pixel. Ferner beträgt die zeitliche Auflösung nicht 3 Bilder/Sekunde wie beim DSA-Datensatz aus Kapitel 4.1.1, sondern 2,5 Bilder/Sekunde.

4.3.1 FALLBERICHT 1:

THROMBUSFRAGMENT VERURSACHT NEUE EMBOLIE

Vor der Thrombektomie lag initial ein Thrombus im M1-Segment der ACM vor (Abb. 20). Während der Thrombektomie wurde der Hauptthrombus zwar geborgen, aber ein vom Hauptthrombus losgelöstes Thrombusfragment verursachte eine Embolie in der ACA. Dies resultierte in einer vollständig reperfundierten ACM, aber einer verschlossenen ACA. Der Embolus in der ACA wurde jedoch während der Thrombektomie übersehen, obwohl er noch direkt während der Intervention einer Thrombektomie zugänglich gewesen wäre und hätte behandelt werden können.

Die beiden zu diesem Fallbericht zugehörigen prä- und post-interventionellen DSA-Sequenzpaare (PA + LAT) wurden von dem Modellensemble klassifiziert, das die bestmögliche Klassifikationsleistung erzielte (Kapitel 4.2). Basierend auf dem Ergebnis der Paarklassifikation entsprechend Abbildung 16 wurden beide DSA-Sequenzpaare von diesem Modellensemble korrekterweise als *nicht-thrombenfrei* klassifiziert. Damit hätte das Übersehen des Embolus in der ACA mit dem vorgestellten Deep-Learning-basierten Ansatz vermieden werden können.

4 DEEP-LEARNING-BASIERTE DSA-SEQUENZ-KLASSIFIKATION

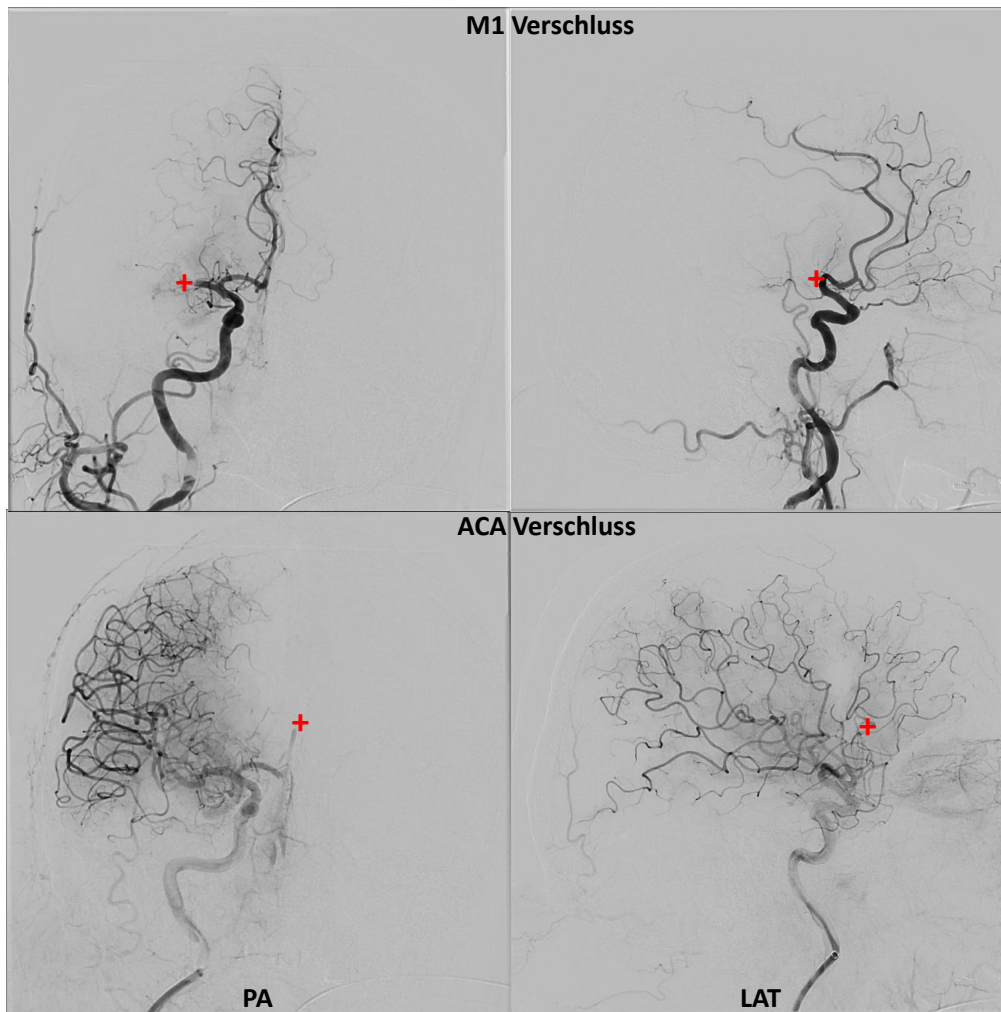


Abbildung 20: Fallbericht 1: Thrombusfragmentation verursacht neue Embolie: Der initiale Thrombus im M1-Segment (markiert mit einem roten +) wurde geborgen, aber ein losgelöstes Thrombusfragment verursachte eine neue Embolie in der ACA (markiert mit einem roten +). Der Embolus in der ACA wurde während der Thrombektomie übersehen. Abbildung entnommen aus *Mittmann, Braun et al. (2022)*.

4.3 Fallberichte: Übersehene Thromben

4.3.2 FALLBERICHT 2:

VERBLIEBENE, DISTALE INTRACEREBRAL-ARTERIELLE THROMBEN

Während der Thrombektomie wurde der im M1-Segment der ACM befindliche Hauptthrombus geborgen, aber zwei Thromben im distal vom Hauptthrombus gelegenen Stromgebiet der ACM verblieben im Patienten (Abb. 21). Sie wurden während der Intervention übersehen. Eventuell wären die beiden Verschlüsse aber aufgrund ihrer distalen Lage nicht mehr interventionell behandelt worden, da das Verletzungsrisiko der dünnwandigen Gefäße beim Zugang mit einem Katheter zu hoch gewesen wäre. Dennoch ist das Wissen um das Vorhandensein dieser Thromben relevant für die Bewertung des postinterventionellen Genesungsprozesses des Patienten.

Analog zu Fallbericht 1 wurde das zu diesem Fallbericht zugehörige DSA-Sequenzpaar (PA + LAT) von dem Modellensemble klassifiziert, das die bestmögliche Klassifikationsleistung erzielte. Basierend auf dem Ergebnis der

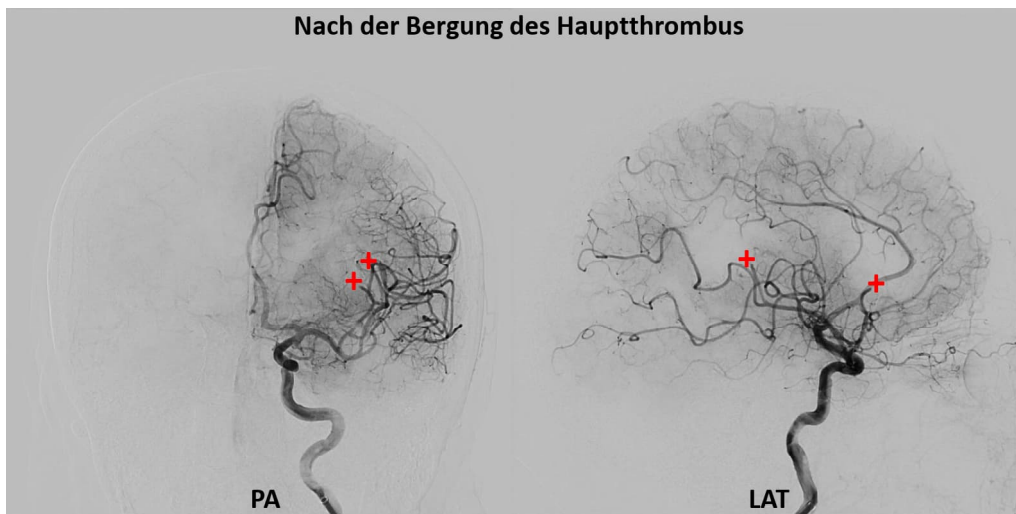


Abbildung 21: Fallbericht 2: Verbliebene, distale intracerebral-arterielle Thromben: Nach der Bergung des initial im M1-Segment der ACM gelegenen Hauptthrombus verblieben 2 intracerebral-arterielle Thromben im distal vom Hauptthrombus gelegenen Stromgebiet der ACM. Beide Thromben waren sowohl in der PA- als auch der LAT-DSA-Sequenz detektierbar (Thrombuspositionen markiert mit rotem +), aber sie wurden während der Thrombektomie übersehen. Abbildung entnommen aus *Mittmann, Braun et al. (2022)*.

Paarklassifikation wurde das DSA-Sequenzpaar von diesem Modellensemble korrekterweise als *nicht-thrombenfrei* klassifiziert. Damit hätte das Übersehen der beiden Thromben mit dem vorgestellten Deep-Learning-basierten Ansatz vermieden werden können.

4.4 DISKUSSION

Der akute ischämische Schlaganfall kann für die betroffenen Patienten zu einer erheblichen Beeinträchtigung ihres Gesundheitszustands führen. Eine rasche endovaskuläre Rekanalisation der verschlossenen Gefäßbereiche kann das Risiko langfristiger Behinderungen erheblich senken (Albers et al. 2018; Falk-Delgado et al. 2016). In letzter Zeit hat die Thrombektomie zu vielversprechenden Therapieergebnissen geführt. Während der Thrombektomie werden DSA-Sequenzübersichtsaufnahmen erstellt, um möglicherweise neue, durch Thrombusfragmente verursachte Gefäßverschlüsse zu erkennen. Derartige Verschlüsse können aber während der Intervention potentiell übersehen werden. Um dies zu verhindern, wurde ein neuer Deep-Learning-basierter Ansatz zur automatischen Thrombus-Ja-Nein-Klassifikation von DSA-Sequenzen entwickelt. Es stellte sich heraus, dass die Klassifikation von DSA-Sequenzen mit einem MCC|AUC von bis zu 0,77|0,94 möglich war. Bemerkenswerterweise wurden diese Ergebnisse anhand eines Testdatensatzes erzielt, der eine deutlich unbalancierte binäre Klassenverteilung aufwies. In diesem Zusammenhang sprechen die erzielten Ergebnisse für die Fähigkeit der Netzwerke, die beiden Klassen voneinander zu unterscheiden.

Die ermittelte geringfügige Abnahme der Klassifikationsleistung im Fall von Testdatensatz 2 (Abb. 18) wurde durch die zusätzlich inkludierten 7 DSA-Sequenzpaare verursacht, die eine hohe Annotationsunsicherheit aufwiesen. Sie wurden fälschlicherweise überwiegend als thrombenfrei klassifiziert, obwohl sie kleine, geringfügige, distal gelegene intracerebral-arterielle Perfusionsstörungen enthielten, die jedoch nicht durch eine Thrombektomie oder Thrombolyse behandelt worden wären.

Nielsen et al. berichteten eine Genauigkeit von 0,89 für die Unterteilung von DSA-Sequenzen in die TICI-0- und die TICI-3-Klasse (Nielsen et al. 2019). Der MCC oder AUC wird von *Nielsen et al.* aber nicht berechnet. Ein direkter Vergleich ihrer Klassifikationsleistung mit den in der vorliegenden Arbeit berichteten Werten ist daher nicht möglich. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass für die eigenen Untersuchungen, im Gegensatz zu *Nielsen et*

al., nicht ausschließlich DSA-Sequenzen mit Thromben in der MCA verwendet wurden (Nielsen et al. 2020). Stattdessen enthielten die DSA-Sequenzen des in der eigenen retrospektiven Studie verwendeten DSA-Datensatzes (siehe Kapitel 4.1.1) eine Vielzahl unterschiedlicher Thromben an verschiedenen Stellen des gesamten ACI-Stromgebiets. Auch Sequenzen mit Bildartefakten waren im Datensatz enthalten. Diese Diversität an betroffenen Hirnregionen spiegelt die üblicherweise gegebene Vielfalt von ischämischen Schlaganfällen wider, die in Stroke-Units behandelt werden. Ihre korrekte Klassifikation ist als eine anspruchsvolle Aufgabe zu betrachten.

Da die eigene retrospektive Studie auf Single-Center-DSA-Bilddaten basiert, können die auf diesem Datensatz trainierten neuronalen Netzwerke allerdings eine geringere Generalisierbarkeit in Bezug auf DSA-Bilddaten anderer Stroke-Units aufweisen. In diesem Zusammenhang ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die DSA-Bilddaten zu den in Kapitel 4.3 beschriebenen Fallberichten eine im Vergleich zum Trainings-DSA-Datensatz (Kapitel 4.1.1) andere Bild- und Zeitaufösung haben. Dennoch wurden diese Fallbericht-DSA-Sequenzen von den neuronalen Netzwerken korrekt klassifiziert.

Aus medizinischer Sicht mag die erreichte Klassifikationsleistung durchaus annehmbar sein, aber erst eine prospektive Studie kann analysieren, wie sich die trainierten neuronalen Netzwerke im klinischen Alltag bewähren. Um die Klassifikationsleistung und die Generalisierbarkeit der Netzwerke zu verbessern, ist eine substantiell größere Menge an Multi-Center-Trainingsdaten nötig. Zusätzlich kann aber auch der Einsatz von sog. *Transformernetzwerken* mit dem ihnen zugrundeliegenden *Attention-Mechanismus* (Dosovitskiy et al. 2021) eine mögliche Option sein, die Klassifikationsleistung weiter zu verbessern. Derartige Netzwerkarchitekturen haben in jüngster Vergangenheit vielversprechende Ergebnisse im Bereich der Bildanalyse erzielt (Arnab et al. 2021).

Wie die abschließende Evaluation an zwei Patientenfällen demonstriert, hätte die vorgestellte Deep-Learning-basierte Methode das Übersehen von Thromben während der Thrombektomie verhindern können. Es scheint daher möglich, das Eintrittsrisiko eines solchen Vorfalles zukünftig zu minimieren. Ein nächster Schritt, der untersucht werden kann und auf den in der Gesamtdiskussion (Kapitel 7) dieser Arbeit noch näher eingegangen wird, ist die Thrombusdetektion, um Neuroradiologen bei der Lokalisation von Thromben in DSA-Sequenzen weiter zu unterstützen.

5 GEFÄSSPHANTOM ZUR SIMULATION VON THROMBEKTOMIEN

Um vorhandene Thromben während der Thrombektomie endovaskulär zu erreichen, werden zur Führung der intraarteriellen Instrumente üblicherweise Fluoroskopieaufnahmen gemacht. Wie eine Studie zur katheterbasierten Aortenklappenimplantation aber bereits gezeigt hat, kann die Anzahl benötigter Fluoroskopieaufnahmen und damit einhergehend auch die Strahlenexposition der Patienten bei katheterbasierten Interventionen reduziert werden, wenn strukturelle 3D-Anatomieinformationen aus der präinterventionellen CT-Aufnahme zum interventionellen 2D-Fluoroskopiebild eingeblendet werden (Vernikouskaya et al. 2018a). Eine ähnliche Registrierungsanwendung soll nun erstmalig auch für die Thrombektomieintervention entwickelt und evaluiert werden. Da jedoch die Evaluation dieser Registrierungsanwendung im jetzigen Entwicklungsstadium noch nicht *in vivo* durchgeführt werden kann, muss zunächst ein geeignetes *in-vitro*-Gefäßphantom entwickelt werden mit dem Ziel, Thrombektomieinterventionen mit Hilfe des Phantoms möglichst realistisch in Bezug auf die Gefäßanatomie simulieren zu können. Die Methoden zur Entwicklung und zur qualitativen Evaluation des Gefäßphantoms, die Evaluationsergebnisse und ihre Diskussion sind in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben.⁸

5.1 METHODEN

Die beiden nächsten Unterkapitel schildern die methodische Vorgehensweise zur Herstellung des Gefäßphantoms (Kapitel 5.1.1) und die daran anschließende qualitative, kliniknahe Evaluation des fertigen Gefäßphantoms durch zwei erfahrene Neuroradiologen (Kapitel 5.1.2).

⁸ Bestandteile dieses Kapitels wurden publiziert in *Bildverarbeitung für die Medizin 2021. Informatik aktuell* (Stevanovic et al. 2021) mit dem Autor dieser Dissertationsschrift als Zweitautor und in den beiden Bachelorarbeiten *Erstellung eines Gefäßphantoms für die navigierte Schlaganfallbehandlung* (Stevanovic 2020) und *Erzeugung einer Flüssigkeitszirkulation in einem Gefäßphantom für die navigierte Schlaganfallbehandlung* (Boudhina 2021), die beide vom Autor dieser Dissertationsschrift betreut wurden.

5.1.1 HERSTELLUNGSPROZESS

Der Herstellungsprozess des Gefäßphantoms orientierte sich an dem in anderen Forschungsarbeiten beschriebenen Vorgehen zur Anfertigung eines Gefäßphantoms (Kapitel 3.2). Die Phantomherstellung erfolgte dementsprechend in 5 Schritten (Abb. 22). Als Besonderheit ist anzumerken, dass der hier vorgestellte Herstellungsprozess ausschließlich mit quelloffener Software umgesetzt wurde. Ein Nachbauplan für das Phantom mit allen erforderlichen Dateien wurde ferner auf dem Open-Science-Framework unter <https://osf.io/yg95d/> veröffentlicht.

Schritt 1: Bilddatenauswahl In CTA-Aufnahmen vom Kopf- und Halsbereich ist der cerebrovaskuläre Gefäßbaum in vielen Fällen gut erkennbar. Aus derartigen Aufnahmen kann daher die topographische 3D-Information über die Anatomie und Lage der arteriellen, cerebralen Gefäße extrahiert werden, um darauf basierend die cerebrovaskuläre Gefäßanatomie möglichst realistisch im Phantom nachzubilden. Zur Auswahl standen initial verschiedene, zu wissenschaftlichen Zwecken frei nutzbare CTA-Aufnahmen von Schlaganfallpatienten vom University College London Hospital zur Verfügung (Goren et al. 2017). Aussortiert wurden CTA-Aufnahmen mit erkennbaren starken, arteriosklerotischen Gefäßveränderungen und Aufnahmen, bei denen die cerebrovaskulären Gefäße nicht bis hinauf zum M3-Segment der ACM auf beiden Körperseiten gut perfundiert und gut kontrastiert dargestellt waren oder die Schichtdicke mehr als 0,5 mm betrug. Final fiel die Wahl auf die CTA-Aufnahme (Voxelgröße: 0,5 mm x 0,5 mm x 0,3 mm) vom Patienten Nr. 17 des oben genannten CTA-Datensatzes (Goren et al. 2017).

Schritt 2: Segmentierung Die Segmentierung der für die Thrombektomie relevanten cerebrovaskulären Gefäße wie der ACC, der ACI, der ACM, der ACA, der ACP, der AV und der AB erfolgte auf beiden Körperseiten manuell, wie durch *Stevanovic et al.* (2021) beschrieben, im Medical-Imaging-Interaction-Toolkit (MITK) (Nolden et al. 2013). Segmentiert wurde jeweils das gut kontrastierte Gefäßinnenlumen, da die Gefäßwände nicht an allen Stellen eindeutig zu identifizieren waren. Zur Nachbildung der Carotisbifurkation wurde die ACE beidseitig für jeweils etwa 3 cm mitsegmentiert. Bei der ACM wurde das M1-Segment vollständig segmentiert. In den M2- und M3-Segmenten wurden jedoch nur ausgewählte Äste mitsegmentiert,

5 GEFÄSSPHANTOM ZUR SIMULATION VON THROMBEKTOMIEN

um das Gefäßphantom nicht zu komplex zu machen (Stevanovic et al. 2021). Die Segmentierung wurde final von den beiden erfahrenen Neuroradiologen überprüft.

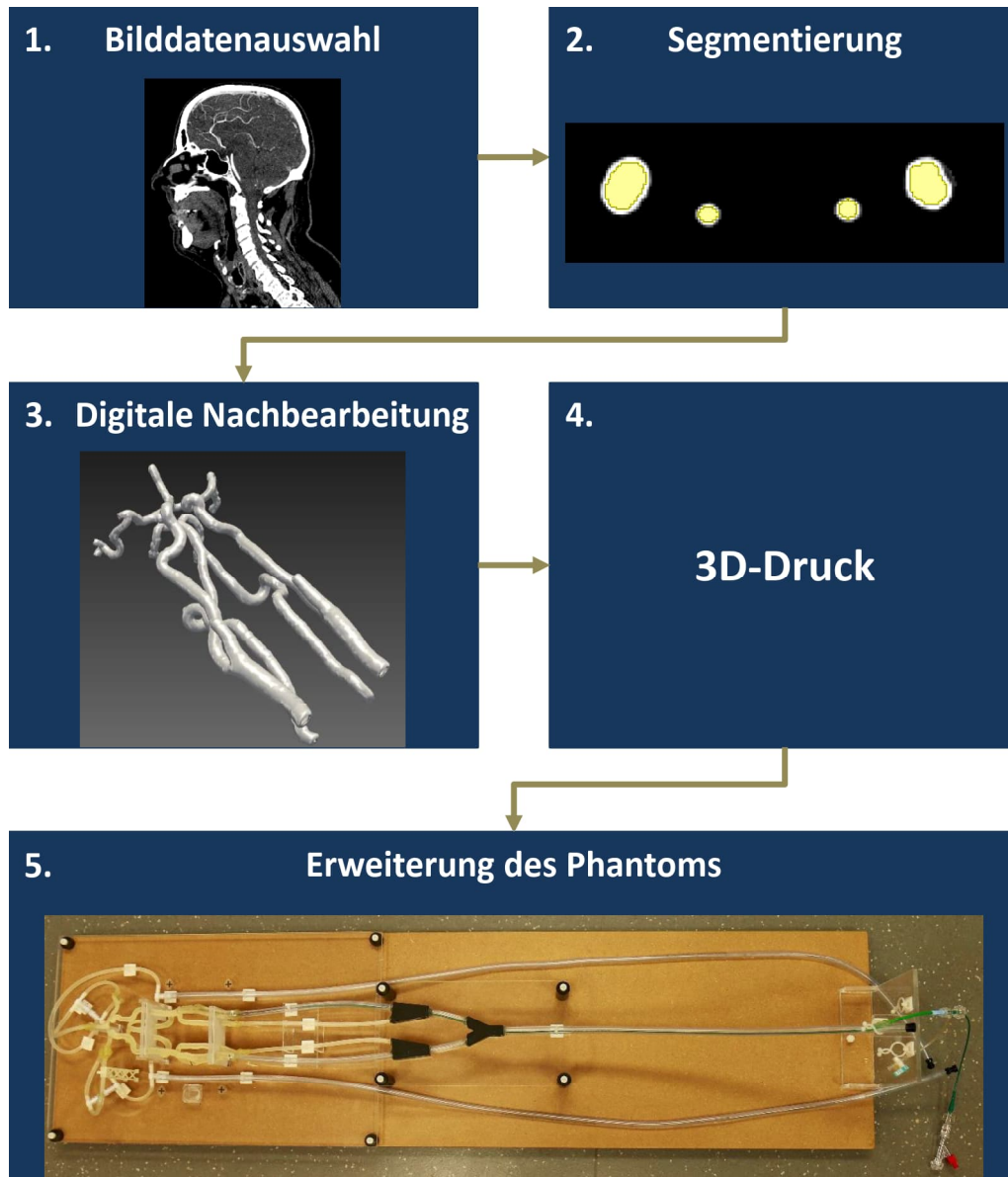


Abbildung 22: Herstellungsprozess des Gefäßphantoms

Schritt 3: Digitale Nachbearbeitung Nach der Erstellung eines digitalen Gefäßbaummodells vom segmentierten Gefäßinnenlumen basierend auf dem *Marching-Cubes-Algorithmus* (Lorensen und Cline 1987) erfolgte seine Nachbearbeitung mit Hilfe von quelloffener Software wie z.B. Meshmixer oder FreeCAD. Ziel der digitalen Nachbearbeitung war die Modellierung der Gefäßwand um das segmentierte Gefäßinnenlumen herum. Hierfür war es erforderlich, auf alle Gefäße des digitalen Gefäßbaummodells einen Überzug mit einer Dicke von 1,5 mm aufzutragen und es anschließend auszuhöhlen, sodass als Gefäßwand eine 1,5 mm dicke Schicht verblieb, welche produktionstechnisch für den nachfolgenden 3D-Druck mindestens erforderlich war (Stevanovic et al. 2021). Am proximalen und distalen Ende des Gefäßmodells sowie in seiner Mitte (Abb. 23) wurden zusätzlich Stützelemente am Modell angefügt, um dem Gefäßphantom Stabilität zu verleihen und die Gefäße in ihrer Position zu halten.

Schritt 4: 3D-Druck Beim 3D-Druck des fertigen digitalen Modells kam das Polyjet-Verfahren zur Anwendung. Als Druckmaterial wurde das flexible *Agilus 30* in Kombination mit wasserlöslichem Stützmaterial für den Gefäßbaum und das starre *Veroclear* für die Stützelemente gewählt (Stevanovic et al. 2021). Die Druckmaterialien und der genutzte 3D-Drucker *J850* stammten von der Firma Stratasys (Stratasys Ltd., Eden Prairie, MN, USA).

Schritt 5: Erweiterung des Phantoms Das gedruckte Gefäßbaummodell wurde um zu- und ableitende Silikonschläuche ergänzt, um einen pumpen-gestützten Flüssigkeitskreislauf mit einem zentralen Flüssigkeitsreservoir zu verwirklichen und um die für eine Thrombektomieintervention üblichen Abstandslängenverhältnisse vom Punktionsort der Leistenarterie bis zum cerebrovasculären Gefäßsystem nachzubilden. Für den praktischen Gebrauch wurde das fertige Gefäßphantom samt seinen Erweiterungen auf einem stabilen Holzbrett fixiert. Zur Verwirklichung einer realistischen Flüssigkeitsperfusion im Gefäßphantom wurde die Aquarienpumpe *compact ON 600* (Eheim GmbH & Co. KG, Deizisau, BW, DE) an das Phantom angeschlossen, deren Strömungsvolumen (580 ml/min) sich an dem natürlichen Durchströmungsvolumen (ca. 500 ml/min bis 750 ml/min) der cerebrovasculären Gefäße orientierte (Blankensteijn et al. 1997; Brandes und Busse 2010, S. 573).

5 GEFÄSSPHANTOM ZUR SIMULATION VON THROMBEKTOMIEN

5.1.2 QUALITATIVE, KLINIKNAHE EVALUATION

Die qualitative, kliniknahe Evaluation hatte das Ziel, zu eruieren, inwiefern das Gefäßphantom zur Simulation üblicher Arbeitsabläufe bei einer Thrombektomie geeignet ist. Zu diesem Zweck wurden die Aufnahme-, Perfusions- und Sondierungseigenschaften des Phantoms untersucht. Die Details der einzelnen kliniknahen Evaluationsversuche sind in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

Aufnahmeeigenschaften Vom Gefäßphantom wurden Aufnahmen verschiedener Bildmodalitäten (nativ CT, Fluoroskopie, DSA) erstellt, und es wurde von Neuroradiologen überprüft, inwiefern sich die Phantomgefäßdarstellungen von realen Gefäßdarstellungen bei Thrombektomiepatienten unterscheiden. Für die native CT-Aufnahme wurde das Phantom mit destilliertem Wasser befüllt, dem Kontrastmittel (Imeron 400, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, BW, DE) mit einer resultierenden Konzentration von 20 mg/ml beigemischt war. Die Aufnahme erfolgte mit dem Computertomographen *Revolution Frontier* (GE Healthcare GmbH, Solingen, NRW, DE). Rekonstruiert wurde das CT-Bild mit einer in der Stroke-Unit des Bezirkskrankenhauses Günzburg für angiographische *in-vivo*-Aufnahmen als gewöhnlich einzustufenden Voxelaufösung von 0,63 mm x 0,63 mm x 0,31 mm. Für alle nachfolgenden Untersuchungen wurde das Phantom mit destilliertem Wasser befüllt, dem handelsübliches Babyshampoo beigemischt war. Die Volumenkonzentration des Shampoos lag bei 0,2%. Die geringfügige Beimischung von Shampoo wird von Herstellern kommerziell erhältlicher Gefäßphantome wie etwa United Biologics (United Biologics Inc., Santa Ana, CA, USA) empfohlen.

Die Fluoroskopieaufnahmen erfolgten simultan von der PA- und LAT-Ansicht mit dem *Artis zee Cone-Beam-Computertomographen* (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, BY, DE). Für die DSA-Sequenzaufnahmen wurde ein Katheter bis in die ACI des Gefäßphantoms vorgeschoben und dort platziert. Dann erfolgte wie bei Thrombektomieinterventionen üblich die Injektion des Kontrastmittels über den Katheter, während gleichzeitig die DSA-Aufnahmen erstellt wurden.

Perfusionseigenschaften Für die Untersuchung der Perfusionseigenschaften wurde unter aktiver Durchleuchtung Kontrastmittel in die ACI und AV

auf beiden Seiten des Gefäßphantoms injiziert. Die Kontrastmittelinjektion erfolgte dabei analog zum Vorgehen bei den DSA-Sequenzaufnahmen über einen Katheter, der nacheinander in der ACI und AV auf beiden Gefäßphantomseiten platziert worden war. Die Perfusion des Kontrastmittels konnte dann in der Fluoroskopieaufnahme in ihrem zeitlichen Verlauf qualitativ hinsichtlich der Strömungsgeschwindigkeit und des Strömungsverhaltens analysiert werden.

Sondierungseigenschaften Verschiedene arterielle Ziele wie die Carotisbifurkation, die Carotis-T-Gabel und die ACM sollten im Gefäßphantom mit verschiedenen Führungsdrähten und Kathetern sondiert werden. Aus Kostengründen wurden bei den Sondierungsversuchen ausschließlich Instrumente mit überschrittenem Verfallsdatum genutzt. Die Sondierung der Carotisbifurkation erfolgte auf der linken und rechten Seite des Gefäßphantoms von zwei erfahrenen Neuroradiologen, während die Carotis-T-Gabel und die ACM aus Zeitgründen nur von einem Neuroradiologen sondiert wurden. Zur Sondierung der Phantomgefäße bis zur Carotisbifurkation wurde ein für Thrombektomieinterventionen gebräuchlicher Sondierungsdraht und -katheter eingesetzt. Für die weiter distal gelegenen Sondierungsziele wurde zusätzlich ein Mikroführungsdraht und Mikrokatheter in das Phantom eingebracht. Die Sondierung des vorgegebenen Sondierungsziels wurde als erfolgreich gewertet, wenn es gelang, den Katheter im entsprechenden arteriellen Segment zu platzieren. Während der Sondierung kamen zur Führung der intraarteriellen Instrumente wie auch bei Thrombektomieinterventionen üblich Fluoroskopieaufnahmen und Kontrastmittelinjektionen zum Einsatz.

5.2 ERGEBNISSE

Abbildung 23 zeigt den Aufbau des Gefäßphantoms, das in der hier dargestellten Form sowohl für die qualitative, kliniknahe Evaluation als auch für die in Kapitel 6 beschriebene trackingbasierte Registrierungsanwendung verwendet wurde. Die Einzelheiten der kliniknahen Evaluationsergebnisse sind in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben.

5 GEFÄSSPHANTOM ZUR SIMULATION VON THROMBEKTOMIEN

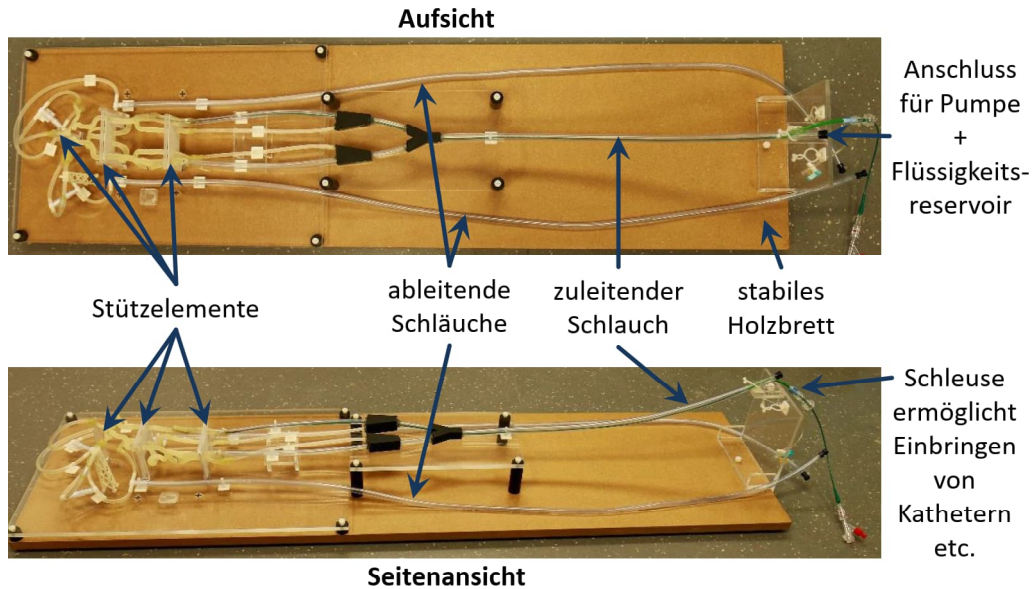


Abbildung 23: Aufbau des Gefäßphantoms in der Auf- und Seitenansicht

Aufnahmeeigenschaften Die nativ CT-Aufnahme (Abb. 24a) zeigte einen deutlich kontrastierten Gefäßbaum mit Hounsfield-Unit-(HU-)Werten im Gefäßinnenlumen von maximal 800 HU. Die Gefäßkontrastierung fällt damit nach Ansicht der Neuroradiologen stärker aus als bei CTA-Aufnahmen von Thrombektomiepatienten. Bei diesen weisen die cerebral-arteriellen Gefäße HU-Werte von 110 bis 390 auf (Stevanovic et al. 2021). Die arteriellen Gefäße des Phantoms waren im CT-Bild alle erkennbar. Zwei rückführende Schläuche vom M2-Segment der ACM waren aber nicht kontrastiert. In den Fluoroskopieaufnahmen wurde der Gefäßbaum auch ohne Kontrastmittelgabe schwach sichtbar dargestellt (Abb. 24b-d). Der Expertise der Neuroradiologen zufolge stellt dies einen Unterschied zu realen, menschlichen Gefäßen dar, die in Fluoroskopieaufnahmen üblicherweise nicht direkt erkennbar sind. Die DSA-Sequenzaufnahmen (Abb. 25) unterschieden sich geringfügig von realen Thrombektomie-DSA-Aufnahmen, da die Parenchymphase fehlte. Sie wurde nicht dargestellt, da das Gefäßphantom über keine feinen arteriovenösen Gefäß- und Gewebestrukturen verfügt und die arteriellen Gefäße des Phantoms direkt in die ableitenden „venösen“ Schläuche münden.

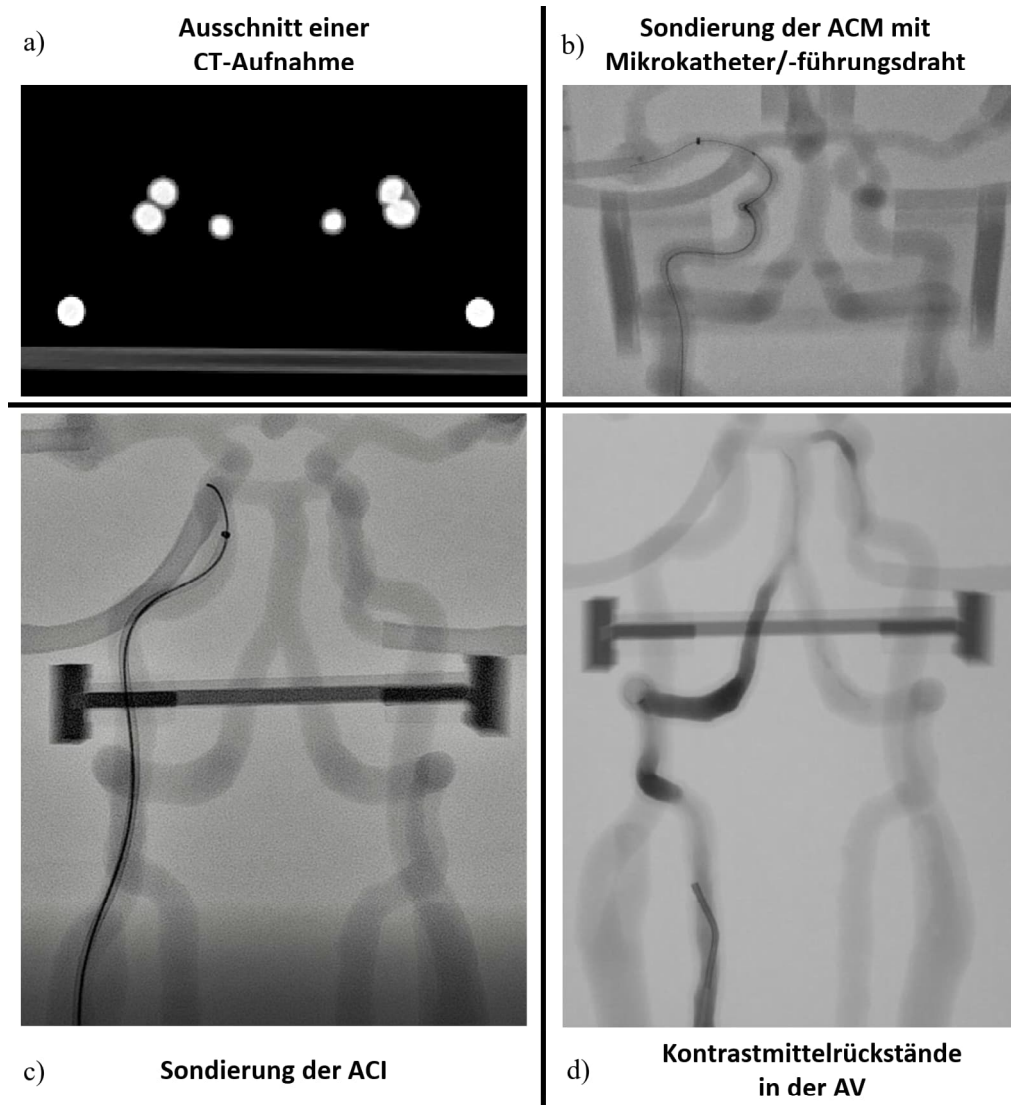


Abbildung 24: Darstellungen des Gefäßphantoms in verschiedenen Bildmodalitäten. a) CT-Bildausschnitt auf Höhe der Carotisbifurkation. Das Phantom war für die Aufnahme mit einer Mischung aus destilliertem Wasser und Kontrastmittel (20mg/ml) befüllt. b) Fluoroskopieaufnahme vom Gefäßphantom während der Sondierung der ACM mit einem Mikrokatheter und einem Mikroführungsdraht. c) Fluoroskopieaufnahme vom Gefäßphantom während der Sondierung der ACI. In der Aufnahme ist der Sondierungsdraht und -katheter gut zu erkennen. d) Nach der Kontrastmittelinjektion in die AV erkennt man verbliebene Kontrastmittelrückstände in den Windungen des Gefäßes. Anmerkung: Die in b)c)d) erkennbare H-förmige Struktur stammt von einem der Stützelemente, die die Phantomgefäße in ihrer Lage stabilisierten.

5 GEFÄSSPHANTOM ZUR SIMULATION VON THROMBEKTOMIEN

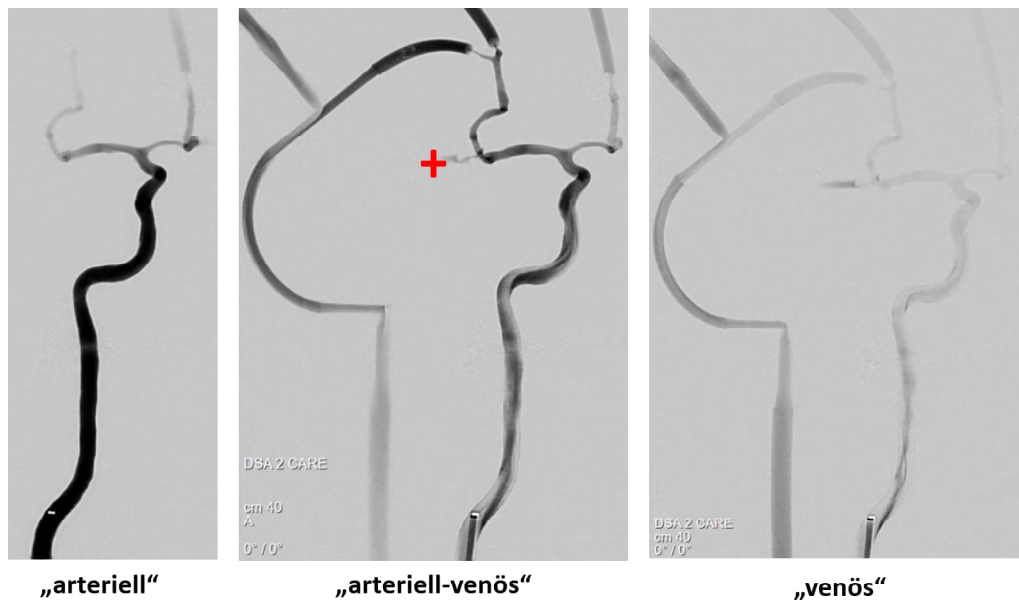


Abbildung 25: Beispielbilder einer DSA-Sequenz vom Gefäßphantom bei einer Kontrastmittelinjektion in die ACI. Da das Phantom über keine feinen arteriovenösen Strukturen verfügt, fehlte in der DSA-Sequenz die Parenchymphase. Den Übergang von der arteriellen zur venösen Phase kann man in diesem Beispiel als „arteriell-venöse Phase“ bezeichnen. An der mit einem roten + markierten Stelle erkennt man den Verschluss vom Übergang eines M2-Segments der ACM zum ableitenden „venösen“ Schlauch. Die durch den Verschluss verursachten Perfusionsstörungen (Kontrastmittelstopp und verminderte Perfusion des distal vom Verschluss gelegenen Gefäßabschnitts) ähneln den üblicherweise in DSA-Sequenzen detektierbaren Perfusionsstörungen, die von Thromben verursacht werden.

Perfusionseigenschaften Die Perfusion des Kontrastmittels im Gefäßphantom entsprach hinsichtlich seiner Strömungsgeschwindigkeit und seines Strömungsverhaltens in weiten Teilen der Kontrastmittelperfusion, die bei Thrombektomiepatienten zu beobachten ist. Vereinzelt wurde festgestellt, dass es in den Windungen der Vertebralarterien zu Kontrastmittelsammlungen kam, die in der Realität unüblich sind (Abb. 24d). Ferner zeigte sich, dass die beiden M2-Segmente, deren rückführende Schläuche bereits in der CT-Aufnahme nicht kontrastiert waren, ebenfalls nicht ungestört vom Kontrastmittel perfundiert wurden (Abb. 25). Bei einer genaueren Untersuchung dieser beiden Stellen wurde festgestellt, dass eine deutliche stenoseartige Verengung an den Übergängen der beiden M2-Segmente zu den rückführenden Schläuchen vorlag.

Sondierungseigenschaften Die beiden an der Evaluation beteiligten Neuroradiologen stuften das Verhalten der Katheter und Führungsdrähte bei den Sondierungsversuchen im Vergleich zu Gefäßsondierungen bei Thrombektomiepatienten als sehr realistisch ein. Die Sondierung der Carotidbifurkation, der Carotis-T-Gabel und der ACM war auf beiden Seiten des Phantoms erfolgreich (Abb. 24bc). Mit Schwierigkeiten verbunden war jedoch die Sondierung der ACA und eines M2-Astes der ACM. Hier gelang es nicht, den Mikrokatheter in den beiden arteriellen Segmenten zu platzieren, obwohl die Segmente in der DSA-Sequenz ungestört vom Kontrastmittel perfundiert wurden.

5.3 DISKUSSION

Neue klinische Interventionsmethoden können häufig nicht direkt *in vivo* an Patienten angewendet werden, sondern erfordern im Anfangsstadium ihrer Entwicklung zunächst eine eingehende *in-vitro*-Evaluation am Phantom. Für Thrombektomieinterventionen gibt es zwar bereits geeignete, kommerziell erhältliche Phantome, mit denen die Thrombektomie simuliert werden kann. Derartige Phantome sind in ihrer Anschaffung aber recht teuer. Für das Forschungsvorhaben in dieser Arbeit wurde daher ein eigenes Gefäßphantom konstruiert, dessen Herstellung ausschließlich mit quelloffener Software erfolgte und dessen detaillierter Nachbauplan unter <https://osf.io/yg95d/> veröffentlicht wurde. Anderen Forschungsgruppen wird damit die Möglichkeit eröffnet, auf Basis der beschriebenen Vorgehensweise kostengünstig eigene

5 GEFÄSSPHANTOM ZUR SIMULATION VON THROMBEKTOMIEN

Gefäßphantome herzustellen.

Die Eigenschaften des hier vorgestellten Phantoms wurden qualitativ durch zwei erfahrene Neuroradiologen evaluiert. Die kliniknahe Evaluation ergab, dass das Gefäßphantom eine weitestgehend realistische Simulation von Thrombektomieinterventionen ermöglicht, insbesondere in Bezug auf die Interaktion zwischen den Gefäßwänden des Phantoms und den eingebrachten intraarteriellen Instrumenten. Dennoch weist das Gefäßphantom im Vergleich mit realen Thrombektomiepatienten vereinzelt Unterschiede in den untersuchten Eigenschaften auf, die im Folgenden näher erörtert werden.

Anders als bei Thrombektomiepatienten üblich war der Gefäßverlauf der Phantomgefäße in den Fluoroskopieaufnahmen auch ohne die Gabe von Kontrastmittel direkt erkennbar (Abb. 24). Dies führte bei den Sondierungsversuchen zu einer deutlichen Reduktion an Kontrastmittelgaben im Vergleich zu realen Gefäßsondierungen bei Thrombektomien. Für die Simulation von Thrombektomieszenarien mit dem Gefäßphantom ist daher davon auszugehen, dass die final ermittelte Menge an verwendetem Kontrastmittel für das nachgestellte Szenario geringer ausfällt als in der Realität.

Im Vergleich zu Gefäßphantomkreisläufen anderer Forschungsgruppen (Chueh et al. 2012; Chung et al. 2010) wurde bewusst auf einen komplexen Pumpenkreislauf verzichtet, um die Handhabung des Phantoms in Experimenten einfach zu halten. Zu diesem Zweck wurde eine Aquariumpumpe mit einem zentralen Flüssigkeitsreservoir am Gefäßphantom angeschlossen. Wie die Perfusionsversuche demonstrierten, konnte mit diesem einfachen Setup eine größtenteils realistische Flüssigkeitsperfusion im Gefäßphantom erzeugt werden. Zukünftig kann die Aquariumpumpe durch ein etwas komplexeres Modell ersetzt werden, das einen pulsatilen Flüssigkeitsstrom im Phantom erzeugt. Dieser kommt dem realen pulsatilen Blutfluss durch die cerebrovaskulären Gefäße näher. Die Neuroradiologen waren allerdings der Meinung, dass auch der konstante, nicht-pulsatile Flüssigkeitsstrom im Gefäßphantom zur Simulation von Thrombektomieszenarien bereits hinreichend realitätsnah sei.

In Bezug auf die Sondierungsversuche bleibt ungeklärt, weshalb es nicht gelang, die ACA und ein M2-Segment der ACM zu sondieren. Beide Gefäßsegmente wurden in der DSA-Darstellung ungestört vom Kontrastmittel perfundiert und hätten daher theoretisch auch per Mikrokatheter und Mikroführungsdraht erreichbar sein müssen. Da die Sondierungsversuche aber aus klinischen, zeitplanungstechnischen Gründen eng getaktet waren, konnten

zur Sondierung der beiden arteriellen Segmente nur wenige Sondierungsanläufe unternommen werden. Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben des Sondierungserfolges ist daher die fehlende Zeit. Da aus Kostengründen bei den Sondierungsversuchen ausschließlich Instrumente mit überschrittenem Verfallsdatum genutzt worden waren, äußerten die Neuroradiologen darüber hinaus die Vermutung, dass die Sondierung der ACA und des M2-Segments der ACM mit Hilfe anderer, teurer Sondierungsinstrumente mit großer Wahrscheinlichkeit möglich gewesen wäre.

Die Gesamtbeurteilung des Gefäßphantoms durch die Neuroradiologen fiel durchweg positiv aus. Neben der Möglichkeit, mit Hilfe des Phantoms verschiedene Arbeitsabläufe einer Thrombektomie zu simulieren, kann es darüber hinaus auch explizit als Trainingsmodell für angehende Neuroradiologen genutzt werden, die am Phantom etwa das Handling der verschiedenen Führungsdrähte und Katheter in den Gefäßen trainieren können. Zukünftig sollte aber noch eine Methode entwickelt werden, mit der es möglich ist, in verschiedenen Gefäßabschnitten des Phantoms thrombusähnliche Objekte zu platzieren, die anschließend wie bei einer realen Thrombektomie endovaskulär geborgen werden müssen.

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING. IN-VITRO-BENUTZERSTUDIE AM GEFÄSSPHANTOM

Im vorangegangenen Kapitel wurde ein *in-vitro*-Gefäßphantom konzipiert und konstruiert, das zur realitätsnahen Simulation von Thrombektomieinterventionen eingesetzt werden kann. In der Folge soll erstmalig für den Anwendungsfall der Thrombektomie eine tracking- und fiducialmarkerbasierte Registrierungsmethode entwickelt werden, die es ermöglicht, die Position eines Bergungsinstruments in Relation zum cerebrovasculären Gefäßbaum anzuzeigen. Ziel dieser Entwicklung ist die potentielle Einsparung der zur Gefäßsondierung üblicherweise benötigten Fluoroskopieaufnahmen bzw. Kontrastmittelgaben und die Erleichterung der intraarteriellen Navigation der Bergungsinstrumente. Die quantitative Evaluation der Registrierungsmethode soll am Gefäßphantom im Rahmen einer *in-vitro*-Benutzerstudie in klinischer Umgebung unter Beteiligung von zwei erfahrenen Neuroradiologen erfolgen. Gegenstand der vergleichenden Studie ist die Frage, mit welcher Genauigkeit ein Bergungsinstrument an vordefinierten Sondierungszielen des cerebrovasculären Gefäßbaums zum einen konventionell, zum anderen rein registrierungsgestützt positioniert werden kann. Die Details zur Registrierungsmethode und der Realisierung eines räumlich lokalisierbaren Bergungsinstruments sind in Kapitel 6.1 beschrieben. Daran anschließend folgen die Evaluation der registrierungsgestützten Navigationsmethode im Rahmen der *in-vitro*-Benutzerstudie (Kapitel 6.2) sowie ihre Ergebnisse (Kapitel 6.3) und Diskussionen (Kapitel 6.4).

6.1 METHODEN

In den folgenden beiden Abschnitten werden die technischen Details der entwickelten tracking- und fiducialmarkerbasierten Registrierungsmethode (Kapitel 6.1.1) und die methodische Umsetzung der räumlichen Lokalisation eines Bergungsinstruments und seine Visualisierung während der intraarteriellen Instrumentennavigation (Kapitel 6.1.2) beschrieben.

6.1.1 REGISTRIERUNGSMETHODE

Um die Position eines elektromagnetisch lokalisierten Bergungsinstruments in Relation zum 3D-Gefäßbaummodell anzuzeigen, ist es erforderlich, das aus einer CT-Aufnahme extrahierte cerebrovaskuläre 3D-Modell vom CT-Bild-Koordinatensystem(-KS) in das Tracking-KS zu transformieren. Zur Umsetzung dieser *CT-zu-Tracking-Registrierung* wurde eine fiducialmarkerbasierte Registrierungsmethode angewendet, die insbesondere für multi-modale, interventionelle Registrierungsszenarien unter Einbeziehung elektromagnetischer Trackingverfahren konzipiert worden war (Abb. 26 und 27). Die initiale Entwicklung und experimentelle Evaluation des dieser Methode zugrundeliegenden *Fiducialmarkerkonzepts* waren Bestandteil der Masterarbeit (Mittmann 2019) des Autors der vorliegenden Dissertationsschrift. Zentrales Element des Konzepts ist eine Markerplattform. Sie erlaubt sowohl die Anbringung eines Fiducialmarkers zur Bereitstellung künstlicher Fiducialmerkmale im CT-Bild als auch die Befestigung eines Trackingsensors in definierter Relation zum Fiducialmarker. Durch die bekannte Lagebeziehung

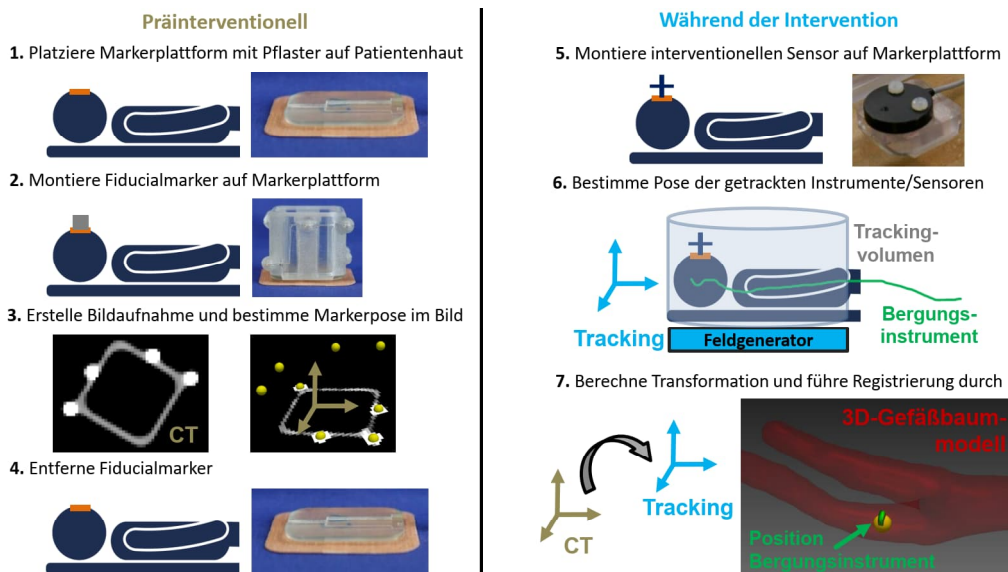


Abbildung 26: Anwendung des Fiducialmarkerkonzepts in multi-modalem, interventionellem Registrierungsszenario unter Einbeziehung eines elektromagnetischen Trackingsystems. Der dargestellte Ablauf wurde in dieser Form auch für die Durchführung der *in-vitro*-Benutzerstudie gewählt (Kapitel 6.2.1).

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

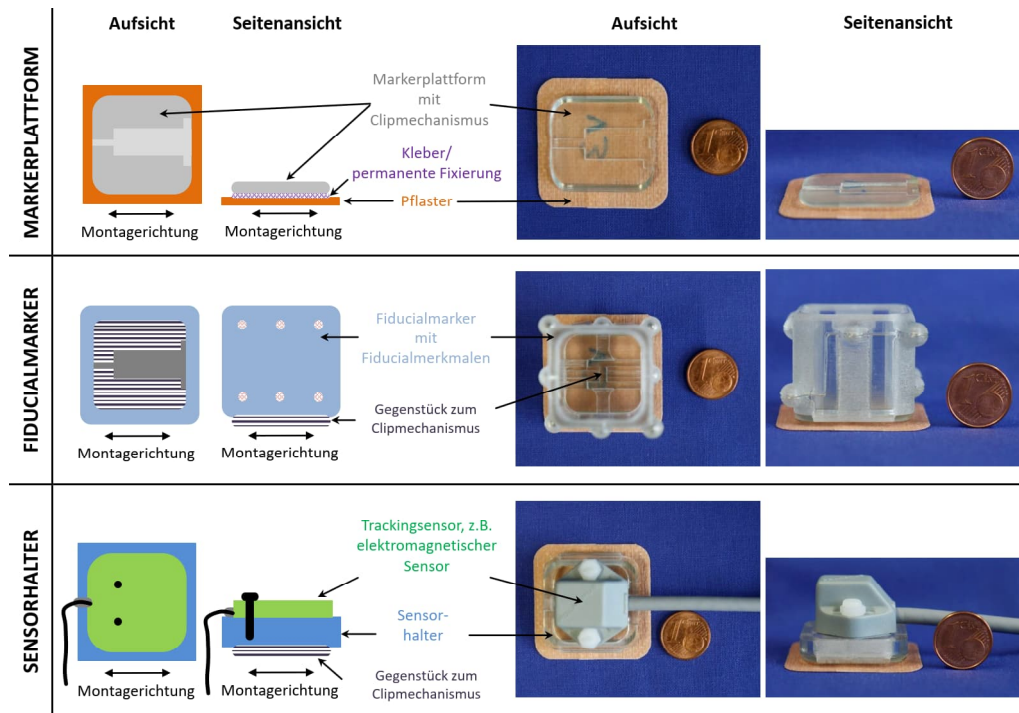


Abbildung 27: Übersicht über das Fiducialmarkerkonzept mit seinen 3 Komponenten, der Markerplattform (Komponente 1), dem Fiducialmarker (Komponente 2) und dem Sensorhalter (Komponente 3). Sowohl der Fiducialmarker als auch der Sensorhalter können reproduzierbar an der Markerplattform (wieder-)angebracht werden. In den beiden Bildern rechts unten ist auf dem Sensorhalter ein elektromagnetischer Sensor montiert. Er wird benötigt, um mit diesem Markerkonzept, wie in Abbildung 26 dargestellt, eine Bild-zu-Tracking-Registrierung durchzuführen. Abbildung in übersetzter Version entnommen aus *Mittmann, Seitel et al. (2022)*. Der Nachdruck erfolgte mit Genehmigung des *International Journal for Computer Assisted Radiology and Surgery*.

zwischen dem Fiducialmarker und dem Trackingsensor wird eine Transformation der CT-Bildinformation in den Koordinatenraum des Trackings und damit eine navigierte Platzierung des Bergungsinstruments möglich. Das Fiducialmarkerkonzept kam in ähnlicher Weise bereits erfolgreich zur Registrierung von CT- und Ultraschallaufnahmen zum Einsatz und wurde ausführlich in einer anderen Publikation des Autors dieser Dissertationsschrift beschrieben (Mittmann, Seitel et al. 2022).⁹ Es ist daher wie auch der Algorithmus zur automatischen Lokalisation des Fiducialmarkers im nächsten Unterabschnitt nur grob skizziert. In den sich daran anschließenden Abschnitten sind die für die vorliegende Arbeit neuen methodischen Beiträge wie die Details zur Berechnung der *Gesamttransformation* für die Durchführung der CT-zu-Tracking-Registrierung und die Einzelheiten zum verwendeten elektromagnetischen *Trackingsystem* für die Lokalisation des Bergungsinstruments ausführlich beschrieben.

Fiducialmarkerkonzept und Lokalisationsalgorithmus Zentrales Element des Konzepts ist eine Markerplattform, die (1) nicht-invasiv auf der Patientenhaut angebracht wird, (2) ein bis zwei Tage zwischen den Bildaufnahmen verschiedener Aufnahmemodalitäten auf der Patientenhaut verbleiben kann, und (3) eine reproduzierbare Positionierung eines Fiducialmarkers und eines Trackingsensors auf der Patientenhaut ermöglicht (Abb. 26 und 27). Die Markerplattform stellt zu diesem Zweck einen Clipmechanismus zur Verfügung, der die Möglichkeit bietet, wahlweise den Fiducialmarker oder den Trackingsensor mit Hilfe eines Sensorhalters auf der Markerplattform zu montieren (Abb. 27). Im montierten Zustand ist die geometrische Lagebeziehung zwischen dem Fiducialmarker und dem Sensorhalter eindeutig definiert. Der Fiducialmarker enthält als Fiducialmerkmale 8 Stahlkugeln (Durchmesser: 3 mm), die sich in CT-Aufnahmen gut automatisiert lokalisieren lassen. Der Sensorhalter ist zur Aufnahme verschiedener Trackingsensoren konzipiert. Für die *in-vitro*-Benutzerstudie war er so konfiguriert, dass der elektroma-

⁹ Wie bereits im Text beschrieben, waren die initiale Entwicklung und experimentelle Evaluation des Fiducialmarkerkonzepts und des Lokalisationsalgorithmus Bestandteil der Masterarbeit *Multi-Modality Fiducial Marker For Image Registration In Navigated Medical Interventions* (Mittmann 2019), die vom Autor der Dissertationsschrift an der Technischen Hochschule Ulm eingereicht wurde. Die genannte Publikation (Mittmann, Seitel et al. 2022) umfasst darüber hinaus noch Erweiterungen zum ursprünglichen Markerkonzept und dem Lokalisationsalgorithmus.

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

gnetische *5 mm Disc-Sensor* (Northern Digital Inc., Waterloo, ON, Kanada) mit Hilfe zweier Schrauben auf dem Halter montiert werden konnte.

Der Algorithmus zur automatischen Lokalisation des Fiducialmarkers beruht überwiegend auf schwellwertfilterbasierten Bildverarbeitungsschritten und auf der Vorkenntnis der geometrischen Abstände zwischen den 8 Fiducialmerkmalen. Eine kurze Umschreibung des Algorithmus wird im Folgenden gegeben. Ausführliche Erläuterungen hierzu sind in der Publikation über das Fiducialmarkerkonzept zu finden (Mittmann, Seitel et al. 2022).

Die Detektion der Fiducialmerkmale in einer CT-Volumenaufnahme erfolgt mit Hilfe einer ITK-Filterkaskade.¹⁰ Mit ihr werden vernachlässigbare Weichteilsignale aus dem Bild herausgefiltert und die Kantenregionen der Fiducialmerkmale anhand ihrer charakteristisch großen Voxelwertgradienten lokalisiert. Sie dient ferner der Umwandlung der Aufnahme in ein Binärbild, in dem Fiducialmerkmalskandidaten mit Hilfe des *ITK-BinaryImageToShapeLabelMapFilters* in einer Liste gesammelt identifiziert werden können. In Folge werden Kandidaten aus der Liste exkludiert, deren Volumen kleiner ist als das 0,6-fache Volumen eines realen Fiducialmerkmals. Da die wahren 8 Fiducialmerkmale eine eindeutige geometrische Abstandskonfiguration zueinander haben, können Kandidaten mit einer unbekanntem Abstandskonfiguration iterativ aus der Kandidatenliste ausgeschlossen werden, bis nur noch 8 Kandidaten in der Liste vorhanden sind. Die verbliebenen wahren Fiducialmerkmale werden dann entsprechend der bekannten geometrischen Abstandskonfiguration zueinander geordnet. Anschließend kann die räumliche Pose des Fiducialmarkers mit Hilfe der punktbasierten Methode von *Horn* (1987) bestimmt werden.

¹⁰ **Insight ToolKit**: Quelloffene Softwarebibliothek, die viele nützliche Bildverarbeitungsfunktionen zur Verfügung stellt. Siehe auch: <https://itk.org/> [Stand: 2. April 2022].

Transformationskette Um das 3D-Gefäßbaummodell in Relation zur Position eines Bergungsinstruments anzuzeigen, muss das Modell vom CT-Bild-KS in das Tracking-KS transformiert werden. Die hierfür benötigte Gesamttransformation $T_{CT \rightarrow Tracking}$ berechnet sich entsprechend Abbildung 28 und Gleichung 6:

$$T_{CT \rightarrow Tracking} = T_{S \rightarrow Tracking} \cdot T_{FM \rightarrow S} \cdot T_{FM \rightarrow CT}^{-1} \quad (6)$$

Dabei entspricht $T_{FM \rightarrow CT}^{-1}$ der inversen Transformation $T_{FM \rightarrow CT}$ vom Fiducialmarker-KS zum CT-Bild-KS. Sie kann mit Hilfe des oben beschriebenen Algorithmus zur automatischen Lokalisation des Fiducialmarkers bestimmt werden. Die Transformation $T_{FM \rightarrow S}$ wird basierend auf der konstanten, geo-

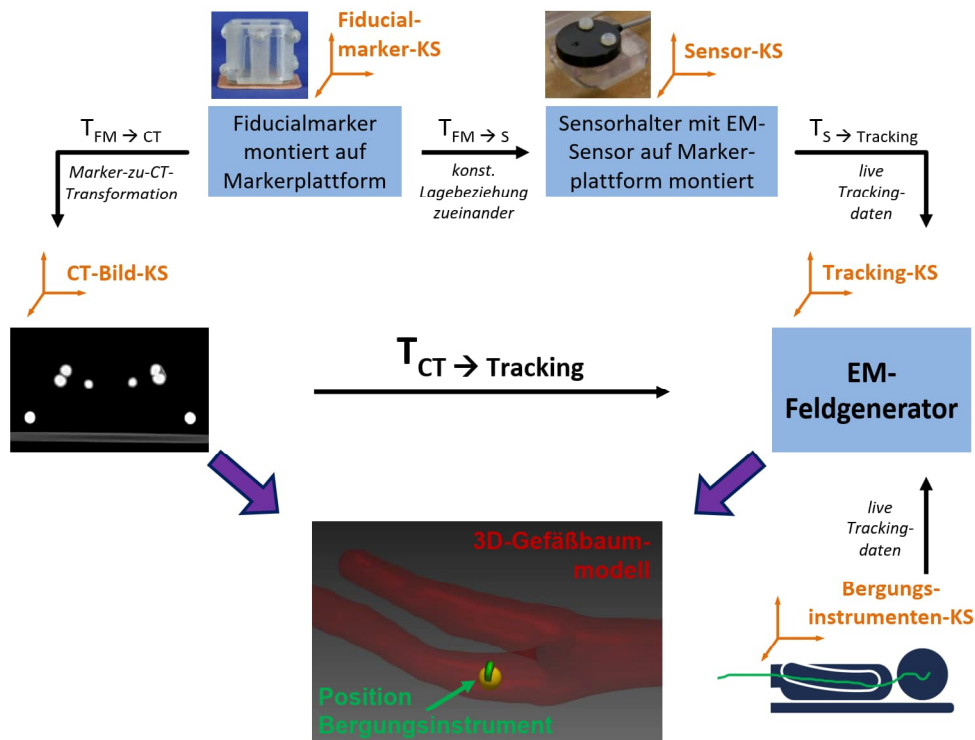


Abbildung 28: Transformationskette zur Berechnung der Transformation $T_{CT \rightarrow Tracking}$ vom CT-Bild-KS in das Tracking-KS. Abkürzungen: CT = Computertomographie; EM = elektromagnetisch; FM = Fiducialmarker; KS = Koordinatensystem; S = Sensor.

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

metrisch eindeutig definierten Lagebeziehung zwischen dem Fiducialmarker und dem Sensorhalter berechnet. Die Trackingdaten vom elektromagnetischen Sensor auf dem Sensorhalter entsprechen bereits der Transformation $T_{S \rightarrow Tracking}$ vom Sensor-KS zum Tracking-KS. Da das Bergungsinstrument bereits im Tracking-KS lokalisiert wird, muss auf die zugehörigen Trackingdaten keine zusätzliche Transformation angewendet werden, um seine Position in Relation zum transformierten 3D-Gefäßbaummodell anzuzeigen.

Elektromagnetisches Trackingsystem Für die Lokalisation des Bergungsinstruments wurde der *Window-Feldgenerator* (Northern Digital Inc., Waterloo, ON, Kanada) eingesetzt. Dieser Feldgenerator (FG) wurde speziell für die Anwendung intraoperativer Trackingsysteme bei Interventionen konzipiert, die den Einsatz von Fluoroskopieaufnahmen erfordern. Im Gegensatz zu anderen Feldgeneratoren besitzt der Window-FG eine fensterähnliche Rahmenkonstruktion (Außenmaße: 55,5 cm x 46,2 cm x 7,0 cm) mit einer großen Aussparung in der Mitte (Abb. 35 und 36a, s. S. 103f.). Durch sie werden vom FG verursachte sichtbare Bildstörungen in der Fluoroskopieaufnahme weitestgehend vermieden. Der FG wird zu diesem Zweck, wie in Abb. 36a dargestellt, parallel zur Patientenliege ausgerichtet. Die Platzierung des FG in den weiter unten beschriebenen Versuchen in der Klinik erfolgte der Einfachheit halber direkt auf der Patientenliege und nicht, wie vom Hersteller empfohlen, unterhalb einer aus Carbon bestehenden Patientenliege. Das Volumen, in dem elektromagnetische Sensoren vom Window-FG lokalisiert werden können, umfasst einen zylinderförmigen Bereich mit einem Durchmesser von 50 cm, der nach oben hin kalottenförmig abgeschlossen ist mit einem Kalottenradius von 60 cm (Northern Digital Inc 2020).

6.1.2 INSTRUMENTENLOKALISATION UND VISUALISIERUNG

Wie bereits in Kapitel 3.3.4 beschrieben, gibt es aktuell keine kommerziell erhältlichen Thrombektomiebergungsinstrumente, die mit einer entsprechenden Sensorik zur räumlichen Lokalisation ausgestattet sind. Eigene Pilotvorversuche, einen Führungsdraht mit Trackingsensorik auszustatten, scheiterten daran, dass der Führungsdraht seine Sondierungsfähigkeit verlor. Daher wurde stattdessen eine Methode entwickelt, die es ermöglichte, das distale Ende eines Katheters zu lokalisieren. Dies erfolgte unter Zuhilfenahme des elektromagnetischen *5-DOF-FlexTube-Sensors* (Northern Digital Inc., Waterloo, ON, Kanada). Bei ihm handelt es sich um ein 1 mm dünnes, 2 Meter langes, führungsdrahtähnliches Instrument, an dessen distalem Ende sich der 5-DOF-Sensor befindet. Zur räumlichen Lokalisation des Katheters wurde der FlexTube-Sensor daher wie ein Führungsdraht in den Katheter vorgeschoben. Mit Hilfe angebrachter Markierungen am proximalen Ende des Katheters und am FlexTube-Sensor konnten beide Instrumente so zueinander ausgerichtet werden, dass sich ihre distalen Enden bündig auf gleicher Höhe befanden (Abb. 29a).

Die Visualisierung der Position des distalen FlexTube-Sensor-Endes und bei entsprechender Markierungsstellung (Abb. 29a) damit auch der Position des distalen Katheter-Endes erfolgte in der Registrierungsansicht durch ein grünes, scheibenförmiges Objekt (Abb. 30). Während der intraarteriellen Katheternavigation wurde die Registrierungsansicht überwiegend in lateraler Darstellungsweise angezeigt. Dabei wurde die Ansicht manu-

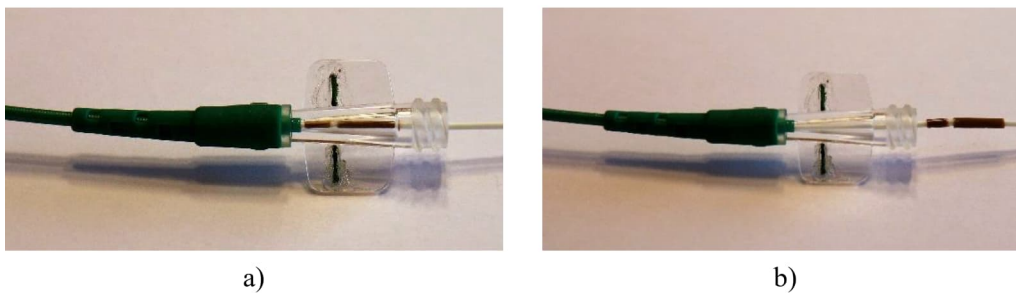


Abbildung 29: Angebrachte Markierungen am proximalen Ende des Katheters und am elektromagnetischen FlexTube-Sensor („Führungsdraht“): a) In dieser Markierungsstellung befanden sich die distalen Enden beider Instrumente bündig auf gleicher Höhe. b) Verdeutlichung der angebrachten Markierungen am FlexTube-Sensor.

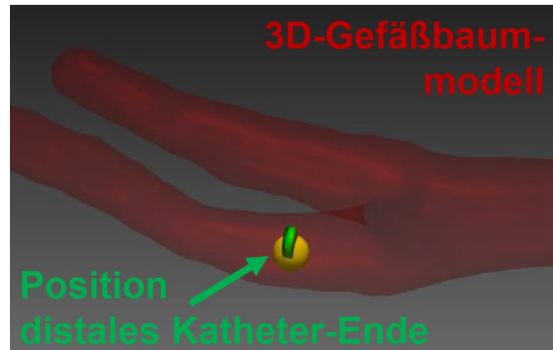


Abbildung 30: Registrierungsansicht mit dem 3D-Gefäßbaummodell und der in Relation hierzu eingeblendeten Position des räumlich lokalisierten distalen Katheter-Endes. Bei dem gelb dargestellten, kugelförmigen Objekt handelt es sich um ein Sondierziel, das in der weiter unten beschriebenen Benutzerstudie zur Evaluation der registrierungsgestützten Katheternavigationsmethode intraarteriell mit dem Katheter angefahren werden musste.

ell immer so ausgerichtet, dass die Position des Katheters stets in der Mitte der Ansicht zu sehen war. Die softwareseitige Umsetzung der fiducialmarkerbasierten Registrierung, der Ansteuerung des Trackingsystems und der Visualisierung der fusionierten Bildszenen erfolgte mit MITK in dem experimentellen Plugin *ARStrokeTreatment* (MITK-Tag: *MITK_in-vitro-Benutzerstudie_Doktorarbeit_Mittmann*, einsehbar unter https://github.com/BMittmannTest/MITK/releases/tag/MITK_in-vitro-Benutzerstudie_Doktorarbeit_Mittmann). Ferner wurde der oben beschriebene Algorithmus zur automatischen Lokalisation des Fiducialmarkers im Rahmen dieser Doktorarbeit in ein separates Widget (*QmitkAutomaticFiducialmarkerRegistrationWidget*) integriert, damit der Algorithmus für zukünftige Anwendungen leichter wiederverwendet werden kann.

6.2 EVALUATION

Die Evaluation der registrierungsgestützten Katheternavigationsmethode erfolgte im Rahmen einer *in-vitro*-Benutzerstudie in klinischer Umgebung (Kapitel 6.2.1). Weitere Bestandteile der Evaluation waren eine Betrachtung der Fehlereinflussmöglichkeiten, die bei der Navigationsmethode von Bedeutung sein konnten (Kapitel 6.2.2), und die quantitative Bestimmung des Trackingfehlers des bei der Benutzerstudie verwendeten Window-FG (Kapitel 6.2.3).

6.2.1 IN-VITRO-BENUTZERSTUDIE IN KLINISCHER UMGEBUNG

In der *in-vitro*-Benutzerstudie wurde als klinischer Anwendungsfall die Sondierung der Carotisbifurkation am Gefäßphantom nachgestellt. Die Untersuchung dieses Anwendungsfalls wurde gewählt, da die Carotisbifurkation als eher proximal gelegene anatomische Struktur mit der oben beschriebenen registrierungsgestützten Katheternavigationsmethode intraarteriell noch gut erreichbar war.¹¹

Gegenstand der vergleichenden Studie unter Beteiligung von 2 erfahrenen Neuroradiologen war die Frage, mit welcher Genauigkeit der Katheter, in diesem Fall ein Aspirationskatheter, an 5 vordefinierten Sondierungszielen im Bereich der Carotisbifurkation zum einen konventionell, zum anderen rein registrierungsgestützt (Abb. 26) positioniert werden konnte. Für beide Navigationsvarianten sollte der Aspirationskatheter hierzu von beiden Neuroradiologen je zweimal an jedem der 5 Sondierungsziele platziert werden. Der für die Sondierung relevante Bereich des Gefäßphantoms war bei allen Versuchen abgedeckt, wie Abbildung 31 zeigt. Nach der Platzierung des Katheters wurde in der posterior-anterioren Ansicht eine Fluoroskopiekontrollaufnahme von der Sondierungsszene erstellt, in der die Distanz zwischen dem Sondierungsziel und dem distalen Ende des Aspirationskatheters bestimmt werden konnte. Diese 2D-Distanz wurde als Fehlermaß zur quantitativen Evaluation der Registrierungs- und Navigationsmethode verwendet und ist im Folgenden als *fluoroskopiebildbasierter Gesamtfehler* ($Fehler_F$) bezeichnet.

In den kommenden Unterabschnitten sind die Details zu den 5 Sondierungszielen und zur Vorgehensweise bei der konventionellen bzw. registrierungsgestützten Katheternavigationsmethode beschrieben.

¹¹ Eine experimentelle Vorstudie zum elektromagnetischen Instrumententracking in klinischer Umgebung als Vorarbeit zu dieser *in-vitro*-Benutzerstudie wurde publiziert in *Bildverarbeitung für die Medizin 2022. Informatik aktuell* (Greiner-Perth et al. 2022b) mit dem Autor dieser Dissertationsschrift als Co-Autor. Die erstgenannten 3 Autoren dieser Publikation wurden vom Autor dieser Dissertationsschrift betreut.

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

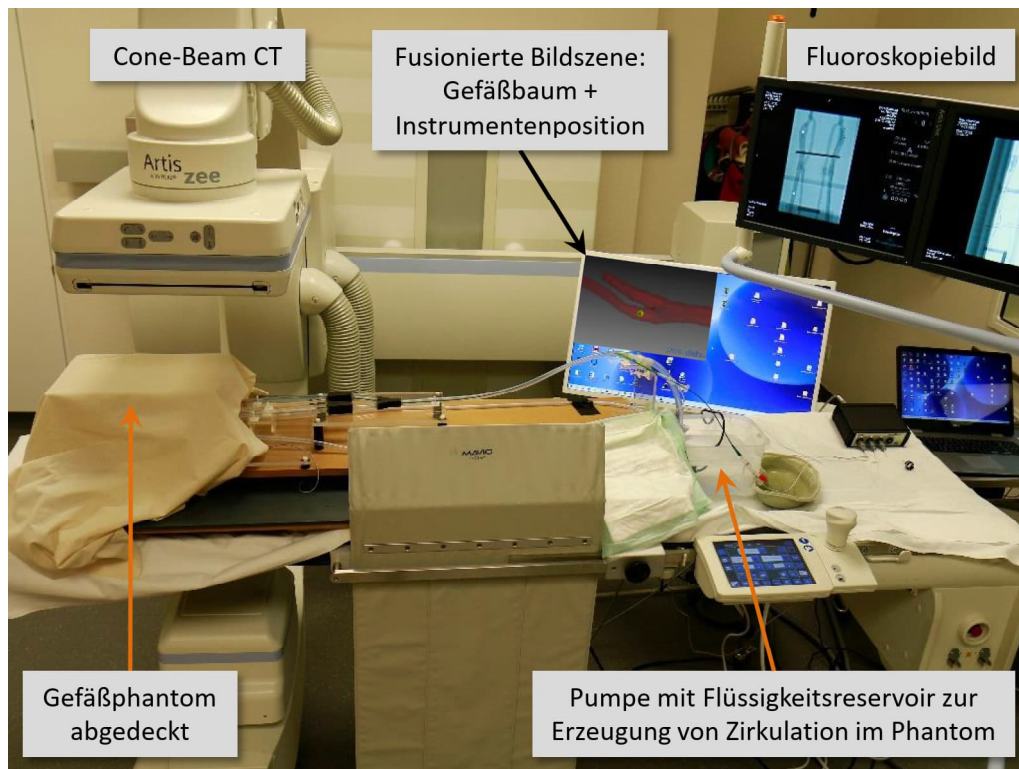


Abbildung 31: Versuchsaufbau der *in-vitro*-Benutzerstudie in klinischer Umgebung

Sondierungsziele Als Sondierungsziele wurden 5 willkürlich ausgewählte Stellen im Bereich der linken und rechten Carotisbifurkation am Gefäßphantom markiert. An der Außenseite der Phantomgefäße wurden hierzu, wie Abbildung 32 zeigt, dünne Drahtmarkierungen angebracht. Sie stellten sicher, dass die Positionen der Sondierungsziele in Fluoroskopieaufnahmen gut zu erkennen waren und die Neuroradiologen den Katheter bei der konventionellen Navigationsmethode unter Fluoroskopieführung daran ausrichten konnten. Für die registrierungsgestützte Katheternavigation mussten die Positionen der Sondierungsziele auch in der CT-Aufnahme vom Gefäßphantom gekennzeichnet werden. Die Markierung erfolgte dabei parallel zur Drahtmarkierung, aber im Zentrum des Gefäßinnenlumens. Im Zuge der CT-zu-Tracking-Registrierung wurden die in Abbildung 32 erkennbaren, gelb dargestellten Sondierungszielobjekte zusammen mit dem 3D-Gefäßbaummodell ebenfalls vom CT-Bild-KS in das Tracking-KS transformiert.

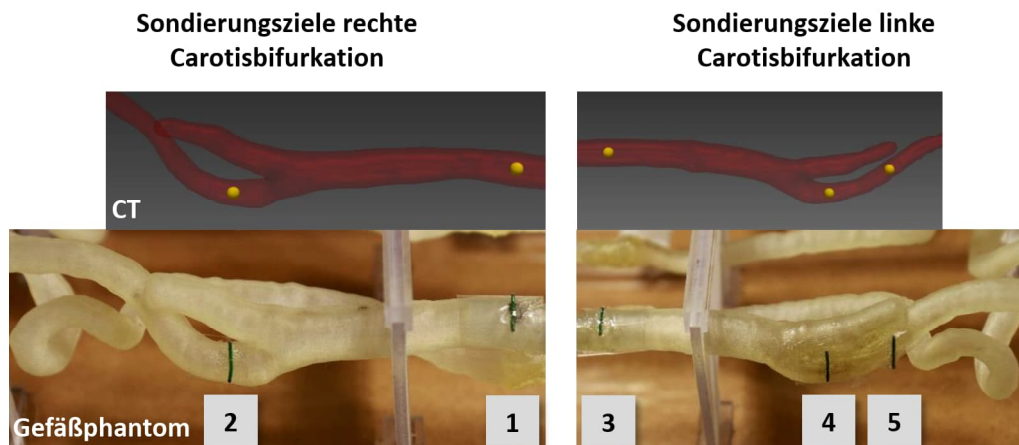


Abbildung 32: Positionen der 5 Sondierungsziele im Bereich der rechten und linken Carotisbifurkation: Ziel 1: rechte ACC proximal der Carotisbifurkation, Ziel 2: rechte ACI distal der Carotisbifurkation, Ziel 3: linke ACC proximal der Carotisbifurkation, Ziel 4: linke ACI distal der Carotisbifurkation, Ziel 5: linke ACI distal von Sondierungsziel 4.

Vorgehensweise konventionelle Katheternavigation Bei der konventionellen Navigationsmethode wurde der Aspirationskatheter mit Hilfe eines darauf abgestimmten, für Thrombektomien üblichen Führungsdrahts unter Fluoroskopieführung intraarteriell vorgeschoben und am Sondierungsziel unter aktiver Durchleuchtung platziert. Nach der Platzierung des Aspirationskatheters wurde der Führungsdraht im Katheter zurückgezogen und eine Fluoroskopiekontrollaufnahme von der Sondierungsszene erstellt, um den fluoroskopiebildbasierten Gesamtfehler ($Fehler_F$) bestimmen zu können. Abbildung 39a (s. S. 108) zeigt beispielhaft, wie der $Fehler_F$ ausgemessen wurde. Für diese Versuche und auch für die registrierungsgestützten Sondierungsversuche war das Gefäßphantom vorbereitet und mit Flüssigkeit befüllt worden, wie in Kapitel 5.1.2 beschrieben.

Vorgehensweise registrierungsgestützte Katheternavigation Bei der registrierungsgestützten Methode erfolgte die Navigation des Aspirationskatheters und seine Platzierung an den Sondierungszielen ausschließlich mit Hilfe der auf einem Bildschirm dargestellten fusionierten Bildszene (Abb. 31), wie oben in Kapitel 6.1.2 beschrieben. Die Vorgehensweise zur Durchführung dieser Registrierung orientierte sich dabei an dem in Abbildung 26 dargestellten Verfahrensablauf.

Dementsprechend wurde die Markerplattform (Abb. 27) des oben beschriebenen Fiducialmarkerkonzepts auf die Plexiglasgrundplatte des Gefäßphantoms geklebt und der Fiducialmarker (Abb. 27) auf die Plattform montiert (Abb. 33b). Vergleichbar zu den Beschreibungen in Kapitel 5.1.2 wurde das Phantom anschließend mit einem Gemisch aus destilliertem Wasser und Kontrastmittel befüllt und eine native CT-Aufnahme erstellt (s. S. 76 und Abb. 33a).

Nach der CT-Aufnahme wurde der Fiducialmarker von der Markerplattform entfernt und seine Pose im CT-Bild mit Hilfe des oben (s. S. 88) beschriebenen automatischen Lokalisationsalgorithmus bestimmt. Ferner mussten die für die *in-vitro*-Studie relevanten arteriellen Gefäße des cerebrovaskulären Gefäßbaums schichtweise manuell in MITK segmentiert, ein 3D-Oberflächenmodell von der Segmentierung erstellt und die Sondierungsziele in der CT-Aufnahme markiert werden (s. Unterabschnitt zu Sondierungszielen S. 95).

Unmittelbar vor der Durchführung der Sondierungsversuche wurde der elektromagnetische *5 mm Disc-Sensor* mit Hilfe des Sensorhalters (Abb. 27)

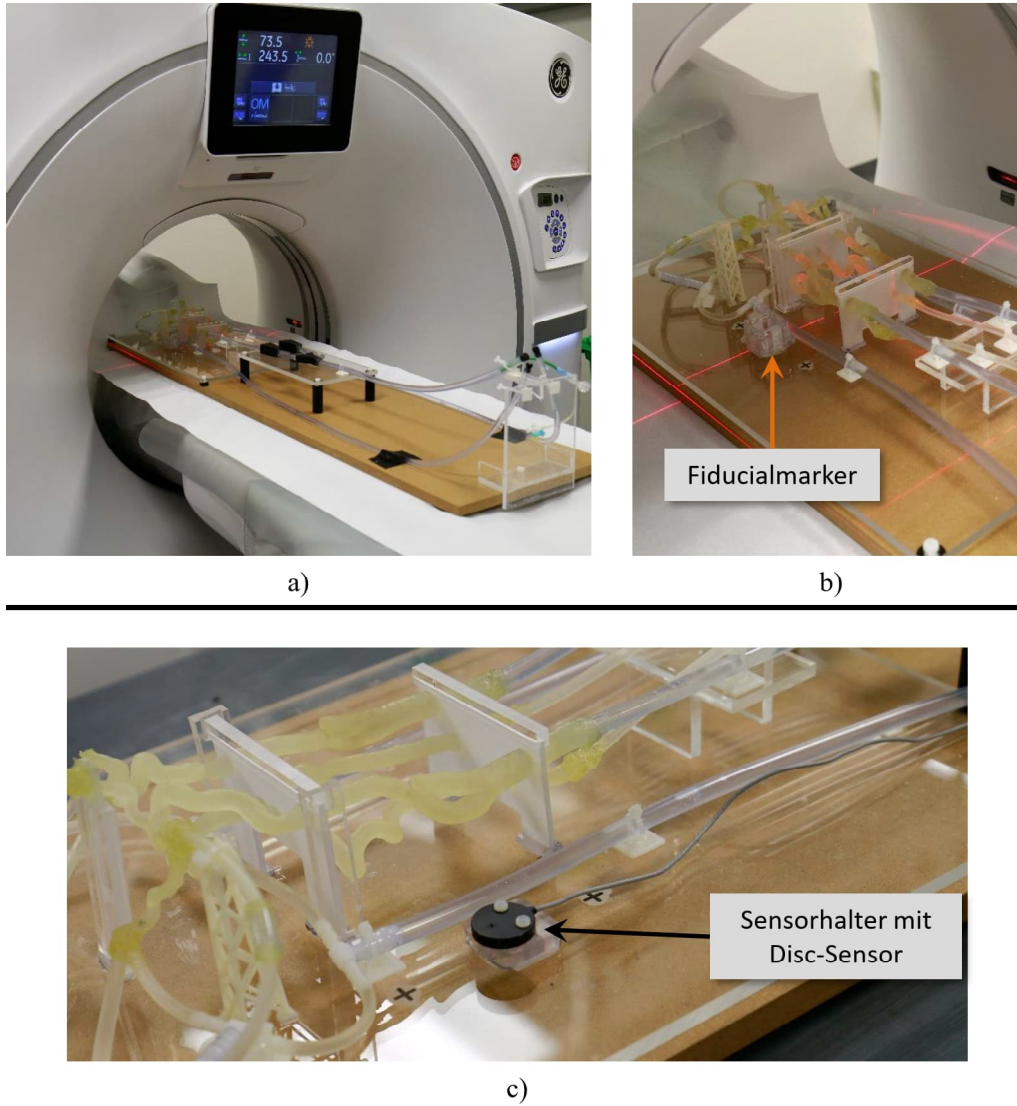


Abbildung 33: Durchführung der nativen CT-Aufnahme vom Gefäßphantom: a) Das mit einer Kontrastmittelmischung gefüllte Gefäßphantom wurde auf die CT-Liege gelegt und eine CT-Aufnahme erstellt. b) Während der CT-Aufnahme war in unmittelbarer Nähe zu den cerebrovasculären Gefäßen der Fiducialmarker (Abb. 27) des Fiducialmarkerkonzepts platziert, der automatisch in der CT-Aufnahme lokalisiert werden konnte. c) Zur Durchführung der Registrierung wurde später für die *in-vitro*-Benutzerstudie statt des Fiducialmarkers an die gleiche Stelle der elektromagnetische Disc-Sensor positioniert, dessen Pose im Raum mit Hilfe des elektromagnetischen Trackingsystems bestimmt werden konnte.

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

auf der Markerplattform montiert (Abb. 33c) und seine Pose im Tracking-KS durch das elektromagnetische Trackingsystem bestimmt. Basierend auf der Pose des Disc-Sensors, der Pose des Fiducialmarkers im CT-Bild und der konstanten Lagebeziehung zwischen dem Fiducialmarker und dem Sensorhalter konnte entsprechend der oben aufgestellten Transformationskette (Gleichung 6, Abb. 28) die Registrierung vom CT-Bild-KS in das Tracking-KS durchgeführt werden. Die softwareseitige Umsetzung dieser Registrierung und die Anzeige der fusionierten Bildszene ist dokumentiert unter dem MITK-Tag: *MITK_in-vitro-Benutzerstudie_Doktorarbeit_Mittmann* (siehe oben S. 92).

Für die Sondierungsversuche wurde der lokalisierbare Aspirationskatheter mit dem elektromagnetischen FlexTube-Sensor in das Gefäßphantom eingebracht und an den 5 Sondierungszielen mit Hilfe der Registrierungsansicht platziert. Die Justierung des Katheters am FlexTube-Sensor erfolgte dabei, wie in Abbildung 29a zu sehen ist. Nach der Platzierung des Katheters an einem Sondierungsziel wurde im Tracking-KS die euklidische 3D-Distanz zwischen der Position des FlexTube-Sensors und der Position des Sondierungsziels bestimmt. Diese 3D-Distanz wurde ebenfalls als Fehlermaß zur quantitativen Evaluation der Registrierungs- und Navigationsmethode mit berücksichtigt und ist im Folgenden als *trackingbasierter Gesamtfehler* ($Fehler_T$) bezeichnet. Um wie bei der konventionellen Navigationsmethode auch den $Fehler_F$ bestimmen zu können, wurde anschließend eine Fluoroskopiekontrollaufnahme von der Sondierungsszene erstellt. Zuvor war der führungsdrahtähnliche FlexTube-Sensor vergleichbar mit der konventionellen Methode im Katheter ein Stück zurückgezogen worden. Darüber hinaus war eine Bestimmung des Gesamtfehlers im CT-Bild bzw. im CT-Bild-KS nicht zweckmäßig, da das aus der CT-Aufnahme extrahierte 3D-Gefäßbaummodell in der Registrierungsanwendung vom CT-Bild-KS in das Tracking-KS transformiert worden war. Nähere Erklärungen und Erläuterungen zum $Fehler_F$ und $Fehler_T$ gibt das nachfolgende Kapitel.

6.2.2 FEHLEREINFLUSSMÖGLICHKEITEN

Die in der *in-vitro*-Benutzerstudie bestimmten quantitativen Gesamtfehlermaße werden von vielerlei Fehlerfaktoren beeinflusst, wie Abbildung 34 illustriert. Dazu zählen zum einen Fehler, die durch das Navigationskonzept selbst bedingt sind (*Systemfehler*), und zum anderen solche Fehler, die

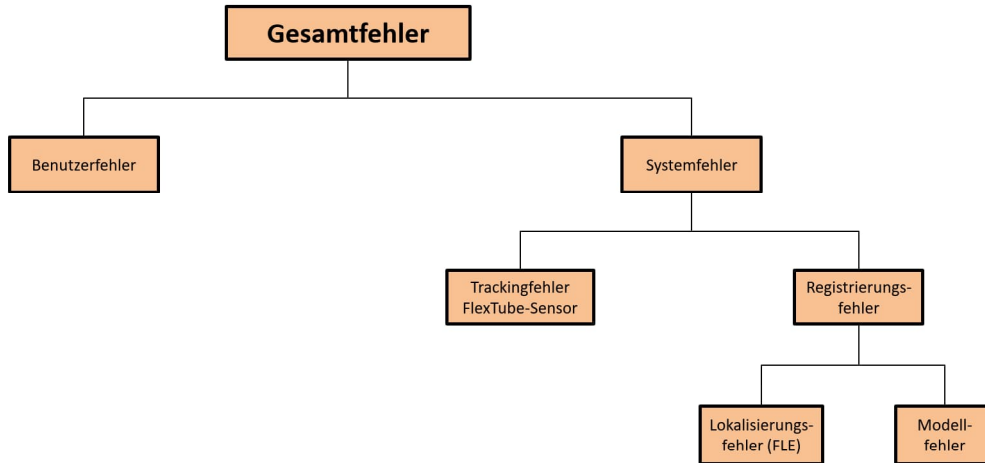


Abbildung 34: Fehlereinflussmöglichkeiten auf den Gesamtfehler bei der registrierungsgestützten Katheternavigationsmethode. Das Unterteilungsschema orientiert sich an *Maier-Hein* (2009).

auf die Benutzer zurückzuführen sind (*Benutzerfehler*). In Bezug auf die Systemfehler ist primär zwischen dem Trackingfehler des FlexTube-Sensors und Registrierungsfehlern zu unterscheiden. Die Registrierungsfehler können in die Unterkategorien der (Registrierungs-)Modellfehler und der Lokalisierungsfehler (FLE) eingeteilt werden. Nähere Erläuterungen zu den einzelnen Benutzer- und Systemfehlern entsprechend Abbildung 34 sind im Folgenden aufgelistet.

Benutzerfehler In diese Fehlerkategorie fallen benutzerbedingte Fehler, die mit dem Katheterhandling in Zusammenhang stehen. Es kann etwa zu Ungenauigkeiten kommen, wenn der Aspirationskatheter während der Sondierungsversuche mit Hilfe der Markierungen (Abb. 29) am FlexTube-Sensor justiert wird (*Justierungsfehler*). Die benutzerabhängige Variabilität der Platzierung des Aspirationskatheters/FlexTube-Sensors am Sondierungsziel anhand der Registrierungsansicht (*Platzierungsfehler*) kann den Gesamtfehler ebenfalls beeinflussen. Darüber hinaus kann es am Sondierungsziel zu einer Positionsabweichung zwischen der initialen Position des Aspirationskatheters und der anschließend eingenommenen Katheterposition kommen, nachdem der FlexTube-Sensor für die Fluoroskopiekontrollaufnahme ein Stück zurückgezogen wurde (*Verschiebungsfehler*). Dabei kann der Katheter

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

z.B. in seiner Position verrutschen.

Trackingfehler FlexTube-Sensor Dieser Fehler beschreibt die Ungenauigkeit, mit der der FlexTube-Sensor durch das elektromagnetische Tracking-system lokalisiert wird.

Lokalisierungsfehler (FLE) Diese den Registrierungsfehlern zugeordneten Fehler beschreiben die Ungenauigkeiten, mit denen der Fiducialmarker (Abb. 27) im CT-Bild und der Disc-Sensor im Trackingraum lokalisiert werden. Die Lokalisierungsfehler des Fiducialmarkers und des Disc-Sensors wirken sich direkt auf die Transformationskette (Gleichung 6, Abb. 28) aus und damit auf die Genauigkeit der CT-zu-Tracking-Registrierung.

Modellfehler Dieser den Registrierungsfehlern zugehörige Fehler beschreibt die Ungenauigkeit, mit der die rigide, fiducialmarkerbasierte Registrierungsmethode die real vorliegenden Verhältnisse bei der Registrierung modelliert. Das rigide Registrierungsmodell berücksichtigt etwa keine Gefäßauslenkungen oder dauerhaft bestehende Gefäßverlagerungen. In der Realität kann es aber durchaus vorkommen, dass sich die Gefäße in ihrer Position bewegen, wenn der Katheter intraarteriell vorgeschoben wird und an die Gefäßwände stößt. In dem Fall entspricht die aktuell vorliegende Gefäßposition während der Sondierung nicht mehr der ursprünglichen Gefäßposition zum Zeitpunkt der CT-Aufnahme des cerebrovaskulären Gefäßbaums. Diese wird jedoch als Basis für das 3D-Gefäßbaummodell genutzt und während der Registrierung angezeigt. Bei einer Übertragung des Registrierungsmodells auf *in-vivo*-Anwendungen am Patienten kann davon ausgegangen werden, dass bei einer Gefäßauslenkung oder geringfügigen Gefäßverlagerung im Zuge der Katheterisierung nach Abschluss der Positionierung in der Regel alle elastischen Rückstellkräfte für eine weitgehende Wiederherstellung der Ausgangs-Anatomie des Gefäßbaums sorgen werden. Dauerhaft bleibende Gefäßverlagerungen, die z.B. durch Gehirngewebschwellungen verursacht sein können, werden mit dem rigiden Modell aber dennoch nicht modelliert.

Bedeutung Fehler_T und Fehler_F Der Gesamtfehler im Trackingraum ($Fehler_T$) gibt Aufschluss darüber, wie gut es einem Benutzer gelingt, über die Visualisierung einen getrackten Punkt im Trackingraum mit einem virtuell definierten Punkt in Übereinstimmung zu bringen, indem der Sensor

und der Katheter bewegt werden. Entgegen der Annahme, es würde gelingen, den Katheter in der Registrierungsansicht an jedem Sondierungsziel punktgenau zu platzieren, muss in der Realität bedacht werden, dass die Phantomgefäßwände der freien Bewegung des Katheters natürliche Grenzen setzen. Wird daher die Position des Katheters in der Visualisierung wegen hoher Tracking- und Registrierungsfehler außerhalb des Gefäßbaums angezeigt, kann es nicht gelingen, den Katheter in der Registrierungsansicht punktgenau zu platzieren. Damit ist der $Fehler_T$ wie auch der Gesamtfehler im Fluoroskopiebild ($Fehler_F$) abhängig von den Registrierungs- und Trackingfehlern. Bedingt durch elektromagnetische Feldverzerrungen besteht aber auch die Möglichkeit, dass der Katheter in der Registrierungsansicht nur scheinbar sehr genau am Sondierungsziel platziert wird, obwohl er in der Realität mehrere Millimeter vom Sondierungsziel entfernt positioniert ist. Zur Identifikation derartiger Fälle dient der $Fehler_F$ bzw. die diesem Fehlermaß zugrundeliegende Fluoroskopiekontrollaufnahme, in der die real vorliegenden Abstandsverhältnisse des Katheters zum Sondierungsziel direkt ausgemessen werden können.

Wie aus Abbildung 34 und den gegebenen Erläuterungen hervorgeht, beeinflussen neben Benutzerfehlern hauptsächlich Tracking-, Lokalisierungs- und Registrierungsmodellfehler die registrierungsgestützte Katheternavigationsmethode. Untersuchungen zum Lokalisierungsfehler des Fiducialmarkers wurden bereits ausführlich in der Publikation zum Fiducialmarkerkonzept beschrieben (Mittmann, Seitel et al. 2022). Das diesen Versuchen zugrundeliegende methodische Vorgehen wird daher in der vorliegenden Arbeit nicht erneut wiedergegeben. Der Einfluss des Trackingfehlers und der Benutzer- und Registrierungsmodellfehler wurde für den vorliegenden Anwendungsfall dahingegen bisher nicht systematisch untersucht. Im Gegensatz zum Trackingfehler ist die quantitative Bestimmung der Benutzer- und Registrierungsmodellfehler aber zum Teil nur schwer realisierbar. Darüber hinaus wird der Einfluss dieser letztgenannten beiden Fehler auf den Gesamtfehler als gering eingestuft. Der nächste Abschnitt beschränkt sich daher auf die quantitative Bestimmung des Trackingfehlers.

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

6.2.3 BESTIMMUNG DES TRACKINGFEHLERS

Um den Trackingfehler des Window-FG zu analysieren, wurden systematische Messungen im Labor und in der Klinik durchgeführt.¹² Dabei kam das sog. Hummel-Messprotokoll (Hummel et al. 2005) zur Anwendung, dessen Messprinzip weiter unten erklärt ist. Die Messungen dienten auch der Identifikation möglicher Störeinflüsse auf die Objektlokalisierung. Zu diesem Zweck wurden unter Laborbedingungen, wie in Abbildung 35 dargestellt, Hummel-Protokollmessungen in zwei verschiedenen Versuchsaufbauten durchgeführt: in dem in dieser Arbeit sog. *Inferior-Setup* und im *Lateral-Setup*. Der Unterschied beider Setups bestand in der Platzierung des Window-FG, der einmal horizontal unterhalb der Hummel-Messplatte positioniert war (*Inferior-Setup*) und im anderen Fall seitlich davon vertikal (*Lateral-Setup*). In der klinischen Patientenumgebung wurden Messungen nur im *Inferior-Setup* durchgeführt (Abb. 36), da die Platzierung des Window-FG in diesem Setup der üblichen Ausrichtung des Feldgenerators in klinischen Anwendungen entspricht.

Sowohl für die Labormessungen als auch für die Messungen in der Klinik wurde analog einer verwandten Arbeit zur systematischen Untersuchung neuer Feldgeneratoren (Maier-Hein et al. 2012) ein relativ kleiner Bereich des Trackingvolumens des Window-FG untersucht, der aber in etwa den cerebralen Interventionsbereich bei einer Thrombektomie abdeckt. Mit Hilfe der Hummel-Messplatte wurde dementsprechend ein elektromagnetischer Sensor mit einer Sensorhalterung nacheinander an 12 Messpositionen in einem 4 x 3-Gitter platziert (Abb. 37) und seine Position im Tracking-KS ermittelt. Als elektromagnetischer Sensor war der *5-DOF-FlexTube-Sensor* (Northern Digital Inc., Waterloo, ON, Kanada) verwendet worden, der auch in der *in-vitro*-Benutzerstudie zur Lokalisation des Bergungsinstruments zum Einsatz kam. Zu jeder Messposition wurden 150 Messwerte (15/Sekunde) aufgezeichnet. MITK diente als Software zur Ansteuerung des Trackingsystems.

¹² Bestandteile dieses Kapitels wurden publiziert im Projektbericht *Augmented Reality for Stroke Treatment* (Greiner-Perth et al. 2022a) von A.-K. Greiner-Perth, T. Kannberg und E. Marschall, die vom Autor dieser Dissertationsschrift betreut wurden.

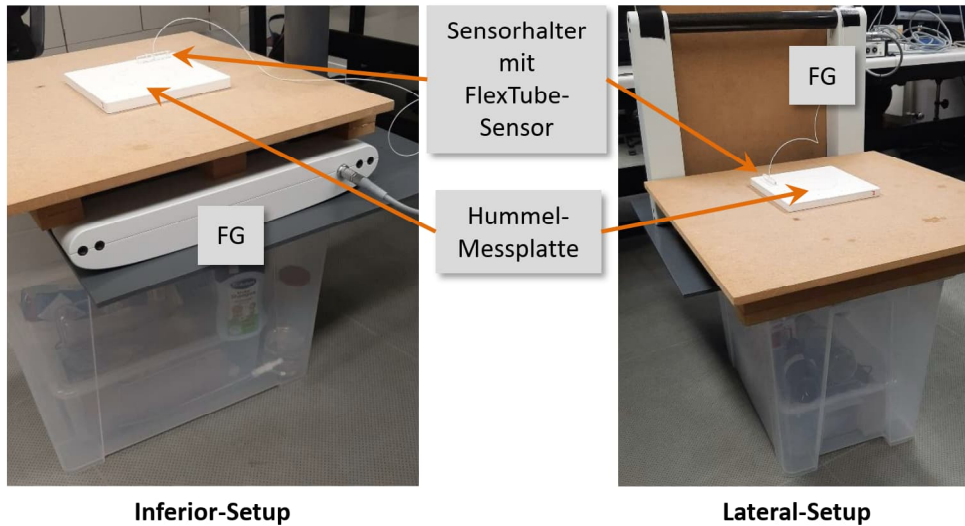


Abbildung 35: Versuchsaufbau: Hummel-Protokollmessungen im Labor. Die beiden Bildaufnahmen der Setups wurden freundlicherweise von A.-K. Greiner-Perth, E. Marschall und T. Kannberg mit einer Abdruckgenehmigung für diese Arbeit bereitgestellt.

Die Auswertung der Messwerte erfolgte für die Labor- und Klinikmessungen in Bezug auf den *Positions jitter* und den *Positionsfehler*, wobei die Ermittlung beider Fehlerwerte analog zur Originalpublikation (Hummel et al. 2005) durchgeführt wurde. Der *Positions jitter* entsprach der Wurzel der mittleren quadratischen Positionsabweichung der 150 Messwerte zu einer Messposition. Zur Bestimmung des *Positionsfehlers* wurden die euklidischen Distanzen ($n = 3 \cdot 3$ horizontal + $4 \cdot 2$ vertikal = 17) zwischen benachbarten Messpositionen basierend auf den Lokalisationsmessdaten des Sensors berechnet und ihre betragsmäßige Abweichung vom Referenzwert (5 cm) ermittelt.

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

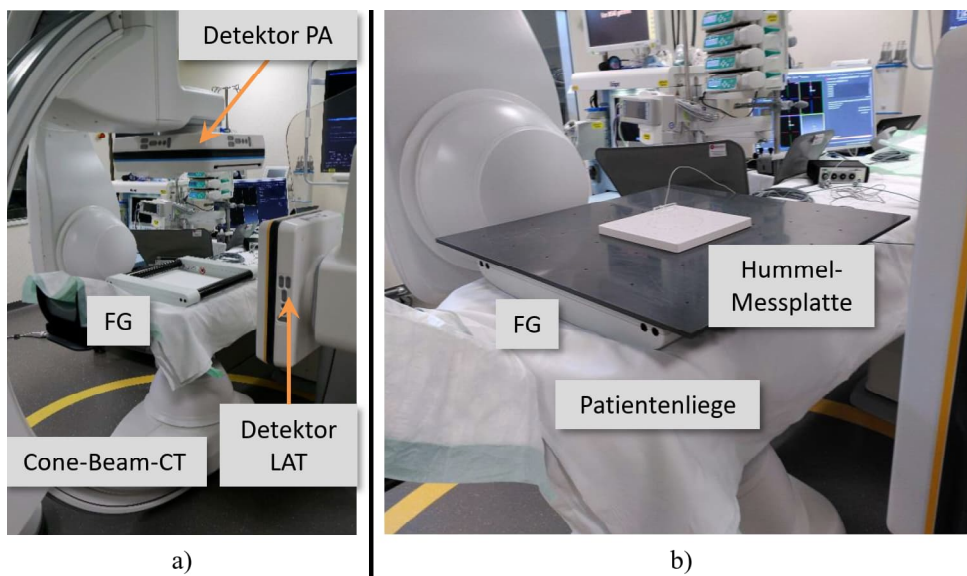


Abbildung 36: Versuchsaufbau: Hummel-Protokollmessungen in der Klinik. a) Räumliche Position der beiden Detektoren des Cone-Beam-CT-Geräts in Relation zum FG. b) Finaler Versuchsaufbau für die Hummel-Protokollmessungen im Inferior-Setup. Die Bildaufnahme in Teilabbildung b) wurde freundlicherweise von A. M. Franz mit einer Abdruckgenehmigung für diese Arbeit bereitgestellt.

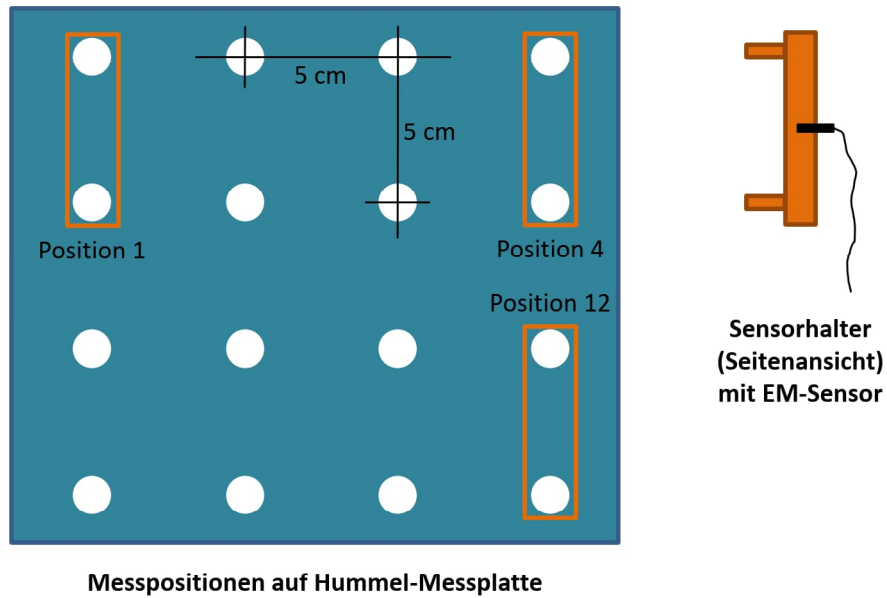


Abbildung 37: Schematische Darstellung des Sensorhalters und der 12 Messpositionen auf der Hummel-Messplatte

6.3 ERGEBNISSE

Im Folgenden sind die Auswertungsergebnisse der *in-vitro*-Benutzerstudie (Kapitel 6.3.1) und die Ergebnisse der Hummel-Protokollmessungen zur Bestimmung des Trackingfehlers (Kapitel 6.3.2) aufgeführt.

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

6.3.1 IN-VITRO-BENUTZERSTUDIE IN KLINISCHER UMGEBUNG

Eine Übersicht der ermittelten Gesamtfehlerwerte für alle 5 Sondierungsziele und beide Neuroradiologen ist in Tabelle 4 gegeben. Mit der konventionellen Navigationsmethode konnte der Katheter mit einem mittleren ($n = 10$) $Fehler_F$ von $0,1 \pm 0,1$ mm an den Sondierungszielen platziert werden. Bei der registrierungsgestützten Navigationsmethode wurde für Neuroradiologe A ein mittlerer ($n = 10$) $Fehler_T$ bzw. $Fehler_F$ von $2,7 \pm 2,0$ mm bzw. $2,5 \pm 1,2$ mm ermittelt. Neuroradiologe B erzielte einen durchschnittlichen ($n = 10$) $Fehler_T$ und $Fehler_F$ von $2,8 \pm 2,1$ mm und $2,0 \pm 1,4$ mm (Tab. 4). Beispielabbildungen der Registrierungsansichten während der Platzierung des Aspirationskatheters an den Sondierungszielen sind ferner in Abbildung 38 zu finden. Die zu den Sondierungsszenen gehörenden Fluoroskopiekontrollaufnahmen sind in Abbildung 39 dargestellt.

Tabelle 4: Vergleich der konventionellen mit der registrierungsgestützten Katheternavigationsmethode in Bezug auf den Gesamtfehler im Trackingraum ($Fehler_T$) und im Fluoroskopiebild ($Fehler_F$). Der Aspirationskatheter wurde zweimal an jedem der 5 Sondierungsziele platziert. Angegeben ist jeweils der Durchschnittsfehlerwert (in Millimetern) der beiden Versuchsdurchläufe.

	Konventionell	Registrierungsgestützt			
	Neuroradiologe A $Fehler_F$	Neuroradiologe A $Fehler_T$	Neuroradiologe A $Fehler_F$	Neuroradiologe B*) $Fehler_T$	Neuroradiologe B*) $Fehler_F$
Ziel 1	0,1	2,6	1,0	2,5	1,1
Ziel 2	0,1	2,0	1,1	2,2	0,1
Ziel 3	0,0	6,6	3,9	6,7	1,8
Ziel 4	0,1	1,9	3,5	2,0	3,0
Ziel 5	0,0	0,6	3,0	0,5	4,1
Mittelwert \pm Standardabw.	0,1 \pm 0,1	2,7 \pm 2,0	2,5 \pm 1,2	2,8 \pm 2,1	2,0 \pm 1,4

*) Hinweis: Neuroradiologe B musste gleichzeitig zu dieser *in-vitro*-Studie noch eine Thrombektomie an einem Schlaganfallpatienten durchführen. Da nach den auf konventionelle Weise durchgeführten Versuchen mit Neuroradiologe A aber bereits feststand, dass die Platzierung des Katheters an den Sondierungszielen unter aktiver Fluoroskopieführung sehr genau gelingt, wurde auf die Versuchsreihe zur konventionellen Katheternavigation mit Neuroradiologe B verzichtet.

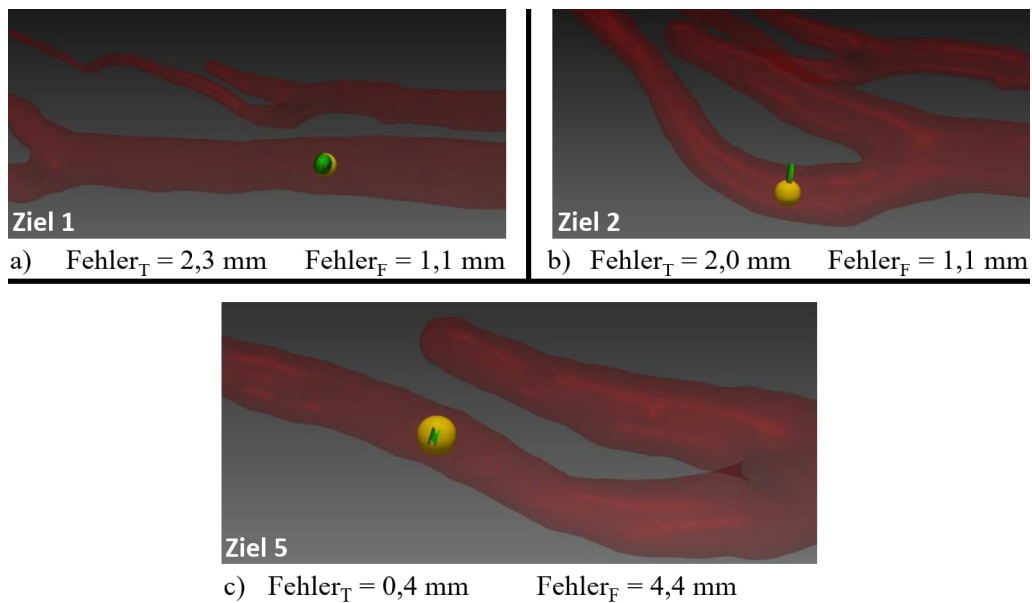


Abbildung 38: Darstellung der Registrierungsansichten für die Sondierungsziele 1, 2 und 5. In den Ansichten wurde das Sondierungsziel als gelbe, ballförmige Struktur dargestellt, während die Position des distalen Endes des FlexTube-Sensors als grüne, scheibenförmige Struktur angezeigt wurde. In allen Ansichten ist jeweils der Moment zu sehen, in dem der Katheter entsprechend Abbildung 29a final vom Neuroradiologen am FlexTube-Sensor justiert und am Sondierungsziel platziert worden war und der Gesamtfehler im Trackingraum ($Fehler_T$) bestimmt wurde. Direkt danach wurde der FlexTube-Sensor zurückgezogen und die Kontrollaufnahme zur Bestimmung des fluoroskopiebildbasierten Gesamtfehlers ($Fehler_F$) erstellt. Für alle drei Bildszenen ist zusätzlich der $Fehler_T$ und der $Fehler_F$ mit angegeben. Die zu den Sondierungsszenen gehörenden Fluoroskopiekontrollaufnahmen sind in Abbildung 39 dargestellt.

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

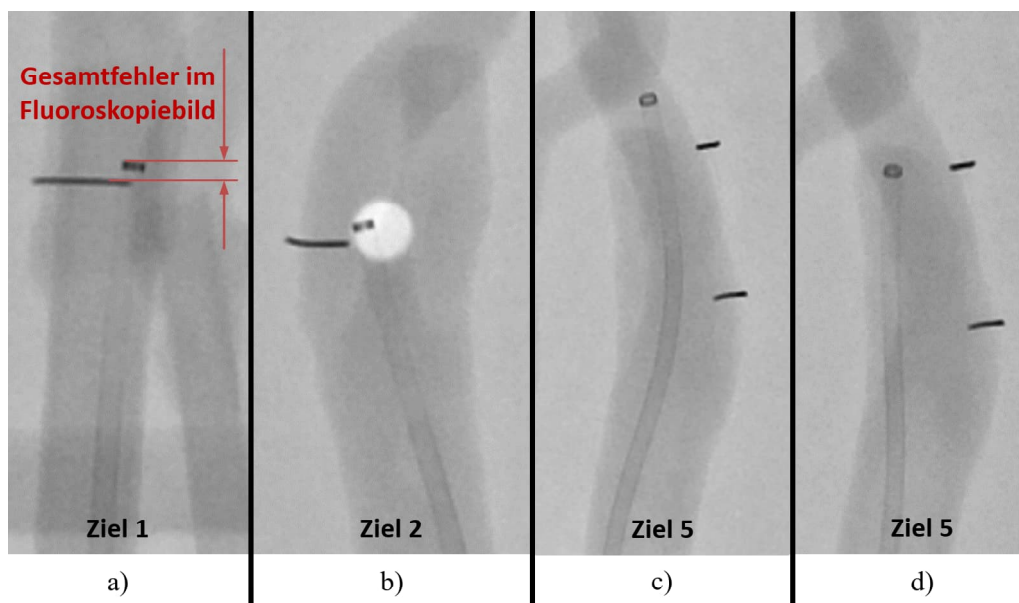


Abbildung 39: a)b)c): Zu Abbildung 38 gehörende Fluoroskopiekontrollaufnahmen der Sondierungsszenen nach der registrierungsgestützten Platzierung des Katheters. In Teilabbildung a) ist zusätzlich eingezeichnet, wie der $Fehler_F$ ausgemessen worden war. d) Fluoroskopiekontrollaufnahme der Sondierungsszene nach der konventionell unter Fluoroskopieführung erfolgten Platzierung des Katheters.

6.3.2 TRACKINGFEHLER

Der Positions jitter hatte unter Laborbedingungen im *Inferior-Setup* einen Wert von 0,01 mm und im *Lateral-Setup* einen Wert von 0,04 mm. Unter den Untersuchungsbedingungen der Klinik lag der Positions jitter bei 0,04 mm (*Inferior-Setup*). Die ermittelten Positionsfehler sind in Abbildung 40 dargestellt. Im Labor betrug der durchschnittliche ($n = 17$) Positionsfehler 0,52 mm bzw. 0,35 mm im *Inferior-* bzw. *Lateral-Setup*. Die Messungen in der Klinik ergaben einen mittleren Positionsfehler von 1,16 mm, wobei der maximale Fehler einen Wert von 1,54 mm erreichte.

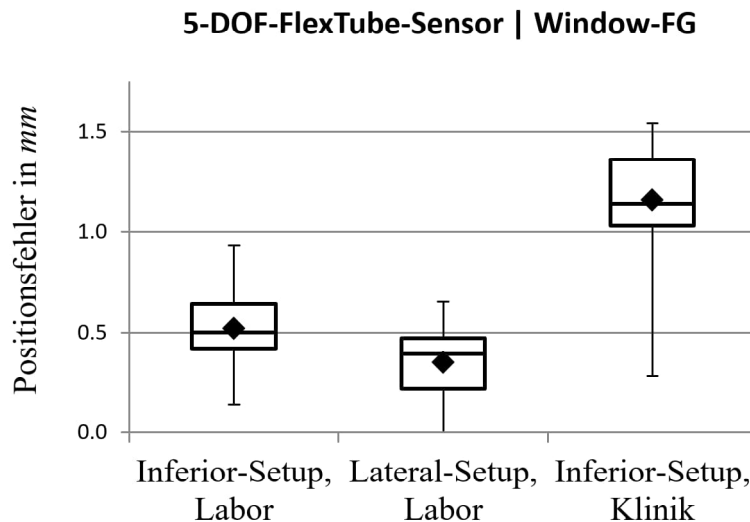


Abbildung 40: Ermittelte Positionsfehler (in mm) entsprechend dem Hummel-Messprotokoll zum *5-DOF-FlexTube-Sensor* in Kombination mit dem Window-FG im Labor und in der Klinik. In den Boxplots ist der minimale bzw. maximale Fehlerwert durch die Whisker und der Mittelwert durch die Raute gekennzeichnet. Zur Bestimmung des Positionsfehlers wurden die euklidischen Distanzen ($n = 17$) zwischen benachbarten Sensorpositionen basierend auf den Lokalisationsmessdaten des Sensors berechnet und ihre betragsmäßige Abweichung vom Referenzwert (5 cm) ermittelt.

6.4 DISKUSSION

Während der Thrombektomie werden zur Führung der Bergungsinstrumente und zur Gefäßsondierung eine Vielzahl an Fluoroskopieaufnahmen erstellt. Thrombektomiepatienten und die behandelnden Neuroradiologen sind daher einer hohen Strahlendosis ausgesetzt. Bei einem Teil der Durchleuchtungen ist zur Visualisierung des Gefäßverlaufs zusätzlich auch die intraarterielle Injektion von Kontrastmittel notwendig. Kontrastmitteldosen sind aber insbesondere für Patienten mit Niereninsuffizienz als kritisch zu betrachten (Latus et al. 2020). Für andere klinische Anwendungen wie etwa der katheterbasierten Aortenklappenimplantation oder der ultraschallgestützten Punktion abdominaler Läsionen wurden bereits Systeme und Methoden untersucht, die den Arzt bei der Instrumentenführung unterstützen können, nicht jedoch für die Thrombektomie (Erbelding et al. 2017; Vernikouskaya et al. 2021; Vernikouskaya et al. 2018a). Um Erkenntnisse zu erlangen, wie auch Neuroradiologen die Führung der Bergungsinstrumente künftig erleichtert werden kann, wurde nun erstmalig für den Anwendungsfall der cerebrovaskulären Thrombektomie eine tracking- und fiducialmarkerbasierte Methode entwickelt, die die Einblendung der Position eines elektromagnetisch lokalisierten Bergungsinstruments in Relation zum cerebrovaskulären Gefäßbaum ermöglichte, ohne dass hierfür Fluoroskopieaufnahmen oder Kontrastmitteldosen notwendig waren.

Die Evaluation dieser Registrierungsmethode erfolgte im Rahmen einer *in-vitro*-Benutzerstudie in klinischer Umgebung und ergab, dass ein Aspirationskatheter rein registrierungsgestützt mit einem durchschnittlichen ($n = 20$) Gesamtfehler von $2,8 \pm 2,1$ mm ($Fehler_T$) bzw. $2,3 \pm 1,3$ mm ($Fehler_F$) an fünf vordefinierten Sondierungszielen im Bereich der Carotisbifurkation des Gefäßphantoms platziert werden konnte. Bei der Referenzmethode, der konventionellen Navigationsmethode unter Fluoroskopieführung, war eine Platzierung mit einem Gesamtfehler von $0,1 \pm 0,1$ mm ($Fehler_F$) möglich.

Die im Vergleich zur Referenzmethode ungenauere Katheterplatzierung bei der registrierungsgestützten Navigationsmethode lässt sich auf verschiedene Fehlerfaktoren wie etwa Trackingfehler, Lokalisierungsfehler und Benutzerfehler zurückführen, die bereits in Kapitel 6.2.2 ausführlich erläutert wurden (Abb. 34). Die Visualisierung während der Katheternavigation kann aber auch einen Einfluss auf die Genauigkeit der registrierungsgestützten

Navigationsmethode haben.

Um die Trackinggenauigkeit des in der Studie verwendeten Window-FG zu analysieren, wurden Hummel-Protokollmessungen (Hummel et al. 2005) durchgeführt. Sie resultierten in mittleren Positionsfehlern von 0,44 mm bzw. 1,16 mm im Labor bzw. in der Klinik. Der Trackingfehler durch den Window-FG lag damit etwa in der Größenordnung der Trackingfehler anderer Feldgeneratoren wie dem *Tabletop-FG* und dem *Compact-FG* (Northern Digital Inc., Waterloo, ON, Kanada), die bereits früher in ähnlichen Versuchsaufbauten untersucht worden waren (Maier-Hein et al. 2012). Unter den Untersuchungsbedingungen der Klinik fiel der Positionsfehler (1,16 mm) des Window-FG etwas höher aus als der Positionsfehler des *Tabletop-FG* (0,9 mm) und des *Compact-FG* (0,5 mm) (Maier-Hein et al. 2012). Ursächlich für den leicht erhöhten Trackingfehler können die Patientenliege oder die beiden Detektorschirme des Cone-Beam-CT-Geräts sein, die sich bei den Messungen zu dieser Studie in unmittelbarer Nähe zum Versuchsaufbau befanden (Abb. 36a). Denn im Zuge der Versuchsvorbereitung wurde beobachtet, dass der Trackingfehler umso stärker ausfiel, je näher die Detektorschirme am Versuchsaufbau positioniert waren. Für die Versuchsmessungen und für die Benutzerstudie wurden die Detektorschirme so positioniert, dass sie einen für Thrombektomieinterventionen realistischen Abstand zur Patientenliege hatten. Auch wenn der Trackingfehler bei den Hummel-Protokollmessungen nur in Bezug auf den FlexTube-Sensor bestimmt worden war, kann geschätzt werden, dass der Trackingfehler des Disc-Sensors und damit seine Lokalisationsungenauigkeit in etwa dem Trackingfehler des FlexTube-Sensors entspricht. Untersuchungen zum Lokalisierungsfehler des Fiducialmarkers wurden bereits ausführlich in der Publikation zum Fiducialmarkerkonzept beschrieben (Mittmann, Seitel et al. 2022). Die bei diesen Versuchen ermittelten Fehlerwerte zur Lokalisationsungenauigkeit des auch in der *in-vitro*-Benutzerstudie verwendeten Fiducialmarkers schwankten zwischen 0,36 mm und 0,45 mm. Daher liegt die Annahme nahe, dass der Fiducialmarker sehr genau lokalisiert werden kann.

Basierend auf diesen Fehlerwerten und Fehlerabschätzungen lässt sich im Zusammenhang mit Beobachtungen während der Versuche schlussfolgern, dass von den oben genannten Fehlereinflussmöglichkeiten wahrscheinlich der Trackingfehler maßgeblich zum Gesamtfehler beigetragen hat. Bei der Sondierung der linken, geradlinig verlaufenden ACC wurde die Position des mit Hilfe des FlexTube-Sensors lokalisierten Katheters zum Teil inner-

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

halb des 3D-Gefäßmodells angezeigt, an manchen Gefäßabschnitten wie etwa am Sondierungsziel 3 aber auch außerhalb des Modells. Allerdings befand sich der Katheter samt Sensor permanent im Gefäßinneren. Der Einfluss von Gefäßbewegungen, die durch das rigide Registrierungsmodell nicht abgedeckt wurden, kann als Ursache für diese Beobachtungen vermutlich ausgeschlossen werden, da die ACC durch zwei Stützelemente in ihrer Position stabilisiert wurde. Derartige Positionsschwankungen deuten daher stark auf die Auswirkungen von Trackingfehlern hin, die durch Verzerrungen im elektromagnetischen Feld verursacht werden und dafür sorgen, dass die angezeigte Position des lokalisierten Instruments in der Registrierungsansicht nicht der real eingenommen Instrumentenposition entspricht. Dies kann auch begründen, weshalb für Sondierungsziel 3 und Neuroradiologe B zwar ein hoher $Fehler_T$ von 6,7 mm ermittelt wurde, aber die tatsächliche Positionsabweichung des Aspirationskatheters bei nur bei 1,8 mm lag.

Genau umgekehrt verhielt es sich hingegen bei Sondierungsziel 5. In diesem Fall konnte der Katheter rein optisch betrachtet in der Registrierungsansicht sehr genau am Sondierungsziel platziert werden mit einem dementsprechend kleinen $Fehler_T$ von 0,4 mm (Abb. 38c). In der Realität war der Katheter jedoch 4,4 mm vom Sondierungsziel entfernt (Abb. 39c). Auch hierfür kann der Trackingfehler mitverantwortlich sein. Eher unwahrscheinlich ist jedoch, dass die Diskrepanz zwischen der angezeigten und der realen Instrumentenposition am Sondierungsziel 5 von Benutzerfehlern (Abb. 34) verursacht worden war. Zum einen war der $Fehler_F$ für Sondierungsziel 5 bei beiden Neuroradiologen unabhängig voneinander relativ hoch und der zugehörige $Fehler_T$ jeweils sehr klein. Zum anderen wurde bei der Platzierung des Katheters am Sondierungsziel explizit darauf geachtet, dass die Justierung des Katheters am FlexTube-Sensor sehr genau erfolgte und der Justierungsfehler daher als geringfügig klein anzunehmen ist. Ferner konnte anhand der Registrierungsansichten zum Zeitpunkt der Bestimmung des $Fehler_T$ (Abb. 38) nachvollzogen werden, dass auch die Platzierung des Katheters am Sondierungsziel von beiden Neuroradiologen in ähnlicher Weise erfolgte und die Variabilität der Platzierung damit ebenfalls klein ausfiel.

Ein direkter Vergleich des Gesamtfehlers dieser Benutzerstudie zu ähnlichen Studien mit Bezug zur Thrombektomieintervention ist nicht möglich, da hierzu keine publizierten Forschungsergebnisse vorliegen. Der Einsatz nicht-invasiver, fiducialmarkerbasierter CT-/Magnetresonanztomographie-

zu-Tracking-Registrierungen wurde jedoch vereinzelt für Anwendungen im Bereich der Neurochirurgie untersucht. Die Fehlerwerte zu diesen verwandten Studien, die in Form eines *Target-Registration-Errors* angegeben wurden, betragen durchschnittlich $2,49 \pm 1,07$ mm (Woerdeman et al. 2007), $2,95 \pm 1,4$ mm (Ballesteros-Zebadúa et al. 2016) bzw. 0,56 mm bis 1,40 mm (J. Wang et al. 2020; Wellborn et al. 2017). Der Gesamtfehler der eigenen Benutzerstudie entsprach daher in seiner Größe etwa den Fehlerwerten der anderen Registrierungsanwendungen. Es ist jedoch zu erwähnen, dass bei den zitierten Studien ausschließlich optische Trackingsysteme zur Durchführung der Registrierung eingesetzt wurden. Diese haben üblicherweise einen geringeren Trackingfehler (vgl. Kapitel 3.3.4) als das elektromagnetische Trackingsystem, das bei der Benutzerstudie verwendet worden war.

Aus ärztlicher Sicht ist in Bezug auf den erzielten Gesamtfehler anzumerken, dass die Sondierung eher distal gelegener cerebrovaskulärer Gefäßstrukturen mit Durchmessergrößen von weniger als 2 mm mit der rein registrierungsgestützten Navigationsmethode aktuell noch kritisch eingeschätzt wird. Bei derart feinen Strukturen darf es beispielsweise nicht passieren, dass bei einer zu sondierenden Gefäßbifurkation die Position des getrackten Instruments außerhalb des Gefäßbaummodells angezeigt wird. Prospektive Studien sollten daher überprüfen, um welche nicht-rigiden Modellierungskomponenten das Registrierungsmodell erweitert werden kann, um den Gesamtfehler zu verringern. In diesem Zusammenhang denkbar sind verschiedene Ansätze wie etwa die Modellierung von Gefäßbewegungen oder der Einsatz von Methoden zur Kompensation von elektromagnetischen Feldverzerrungen, um den Trackingfehler zu verkleinern. Darauf aufbauende, weitergehende Studien können dann zusätzlich die Genauigkeit der Registrierungsmethode untersuchen, wenn sie z.B. an realen *ex-vivo*-Kadaverpräparaten zum Einsatz kommt.

Weiteres Optimierungspotential ergibt sich in Bezug auf die Entwicklung räumlich lokalisierbarer Bergungsinstrumente. Wie sich in der Benutzerstudie herausstellte, war die Gefäßsondierung mit Hilfe des FlexTube-Sensors, der die Funktion des Führungsdrahts übernahm, noch mit Schwierigkeiten verbunden. Anders als die bei Thrombektomien üblicherweise eingesetzten medizinischen Führungsdrähte konnte das distale Ende des FlexTube-Sensors nicht gebogen werden. Dies erschwerte die Sondierung der Carotisbifurkation und sorgte dafür, dass es zum Teil nicht gelang, den FlexTube-Sensor zusammen mit dem Aspirationskatheter in die ACI zu navigieren. Fort-

6 REGISTRIERUNG UND INSTRUMENTENTRACKING

führende (Grundlagen-)Forschungsarbeiten, vergleichbar mit den bereits publizierten Sensorbiegeversuchen von *Piazza et al.* (s. S. 52), können sich daher explizit der Entwicklung elektromagnetisch lokalisierbarer Bergungsinstrumente widmen. Dabei ist darauf zu achten, dass die Instrumente zwar die Eigenschaft der räumlichen Lokalisierbarkeit hinzugewinnen, sich ihre Sondierfähigkeit aber nicht vermindert.

Die detaillierte Diskussion der wissenschaftlichen Beiträge dieser Arbeit von der Methodik bis in die klinische Anwendungsnähe erfolgte bereits in den vorangegangenen Kapiteln. Die hier folgende Diskussion konzentriert sich auf die klinische Relevanz und Fragen zur Anwendbarkeit in der Patientenversorgung.

Allein in Deutschland erleiden gemäß einer Schätzung aus dem Jahr 2008 durchschnittlich mehr als 700 Menschen pro Tag einen Schlaganfall (Heuschmann et al. 2010), wobei für etwa 85% der Fälle eine *cerebrale Ischämie* ursächlich ist (Berlit 2020, S. 812). Das entspricht einer jährlichen Erkrankungsrate von ca. 0,31% der Gesamtbevölkerung Deutschlands. Aktuellere Schätzungen zur Schlaganfallzahl in Deutschland wurden bisher nicht veröffentlicht. Da aber die Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall zu erleiden, mit dem Lebensalter positiv korreliert ist und das Durchschnittsalter in der Bevölkerung seit 2008 gestiegen ist bzw. in den kommenden Jahren voraussichtlich zunehmen wird, ist mit einer weiter steigenden Zahl an Schlaganfallpatienten zu rechnen (Kolominsky-Rabas et al. 2006). Die verursachten finanziellen Aufwendungen für das Gesundheitssystem zur Akut- und Langzeitversorgung der Schlaganfallpatienten sind hoch. Sie belaufen sich Schätzungen zufolge in Deutschland auf mehrere Milliarden Euro pro Jahr, wobei allein die Ausgaben für die Patientenrehabilitation und die Betreuung pflegebedürftiger Schlaganfallpatienten einen Großteil an den Gesamtkosten ausmachen (Kolominsky-Rabas et al. 2006).

Zur Behandlung des akuten *ischämischen* Schlaganfalls hat sich die Thrombektomie inzwischen als Standardtherapie etabliert. Bei eher proximal gelegenen cerebralen Gefäßverschlüssen wie etwa in der ACC, der ACI oder dem M1-Segment der ACM ermöglicht sie eine Revaskularisation der betroffenen Gehirnbereiche in bis zu 90% der Fälle (Weber et al. 2020, S. 869). Je länger aber die vom Verschluss betroffenen Gehirnregionen nicht oder nur geringfügig perfundiert werden, desto umfangreicher können Gehirngewebsareale potentiell irreversibel ausfallen im Vergleich zu Patienten, bei denen eine rasche, vollständige Rekanalisation gelingt (Weber et al. 2020, S. 869). Das Risiko bleibender Funktionsdefizite der Motorik und Sensorik, die bis zur Immobilität und Pflegebedürftigkeit führen können, ist daher insbesondere für diejenigen Schlaganfallpatienten erhöht, bei denen während

7 DISKUSSION UND AUSBLICK

der Thrombektomie keine oder nur eine partielle Revaskularisation gelingt.

Vor dem Hintergrund weiter steigender ischämischer Schlaganfallzahlen und den damit verbundenen zu erwartenden Kostensteigerungen für das Gesundheitssystem hat sich daher die Frage gestellt, wie die Rate vollständiger Rekanalisierungen und damit auch die Rate erfolgreich durchgeführter Thrombektomien in Zukunft gesteigert werden kann. Als mögliche Antwort auf diese Frage wurden in dieser Arbeit verschiedene computergestützte Assistenzmethoden für die Thrombektomie entwickelt und evaluiert. Das Ziel der einzelnen Entwicklungen war es einerseits, das Risiko zu minimieren, neue Thrombosierungen oder Embolien während der Thrombektomie zu übersehen, und andererseits, zu untersuchen, wie die intraarterielle Führung der Bergungsinstrumente erleichtert und die Strahlenexposition bzw. die Kontrastmittelgaben für Thrombektomiepatienten reduziert werden können.

In den zurückliegenden Jahren wurden bereits viele computergestützte Methoden und Assistenzsysteme für intraoperative Anwendungen entwickelt (Erbelding et al. 2017; Fitzpatrick und McCrory September 1996; Krücker et al. 2007; Lang et al. 2012; Maier-Hein et al. 2008; Maurer et al. 1997; Vernikouskaya et al. 2018a; J. Wang et al. 2020). In diesem Zusammenhang beispielhaft zu nennen ist etwa ein erst kürzlich vorgestelltes computer- und robotergestütztes, nicht-invasives Registrierungsverfahren, das bei Cochleaimplantationen zum Einsatz kam und in einer Kadaverstudie einen *Target-Registration-Error* von $0,67 \pm 0,27$ mm erzielte (J. Wang et al. 2020). Ein anderes computergestütztes Assistenzsystem ist das *Roboter-da-VinciTM*-System (Surgical Intuitive Inc., Mountain View, CA, USA). Es wurde speziell für laparoskopische Eingriffe entwickelt und vielfach bei Prostataoperationen oder anderen laparoskopischen Interventionen eingesetzt (Bodner et al. 2004; George et al. 2018). Darüber hinaus können viele der in dieser Arbeit bereits erwähnten Verfahren, softwarebasierten Methoden und Registrierungstechniken in die Kategorie der computergestützten Assistenzsysteme eingeordnet werden.

Manche dieser Systeme wie etwa das *da-VinciTM*-System sind in Kliniken inzwischen weit verbreitet und fest in die klinischen Arbeitsabläufe integriert (George et al. 2018). Andere Systeme hingegen wie z.B. das fiducialmarkerbasierte ACUSTAR-System für den Einsatz in neurochirurgischen Interventionen (s. S. 48) konnten sich gegenüber Konkurrenzprodukten oder Alternativmethoden in der Klinik nicht durchsetzen und verschwanden nach kurzer Zeit wieder vom Markt. Wiederum andere Assistenzsysteme wur-

den bisher nur in Forschungsanwendungen eingesetzt bzw. befinden sich im Genehmigungsprozess zum Medizinprodukt.

Viele bereits zugelassene Medizinprodukte oder innovative Produktideen aus der Forschung scheitern jedoch bei der Anwendung in der klinischen Praxis. Die Gründe dafür sind vielfältig. Häufig spielen Faktoren wie zu hohe Anschaffungskosten, zu hohe Medizinproduktzulassungsverfahrenskosten, eine aus Benutzersicht zu komplizierte Produktanwendung oder Schwierigkeiten bei der Medizinproduktintegration in klinische Arbeitsabläufe eine entscheidende Rolle (Flood et al. 2018; Gordon et al. 2020). Speziell in Deutschland können bei der Anwendung neuartiger Produkte aber auch zu komplexe Abrechnungsmodalitäten durch die Krankenkassen ursächlich für das Nichtbestehen eines Medizinprodukts sein.

Wichtig für den Erfolg eines Medizinprodukts scheint ein in der Entwicklungsphase intensiver Austausch zwischen den Entwicklern und den zukünftigen Anwendern, den Ärzten, zu sein (Flood et al. 2018). So können aus ärztlicher Sicht bestehende Einwände und erforderliche Änderungen am zukünftigen Assistenzsystem bereits im Anfangsstadium der Entwicklung berücksichtigt und das System auf die Bedürfnisse der Ärzte ausgerichtet werden. Daher wurde für das Forschungsvorhaben dieser Arbeit bereits von Beginn an ein reger Austausch mit den Neuroradiologen des Bezirkskrankenhauses Günzburg gepflegt, um die Entwicklung der DSA-Sequenzklassifikation, des Gefäßphantoms und der registrierungsgestützten Instrumentennavigation an den Anforderungen der Neuroradiologen auszurichten. Die zusammen mit den Neuroradiologen abschließend durchgeführte Analyse der einzelnen Forschungsbeiträge dieser Arbeit ergab dabei die nachfolgend diskutierten und in den Tabellen 5, 6 und 7 zusammengefassten Stärken und Schwächen.

Klassifikation von DSA-Sequenzen Ein aus medizinischer Anwendersicht wesentlicher Vorteil (Tab. 5) der entwickelten Deep-Learning-basierten Klassifikationsmethode besteht in der Möglichkeit, die Unterscheidung zwischen thrombenfreien und nicht-thrombenfreien DSA-Sequenzen vollautomatisiert durchzuführen. Da die zur Klassifikation verwendeten DSA-Übersichtssequenzaufnahmen üblicherweise bei jeder Thrombektomie standardmäßig erstellt werden (vgl. Abb. 8, S. 30), entfällt die Notwendigkeit zusätzlich erforderlicher Bildgebungen. Ferner sind auch die nötigen Bildvorverarbeitungsschritte wie etwa die interne Speicherformatkonvertierung

7 DISKUSSION UND AUSBLICK

Tabelle 5: Vergleich der Stärken und Schwächen der DSA-Sequenz-Klassifikationsmethode im Gesamtkontext ihrer praktischen Anwendbarkeit in der Klinik

Stärken	
+	Risikominimierung: Übersehen neuer Thrombosierungen während der Thrombektomie
+	(Echtzeit-)Anwendung bei Intervention denkbar
+	Automatische Klassifikation
+	Keine (manuelle) Bildvorverarbeitung erforderlich
+	Basiert auf DSA-Übersichtssequenzen, die standardmäßig bei jeder Thrombektomie aufgenommen werden, daher keine zusätzliche Bildgebung notwendig

Schwächen	
-	Keine Information zur Position vorhandener Thromben
-	Potentiell verminderte Generalisierbarkeit der trainierten Modelle für DSA-Bilddaten anderer Stroke-Units, da ausschließlich Single-Center-Bilddaten zum Training der Netzwerke verwendet wurden

oder die mathematische Normalisierung der DSA-Sequenzbilder automatisch umsetzbar. Mit diesen Faktoren verbunden ist eine potentiell einfache Integrierbarkeit des Klassifikations-Prozessschrittes in klinische Arbeitsabläufe, wobei erst eine prospektive Studie zeigen kann, welche realen Schwierigkeiten bei der Integration in die Klinik tatsächlich auftreten können. Aus jetziger Sicht ist aber denkbar, dass die Klassifikation einer DSA-Sequenz direkt im Anschluss ihrer Aufnahme auf einem Computer im Kontrollraum des Operationssaals erfolgt und das Klassifikationsergebnis noch während der Intervention den Neuroradiologen bereitgestellt wird. Wie die Auswertungen an den beiden beschriebenen Patientenfällen (Kapitel 4.3) vermuten lassen, kann auf diese Weise das Risiko, neue Thrombosierungen während der Thrombektomie zu übersehen, verringert werden. Da hierdurch die Möglichkeit eröffnet wird, in Zukunft mehr thromboembolische Gefäßverschlüsse noch direkt während der Thrombektomie zu behandeln, ist zu hoffen, dass dies zu einer Steigerung der Rate vollständiger Revaskularisierungen führt.

In einer fortführenden Forschungsarbeit kann nun die Deep-Learning-basierte Thrombusdetektion untersucht werden, die die Neuroradiologen bei der Lokalisation von Thromben zusätzlich unterstützen kann. Die automatische Thrombusdetektion ist allerdings eine nicht zu unterschätzende Aufgabenstellung. Als Herausforderung kann sich hierbei insbesondere die

hohe Interobservervariabilität der Thrombuspositionsannotation erweisen. Sie lag für den in dieser Arbeit verwendeten DSA-Datensatz (Kapitel 4.1.1) bei 23 ± 28 Bildpixeln. Das entspricht umgerechnet $2\% \pm 3\%$ der Bildbreite. Wegen der Annotationsvariabilität kann es schwer fallen, die Fähigkeit eines neuronalen Netzwerks, Thromben zu detektieren, mit Hilfe gebräuchlicher Auswertungsmetriken wie etwa der *Mean-Average-Precision* (Padilla et al. 2021) objektiv zu beurteilen. Denn als Voraussetzung hierfür müssen die vom Netzwerk getroffenen Vorhersagen zur Lage bestehender Thromben eindeutig in Richtig bzw. Falsch eingeordnet werden. Im Kontext der hohen Annotationsvariabilität stellt sich aber die Frage, ob eine vorhergesagte Thrombusposition, die z.B. um 50 Pixel von der annotierten Thrombusposition abweicht, noch als korrekt oder bereits als falsch bewertet wird. Prospektive Studien zu diesem Thema sollten daher zunächst eruieren, wie man mit derartigen Annotationsvariabilitäten bestmöglich umgeht und welche Auswertungsmetriken sich darauf aufbauend für das Thrombusdetektionsproblem am ehesten eignen.

Gefäßphantom Wie die *in-vitro*-Benutzerstudie (Kapitel 6.2.1) gezeigt hat, ermöglicht das Gefäßphantom die realitätsnahe Simulation thrombektomie-typischer Arbeitsabläufe wie etwa die Gefäßsondierung und die intraarterielle Instrumentenführung (Tab. 6). Aus ärztlicher Sicht besonders hervorzuheben ist dabei die Fähigkeit des Phantoms, die Interaktion der eingebrachten Instrumente mit den Gefäßwänden realitätsgetreu nachzuahmen. Diese und die vormals genannten Eigenschaften können für die Ausbildung von Neuro-radiologen eingesetzt werden. Im Rahmen von Schulungen am Gefäßphantom können sie grundlegende Techniken im Umgang mit Führungsdrähten, Kathetern und Stentretreivern erlernen und die angeeigneten Fähigkeiten anschließend in nachgestellten Thrombektomieszenarien direkt anwenden. Dank des kostengünstigen Phantomherstellungsverfahrens ist darüber hinaus auch die Fertigung weiterer, vergleichbarer Phantome möglich, deren cerebrovasculäre Gefäßanatomien sich aber voneinander unterscheiden können. Für das gewählte Herstellungsverfahren des Gefäßphantoms sprechen auch die zeitgleich zu dieser Arbeit im letzten Jahr veröffentlichten 2 Publikationen, in denen selbst hergestellte, 3D-gedruckte Gefäßphantome in der Thrombektomieforschung eingesetzt wurden (Reddy et al. 2021; Sommer et al. 2021).

7 DISKUSSION UND AUSBLICK

Tabelle 6: Vergleich der Stärken und Schwächen des Gefäßphantoms in Bezug auf seine praktische Anwendbarkeit

Stärken	
+	Gefäßsondierung sehr realitätsgetreu simulierbar
+	Realistische Interaktion der eingebrachten Instrumente mit Gefäßwänden
+	Thrombektomie-Arbeitsabläufe realitätsnah simulierbar
+	Für Schulungszwecke angehender Neuroradiologen geeignet
+	Kostengünstige Herstellung

Schwächen	
-	Platzierung/Bergung von Thrombus noch nicht erprobt
-	Nachbildung zuleitender Gefäße (z.B. Leistenarterie, Aorta) nicht realitätsgetreu

Weitergehende Studien können untersuchen, inwiefern sich die Eigenschaften des Gefäßphantoms von den Sondierungs- und Anwendungseigenschaften kommerziell erhältlicher Gefäßphantome unterscheiden. Bestandteil künftiger Untersuchungen kann auch die Entwicklung von Methoden sein, die die Platzierung eines thrombusähnlichen Objekts in den Gefäßen des Phantoms ermöglichen. Auf diesen Vorarbeiten basierend kann dann die Thrombusbergung am Gefäßphantom simuliert werden. Eine weitere Optimierungsmöglichkeit am Gefäßphantom ergibt sich hinsichtlich der zuleitenden Phantomgefäße, die aktuell noch nicht realitätsgetreu nachgebildet sind. Dabei können aber Gefäßabschnitte wie z.B. die Aorta oder die Leistenarterie vergleichbar mit dem bisherigen Vorgehen (Kapitel 5.1.1) ebenfalls in einer geeigneten CT-Aufnahme segmentiert, 3D-gedruckt und mit dem bestehenden cerebrovasculären Gefäßbaum des Phantoms verbunden werden. Damit kann dann die Sondierung der proximal der ACC gelegenen Gefäßbereiche am Gefäßphantom realitätsnah nachgestellt werden, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme experimenteller Techniken wie etwa der registrierungsgestützten Instrumentennavigation.

Registrierungsgestützte Instrumentennavigation Ein geeigneter Prozessablauf zur Einbindung der registrierungsgestützten Navigationsmethode bei multi-modalen, interventionellen Registrierungsszenarien wurde bereits im Zuge der *in-vitro*-Benutzerstudie vorgestellt (Abb. 26, S. 85). Die Umsetzung dieser Navigationsmethode erfordert jedoch zusätzliche Tracking- und Sensorhardware, die üblicherweise nicht standardmäßig in Kliniken vorhanden ist. Ferner muss präinterventionell in einem separaten Prozessschritt der Gefäßbaum segmentiert und ein 3D-Modell davon generiert werden. Diese Faktoren können die Etablierung der vorgestellten Navigationsmethode in der Klinik schwierig machen, weil etwa Hardwareanschaffungskosten gescheut werden oder die Gefäßsegmentierung als ein zu zeitaufwändiger Prozessschritt eingestuft wird (Tab. 7).

Aus Sicht der klinisch tätigen Neuroradiologen fiel die Beurteilung der registrierungsgestützten Navigationsmethode insgesamt positiv aus. Als vorteilhaft wurde empfunden, dass insbesondere die Darstellung der Sondierungsszene als 3D-Ansicht einen Beitrag dazu leisten kann, die Navigation der Bergungsinstrumente in Zukunft zu erleichtern und die Einsparung von Fluoroskopieaufnahmen und Kontrastmittelgaben zu ermöglichen. Ein Teil der Durchleuchtungsaufnahmen wird allerdings auch künftig weiter erforderlich sein, um Komplikationen wie etwa akute Gefäßblutungen, die durch die Bergungsinstrumente verursacht wurden, noch während der Intervention rechtzeitig identifizieren und entsprechende Gegenmaßnahmen einleiten zu können.

Tabelle 7: Vergleich der Stärken und Schwächen der registrierungsgestützten Instrumentennavigationsmethode im Gesamtkontext ihrer praktischen Anwendbarkeit in der Klinik

Stärken	
+	Minimierung der Strahlenbelastung/Kontrastmittelgaben denkbar
+	3D-Ansicht erleichtert Instrumentennavigation
Schwächen	
-	Akute Gefäßblutungen nicht erkennbar
-	Zusätzliche (Tracking-)Hardware und präinterventionelle Gefäßbaumsegmentierung erforderlich
-	Erfordert Entwicklung räumlich lokalisierbarer Bergungsinstrumente

7 DISKUSSION UND AUSBLICK

Schlussfolgerung Die durchgeführten Studien dieser Arbeit haben gezeigt, dass die entwickelten computergestützten Assistenzmethoden das Potential haben, Neuroradiologen bei Thrombektomieinterventionen zu unterstützen. Darüber hinaus kann durch diese Assistenzmethoden die Rate erfolgreich durchgeführter Thrombektomien gesteigert werden. Bis zum *in-vivo*-Einsatz der Methoden an Thrombektomiepatienten ist weitere prospektive Forschungs- und Entwicklungsarbeit notwendig. Zu diesem Zweck kann das Gefäßphantom seinen Beitrag leisten, indem es die Durchführung weiterer präklinischer *in-vitro*-Studien ermöglicht. Sicher ist die Integration dieser Assistenzsysteme in den klinischen Alltag auch von der Akzeptanz innovativer Techniken wie dem Deep Learning oder dem elektromagnetischen Tracking abhängig. Dabei wird die Vorteilsbildung für die Patienten und die Behandler in der ärztlichen Wahrnehmung die entscheidende Rolle spielen.

Der akute *ischämische Schlaganfall* ist aktuell weltweit eine der häufigsten Todesursachen von Menschen. Zu seiner Behandlung hat sich inzwischen die *Thrombektomie* als Standardtherapie etabliert. Bei ihr handelt es sich um eine minimal-invasive, endovaskuläre Interventionstechnik, bei der Führungsdrähte, Katheter und Stentretreiver intraarteriell unter Fluoroskopieführung und Kontrastmittelgaben zum Thrombus vorgeschoben werden, um diesen auf mechanische Weise zu bergen. Zur Kontrolle, ob die Thrombusbergung erfolgreich war, werden während der Intervention digitale Subtraktionsangiographie-Bildsequenzen erstellt. Sie visualisieren die aktuellen Flussverhältnisse in den cerebralen Arterien und dienen der Erkennung etwaiger noch vorhandener Verschlüsse. Thrombektomiepatienten und die behandelnden Neuroradiologen sind einer hohen Strahlendosis ausgesetzt. Die Kontrastmittelgaben sind insbesondere für Patienten mit Niereninsuffizienz als kritisch zu betrachten.

Bei eher proximal gelegenen cerebralen Gefäßverschlüssen ermöglicht die Thrombektomie eine Revaskularisation in bis zu 90% der Fälle. Ursächlich für das Ausbleiben des Behandlungserfolgs kann eine nicht optimale Platzierung der Bergungsinstrumente im direkten Umfeld des Thrombus sein. Eine weitere Ursache können intraoperativ neu aufgetretene, thromboembolische Verschlüsse sein, die aber während der Intervention in den digitalen Subtraktionsangiographie-Bildsequenzen übersehen werden. Um Neuroradiologen künftig bei der endovaskulären Thrombektomie Hilfestellungen zu geben und die Rate erfolgreicher Revaskularisierungen potentiell zu steigern, wurden in dieser Arbeit verschiedene computergestützte Assistenzmethoden für die Thrombektomie entwickelt und evaluiert.

Zur Minimierung des Risikos, neue Thrombosierungen während der Thrombektomie zu übersehen, wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie an 260 cerebralen Thrombektomien eine neue Deep-Learning-basierte Klassifikationsmethode entwickelt. Sie diente der automatischen Unterscheidung von thrombenfreien und nicht-thrombenfreien digitalen Subtraktionsangiographie-Bildsequenzen. Die Klassifikation war mit einem *Matthews-Korrelationskoeffizienten* von 0,77 und einer *Area-Under-the-Curve* von 0,94 möglich. Aus medizinischer Sicht mag die erreichte Klassifikationsleistung durchaus annehmbar sein, aber erst eine prospektive Studie kann analysieren, wie sich

die Klassifikationsmethode im klinischen Alltag bewährt. Ferner konnte an realen Fällen, bei denen Thromben während der Intervention übersehen wurden, demonstriert werden, dass dies mit der vorgestellten Methode hätte vermieden werden können.

Als ein weiterer Bestandteil dieser Arbeit wurde ein Gefäßphantom konzipiert und hergestellt, das die realitätsnahe Simulation thrombektomie-typischer Arbeitsabläufe wie etwa die Gefäßsondierung oder die intraarterielle Instrumentenführung ermöglicht. Um zu untersuchen, wie die Führung der Bergungsinstrumente erleichtert und die Strahlenexposition und die Kontrastmittelgaben künftig reduziert werden können, wurde zusätzlich eine Methode entwickelt, mit der die Position eines elektromagnetisch räumlich lokalisierten Bergungsinstruments in Relation zum cerebravaskulären Gefäßbaum angezeigt werden kann. Die quantitative Evaluation dieser registrierungsgestützten Instrumentennavigationsmethode erfolgte in einer *in-vitro*-Benutzerstudie am Gefäßphantom und ergab, dass ein Aspirationskatheter rein registrierungsgestützt mit einem durchschnittlichen ($n = 20$) Gesamtfehler von $2,3 \pm 1,3$ mm an fünf vordefinierten Sondierungszielen platziert werden konnte. Dabei zeigte sich, dass vermutlich die Lokalisierungsungenauigkeit des Katheters maßgeblich zum Gesamtfehler beigetragen hat. Aus Sicht der klinisch tätigen Neuroradiologen fiel die Beurteilung der registrierungsgestützten Navigationsmethode insgesamt positiv aus. Als vorteilhaft wurde empfunden, dass insbesondere die Darstellung der Sondierungsszene als 3D-Ansicht einen Beitrag dazu leisten kann, die Navigation der Bergungsinstrumente in Zukunft zu erleichtern und die Einsparung von Fluoroskopieaufnahmen und Kontrastmittelgaben zu ermöglichen.

Die durchgeführten Studien dieser Arbeit haben gezeigt, dass die entwickelten computergestützten Assistenzmethoden das Potential haben, Neuroradiologen bei Thrombektomieinterventionen zu unterstützen. Darüber hinaus kann durch diese Assistenzmethoden die Rate erfolgreich durchgeführter Thrombektomien gesteigert werden. Bis zum *in-vivo*-Einsatz der Methoden an Thrombektomiepatienten ist weitere prospektive Forschungs- und Entwicklungsarbeit notwendig. Zu diesem Zweck kann das Gefäßphantom seinen Beitrag leisten, indem es die Durchführung weiterer präklinischer *in-vitro*-Studien ermöglicht. Sicher ist die Integration dieser Assistenzsysteme in den klinischen Alltag auch von der Akzeptanz innovativer Techniken abhängig. Dabei wird die Vorteilsbildung für die Patienten und die Behandler in der ärztlichen Wahrnehmung die entscheidende Rolle spielen.

- Akins, P. T., Amar, A. P., Pakbaz, R. S. und Fields, J. D. (2014). **Complications of Endovascular Treatment for Acute Stroke in the SWIFT Trial with Solitaire and Merci Devices.** *AJNR Am J Neuroradiol*, *35*(3), S. 524–528, <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3707>.
- Alam, F., Rahman, S. U., Ullah, S. und Gulati, K. (2018). **Medical image registration in image guided surgery: Issues, challenges and research opportunities.** *Biocybern Biomed Eng*, *38*(1), S. 71–89, <https://doi.org/10.1016/j.bbe.2017.10.001>.
- Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., Tsai, J. P., Ortega-Gutierrez, S., McTaggart, R. A., Torbey, M. T., Kim-Tenser, M., Leslie-Mazwi, T., Sarraj, A., Kasner, S. E., Ansari, S. A., Yeatts, S. D., Hamilton, S., Mlynash, M., Heit, J. J., Zaharchuk, G., Kim, S., Carrozzella, J., Palesch, Y. Y., Demchuk, A. M., Bammer, R., Lavori, P. W., Broderick, J. P. und Lansberg, M. G. (2018). **Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging.** *N Engl J Med*, *378*(8), S. 708–718, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>.
- Almasi, S., Lauric, A., Malek, A. und Miller, E. L. (2018). **Cerebrovascular network registration via an efficient attributed graph matching technique.** *Med Image Anal*, *46*, S. 118–129, <https://doi.org/10.1016/j.media.2018.02.007>.
- Almekhlafi, M. A., Mishra, S., Desai, J. A., Nambiar, V., Volny, O., Goel, A., Eesa, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K. und Goyal, M. (2014). **Not all “successful” angiographic reperfusion patients are an equal validation of a modified TICI scoring system.** *Interv Neuroradiol*, *20*(1), S. 21–27, <https://doi.org/10.15274/INR-2014-10004>.
- Amukotuwa, S. A., Straka, M., Dehkharghani, S. und Bammer, R. (2019). **Fast Automatic Detection of Large Vessel Occlusions on CT Angiography.** *Stroke*, *50*(12), S. 3431–3438, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027076>.
- Arnab, A., Dehghani, M., Heigold, G., Sun, C., Lucic, M. und Schmid, C. (2021). **ViViT: A Video Vision Transformer.** In: Berg, T., Clark, J., Matsushita, Y. und Taylor, C. J. (Hrsg.), *2021 IEEE/CVF*

- International Conference on Computer Vision (ICCV)*, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, S. 6816–6826, <https://doi.org/10.1109/ICCV48922.2021.00676>.
- Ashraf, S. F. und Lau, K. K. W. (2019). **Navigation bronchoscopy: A new tool for pulmonary infections**. *Med Mycol*, 57(Supplement_3), S. S287–S293, <https://doi.org/10.1093/mmy/myz058>.
- Ballesteros-Zebadúa, P., García-Garduño, O. A., Galván de la Cruz, O. O., Arellano-Reynoso, A., Lárraga-Gutiérrez, J. M. und Celis, M. A. (2016). **Assessment of an image-guided neurosurgery system using a head phantom**. *Br J Neurosurg*, 30(6), S. 606–610, <https://doi.org/10.3109/02688697.2016.1173188>.
- Barber, P. A., Demchuk, A. M., Zhang, J. und Buchan, A. M. (2000). **Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy**. *Lancet*, 355(9216), S. 1670–1674, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02237-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02237-6).
- Behme, D., Gondecki, L., Fiethen, S., Kowoll, A., Mpotsaris, A. und Weber, W. (2014). **Complications of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke – a retrospective single-center study of 176 consecutive cases**. *Neuroradiology*, 56(6), S. 467–476, <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1352-0>.
- Berkefeld, J. und Keil, F. (2020). **Thrombektomie beim akuten Schlaganfall – Schritt für Schritt**. *Neurologie up2date*, 3(03), S. 221–232, <https://doi.org/10.1055/a-0970-2871>.
- Berlit, P. (2020). **Differenzialdiagnose des Schlaganfalls**. In: Berlit, P. (Hrsg.), *Klinische Neurologie* (4. Aufl.), Springer, Berlin Heidelberg, S. 811–821.
- Besl, P. J. und McKay, N. D. (1992). **A method for registration of 3-D shapes**. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 14(2), S. 239–256, <https://doi.org/10.1109/34.121791>.
- Birkfellner, W., Hummel, J., Wilson, E. und Cleary, K. (2008). **Tracking Devices**. In: Peters, T. und Cleary, K. (Hrsg.), *Image-Guided Interventions: Technology and Applications*, Springer, Boston, S. 23–44, https://doi.org/10.1007/978-0-387-73858-1_2.
- Blankensteijn, J. D., van der Grond, J., Mali, W. P. und Eikelboom, B. C. (1997). **Flow Volume Changes in the Major Cerebral Arteries Before and After Carotid Endarterectomy: an MR**

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Angiography Study.** *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 14(6), S. 446–450, [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(97\)80122-0](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(97)80122-0).
- Bodner, J., Wykypiel, H., Wetscher, G. und Schmid, T. (2004). **First experiences with the da Vinci™ operating robot in thoracic surgery.** *Eur J Cardiothorac Surg*, 25(5), S. 844–851, <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.02.001>.
- Boudhina, A. (2021). **Erzeugung einer Flüssigkeitszirkulation in einem Gefäßphantom für die navigierte Schlaganfallbehandlung, Bachelorarbeit.** Technische Hochschule Ulm (THU).
- Brandes, R. und Busse, R. (2010). **Kreislauf.** In: Schmidt, R. F., Lang, F. und Heckmann, M. (Hrsg.), *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie* (31. Aufl.), Springer, Heidelberg, S. 572–626.
- Brott, T., Adams, H. P., Olinger, C. P., Marle, J. R., Barsan, W., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., Hertzberg, V., Rorick, M., Moomaw, C. J. und Walker, M. (1989). **Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale.** *Stroke*, 20(7), S. 864–870, <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.7.864>.
- Bundesamt für Strahlenschutz. (2018). **Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für interventionelle Röntgenanwendungen vom 16. August 2018.** URL: https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medicin/diagnostik/referenzwerte/referenzwerte_node [Stand: 30. März 2022].
- Buslaev, A., Igloukov, V. I., Khvedchenya, E., Parinov, A., Druzhinin, M. und Kalinin, A. A. (2020). **Albumentations: Fast and Flexible Image Augmentations.** *Information*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/info11020125>.
- Caldwell, B., Greenwald, D., Moreira, D., Tain, R. W., Coogan, C., Xie, K., Mar, W., Pfanner, P. und Abern, M. (2019). **Constructing and Pilot Testing a Novel Prostate Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Biopsy Phantom.** *Urology*, 124, S. 33–37, <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.10.029>.
- Chicco, D. und Jurman, G. (2020). **The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation.** *BMC Genomics*, 21, S. 6:1–13, <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6413-7>.
- Cho, K., van Merriënboer, B., Gulcehre, C., Bahdanau, D., Bougares, F., Schwenk, H. und Bengio, Y. (2014). **Learning Phrase Represen-**

- tations using RNN Encoder-Decoder for Statistical Machine Translation.** In: Moschitti, A., Pang, B. und Daelemans, W. (Hrsg.), *Proceedings of the 2014 Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing (EMNLP)*, Association for Computational Linguistics, Stroudsburg, S. 1724–1734, <https://doi.org/10.3115/v1/D14-1179>.
- Chueh, J. Y., Wakhloo, A. K. und Gounis, M. J. (2012). **Effectiveness of Mechanical Endovascular Thrombectomy in a Model System of Cerebrovascular Occlusion.** *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(10), S. 1998–2003, <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3103>.
- Chung, E. M. L., Hague, J. P., Chanrion, M.-A., Ramnarine, K. V., Katsogridakis, E. und Evans, D. H. (2010). **Embolus Trajectory Through a Physical Replica of the Major Cerebral Arteries.** *Stroke*, 41(4), S. 647–652, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.574400>.
- Cleary, K. und Peters, T. M. (2010). **Image-guided interventions: technology review and clinical applications.** *Annu Rev Biomed Eng*, 12(1), S. 119–142, <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-070909-105249>.
- Condino, S., Ferrari, V., Freschi, C., Alberti, A., Berchiolli, R., Mosca, F. und Ferrari, M. (2012). **Electromagnetic navigation platform for endovascular surgery: how to develop sensorized catheters and guidewires.** *Int J Med Robotics Comput Assist Surg*, 8(3), S. 300–310, <https://doi.org/10.1002/rcs.1417>.
- Crocetti, L., Lencioni, R., Debeni, S., See, T. C., Pina, C. D. und Bartolozzi, C. (2008). **Targeting liver lesions for radiofrequency ablation: an experimental feasibility study using a CT-US fusion imaging system.** *Invest Radiol*, 43(1), S. 33–39, <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31815597dc>.
- Dagnino, G., Georgilas, I., Morad, S., Gibbons, P., Tarassoli, P., Atkins, R. und Dogramadzi, S. (2017). **Intra-operative fiducial-based CT/fluoroscope image registration framework for image-guided robot-assisted joint fracture surgery.** *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 12(8), S. 1383–1397, <https://doi.org/10.1007/s11548-017-1602-9>.
- Donnan, G. A., Davis, S. M., Parsons, M. W., Ma, H., Dewey, H. M. und Howells, D. W. (2011). **How to make better use of thrombolytic**

9 LITERATURVERZEICHNIS

- therapy in acute ischemic stroke.** *Nat Rev Neurol*, 7(7), S. 400–409, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.89>.
- Dorn, F., Stehle, S., Lockau, H., Zimmer, C. und Liebig, T. (2012). **Endovascular treatment of acute intracerebral artery occlusions with the solitaire stent: single-centre experience with 108 recanalization procedures.** *Cerebrovasc Dis*, 34(1), S. 70–7, <https://doi.org/10.1159/000338903>.
- Dosovitskiy, A., Beyer, L., Kolesnikov, A., Weissenborn, D., Zhai, X., Unterthiner, T., Dehghani, M., Minderer, M., Heigold, G., Gelly, S., Uszkoreit, J. und Hounsby, N. (2021). **An Image is Worth 16x16 Words: Transformers for Image Recognition at Scale.** URL: <https://arxiv.org/abs/2010.11929> [Stand: 28. März 2022].
- Duan, H., Huang, Y., Liu, L., Dai, H., Chen, L. und Zhou, L. (2019). **Automatic detection on intracranial aneurysm from digital subtraction angiography with cascade convolutional neural networks.** *BioMed Eng OnLine*, 18, S. 110:1–18, <https://doi.org/10.1186/s12938-019-0726-2>.
- Džeroski, S., Panov, P. und Ženko, B. (2009). **Ensemble Methods in Machine Learning.** In: Meyers, R. A. (Hrsg.), *Encyclopedia of Complexity and Systems Science*, Springer, New York, S. 5317–5325, https://doi.org/10.1007/978-0-387-30440-3_315.
- Erbelding, C., Franz, A. M., Seitel, A., Bopp, N., Kohlhase, K., Grünwald, F. und Maier-Hein, L. (2017). **Ultrasound-navigated radiofrequency ablation of thyroid nodules with integrated electromagnetic tracking: comparison with conventional ultrasound guidance in gelatin models.** *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 12(9), S. 1635–1642, <https://doi.org/10.1007/s11548-017-1544-2>.
- Falk-Delgado, A., Kuntze Söderqvist, Å., Fransén, J. und Falk-Delgado, A. (2016). **Improved clinical outcome 3 months after endovascular treatment, including thrombectomy, in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis.** *J Neurointerv Surg*, 8(7), S. 665–670, <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011835>.
- Faller, A., Schünke, M. und Schünke, G. (2012). **Der Körper des Menschen. Einführung in Bau und Funktion** (16. Aufl.). Thieme, Stuttgart New York.
- Fattori, G., Riboldi, M., Desplanques, M., Tagaste, B., Pella, A., Orecchia, R. und Baroni, G. (2012). **Automated Fiducial Localization in**

- CT Images Based on Surface Processing and Geometrical Prior Knowledge for Radiotherapy Applications.** *IEEE Trans Biomed Eng*, 59(8), S. 2191–2199, <https://doi.org/10.1109/TBME.2012.2198822>.
- Ferrante, E. und Paragios, N. (2017). **Slice-to-volume medical image registration: A survey.** *Med Image Anal*, 39, S. 101–123, <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.04.010>.
- Fiehler, J. und Gerloff, C. (2015). **Mechanische Thrombektomie bei Schlaganfall.** *Dtsch Arztebl Int*, 112(49), S. 830–836, <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0830>.
- Fitzpatrick, J. M., Hill, D. L. G. und Maurer, C. R. (2000). **Image registration.** In: Sonka, M. und Fitzpatrick, J. M. (Hrsg.), *Handbook of Medical Imaging: Medical image processing and analysis* (2. Aufl.), International Society for Optics and Photonics (SPIE), Bellingham, S. 447–513, <https://doi.org/10.1117/3.831079.ch8>.
- Fitzpatrick, J. M. und McCrory, J. J. (Juni 2000). **Method for determining the location in physical space of a point of fiducial marker that is selectively detachable to a base, United States patent US 6,073,044 A1.**
- Fitzpatrick, J. M. und McCrory, J. J. (September 1996). **Method for relating the data of an image space to physical space, United States patent US 5,551,429 A1.**
- Flood, A. B., Wood, V. A., Schreiber, W., Williams, B. B., Gallez, B. und Swartz, H. M. (2018). **Guidance to Transfer ‘Bench-Ready’ Medical Technology into Usual Clinical Practice: Case Study – Sensors and Spectrometer Used in EPR Oximetry.** In: Thews, O., LaManna, J. C. und Harrison, D. K. (Hrsg.), *Oxygen Transport to Tissue XL. Advances in Experimental Medicine and Biology* (1072. Aufl.), Springer International Publishing, Cham, S. 233–239, https://doi.org/10.1007/978-3-319-91287-5_37.
- Franz, A. M., Haidegger, T., Birkfellner, W., Cleary, K., Peters, T. M. und Maier-Hein, L. (2014). **Electromagnetic Tracking in Medicine – A Review of Technology, Validation, and Applications.** *IEEE Trans Med Imaging*, 33(8), S. 1702–1725, <https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2321777>.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Franz, A. M., Seitel, A., Cheray, D. und Maier-Hein, L. (2019). **Polhemus EM tracked Micro Sensor for CT-guided interventions.** *Med Phys*, 46(1), S. 15–24, <https://doi.org/10.1002/mp.13280>.
- Fu, Y., Lei, Y., Wang, T., Curran, W. J., Liu, T. und Yang, X. (2020). **Deep learning in medical image registration: a review.** *Phys Med Biol*, 65(20), S. 20TR01, <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab843e>.
- George, E. I., Brand, T. C., LaPorta, A., Marescaux, J. und Satava, R. M. (2018). **Origins of Robotic Surgery: From Skepticism to Standard of Care.** *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 22(4), S. e2018.00039:1–14, <https://doi.org/10.4293/JSLs.2018.00039>.
- Gibo, H., Carver, C. C., Rhoton, A. L., Lenkey, C. und Mitchell, R. J. (1981). **Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery.** *J Neurosurg*, 54(2), S. 151–169, <https://doi.org/10.3171/jns.1981.54.2.0151>.
- Goldstein, L. B. und Samsa, G. P. (1997). **Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale.** *Stroke*, 28(2), S. 307–310, <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.2.307>.
- Gordon, W. J., Landman, A., Zhang, H. und Bates, D. W. (2020). **Beyond validation: getting health apps into clinical practice.** *npj Digit Med*, 3(14), S. 1–6, <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0212-z>.
- Goren, N., Dowrick, T., Avery, J. und Holder, D. (2017). **UCLH Stroke EIT Dataset - Radiology Data.** Zenodo, <https://doi.org/10.5281/zenodo.1199398>.
- Gory, B., Mazighi, M., Blanc, R., Labreuche, J., Piotin, M., Turjman, F. und Lapergue, B. (2018). **Mechanical thrombectomy in basilar artery occlusion: influence of reperfusion on clinical outcome and impact of the first-line strategy (ADAPT vs stent retriever).** *J Neurosurg*, 129(6), S. 1482–1491, <https://doi.org/10.3171/2017.7.JNS171043>.
- Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W. J., Mitchell, P. J., Demchuk, A. M., Dávalos, A., Majoie, C. B. L. M., van der Lugt, A., de Miquel, M. A., Donnan, G. A., Roos, Y. B. W. E. M., Bonafe, A., Jahan, R., Diener, H.-C., van den Berg, L. A., Levy, E. I., Berkhemer, O. A., Pereira, V. M., Rempel, J., Millán, M., Davis, S. M., Roy, D., Thornton, J., Román, L. S., Ribó, M., Beumer, D., Stouch, B., Brown, S., Campbell, B. C. V., van Oostenbrugge, R. J., Saver, J. L., Hill,

- M. D. und Jovin, T. G. (2016). **Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials.** *Lancet*, 387(10029), S. 1723–1731, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X).
- Goyal, N., Tsivgoulis, G., Frei, D., Turk, A., Baxter, B., Froehler, M. T., Mocco, J., Vachhani, J., Hoit, D., Eljovich, L., Loy, D., Turner, R. D., Mascitelli, J., Espallat, K., Alexandrov, A. V., Alexandrov, A. W. und Arthur, A. S. (2018). **A multicenter study of the safety and effectiveness of mechanical thrombectomy for patients with acute ischemic stroke not meeting top-tier evidence criteria.** *J Neurointerv Surg*, 10(1), S. 10–16, <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012905>.
- Granger, C. V., Dewis, L. S., Peters, N. C., Sherwood, C. C. und Barrett, J. E. (1979). **Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures.** *Arch Phys Med Rehabil*, 60(1), S. 14–17.
- Greiner-Perth, A., Kannberg, T. und Marschall, E. (2022a). **Augmented Reality for Stroke Treatment.** Projektbericht im Rahmen des „Research projects“ im Masterstudiengang „Medical Devices - Research and Development“, Technische Hochschule Ulm (THU).
- Greiner-Perth, A.-K., Marschall, E., Kannberg, T., Mittmann, B. J., Schmitz, B., Braun, M. und Franz, A. M. (2022b). **Elektromagnetisches Instrumententracking für die Schlaganfallbehandlung mittels Thrombektomie.** In: Maier-Hein, K., Deserno, T. M., Handels, H., Maier, A., Palm, C. und Tolxdorff, T. (Hrsg.), *Bildverarbeitung für die Medizin 2022. Informatik aktuell*, Springer Vieweg, Wiesbaden, S. 191–196, https://doi.org/10.1007/978-3-658-36932-3_41.
- Han, S., Lee, J. M., Lee, D. H., Yoon, J. H. und Chang, W. (2021). **Utility of Real-time CT/MRI-US Automatic Fusion System Based on Vascular Matching in Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinomas: A Prospective Study.** *Cardiovasc Intervent Radiol*, 44(10), S. 1579–1596, <https://doi.org/10.1007/s00270-021-02896-0>.
- He, K., Zhang, X., Ren, S. und Sun, J. (2016). **Deep Residual Learning for Image Recognition.** In: Tuytelaars, T., Li, F.-F., Bajcsy, R., Agapito, L., Berg, T., Kosecka, J. und Zelnik-Manor, L. (Hrsg.), *Proceedings of the 29th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, Institute of Electrical and Electronics

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Engineers (IEEE), New York, S. 770–778, <https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.90>.
- Hendee, W. R. und Edwards, F. M. (1986). **ALARA and an integrated approach to radiation protection**. *Semin Nucl Med*, 16(2), S. 142–150, [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(86\)80027-7](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(86)80027-7).
- Heuschmann, P. U., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röther, J., Kolominsky-Rabas, P. L. und Berger, K. (2010). **Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland**. *Akt Neurol*, 37(7), S. 333–340, <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248611>.
- Higashida, R. T., Furlan, A. J., Roberts, H., Tomsick, T., Connors, B., Barr, J., Dillon, W., Warach, S., Broderick, J., Tilley, B. und Sacks, D. (2003). **Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke**. *Stroke*, 34(8), S. e109–37, <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000082721.62796.09>.
- Hochreiter, S. und Schmidhuber, J. (1997). **Long Short-Term Memory**. *Neural Comput*, 9(8), S. 1735–1780, <https://doi.org/10.1162/neco.1997.9.8.1735>.
- Horn, B. K. P. (1987). **Closed-form solution of absolute orientation using unit quaternions**. *J Opt Soc Am A*, 4(4), S. 629–642, <https://doi.org/10.1364/JOSAA.4.000629>.
- Hummel, J. B., Bax, M. R., Figl, M. L., Kang, Y., Maurer, Jr., C., Birkfellner, W. W., Bergmann, H. und Shahidi, R. (2005). **Design and application of an assessment protocol for electromagnetic tracking systems**. *Med Phys*, 32(7), S. 2371–2379, <https://doi.org/10.1118/1.1944327>.
- Jin, H., Yin, Y., Hu, M., Yang, G. und Qin, L. (2019). **Fully automated unruptured intracranial aneurysm detection and segmentation from digital subtraction angiography series using an end-to-end spatiotemporal deep neural network**. In: Angelini, E. D. und Landman, B. A. (Hrsg.), *Medical Imaging 2019: Image Processing* (10949. Aufl.), International Society for Optics and Photonics (SPIE), Bellingham, S. 379–386, <https://doi.org/10.1117/12.2512623>.
- Kaesmacher, J., Boeckh-Behrens, T., Simon, S., Maegerlein, C., Kleine, J. F., Zimmer, C., Schirmer, L., Poppert, H. und Huber, T. (2017). **Risk of Thrombus Fragmentation during Endovascular Stroke**

- Treatment.** *AJNR Am J Neuroradiol*, 38(5), S. 991–998, <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5105>.
- Kingma, R., Rohling, R. N. und Nguan, C. (2011). **Registration of CT to 3D ultrasound using near-field fiducial localization: A feasibility study.** *Comput Aided Surg*, 16(2), S. 54–70, <https://doi.org/10.3109/10929088.2011.556181>.
- Klötzsch, C. und Röther, J. (2020). **Makroangiopathie hirnversorgender Arterien.** In: Berlit, P. (Hrsg.), *Klinische Neurologie* (4. Aufl.), Springer, Berlin Heidelberg, S. 831–843.
- Kolominsky-Rabas, P. L., Heuschmann, P. U., Marschall, D., Emmert, M., Baltzer, N., Neundörfer, B., Schöffski, O. und Krobot, K. J. (2006). **Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry.** *Stroke*, 37(5), S. 1179–1183, <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217450.21310.90>.
- Krücker, J., Xu, S., Glossop, N., Viswanathan, A., Borgert, J., Schulz, H. und Wood, B. J. (2007). **Electromagnetic Tracking for Thermal Ablation and Biopsy Guidance: Clinical Evaluation of Spatial Accuracy.** *J Vasc Interv Radiol*, 18(9), S. 1141–1150, <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.06.014>.
- Lang, P., Seslija, P., Chu, M. W. A., Bainbridge, D., Guiraudon, G. M., Jones, D. L. und Peters, T. M. (2012). **US–Fluoroscopy Registration for Transcatheter Aortic Valve Implantation.** *IEEE Trans Biomed Eng*, 59(5), S. 1444–1453, <https://doi.org/10.1109/TBME.2012.2189392>.
- Lange, T., Papenberg, N., Heldmann, S., Modersitzki, J., Fischer, B., Lamecker, H. und Schlag, P. M. (2009). **3D ultrasound-CT registration of the liver using combined landmark-intensity information.** *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 4(1), S. 79–88.
- Latus, J., Schwenger, V., Schlieper, G., Reinecke, H., Hoyer, J., Persson, P. B., Remppis, B. A. und Mahfoud, F. (2020). **Kontrastmittelinduzierte akute Nierenschädigung – Konsensuspapier der Arbeitsgemeinschaft „Herz – Niere“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V.** *Kardiologe*, 14(6), S. 494–504, <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00411-2>.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Liebeskind, D. S., Bracard, S., Guillemin, F., Jahan, R., Jovin, T. G., Majoie, C. B., Mitchell, P. J., van der Lugt, A., Menon, B. K., San Román, L., Campbell, B. C., Muir, K. W., Hill, M. D., Dippel, D. W., Saver, J. L., Demchuk, A. M., Dávalos, A., White, P., Brown, S. und Goyal, M. (2019). **eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy**. *J Neurointerv Surg*, 11(5), S. 433–438, <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014127>.
- Lindseth, F., Langø, T., Selbekk, T., Hansen, R., Reinertsen, I., Askeland, C., Solheim, O., Unsgård, G., Mårvik, R. und Hernes, T. A. N. (2013). **Ultrasound-Based Guidance and Therapy**. In: Gunarathne, G. (Hrsg.), *Advancements and Breakthroughs in Ultrasound Imaging*, IntechOpen, Rijeka, S. 27–82, <https://doi.org/10.5772/55884>.
- Litjens, G., Kooi, T., Bejnordi, B. E., Setio, A. A. A., Ciompi, F., Ghafoorian, M., van der Laak, J. A. W. M., van Ginneken, B. und Sánchez, C. I. (2017). **A survey on deep learning in medical image analysis**. *Med Image Anal*, 42, S. 60–88, <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.005>.
- Liu, Y., Abbasi, M., Arturo Larco, J., Kadirvel, R., Kallmes, D., Brinjikji, W. und Savastano, L. (2021). **Preclinical testing platforms for mechanical thrombectomy in stroke: A review on phantoms, in-vivo animal, and cadaveric models**. *J Neurointerv Surg*, 13(9), S. 816–822, <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-017133>.
- Liu, Y., Larco, J., Madhani, S. I., Shahid, A. H., Quinton, R. A., Kadirvel, R., Kallmes, D. F., Brinjikji, W. und Savastano, L. E. (2021). **A Thrombectomy Model Based on Ex Vivo Whole Human Brains**. *AJNR Am J Neuroradiol*, 42(11), S. 1968–1972, <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7291>.
- Löber, P., Stimpel, B., Syben, C., Maier, A., Ditt, H., Schramm, P., Raczkowski, B. und Kemmling, A. (2017). **Automatic Thrombus Detection in Non-enhanced Computed Tomography Images in Patients With Acute Ischemic Stroke**. In: Bruckner, S., Hennemuth, A., Kainz, B., Hotz, I., Merhof, D. und Rieder, C. (Hrsg.), *Eurographics Workshop on Visual Computing for Biology and Medicine*, The Eurographics Association, Genf, S. 125–129, <https://doi.org/10.2312/vcbm.20171245>.
- Lorensen, W. E. und Cline, H. E. (1987). **Marching Cubes: A High Resolution 3D Surface Construction Algorithm**. In: Stone, M.

- C. (Hrsg.), *Proceedings of the 14th Annual Conference on Computer Graphics and Interactive Techniques*, Association for Computing Machinery, New York, S. 163–169, <https://doi.org/10.1145/37401.37422>.
- Loshchilov, I. und Hutter, F. (2019). **Decoupled Weight Decay Regularization**. URL: <https://arxiv.org/abs/1711.05101> [Stand: 1. April 2022].
- Lundervold, A. S. und Lundervold, A. (2019). **An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI**. *Z Med Phys*, 29(2), S. 102–127, <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2018.11.002>.
- Mahoney, F. I. und Barthel, D. W. (1965). **Functional Evaluation: The Barthel index**. *Md State Med J*, 14, S. 61–65.
- Maier-Hein, L. (2009). **Motion Compensation and Computer Guidance in Percutaneous Abdominal Interventions**. Dissertation, Universität Fridericiana zu Karlsruhe (TH).
- Maier-Hein, L., Franz, A. M., Birkfellner, W., Hummel, J., Gergel, I., Wegner, I. und Meinzer, H. P. (2012). **Standardized assessment of new electromagnetic field generators in an interventional radiology setting**. *Med Phys*, 39(6), S. 3424–3434, <https://doi.org/10.1118/1.4712222>.
- Maier-Hein, L., Reinke, A., Kozubek, M., Martel, A. L., Arbel, T., Eisenmann, M., Hanbury, A., Jannin, P., Müller, H., Onogur, S., Saez-Rodriguez, J., van Ginneken, B., Kopp-Schneider, A. und Landman, B. A. (2020). **BIAS: Transparent reporting of biomedical image analysis challenges**. *Med Image Anal*, 66, S. 101796:1–7, <https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101796>.
- Maier-Hein, L., Tekbas, A., Seitel, A., Pianka, F., Müller, S. A., Satz, S., Schawo, S., Radeleff, B., Tetzlaff, R., Franz, A. M., Müller-Stich, B. P., Wolf, I., Kauczor, H.-U., Schmied, B. M. und Meinzer, H.-P. (2008). **In vivo accuracy assessment of a needle-based navigation system for CT-guided radiofrequency ablation of the liver**. *Med Phys*, 35(12), S. 5385–5396, <https://doi.org/10.1118/1.3002315>.
- Mansilla, L., Milone, D. H. und Ferrante, E. (2020). **Learning deformable registration of medical images with anatomical constraints**. *Neural Netw*, 124, S. 269–279, <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2020.01.023>.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Matl, S., Brosig, R., Baust, M., Navab, N. und Demirci, S. (2017). **Vascular image registration techniques: A living review**. *Med Image Anal*, 35, S. 1–17, <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.05.005>.
- Maurer, C. R., Fitzpatrick, J. M., Wang, M. Y., Galloway, R. L., Maciunas, R. J. und Allen, G. S. (1997). **Registration of head volume images using implantable fiducial markers**. *IEEE Trans Med Imaging*, 16(4), S. 447–462, <https://doi.org/10.1109/42.611354>.
- Maus, V., Henkel, S., Riabikin, A., Riedel, C., Behme, D., Tsogkas, I., Hesse, A. C., Abdullayev, N., Jansen, O., Wiesmann, M., Mpotsaris, A. und Psychogios, M. N. (2019). **The SAVE Technique : Large-Scale Experience for Treatment of Intracranial Large Vessel Occlusions**. *Clin Neuroradiol*, 29(4), S. 669–676, <https://doi.org/10.1007/s00062-018-0702-4>.
- Micikevicius, P., Narang, S., Alben, J., Diamos, G. F., Elsen, E., García, D., Ginsburg, B., Houston, M., Kuchaiev, O., Venkatesh, G. und Wu, H. (2018). **Mixed Precision Training**. In: Bengio, Y. und LeCun, Y. (Hrsg.), *6th International Conference on Learning Representations, ICLR 2018, Vancouver, BC, Canada, April 30 - May 3, 2018, Conference Track Proceedings*, OpenReview.net, S. 1–12. URL: <http://arxiv.org/abs/1710.03740> [Stand: 7. Januar 2022].
- Mitrović, U., Pernuš, F., Likar, B. und Špiclin, Ž. (2015). **Simultaneous 3D–2D image registration and C-arm calibration: Application to endovascular image-guided interventions**. *Med Phys*, 42(11), S. 6433–6447, <https://doi.org/10.1118/1.4932626>.
- Mittmann, B. J. (2019). **Multi-Modality Fiducial Marker For Image Registration In Navigated Medical Interventions, Masterarbeit**. Technische Hochschule Ulm (THU).
- Mittmann, B. J., Braun, M., Runck, F., Schmitz, B., Tran, T. N., Yamlahi, A., Maier-Hein, L. und Franz, A. M. (2022). **Deep learning-based classification of DSA image sequences of patients with acute ischemic stroke**. Publikation in Vorbereitung (eingereicht beim *International Journal for Computer Assisted Radiology and Surgery*, Revision-Version 1 aktuell im Peer-Review-Verfahren).
- Mittmann, B. J., Seitel, A., Echner, G., Johnen, W., Gnirs, R., Maier-Hein, L. und Franz, A. M. (2022). **Reattachable fiducial skin marker for automatic multimodality registration**. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, zur Publikation angenommen.

- Mokli, Y., Pfaff, J., dos Santos, D. P., Herweh, C. und Nagel, S. (2019). **Computer-aided imaging analysis in acute ischemic stroke – background and clinical applications.** *Neurol Res Pract*, 1(23), S. 1–13, <https://doi.org/10.1186/s42466-019-0028-y>.
- Nagy, D., Haidegger, T. und Yaniv, Z. (2014). **A Framework for Semi-automatic Fiducial Localization in Volumetric Images.** In: Linte, C. A., Yaniv, Z., Fallavollita, P., Abolmaesumi, P. und Holmes, D. R. (Hrsg.), *Augmented Environments for Computer-Assisted Interventions* (8678. Aufl.), Springer International Publishing, Cham, S. 138–148, https://doi.org/10.1007/978-3-319-10437-9_15.
- Nielsen, M., Waldmann, M., Frölich, A., Fiehler, J. und Werner, R. (2019). **Machbarkeitsstudie zur CNN-basierten Identifikation und TICI-Klassifizierung zerebraler ischämischer Infarkte in DSA-Daten.** In: Handels, H., Deserno, T. M., Maier, A., Maier-Hein, K. H., Palm, C. und Tolxdorff, T. (Hrsg.), *Bildverarbeitung für die Medizin 2019. Informatik aktuell*, Springer Vieweg, Wiesbaden, S. 200–205, https://doi.org/10.1007/978-3-658-25326-4_45.
- Nielsen, M., Waldmann, M., Sentker, T., Frölich, A., Fiehler, J. und Werner, R. (2020). **Time Matters: Handling Spatio-Temporal Perfusion Information for Automated TICI Scoring.** In: Martel, A. L., Abolmaesumi, P., Stoyanov, D., Mateus, D., Zuluaga, M. A., Zhou, S. K., Racoceanu, D. und Joskowicz, L. (Hrsg.), *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2020* (12266. Aufl.), Springer International Publishing, Cham, S. 86–96, https://doi.org/10.1007/978-3-030-59725-2_9.
- Nolden, M., Zelzer, S., Seitel, A., Wald, D., Müller, M., Franz, A. M., Maleike, D., Fangerau, M., Baumhauer, M., Maier-Hein, L., Maier-Hein, K. H., Meinzer, H.-P. und Wolf, I. (2013). **The Medical Imaging Interaction Toolkit: challenges and advances.** *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 8(4), S. 607–620, <https://doi.org/10.1007/s11548-013-0840-8>.
- Northern Digital Inc. (2020). **Aurora WFG II-8 50-60** [Technisches Datenblatt Nr. DDDS-610-445-01].
- Oda, M., Kondo, H., Kitasaka, T., Furukawa, K., Miyahara, R., Hirooka, Y., Goto, H., Navab, N. und Mori, K. (2017). **Robust colonoscope tracking method for colon deformations utilizing coarse-to-**

9 LITERATURVERZEICHNIS

- fine correspondence findings.** *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 12(1), S. 39–50, <https://doi.org/10.1007/s11548-016-1456-6>.
- Padilla, R., Passos, W. L., Dias, T. L. B., Netto, S. L. und da Silva, E. A. B. (2021). **A Comparative Analysis of Object Detection Metrics with a Companion Open-Source Toolkit.** *Electronics*, 10(279), S. 1–28, <https://doi.org/10.3390/electronics10030279d>.
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Blondel, M., Prettenhofer, P., Weiss, R., Dubourg, V., Vanderplas, J., Passos, A., Cournapeau, D., Brucher, M., Perrot, M. und Duchesnay, E. (2011). **Scikit-learn: Machine Learning in Python.** *J Mach Learn Res*, 12, S. 2825–2830.
- Pereira, V. M., Gralla, J., Davalos, A., Bonafé, A., Castaño, C., Chapot, R., Liebeskind, D. S., Nogueira, R. G., Arnold, M., Sztajzel, R., Liebig, T., Goyal, M., Besselmann, M., Moreno, A., Schroth, G., Alamovitch, S., Arquizan, C., Dohmen, C., Killer-Oberpfalzer, M., Broussalis, E., Krause, L., Lopez-Ibor, L., Macho, J., Amaro, S., Menon, B., Millàn, M., Miteff, F., Faulder, K., Piotin, M., Weber, R. und Parrilla, G. (2013). **Prospective, Multicenter, Single-Arm Study of Mechanical Thrombectomy Using Solitaire Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke.** *Stroke*, 44(10), S. 2802–2807, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001232>.
- Piazza, R., Nisar, H., Moore, J., Condino, S., Ferrari, M., Ferrari, V., Peters, T. M. und Chen, E. C. S. (2020). **Towards electromagnetic tracking of J-tip guidewire: precision assessment of sensors during bending tests.** In: Fei, B. und Linte, C. A. (Hrsg.), *Medical Imaging 2020: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling* (11315. Aufl.), International Society for Optics and Photonics (SPIE), Bellingham, S. 37–46, <https://doi.org/10.1117/12.2549764>.
- Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., Biller, J., Brown, M., Demaerschalk, B. M., Hoh, B., Jauch, E. C., Kidwell, C. S., Leslie-Mazwi, T. M., Ovbiagele, B., Scott, P. A., Sheth, K. N., Southerland, A. M., Summers, D. V. und Tirschwell, D. L. (2019). **Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals**

- From the American Heart Association/American Stroke Association.** *Stroke*, 50(12), S. e344–e418, <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
- Rahmany, I., Guetari, R. und Khelifa, N. (2018). **A Fully Automatic based Deep Learning Approach for Aneurysm Detection in DSA Images.** In: National Engineering School of Sfax (ENIS) (Hrsg.), *2018 IEEE International Conference on Image Processing, Applications and Systems (IPAS)*, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, S. 303–307, <https://doi.org/10.1109/IPAS.2018.8708897>.
- Reddy, A. S., Liu, Y., Cockrum, J., Gebrezgiabhier, D., Davis, E., Zheng, Y., Pandey, A. S., Shih, A. J. und Savastano, L. E. (2021). **Construction of a comprehensive endovascular test bed for research and device development in mechanical thrombectomy in stroke.** *J Neurosurg*, 134(4), S. 1190–1197, <https://doi.org/10.3171/2020.1.JNS192732>.
- Reith, F. C. M., Synnot, A., van den Brande, R., Gruen, R. L. und Maas, A. I. R. (2017). **Factors Influencing the Reliability of the Glasgow Coma Scale: A Systematic Review.** *Neurosurgery*, 80(6), S. 829–839, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw178>.
- Ringleb, P., Köhrmann, M., Jansen, O., Hametner, C., Frank, B., Berlis, A., Fischer, U., Laufs, U., Mordasini, P., Schellinger, P. D., Schubert, G. A., Sonnberger, M., Sykora, M., Urbach, H., Wachter, R., Wagner, M., Weiller, C., Harloff, A. und Langguth, P. (2021). **Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie.** In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. URL: <https://dgn.org/leitlinien/ll-030-046-akuttherapie-des-ischaemischen-schlaganfalls-2021/> [Stand: 30. März 2022].
- Savva, A. D., Economopoulos, T. L. und Matsopoulos, G. K. (2016). **Geometry-based vs. intensity-based medical image registration: A comparative study on 3D CT data.** *Comput Biol Med*, 69, S. 120–133, <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.12.013>.
- Schönfeld, M. H., Kabiri, R., Kniep, H. C., Meyer, L., McDonough, R., Sedlacik, J., Ernst, M., Broocks, G., Faizy, T., Schön, G., Cheng, B., Thomalla, G., Fiehler, J. und Hanning, U. (2020). **Effect of Balloon Guide Catheter Utilization on the Incidence of Sub-**

- angiographic Peripheral Emboli on High-Resolution DWI After Thrombectomy: A Prospective Observational Study.** *Front Neurol*, 11, S. 386:1–8, <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00386>.
- Schuldhaus, D., Spiegel, M., Redel, T., Polyanskaya, M., Struffert, T., Hornegger, J. und Doerfler, A. (2011). **Classification-based summation of cerebral digital subtraction angiography series for image post-processing algorithms.** *Phys Med Biol*, 56(6), S. 1791–1802, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/6/017>.
- Sommer, K. N., Bhurwani, M. M. S., Tutino, V., Siddiqui, A., Davies, J., Snyder, K., Levy, E., Mokin, M. und Ionita, C. N. (2021). **Use of patient specific 3D printed neurovascular phantoms to simulate mechanical thrombectomy.** *3D Print Med*, 7(32), S. 1–10, <https://doi.org/10.1186/s41205-021-00122-8>.
- Spilker, J., Kongable, G., Barch, C., Braimah, J., Brattina, P., Daley, S., Donnarumma, R., Rapp, K. und Sailor, S. (1997). **Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group.** *J Neurosci Nurs*, 29(6), S. 384–392, <https://doi.org/10.1097/01376517-199712000-00008>.
- Sra, J., Narayan, G., Krum, D., Malloy, A., Cooley, R., Bhatia, A., Dhalala, A., Blanck, Z., Nangia, V. und Akhtar, M. (2007). **Computed Tomography-Fluoroscopy Image Integration-Guided Catheter Ablation of Atrial Fibrillation.** *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18(4), S. 409–414, <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00734.x>.
- Stevanovic, L. (2020). **Erstellung eines Gefäßphantoms für die navigierte Schlaganfallbehandlung, Bachelorarbeit.** Technische Hochschule Ulm (THU).
- Stevanovic, L., Mittmann, B. J., Pfiz, F., Braun, M., Schmitz, B. und Franz, A. M. (2021). **Open-Science Gefäßphantom für neurovaskuläre Interventionen.** In: Palm, C., Deserno, T. M., Handels, H., Maier, A., Maier-Hein, K. und Tolxdorff, T. (Hrsg.), *Bildverarbeitung für die Medizin 2021. Informatik aktuell*, Springer Vieweg, Wiesbaden, S. 172–177, https://doi.org/10.1007/978-3-658-33198-6_42.
- Su, R., Cornelissen, S. A. P., van der Sluijs, M., van Es, A. C. G. M., van Zwam, W. H., Dippel, D. W. J., Lycklama, G., van Doormaal, P. J., Niessen, W. J., van der Lugt, A. und van Walsum, T. (2021). **autoTICI: Automatic Brain Tissue Reperfusion Scoring on**

- 2D DSA Images of Acute Ischemic Stroke Patients.** *IEEE Trans Med Imaging*, 40(9), S. 2380–2391, <https://doi.org/10.1109/TMI.2021.3077113>.
- Šuligoj, F., Švaco, M., Jerbić, B., Šekoranja, B. und Vidaković, J. (2017). **Automated Marker Localization in the Planning Phase of Robotic Neurosurgery.** *IEEE Access*, 5, S. 12265–12274, <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2017.2718621>.
- Takemura, A., Hoffmann, K. R., Suzuki, M., Wang, Z., Rangwala, H. S., Harauchi, H., Rudin, S. und Umeda, T. (2008). **An Algorithm for Tracking Microcatheters in Fluoroscopy.** *J Digit Imaging*, 21(1), S. 99–108, <https://doi.org/10.1007/s10278-007-9016-9>.
- Tan, M. und Le, Q. V. (2019). **EfficientNet: Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks.** URL: <http://arxiv.org/abs/1905.11946> [Stand: 15. November 2021].
- Teasdale, G. und Jennett, B. (1974). **Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.** *Lancet*, 2(7872), S. 81–84, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0).
- Tennuci, C., Pearce, G., Wong, J., Nayak, S., Jones, T., Lally, F. und Roffe, C. (2011). **Comparison of the Effectiveness of Three Methods of Recanalization in a Model of the Middle Cerebral Artery: Thrombus Aspiration via a 4F Catheter, Thrombus Aspiration via the GP Thromboaspiration Device, and Mechanical Thrombectomy Using the Solitaire Thrombectomy Device.** *Stroke Res Treat*, 2011, S. 186424, <https://doi.org/10.4061/2011/186424>.
- Tolhuisen, M. L., Ponomareva, E., Boers, A. M. M., Jansen, I. G. H., Koopman, M. S., Sales Barros, R., Berkhemer, O. A., van Zwam, W. H., van der Lugt, A., Majoie, C. B. L. M. und Marquering, H. A. (2020). **A Convolutional Neural Network for Anterior Intra-Arterial Thrombus Detection and Segmentation on Non-Contrast Computed Tomography of Patients with Acute Ischemic Stroke.** *Appl Sci*, 10(14), S. 4861:1–13, <https://doi.org/10.3390/app10144861>.
- van Beek, L., Armand, D., Pierre, A., Collet, H., Fournier, E. und Lavallee, S. (April 2017). **Fluoro-navigation system for navigating a tool relative to a medical image, PCT patent WO 2017/064254 A1.**

9 LITERATURVERZEICHNIS

- van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. und van Gijn, J. (1988). **Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.** *Stroke*, 19(5), S. 604–607, <https://doi.org/10.1161/01.STR.19.5.604>.
- Vernikouskaya, I., Bertsche, D., Rottbauer, W. und Rasche, V. (2021). **3D-XGuide: open-source X-ray navigation guidance system.** *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 16(1), S. 53–63, <https://doi.org/10.1007/s11548-020-02274-0>.
- Vernikouskaya, I., Rottbauer, W., Seeger, J., Gonska, B., Rasche, V. und Wöhrle, J. (2018a). **Patient-specific registration of 3D CT angiography (CTA) with X-ray fluoroscopy for image fusion during transcatheter aortic valve implantation (TAVI) increases performance of the procedure.** *Clin Res Cardiol*, 107(6), S. 507–516, <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1212-8>.
- Vernikouskaya, I., Rottbauer, W., Seeger, J., Gonska, B., Wöhrle, J. und Rasche, V. (2018b). **Improved Registration of 3D CT Angiography with X-ray Fluoroscopy for Image Fusion During Transcatheter Aortic Valve Implantation.** *J Vis Exp*, (136), S. e57858, <https://doi.org/10.3791/57858>.
- Viergever, M. A., Maintz, J. B. A., Klein, S., Murphy, K., Staring, M. und Pluim, J. P. W. (2016). **A survey of medical image registration – under review.** *Med Image Anal*, 33, S. 140–144, <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.06.030>.
- Vos, B. D., Berendsen, F. F., Viergever, M. A., Sokooti, H., Staring, M. und Išgum, I. (2019). **A deep learning framework for unsupervised affine and deformable image registration.** *Med Image Anal*, 52, S. 128–143, <https://doi.org/10.1016/j.media.2018.11.010>.
- Wang, J., Liu, H., Ke, J., Hu, L., Zhang, S., Yang, B., Sun, S., Guo, N. und Ma, F. (2020). **Image-guided cochlear access by non-invasive registration: a cadaveric feasibility study.** *Sci Rep*, 10(1), S. 18318:1–13, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75530-7>.
- Wang, M. Y., Maurer, C. R., Fitzpatrick, J. M. und Maciunas, R. J. (1996). **An automatic technique for finding and localizing externally attached markers in CT and MR volume images of the head.** *IEEE Trans Biomed Eng*, 43(6), S. 627–637, <https://doi.org/10.1109/10.495282>.

- Weber, R., Nordmeyer, H. und Chapot, R. (2020). **Interventionelle Therapie beim akuten Hirninfarkt**. In: Berlit, P. (Hrsg.), *Klinische Neurologie* (4. Aufl.), Springer, Berlin Heidelberg, S. 869–876.
- Wellborn, P. S., Dillon, N. P., Russell, P. T. und Webster 3rd, R. J. (2017). **Coffee: the key to safer image-guided surgery—a granular jamming cap for non-invasive, rigid fixation of fiducial markers to the patient**. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 12(6), S. 1069–1077, <https://doi.org/10.1007/s11548-017-1569-6>.
- Weyland, C. S., Seker, F., Potreck, A., Hametner, C., Ringleb, P. A., Möhlenbruch, M. A., Bendszus, M. und Pfaff, J. (2020). **Radiation exposure per thrombectomy attempt in modern endovascular stroke treatment in the anterior circulation**. *Eur Radiol*, 30(9), S. 5039–5047, <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06837-2>.
- Wightman, R. (2019). **PyTorch Image Models**. URL: <https://github.com/rwightman/pytorch-image-models> [Stand: 15. Januar 2022].
- Woerdeman, P. A., Willems, P. W., Noordmans, H. J., Tulleken, C. A. und van der Sprenkel, J. W. (2007). **Application accuracy in frameless image-guided neurosurgery: a comparison study of three patient-to-image registration methods**. *J Neurosurg*, 106(6), S. 1012–1016, <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.6.1012>.
- World Health Organization. (2020). **Global Health Estimates 2019: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019**. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/> [Stand: 8. November 2021].
- Yamashita, R., Nishio, M., Do, R. K. G. und Togashi, K. (2018). **Convolutional neural networks: an overview and application in radiology**. *Insights Imaging*, 9(4), S. 611–629, <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0639-9>.
- Yang, Y., Kwitt, R., Styner, M. und Niethammer, M. (2017). **Quicksilver: Fast predictive image registration – A deep learning approach**. *NeuroImage*, 158, S. 378–396, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.008>.
- Yoo, A. J. und Tommy, A. (2017). **Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Challenges to Procedural Success**. *J Stroke*, 19(2), S. 121–130, <https://doi.org/10.5853/jos.2017.00752>.

9 LITERATURVERZEICHNIS

Zhang, Q., Sun, Q., Zhang, Y., Zhang, H., Shan, T., Han, J., Pan, W., Gu, C. und Xu, R. (2017). **Three-dimensional image fusion of CTA and angiography for real-time guidance during neuro-interventional procedures.** *J Neurointerv Surg*, 9(3), S. 302–306, <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012216>.

Diese Arbeit wurde im Rahmen des *Thrombomap-Projekts* durchgeführt, das vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie gefördert wurde (Förderkennzeichen: ZF4640301GR8). Teilergebnisse dieser Arbeit wurden vorab in den aufgelisteten Publikationen veröffentlicht. In einem Fall befindet sich die Publikation aktuell noch im Peer-Review-Verfahren zur Veröffentlichung im *International Journal for Computer Assisted Radiology and Surgery*:

Unveröffentlichte, im Peer-Review-Verfahren befindliche eigene Publikation

1. **Mittmann, B. J.**, Braun, M., Runck, F., Schmitz, B., Tran, T. N., Yamlahe, A., Maier-Hein, L. und Franz, A. M. (2022). **Deep learning-based classification of DSA image sequences of patients with acute ischemic stroke**. Publikation in Vorbereitung (eingereicht beim *International Journal for Computer Assisted Radiology and Surgery*, Revision-Version 1 aktuell im Peer-Review-Verfahren).

Hinweis: Die Publikation wurde ferner bereits als Vortragsbeitrag für die internationale CARS-Konferenz 2022 (<https://www.cars-int.org/>) angenommen.

Veröffentlichung in internationalem Journal

2. **Mittmann, B. J.**, Seitel, A., Echner, G., Johnen, W., Gnirs, R., Maier-Hein, L. und Franz, A. M. (2022). **Reattachable fiducial skin marker for automatic multimodality registration**. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, zur Publikation angenommen.

Hinweis: Die Publikation wurde ferner auch als Vortragsbeitrag für die internationale CARS-Konferenz 2022 (<https://www.cars-int.org/>) angenommen.

Peer-reviewed nationale Konferenzen

3. Stevanovic, L., **Mittmann, B. J.**, Pfiz, F., Braun, M., Schmitz, B. und Franz, A. M. (2021). **Open-Science Gefäßphantom für neurovaskuläre Interventionen**. In: Palm, C., Deserno, T. M., Handels, H., Maier, A., Maier-Hein, K. und Tolxdorff, T. (Hrsg.), *Bildverarbeitung für die Medizin 2021. Informatik aktuell*, Springer Vieweg, Wiesbaden, S. 172–177, https://doi.org/10.1007/978-3-658-33198-6_42.
4. Greiner-Perth, A.-K., Marschall, E., Kannberg, T., **Mittmann, B. J.**, Schmitz, B., Braun, M. und Franz, A. M. (2022). **Elektromagnetisches Instrumententracking für die Schlaganfallbehandlung mittels Thrombektomie**. In: Maier-Hein, K., Deserno, T. M., Handels, H., Maier, A., Palm, C. und Tolxdorff, T. (Hrsg.), *Bildverarbeitung für die Medizin 2022. Informatik aktuell*, Springer Vieweg, Wiesbaden, S. 191–196, https://doi.org/10.1007/978-3-658-36932-3_41.

Publikation 1 stellt einen Hauptbeitrag dieser Dissertationsschrift dar und deckt weite Bestandteile des Kapitels 1.1, des Kapitels 3.1, des gesamten Kapitels 4 und des Kapitels 7 ab. Zu der Publikation habe ich maßgeblich beigetragen. Darunter fallen etwa die Literaturrecherche, die Zusammenstellung und Evaluation des DSA-Datensatzes, die Programmierung, das Training und die Evaluation der neuronalen Netzwerke und das Verfassen der Erstversion des Manuskripts zur Publikation 1. Herr Braun analysierte und annotierte alle DSA-Sequenzen und vermittelte das medizinische Fachwissen zu diesem Thema. Herr Runck annotierte auch alle DSA-Sequenzen.

Publikation 2 beschreibt ausführlich das Fiducialmarkerkonzept, das in der *in-vitro*-Benutzerstudie (Kapitel 6.2.1) verwendet wurde. Inhaltlich deckt die Publikation Bestandteile aus Kapitel 3.3 und Kapitel 6.1 ab. Dabei bezieht sich Kapitel 3.3 auf die für die Publikation durchgeführte Literaturrecherche und Kapitel 6.1 auf die Beschreibung des Fiducialmarkerkonzepts. Das Fiducialmarkerkonzept und der Algorithmus zur automatischen Lokalisation des Fiducialmarkers werden zwar zum besseren Verständnis der Registrierungsmethode der *in-vitro*-Benutzerstudie in dieser Arbeit beschrieben. Aber die initiale Entwicklung und experimentelle Evaluation des Fiducialmarkerkonzepts und des Algorithmus sind kein Bestandteil dieser Dissertationsschrift.

Diese Themen waren Inhalt meiner Masterarbeit mit dem Titel *Multi-Modality Fiducial Marker For Image Registration In Navigated Medical Interventions*, die ich 2019 an der Technischen Hochschule Ulm, Deutschland, eingereicht habe. Nach der Einreichung der Masterarbeit erfolgte dann in meiner Doktorarbeitszeit die in Publikation 2 beschriebene Erweiterung des Fiducialmarkerkonzepts auf den Anwendungsfall der Magnetresonanztomographie (MRT). Mein Eigenanteil an der Publikation 2 bezieht sich auf die Literaturrecherche, die Entwicklung der Hauptbestandteile des Fiducialmarkerkonzepts, die Konzeption und Entwicklung der Messphantome und die Durchführung der CT-/MRT-Messungen sowie der Abdomen-Phantomstudie. Darüber hinaus habe ich die Erstversion des Manuskripts zur Publikation verfasst. Frau Johnen und Herr Echner haben die Markerkomponenten und die Messphantome 3D-gedruckt. Frau Gnirs vermittelte das Fachwissen zur Durchführung der MRT-Aufnahmen.

Publikation 3 ging aus den Schilderungen und Resultaten der Dissertationskapitel 3.2 und 5.1.1 hervor. Die Erstautorin der Publikation, Frau Stevanovic, wurde während des Projekts von mir betreut. Der CTA-Datensatz des University College London Hospitals, der als Basis für das Gefäßphantom diente, wurde von mir im Zuge einer Bilddatensatzrecherche gefunden. Die in der Publikation beschriebene Durchführung der CT-Aufnahme hat Frau Stevanovic ohne mich durchgeführt. Eine vergleichbare CT-Aufnahme, wie im Dissertationskapitel 5.1.2 beschrieben, habe ich dann zu einem späteren Zeitpunkt selbstständig mit Hilfe der beteiligten Neuroradiologen durchgeführt.

Publikation 4 beinhaltet überwiegend eine experimentelle Vorstudie zum elektromagnetischen Instrumententracking in klinischer Umgebung als Vorarbeit für die *in-vitro*-Benutzerstudie (Kapitel 6.2.1). Die bei dieser Publikation erstgenannten Beteiligten, Frau Greiner-Perth, Frau Marschall und Herr Kannberg, wurden während des Projekts von mir betreut. Ferner waren sie bei den Messaufnahmen zur Bestimmung des Trackingfehlers (Kapitel 6.2.3) und bei der programmiertechnischen Umsetzung der Trackingsystemsteuerung bzw. der Visualisierung der Registrierungsansicht (Kapitel 6.1.2) beteiligt.

LEBENS LAUF

Personalien

Name	Benjamin Johannes Mittmann (geb. Richert)
Geburtsdatum	30.04.1993
Geburtsort	Stuttgart, DE
Nationalität	Deutsch
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder

Schulische Ausbildung

20.06.2011	Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife (Abitur) Durchschnittsnote: 1,9
2008 - 2011	Gymnasium „In der Wüste“, Osnabrück, DE
2008	Abschluss „Großes Latinum“ mit Note „sehr gut“
2003 - 2008	Humanistisches Uhlandgymnasium, Tübingen, DE

Studium

16.05.2019	Abschluss des Masterstudiums (M.Eng.) Durchschnittsnote: 1,1 (mit Auszeichnung bestanden)
09/2017 - 05/2019	Medizintechnik-Masterstudium Technische Hochschule Ulm, DE
17.07.2017	Abschluss des Bachelorstudiums (B.Eng.) Durchschnittsnote: 1,3
07/2015 - 07/2017	Fortsetzung Medizintechnik-Bachelorstudium Technische Hochschule Ulm, DE
03/2013 - 07/2015	Biomedical Engineering Bachelorstudium Technische Universität Graz, AT
09/2011 - 03/2013	Musikstudium Kunstuniversität Graz, AT Hauptfach Violine bei Frau Prof. Stankovic-Moffatt, Wegen violinspieltechnisch bedingter Beschwerden am Handgelenk, Beendung der musikalischen Karriere

Arbeit

- 04/2020 - jetzt Doktorand an der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg, DE
- 06/2019 - jetzt Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Informatik, Technische Hochschule Ulm, DE
- 10/2017 - 05/2019 Wissenschaftliche Hilfskraft am DKFZ Heidelberg
Arbeitsgruppe: Computerassistierte medizinische Interventionen, Leiterin: Frau Prof. Dr. Maier-Hein
- 08/2015 - 10/2017 Werkstudent bei der Firma ASYS
Automatisierungssysteme GmbH, Dornstadt, DE
in der Produktmanagement-/Softwareabteilung als Software-Entwickler für den Produktbereich PULSE

Patente/Preise

- 12/2019 Einreichung Europäische Patentanmeldung (EP19214529.0)
Titel: „Vorrichtung zur fiducialmarkerbasierten Registrierung von präinterventionellen Bilddaten zu einer intrainerventionellen Szene“
- 06/2020 3. Platz beim DMEA-Nachwuchspreis 2020 für besonders gelungene, praxisorientierte Abschlussarbeiten (Masterarbeit) im Bereich Health-IT

Musikalische Ausbildung

- 2010 - 2011 Privatschüler von Herrn Prof. Zakhar Bron
an der Zürcher Hochschule der Künste, CH
- 2010 Meisterkurs bei Herrn Prof. Zakhar Bron in Interlaken, CH
- 2007 - 2011 Musikalische Ausbildung und Unterricht im
Vorstudienprogramm Konservatorium Winterthur, CH
Hauptfach Violine, Klasse: Frau Prof. Schatz-Iuga
- 1997 - 2007 Violinunterricht bei Herrn Bernhard Fischer

DANKSAGUNG

Meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Lena Maier-Hein, danke ich für die herausragende Möglichkeit, das Thema dieser Dissertationsschrift bearbeiten zu dürfen.

Meinem Co-Betreuer, Herr Prof. Dr. Alfred Franz, danke ich für seine Aufgeschlossenheit gegenüber dem Deep Learning und seiner intensiven Betreuung in der gesamten Doktorarbeitszeit. Ohne seine Initiative wäre dieses Forschungsprojekt nicht ins Leben gerufen worden. Danken möchte ich auch Herrn Dr. Ingmar Gergel und der Firma mbits, ohne deren Kooperation das Forschungsprojekt *Thrombomap* nicht hätte realisiert werden können.

Herrn Dr. Michael Braun vom Bezirkskrankenhaus Günzburg danke ich für seine Hilfsbereitschaft und Geduld, in wochenlanger, mühevoller Arbeit alle DSA-Sequenzen zu annotieren und bei der Evaluation des Gefäßphantoms sowie der *in-vitro*-Benutzerstudie mitzuwirken. Trotz der außergewöhnlichen Situation in der Klinik, die der Coronapandemie geschuldet war, fand er immer Zeit, sein medizinisches Fachwissen mit mir und den anderen Projektbeteiligten zu teilen. Danken möchte ich auch Herrn Dr. Frank Runck, der ebenfalls wochenlang mit der Annotation des DSA-Datensatzes beschäftigt war und der bei der *in-vitro*-Benutzerstudie mitwirkte. Ein besonderer Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. Bernd Schmitz, ohne dessen Aufgeschlossenheit gegenüber dem Deep Learning ein wesentlicher Teil dieser Dissertationsschrift nie zustande gekommen wäre.

Herrn Dr. Alexander Seitel danke ich für die Durchsicht wesentlicher Kapitel dieser Arbeit und seine wissenschaftlichen Ratschläge, die er mir in den vergangenen Jahren immer wieder gab. Ebenso danke ich Frau Thuy Tran und Herrn Amine Yamlahi, die mich bei der Optimierung der Trainingsroutine der neuronalen Netzwerke unterstützten.

Ein besonderer Dank geht an meine gesamte Familie, die mich in der Doktorarbeitszeit immer unterstützt haben und mich auch in schwierigen Situationen stets aufzumuntern wussten. Ohne die alltägliche Unterstützung meiner Frau wäre die Durchführung der Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema
*Entwicklung computergestützter Assistenzmethoden für die
Thrombektomie*
handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ulm, den 19. April 2022

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers