

# Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)



Konsortialführung:	Universitätsklinikum Tübingen
Förderkennzeichen:	01VSF18055
Akronym:	APICES
Projekttitel:	Automatic PredICtion of Edema after Stroke (Computergestützte automatische Prognose der Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt)
Autoren:	UKT: Sven Poli, Johannes Tünnerhoff, Khoulood Poli; FME: Markus Wenzel, Felix Thielke, Susanne Diekmann
Förderzeitraum:	1. April 2019 – 30. September 2023

## Inhaltsverzeichnis

<b>I. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>II. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>III. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Zusammenfassung .....</b>	<b>4</b>
1.1. Hintergrund .....	4
1.2. Methodik .....	4
1.3. Ergebnisse .....	4
1.4. Diskussion .....	5
<b>2. Beteiligte Projektpartner .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Projektziele .....</b>	<b>7</b>
3.1. Projektziele 1: Forschungsfrage und Arbeitshypothesen .....	8
3.2. Projektziele 2: Kurzfristige Ziele: .....	8
3.3. Mittel- und langfristige Ziele: .....	8
<b>4. Projektdurchführung .....</b>	<b>8</b>
4.1. Vorgehen .....	8
4.2. Erfahrungen zur Implementierung .....	9
<b>5. Methodik .....</b>	<b>13</b>
5.1. Studiendesign .....	13
5.2. Zielpopulation .....	14
5.3. Einschlusskriterien .....	14
5.4. Ausschlusskriterien .....	14
<b>5.5. Fallzahlberechnung .....</b>	<b>15</b>
5.6. Modellierung .....	15
<b>6. Projektergebnisse .....</b>	<b>17</b>
6.1. Falldatensammlung .....	17
6.2. Deskription des Datensatzes .....	18

Akronym: APICES

Förderkennzeichen: 01VSF18055

6.3.	Modellierung .....	20
<b>7.</b>	<b>Diskussion der Projektergebnisse.....</b>	<b>21</b>
<b>8.</b>	<b>Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung .....</b>	<b>23</b>
<b>9.</b>	<b>Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen .....</b>	<b>23</b>
<b>10.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>24</b>
<b>11.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>25</b>
<b>12.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>25</b>

## I. Abkürzungsverzeichnis

AP	Arbeitspaket
APICES	Automatic PredICtion of Edema after Stroke
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve
CSF	Liquor cerebrospinalis
CT	Computertomografie
CCT	Computertomografische Aufnahmen des Neurokraniums
CNN	Convolutional Neural Networks
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
DHC	Dekompressive Hemikraniektomie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
ECRF	Electronic Case Report Form
FME	Fraunhofer MEVIS
GPU	Graphics Processing Unit
IQR	Interquartilbereich
JSON	JavaScript Object Notation
KI	Künstliche Intelligenz
MAX-FU	Verlaufsbildgebung mit maximaler Infarktschwellung
MTRA	Medizinisch-Technische:r Radiologie-Assistent:in
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale Score
N-UKT	Neurologie am Universitätsklinikum Tübingen
NR-UKT	Neuroradiologie am Universitätsklinikum Tübingen
PACS	Picture Archiving and Communication System
REST-API	Representational state transfer application programming interface
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarction
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
UKT	Universitätsklinikum Tübingen

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Repräsentation von Alter, Geschlecht und Vorhandensein von Vorerkrankungen in Trainings-, Validierungs- und Test-Datensätzen .....	20
---	----

## III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Projektpartner .....	6
Tabelle 2: Übersicht Meilensteine .....	11
Tabelle 3: Studienzentren und Anzahl gelieferter Datensätze .....	17
Tabelle 4: Ergebnisse der trainierten Modelle.....	21

## 1. Zusammenfassung

### 1.1. Hintergrund

Ziel des Projektes APICES war es, mit Hilfe der Methode des maschinellen Lernens, spezifisch mit tiefen neuronalen Faltungs-Netzen (Convolutional Neural Networks, CNN) kraniale computertomografische Aufnahmen (CCT) und klinische Daten von 1.500 Patient:innen mit (sub-)totalem ischämischen Schlaganfall im Stromgebiet der Arteria cerebri media zu analysieren und Modelle zu entwickeln, die helfen, die maligne Hirninfarktschwellung frühzeitig zu erkennen und ihren Verlauf und die Erfordernis einer neurochirurgischen Hemikraniektomie vorherzusagen. Solche Modelle sollten helfen, die derzeitige Versorgungslage und die Outcomes der Patient:innen zu verbessern, denn gegenwärtig sind keine zuverlässigen in der Routine erhebbaren Kriterien bekannt, die eine solche Vorhersage des Krankheitsverlaufs erlauben.

### 1.2. Methodik

Das Training neuronaler Netze erfordert für eine robuste Modellierung sehr große Datensätze, die die Bandbreite der möglichen Ausprägungen der Parameter abdecken. Das gilt besonders für Fragestellungen wie die gegebene. Daher wurde initial ein Konsortium aus fünf Universitätskliniken gewonnen (Charité Universitätsmedizin Berlin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinikum Heidelberg, Ludwigs-Maximilians-Universität München, und UKT), um einen ausreichend großen Datensatz zu erheben. Dieses Konsortium musste im Studienverlauf erweitert werden, um die Datensätze von den ursprünglich geplanten 1.500 Patient:innen gewährleisten zu können, so dass letztlich 15 Zentren am Selektionieren beteiligt waren (Universitätsklinikum Bonn, Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinikum der Medizinischen Hochschule Hannover, Universitätsklinikum Münster, Universitätsklinikum Regensburg, Klinikum der Technischen Universität München, Universitätsklinikum Ulm, St John's Hospital Wien/Österreich, und Universitätsklinikum Würzburg).

Im Projektverlauf sollten zunächst die morphologischen Strukturen des Gehirns, soweit sie auf den vorliegenden CCT identifizierbar sind, automatisiert konturiert und quantitativ beschrieben werden (vor allem Hirnvolumen, Ventrikel, ggf. ASPECTS-Bereiche, Mittellinie). Daneben sollten umfangreiche im Delphi-Verfahren abgestimmte Fragebögen aus radiologischer und neurologischer Sicht sowohl die manuelle Einschätzung der Bildmorphologie als auch die klinische Anamnese vor, während und nach der Therapie charakterisieren. Dafür dienten elektronische Fragebögen.

Auf Basis aller dieser Daten sollten verschiedene Modelle unter Berücksichtigung der Erklärbarkeit trainiert und klinisch validiert werden, mit dem Ziel, eine Komponente eines klinischen Entscheidungsunterstützungssystems zu entwickeln.

### 1.3. Ergebnisse

Mit Stichtag 30.09.2022 waren 1.609 Datensätze über das FME Uploader-Tool von den Zentren zur Verfügung gestellt worden. Im Nachgang wurden durch die Studienzentren noch weitere 79 Datensätze bereitgestellt, so dass 1.687 vollständige Datensätze vorlagen (siehe Tabelle 3). Die Datensätze wurden einer aufwändigen Qualitätsprüfung unterzogen wurden. Radiolog:innen bei FME und Neurolog:innen bei UKT prüften, ob alle Bilder lesbar und vollständig sowie mit ausreichenden klinisch erhobenen Daten verknüpft sind. Diese Qualitätsprüfung wurde von einer außerplanmäßig dafür bei FME implementierten Software unterstützt, um sowohl zusätzliche Merkmale effizient zu erheben als auch die Daten hinsichtlich der vorgesehenen Modellierungen zu stratifizieren. Damit wurden die Daten für Modelltraining und Auswertung vorbereitet.

Gleichzeitig wurden automatisierte Prozesse implementiert und BRAINOMIX (Oxford, United Kingdom) als wissenschaftlichen Partner ohne Vergütung gewonnen. Mit dem Anbinden der BRAINOMIX Software war es möglich, zusätzliche bildmorphologische Parameter aus den Datensätzen automatisch – statt wie zuvor geplant manuell – zu extrahieren. Hierzu zählen beispielsweise der sogenannte Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) mit welchem Infarktfrühzeichen quantifiziert werden und das Infarktvolumen aus den nicht-kontrastmittelverstärkten CCT-Bildern sowie der sogenannte Collateral Score aus den uns vorliegenden CT-Angiografien mit welchem das Ausmaß der Blutversorgung des ischämischen Hirnareal über Kollateralen graduiert wird.

Mit diesen Maßnahmen wurden bereits die Modellierungsziele geschärft, so dass in der sich an die Datensammlung anschließenden Implementierungsphase geringstmögliche Verzögerungen entstanden. Als weitere Maßnahme zur Vorbeugung weiterer Verzögerungen diente die Unterteilung des Datensatzes in Segmente, die sich bereits vor der vollständigen Sammlung prototypisch nutzen lassen, um den Modellierungsansatz praktisch zu erproben. Es wurden kleinere Datensätze bekannter und hoher Qualität hierfür verwendet.

Im zweiten Quartal 2022 wurde begonnen die Parameter für die Auswertung der Daten über die von BRAINOMIX zur Verfügung gestellte Software zu testen sowie die zusätzlichen bildmorphologischen Parameter aus den Datensätzen semiautomatisch (statt wie zuvor geplant ausschließlich manuell) zu extrahieren.

Summarisch konnten Segmentierungsmodelle trainiert werden, die mit guten Ergebnissen Gehirnvolumen und Ventrikel identifizieren können. Die Modelle für die Vorhersage derentsprechend dem unabhängigen Rating – korrekten Therapieentscheidung (d.h. entweder „DHC was necessary and conducted“ oder „Conservative therapy was adequate and DHC was not conducted“) entsprachen mit durchschnittlicher AUROC von unter 0,70 (maximal 0,79) nicht den Erwartungen zu Projektbeginn. Allerdings konnte die erklärbare Komponente Hinweise liefern, welche klinischen Daten besonders hilfreich für die Vorhersage waren.

#### 1.4. Diskussion

Die COVID-19-Pandemielage führte zu einer weitreichenden Verzögerung wesentlicher Erkenntnisse aus der Frühphase der Datensammlung, die zu zahlreichen Anpassungen und Umplanungen führte, die zuletzt den geplanten Beginn der Datenanalyse unmöglich machte und damit die KI-basierte Modellierung sowohl in den erreichbaren Zielen wie auch auf der Zeitachse massiv betraf. Um nach den vielen Verzögerungen im Projektablauf die Analyseziele in der Projektlaufzeit erreichen zu können, wurde daher BRAINOMIX als Partner gewonnen. Mit dem Einsatz der BRAINOMIX -Software ist es möglich, zusätzliche bildmorphologische Parameter aus den Datensätzen automatisch (statt wie zuvor geplant manuell) zu extrahieren. Zudem wurden bei den Modellierungsarbeiten von FME - soweit möglich - Netzwerkarchitekturen verwendet, die eine „erklärbare“ Vorhersage leisten, in dem Sinne, dass aus dem Ergebnis des Modells auch abgelesen werden kann, welche der klinischen Daten, welche BRAINOMIX-Parameter, oder welche der Bildbereiche einen Beitrag zur Vorhersage leisteten.

Die Leistung der Modelle für die Vorhersage einer geeigneten Therapie blieb hinter den Erwartungen zurück. Dennoch kann konstatiert werden, dass die grundsätzliche Machbarkeit schon mit den erreichten Ergebnissen belegt werden kann, denn die Modelle entscheiden besser als Zufall. Es kann erwartet werden, dass ein umfangreicherer und semantisch reicherer Datensatz (mit mehr klinischen Parametern und Verlaufsaufnahmen der Neuroradiologie vor Therapiebeginn) deutlich bessere Ergebnisse liefern könnte.

## 2. Beteiligte Projektpartner

Table 1: Beteiligte Projektpartner

<b>Konsortialführung</b>		
Universitätsklinikum Tübingen (UKT), Klinik für Neurologie	Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen	Prof. Dr. med. Sven Poli, sven.poli@uni-tuebingen.de
<b>Konsortialpartner</b>		
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., Fraunhofer MEVIS (FME)	Am Fallturm 1, 28359 Bremen	Prof. Dr.-Ing. Markus Wenzel, markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de
<b>Weitere Projektpartner</b>		
BRAINOMIX Limited	First Floor, Seacourt Tower, West Way, Oxford OX2 0JJ, UK	Dr. George Harston, gharston@brainomix.com
<b>Primäre Studienzentren</b>		
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neuroradiologie	Campus Charité Mitte, Charité Platz 1, 10117 Berlin	Prof. Dr. med. Michael Scheel, michael.scheel@charite.de
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neuroradiologische Diagnostik und Intervention	Martinistr. 52, 20246 Hamburg	Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Flottmann, f.flottmann@uke.de
Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Neurologie	Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg	Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Wick, neurologie@med.uni-heidelberg.de
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Neuroradiologie	Feodor-Lynen-Str. 17, 81377 München	Dr. med. Robert Forbig, robert.forbrig@med.uni-muenchen.de
<b>Zusätzliche Studienzentren</b>		
Universitätsklinikum Bonn, Neurologische Klinik	Venusberg-Campus 1, Gebäude 80, 53127 Bonn	Prof. Dr. med. Gabor Petzold, gabor.petzold@ukbonn.de
Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie	Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf	Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Dr. h.c. Sven G. Meuth, sven.meuth@uni-duesseldorf.de
Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie	Carl-Neuberg Str. 1, 30625 Hannover	Prof. Dr. med. Karin Weissenborn, Weissenborn.Karin@mh-hannover.de

Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie	Liebigstraße 20, 04103 Leipzig	Prof. Dr. med. Dominik Michalski, Dominik.Michalski@medizin.uni-leipzig.de
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neurologische Klinik und Poliklinik	Ismaninger Str. 22, 81675 München	Priv.-Doz. Dr. med. Silke Wunderlich, silke.wunderlich@tum.de
Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie	Albert-Schweitzer- Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster	Prof. Dr. med. Jens Minnerup, minnerup@uni-muenster.de
Universitätsklinikum Regensburg, Zentrum für Vaskuläre Neurologie	Universitätsstr.84, 93053 Regensburg	Prof. Dr. med. Felix Schlachetzki, Felix.Schlachetzki@klinik.uni-regensburg.de
Katharinenhospital, Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart, Neurologische Klinik	Kriegsbergstraße 60, 70174 Stuttgart	Prof. Dr. med. Hansjörg Bänzner, h.baezner@klinikum-stuttgart.de
Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie	Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm	Priv.-Doz. Dr. med. Katharina Althaus, katharina.althaus@uni-ulm.de
St. John's Hospital Wien, Klinik für Neurologie	Johannes von Gott Platz 1, 1020 Wien, Österreich	Univ.-Prof. MUDr. Marek Sykora, mareksykora@icloud.com
Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Neurologie	Josef-Schneider- Straße 2, 97080 Würzburg	Univ.-Prof. Dr. med. Karl Georg Häußler, haeusler_k@ukw.de

### 3. Projektziele

APICES sollte die Machbarkeit und Integrationsfähigkeit eines KI-Algorithmus in der klinischen Versorgung von malignen Hirnödemen beurteilen helfen. Zu diesem Zweck sollte basierend auf retrospektiven Daten in einer klinischen Validierungsstudie geprüft werden, ob die Zuhilfenahme verschiedener Modellierungsansätze klinischen Expert:innen hilft, sicherer die vielversprechendste Therapieform auszuwählen.

Der generelle Projekthintergrund ist die klinische Situation in der Notfallversorgung von Hirnödemen, wo unter Zeitdruck und teils unvollständiger Kenntnis der klinischen Daten teils bildbasiert, neuroradiologisch, teils klinisch-neurologisch entschieden werden soll, ob eine Dekompression oder eine konservative Therapie ohne Schädelöffnung eher verspricht, den geringstmöglichen bleibenden Schaden zu ermöglichen.

In einer solchen Situation ist die schnelle Beurteilung eines möglicherweise komplexen Falls notwendig, unter Einbeziehung einer Verlaufsbeurteilung der Bilddaten, was bekanntlich zu teils subjektiven Einschätzungen führen kann.

Auf dieser Bestandsaufnahme aufbauend wurden folgende Hypothesen formuliert.

### 3.1. Projektziele 1: Forschungsfrage und Arbeitshypothesen

- Die bild- und datenbasierte computerassistierte frühzeitige Risikoabschätzung hinsichtlich Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Infarkt im Stromgebiet der Arteria cerebri media (im Folgenden Mediainfarkt) und Reperfusionstherapie (Thrombektomie oder Lyse) gibt wegweisende Informationen für die weitere Therapie, d.h. dekompressive Hemikraniektomie (operativ) vs. konservativ).
- Die computerassistierte Auswertung wird verbessert, wenn bekannte Prädiktoren in die Auswertung miteinbezogen werden.

### 3.2. Projektziele 2: Kurzfristige Ziele:

- Es wird nachgewiesen, dass der Einsatz trainierbarer Algorithmen hinsichtlich Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt und Reperfusionstherapie eine frühzeitige und optimierte Entscheidung hinsichtlich konservativer oder operativer Therapie ermöglicht.
- Explainability: Es werden Lernalgorithmen entwickelt und eingesetzt, die Visualisierungen zur Kontrolle der Einflussfaktoren der Ergebnisse erlauben, der Fehlerminimierung dienen und Hinweise auf das Vorhandensein weiterer Prädiktoren geben können.

### 3.3. Mittel- und langfristige Ziele:

- Die entwickelte Software wird als Cloud-Lösung flächendeckend zur Optimierung der Behandlung bei akutem Mediainfarkt eingesetzt und durch Nutzen von Feedback weiter verbessert.
- Der entwickelte Algorithmus findet bei verwandten Themenfeldern (anderen intrakraniellen raumfordernden Prozessen, z.B. Blutungen, Tumoren) Anwendung.

## 4. Projektdurchführung

### 4.1. Vorgehen

Im Projekt APICES ist es das Ziel, die Versorgung von malignen Hirninfarktschwellungen nach einem subtotalen bis totalen Infarkt im Stromgebiet der Arteria cerebri media zu verbessern, indem diese frühzeitig erkannt werden und ein entsprechender Eingriff vorgeschlagen werden kann. Nach Literaturlage gibt es bislang keine bildbasierten oder klinischen Parameter, die den Erfolg einer entweder konservativen oder invasiv-operativen Therapie zuverlässig vorhersagen.

APICES trat an, mit einer multizentrischen Datensammlung Evidenz zu generieren, die die gewählte Intervention dem erreichten Therapieerfolg (war die durchgeführte dekompressive Hemikraniektomie indiziert und wenn ja, rechtzeitig durchgeführt worden) gegenüberstellt. Retrospektiv wurden klinische Parameter und Bilddaten erhoben und manuell durch Expert:innen beurteilt, ohne den Ausgang zu kennen: Wurde die gewählte Therapie zu Recht getroffen, oder hätte ein anderer Weg eingeschlagen werden müssen?

Mit dieser Datenbasis wurden und werden verschiedene Machine-Learning-Modelle trainiert. Diese versuchen, Assoziationen zwischen verschiedenen Daten-Eingaben und den Therapieoptionen zu finden. Einerseits werden dabei lediglich die klinischen Daten betrachtet, die Bilddaten jedoch außen vor gelassen. Andererseits werden komplexer werdende Datensätze aus Baseline-Aufnahmen und klinischen Daten betrachtet, und zuletzt der umfangreichste Datensatz, der sowohl alle klinischen Daten als auch alle Bilder bis zum letzten Bild vor der Therapieentscheidung in die Vorhersage einbezieht.

Um die zugelieferten Daten für eine solche Modellierung vorzubereiten, wurden einerseits auf Seiten des UKT eCRF (sogenannte electronic Case Report Forms, elektronische Fallberichtsformulare) entwickelt und durch FME implementiert, die interaktiv in einem Ergebnisbericht

Online-Formular ausgefüllt werden konnten. Dies umfasste klinisch-neurologische Fragebögen, radiologische Fragebögen und Fragebögen für die Arbitrierung von Fällen mit Widersprüchen zwischen neurologischer und radiologischer Beurteilung. Die in den Fragebögen enthaltenen Fragen wurden entsprechend einer Delphi-Befragung in der Expert:innengruppe der partizipierenden erarbeitet. Eine erste Abstimmung erfolgte im Rahmen des Kick-off Meeting am 03/04/2019 in Bremen, im Weiteren (inklusive der für die Projektdurchführbarkeit erforderliche Fragenreduktion) wurde online konferiert und konsentiert.

Die Bilddaten wurden davon unabhängig durch eine Software eingesammelt, bei der alle klinischen Standorte eine lokale Software installieren mussten, die die Daten anonymisiert und mit Markierungen versieht, ob es sich um eine Baseline- oder Follow-Up-Aufnahme handelt. Diese Software sorgte dann auch für den Upload auf einen zentralen Server bei FME. Die Bilddatensätze wurden durch zwei unabhängige Rater:innen hinsichtlich des Outcomes der malignen Infarktschwellung bewertet. Der Outcome konnte 5 Ausprägungen annehmen: „DHC was conducted sufficiently early“, „DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)“, „DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)“, „Conservative therapy was adequate“, „DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)“. Im Falle einer diskrepanten Einschätzung urteilte ein Dritter Rater. Die unabhängigen Rater:innen mussten den Facharztstandard Radiologie/Neuroradiologie aufweisen. Das lokale Rating an den besteuernden Studienzentren wurde durch nicht an der klinischen Versorgung der retrospektiv eingeschlossenen Patient:innen beteiligten Ärzt:innen vorgenommen. Das nachgeschaltete zentrale Rating bei FME und bei Diskrepanz zusätzlich am UKT wurde durch per se nicht an der klinischen Versorgung der retrospektiv eingeschlossenen Patient:innen beteiligten Ärzt:innen durchgeführt.

Auf einem Teil der Bilddaten erzeugten MTRA und eine Radiologin bei FME die Expert:innen-Konturierungen verschiedener anatomischer Strukturen und Landmarken. Für diese Konturierungen trainierte FME mehrere Deep-Learning-Modelle, um sie automatisch für ungesehene Fälle vorzubereiten und damit die Arbeit der MTRA zu verkürzen. In diesem Sinne entstand in APICES erstmals der sogenannte „Training Loop“, in dem basierend auf wenigen Expert:innen-Konturen ein erstes Modell trainiert wurde, das dann die Basis für weitere automatisch erzeugte und von Expert:innen nachkorrigierte Konturen dient und zu einer Beschleunigung des Konturierens und Trainings beiträgt. Diese Lösung wurde wegen des Erfolgs inzwischen bei FME mit Beiträgen vieler weiterer Projekte in eine ausgereifte Lösung weiterentwickelt.

Die Konturierung zerebraler Strukturen („Center line“, „Septum pellucidum displacement“, „Third ventricle displacement“, „Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle“, „Anterior horn width of contralateral lateral ventricle“) erfolgte durch darin geschulte MTRAs am FME mit Validierung durch Fachärzt:innen für Radiologie/Neuroradiologie (siehe Anhang 11 - Liste Analyseparameter). Die Parameter: ASPECTS, Chronic damage, Infarct volume, Collateral Score, Blood volume, CSF volume, Anatomical Distortion, Net Water Uptake wurden automatisiert mittels der von Brainomix Oxford bereitgestellten Analysesoftware bestimmt (siehe Anhang 11 - Liste Analyseparameter). Die Analysesoftware von Brainomix ist ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt welches weltweit in der klinischen Routineversorgung von Schlaganfallpatient:innen eingesetzt wird. Die Validität der automatischen Analyse von ASPECTS, Infarct volume, Brain volume wurde zusätzlich stichprobenartig an 714 kranialen CTs von 220 Patient:innen geprüft.

#### 4.2. Erfahrungen zur Implementierung

Der Prozess der Bilddaten-Sammlung verlief erheblich langsamer als zu Projektbeginn erwartet und im Projektplan vorgesehen. Einen wichtigen Einfluss hatte hier die COVID-

Pandemie, jedoch wurde die Sammlung vor allem durch Datenschutz-Anforderungen, Ethikvoten, technische Inkompatibilitäten, nicht generalisierbare Einschlusskriterien (hier vor allem die geringe Anzahl von Follow-up cCT an manchen Zentren) und lokale System-Probleme in den sehr verschiedenen Krankenhaus-IT-Systemen massiv beeinträchtigt. Praktisch stand häufig wenigen verfügbaren Daten in einzelnen Häusern ein wochen- bis monatelanger Prozess der Installation, Anonymisierung, Übertragung, Prüfung etc. gegenüber, wo immer wieder Einzellösungen für spezielle Konstellationen implementiert und ausgeliefert werden mussten.

In der Folge konnten die teilnehmenden Zentren die Masse an Bewertung aller Bilder weder personell noch im gegebenen Zeitrahmen leisten. Aus diesem Grund wurde der Fragebogen reduziert (Amendment vom 23.06.2020), und es erfolgte eine Fokussierung auf die klinischen Daten und eine semi-automatische statt einer manuellen Auswertung, welche zentral durch das Studienteam des UKT unter Zuhilfenahme der Brainomix Software (z.B. Progredienz des Infarkt Volumens, ASPECTS etc.) erfolgte.

Es war das Ziel, keine Erkenntnisse zu verlieren durch den Wechsel auf semi-automatische statt manueller Auswertung. Die Nutzung der Brainomix Software und dadurch das automatisierte Auffüllen bildbasierter Parameter ermöglichte uns den reduzierten Umfang der in den neuroradiologisch-neurologischen eCRF erhobenen Daten zu kompensieren und nahe am ursprünglichen Projektplan bleiben zu können.

Eine Einschränkung des Erkenntnisgewinns kann in der Ausweitung der Einschlusskriterien hinsichtlich der neuroradiologischen Bildgebung liegen, wo nicht mehr die ursprünglich geplante Anzahl an Folgeuntersuchungen (ursprünglich drei: eine bei Aufnahme und zwei Folgeuntersuchungen) sondern nun mehr nur noch mindestens zwei gefordert werden, da an vielen Zentren nur Scans an zwei Zeitpunkten erfolgten.

Der nach Behebung der technischen Probleme und Anpassung der Einschlusskriterien und eCRF vorliegende Datensatz wies weiterhin zahlreiche Inkonsistenzen auf, wie zum Beispiel unplausible Zeitabstände oder Einträge, unvollständige radiologische Aufnahmen mit ungeeigneten Protokollen, unpassende manuelle Markierungen und Zuordnungen etc. Bis in die letzten Projektwochen hinein wurden durch Reviews durch Expert:innen bei FME und am UKT sowie semi-automatische Auswertungen die Bild- und Nichtbilddaten homogenisiert, so dass erst zuletzt eine konsistente Datenlage erreicht werden konnte, in der zwar noch einige Fälle ausgeschlossen werden mussten, jedoch eine verlässliche Basis für die abschließenden Experimente erzeugt wurde.

Für die abschließenden Experimente ergeben sich die folgenden Fallzahlen für die Durchführung zunächst dreier Experimente.

- 587 Fälle, in denen zwei Aufnahmen vor Therapieentscheidung gemacht wurden
- 372 Fälle mit drei Aufnahmen vor Therapieentscheidung
- 370 Fälle mit vier oder mehr Aufnahmen vor Therapieentscheidung

Die übrigen 128 der insgesamt 1.457 Fälle haben lediglich eine einzige Aufnahme vor Therapieentscheidung. Der Datensatz wurden aufgeteilt in einen Trainingsdatensatz, einen Validierungsdatensatz und einen Testdatensatz mit 1.238, 146 und 73 Fällen. Pro Zentrum wurden jeweils zufällig 85% der Fälle den Trainingsdaten, 5% den Validierungsdaten und 10% den Testdaten zugeordnet.

Im Sinne der Projektziele wurden die folgenden drei Experimente durchgeführt:

- Vorhersage der geeigneten Therapie allein aus den klinischen Parametern;
- Vorhersage der geeigneten Therapie allein aus den radiologischen Aufnahmen;
- Vorhersage aus einem kombinierten Datenraum aus klinischen Parametern und radiologischen Aufnahmen.

Mit diesen Experimenten sollte vor allem etabliert werden, ob die radiologischen Aufnahmen einen entscheidenden Einfluss auf die Therapiewahl haben oder haben sollten, so dass in der Folge diagnostisch bedeutende Vorgaben erarbeitet werden können.

Die oben angeführten kurzfristigen Ziele wurden nach den notwendigen Arbeitsplanänderung weiterverfolgt, jedoch ergeben sich aus dem limitierten Datensatz vermutlich Einschränkungen hinsichtlich der prädiktiven Qualität der Modellierung und damit einhergehend auch auf die Schlüssigkeit von „Erklärungen“, also zum Beispiel Visualisierungen wichtiger Bildbereiche oder klinischer Parameter. Insbesondere die Arbeitsziele hinsichtlich der Hypothesengenerierung (Ziel 2) können hier betroffen sein.

Auf die Ergebnisse wird im Detail im nachfolgenden Abschnitt „Ergebnisse“ eingegangen. Durch die erheblich aufwändigere Datenerhebung und Datenreinigung blieb im Projektverlauf nicht ausreichend Zeit, sich mit dem finalen Datensatz aus der Perspektive der Data Science zu befassen. Es ist jedoch bereits sichtbar, dass die Ergebnisse der gesamten Projekt-Studie von der Heterogenität und Vereinfachung der Einschlusskriterien gegenüber der ursprünglichen Planung abhängen. Durch die umgewidmeten Aufwände und Projektarbeitszeit fehlten vor allem bei FME Personal und Zeit, die geplanten Deep-Learning-Experimente breit und umfänglich durchzuführen. Andererseits kann bei FME auf eine reife Plattform zur Durchführung derartiger Experimente zurückgegriffen werden, so dass auch nach dem Projekt weitere Forschung auf diesem Datensatz durchgeführt werden wird.

Insbesondere nicht ausreichend bearbeitet werden konnte die Gegenüberstellung von Grey-Box- und Black-Box-Modellen und die Erarbeitung von Hypothesen für bildbasierte klinische Marker, jedoch wurde mit der oben aufgezeigten Konstruktion der Experimente eine Auswahl implementiert, die zumindest vorläufige Ergebnisse erzeugt. Durch die Differenzierung zwischen Modellen, die auf klinischen Parametern bzw. Bilddaten allein trainiert wurden, lassen sich Schlüsse auf die differenziellen Beiträge der Datenquellen ziehen. Details hierzu siehe in der Ergebnisdarstellung und -diskussion.

*Tabelle 2: Übersicht Meilensteine*

Nr.	Meilenstein	Verantwortlich	Initiales Soll	Finalisiert
1	Bei Konsortialprojekten: Weiterleitungsvertrag geschlossen	UKT	Q2 2019	Q2 2020
2	Rekrutierung beteiligter Leistungserbringer/Partner abgeschlossen; Kick-off Meeting	UKT	Q2 2019	Q2 2020
3	Datenschutzkonzept liegt vor	UKT, FME	Q2 2019	Q2 2020
4	Studienprotokoll erstellt	UKT, FME	Q2 2019	Q2 2020
5	Positive Ethikvoten liegen vor	UKT, Studienzentren	Q3 2019	Q4 2019
6	Vorbereitungsphase abgeschlossen	UKT, FME, Studienzentren	Q3 2019	Q4 2019
7	Je 10 vollständige exemplarische Studiendatensätze (z.B. 5 kritisch, 5 Kontrolle) bereitgestellt (alle Vertragspartner)	UKT, Studienzentren	Q3 2019	Q4 2020

8	Erste Version der Datenplattform bereit und pro Vertragspartner je 100 vollständige Studiendatensätze bereitgestellt; Beginn der Annotationen	UKT, Studienzentren	Q4 2019	Q3 2021
9	Abschluss der Patient:innenselektion kritische Daten in jedem Zentrum und Meldung des verfügbaren Datensatzes an FME	UKT, Studienzentren	Q4 2019	Q1 2022
10	Sichtung des Datensatzes und Definition der erforderlichen Anzahl an gematchten Kontrolldaten; Meldung an alle Zentren	UKT, FME	Q4 2019	Q4 2022
11	Abschluss Patient:innenselektion Kontrolldaten in jedem Zentrum	UKT, Studienzentren	Q1 2020	Q4 2022
12	Datenplattform final und alle zugesagten vollständigen Studiendatensätze bereitgestellt (alle Vertragspartner)	UKT, Studienzentren, FME	Q1 2020	Q4 2022
13	Alle Datensätze zentral vorhanden und 100 erste Fälle exemplarisch mit Annotations-Applikation kuratiert	UKT, FME	Q1 2020	Q4 2022
14	Definition Trainingsdatensatz und Testdatensatz	UKT, FME	Q3 2020	Q4 2022
15	Kuratierte Daten (Sekundärdaten) stehen vollständig und zentral zur Verfügung	FME	Q2 2021	Q4 2022
16	Beginn Black-Box Modell-Entwicklung	FME	Q2 2021	Q4 2022
17	Ende Black-Box Modell-Entwicklung und Beginn prospektiver klinischer Erprobung	FME	Q2 2021	Q3 2023 bzw. nach Projektende
18	Beginn der Entwicklung Interpretierbarer Modelle	UKT, FME	Q3 2021	Q3 2023
19	Ende der Entwicklung Interpretierbarer Modelle und Beginn prospektiver klinischer Erprobung	UKT, FME	Q2 2021	Q3 2023 bzw. nach Projektende
20	Voraussetzungen für klinische Studien erfüllt	UKT, FME	Q4 2021	Q3 2023 mit Fortsetzung nach

				Projekt- ende
21	1. Studie: Auslesung aller Datensätze mit Unterstützung des Algorithmus	UKT, FME	Q4 2021	Fortsetzun g nach Projekt- ende
22	2. Studie: Interactive CADx	UKT, FME	Q1 2022	Fortsetzun g nach Projekt- ende
23	3. Studie: Vollautomatische Auswertung durch Computer mit erklärenden Komponenten	UKT, FME	Q1 2022	Fortsetzun g nach Projekt- ende
24	Studienauswertung	UKT, FME	Q1 2022	Fortsetzun g nach Projekt- ende

Abweichungen von diesem ursprünglichen Arbeitsplan wurden in den Zwischenberichten dokumentiert. Insbesondere durch die COVID-Pandemie verschoben sich alle Meilensteine ab ca. Mitte 2020 um zunächst 3-6, schließlich kumuliert auf um bis zu 12 Monate.

## 5. Methodik

### 5.1. Studiendesign

Es handelt sich bei APICES nicht um ein Projekt, das eine Versorgungsform an einer Studienpopulation erprobt, sondern um ein Forschungsprojekt zur Etablierung der technischen Machbarkeit einer KI-unterstützten Früherkennung und Therapie-Entscheidungsunterstützung basierend auf einem umfangreichen retrospektiv selektionierten klinischen und bildgebenden Datensatz. Die Parameter zur Prädiktion der malignen Hirnschwellung bei (sub-)totalem Mediainfarkt wurden vor Projektstart und erneut vor Amendment 1.3 des Studienprotokolls und CRFs per systematischer Literaturrecherche in den PubMed, EMBASE und Cochrane Datenbanken identifiziert (siehe Anhang 9 – Systematische Literaturrecherche). Die identifizierten Prädiktoren wurden vor Projektstart in einem Gruppen-Delphi-Verfahren im Rahmen eines am Fraunhofer MEVIS im April 2019 in Bremen stattgehabten Workshops selektioniert. Dabei wurde die Relevanz der Prädiktoren hinsichtlich der Studienpopulation (Patient:innen mit (sub-)totalem Mediainfarkt) und Outcome (Infarktschwellung und dekompressive Hemikraniektomie) als auch der Verfügbarkeit der Daten in den jeweiligen radiologischen bzw. Patient:inneninformationssystemen sowie bei bildgebenden Prädiktoren zusätzlich die Praktikabilität einer Neubeurteilung vorhandenen Bildmaterials bewertet (Feasibility), wobei – entsprechend der Einschätzung der am Delphi-Prozess beteiligten Expert:innen – auch Prädiktoren, welche in lediglich einer Publikation genannt waren, konsideriert wurden. Aus der erneuten Literaturrecherche Ende November 2020, vor Amendment 1.3 des

Studienprotokolls, ergab sich keine Erfordernis zur Erweiterung der Prädiktoren-Liste, so dass auf ein erneutes Delphi-Verfahren verzichtet wurde (siehe Anhang 10 – Delphi-Prozess).

## 5.2. Zielpopulation

Da es sich um eine retrospektive Analyse von Bestandsdaten handelt, wurde nicht randomisiert. Die Zielpopulation ergab sich im Verlauf des Projekts aus den Kompromissen zwischen Erreichbarkeit einer ausreichenden Fallzahl und der Möglichkeit der zuliefernden Partnerinstitutionen, die Daten mit noch akzeptablem Aufwand zusammenstellen, anonymisieren und zuliefern zu können.

Aufgrund der Seltenheit geeigneter Patient:innenfälle bei gleichzeitig für Maschinenlernen erforderlichen hohen Fallzahlen mussten wir einen ausreichend langen Zeitraum für die retrospektive Datensammlung wählen. Trotz der Gefahr der therapeutischen Heterogenität wurde die Implementierung eines hinsichtlich unserer Studie aussagekräftigen elektronischen Patienteninformationssystems am jeweiligen Studienzentrum als Startpunkt gewählt

Zunächst wurden Patient:innenfälle über die elektronischen Patienteninformationssysteme an den jeweiligen Studienzentren identifiziert. Das Screening erfolgte dabei wie folgt über Kombinationen aus ICD-10 Code und OPS-Code bzw. Tod bzw. Beatmung bzw. Anzahl kranialer CT: "Diagnose I63.0-I63.9 und OPS 5-01", "Diagnose I63.0-I63.9 und verstorben", "Diagnose I63.0-I63.9 und Beatmung" und "Diagnose I63.0-I63.9 und  $\geq 3$  NCCT (OPS 3-200)". Im Anschluss wurden Duplikate eliminiert und die Patient:innenfälle individuell geprüft.

## 5.3. Einschlusskriterien

- Patient:innenalter  $\geq 18$  Jahre
- Unilateraler mindestens subtotaler Mediainfarkt definiert als finales Infarktvolumen  $>2/3$  des Versorgungsgebietes der Arteria cerebri media, zu bestimmen auf einer nicht-contrastmittelverstärkten CCT  $\pm$  Einbezug des Stromgebietes der ipsilateralen Arteria cerebri anterior und im Falle eines sog. embryonalen Versorgungstyps  $\pm$  Einbezug des Stromgebietes der Arteria cerebri posterior.
- Erste verfügbare kraniale Bildgebung bestehend aus mindestens einer nicht-contrastmittelverstärkten CCT innerhalb maximal 24 Stunden seit Symptombeginn bzw. seit „zuletzt gesund gesehen“ im Falle eines unbekanntem Symptombeginns
- Mindestens eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mindestens aus einer nicht-contrastmittelverstärkten CCT) welche die maximale Infarktschwellung zeigt (im Folgenden MAX-FU genannt). Wenn bei hemikraniektomierten Patient:innen die erste verfügbare kraniale Bildgebung der präoperativen Bildgebung entspricht, dann wird diese MAX-FU genannt und die weitere geforderte kraniale Bildgebung kann postoperativ erfolgt sein.
- Verfügbarer klinischer Datensatz (siehe Case Report Form v1.3 im Anhang)

## 5.4. Ausschlusskriterien

- In MAX-FU sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die  $>30\%$  des Infarktvolumens einnehmen (sog. PH2), oder raumfordernde außerhalb des Infarktes gelegene intrakranielle Blutungen
- Gleichzeitige akute Gefäßverschlüsse, Ischämien oder Infarkte in der kontralateralen Hemisphäre, infratentoriell oder im Stromgebiet der Arteria cerebri posterior sofern ipsilateral kein embryonaler Versorgungstyp

## 5.5. Fallzahlberechnung

Insgesamt sollten im APICES-Projekt mindestens 1.500 vollständig anonymisierte Datensätze ausgewertet werden. Jedes der am APICES Projekt beteiligten Studienzentren sollte bis zu 300 Datensätze beisteuern. Für KI-gestütztes Lernen sind grundsätzlich die höchstmögliche Anzahl an Datensätzen günstig. Die im APICES-Projekt avisierten 1.500 Datensätzen stellten somit einen Kompromiss zwischen Verfügbarkeit und somit Machbarkeit auf der einen Seite und Qualität des Modelltrainings auf der anderen Seite dar.

Dabei musste die optimistische Annahme gemacht werden, dass die Zentren in sich konstanten Protokollen und Standard Operating Procedures für die Anamnese, Bildgebung und Behandlung folgten, so dass keine zu große Variabilität durch die Zusammenstellung des multizentrischen Datensatzes entsteht. Erwartbare und zu Projektbeginn ebenfalls optimistisch beurteilte Variabilität hinsichtlich der verschiedenen CT-Scanner und Abweichungen in der Dokumentation des klinischen Verlaufs betraf die Anzahl von CT-Scans, den Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik und das damit verbundene Risiko, dass Erstaufnahme in ein anderes Haus erfolgte und damit verbundene Lücken in der klinischen Dokumentation. Die daraus zu erwartende Heterogenität der Rohdaten wurde als Risiko benannt und verfolgt.

## 5.6. Modellierung

Das Projekt zielte darauf ab, mit verschiedenen Maschine-Learning-Methoden, wie sie zur Zeit des Projektantrags verfügbar und diskutiert wurden, klinisch einsetzbare Vorhersagesysteme zu trainieren, die potenziell in der Versorgung eingesetzt werden können, um bei der Diagnostik und Therapieentscheidung zu helfen.

Die vielversprechendsten Methoden stammten aus dem Katalog der sogenannten CNN, die aus Millionen von Trainings-Bildbeispielen Korrelationen zu einer Vielzahl von Zielfunktionen lernen können. Am prominentesten waren Klassifikationsnetzwerke, die Bilder in verschiedene Zielklassen einteilen können, und Segmentierungs- bzw. Detektionsnetzwerke, die Strukturen in Bildern finden können.

In der Welt der Nicht-Bilddaten (tabellarische Daten) herrschten und herrschen statistische Klassifikatoren wie zum Beispiel der Random Forest vor.

Im Unterschied zu klassischen Methoden wie zum Beispiel dem Random Forest ist es bei Klassifikations-, Detektions- und Segmentierungsnetzwerken erheblich aufwändiger, eine Erklärung oder Einsicht in die Gründe für die Ergebnisse zu erlangen. Mit Explainability wird die Eigenschaft bezeichnet, dass bestimmte Aspekte der Gründe visualisiert oder anders plausibilisiert werden können. So spricht man von Black-Box-Modellen, wenn keine Maßnahmen zur Introspektion und Erklärung getroffen werden, und White-Box-Modellen, wenn Entscheidungsgründe nachvollziehbar sind. Zum Beispiel liefert ein Random-Forest-Modell Wichtigkeitsmaße für alle berücksichtigten Datenmerkmale und wird damit eher den White-Box-Modellen zugerechnet.

Im Gegensatz dazu zählt man in der Regel tiefe Neuronale Netze, zu denen auch CNN gehören, zu den Black-Box-Modellen.

APICES setzt an, durch verschiedene Modellierungen aus den Bereichen klassischen Machine Learnings und Deep Learnings zu erhellen, welcher Ansatz mit welchen Kompromissen einher geht. Kurz zusammengefasst ist die Frage: Muss durch die Modellierung als White Box ein so großer Kompromiss in der Vorhersagegenauigkeit eingegangen werden, dass schon dadurch eine geringere Nachvollziehbarkeit gerechtfertigt werden kann? Eine Nebenfrage ist dann, ob Explainability-Methoden unter Inkaufnahme geringer Genauigkeitseinbußen einen Mittelweg darstellen könnten.

Zur Erhellung dieser Fragestellungen plante APICES mehrere Experimente, in denen Human-Reader-Performance und die verschiedenen Modellarten miteinander verglichen werden können.

Technisch liegen allen Modellierungsmethoden mehrere Programmier-Bibliotheken zugrunde, die zu einem großen Teil frei verfügbar sind, jedoch bei FME in einem teils proprietären Framework zusammengefasst wurden. Im Überblick setzt sich dieses Framework im Wesentlichen aus den folgenden Komponenten zusammen:

- Python-Bibliotheken für Deep Learning und Machine Learning  
Tensorflow, Keras und Pytorch nutzen die FME Graphics Processing Units (GPU). Scikit-Learn wurde für die Machine-Learning-Experimente auf den klinischen Daten verwendet, besonders AutoSKLearn, eine automatisierte Komponente, die anhand einiger Rahmenvorgaben nach dem besten Machine-Learning-Modell und seiner optimalen Parametrisierung sucht. Diese Komponenten sind Open Source Software.
- Infrastruktur-Bibliotheken zur Abarbeitung von Machine-Learning-Trainings  
Das FME-GPU-Cluster wird auf Basis von freien HashiCorp-Tools betrieben, darunter Consul, Nomad und andere, die für ein Job Scheduling und Lastverteilung sorgen. Diese Komponenten sind Open Source Software.
- MeVisLab  
Bei FME wird für Bildanalyse und -Visualisierung seit Jahrzehnten eine Plattform gepflegt, die eine mehrschichtige Anwendungsentwicklung für medizinische Bilddaten erlaubt. Diese Software ist teilweise frei erhältlich, aber nicht Open Source. Community-Komponenten werden in einem freien Open-Source-Repository gepflegt. Im Projekt wird MeVisLab eingesetzt, um die Bilddaten für die Deep-Learning-Trainings an die GPU-Cluster-Jobs zu senden. Eine MeVisLab-basierte Vorverarbeitung der Bilddaten sorgt für homogenisierte Kontraste und geeignete Skalierung, aber auch für die Zusammensetzung der Trainings-Batches und ggf. Data Augmentation.
- RedLeaf  
Das FME-entwickelte „Remote Deep Learning Framework“ RedLeaf kapselt und abstrahiert die eigentlichen Deep-Learning-Modelle, so dass sie auf einfache Weise lediglich durch Konfigurationsdateien auf dem FME-GPU-Cluster ausgeführt werden können. Die Konfigurationsdateien erlauben eine schnelle Anpassung von Modellparametern und verschiedenen Einstellungen, die das Training selbst betreffen, wie zum Beispiel die Batch-Größe, den Optimierer, Validierungsintervalle und vieles mehr.
- SATORI  
Basierend auf MeVisLab hat FME in den vergangenen Jahren die Web-Applikations-Plattform SATORI entwickelt, mit der sich Lösungen für verschiedene Deployment-Szenarien entwickeln lassen. In APICES basiert das Anonymisierungs- und Daten-Upload-Tool, das an die teilnehmenden Universitätskliniken verteilt wurde, auf SATORI-Komponenten, die als Stand alone Software verteilt wurden.

FME verfügt für die Durchführung der Experimente über zwei GPU-Cluster mit 32 Customer-Grade GPUs (GTX1080 bis RTX3080) bzw. 40 A100-GPUs. Daneben sorgt ein Speichersystem für schnellen Datenzugriff.

Die Sammlung der klinischen Daten in den eCRF erfolgte auf Basis einer Fraunhofer-zentralen Installation des Open-Source-Systems „LimeSurvey“, in dem die verschiedenen Fragebögen einschließlich bedingter Verzweigungen implementiert wurden. Mit Hilfe des representational state transfer application programming interface (REST-API) dieses Systems kann durch einen Python-Prozess auf die Formulardaten, die auf den Fraunhofer-eigenen Servern gesammelt

wurden, zugegriffen werden, um sie als JavaScript Object Notation (JSON)-Daten in einer automatisierten Weise zu verarbeiten oder als Excel-Datei herunterzuladen.

## 6. Projektergebnisse

### 6.1. Falldatensammlung

Insgesamt wurden im Projekt 1.687 Fälle von den klinischen Partnern vollständig übermittelt (Bild- und klinische Daten im eCRF). Bei der Qualitätskontrolle wurden davon insgesamt 230 Fälle ausgeschlossen, sodass der finale Datensatz 1.457 Fälle enthält. Der gesamte Zeitraum der Datensammlung erstreckt sich von 2005 bis 2022 (Charité Berlin 2015 – 2020, UK Bonn 2010 – 2020, UK Düsseldorf 2016 – 2020, UK Hamburg-Eppendorf 2010 – 2021, UK Hannover 2010 – 2022, UK Heidelberg 2006 – 2020, UK Leipzig 2012 – 2020, München LMU 2010 – 2020, München TUM 2009 – 2021, UK Münster 2018 – 2020, UK Regensburg 2006 – 2020, UK Tübingen 2005 – 2022, UK Ulm 2015 – 2022, UK Würzburg 2005 – 2020 und St. John's Hospital Wien 2007 – 2021). Im Median lagen 3 Follow-up CCT pro Datensatz vor (Interquartilbereich [IQR] 3) mit einer medianen Follow-up Dauer von 3 Tagen 20 Minuten (IQR 6 Tage 21 Stunden 19 Minuten). Eine CT-Angiografie bei Aufnahme lag bei 789 (54,1%) Datensätzen vor.

Allein diese Parameter deuten bereits auf eine sehr weite Spanne der Bildgebung hin, die sich aus der klinisch sehr heterogenen Erscheinungsform der untersuchten Schädigung erklärt. Nicht nur wurden sehr unterschiedlich viele CT-Aufnahmen erstellt, sondern auch in stark abweichenden Intervallen. Diese Heterogenität erschwert das Machine Learning hinsichtlich indikativer früher Veränderungen, die bildmorphologisch erkannt werden könnten. Gleichzeitig wichen durch die Ausweitung der Zahl einbezogener Studienzentren die verwendeten CT-Protokolle und Scanner stärker voneinander ab als erwartet. Hier kamen zum Beispiel unterschiedliche Scan-Bereiche, unterschiedliche Scanstrategien, unterschiedliche Auflösungen und Schichtabstände zum Tragen.

Auch hinsichtlich der klinischen Parameter spiegelten sich die verschiedenen Herangehensweisen der Zentren wider; die weiten Spannen zum Beispiel der Abstände zwischen den Bildgebungen und die Auswahl der Methoden scheinen stark abhängig von klinischen Anamnesen und Einschätzungen, die undokumentiert bleiben. Somit entziehen sich Teile des Datensatzes einer korrelativen Analyse. Auch hypothesengetriebene Auswertungen werden erschwert bei solcherart heterogenen und nur teils dokumentierten Abhängigkeiten und gleichzeitig pro Zentrum geringen Datenmengen.

Tabella 3: Studienzentren und Anzahl gelieferter Datensätze

Primäre Studienzentren	CCT-Datensätze	Vollständige Datensätze inkl. CCT und klinische Daten	Auswertbare vollständige Datensätze
Charité Universitätsmedizin Berlin	80	80	72
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	143	143	130
Universitätsklinikum Heidelberg	178	178	139

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München	50	50	50
UKT	162	162	153
<b>Summe primäre Studienzentren</b>	<b>613</b>	<b>613</b>	<b>544</b>
<b>Zusätzliche Studienzentren</b>	<b>CCT-Datensätze</b>	<b>Vollständige Datensätze inkl. CCT und klinische Daten</b>	<b>Auswertbare vollständige Datensätze</b>
Universitätsklinikum Bonn	118	118	72
Universitätsklinikum Düsseldorf	50	50	47
Klinikum der Medizinischen Hochschule Hannover	128	128	106
Universitätsklinikum Leipzig	71	71	70
Universitätsklinikum Münster	106	105	95
Universitätsklinikum Regensburg	30	30	19
Klinikum Stuttgart	0	0	0
Technische Universität München	211	211	178
Universitätsklinikum Ulm	47	47	30
St. John's Hospital Wien/Österreich	52	52	48
Universitätsklinikum Würzburg	262	262	248
<b>Summe zusätzliche Studienzentren</b>	<b>1075</b>	<b>1074</b>	<b>913</b>
<b>GESAMT</b>	<b>1688</b>	<b>1687</b>	<b>1457</b>

## 6.2. Deskription des Datensatzes

587 von 1.457 (40,3%) der vollständig gelieferten und auswertbaren Datensätze stammte von Patient:innen die mit einer dekompressiven Hemikraniektomie (DHC) behandelt wurden. Die mit DHC behandelten Patient:innen waren bei Aufnahme mit im Median 58 Jahren (IQR 49–66) versus 77 Jahren (IQR 69–83) jünger als die nicht dekomprimierten Patient:innen ( $p < 0,001$ ), waren häufiger Männer 61% versus 47%, ( $p < 0,001$ ), die Zeit von Symptombeginn bis Krankenhausaufnahme war länger (Median 178 Minuten [IQR 82–404] versus 118 Minuten [IQR 73–241],  $p = 0,003$ ). DHC-Patient:innen hatten weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren (Bluthochdruck, koronare Herzkrankung, Diabetes und Vorhofflimmern) und einen besseren prämorbidem Status (pre-stroke modified Rankin Scale score) und nahmen seltener gerinnungshemmende Medikamente ein. Der systolische Blutdruck und die

Blutglukose waren niedriger, das Hämoglobin höher (siehe Tabelle 1.1 im Anhang APICES Descriptive Statistics).

Bildgebend zeigten sich bei den dekomprimierten Patient:innen bei Aufnahme ein größeres Infarkt volumen mit im Median 87 ml (52–118) versus 64 ml (39–95) ( $p < 0,001$ ), ein niedrigerer ASPECTS von 4 (IQR 2–7) versus 6 (IQR 3–8) ( $p < 0,001$ ), weniger Gehirnatrophie mit einem medianen brain frailty index von 2,95 (IQR 2,06–4,33) versus 4,85 (IQR 3,47–6,88) ( $p < 0,001$ ).

DHC-Patient:innen wurden seltener mit endovaskulärer Thrombektomie behandelt (48% vs. 58%,  $p < 0,001$ ) und das Thrombektomie-Ergebnis war schlechter, d.h. eine erfolgreiche Reperfusion (Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) Klassifikation 2b/3) wurde in 59,2% vs. 64,2% ( $p < 0,001$ ) erreicht (1).

Die Zeit von Symptombeginn bis CCT welches die maximale Schwellung zeigt (MAX-FU) war bei DHC-Patient:innen mit im Median 1,6 Tagen (IQR 1,1–2,8) versus 2,5 Tagen (IQR 1,4–5,4) kürzer wobei der klinische Befund schlechter war, d.h. sie hatten einen höheren Score auf der National Institutes of Health Stroke Scale, waren häufiger bewusstseinsgetrübt und intubiert-beatmet und wurden häufiger osmotisch wirksam behandelt (siehe Tabelle 1.1 im Anhang APICES Descriptive Statistics). Es fand sich bei DHC-Patient:innen eine ausgeprägtere Mittellinienverlagerung des Septum pellucidum um im Median 1,1 cm (IQR 0–1,9) versus 0,8 cm (IQR 0–1,7) ( $p = 0,004$ ) und des dritten Ventrikels um im Median 1,0 cm (IQR 0–2,0) versus 0,7 cm (IQR 0–1,6) ( $p = 0,004$ ) sowie eine geringere Weite der Vorderhörner des ipsilateralen (Median 5,4 mm [IQR 3,6–7,6] versus 8,5 cm [IQR 6,0–10,8],  $p < 0,001$ ) und des kontralateralen Seitenventrikels (Median 7,0 mm [IQR 4,9–9,2] versus 9,7 cm [IQR 7,2–11,9],  $p < 0,001$ ). Mehr DHC-Patient:innen erlitten komplikativ eine symptomatische intrakranielle Blutung (6,0% versus 2,0%,  $p < 0,001$ ), einen Infekt und/oder eine Pneumonie und ihr Krankenhausaufenthalt war länger (siehe Tabelle 1.1 im Anhang APICES Descriptive Statistics).

Mehr DHC-Patient:innen hatten eine spezifische sonstige (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment [TOAST] 4) und seltener eine kardioembolische Schlaganfallursache (TOAST 2). Auch blieb die Schlaganfallursache bei DHC-Patient:innen häufiger ungeklärt (TOAST 5) (2).

Letztlich war der funktionelle klinische Outcome der DHC-Patient:innen bei Entlassung als auch nach 3 Monaten besser. Nach 3 Monaten konnten 17,1% versus 5,0% wieder ohne Hilfsperson gehen (modified Rankin Scale score 0 bis 3) und 27% versus 79% waren verstorben (modified Rankin Scale score 6). Auf der anderen Seite waren DHC-Patient:innen häufiger rollstuhlgebunden oder bettlägerig (modified Rankin Scale scores 4 und 5) siehe Tabelle 1.1 im Anhang APICES Descriptive Statistics).

Die unabhängigen Rater urteilten, dass 268 (31%) der Patient:innen welche nicht mit DHC behandelt wurden, wahrscheinlich von einer DHC profitiert hätten. Auf der anderen Seite wurde die DHC bei 1 (0,2%) der DHC-Patient:innen als unnötig und bei 71 (12%) als zu spät erfolgt bewertet.

Im Anhang APICES Descriptive Statistics werden auch die deskriptive Statistik für die Subgruppen ohne Patient:innen welche entsprechend ihres mutmaßlichen Patient:innenwillens eine DHC ablehnten (z.B. Patientenverfügung) (siehe Tabelle 1.2 und Abbildung 2.2 im Anhang APICES Descriptive Statistics), Patient:innen  $\leq 60$  Jahren (siehe Tabelle 1.3 und Abbildung 2.3 im Anhang APICES Descriptive Statistics) und  $> 60$  Jahren (siehe Tabelle 1.4 und Abbildung 2.4 im Anhang APICES Descriptive Statistics) sowie die deskriptive Statistik zu den entsprechend des unabhängigen Ratings in „DHC wäre erforderlich gewesen“ bzw. „DHC wäre nicht erforderlich gewesen“ gruppierten Patient:innen tabellarisch und grafisch berichtet (siehe Tabellen 1.5 bis 1.8 und Abbildungen 2.5 bis 2.8 im Anhang APICES Descriptive Statistics).

Zum Training von Machine-Learning-Modellen wurde der Datensatz aufgeteilt: Pro Zentrum wurden jeweils zufällig 85% der Fälle den Trainingsdaten, 5% den Validierungsdaten und 10% den Testdaten zugeordnet. Diejenigen Faktoren, die mit der Therapieentscheidung korrelieren, können einen Einfluss auf das Training und die Auswertung von Modellierung

haben. Daher wurde sichergestellt, dass in den Trainings-, Validierungs- und Testmengen die Faktoren Alter, Geschlecht und Vorliegen von Vorerkrankungen jeweils ungefähr gleich verteilt sind, siehe Abbildung 1.

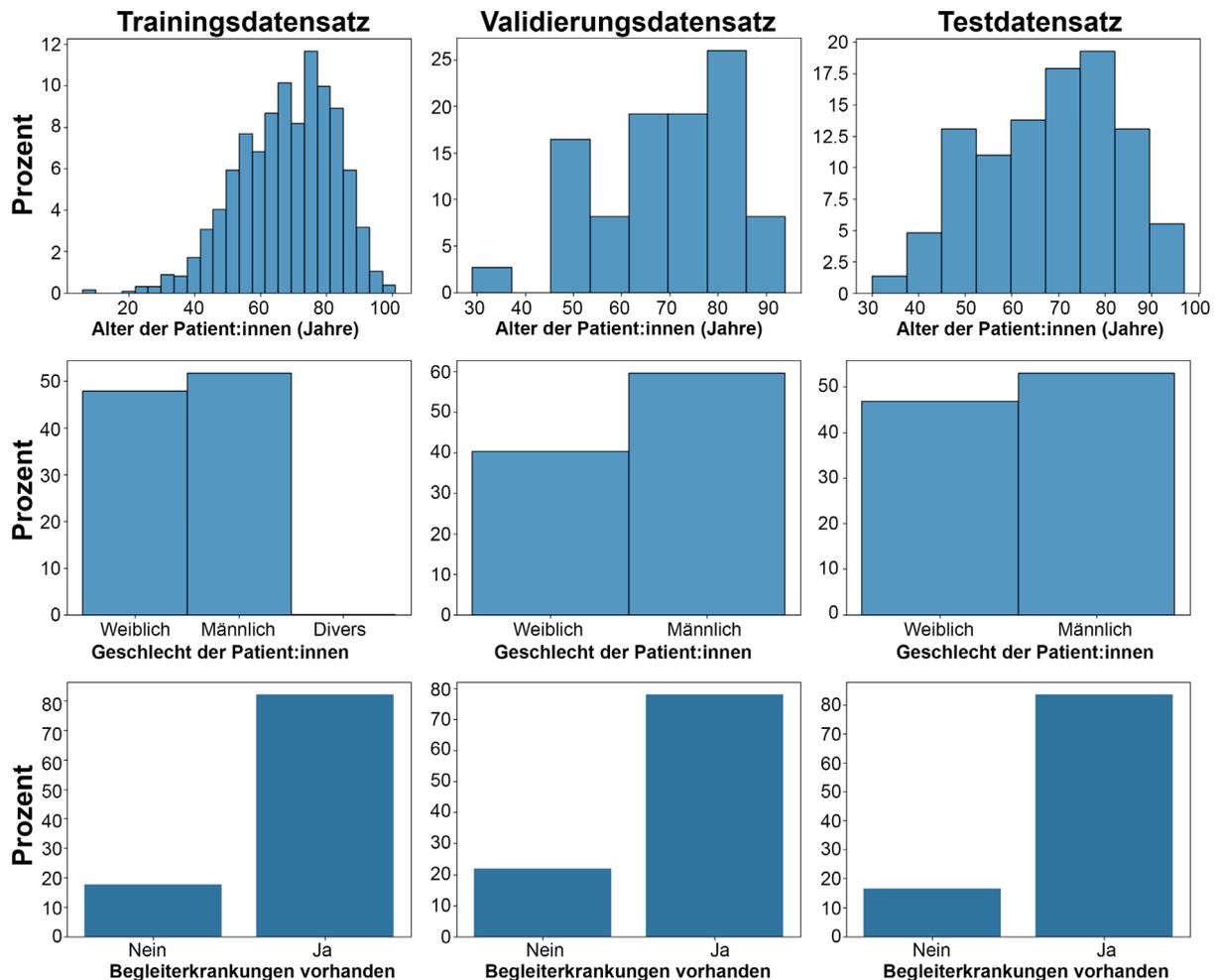


Abbildung 1: Repräsentation von Alter, Geschlecht und Vorhandensein von Vorerkrankungen in Trainings-, Validierungs- und Test-Datensätzen

In Abbildung 1 ist erkennbar, dass das Alter der Patient:innen weitgehend normalverteilt um ca. 70 Jahre herum liegt. Das gilt einheitlich für Trainings- (Mittelwert: 67,97; Standardabweichung: 14,77; Interquartilsabstand: 22), Validierungs- (Mittelwert: 68,95; Standardabweichung: 14,00; Interquartilsabstand: 20) und Testdatensatz (Mittelwert: 68,17; Standardabweichung: 14,85; Interquartilsabstand: 23).

Männliche und weibliche Patient:innen sind nicht exakt balanciert, jedoch für ein Machine-Learning-Modell nicht so unterschiedlich repräsentiert, dass ein Gender-Bias des trainierten Modells zu erwarten ist. Stark ungleich verteilt im Gesamtdatensatz ist das Vorkommen von Komorbiditäten, die untereinander allerdings in der Grafik nicht unterschieden werden, so dass keine definitiven Aussagen zu ihrem Einfluss gewonnen werden können.

### 6.3. Modellierung

Zur Vorhersage der Therapieentscheidung basierend nur auf klinischen Daten wurden in einer Hyperparametersuche verschiedene Machine-Learning-Algorithmen, darunter Logistische Regression, Gradient Boosted Trees und Random Forests, mit unterschiedlichen Parametern

in 5-facher Kreuzvalidierung auf dem Trainings- und Validierungsset evaluiert. Hierbei stellte sich heraus, dass alle Arten von Modellen vollständig auf den Trainingsdatensatz überangepasst waren, allerdings die Random Forests dennoch am besten generalisierten, so dass ein solcher als finales Modell auf den Testdaten evaluiert wurde.

Die Modelle, die rein bildbasiert die Therapieentscheidung vorhersagen sollten, wurden als CNN realisiert. Die verwendete Modellarchitektur besteht aus drei Teilen. Zunächst extrahiert ein Encoder aus allen vorhandenen CCT-Scans jeweils Features in einem 320-dimensionalen Merkmalsraum. Die aus allen (vor der Therapie durchgeführten) CCT-Scans eines Falls extrahierten Merkmale werden dann von einem Mittelteil durch Fully-Connected-Layer kombiniert, so dass ein Fall durch einen Vektor in einem 16-dimensionalen Raum beschrieben wird. Die entstehenden Vektoren werden schließlich durch einen Klassifikator auf die Therapieentscheidungen abgebildet.

Um die in den CCT-Scans vorhandenen großen Datenmengen auf für die Therapieentscheidung relevante Bereiche zu reduzieren, wurden für die CNN nicht die gesamten Volumendaten verwendet, sondern die Scans jeweils auf Blöcke der Größe  $128 \times 128 \times 16$  Voxel beschnitten, welche einerseits nur das innere des Schädels enthalten und andererseits in der Höhe nur 8 cm um die annotierte Mittellinie umfassen.

Bei initialen Trainings haben auch die bildbasierten Modelle trotz Regularisierung durch Dropout-Layer nach circa 200.000 Trainingsiterationen vollständiges Overfitting auf den Trainingsdatensatz gezeigt. Um dies zu vermeiden, wurden weitere Trainings mit starker Augmentierung durchgeführt. Letztere zeigen dieses starke Overfitting nicht und liefern bessere Ergebnisse auf dem Validierungsdatensatz.

Zur Kombination von bildbasierten und klinischen Daten wurde der klinische Datensatz, um die durch von einem der trainierten CNN erzeugten 16-dimensionalen Merkmalsvektoren ergänzt und erneut ein Random Forest trainiert, um basierend darauf eine Therapieentscheidung zu treffen. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Algorithmen auf den Testdaten.

*Tabelle 4: Ergebnisse der trainierten Modelle*

Algorithmus	Accuracy	F <sub>1</sub> -Score	AUROC
Random Forest (klinische Daten)	0.65	0.64	0.69
CNN (Bilddaten)	0.61	0.53	0.59
CNN + Random Forest (klinische und Bilddaten)	0.61	0.60	0.66
Random Forest (klinische Daten und bildbasierte Parameter BRAINOMIX)	0.73	0.72	0.79

Durch die Verwendung von Random Forests ist es möglich, die „Wichtigkeit“ einzelner Eigenschaften der Daten für die Therapieentscheidung durch das Modell zu bestimmen. Hierbei stellt sich heraus, dass das Modell, das nur klinische Daten erhält, sich vor allem auf Alter der Patient:in, die Blutwerte Glukose und Hämoglobin, den bei Einlieferung bestimmten NIHSS-Score und den Blutdruck verlässt. Das kombinierte Modell hingegen stützt sich vor allem auf die aus den Bilddaten extrahierten Merkmale, allerdings gehen auch hier dieselben klinischen Parameter in die Modellentscheidung ein.

## 7. Diskussion der Projektergebnisse

Soweit uns bekannt ist, gibt es bislang kein mit APICES vergleichbar dimensioniertes Projekt, welches KI-basiert das Auftreten einer malignen Hirninfarktschwellung untersucht hat.

Vergleichbare Studien hatten maximal 314 Patient:innen mit (sub-)totalem Mediainfarkt (3-7).

Die Baselinecharakteristika und Outcomes der Patientengruppen, welche mit DHC behandelt wurden bzw. nicht mit DHC behandelt wurden decken sich mit denen aus den randomisierten Therapiestudien (8, 9) und real-world Kohorten (10-12).

Die Modellierung der klinischen Daten, der Bilddaten, und der kombinierten Daten zeigt auf dem bestehenden Datensatz bislang allenfalls das Potential, besser als zufällig aus den Parametern den Erfolg eines Eingriffs vorherzusagen. Dabei sind die dargestellten Metriken nicht annähernd in einem Bereich, der die Modelle für eine praktische Validierung empfehlen würde (siehe Tabelle 4). Angesichts der Heterogenität der Rohdaten sind die Ergebnisse aus technischer Sicht dennoch nicht überraschend. Zusätzlich ist bildmorphologisch eine mindestens ebenso große Heterogenität der Abnormalitäten festzustellen, die von einer breit variierenden Progression der Infarktdemarkierung begleitet wird. Der Progress wiederum ist nur in wenigen der insgesamt über 1.457 Fälle über einen längeren Zeitraum abgebildet (im Median lagen 3 Follow-up CCT pro Patient:in mit einer medianen Follow-up Dauer von 3 Tagen 20 Minuten vor), so dass die Aufgabe der bildbasierten Modelle, auf denen die Hoffnung des Projekts beruhte, darin lag, aus einer einzigen CCT-Verlaufsuntersuchung die Verläufe der zwei möglichen Therapiepfade vorherzusagen. Im gegebenen Experiment handelt es sich also um ein Klassifikationsproblem. Dazu sollte das Modell die vielen Freiheitsgrade regularisieren und in einem robusten Modell kondensieren. Die Erfahrung mit Klassifikationsmodellen auf Bilddaten lehrt, dass je nach Fragestellung und Varianz für jede Klasse viele Hunderte, bis viele Tausende Beispiele existieren müssen. In APICES mit der Unterscheidung zweier Therapieoptionen und deren jeweils möglichen zwei Ausgängen (positiv, negativ) ergeben sich vier Outcomes. Das Krankheitsbild ist an sich komplex, dazu beeinflusst von vielen zusätzlichen klinischen Faktoren in der Anamnese der Patient:innen; dazu kommen die Varianzen in der klinischen Versorgung. Um diese Freiheitsgrade abzudecken, erscheint der gegebene Datensatz daher retrospektiv gesehen zu klein; bei vorsichtiger Schätzung würde ein um ein bis zwei Größenordnungen umfangreicherer Datensatz mehr Erfolg versprechen. Alternativ wäre ein Datensatz von beispielsweise 5.000 Fällen mit mindestens zwei, besser drei CCT-Aufnahmen vor Therapieentscheidung – so wie wir es bei Projektplanung basierend auf den uns vorliegenden Angaben der die Datensätze liefernden Zentren vorgesehen hatten – aussichtsreicher.

Neben dieser eher pessimistischen Bestandsaufnahme zu den angestrebten APICES-Projektzielen sind die folgenden sehr viel positiveren Erfahrungen und Ergebnisse wichtig:

- Der Datensatz ist in seiner Größe und Komposition einzigartig (3-7), und auch wenn er bislang noch nicht für die Projekt-Fragestellung zu Erfolgen führte, lassen sich viele Fragen stellen und erforschen. Dabei ist besonders beachtlich, dass alle Datenlieferanten die Daten auch über das Projektende hinaus verfügbar machen, so dass an dieses Projekt angeknüpft werden kann.
- Durch die Sammlung dieses Datensatzes gelang es den Forschungspartnern, die Firma BRAINOMIX für das Projekt, seine Ziele und seine Daten zu interessieren. Die Zusammenarbeit war fruchtbar; gemeinsame Publikationen sind geplant. Durch die Verfügbarkeit der Daten über das Projektende hinaus ist eine Fortsetzung der Forschungsk Kooperation mit BRAINOMIX möglich und von allen beteiligten Seiten erwünscht.
- Auch wenn keine eigenständige Softwarelösung aus APICES hervorging, sind die FME-Werkzeuge zur Modellierung der APICES-Daten gewachsen und gereift, und nicht zuletzt durch die Anforderungen des Projekts sind Forschungsrichtungen bei FME eingeschlagen worden, die das Projekt überdauern werden. Darunter ist zum Beispiel die SATORI-basierte Entwicklung eines Active-Learning-Werkzeugs zu nennen, das eine interaktive Entwicklung von Deep-Learning-Modellen unter Einbeziehung klinischer Expert:innen ermöglicht.

## 8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Im Verlauf des Projekts wurde der bislang größte und damit einzigartiger Datensatz aus Bilddaten, klinischen Daten und bildbasierten Metriken von Patient:innen mit subtotalem ischämischen Schlaganfall im Stromgebiet der Arteria cerebri media erstellt (3-7), zu dem eine große Zahl deutscher Universitätskliniken und ein österreichisches Zentrum beitrug. In dieser Weise multimodal und multizentrisch, handelt es sich um einen Datensatz, der in vielfältiger Weise weiter genutzt werden sollte und gemäß den Einverständniserklärungen auch darf.

So plant N-UKT gemeinsam mit FME die Verwendung des Datensatzes in weiteren Forschungsarbeiten im Deep-Learning-Bereich, insbesondere im Kontext der Modellierung multimodaler Datensätze aus Bild- und Nichtbild-Daten, aber soweit möglich auch der Modellierung von zeitaufgelösten Bilddaten. Die Einschränkungen, die sich dabei durch die kleinen Fallzahlen ergeben, wurden oben diskutiert.

Weiterhin ist ein Arbeitsbereich innerhalb der Data Science die sog. Kausale Inferenz, in der zum Beispiel kontrafaktische Zustände erzeugt werden, so dass „was wäre, wenn“-Fragen beantwortet werden können. Konkret könnte das bedeuten, dass für einen gegebenen Patient:innen-Datensatz gefragt wird, „wie sähe das nächste CT aus, wenn die Läsion stark schwillt?“. Es handelt sich dabei nicht um statistische Aussagen, sondern um generierte Bilder oder klinische Informationen unter der Modifikation eines oder mehrerer kausal miteinander interagierender Parameter.

Solche Forschungsfragen werden bei FME häufig als studentische Arbeiten (Bachelor-Arbeiten, Master-Arbeiten) ausgegeben und durch Student:innen aus den mit FME verbundenen Universitäten bearbeitet. Auch Semesterprojekte eignen sich für eine Auswertung und Bearbeitung dieses Datensatzes aus verschiedenen Perspektiven. Eine Kooperation mit dem Team um Prof. Dr. med. Johann Pelz an der Klinik für Neurologie der Universität Leipzig ist zur Weiterentwicklung der AI-Modelle ist bereits besprochen; beide Standorte Leipzig und UKT sammeln in ihren lokalen Schlaganfallregistern prospektiv Datensätze von Patient:innen mit (sub-)totalem Mediainfarkt für eine zukünftige gegenseitige Validierung.

Schließlich hat sich bereits im Projektverlauf eine Zusammenarbeit mit BRAINOMIX entwickelt, mit denen in Forschungsk Kooperationen weitere Ergebnisse entstehen sollen, die perspektivisch auch produktrelevante Neuerungen in der eStroke-Suite von BRAINOMIX ergeben könnten, aber auch Publikationen und klinisch bedeutende Erkenntnisse.

Um die technologischen Entwicklungen in anderen Themenfeldern einzusetzen, wurden bereits Anträge bei Fördermittelgebern eingereicht, um entsprechende Arbeiten aufzunehmen. Auch hier stehen die technischen Entwicklungen durch FME Softwareplattform allen Projekten zur Verfügung, die mit vergleichbaren Methoden die Kombination bildbasierter und klinischer Parameter planen.

## 9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

World Stroke Conference (WSC) 2024: Vorstellung der Hauptresultate

Protokollpublikation Q4/2024

International Society for Optics and Photonics (SPIE) Medical Imaging Conference 2025:  
Technische Publikation zum Lernen auf multi-modalen Daten

Medical Imaging with Deep Learning (MIDL) Conference 2025: Technische Publikation zur  
Generierung kontrafaktischer Bilder/Bias

Ergebnispublikation Q2/2025

## 10. Literaturverzeichnis

1. Tung EL, et al. Rethinking Thrombolysis in Cerebral Infarction 2b: Which Thrombolysis in Cerebral Infarction Scales Best Define Near Complete Recanalization in the Modern Thrombectomy Era? *Stroke*. 2017;48(9):2488-93.
2. Adams HP, Jr., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
3. Foroushani HM, et al. Accelerating Prediction of Malignant Cerebral Edema After Ischemic Stroke with Automated Image Analysis and Explainable Neural Networks. *Neurocrit Care*. 2022;36(2):471-82.
4. Hoffman H, et al. Machine learning prediction of malignant middle cerebral artery infarction after mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023;32(3):106989.
5. Foroushani HM, et al. Quantitative Serial CT Imaging-Derived Features Improve Prediction of Malignant Cerebral Edema after Ischemic Stroke. *Neurocrit Care*. 2020;33(3):785-92.
6. Dhar R, et al. Application of Machine Learning to Automated Analysis of Cerebral Edema in Large Cohorts of Ischemic Stroke Patients. *Front Neurol*. 2018;9:687.
7. Cao L, et al. An Explainable Artificial Intelligence Model to Predict Malignant Cerebral Edema after Acute Anterior Circulating Large-Hemisphere Infarction. *Eur Neurol*. 2024;87(2):54-66.
8. Vahedi K, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(3):215-22.
9. Jüttler E, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1091-100.
10. Hamamoto Filho PT, et al. Long-term follow-up of patients undergoing decompressive hemicraniectomy for malignant stroke: Quality of life and caregiver's burden in a real-world setting. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;197:106168.
11. Pilato F, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: A real-world study. *J Neurol Sci*. 2022;441:120376.
12. Pledl HW, et al. Decompressive Hemicraniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: The 'Real World' Beyond Studies. *Eur Neurol*. 2016;76(1-2):48-56.

Akronym: APICES

Förderkennzeichen: 01VSF18055

## **11. Anhang**

Anhang 1 - Studienprotokollversion 1-0

Anhang 2 - Studienprotokollversion 1-1

Anhang 3 - Studienprotokollversion 1-2

Anhang 4 - Studienprotokollversion 1-3

Anhang 5 - Aenderungsuübersicht der Studienprotokollversionen 1-0 bis 1-3

Anhang 6 - Electronic Case Report Form Central Rating 1-3

Anhang 7 - Electronic Case Report Form Local Rating 1-3

Anhang 8 - APICES Descriptive Statistics

Anhang 9 - Systematische Literaturrecherche

Anhang 10 - Delphi-Prozess

Anhang 11 - Liste Analyseparameter

## **12. Anlagen**

keine



## PROTOKOLL SYNOPSIS

<b>Titel</b>	<b>Automatic Prediction of Edema after Stroke</b>
<b>Acronym</b>	APICES
<b>Indikation</b>	Schlaganfallpatienten mit „malignem Hirninfarkt“ im Stromgebiet der Arteria cerebri media
<b>Studienleitung und Konsortialführung</b>	Dr. med. Sven Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-172-4682284, Fax +49-7071-29-25047, <a href="mailto:sven.poli@uni-tuebingen.de">sven.poli@uni-tuebingen.de</a>
<b>Konsortialpartner</b>	Fraunhofer Institut für Digitale Medizin MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen; Projektleitung: Dr. med. univ. Susanne Diekmann, Tel +49-421-218-59299, Fax +49-421-218-59277, <a href="mailto:susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de">susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de</a> Verantwortliche Person für die Methodik: Dr.-Ing. Markus Wenzel, Tel +49-421-218-59227, Fax +49-421-218-98-59227, <a href="mailto:markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de">markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de</a>
<b>Beteiligte Studienzentren</b>	Charité Berlin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinikum Heidelberg und Universitätsklinikum Tübingen
<b>Hintergrund</b>	Die Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt tritt mit einer Inzidenz von ca. 5 bis 10% auf und hat unter konservativer Therapie eine sehr hohe Mortalität über 70%. Die <u>frühe</u> dekompressive Hemikraniektomie ist eine invasive Behandlungsoption bei Hirnschwellung, die im Vergleich zur konservativen Behandlung die Mortalität auf unter 30% senken und den Anteil der Gehfähigen an den Überlebenden von 20 auf 40% erhöhen kann. Dennoch wird diese Therapie <u>vor</u> dem Auftreten einer neurologischen Verschlechterung aufgrund der Unsicherheit bei der Ödemvorhersage und potentieller chirurgischer Komplikationen nur selten durchgeführt. Klinisch besteht somit die Herausforderung, schon frühzeitig diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen eine operative Therapie unerlässlich ist, um genau diese Patienten <u>rechtzeitig</u> operieren zu können.
<b>Projektziele</b>	Mit Hilfe der Methode des „maschinellen Lernens“ werden computertomografische Aufnahmen (CT-Bilder) und klinische Daten von 1500 Patienten <u>retrospektiv</u> analysiert und ein Modell entwickelt, das hilft, die Hirnschwellung frühzeitig zu erkennen und ihren Verlauf vorherzusagen.
<b>Studienablauf</b>	Retrospektive, multizentrische Analyse mit Zusammenstellen eines retrospektiven und <u>vollständig anonymisierten</u> , 1500 Patienten umfassenden Datensatzes (300 Patienten pro Zentrum) bis spätestens 30.06.2020. Gesamte Projektdauer bis 31.03.2022. <u>Phase 1:</u> Erstellen von je <u>300 retrospektiven und vollständig anonymisierten Datensätzen</u> durch jedes beteiligte Universitätsklinikum und zentrale Validierung der Datensätze <u>Phase 2 (Lernphase):</u> Auf Basis von 1.400 der retrospektiven Datensätze wird mit Deep-Learning-basierter automatisierter Auswertung am Fraunhofer MEVIS ein Modell zur Prädiktion des malignen Hirnödems nach Mediainfarkt entwickelt. <u>Phase 3 (Testphase):</u> Auf Basis der verbleibenden 100 retrospektiven Datensätze erfolgt die Validierung des Prädiktionsmodells am Fraunhofer MEVIS im Vergleich mit der visuellen und klinischen Einschätzung durch Neuroradiologen und Neurologen.
<b>Studienpopulation</b>	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenalter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Unilateraler mind. subtotaler Mediainfarkt definiert als finales Infarktvolume <math>&gt;</math> 2/3 des Versorgungsgebietes der Arteria cerebri media (MCA) <math>\pm</math> Einbezug des Stromgebietes der ipsilateralen Arteria cerebri anterior (ACA) und <u>im Falle eines sog. embryonalen Versorgungstyps</u> <math>\pm</math> Einbezug des Stromgebietes der Arteria cerebri posterior (PCA).</li> <li>• Erste verfügbare kraniale Bildgebung bestehend aus mind. einer NCCT und einer CT-Angiografie (CTA) innerhalb max. 24 Stunden seit Symptombeginn bzw. seit „zuletzt gesund gesehen“ im Falle eines unbekanntes Symptombeginns</li> <li>• Follow-up Bildgebung zwischen 8 und 36 Stunden (im Folgenden 24-hour FU genannt) nach erster Bildgebung aufgenommen (bestehend aus mind. einer NCCT)</li> <li>• Mind. eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mind. aus einer NCCT) zwischen Tag 4 und Tag 7 <u>oder bei dekomprimierten oder verstorbenen Patienten:</u> eine kraniale Bildgebung welche die prä-operativ bzw. die maligne Infarktschwellung zeigt (MAX-FU, welches die maximale Infarktschwellung zeigt); im seltenen Fall einer ultra-rapiden Infarktschwellung reicht eine 24-hour-FU vor Dekompressionshemikraniektomie oder Versterben.</li> <li>• Verfügbarer klinischer Datensatz (siehe Case Report Form)</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der 24-hour FU oder in einer Bildgebung davor sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die <math>&gt;</math> 30% des Infarktvolume einnehmen (sog. PH2), oder außerhalb des Infarktes gelegene intrazerebrale Blutungen.</li> <li>• Gleichzeitige <u>akute</u> Gefäßverschlüsse, Ischämien oder Infarkte in der kontralateralen Hemisphäre, infratentoriell oder im PCA Stromgebiet sofern ipsilateral kein embryonaler Versorgungstyp.</li> </ul>
<b>Finanzierung</b>	Innovationsfond des gemeinsamen Bundesausschuss, 01VSF18055, Euro 1,102,360.00

## **Studientitel:**

### **Automatic PredICtion of Edema after Stroke (APICES)**

(Computergestützte automatische Prognose der Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt)

Version 1.0, 06. Juni 2019

#### **Studienleitung und Konsortialführung**

Dr. med. Sven Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-172-4682284, Fax +49-7071-29-25047, [sven.poli@uni-tuebingen.de](mailto:sven.poli@uni-tuebingen.de)

#### **Prüfärzte am Universitätsklinikum Tübingen**

Dr. (Univ. Tunis, El Manar) Khouloud Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-7071-61880, [khouloud.poli@uni-tuebingen.de](mailto:khouloud.poli@uni-tuebingen.de)

Dr. med. Benjamin Bender, Abt. Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-7071-29-68613, [benjamin.bender@med.uni-tuebingen.de](mailto:benjamin.bender@med.uni-tuebingen.de)

### **Konsortialpartner**

Fraunhofer Institut für Digitale Medizin MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen;

Projektleitung: Dr. med. univ. Susanne Diekmann, Tel +49-421-218-59299, Fax +49-421-218-59277,  
[susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de](mailto:susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de)

Verantwortliche Person für die Methodik: Dr.-Ing. Markus Wenzel, Tel +49-421-218-59227, Fax +49-421-218-98-59227, [markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de](mailto:markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de)

### **Ansprechpartner für die Ethik-Kommission:**

Dr. med. Sven Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-172-4682284, Fax +49-7071-29-25047,  
[sven.poli@uni-tuebingen.de](mailto:sven.poli@uni-tuebingen.de)

### **Finanzierung:**

Innovationsfond des gemeinsamen Bundesausschuss, 01VSF18055, Euro 1,102,360.00

## Unterschriftenliste der Studienleitung und der Ärztlichen Direktoren:

---

Dr. med. Sven Poli,

Leiter der Prüfgruppe,

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie am  
Universitätsklinikum Tübingen

---

Prof. Dr. med. Ulf Ziemann,

Ärztlicher Direktor,

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie

---

Prof. Dr. med. Ulrike Ernemann,

Ärztliche Direktorin,

Abt. Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

## **Inhaltsverzeichnis**

1.	Abkürzungen .....	5
2.	Begründung der Studie.....	5
3.	Ziele der Studie .....	7
4.	Studiendauer: .....	7
5.	Studienpopulation:.....	7
6.	Ein- und Ausschlusskriterien: .....	7
	6.1 Einschlusskriterien: .....	7
	6.2 Ausschlusskriterien: .....	8
7.	Datensatzerstellung und Verarbeitung:.....	8
8.	Fallzahl: .....	10
9.	Studienablauf: .....	10
10.	Risiko/Nutzen:.....	11
	10.1. Risiken: .....	11
	10.2. Nutzen:.....	11
11.	Zielkriterien:.....	11
12.	Datenschutz:.....	11
13.	Aufklärung und Einwilligung: .....	13
14.	Literaturverzeichnis:.....	14

## 1. Abkürzungen

ACA = Arteria cerebri anterior

ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score

CRF = Case Report Form

CTA = computertomografische Angiografie

DHC = Dekompressionshemikraniektomie

FU = Follow-up

ICA = Arteria carotis interna

MAX = maximal

MCA = Arteria cerebri media

NCCT = nicht kontrastmittelverstärktes CT

PCA = Arteria cerebri posterior

## 2. Begründung der Studie

Die Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt plus/minus Reperfusionstherapie (Thrombektomie oder Thrombolyse) tritt mit einer Inzidenz von ca. 5 bis 10% auf und hat unter konservativer (nicht-operativer) Therapie eine sehr hohe Mortalität über 70%.<sup>1</sup> In den letzten Jahren häufen sich Studien, die sich der Frage einer Früherkennung von Hirnschwellungszeichen nach akutem Schlaganfall widmen. Der überwiegende Anteil dieser Studien dient der Evaluierung von Prädiktoren, mit deren Hilfe sich die Entwicklung einer Hirnschwellung erkennen lässt, davon wurden die meisten innerhalb der letzten 4 Jahre publiziert.<sup>2-5</sup>

Die frühe dekompressive Hemikraniektomie ist eine invasive Behandlungsoption bei Hirnschwellung, die im Vergleich zur konservativen Behandlung die Mortalität auf unter 30% senken und den Anteil der Gehfähigen an den Überlebenden von 20 auf 40% erhöhen kann.<sup>1,6-8</sup> Dennoch wird diese Therapie vor dem Auftreten einer neurologischen Verschlechterung aufgrund der Unsicherheit bei der Ödemvorhersage und potentieller chirurgischer Komplikationen nur selten durchgeführt.<sup>9-11</sup> Die Auswahl geeigneter Patienten und auch das optimale Timing des operativen Eingriffs stellen eine klinische Herausforderung

dar.<sup>1</sup> Die frühzeitige Vorhersage der Ödementwicklung ist wertvoll für die Entscheidungsfindung insbesondere hinsichtlich des optimalen Timings einer operativen Intervention.<sup>10, 12</sup>

Die meisten publizierten Prädiktor-Scores erfordern die manuelle bzw. visuelle Auswertung von Bilddaten und klinischen Daten durch die behandelnden Ärzte. Erste Studien zur Nutzung von Künstlicher Intelligenz für die Frühdetektion von Hirnödemen nach Schlaganfall zeigen vielversprechende Ansätze, sind aber auf kleine Datensätze und wenige Parameter beschränkt.<sup>13-15</sup> Die Literaturanalyse belegt jedoch das hohe klinische und wissenschaftliche Interesse an automatisierter Technik zur Früherkennung einer Hirnödementwicklung und webbasierten Decision-Support-Systemen.<sup>10, 16</sup> Die Entwicklung zuverlässiger Prädiktoren und Unterstützung bei der Beurteilung der klinischen und radiologischen Informationen ist diagnostisch und therapeutisch hochrelevant.

Der in dem vorliegenden Konzept fokussierte Aspekt der interpretierbaren Deep-Learning-basierten Auswertung von Bilddaten und klinischen Daten sowie die Nutzung einer großen Datenmenge bietet durch die Einsicht in die Bedeutung von bekannten Biomarkern und das Potential der Entdeckung neuer artiger Marker eine Komplettierung der bisher national und international fehlenden Evidenz in diesem Forschungsfeld.

Das Projekt schlägt mit den technischen Arbeitspaketen zur Entwicklung Deep-Learning-gestützter Entscheidungsmodelle grundlegende Innovationen vor, welche die Akzeptanz automatisierter Analysesysteme und das Vertrauen in sie bei Entscheidungen in komplexen Informationsräumen in der klinischen Praxis erhöhen sollen und damit zur verbesserten Diagnostik und Therapieentscheidung beitragen sollen. Die Modelle werden neben dem vorhergesagten Outcome ein Maß für ihre Konfidenz und die Basis ihrer Entscheidung liefern. Das soll z.B. erreicht werden, indem spezialisierte Modelle mit verschiedenen Teilmengen des gesamten erhobenen Datensatzes trainiert werden (z.B. eingeschränkter zeitlicher Verlauf, oder eingeschränkter Umfang der Bilddaten). Sie sollen Regelwissen und bekannte Parameter explizit einbeziehen können. Es werden aktuelle Ansätze angepasst, die Aufschluss über den differenziellen prädiktiven Nutzen bekannter und neuer Biomarker erlauben.

### **3. Ziele der Studie**

Es soll nachgewiesen werden, dass der Einsatz trainierbarer Algorithmen hinsichtlich Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt eine frühzeitige und optimierte Entscheidung hinsichtlich konservativer oder operativer Therapie ermöglicht. Neben der Entscheidung ob eine Hemikraniektomie erfolgen muss, soll auch der optimale Zeitpunkt geklärt werden.

Explainability: Es werden Lernalgorithmen entwickelt und eingesetzt, die Visualisierungen zur Kontrolle der Einflussfaktoren der Ergebnisse erlauben, der Fehlerminimierung dienen und Hinweise auf das Vorhandensein weiterer Prädiktoren geben können.

### **4. Studiendauer:**

Zusammenstellen eines retrospektiven und vollständig anonymisierten 300 Patienten umfassenden Datensatzes am Universitätsklinikum Tübingen bis spätestens 30.06.2020; gesamte Projektdauer bis 15.03.2022

### **5. Studienpopulation:**

300 erwachsene Patienten mit akutem unilateralem (sub-)totalen Mediainfarkt

### **6. Ein- und Ausschlusskriterien:**

#### **6.1 Einschlusskriterien:**

- Patientenalter  $\geq 18$  Jahre
- Unilateraler mindestens subtotaler Mediainfarkt definiert als finales Infarktvolumen  $> 2/3$  des Versorgungsgebietes der Arteria cerebri media (MCA), zu bestimmen auf einer nicht-contrastmittelverstärkten Computertomografie (NCCT)  $\pm$  Einbezug des Stromgebietes der ipsilateralen Arteria cerebri anterior (ACA) und im Falle eines sog. embryonalen Versorgungstyps  $\pm$  Einbezug des Stromgebietes der Arteria cerebri posterior (PCA).

- Erste verfügbare kraniale Bildgebung bestehend aus mindestens einer NCCT und einer CT-Angiografie (CTA) innerhalb maximal 24 Stunden seit Symptombeginn bzw. seit „zuletzt gesund gesehen“ im Falle eines unbekanntes Symptombeginns
- Follow-up Bildgebung zwischen 8 und 36 Stunden (im Folgenden 24-hour FU genannt) nach erster Bildgebung aufgenommen (bestehend aus mindestens einer NCCT)
- Mindestens eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mindestens aus einer NCCT) zwischen Tag 4 und Tag 7 oder bei dekomprimierten oder verstorbenen Patienten: eine kraniale Bildgebung welche die prä-operativ bzw. die maligne Infarktschwellung zeigt (MAX-FU, Follow-up, welches die maximale Infarktschwellung zeigt); im seltenen Fall einer ultra-rapiden Infarktschwellung reicht eine 24-hour FU (ohne weitere Follow-up (FU)-Bildgebung) vor Dekompressionshemikraniektomie (DHC) oder Versterben.
- Verfügbarer klinischer Datensatz (siehe Case Report Form (CRF) v1.0 5th June 2019 im Anhang)

## 6.2 Ausschlusskriterien:

- In der 24-hour FU oder in einer Bildgebung davor sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die > 30% des Infarktvolumens einnehmen (sog. PH2), oder außerhalb des Infarktes gelegene intrazerebrale Blutungen
- Gleichzeitige akute Gefäßverschlüsse, Ischämien oder Infarkte in der kontralateralen Hemisphäre, infratentoriell oder im PCA Stromgebiet sofern ipsilateral kein embryonaler Versorgungstyp

## 7. Datensatzerstellung und Verarbeitung:

Es wird am Universitätsklinikum Tübingen ein Datensatz retrospektiv aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem extrahiert. Der Datensatz besteht ausschließlich aus bereits vorhandenen Daten, die im Rahmen der klinischen Routine erhoben und gespeichert wurden. Von allen 300 Patienten wird ein Bilddatensatz bestehend aus allen bis Tag 14 nach Aufnahme verfügbaren NCCT, CTA, CT-

Perfusionsaufnahmen (CTP) und (konventionellen) digitalen Subtraktionsangiografien (DSA) generiert und entsprechende klinische Angaben erfasst (siehe CRF v1.0 5th June 2019 im Anhang)

Es werden keine studienbedingten Untersuchungen oder Therapien durchgeführt.

Durch den am Universitätsklinikum Tübingen beteiligten Neurologen (Rater 1) und den beteiligten Neuroradiologen (Rater 2) wird unabhängig voneinander zu jedem Datensatz auf Basis der retrospektiven klinischen Daten und der vorhandenen Bildgebungen bzw. ausschließlich auf Basis der vorhandenen Bildgebung eine Therapieempfehlung wie folgt gegeben:

	<b>Dekompressionsoperation wurde durchgeführt</b>	<b>Patient wurde konservativ behandelt</b>
<b>Therapieempfehlung (durch Rater 1 und Rater 2 und bei Abweichung Konsens)</b>	OP war erforderlich und erfolgte rechtzeitig	Konservative Behandlung war adäquat
	OP war erforderlich und erfolgte zu spät (nachdem bereits kompressionsbedingte Sekundärschäden aufgetreten waren)	OP hätte erfolgen müssen
	OP war nicht erforderlich	

Wenn sich die Therapieempfehlungen von Rater 1 und Rater 2 unterscheiden wird durch persönliche Besprechung ein Konsens erreicht und im CRF dokumentiert (siehe CRF v1.0 5th June 2019 im Anhang). Zur zentralen Verarbeitung werden die retrospektiven Datensätze vollständig anonymisiert an den Verarbeiter der Daten (im Projekt: Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen) versendet. Zur Validierung der Therapieempfehlungen und Bildanalysen (ASPECTS, Mittellinienverlagerung etc.) erfolgt eine zentrale Bewertung der vollständig anonymisierten Datensätze durch einen unabhängigen dritten Rater. Wenn sich die Therapieempfehlungen von zentralem Rater von der des lokalen Studienzentrums (Universitätsklinikum Tübingen) unterscheidet wird durch persönliche Besprechung ein

Konsens erreicht und im CRF entsprechend dokumentiert (siehe CRF Extension v1.0 5th June 2019 im Anhang). Die validierten Datensätzen sind die Basis für den Prozess des maschinellen Lernens.

## **8. Fallzahl:**

Insgesamt sollen in dem APICES Projekt 1.500 vollständig anonymisierter Datensätze ausgewertet werden. Jedes der fünf am APICES Projekt beteiligten Studienzentren (d.h. Charité Berlin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinikum Heidelberg und Universitätsklinikum Tübingen) soll 300 Datensätze beisteuern.

## **9. Studienablauf:**

Das Projekt basiert ausschließlich auf der Bearbeitung retrospektiver Daten, es geschieht keine Handlungsbeeinflussung durch die Anwendung des Algorithmus. Durch alle beteiligten Studienzentren werden Ethikkommissionsanträge zur retrospektiven Nutzung der Daten gestellt. Eine Selektion, Anonymisierung und Bereitstellung der Daten erfolgt erst nach positiven Ethikkommissionsvoten.

Phase 1: Erstellen von 1.500 retrospektiven vollständig anonymisierten Datensätze durch die beteiligten Universitätskliniken (ca. 300 vom Universitätsklinikum Tübingen) und zentrale Validierung.

Phase 2: Lernphase am Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen. Auf Basis von 1.400 der retrospektiven vollständig anonymisierten und validierten Datensätze wird mit Deep-Learning-basierter automatisierter Auswertung ein Modell zur Prädiktion eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt entwickelt.

Phase 3: Testphase auch am Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen. Auf Basis der verbleibenden 100 retrospektiven vollständig anonymisierten und validierten Datensätze erfolgt die Validierung des Prädiktionsmodells im Vergleich mit der visuellen Beurteilung durch Neuroradiologen in Kombination mit klinischer Einschätzung durch Neurologen.

## **10. Risiko/Nutzen:**

### **10.1. Risiken:**

Das ethische Risiko des Projektes ist dabei durch Nutzung retrospektiver vollständig anonymisierter Datensätze sehr gering.

### **10.2. Nutzen:**

Wenn das Projektziel einer computergestützten frühzeitigen, der ärztlichen Einschätzung überlegenen Prädiktion hinsichtlich der Entwicklung eines malignen Hirnödems beim individuellen Patienten gelingt, kann die Patientensicherheit in Zukunft durch rechtzeitige und optimierte Behandlungsempfehlungen (z.B. frühe Dekompressionsoperation oder Unterlassen einer unnötigen Dekompressionsoperation) erhöht, die Mortalität gesenkt und das funktionelle klinische Outcome verbessert werden. [1,2]

## **11. Zielkriterien:**

In der Testphase (siehe 6. Studienablauf) werden durch das Prädiktionsmodell auf Basis der Metriken dichotome Vorhersagen zur Malignen Hirnschwellung bei Mediainfarkten ermittelt und aus diesen und den wahren Outcomes der positive und negative Vorhersagewert errechnet.

## **12. Datenschutz:**

Das Projekt arbeitet auf einem Datensatz bestehend aus volumetrischen Bilddaten (CT), die im DICOM-Format aus den klinischen PACS-Systemen exportiert werden, und klinisch relevanten Informationen, die aus vorhandenen Arztberichten bzw. klinischen Fallakten extrahiert werden und den Verlauf der Erkrankung und bekannte korrelierende Faktoren charakterisieren (vergleiche CRF und CRF Extension v1.0 5th June 2019 im Anhang). Insbesondere werden keine Sozialdaten im Sinne des §75 SGB X verarbeitet.

Das Datenschutzkonzept sieht vor, alle DICOM-Daten nach dem Klinik-lokalen Export in ein Dateiverzeichnis anhand einer existierenden Software-Lösung von Fraunhofer MEVIS, "Median", einheitlich aber bereits vor Ort am jeweiligen Zentrum zu de-identifizieren. Diese Software erlaubt die Festlegung derjenigen DICOM-Tags, die gelöscht oder durch fixe Werte überschrieben werden sollen. So lässt sich – im Gegensatz zu anderen Programmen – beispielsweise das Alter der Subjekte erhalten, aber das Geburtsdatum auf einen Standardwert setzen, oder der Name durch ein Pseudonym ersetzen. Der Pseudonymisierungsschlüssel verbleibt bei den Datenlieferanten (Zentren) und dient der späteren Zuordnung zusätzlicher Daten zum Subjekt, sofern erforderlich. Die personenbezogenen klinischen Daten werden mit dem gleichen Schlüssel pseudonymisiert, wobei hier keine vollständigen Berichte, sondern lediglich klinische Indikatoren erhoben und zur Verarbeitung bereitgestellt werden.

Dem Verarbeiter der Daten (Fraunhofer MEVIS) werden somit ausschließlich anonymisierte Datensätze zur Verfügung gestellt. Nur den Datenlieferanten (Zentren) liegen die Daten mit Klarnamen und der Pseudonymisierungsschlüssel vor. Der Pseudonymisierungsschlüssel ist unter lokalem Verschluss, so dass weder Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) noch Unbefugte Zugriff haben. Es werden ausschließlich anonymisierte Daten an den Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) versendet, entsprechend verarbeitet der Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) nur anonymisierte Daten. Rechtsgutachten zur Verarbeitung medizinischer Daten, z.B. aus der TNM-Schriftenreihe, belegen die Validität dieses Vorgehens.

### **13. Aufklärung und Einwilligung:**

Aufgrund der hohen Anzahl von Patienten, der hohen Mortalität des Krankheitsbildes von 30 bis 80%<sup>1</sup> bereits im ersten Jahr und der teilweise lange zurückliegenden Ereignisse (bis 2009) und der dadurch beeinträchtigten Erreichbarkeit der Patienten ist eine Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Patienten entweder nur mit unverhältnismäßigem Aufwand oder – bei Tod – gar nicht mehr möglich. Beim Versuch des Einholens einer Einwilligungserklärung besteht zudem das Risiko einer Re-Traumatisierung der Patienten oder deren engsten Angehörigen. Durch Weglassen der Daten verstorbener Patienten wäre unsere Studie nicht valide.

Für eine prospektive Studie ist die von uns geplante retrospektive Auswertung auch im Sinne der Patientensicherheit und zur Überprüfung unserer Hypothese zwingend notwendig. Dementsprechend ist das allgemeine Interesse für unsere Patientengruppe hinsichtlich einer zukünftigen Nutzen-Risiko-Abwägung, ob und wann Patienten mit (sub-)totalem raumfordernden Mediainfarkt hemikraniectomiert werden sollten von großer Bedeutung und damit von hoher klinischer Relevanz. Da es sich ausschließlich um vorhandene und in der klinischen Routine erhobene Daten bei bereits erfolgter Diagnostik und Therapie handelt, die am Zentrum retrospektiv gesammelt und zur zentralen Analyse (Maschinenlernen) ausschließlich vollständig anonymisiert an Fraunhofer MEVIS weitergegeben werden, ist eine zusätzliche Aufklärung bzw. Einwilligung der Patienten/-innen nach Meinung der Antragsteller nicht nötig.

#### **14. Literaturverzeichnis:**

1. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
2. Sharma VK, Yeo LL, Teoh HL, et al. Internal cerebral vein asymmetry on follow-up brain computed tomography after intravenous thrombolysis in acute anterior circulation ischemic stroke is associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:e39-45.
3. Davoli A, Motta C, Koch G, et al. Pretreatment predictors of malignant evolution in patients with ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2018;10:340-344.
4. Jo K, Bajgur SS, Kim H, Choi HA, Huh PW, Lee K. A simple prediction score system for malignant brain edema progression in large hemispheric infarction. *PLoS One* 2017;12:e0171425.
5. Kamran S, Salam A, Akhtar N, D'Soza A, Shuaib A. Predictors of decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery stroke. *Neurosurg Rev* 2019;42:175-181.
6. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:326-333.
7. Zweckberger K, Juettler E, Bosel J, Unterberg WA. Surgical aspects of decompression craniectomy in malignant stroke: review. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:313-323.
8. Li YP, Hou MZ, Lu GY, et al. Neurologic Functional Outcomes of Decompressive Hemicraniectomy Versus Conventional Treatment for Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2017;99:709-725 e703.
9. Kurland DB, Khaladj-Ghom A, Stokum JA, et al. Complications Associated with Decompressive Craniectomy: A Systematic Review. *Neurocrit Care* 2015;23:292-304.
10. Honeybul S, Ho KM, Gillett G. Outcome Following Decompressive Hemicraniectomy for Malignant Cerebral Infarction: Ethical Considerations. *Stroke* 2015;46:2695-2698.
11. Kim H, Jin ST, Kim YW, Kim SR, Park IS, Jo KW. Predictors of malignant brain edema in middle cerebral artery infarction observed on CT angiography. *J Clin Neurosci* 2015;22:554-560.

12. Chen R, Deng Z, Song Z. The prediction of malignant middle cerebral artery infarction: a predicting approach using random forest. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:958-964.
13. Chen Y, Dhar R, Heitsch L, et al. Automated quantification of cerebral edema following hemispheric infarction: Application of a machine-learning algorithm to evaluate CSF shifts on serial head CTs. *Neuroimage Clin* 2016;12:673-680.
14. Asadi H, Dowling R, Yan B, Mitchell P. Machine learning for outcome prediction of acute ischemic stroke post intra-arterial therapy. *PLoS One* 2014;9:e88225.
15. Lee EJ, Kim YH, Kim N, Kang DW. Deep into the Brain: Artificial Intelligence in Stroke Imaging. *J Stroke* 2017;19:277-285.
16. Dhar R, Yuan K, Kulik T, et al. CSF Volumetric Analysis for Quantification of Cerebral Edema After Hemispheric Infarction. *Neurocrit Care* 2016;24:420-427.

## PROTOKOLL SYNOPSIS APICES VERSION 1.1

<b>Titel</b>	<u>A</u> utomatic <u>P</u> red <u>I</u> ction of <u>E</u> dema after <u>S</u> troke
<b>Acronym</b>	APICES
<b>Indikation</b>	Schlaganfallpatienten mit „malignem Hirninfarkt“ im Stromgebiet der Arteria cerebri media
<b>Studienleitung und Konsortialführung</b>	PD Dr. med. Sven Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-172-4682284, Fax +49-7071-29-25047, <a href="mailto:sven.poli@uni-tuebingen.de">sven.poli@uni-tuebingen.de</a>
<b>Konsortialpartner</b>	Fraunhofer Institut für Digitale Medizin MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen; Projektleitung: Dr. med. univ. Susanne Diekmann, Tel +49-421-218-59299, Fax +49-421-218-59277, <a href="mailto:susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de">susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de</a> Verantwortliche Person für die Methodik: Dr.-Ing. Markus Wenzel, Tel +49-421-218-59227, Fax +49-421-218-98-59227, <a href="mailto:markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de">markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de</a>
<b>Beteiligte Studienzentren</b>	Charité Berlin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinikum Heidelberg, Universitätsklinikum Tübingen und Universitätsklinikum Würzburg
<b>Hintergrund</b>	Die Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt tritt mit einer Inzidenz von ca. 5 bis 10% auf und hat unter konservativer Therapie eine sehr hohe Mortalität über 70%. Die <u>frühe</u> dekompressive Hemikraniotomie ist eine invasive Behandlungsoption bei Hirnschwellung, die im Vergleich zur konservativen Behandlung die Mortalität auf unter 30% senken und den Anteil der Gehfähigen an den Überlebenden von 20 auf 40% erhöhen kann. Dennoch wird diese Therapie <u>vor</u> dem Auftreten einer neurologischen Verschlechterung aufgrund der Unsicherheit bei der Ödemvorhersage und potentieller chirurgischer Komplikationen nur selten durchgeführt. Klinisch besteht somit die Herausforderung, schon frühzeitig diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen eine operative Therapie unerlässlich ist, um genau diese Patienten <u>rechtzeitig</u> operieren zu können.
<b>Projektziele</b>	Mit Hilfe der Methode des „maschinellen Lernens“ werden computertomografische Aufnahmen (CT-Bilder) und klinische Daten von mind. 1500 Patienten <u>retrospektiv</u> analysiert und ein Modell entwickelt, das hilft, die Hirnschwellung frühzeitig zu erkennen und ihren Verlauf vorherzusagen.
<b>Studienablauf</b>	Retrospektive, multizentrische Analyse mit Zusammenstellen eines retrospektiven und <u>vollständig anonymisierten</u> , mind. 1500 Patienten umfassenden Datensatzes (ca. 300 Patienten pro Zentrum) bis spätestens 30.10.2020. Gesamte Projektdauer bis 31.03.2022. <u>Phase 1:</u> Erstellen von je ca. <u>300 retrospektiven und vollständig anonymisierten Datensätzen</u> durch jedes beteiligte Universitätsklinikum und zentrale Validierung der Datensätze <u>Phase 2 (Lernphase):</u> Auf Basis von ca. 1.400 der retrospektiven Datensätze wird mit Deep-Learning-basierter automatisierter Auswertung am Fraunhofer MEVIS ein Modell zur Prädiktion des malignen Hirnödems nach Mediainfarkt entwickelt. <u>Phase 3 (Testphase):</u> Auf Basis von 100 retrospektiven Datensätze erfolgt die Validierung des Prädiktionsmodells am Fraunhofer MEVIS im Vergleich mit der visuellen und klinischen Einschätzung durch Neuroradiologen und Neurologen.
<b>Studienpopulation</b>	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenalter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Unilateraler mind. subtotaler Mediainfarkt definiert als finales Infarktvolumen <math>&gt;</math> 2/3 des Versorgungsgebietes der Arteria cerebri media (MCA) <math>\pm</math> Einbezug des Stromgebietes der ipsilateralen Arteria cerebri anterior (ACA) und <u>im Falle eines sog. embryonalen Versorgungstyps</u> <math>\pm</math> Einbezug des Stromgebietes der Arteria cerebri posterior (PCA).</li> <li>• Erste verfügbare kraniale Bildgebung bestehend aus mind. einer NCCT und einer CT-Angiografie (CTA) innerhalb max. 24 Stunden seit Symptombeginn bzw. seit „zuletzt gesund gesehen“ im Falle eines unbekanntem Symptombeginns</li> <li>• Mindestens eine Follow-up Bildgebung zwischen <math>&gt;</math>0 und 48 Stunden (im Folgenden 1st FU genannt) nach erster Bildgebung aufgenommen (bestehend aus mind. einer NCCT)</li> <li>• Mind. eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mind. aus einer NCCT) zwischen Tag 3 und Tag 8 <u>oder bei dekomprimierten oder verstorbenen Patienten:</u> eine kraniale Bildgebung welche die prä-operative bzw. die maligne Infarktschwellung zeigt (im Folgenden MAX-FU genannt, i.e. das Follow-up, welches die maximale Infarktschwellung zeigt).</li> <li>• Verfügbarer klinischer Datensatz (siehe Case Report Form)</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der 1st FU oder in einer Bildgebung davor sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die <math>&gt;</math> 30% des Infarktvolumens einnehmen (sog. PH2), oder außerhalb des Infarktes gelegene intrakranielle Blutungen.</li> <li>• Gleichzeitige <u>akute</u> Gefäßverschlüsse, Ischämien oder Infarkte in der kontralateralen Hemisphäre, infratentoriell oder im PCA Stromgebiet sofern ipsilateral kein embryonaler Versorgungstyp.</li> </ul>
<b>Finanzierung</b>	Innovationsfond des gemeinsamen Bundesausschuss, 01VSF18055, Euro 1,102,360.00

## **Studientitel:**

### **Automatic PredICtion of Edema after Stroke (APICES)**

(Computergestützte automatische Prognose der Entwicklung eines malignen  
Hirnödems nach Mediainfarkt)

Version 1.1, 30. Januar 2020

#### **Studienleitung und Konsortialführung**

PD Dr. med. Sven Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-172-4682284, Fax +49-7071-29-25047, [sven.poli@uni-tuebingen.de](mailto:sven.poli@uni-tuebingen.de)

#### **Prüfärzte am Universitätsklinikum Tübingen**

Dr. (Univ. Tunis, El Manar) Khouloud Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-7071-61880, [khouloud.poli@uni-tuebingen.de](mailto:khouloud.poli@uni-tuebingen.de)

Dr. med. Benjamin Bender, Abt. Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-7071-29-68613, [benjamin.bender@med.uni-tuebingen.de](mailto:benjamin.bender@med.uni-tuebingen.de)

### **Konsortialpartner**

Fraunhofer Institut für Digitale Medizin MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen;

Projektleitung: Dr. med. univ. Susanne Diekmann, Tel +49-421-218-59299, Fax +49-421-218-59277,  
[susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de](mailto:susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de)

Verantwortliche Person für die Methodik: Dr.-Ing. Markus Wenzel, Tel +49-421-218-59227, Fax +49-421-218-98-59227, [markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de](mailto:markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de)

### **Ansprechpartner für die Ethik-Kommission:**

PD Dr. med. Sven Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-172-4682284, Fax +49-7071-29-25047, [sven.poli@uni-tuebingen.de](mailto:sven.poli@uni-tuebingen.de)

### **Finanzierung:**

Innovationsfond des gemeinsamen Bundesausschuss, 01VSF18055, Euro 1,102,360.00

## Unterschriftenliste der Studienleitung und der Ärztlichen Direktoren:

---

PD Dr. med. Sven Poli,

Leiter der Prüfgruppe,

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie am  
Universitätsklinikum Tübingen

---

Prof. Dr. med. Ulf Ziemann,

Ärztlicher Direktor,

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie

---

Prof. Dr. med. Ulrike Ernemann,

Ärztliche Direktorin,

Abt. Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Abkürzungen.....	5
2. Begründung der Studie .....	5
3. Ziele der Studie .....	7
4. Studiendauer: .....	7
5. Studienpopulation: .....	7
6. Ein- und Ausschlusskriterien:.....	7
6.1 Einschlusskriterien: .....	7
6.2 Ausschlusskriterien:.....	8
7. Datensatzerstellung und Verarbeitung: .....	8
8. Fallzahl: .....	10
9. Studienablauf: .....	10
10. Risiko/Nutzen: .....	11
10.1. Risiken: .....	11
10.2. Nutzen: .....	11
11. Zielkriterien: .....	11
12. Datenschutz: .....	11
13. Aufklärung und Einwilligung: .....	13
14. Literaturverzeichnis: .....	15

## 1. Abkürzungen

ACA = Arteria cerebri anterior

ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score

CRF = Case Report Form

CTA = computertomografische Angiografie

DHC = Dekompressionshemikraniektomie

FU = Follow-up

ICA = Arteria carotis interna

MAX = maximal

MCA = Arteria cerebri media

NCCT = nicht kontrastmittelverstärktes CT

PCA = Arteria cerebri posterior

## 2. Begründung der Studie

Die Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt plus/minus Reperfusionstherapie (Thrombektomie oder Thrombolyse) tritt mit einer Inzidenz von ca. 5 bis 10% auf und hat unter konservativer (nicht-operativer) Therapie eine sehr hohe Mortalität über 70%.<sup>1</sup> In den letzten Jahren häufen sich Studien, die sich der Frage einer Früherkennung von Hirnschwellungszeichen nach akutem Schlaganfall widmen. Der überwiegende Anteil dieser Studien dient der Evaluierung von Prädiktoren, mit deren Hilfe sich die Entwicklung einer Hirnschwellung erkennen lässt, davon wurden die meisten innerhalb der letzten 4 Jahre publiziert.<sup>2-5</sup>

Die frühe dekompressive Hemikraniektomie ist eine invasive Behandlungsoption bei Hirnschwellung, die im Vergleich zur konservativen Behandlung die Mortalität auf unter 30% senken und den Anteil der Gehfähigen an den Überlebenden von 20 auf 40% erhöhen kann.<sup>1,6-8</sup> Dennoch wird diese Therapie vor dem Auftreten einer neurologischen Verschlechterung aufgrund der Unsicherheit bei der Ödemvorhersage und potentieller chirurgischer Komplikationen nur selten durchgeführt.<sup>9-11</sup> Die Auswahl geeigneter Patienten und auch das optimale Timing des operativen Eingriffs stellen eine klinische Herausforderung

dar.<sup>1</sup> Die frühzeitige Vorhersage der Ödementwicklung ist wertvoll für die Entscheidungsfindung insbesondere hinsichtlich des optimalen Timings einer operativen Intervention.<sup>10, 12</sup>

Die meisten publizierten Prädiktor-Scores erfordern die manuelle bzw. visuelle Auswertung von Bilddaten und klinischen Daten durch die behandelnden Ärzte. Erste Studien zur Nutzung von Künstlicher Intelligenz für die Frühdetektion von Hirnödemen nach Schlaganfall zeigen vielversprechende Ansätze, sind aber auf kleine Datensätze und wenige Parameter beschränkt.<sup>13-15</sup> Die Literaturanalyse belegt jedoch das hohe klinische und wissenschaftliche Interesse an automatisierter Technik zur Früherkennung einer Hirnödementwicklung und webbasierten Decision-Support-Systemen.<sup>10, 16</sup> Die Entwicklung zuverlässiger Prädiktoren und Unterstützung bei der Beurteilung der klinischen und radiologischen Informationen ist diagnostisch und therapeutisch hochrelevant.

Der in dem vorliegenden Konzept fokussierte Aspekt der interpretierbaren Deep-Learning-basierten Auswertung von Bilddaten und klinischen Daten sowie die Nutzung einer großen Datenmenge bietet durch die Einsicht in die Bedeutung von bekannten Biomarkern und das Potential der Entdeckung neuartiger Marker eine Komplettierung der bisher national und international fehlenden Evidenz in diesem Forschungsfeld.

Das Projekt schlägt mit den technischen Arbeitspaketen zur Entwicklung Deep-Learning-gestützter Entscheidungsmodelle grundlegende Innovationen vor, welche die Akzeptanz automatisierter Analysesysteme und das Vertrauen in sie bei Entscheidungen in komplexen Informationsräumen in der klinischen Praxis erhöhen sollen und damit zur verbesserten Diagnostik und Therapieentscheidung beitragen sollen. Die Modelle werden neben dem vorhergesagten Outcome ein Maß für ihre Konfidenz und die Basis ihrer Entscheidung liefern. Das soll z.B. erreicht werden, indem spezialisierte Modelle mit verschiedenen Teilmengen des gesamten erhobenen Datensatzes trainiert werden (z.B. eingeschränkter zeitlicher Verlauf, oder eingeschränkter Umfang der Bilddaten). Sie sollen Regelwissen und bekannte Parameter explizit einbeziehen können. Es werden aktuelle Ansätze angepasst, die Aufschluss über den differenziellen prädiktiven Nutzen bekannter und neuer Biomarker erlauben.

### **3. Ziele der Studie**

Es soll nachgewiesen werden, dass der Einsatz trainierbarer Algorithmen hinsichtlich Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt eine frühzeitige und optimierte Entscheidung hinsichtlich konservativer oder operativer Therapie ermöglicht. Neben der Entscheidung ob eine Hemikraniektomie erfolgen muss, soll auch der optimale Zeitpunkt geklärt werden.

Explainability: Es werden Lernalgorithmen entwickelt und eingesetzt, die Visualisierungen zur Kontrolle der Einflussfaktoren der Ergebnisse erlauben, der Fehlerminimierung dienen und Hinweise auf das Vorhandensein weiterer Prädiktoren geben können.

### **4. Studiendauer:**

Zusammenstellen eines retrospektiven und vollständig anonymisierten 300 Patienten umfassenden Datensatzes am Universitätsklinikum Tübingen bis spätestens 30.10.2020; gesamte Projektdauer bis 15.03.2022

### **5. Studienpopulation:**

300 erwachsene Patienten mit akutem unilateralem (sub-)totalen Mediainfarkt

### **6. Ein- und Ausschlusskriterien:**

#### **6.1 Einschlusskriterien:**

- Patientenalter  $\geq 18$  Jahre
- Unilateraler mindestens subtotaler Mediainfarkt definiert als finales Infarktvolumen  $> 2/3$  des Versorgungsgebietes der Arteria cerebri media (MCA), zu bestimmen auf einer nicht-contrastmittelverstärkten Computertomografie (NCCT)  $\pm$  Einbezug des Stromgebietes der ipsilateralen Arteria cerebri anterior (ACA) und im Falle eines sog. embryonalen Versorgungstyps  $\pm$  Einbezug des Stromgebietes der Arteria cerebri posterior (PCA).

- Erste verfügbare kraniale Bildgebung bestehend aus mindestens einer NCCT und einer CT-Angiografie (CTA) innerhalb maximal 24 Stunden seit Symptombeginn bzw. seit „zuletzt gesond gesehen“ im Falle eines unbekanntes Symptombeginns
- Mindestens eine Follow-up Bildgebung zwischen > 0 und 48 Stunden (im Folgenden 1<sup>st</sup> FU genannt) nach erster Bildgebung aufgenommen (bestehend aus mindestens einer NCCT)
- Mindestens eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mindestens aus einer NCCT) zwischen Tag 3 und Tag 8 oder bei dekomprimierten oder verstorbenen Patienten: eine kraniale Bildgebung welche die prä-operative bzw. die maligne Infarktschwellung zeigt (im Folgenden MAX-FU genannt, i.e. das Follow-up, welches die maximale Infarktschwellung zeigt).
- Verfügbarer klinischer Datensatz (siehe Case Report Form (CRF) v1.1 30. Januar 2020 (CRF\_1-1\_LOCAL\_NEURO\_RATER\_1\_20200130.docx) im Anhang)

## 6.2 Ausschlusskriterien:

- In der 1<sup>st</sup> FU oder in einer Bildgebung davor sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die > 30% des Infarktvolumens einnehmen (sog. PH2), oder außerhalb des Infarktes gelegene intrakranielle Blutungen
- Gleichzeitige akute Gefäßverschlüsse, Ischämien oder Infarkte in der kontralateralen Hemisphäre, infratentoriell oder im PCA Stromgebiet sofern ipsilateral kein embryonaler Versorgungstyp

## 7. Datensatzerstellung und Verarbeitung:

Es wird am Universitätsklinikum Tübingen ein Datensatz retrospektiv aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem extrahiert. Der Datensatz besteht ausschließlich aus bereits vorhandenen Daten, die im Rahmen der klinischen Routine erhoben und gespeichert wurden. Von allen 300 Patienten wird ein Bilddatensatz bestehend aus allen bis Tag 30 nach Aufnahme verfügbaren NCCT, CTA, CT-Perfusionsaufnahmen (CTP) und (konventionellen) digitalen Subtraktionsangiografien (DSA) generiert und entsprechende klinische Angaben erfasst (siehe

CRF v1.1 30. Januar 2020 (CRF\_1-1\_LOCAL\_NEURO\_RATER\_1\_20200130.docx und CRF\_1-1\_LOCAL\_NRAD\_RATER\_2\_20200130.docx) im Anhang)

Es werden keine studienbedingten Untersuchungen oder Therapien durchgeführt.

Durch den am Universitätsklinikum Tübingen beteiligten Neurologen (Rater 1) und den beteiligten Neuroradiologen (Rater 2) wird unabhängig voneinander zu jedem Datensatz auf Basis der retrospektiven klinischen Daten und der vorhandenen Bildgebungen bzw. ausschließlich auf Basis der vorhandenen Bildgebung eine Therapieempfehlung wie folgt gegeben:

	<b>Dekompressionsoperation wurde durchgeführt</b>	<b>Patient wurde konservativ behandelt</b>
<b>Therapieempfehlung (durch Rater 1 und Rater 2 und bei Abweichung Konsens)</b>	OP war erforderlich und erfolgte rechtzeitig	Konservative Behandlung war adäquat
	OP war erforderlich und erfolgte zu spät (nachdem bereits kompressionsbedingte Sekundärschäden aufgetreten waren)	OP hätte erfolgen müssen
	OP war nicht erforderlich	

Wenn sich die Therapieempfehlungen von Rater 1 und Rater 2 unterscheiden wird durch persönliche Besprechung ein Konsens erreicht und im CRF dokumentiert (siehe CRF\_1-1\_LOCAL\_CONSENSUS\_20200130.docx im Anhang). Zur zentralen Verarbeitung werden die retrospektiven Datensätze vollständig anonymisiert an den Verarbeiter der Daten (im Projekt: Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen) versendet. Zur Validierung der Therapieempfehlungen und Bildanalysen (ASPECTS, Mittellinienverlagerung etc.) erfolgt eine zentrale Bewertung der vollständig anonymisierten Datensätze durch einen unabhängigen dritten Rater. Wenn sich die Therapieempfehlungen von zentralem Rater von der des lokalen Studienzentrums (Universitätsklinikum Tübingen) unterscheidet wird durch persönliche Besprechung ein Konsens erreicht und im CRF entsprechend

dokumentiert (siehe CRF\_1-1\_CENTRAL\_RATING\_20200130.docx im Anhang). Die validierten Datensätzen sind die Basis für den Prozess des maschinellen Lernens.

## **8. Fallzahl:**

Insgesamt sollen in dem APICES Projekt mind. 1.500 vollständig anonymisierter Datensätze ausgewertet werden. Jedes der sechs am APICES Projekt beteiligten Studienzentren (d.h. Charité Berlin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinikum Heidelberg, Universitätsklinikum Würzburg und Universitätsklinikum Tübingen) soll ca. 300 Datensätze beisteuern.

## **9. Studienablauf:**

Das Projekt basiert ausschließlich auf der Bearbeitung retrospektiver Daten, es geschieht keine Handlungsbeeinflussung durch die Anwendung des Algorithmus. Durch alle beteiligten Studienzentren werden Ethikkommissionsanträge zur retrospektiven Nutzung der Daten gestellt. Eine Selektion, Anonymisierung und Bereitstellung der Daten erfolgt erst nach positiven Ethikkommissionsvoten.

Phase 1: Erstellen von mind. 1.500 retrospektiven vollständig anonymisierten Datensätzen durch die beteiligten Universitätskliniken (ca. 300 vom Universitätsklinikum Tübingen) und zentrale Validierung.

Phase 2: Lernphase am Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen. Auf Basis von 1.400 der retrospektiven vollständig anonymisierten und validierten Datensätze wird mit Deep-Learning-basierter automatisierter Auswertung ein Modell zur Prädiktion eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt entwickelt.

Phase 3: Testphase auch am Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen. Auf Basis der verbleibenden 100 retrospektiven vollständig anonymisierten und validierten Datensätze erfolgt die Validierung des Prädiktionsmodells im Vergleich mit der visuellen Beurteilung durch Neuroradiologen in Kombination mit klinischer Einschätzung durch Neurologen.

## **10. Risiko/Nutzen:**

### **10.1. Risiken:**

Das ethische Risiko des Projektes ist dabei durch Nutzung retrospektiver vollständig anonymisierter Datensätze sehr gering.

### **10.2. Nutzen:**

Wenn das Projektziel einer computergestützten frühzeitigen, der ärztlichen Einschätzung überlegenen Prädiktion hinsichtlich der Entwicklung eines malignen Hirnödems beim individuellen Patienten gelingt, kann die Patientensicherheit in Zukunft durch rechtzeitige und optimierte Behandlungsempfehlungen (z.B. frühe Dekompressionsoperation oder Unterlassen einer unnötigen Dekompressionsoperation) erhöht, die Mortalität gesenkt und das funktionelle klinische Outcome verbessert werden. [1,2]

## **11. Zielkriterien:**

In der Testphase (siehe 6. Studienablauf) werden durch das Prädiktionsmodell auf Basis der Metriken dichotome Vorhersagen zur Malignen Hirnschwellung bei Mediainfarkten ermittelt und aus diesen und den wahren Outcomes der positive und negative Vorhersagewert errechnet.

## **12. Datenschutz:**

Das Projekt arbeitet auf einem Datensatz bestehend aus volumetrischen Bilddaten (CT), die im DICOM-Format aus den klinischen PACS-Systemen exportiert werden, und klinisch relevanten Informationen, die aus vorhandenen Arztberichten bzw. klinischen Fallakten extrahiert werden und den Verlauf der Erkrankung und bekannte korrelierende Faktoren charakterisieren (vergleiche CRF v1.1 30. Januar 2020 (CRF\_1-1\_LOCAL\_NEURO\_RATER\_1\_20200130.docx, CRF\_1-1\_LOCAL\_NRAD\_RATER\_2\_20200130.docx, CRF\_1-1\_LOCAL\_CONSENSUS\_20200130.docx,

und CRF\_1-1\_CENTRAL\_RATING\_20200130.docx) im Anhang). Insbesondere werden keine Sozialdaten im Sinne des §75 SGB X verarbeitet.

Das Datenschutzkonzept sieht vor, alle DICOM-Daten nach dem Klinik-lokalen Export in ein Dateiverzeichnis anhand einer existierenden Software-Lösung von Fraunhofer MEVIS, „Median“, einheitlich aber bereits vor Ort am jeweiligen Zentrum zu de-identifizieren. Diese Software erlaubt die Festlegung derjenigen DICOM-Tags, die gelöscht oder durch fixe Werte überschrieben werden sollen. So lässt sich – im Gegensatz zu anderen Programmen – beispielsweise das Alter der Subjekte erhalten, aber das Geburtsdatum auf einen Standardwert setzen, oder der Name durch ein Pseudonym ersetzen. Der Pseudonymisierungsschlüssel verbleibt bei den Datenlieferanten (Zentren) und dient der späteren Zuordnung zusätzlicher Daten zum Subjekt, sofern erforderlich. Die personenbezogenen klinischen Daten werden mit dem gleichen Schlüssel pseudonymisiert, wobei hier keine vollständigen Berichte, sondern lediglich klinische Indikatoren erhoben und zur Verarbeitung bereitgestellt werden.

Dem Verarbeiter der Daten (Fraunhofer MEVIS) werden somit ausschließlich anonymisierte Datensätze zur Verfügung gestellt. Nur den Datenlieferanten (Zentren) liegen die Daten mit Klarnamen und der Pseudonymisierungsschlüssel vor. Der Pseudonymisierungsschlüssel ist unter lokalem Verschluss, so dass weder Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) noch Unbefugte Zugriff haben. Es werden ausschließlich anonymisierte Daten an den Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) versendet, entsprechend verarbeitet der Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) nur anonymisierte Daten. Rechtsgutachten zur Verarbeitung medizinischer Daten, z.B. aus der TNM-Schriftenreihe, belegen die Validität dieses Vorgehens. Die genaue Vorgehensweise der Anonymisierung mit der Software „Median“ ist in der Anlage „Datensammlung in APICES“ beschrieben.

### **13. Aufklärung und Einwilligung:**

Aufgrund der hohen Anzahl von Patienten, der hohen Mortalität des Krankheitsbildes von 30 bis 80%<sup>1</sup> bereits im ersten Jahr und der teilweise lange zurückliegenden Ereignisse (bis 2009) und der dadurch beeinträchtigten Erreichbarkeit der Patienten ist eine Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Patienten entweder nur mit unverhältnismäßigem Aufwand oder – bei Tod – gar nicht mehr möglich. Beim Versuch des Einholens einer Einwilligungserklärung besteht zudem das Risiko einer Re-Traumatisierung der Patienten oder deren engsten Angehörigen. Durch Weglassen der Daten verstorbener Patienten wäre unsere Studie nicht valide.

Für eine prospektive Studie ist die von uns geplante retrospektive Auswertung auch im Sinne der Patientensicherheit und zur Überprüfung unserer Hypothese zwingend notwendig. Dementsprechend ist das allgemeine Interesse für unsere Patientengruppe hinsichtlich einer zukünftigen Nutzen-Risiko-Abwägung, ob und wann Patienten mit (sub-)totalem raumfordernden Mediainfarkt hemikraniektomiert werden sollten von großer Bedeutung und damit von hoher klinischer Relevanz. Da es sich ausschließlich um vorhandene und in der klinischen Routine erhobene Daten bei bereits erfolgter Diagnostik und Therapie handelt, die am Zentrum retrospektiv gesammelt und zur zentralen Analyse (Maschinenlernen) ausschließlich vollständig anonymisiert an Fraunhofer MEVIS weitergegeben werden, ist eine zusätzliche Aufklärung bzw. Einwilligung der Patienten/-innen nach Meinung der Antragsteller nicht nötig.

#### **14. Ethische und rechtliche Aspekte der wissenschaftlichen Untersuchung:**

- a. Die Untersuchung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung durchgeführt.
  
- b. Das Studienprotokoll wird vor Studienbeginn der Ethikkommission des jeweiligen Studienzentrums zur Begutachtung vorgelegt.
  
- c. Die Namen der Patientinnen und Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie des Landes- bzw. Bundesdatenschutzgesetzes (LDSG bzw. BDSG). Eine Weitergabe von Patientendaten erfolgt ggf. nur in anonymisierter Form. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.

## 15. Literaturverzeichnis:

1. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
2. Sharma VK, Yeo LL, Teoh HL, et al. Internal cerebral vein asymmetry on follow-up brain computed tomography after intravenous thrombolysis in acute anterior circulation ischemic stroke is associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:e39-45.
3. Davoli A, Motta C, Koch G, et al. Pretreatment predictors of malignant evolution in patients with ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2018;10:340-344.
4. Jo K, Bajgur SS, Kim H, Choi HA, Huh PW, Lee K. A simple prediction score system for malignant brain edema progression in large hemispheric infarction. *PLoS One* 2017;12:e0171425.
5. Kamran S, Salam A, Akhtar N, D'Soza A, Shuaib A. Predictors of decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery stroke. *Neurosurg Rev* 2019;42:175-181.
6. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:326-333.
7. Zweckberger K, Juettler E, Bosel J, Unterberg WA. Surgical aspects of decompression craniectomy in malignant stroke: review. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:313-323.
8. Li YP, Hou MZ, Lu GY, et al. Neurologic Functional Outcomes of Decompressive Hemicraniectomy Versus Conventional Treatment for Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2017;99:709-725 e703.
9. Kurland DB, Khaladj-Ghom A, Stokum JA, et al. Complications Associated with Decompressive Craniectomy: A Systematic Review. *Neurocrit Care* 2015;23:292-304.
10. Honeybul S, Ho KM, Gillett G. Outcome Following Decompressive Hemicraniectomy for Malignant Cerebral Infarction: Ethical Considerations. *Stroke* 2015;46:2695-2698.
11. Kim H, Jin ST, Kim YW, Kim SR, Park IS, Jo KW. Predictors of malignant brain edema in middle cerebral artery infarction observed on CT angiography. *J Clin Neurosci* 2015;22:554-560.

12. Chen R, Deng Z, Song Z. The prediction of malignant middle cerebral artery infarction: a predicting approach using random forest. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:958-964.
13. Chen Y, Dhar R, Heitsch L, et al. Automated quantification of cerebral edema following hemispheric infarction: Application of a machine-learning algorithm to evaluate CSF shifts on serial head CTs. *Neuroimage Clin* 2016;12:673-680.
14. Asadi H, Dowling R, Yan B, Mitchell P. Machine learning for outcome prediction of acute ischemic stroke post intra-arterial therapy. *PLoS One* 2014;9:e88225.
15. Lee EJ, Kim YH, Kim N, Kang DW. Deep into the Brain: Artificial Intelligence in Stroke Imaging. *J Stroke* 2017;19:277-285.
16. Dhar R, Yuan K, Kulik T, et al. CSF Volumetric Analysis for Quantification of Cerebral Edema After Hemispheric Infarction. *Neurocrit Care* 2016;24:420-427.

**Studientitel:**

**Automatic PredICtion of Edema after Stroke (APICES)**

(Computergestützte automatische Prognose der Entwicklung eines malignen  
Hirnödems nach Mediainfarkt)

Version 1.3, 20. Dezember 2020

**Studienleitung und Konsortialführung**

PD Dr. med. Sven Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-172-4682284, Fax +49-7071-29-25047, [sven.poli@uni-tuebingen.de](mailto:sven.poli@uni-tuebingen.de)

**Prüfärzte am Universitätsklinikum Tübingen**

Dr. (Univ. Tunis, El Manar) Khouloud Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-7071-61880, [khouloud.poli@uni-tuebingen.de](mailto:khouloud.poli@uni-tuebingen.de)

PD Dr. med. Benjamin Bender, Abt. Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-7071-29-68613, [benjamin.bender@med.uni-tuebingen.de](mailto:benjamin.bender@med.uni-tuebingen.de)

**Konsortialpartner**

Fraunhofer Institut für Digitale Medizin MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen;

Projektleitung: Dr. med. univ. Susanne Diekmann, Tel +49-421-218-59299, Fax +49-421-218-59277,  
[susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de](mailto:susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de)

Verantwortliche Person für die Methodik: Dr.-Ing. Markus Wenzel, Tel +49-421-218-59227, Fax +49-421-218-98-59227, [markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de](mailto:markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de)

**Ansprechpartner für die Ethik-Kommission:**

PD Dr. med. Sven Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-172-4682284, Fax +49-7071-29-25047,  
[sven.poli@uni-tuebingen.de](mailto:sven.poli@uni-tuebingen.de)

**Finanzierung:**

Innovationsfond des gemeinsamen Bundesausschuss, 01VSF18055, Euro 1,102,360.00

## Unterschriftenliste der Studienleitung und der Ärztlichen Direktoren:

---

PD Dr. med. Sven Poli,

Leiter der Prüfgruppe,

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovasku-

läre Erkrankungen und Neuroonkologie am

Universitätsklinikum Tübingen

---

Prof. Dr. med. Ulf Ziemann,

Ärztlicher Direktor,

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovasku-

läre Erkrankungen und Neuroonkologie

---

Prof. Dr. med. Ulrike Ernemann,

Ärztliche Direktorin,

Abt. Diagnostische und Interventionelle Neurora-

diologie

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Abkürzungen.....	5
2. Begründung der Studie .....	5
3. Ziele der Studie .....	7
4. Studiendauer: .....	7
5. Studienpopulation: .....	7
6. Ein- und Ausschlusskriterien:.....	7
6.1 Einschlusskriterien: .....	7
6.2 Ausschlusskriterien:.....	8
7. Datensatzerstellung und Verarbeitung: .....	8
8. Fallzahl: .....	9
9. Studienablauf: .....	10
10. Risiko/Nutzen: .....	10
10.1. Risiken: .....	10
10.2. Nutzen: .....	11
11. Zielkriterien: .....	11
12. Datenschutz: .....	11
13. Aufklärung und Einwilligung: .....	12
14. Literaturverzeichnis: .....	15

## 1. Abkürzungen

ACA = Arteria cerebri anterior

ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score

CRF = Case Report Form

CTA = computertomografische Angiografie

DHC = Dekompressionshemikraniektomie

FU = Follow-up

ICA = Arteria carotis interna

MAX = maximal

MCA = Arteria cerebri media

NCCT = nicht kontrastmittelverstärktes CT

PCA = Arteria cerebri posterior

## 2. Begründung der Studie

Die Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt plus/minus Reperfusionstherapie (Thrombektomie oder Thrombolyse) tritt mit einer Inzidenz von ca. 5 bis 10% auf und hat unter konservativer (nicht-operativer) Therapie eine sehr hohe Mortalität über 70%.<sup>1</sup> In den letzten Jahren häufen sich Studien, die sich der Frage einer Früherkennung von Hirnschwellungszeichen nach akutem Schlaganfall widmen. Der überwiegende Anteil dieser Studien dient der Evaluierung von Prädiktoren, mit deren Hilfe sich die Entwicklung einer Hirnschwellung erkennen lässt, davon wurden die meisten innerhalb der letzten 4 Jahre publiziert.<sup>2-5</sup>

Die frühe dekompressive Hemikraniektomie ist eine invasive Behandlungsoption bei Hirnschwellung, die im Vergleich zur konservativen Behandlung die Mortalität auf unter 30% senken und den Anteil der Gehfähigen an den Überlebenden von 20 auf 40% erhöhen kann.<sup>1,6-8</sup> Dennoch wird diese Therapie vor dem Auftreten einer neurologischen Verschlechterung aufgrund der Unsicherheit bei der Ödemvorhersage und potentieller chirurgischer Komplikationen nur selten durchgeführt.<sup>9-11</sup> Die Auswahl geeigneter Patienten und auch das optimale Timing des operativen Eingriffs stellen eine klinische Herausforderung

dar.<sup>1</sup> Die frühzeitige Vorhersage der Ödementwicklung ist wertvoll für die Entscheidungsfindung insbesondere hinsichtlich des optimalen Timings einer operativen Intervention.<sup>10, 12</sup>

Die meisten publizierten Prädiktor-Scores erfordern die manuelle bzw. visuelle Auswertung von Bilddaten und klinischen Daten durch die behandelnden Ärzte. Erste Studien zur Nutzung von Künstlicher Intelligenz für die Frühdetektion von Hirnödemen nach Schlaganfall zeigen vielversprechende Ansätze, sind aber auf kleine Datensätze und wenige Parameter beschränkt.<sup>13-15</sup> Die Literaturanalyse belegt jedoch das hohe klinische und wissenschaftliche Interesse an automatisierter Technik zur Früherkennung einer Hirnödementwicklung und webbasierten Decision-Support-Systemen.<sup>10, 16</sup> Die Entwicklung zuverlässiger Prädiktoren und Unterstützung bei der Beurteilung der klinischen und radiologischen Informationen ist diagnostisch und therapeutisch hochrelevant.

Der in dem vorliegenden Konzept fokussierte Aspekt der interpretierbaren Deep-Learning-basierten Auswertung von Bilddaten und klinischen Daten sowie die Nutzung einer großen Datenmenge bietet durch die Einsicht in die Bedeutung von bekannten Biomarkern und das Potential der Entdeckung neuartiger Marker eine Komplettierung der bisher national und international fehlenden Evidenz in diesem Forschungsfeld.

Das Projekt schlägt mit den technischen Arbeitspaketen zur Entwicklung Deep-Learning-gestützter Entscheidungsmodelle grundlegende Innovationen vor, welche die Akzeptanz automatisierter Analysesysteme und das Vertrauen in sie bei Entscheidungen in komplexen Informationsräumen in der klinischen Praxis erhöhen sollen und damit zur verbesserten Diagnostik und Therapieentscheidung beitragen sollen. Die Modelle werden neben dem vorhergesagten Outcome ein Maß für ihre Konfidenz und die Basis ihrer Entscheidung liefern. Das soll z.B. erreicht werden, indem spezialisierte Modelle mit verschiedenen Teilmengen des gesamten erhobenen Datensatzes trainiert werden (z.B. eingeschränkter zeitlicher Verlauf, oder eingeschränkter Umfang der Bilddaten). Sie sollen Regelwissen und bekannte Parameter explizit einbeziehen können. Es werden aktuelle Ansätze angepasst, die Aufschluss über den differenziellen prädiktiven Nutzen bekannter und neuer Biomarker erlauben.

### **3. Ziele der Studie**

Es soll nachgewiesen werden, dass der Einsatz trainierbarer Algorithmen hinsichtlich Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt eine frühzeitige und optimierte Entscheidung hinsichtlich konservativer oder operativer Therapie ermöglicht. Neben der Entscheidung ob eine Hemikraniektomie erfolgen muss, soll auch der optimale Zeitpunkt geklärt werden.

Explainability: Es werden Lernalgorithmen entwickelt und eingesetzt, die Visualisierungen zur Kontrolle der Einflussfaktoren der Ergebnisse erlauben, der Fehlerminimierung dienen und Hinweise auf das Vorhandensein weiterer Prädiktoren geben können.

### **4. Studiendauer:**

Zusammenstellen eines retrospektiven und vollständig anonymisierten bis 300 Patienten umfassenden Datensatzes bis spätestens 31.03.2021; gesamte Projektdauer bis 31.03.2023

### **5. Studienpopulation:**

Bis 300 erwachsene Patienten mit akutem unilateralem (sub-)totalen Mediainfarkt

### **6. Ein- und Ausschlusskriterien:**

#### **6.1 Einschlusskriterien:**

- Patientenalter  $\geq 18$  Jahre
- Unilateraler mindestens subtotaler Mediainfarkt definiert als finales Infarktvolumen  $> 2/3$  des Versorgungsgebietes der Arteria cerebri media (MCA), zu bestimmen auf einer nicht-contrastmittelverstärkten Computertomografie (NCCT)  $\pm$  Einbezug des Stromgebietes der ipsilateralen Arteria cerebri anterior (ACA) und im Falle eines sog. embryonalen Versorgungstyps  $\pm$  Einbezug des Stromgebietes der Arteria cerebri posterior (PCA).
- Erste verfügbare kraniale Bildgebung bestehend aus mindestens einer NCCT innerhalb maximal 24 Stunden seit Symptombeginn bzw. seit „zuletzt gesund gesehen“ im Falle eines unbekanntem Symptombeginns

- Mindestens eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mindestens aus einer NCCT) welche die maximale Infarktschwellung zeigt (im Folgenden MAX-FU genannt). Wenn bei hemikraniektomierten Patienten die erste verfügbare kraniale Bildgebung der präoperativen Bildgebung entspricht, dann wird diese MAX-FU genannt und die weitere geforderte kraniale Bildgebung kann postoperativ erfolgt sein.
- Verfügbarer klinischer Datensatz (siehe Case Report Form (CRF) v1.2 20. Dezember 2020 (CRF\_1-2\_NEURO\_20201220.docx) im Anhang)

## 6.2 Ausschlusskriterien:

- In MAX-FU sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die > 30% des Infarktvolumens einnehmen (sog. PH2), oder raumfordernde außerhalb des Infarktes gelegene intrakranielle Blutungen
- Gleichzeitige akute Gefäßverschlüsse, Ischämien oder Infarkte in der kontralateralen Hemisphäre, infratentoriell oder im PCA Stromgebiet sofern ipsilateral kein embryonaler Versorgungstyp

## 7. Datensatzerstellung und Verarbeitung:

Es wird am Universitätsklinikum Tübingen ein Datensatz retrospektiv aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem extrahiert. Der Datensatz besteht ausschließlich aus bereits vorhandenen Daten, die im Rahmen der klinischen Routine erhoben und gespeichert wurden. Von allen Patienten wird ein Bilddatensatz bestehend aus allen bis Tag 30 nach Aufnahme verfügbaren NCCT, CT-Angiographie (CTA), CT-Perfusionsaufnahmen (CTP) und (konventionellen) digitalen Subtraktionsangiografien (DSA) generiert und entsprechende klinische Angaben erfasst (siehe CRF v1.2 20. Dezember 2020 (CRF\_1-2\_NEURO\_20201220.docx und CRF\_1-2\_NRAD\_LOG\_20201220.pdf) im Anhang)

Es werden keine studienbedingten Untersuchungen oder Therapien durchgeführt.

Durch den am Universitätsklinikum Tübingen beteiligten Neurologen wird zu jedem Datensatz auf Basis der retrospektiven klinischen Daten und der vorhandenen Bildgebungen eine Therapieempfehlung wie folgt gegeben:

	<b>Dekompressionsoperation wurde durchgeführt</b>	<b>Patient wurde konservativ behandelt</b>
<b>Therapieempfehlung (durch Rater 1 und Rater 2 und bei Abweichung Konsens)</b>	OP war erforderlich und erfolgte rechtzeitig	Konservative Behandlung war adäquat
	OP war erforderlich und erfolgte zu spät (nachdem bereits kompressionsbedingte Sekundärschäden aufgetreten waren)	OP hätte erfolgen müssen
	OP war nicht erforderlich	

Zur zentralen Verarbeitung werden die retrospektiven Datensätze vollständig anonymisiert an den Verarbeiter der Daten (im Projekt: Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen) versendet. Zur Validierung der Therapieempfehlungen und Bildanalysen (ASPECTS, Mittellinienverlagerung etc.) erfolgt eine zentrale Bewertung der vollständig anonymisierten Datensätze durch einen unabhängigen Rater. Wenn sich die Therapieempfehlungen von zentralem Rater von der des lokalen Studienzentrums (Universitätsklinikum Tübingen) unterscheidet wird durch persönliche Besprechung ein Konsens erreicht und im CRF entsprechend dokumentiert (siehe CRF\_1-1\_CENTRAL\_RATING\_20200130.docx im Anhang). Die validierten Datensätzen sind die Basis für den Prozess des maschinellen Lernens.

## **8. Fallzahl:**

Insgesamt sollen in dem APICES Projekt mind. 1.500 vollständig anonymisierter Datensätze ausgewertet werden. Jedes der am APICES Projekt beteiligten Studienzentren (d.h. u.a. Charité Berlin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,

Universitätsklinikum Heidelberg, Universitätsklinikum Würzburg und Universitätsklinikum Tübingen) soll bis 300 Datensätze beisteuern.

## **9. Studienablauf:**

Das Projekt basiert ausschließlich auf der Bearbeitung retrospektiver Daten, es geschieht keine Handlungsbeeinflussung durch die Anwendung des Algorithmus. Durch alle beteiligten Studienzentren werden Ethikkommissionsanträge zur retrospektiven Nutzung der Daten gestellt. Eine Selektion, Anonymisierung und Bereitstellung der Daten erfolgt erst nach positiven Ethikkommissionsvoten.

Phase 1: Erstellen von mind. 1.500 retrospektiven vollständig anonymisierten Datensätzen durch die beteiligten Universitätskliniken (bis 300 vom Universitätsklinikum Tübingen) und zentrale Validierung.

Phase 2: Lernphase am Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen. Auf Basis von 1.400 der retrospektiven vollständig anonymisierten und validierten Datensätze wird mit Deep-Learning-basierter automatisierter Auswertung ein Modell zur Prädiktion eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt entwickelt.

Phase 3: Testphase auch am Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen. Auf Basis der verbleibenden 100 retrospektiven vollständig anonymisierten und validierten Datensätze erfolgt die Validierung des Prädiktionsmodells im Vergleich mit der visuellen Beurteilung durch Neuroradiologen in Kombination mit klinischer Einschätzung durch Neurologen.

## **10. Risiko/Nutzen:**

### **10.1. Risiken:**

Das ethische Risiko des Projektes ist dabei durch Nutzung retrospektiver vollständig anonymisierter Datensätze sehr gering.

## **10.2. Nutzen:**

Wenn das Projektziel einer computergestützten frühzeitigen, der ärztlichen Einschätzung überlegenen Prädiktion hinsichtlich der Entwicklung eines malignen Hirnödems beim individuellen Patienten gelingt, kann die Patientensicherheit in Zukunft durch rechtzeitige und optimierte Behandlungsempfehlungen (z.B. frühe Dekompressionsoperation oder Unterlassen einer unnötigen Dekompressionsoperation) erhöht, die Mortalität gesenkt und das funktionelle klinische Outcome verbessert werden. [1,2]

## **11. Zielkriterien:**

In der Testphase (siehe 6. Studienablauf) werden durch das Prädiktionsmodell auf Basis der Metriken dichotome Vorhersagen zur Malignen Hirnschwellung bei Mediainfarkten ermittelt und aus diesen und den wahren Outcomes der positive und negative Vorhersagewert errechnet.

## **12. Datenschutz:**

Das Projekt arbeitet auf einem Datensatz bestehend aus volumetrischen Bilddaten (CT), die im DICOM-Format aus den klinischen PACS-Systemen exportiert werden, und klinisch relevanten Informationen, die aus vorhandenen Arztberichten bzw. klinischen Fallakten extrahiert werden und den Verlauf der Erkrankung und bekannte korrelierende Faktoren charakterisieren (vergleiche CRF v1.2 20. Dezember 2020 (CRF\_1-2\_NEURO\_20201220.docx, CRF\_1-2\_NRAD\_LOG\_20201220.pdf, und CRF\_1-1\_CENTRAL\_RATING\_20200130.docx) im Anhang). Insbesondere werden keine Sozialdaten im Sinne des §75 SGB X verarbeitet.

Das Datenschutzkonzept sieht vor, alle DICOM-Daten nach dem Klinik-lokalen Export in ein Dateiverzeichnis anhand einer existierenden Software-Lösung von Fraunhofer MEVIS, "Median", einheitlich aber bereits vor Ort am jeweiligen Zentrum zu de-identifizieren. Diese Software erlaubt die Festlegung derjenigen DICOM-Tags, die gelöscht oder durch fixe Werte überschrieben werden sollen. So lässt sich – im Gegensatz zu anderen Programmen – beispielsweise das Alter der Subjekte erhalten, aber das

Geburtsdatum auf einen Standardwert setzen, oder der Name durch ein Pseudonym ersetzen. Der Pseudonymisierungsschlüssel verbleibt bei den Datenlieferanten (Zentren) und dient der späteren Zuordnung zusätzlicher Daten zum Subjekt, sofern erforderlich. Die personenbezogenen klinischen Daten werden mit dem gleichen Schlüssel pseudonymisiert, wobei hier keine vollständigen Berichte, sondern lediglich klinische Indikatoren erhoben und zur Verarbeitung bereitgestellt werden.

Dem Verarbeiter der Daten (Fraunhofer MEVIS) werden somit ausschließlich anonymisierte Datensätze zur Verfügung gestellt. Nur den Datenlieferanten (Zentren) liegen die Daten mit Klarnamen und der Pseudonymisierungsschlüssel vor. Der Pseudonymisierungsschlüssel ist unter lokalem Verschluss, so dass weder Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) noch Unbefugte Zugriff haben. Es werden ausschließlich anonymisierte Daten an den Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) versendet, entsprechend verarbeitet der Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) nur anonymisierte Daten. Rechtsgutachten zur Verarbeitung medizinischer Daten, z.B. aus der TNM-Schriftenreihe, belegen die Validität dieses Vorgehens. Die genaue Vorgehensweise der Anonymisierung mit der Software „Median“ ist in der Anlage „Datensammlung in APICES“ beschrieben.

### **13. Aufklärung und Einwilligung:**

Aufgrund der hohen Anzahl von Patienten, der hohen Mortalität des Krankheitsbildes von 30 bis 80%<sup>1</sup> bereits im ersten Jahr und der teilweise lange zurückliegenden Ereignisse (bis 2005) und der dadurch beeinträchtigten Erreichbarkeit der Patienten ist eine Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Patienten entweder nur mit unverhältnismäßigem Aufwand oder – bei Tod – gar nicht mehr möglich. Beim Versuch des Einholens einer Einwilligungserklärung besteht zudem das Risiko einer Re-Traumatisierung der Patienten oder deren engsten Angehörigen. Durch Weglassen der Daten verstorbener Patienten wäre unsere Studie nicht valide.

Für eine prospektive Studie ist die von uns geplante retrospektive Auswertung auch im Sinne der Patientensicherheit und zur Überprüfung unserer Hypothese zwingend notwendig. Dementsprechend ist das allgemeine Interesse für unsere Patientengruppe hinsichtlich einer zukünftigen Nutzen-Risiko-Abwägung, ob und wann Patienten mit (sub-)totalem raumfordernden Mediainfarkt hemikraniektomiert werden sollten von großer Bedeutung und damit von hoher klinischer Relevanz. Da es sich ausschließlich

um vorhandene und in der klinischen Routine erhobene Daten bei bereits erfolgter Diagnostik und Therapie handelt, die am Zentrum retrospektiv gesammelt und zur zentralen Analyse (Maschinelles Lernen) ausschließlich vollständig anonymisiert an Fraunhofer MEVIS weitergegeben werden, ist eine zusätzliche Aufklärung bzw. Einwilligung der Patienten/-innen nach Meinung der Antragsteller nicht nötig.

#### **14. Ethische und rechtliche Aspekte der wissenschaftlichen Untersuchung:**

- a. Die Untersuchung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung durchgeführt.
  
- b. Das Studienprotokoll wird vor Studienbeginn der Ethikkommission des jeweiligen Studienzentrums zur Begutachtung vorgelegt.
  
- c. Die Namen der Patientinnen und Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie des Landes- bzw. Bundesdatenschutzgesetzes (LDSG bzw. BDSG). Eine Weitergabe von Patientendaten erfolgt ggf. nur in anonymisierter Form. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.

## 15. Literaturverzeichnis:

1. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
2. Sharma VK, Yeo LL, Teoh HL, et al. Internal cerebral vein asymmetry on follow-up brain computed tomography after intravenous thrombolysis in acute anterior circulation ischemic stroke is associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:e39-45.
3. Davoli A, Motta C, Koch G, et al. Pretreatment predictors of malignant evolution in patients with ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2018;10:340-344.
4. Jo K, Bajgur SS, Kim H, Choi HA, Huh PW, Lee K. A simple prediction score system for malignant brain edema progression in large hemispheric infarction. *PLoS One* 2017;12:e0171425.
5. Kamran S, Salam A, Akhtar N, D'Soza A, Shuaib A. Predictors of decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery stroke. *Neurosurg Rev* 2019;42:175-181.
6. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:326-333.
7. Zweckberger K, Juettler E, Bosel J, Unterberg WA. Surgical aspects of decompression craniectomy in malignant stroke: review. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:313-323.
8. Li YP, Hou MZ, Lu GY, et al. Neurologic Functional Outcomes of Decompressive Hemicraniectomy Versus Conventional Treatment for Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2017;99:709-725 e703.
9. Kurland DB, Khaladj-Ghom A, Stokum JA, et al. Complications Associated with Decompressive Craniectomy: A Systematic Review. *Neurocrit Care* 2015;23:292-304.
10. Honeybul S, Ho KM, Gillett G. Outcome Following Decompressive Hemicraniectomy for Malignant Cerebral Infarction: Ethical Considerations. *Stroke* 2015;46:2695-2698.
11. Kim H, Jin ST, Kim YW, Kim SR, Park IS, Jo KW. Predictors of malignant brain edema in middle cerebral artery infarction observed on CT angiography. *J Clin Neurosci* 2015;22:554-560.

12. Chen R, Deng Z, Song Z. The prediction of malignant middle cerebral artery infarction: a predicting approach using random forest. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:958-964.
13. Chen Y, Dhar R, Heitsch L, et al. Automated quantification of cerebral edema following hemispheric infarction: Application of a machine-learning algorithm to evaluate CSF shifts on serial head CTs. *Neuroimage Clin* 2016;12:673-680.
14. Asadi H, Dowling R, Yan B, Mitchell P. Machine learning for outcome prediction of acute ischemic stroke post intra-arterial therapy. *PLoS One* 2014;9:e88225.
15. Lee EJ, Kim YH, Kim N, Kang DW. Deep into the Brain: Artificial Intelligence in Stroke Imaging. *J Stroke* 2017;19:277-285.
16. Dhar R, Yuan K, Kulik T, et al. CSF Volumetric Analysis for Quantification of Cerebral Edema After Hemispheric Infarction. *Neurocrit Care* 2016;24:420-427.

### PROTOKOLL SYNOPSIS

<b>Titel</b>	<u>A</u> utomatic <u>P</u> red <u>C</u> tion of <u>E</u> dema after <u>S</u> troke
<b>Akronym</b>	APICES
<b>Indikation</b>	Schlaganfallpatienten mit „malignem Hirninfarkt“ im Stromgebiet der Arteria cerebri media
<b>Studienleitung und Konsortialführung</b>	PD Dr. med. Sven Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-172-4682284, Fax +49-7071-29-25047, <a href="mailto:sven.poli@uni-tuebingen.de">sven.poli@uni-tuebingen.de</a>
<b>Konsortialpartner</b>	Fraunhofer Institut für Digitale Medizin MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen; Projektleitung: Dr. med. univ. Susanne Diekmann, Tel +49-421-218-59299, Fax +49-421-218-59277, <a href="mailto:susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de">susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de</a> Verantwortliche Person für die Methodik: Dr.-Ing. Markus Wenzel, Tel +49-421-218-59227, Fax +49-421-218-98-59227, <a href="mailto:markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de">markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de</a>
<b>Beteiligte Studienzentren</b>	u.a. Charité Berlin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinikum Heidelberg, Uniklinikum Würzburg, und Universitätsklinikum Tübingen
<b>Hintergrund</b>	Die Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt tritt mit einer Inzidenz von ca. 5 bis 10% auf und hat unter konservativer Therapie eine sehr hohe Mortalität über 70%. Die <u>frühe</u> dekompressive Hemikraniektomie ist eine invasive Behandlungsoption bei Hirnschwellung, die im Vergleich zur konservativen Behandlung die Mortalität auf unter 30% senken und den Anteil der Gehfähigen an den Überlebenden von 20 auf 40% erhöhen kann. Dennoch wird diese Therapie <u>vor</u> dem Auftreten einer neurologischen Verschlechterung aufgrund der Unsicherheit bei der Ödemvorhersage und potentieller chirurgischer Komplikationen nur selten durchgeführt. Klinisch besteht somit die Herausforderung, schon frühzeitig diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen eine operative Therapie unerlässlich ist, um genau diese Patienten <u>rechtzeitig</u> operieren zu können.
<b>Projektziele</b>	Mit Hilfe der Methode des „maschinellen Lernens“ werden computertomografische Aufnahmen (CT-Bilder) und klinische Daten von 1500 Patienten <u>retrospektiv</u> analysiert und ein Modell entwickelt, das hilft, die Hirnschwellung frühzeitig zu erkennen und ihren Verlauf vorherzusagen.
<b>Studienablauf</b>	Retrospektive, multizentrische Analyse mit Zusammenstellen eines retrospektiven und <u>vollständig anonymisierten</u> , 1500 Patienten umfassenden Datensatzes (bis 300 Patienten pro Zentrum) bis spätestens 31.03.2021. Gesamte Projektdauer bis 31.03.2023. <u>Phase 1:</u> Erstellen von je bis zu 300 <u>retrospektiven und vollständig anonymisierten Datensätzen</u> durch jedes beteiligte Universitätsklinikum und zentrale Validierung der Datensätze <u>Phase 2 (Lernphase):</u> Auf Basis von 1.400 der retrospektiven Datensätze wird mit Deep-Learning-basierter automatisierter Auswertung am Fraunhofer MEVIS ein Modell zur Prädiktion des malignen Hirnödems nach Mediainfarkt entwickelt. <u>Phase 3 (Testphase):</u> Auf Basis der verbleibenden 100 retrospektiven Datensätze erfolgt die Validierung des Prädiktionsmodells am Fraunhofer MEVIS im Vergleich mit der visuellen und klinischen Einschätzung durch Neuroradiologen und Neurologen.
<b>Studienpopulation</b>	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenalter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Unilateraler mindestens subtotaler Mediainfarkt definiert als finales Infarktvolumen <math>&gt;</math> 2/3 des Versorgungsgebietes der Arteria cerebri media (MCA), zu bestimmen auf einer nicht-contrastmittelverstärkten Computertomografie (NCCT) <math>\pm</math> Einbezug des Stromgebietes der ipsilateralen Arteria cerebri anterior (ACA) und <u>im Falle eines sog. embryonalen Versorgungstyps</u> <math>\pm</math> Einbezug des Stromgebietes der Arteria cerebri posterior (PCA).</li> <li>• Erste verfügbare kraniale Bildgebung bestehend aus mindestens einer NCCT innerhalb maximal 24 Stunden seit Symptombeginn bzw. seit „zuletzt gesund gesehen“ im Falle eines unbekanntem Symptombeginns</li> <li>• Mindestens eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mindestens aus einer NCCT) welche die maximale Infarktschwellung zeigt (im Folgenden MAX-FU genannt).</li> </ul> <p>Wenn bei <u>hemikraniektomierten</u> Patienten die erste verfügbare kraniale Bildgebung der präoperativen Bildgebung entspricht, dann wird diese MAX-FU genannt und die weitere geforderte kraniale Bildgebung kann postoperativ erfolgt sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verfügbarer klinischer Datensatz (siehe Case Report Form (CRF) v1.3 20. Dezember 2020 (CRF_1-3_NEURO_20201220.docx) im Anhang)</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In MAX-FU sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die <math>&gt;</math> 30% des Infarktvolumens einnehmen (sog. PH2), oder raumfordernde außerhalb des Infarktes gelegene intrakranielle Blutungen</li> <li>• Gleichzeitige <u>akute</u> Gefäßverschlüsse, Ischämien oder Infarkte in der kontralateralen Hemisphäre, infratentoriell oder im PCA Stromgebiet sofern ipsilateral kein embryonaler Versorgungstyp</li> </ul>
<b>Finanzierung</b>	Innovationsfond des gemeinsamen Bundesausschuss, 01VSF18055, Euro 1,102,360.00

## **Studientitel:**

### **Automatic PredICtion of Edema after Stroke (APICES)**

(Computergestützte automatische Prognose der Entwicklung eines malignen  
Hirnödems nach Mediainfarkt)

Version 1.3, 20. Dezember 2020

#### **Studienleitung und Konsortialführung**

PD Dr. med. Sven Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-172-4682284, Fax +49-7071-29-25047, [sven.poli@uni-tuebingen.de](mailto:sven.poli@uni-tuebingen.de)

#### **Prüfärzte am Universitätsklinikum Tübingen**

Dr. (Univ. Tunis, El Manar) Khouloud Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-7071-61880, [khouloud.poli@uni-tuebingen.de](mailto:khouloud.poli@uni-tuebingen.de)

PD Dr. med. Benjamin Bender, Abt. Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-7071-29-68613, [benjamin.bender@med.uni-tuebingen.de](mailto:benjamin.bender@med.uni-tuebingen.de)

### **Konsortialpartner**

Fraunhofer Institut für Digitale Medizin MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen;

Projektleitung: Dr. med. univ. Susanne Diekmann, Tel +49-421-218-59299, Fax +49-421-218-59277,  
[susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de](mailto:susanne.diekmann@mevis.fraunhofer.de)

Verantwortliche Person für die Methodik: Dr.-Ing. Markus Wenzel, Tel +49-421-218-59227, Fax +49-421-218-98-59227, [markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de](mailto:markus.wenzel@mevis.fraunhofer.de)

### **Ansprechpartner für die Ethik-Kommission:**

PD Dr. med. Sven Poli, Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie, und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel +49-172-4682284, Fax +49-7071-29-25047,  
[sven.poli@uni-tuebingen.de](mailto:sven.poli@uni-tuebingen.de)

### **Finanzierung:**

Innovationsfond des gemeinsamen Bundesausschuss, 01VSF18055, Euro 1,102,360.00

## Unterschriftenliste der Studienleitung und der Ärztlichen Direktoren:

---

PD Dr. med. Sven Poli,

Leiter der Prüfgruppe,

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie am  
Universitätsklinikum Tübingen

---

Prof. Dr. med. Ulf Ziemann,

Ärztlicher Direktor,

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie

---

Prof. Dr. med. Ulrike Ernemann,

Ärztliche Direktorin,

Abt. Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

## **Inhaltsverzeichnis**

1.	Abkürzungen.....	5
2.	Begründung der Studie .....	5
3.	Ziele der Studie .....	7
4.	Studiendauer: .....	7
5.	Studienpopulation: .....	7
6.	Ein- und Ausschlusskriterien:.....	7
	6.1 Einschlusskriterien: .....	7
	6.2 Ausschlusskriterien:.....	8
7.	Datensatzerstellung und Verarbeitung: .....	8
8.	Fallzahl: .....	9
9.	Studienablauf: .....	10
10.	Risiko/Nutzen: .....	10
	10.1. Risiken: .....	10
	10.2. Nutzen: .....	11
11.	Zielkriterien: .....	11
12.	Datenschutz: .....	11
13.	Aufklärung und Einwilligung: .....	12
14.	Literaturverzeichnis: .....	15

## 1. Abkürzungen

ACA = Arteria cerebri anterior

ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score

CRF = Case Report Form

CTA = computertomografische Angiografie

DHC = Dekompressionshemikraniektomie

FU = Follow-up

ICA = Arteria carotis interna

MAX = maximal

MCA = Arteria cerebri media

NCCT = nicht kontrastmittelverstärktes CT

PCA = Arteria cerebri posterior

## 2. Begründung der Studie

Die Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt plus/minus Reperfusionstherapie (Thrombektomie oder Thrombolyse) tritt mit einer Inzidenz von ca. 5 bis 10% auf und hat unter konservativer (nicht-operativer) Therapie eine sehr hohe Mortalität über 70%.<sup>1</sup> In den letzten Jahren häufen sich Studien, die sich der Frage einer Früherkennung von Hirnschwellungszeichen nach akutem Schlaganfall widmen. Der überwiegende Anteil dieser Studien dient der Evaluierung von Prädiktoren, mit deren Hilfe sich die Entwicklung einer Hirnschwellung erkennen lässt, davon wurden die meisten innerhalb der letzten 4 Jahre publiziert.<sup>2-5</sup>

Die frühe dekompressive Hemikraniektomie ist eine invasive Behandlungsoption bei Hirnschwellung, die im Vergleich zur konservativen Behandlung die Mortalität auf unter 30% senken und den Anteil der Gehfähigen an den Überlebenden von 20 auf 40% erhöhen kann.<sup>1,6-8</sup> Dennoch wird diese Therapie vor dem Auftreten einer neurologischen Verschlechterung aufgrund der Unsicherheit bei der Ödemvorhersage und potentieller chirurgischer Komplikationen nur selten durchgeführt.<sup>9-11</sup> Die Auswahl geeigneter Patienten und auch das optimale Timing des operativen Eingriffs stellen eine klinische Herausforderung

dar.<sup>1</sup> Die frühzeitige Vorhersage der Ödementwicklung ist wertvoll für die Entscheidungsfindung insbesondere hinsichtlich des optimalen Timings einer operativen Intervention.<sup>10, 12</sup>

Die meisten publizierten Prädiktor-Scores erfordern die manuelle bzw. visuelle Auswertung von Bilddaten und klinischen Daten durch die behandelnden Ärzte. Erste Studien zur Nutzung von Künstlicher Intelligenz für die Frühdetektion von Hirnödemen nach Schlaganfall zeigen vielversprechende Ansätze, sind aber auf kleine Datensätze und wenige Parameter beschränkt.<sup>13-15</sup> Die Literaturanalyse belegt jedoch das hohe klinische und wissenschaftliche Interesse an automatisierter Technik zur Früherkennung einer Hirnödementwicklung und webbasierten Decision-Support-Systemen.<sup>10, 16</sup> Die Entwicklung zuverlässiger Prädiktoren und Unterstützung bei der Beurteilung der klinischen und radiologischen Informationen ist diagnostisch und therapeutisch hochrelevant.

Der in dem vorliegenden Konzept fokussierte Aspekt der interpretierbaren Deep-Learning-basierten Auswertung von Bilddaten und klinischen Daten sowie die Nutzung einer großen Datenmenge bietet durch die Einsicht in die Bedeutung von bekannten Biomarkern und das Potential der Entdeckung neuartiger Marker eine Komplettierung der bisher national und international fehlenden Evidenz in diesem Forschungsfeld.

Das Projekt schlägt mit den technischen Arbeitspaketen zur Entwicklung Deep-Learning-gestützter Entscheidungsmodelle grundlegende Innovationen vor, welche die Akzeptanz automatisierter Analysesysteme und das Vertrauen in sie bei Entscheidungen in komplexen Informationsräumen in der klinischen Praxis erhöhen sollen und damit zur verbesserten Diagnostik und Therapieentscheidung beitragen sollen. Die Modelle werden neben dem vorhergesagten Outcome ein Maß für ihre Konfidenz und die Basis ihrer Entscheidung liefern. Das soll z.B. erreicht werden, indem spezialisierte Modelle mit verschiedenen Teilmengen des gesamten erhobenen Datensatzes trainiert werden (z.B. eingeschränkter zeitlicher Verlauf, oder eingeschränkter Umfang der Bilddaten). Sie sollen Regelwissen und bekannte Parameter explizit einbeziehen können. Es werden aktuelle Ansätze angepasst, die Aufschluss über den differenziellen prädiktiven Nutzen bekannter und neuer Biomarker erlauben.

### **3. Ziele der Studie**

Es soll nachgewiesen werden, dass der Einsatz trainierbarer Algorithmen hinsichtlich Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt eine frühzeitige und optimierte Entscheidung hinsichtlich konservativer oder operativer Therapie ermöglicht. Neben der Entscheidung ob eine Hemikraniektomie erfolgen muss, soll auch der optimale Zeitpunkt geklärt werden.

Explainability: Es werden Lernalgorithmen entwickelt und eingesetzt, die Visualisierungen zur Kontrolle der Einflussfaktoren der Ergebnisse erlauben, der Fehlerminimierung dienen und Hinweise auf das Vorhandensein weiterer Prädiktoren geben können.

### **4. Studiendauer:**

Zusammenstellen eines retrospektiven und vollständig anonymisierten bis 300 Patienten umfassenden Datensatzes bis spätestens 31.03.2021; gesamte Projektdauer bis 31.03.2023

### **5. Studienpopulation:**

Bis 300 erwachsene Patienten mit akutem unilateralem (sub-)totalen Mediainfarkt

### **6. Ein- und Ausschlusskriterien:**

#### **6.1 Einschlusskriterien:**

- Patientenalter  $\geq 18$  Jahre
- Unilateraler mindestens subtotaler Mediainfarkt definiert als finales Infarktvolumen  $> 2/3$  des Versorgungsgebietes der Arteria cerebri media (MCA), zu bestimmen auf einer nicht-contrastmittelverstärkten Computertomografie (NCCT)  $\pm$  Einbezug des Stromgebietes der ipsilateralen Arteria cerebri anterior (ACA) und im Falle eines sog. embryonalen Versorgungstyps  $\pm$  Einbezug des Stromgebietes der Arteria cerebri posterior (PCA).
- Erste verfügbare kraniale Bildgebung bestehend aus mindestens einer NCCT innerhalb maximal 24 Stunden seit Symptombeginn bzw. seit „zuletzt gesund gesehen“ im Falle eines unbekanntem Symptombeginns

- Mindestens eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mindestens aus einer NCCT) welche die maximale Infarktschwellung zeigt (im Folgenden MAX-FU genannt). Wenn bei hemikraniektomierten Patienten die erste verfügbare kraniale Bildgebung der präoperativen Bildgebung entspricht, dann wird diese MAX-FU genannt und die weitere geforderte kraniale Bildgebung kann postoperativ erfolgt sein.
- Verfügbarer klinischer Datensatz (siehe Case Report Form (CRF) v1.3 20. Dezember 2020 (CRF\_1-3\_NEURO\_20201220.docx) im Anhang)

## 6.2 Ausschlusskriterien:

- In MAX-FU sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die > 30% des Infarktvolumens einnehmen (sog. PH2), oder raumfordernde außerhalb des Infarktes gelegene intrakranielle Blutungen
- Gleichzeitige akute Gefäßverschlüsse, Ischämien oder Infarkte in der kontralateralen Hemisphäre, infratentoriell oder im PCA Stromgebiet sofern ipsilateral kein embryonaler Versorgungstyp

## 7. Datensatzerstellung und Verarbeitung:

Es wird am Universitätsklinikum Tübingen ein Datensatz retrospektiv aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem extrahiert. Der Datensatz besteht ausschließlich aus bereits vorhandenen Daten, die im Rahmen der klinischen Routine erhoben und gespeichert wurden. Von allen Patienten wird ein Bilddatensatz bestehend aus allen bis Tag 30 nach Aufnahme verfügbaren NCCT, CT-Angiographie (CTA), CT-Perfusionsaufnahmen (CTP) und (konventionellen) digitalen Subtraktionsangiografien (DSA) generiert und entsprechende klinische Angaben erfasst (siehe CRF v1.3 20. Dezember 2020 (CRF\_1-3\_NEURO\_20201220.docx und CRF\_1-3\_NRAD\_LOG\_20201220.pdf) im Anhang)

Es werden keine studienbedingten Untersuchungen oder Therapien durchgeführt.

Durch den am Universitätsklinikum Tübingen beteiligten Neurologen wird zu jedem Datensatz auf Basis der retrospektiven klinischen Daten und der vorhandenen Bildgebungen eine Therapieempfehlung wie folgt gegeben:

	<b>Dekompressionsoperation wurde durchgeführt</b>	<b>Patient wurde konservativ behandelt</b>
<b>Therapieempfehlung (durch Rater 1 und Rater 2 und bei Abweichung Konsens)</b>	OP war erforderlich und erfolgte rechtzeitig	Konservative Behandlung war adäquat
	OP war erforderlich und erfolgte zu spät (nachdem bereits kompressionsbedingte Sekundärschäden aufgetreten waren)	OP hätte erfolgen müssen
	OP war nicht erforderlich	

Zur zentralen Verarbeitung werden die retrospektiven Datensätze vollständig anonymisiert an den Verarbeiter der Daten (im Projekt: Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen) versendet. Zur Validierung der Therapieempfehlungen und Bildanalysen (ASPECTS, Mittellinienverlagerung etc.) erfolgt eine zentrale Bewertung der vollständig anonymisierten Datensätze durch einen unabhängigen Rater. Wenn sich die Therapieempfehlungen von zentralem Rater von der des lokalen Studienzentrums (Universitätsklinikum Tübingen) unterscheidet wird durch persönliche Besprechung ein Konsens erreicht und im CRF entsprechend dokumentiert (siehe CRF\_1-1\_CENTRAL\_RATING\_20200130.docx im Anhang). Die validierten Datensätzen sind die Basis für den Prozess des maschinellen Lernens.

## **8. Fallzahl:**

Insgesamt sollen in dem APICES Projekt mind. 1.500 vollständig anonymisierter Datensätze ausgewertet werden. Jedes der am APICES Projekt beteiligten Studienzentren (d.h. u.a. Charité Berlin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,

Universitätsklinikum Heidelberg, Universitätsklinikum Würzburg und Universitätsklinikum Tübingen) soll bis 300 Datensätze beisteuern.

## **9. Studienablauf:**

Das Projekt basiert ausschließlich auf der Bearbeitung retrospektiver Daten, es geschieht keine Handlungsbeeinflussung durch die Anwendung des Algorithmus. Durch alle beteiligten Studienzentren werden Ethikkommissionsanträge zur retrospektiven Nutzung der Daten gestellt. Eine Selektion, Anonymisierung und Bereitstellung der Daten erfolgt erst nach positiven Ethikkommissionsvoten.

Phase 1: Erstellen von mind. 1.500 retrospektiven vollständig anonymisierten Datensätzen durch die beteiligten Universitätskliniken (bis 300 vom Universitätsklinikum Tübingen) und zentrale Validierung.

Phase 2: Lernphase am Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen. Auf Basis von 1.400 der retrospektiven vollständig anonymisierten und validierten Datensätze wird mit Deep-Learning-basierter automatisierter Auswertung ein Modell zur Prädiktion eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt entwickelt.

Phase 3: Testphase auch am Fraunhofer MEVIS, Am Fallturm 1, 28259 Bremen. Auf Basis der verbleibenden 100 retrospektiven vollständig anonymisierten und validierten Datensätze erfolgt die Validierung des Prädiktionsmodells im Vergleich mit der visuellen Beurteilung durch Neuroradiologen in Kombination mit klinischer Einschätzung durch Neurologen.

## **10. Risiko/Nutzen:**

### **10.1. Risiken:**

Das ethische Risiko des Projektes ist dabei durch Nutzung retrospektiver vollständig anonymisierter Datensätze sehr gering.

## **10.2. Nutzen:**

Wenn das Projektziel einer computergestützten frühzeitigen, der ärztlichen Einschätzung überlegenen Prädiktion hinsichtlich der Entwicklung eines malignen Hirnödems beim individuellen Patienten gelingt, kann die Patientensicherheit in Zukunft durch rechtzeitige und optimierte Behandlungsempfehlungen (z.B. frühe Dekompressionsoperation oder Unterlassen einer unnötigen Dekompressionsoperation) erhöht, die Mortalität gesenkt und das funktionelle klinische Outcome verbessert werden. [1,2]

## **11. Zielkriterien:**

In der Testphase (siehe 6. Studienablauf) werden durch das Prädiktionsmodell auf Basis der Metriken dichotome Vorhersagen zur Malignen Hirnschwellung bei Mediainfarkten ermittelt und aus diesen und den wahren Outcomes der positive und negative Vorhersagewert errechnet.

## **12. Datenschutz:**

Das Projekt arbeitet auf einem Datensatz bestehend aus volumetrischen Bilddaten (CT), die im DICOM-Format aus den klinischen PACS-Systemen exportiert werden, und klinisch relevanten Informationen, die aus vorhandenen Arztberichten bzw. klinischen Fallakten extrahiert werden und den Verlauf der Erkrankung und bekannte korrelierende Faktoren charakterisieren (vergleiche CRF v1.3 20. Dezember 2020 (CRF\_1-3\_NEURO\_20201220.docx, CRF\_1-3\_NRAD\_LOG\_20201220.pdf, und CRF\_1-1\_CENTRAL\_RATING\_20200130.docx) im Anhang). Insbesondere werden keine Sozialdaten im Sinne des §75 SGB X verarbeitet.

Das Datenschutzkonzept sieht vor, alle DICOM-Daten nach dem Klinik-lokalen Export in ein Dateiverzeichnis anhand einer existierenden Software-Lösung von Fraunhofer MEVIS, "Median", einheitlich aber bereits vor Ort am jeweiligen Zentrum zu de-identifizieren. Diese Software erlaubt die Festlegung derjenigen DICOM-Tags, die gelöscht oder durch fixe Werte überschrieben werden sollen. So lässt sich – im Gegensatz zu anderen Programmen – beispielsweise das Alter der Subjekte erhalten, aber das

Geburtsdatum auf einen Standardwert setzen, oder der Name durch ein Pseudonym ersetzen. Der Pseudonymisierungsschlüssel verbleibt bei den Datenlieferanten (Zentren) und dient der späteren Zuordnung zusätzlicher Daten zum Subjekt, sofern erforderlich. Die personenbezogenen klinischen Daten werden mit dem gleichen Schlüssel pseudonymisiert, wobei hier keine vollständigen Berichte, sondern lediglich klinische Indikatoren erhoben und zur Verarbeitung bereitgestellt werden.

Dem Verarbeiter der Daten (Fraunhofer MEVIS) werden somit ausschließlich anonymisierte Datensätze zur Verfügung gestellt. Nur den Datenlieferanten (Zentren) liegen die Daten mit Klarnamen und der Pseudonymisierungsschlüssel vor. Der Pseudonymisierungsschlüssel ist unter lokalem Verschluss, so dass weder Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) noch Unbefugte Zugriff haben. Es werden ausschließlich anonymisierte Daten an den Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) versendet, entsprechend verarbeitet der Datenverarbeiter (Fraunhofer MEVIS) nur anonymisierte Daten. Rechtsgutachten zur Verarbeitung medizinischer Daten, z.B. aus der TNM-Schriftenreihe, belegen die Validität dieses Vorgehens. Die genaue Vorgehensweise der Anonymisierung mit der Software „Median“ ist in der Anlage „Datensammlung in APICES“ beschrieben.

### **13. Aufklärung und Einwilligung:**

Aufgrund der hohen Anzahl von Patienten, der hohen Mortalität des Krankheitsbildes von 30 bis 80%<sup>1</sup> bereits im ersten Jahr und der teilweise lange zurückliegenden Ereignisse (bis 2005) und der dadurch beeinträchtigten Erreichbarkeit der Patienten ist eine Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Patienten entweder nur mit unverhältnismäßigem Aufwand oder – bei Tod – gar nicht mehr möglich. Beim Versuch des Einholens einer Einwilligungserklärung besteht zudem das Risiko einer Re-Traumatisierung der Patienten oder deren engsten Angehörigen. Durch Weglassen der Daten verstorbener Patienten wäre unsere Studie nicht valide.

Für eine prospektive Studie ist die von uns geplante retrospektive Auswertung auch im Sinne der Patientensicherheit und zur Überprüfung unserer Hypothese zwingend notwendig. Dementsprechend ist das allgemeine Interesse für unsere Patientengruppe hinsichtlich einer zukünftigen Nutzen-Risiko-Abwägung, ob und wann Patienten mit (sub-)totalem raumfordernden Mediainfarkt hemikraniektomiert werden sollten von großer Bedeutung und damit von hoher klinischer Relevanz. Da es sich ausschließlich

um vorhandene und in der klinischen Routine erhobene Daten bei bereits erfolgter Diagnostik und Therapie handelt, die am Zentrum retrospektiv gesammelt und zur zentralen Analyse (Maschinenlernen) ausschließlich vollständig anonymisiert an Fraunhofer MEVIS weitergegeben werden, ist eine zusätzliche Aufklärung bzw. Einwilligung der Patienten/-innen nach Meinung der Antragsteller nicht nötig.

#### **14. Ethische und rechtliche Aspekte der wissenschaftlichen Untersuchung:**

- a. Die Untersuchung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung durchgeführt.
  
- b. Das Studienprotokoll wird vor Studienbeginn der Ethikkommission des jeweiligen Studienzentrums zur Begutachtung vorgelegt.
  
- c. Die Namen der Patientinnen und Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie des Landes- bzw. Bundesdatenschutzgesetzes (LDSG bzw. BDSG). Eine Weitergabe von Patientendaten erfolgt ggf. nur in anonymisierter Form. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.

## 15. Literaturverzeichnis:

1. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
2. Sharma VK, Yeo LL, Teoh HL, et al. Internal cerebral vein asymmetry on follow-up brain computed tomography after intravenous thrombolysis in acute anterior circulation ischemic stroke is associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:e39-45.
3. Davoli A, Motta C, Koch G, et al. Pretreatment predictors of malignant evolution in patients with ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2018;10:340-344.
4. Jo K, Bajgur SS, Kim H, Choi HA, Huh PW, Lee K. A simple prediction score system for malignant brain edema progression in large hemispheric infarction. *PLoS One* 2017;12:e0171425.
5. Kamran S, Salam A, Akhtar N, D'Soza A, Shuaib A. Predictors of decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery stroke. *Neurosurg Rev* 2019;42:175-181.
6. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:326-333.
7. Zweckberger K, Juettler E, Bosel J, Unterberg WA. Surgical aspects of decompression craniectomy in malignant stroke: review. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:313-323.
8. Li YP, Hou MZ, Lu GY, et al. Neurologic Functional Outcomes of Decompressive Hemicraniectomy Versus Conventional Treatment for Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2017;99:709-725 e703.
9. Kurland DB, Khaladj-Ghom A, Stokum JA, et al. Complications Associated with Decompressive Craniectomy: A Systematic Review. *Neurocrit Care* 2015;23:292-304.
10. Honeybul S, Ho KM, Gillett G. Outcome Following Decompressive Hemicraniectomy for Malignant Cerebral Infarction: Ethical Considerations. *Stroke* 2015;46:2695-2698.
11. Kim H, Jin ST, Kim YW, Kim SR, Park IS, Jo KW. Predictors of malignant brain edema in middle cerebral artery infarction observed on CT angiography. *J Clin Neurosci* 2015;22:554-560.

12. Chen R, Deng Z, Song Z. The prediction of malignant middle cerebral artery infarction: a predicting approach using random forest. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:958-964.
13. Chen Y, Dhar R, Heitsch L, et al. Automated quantification of cerebral edema following hemispheric infarction: Application of a machine-learning algorithm to evaluate CSF shifts on serial head CTs. *Neuroimage Clin* 2016;12:673-680.
14. Asadi H, Dowling R, Yan B, Mitchell P. Machine learning for outcome prediction of acute ischemic stroke post intra-arterial therapy. *PLoS One* 2014;9:e88225.
15. Lee EJ, Kim YH, Kim N, Kang DW. Deep into the Brain: Artificial Intelligence in Stroke Imaging. *J Stroke* 2017;19:277-285.
16. Dhar R, Yuan K, Kulik T, et al. CSF Volumetric Analysis for Quantification of Cerebral Edema After Hemispheric Infarction. *Neurocrit Care* 2016;24:420-427.

## Anhang 5: Aenderungsuübersicht der Studienprotokollversionen 1-0 bis 1-3

APICES - Veränderungen Studienprotokoll								
		Version 1.0 vom 6. Juni 2019	Version 1.1 vom 30. Januar 2020	Begründung	Version 1.2 vom 23. Juni 2020	Begründung	Version 1.3 vom 20. Dezember 2020	Begründung
4. Studiendauer								
	S. 7	Zusammenstellen eines retrospektiven und vollständig anonymisierten 300 Patienten umfassen-den Datensatzes an der Charité Berlin bis spätestens 30.06.2020; gesamte Projektdauer bis 15.03.2022	Zusammenstellen eines retrospektiven und vollständig anonymisierten 300 Patienten umfassen-den Datensatzes an der Charité Berlin bis spätestens 30.10.2020; gesamte Projektdauer bis 15.03.2022	Anpassung an den aktualisierten Meilensteinplan entsprechend der verzögerten Datenerhebung.			Zusammenstellen eines retrospektiven und vollständig anonymisierten bis 300 Patienten umfassen-den Datensatzes bis spätestens 31.03.2021; gesamte Projektdauer bis 31.03.2023	(1) „bis“ ergänzt, da die einzelnen Studienzentren nur weniger Bilder liefern können; um die Fallzahlen zu kompensieren werden neue Studienzentren initiiert. (2) aktualisierte Zeiten für Abgabe der Datensätze und Projektdauer entsprechend der Bewilligung der Laufzeitverlängerung
5. Studienpopulation								
	S. 7						Bis 300 erwachsene Patienten mit akutem unilateralem (sub-)totalen Medianinfarkt	„Bis“ ergänzt, da die einzelnen Studienzentren nur weniger Bilder liefern können; um die Fallzahlen zu kompensieren werden neue Studienzentren initiiert.
6.1 Einschlusskriterien								
	S. 8	Erste verfügbare kraniale Bildgebung bestehend aus mindestens einer NCCT und einer CT-Angiografie (CTA) innerhalb maximal 24 Stunden seit Symptombeginn bzw. seit „zu-letzt gesund gesehen“ im Falle eines unbekanntem Symptombeginns			Erste verfügbare kraniale Bildgebung bestehend aus mindestens einer NCCT innerhalb maximal 24 Stunden seit Symptombeginn bzw. seit „zu-letzt gesund gesehen“ im Falle eines unbekanntem Symptombeginns	Nach Prüfung des Tübinger (UKT) und Hamburger (UKE) KIS/Kollektivs stellten wir fest, dass bei einer relevanten Anzahl von Patienten bei Baseline keine CT-Angiographie (CTA) vorlag. Um die angestrebten und für ein erfolgreiches Maschinenlernen erforderlichen Mindestfallzahlen erreichen zu können, haben wir dieses Einschlusskriterium erweitert auf Fälle auch ohne Vorhandensein einer CTA. Da die Hirnswellung primär ein Parenchymprozess darstellt, halten wir dieses Vorgehen für sinnvoll.		
	S. 8	Follow-up Bildgebung zwischen > 8 und 36 Stunden (im Folgenden 24-hour FU genannt) nach erster Bildgebung aufgenommen (bestehend aus mindestens einer NCCT)	Mindestens eine Follow-up Bildgebung zwischen > 0 und 48 Stunden (im Folgenden 1st FU genannt) nach erster Bildgebung aufgenommen (bestehend aus mindestens einer NCCT)	Nach Prüfung des Tübinger KIS/Kollektivs stellten wir fest, dass eine relevante Anzahl der Patienten ihr Follow-up CT bereits vor oder kurz nach dem in v1.0 angegebenen Zeitfenster hatten. Die Erweiterung des Zeitfensters von 8-36 auf >0-48 Stunden führt folglich zu mehr Einschlüssen ohne qualitative Einbußen.		Nach Prüfung nun des gesamten Tübinger (UKT) und Hamburger (UKE) KIS/Kollektivs sowie erneutem Austausch mit den anderen partizipierenden Zentren müssen wir - mit dem Ziel einer erfolgreichen Projektdurchführung - unsere zu optimistischen Erwartungen hinsichtlich verfügbarer Flow-up Untersuchungen reduzieren. Wir stellten wir fest, dass eine relevante Anzahl der Patienten zwischen dem initialen CT und dem MAX-FU kein weiteres Follow-Up CT erhalten hatten. Wir akzeptieren den Informationsverlust durch Streichen der Erfordernis eines zusätzlichen CT zwischen Baseline und MAX-FU, da nur auf diese Weise die für ein erfolgreiches Maschinenlernen erforderlichen Mindestfallzahlen realisiert werden können.		

S. 8	Mindestens eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mindestens aus einer NCCT) <b>zwischen Tag 4 und Tag 7 oder bei dekomprimierten oder verstorbenen Patienten: eine kraniale Bildgebung welche die prä-operativ bzw. die maligne Infarktschwellung zeigt (MAX-FU, Follow-up, welches die maximale Infarktschwellung zeigt); im seltenen Fall einer ultra-rapiden Infarktschwellung reicht eine 24-hour FU (ohne weitere Follow-up (FU)-Bildgebung) vor Dekompressionshemikriektomie (DHC) oder Versterben.</b>	Mindestens eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mindestens aus einer NCCT) zwischen Tag 3 und Tag 8 oder bei dekomprimierten oder verstorbenen Patienten: eine kraniale Bildgebung welche die prä-operative bzw. die maligne Infarktschwellung zeigt (im Folgenden MAX-FU genannt, i.e. das Follow-up, welches die maximale Infarktschwellung zeigt)	Für die Prädiktion der malignen Hirnswellung sind mindestens 3 kosnektive Bildgebungen erforderlich, d.h. Baseline- 1st FU - MAX-FU. Die in v1.0 mögliche Ausnahme mit lediglich Baseline- MAX-FU war nicht zielführend und wurde daher gestrichen. Durch die Erweiterung des frühen Zeitfensters (>0 statt bisher 8 Stunden) liegt in den meisten Fällen auch bei sehr frühem MAX-FU ein noch früheres 1st FU vor, so dass keine relevante Reduktion der Einschlüsse zu befürchten ist. Für Patienten, die weder operiert wurden noch durch Einklemmung verstorben sind, wurde das Einschlusszeitfenster für MAX-FU auf 3 bis 8 Tage ausgedehnt, um - basierend auf unseren nun gesammelten Erfahrungen - die Anzahl exkludierter Patienten zu reduzieren. Der Untersuchungstag wird in das Modell einfließen, welches entsprechend korrigiert.	Mindestens eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mindestens aus einer NCCT) welche die <b>maximale</b> Infarktschwellung zeigt (im Folgenden MAX-FU genannt)	Siehe auch vorheriger Kommentar. Nach Prüfung nun des gesamten Tübinger (UKT) und Hamburger (UKE) KIS/Kollektivs sowie erneutem Austausch mit den anderen partizipierenden Zentren stellen wir fest, dass MAX-FU bei einer relevanten Anzahl der Patienten (insbesondere von peripheren Krankenhäuser zur dekompensiven Hemikriektomie ans Zentrum verlegte Pat. betreffend) kein festgelegtes Zeitfenster (weder 4 Tage (v1.0) noch 3 Tage (v1.1)) sinnvoll erscheint. Um die Exklusion dieser Patienten zu vermeiden (um wiederum die für ein erfolgreiches Maschinenlernen erforderlichen Mindestfallzahlen zu erreichen) haben wir Angaben zum Zeitfenster gestrichen. Der Untersuchungstag wird in das Modell einfließen, welches entsprechend korrigiert wird.	Mindestens eine weitere kraniale Bildgebung (bestehend mindestens aus einer NCCT) welche die maximale Infarktschwellung zeigt (im Folgenden MAX-FU genannt). <b>Wenn bei hemikraniotomierten Patienten die erste verfügbare kraniale Bildgebung der präoperativen Bildgebung entspricht, dann wird diese MAX-FU genannt und die weitere geforderte kraniale Bildgebung kann postoperative erfolgt sein.</b>	<b>Präzisierung:</b> MAX-FU darf bei hemikraniotomierten Patienten dem ersten verfügbaren (prä-operativen) CT entsprechen, sofern eine post-operative Verlaufs-CT vorhanden ist; denn letztere ermöglicht die geforderte (retrospektive) Therapiebewertung, d.h. ob eine Dekompressionshemikriektomie erforderlich war oder nicht, oder ob diese rechtzeitig oder zu spät erfolgt ist.
S. 8	Verfügbarer klinischer Datensatz (siehe Case Report Form (CRF) v1.0 5th June 2019 im Anhang)	Verfügbarer klinischer Datensatz (siehe Case Report Form (CRF) v1.1 30. Januar 2020 (CRF_1-1_LOCAL_NEURO_RATER_1_2020013 0.docx) im Anhang)	Das CRF wurde zwischenzeitlich durch alle Projektpartner geprüft und im Layout als auch hinsichtlich der in v1.1 geänderten Ein- und Ausschlusskriterien angepasst.			Verfügbarer klinischer Datensatz (siehe Case Report Form (CRF) v1.3 20. Dezember 2020 (CRF_1-3_NEURO_20201220.docx) im Anhang)	Verweis auf aktuelles CRF
6.2 Ausschlusskriterien							
S. 8	In der <b>24-hour FU</b> oder in einer Bildgebung <b>davor</b> sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die > 30% des Infarktolumens einnehmen (sog. PH2), oder außerhalb des Infarktes gelegene intrakranielle Blutungen	In der <b>1st FU</b> oder in einer Bildgebung davor sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die > 30% des Infarktolumens einnehmen (sog. PH2), oder außerhalb des Infarktes gelegene intrakranielle Blutungen mit <b>Ausnahme kleiner, lokal begrenzter, nicht raumfordernder und klinisch asymptomatischer subarachnoidaler Blutauflagerungen.</b>	24-hour FU' wurde der Sinnhaftigkeit nach in '1st FU' umbenannt, d.h. erstes FU innerhalb des Zeitfensters >0 bis 48 Stunden (bzw. zuvor 8-36 Stunden). Zudem erfolgte die Korrektur eines Fehlers: In v1.0 führten ausschließlich 'intrazerebrale' Blutungen zum Ausschluss, obwohl 'intrakraniell' gemeint war. Um unnötige Ausschlüsse durch klinisch irrelevante Blutungen zu vermeiden, ergänzten wir zudem die 'Ausnahme kleiner, lokal begrenzter, nicht raumfordernder und klinisch asymptomatischer subarachnoidaler Blutauflagerungen', da solche häufiger nach mechanischer endovaskulärer Therapie zu finden sind.	In einer <b>Bildgebung vor MAX-FU</b> sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die > 30% des Infarktolumens einnehmen (sog. PH2), oder außerhalb des Infarktes gelegene intrakranielle Blutungen mit Ausnahme kleiner, lokal begrenzter, nicht raumfordernder und klinisch asymptomatischer subarachnoidaler Blutauflagerungen.	Entsprechend der minimalen Erfordernis für ein Baseline CT und MAX-FU, wurde der Wortlaut angepasst, d.h. das '1st FU' aus dem Text entfernt. Zudem	In MAX-FU sichtbare Einblutungen in den Infarkt, die > 30% des Infarktolumens einnehmen (sog. PH2), oder <b>raumfordernde</b> außerhalb des Infarktes gelegene intrakranielle Blutungen	<b>Präzisierung:</b> es sollen nur für die intrakraniellen Durchverhältnisse relevante, also <b>raumfordernde</b> intrakranielle Blutungen bis <b>einschließlich</b> MAX-FU ausgeschlossen werden
7. Datensatzerstellung und Verarbeitung							
S. 8						Von allen Patienten wird ein Bilddatensatz bestehend aus allen bis Tag 30 nach Aufnahme verfügbarer NCCT, CT-Angiographie (CTA), CT-Perfusionsaufnahmen (CTP) und (konventionell-digitalen) Subtraktionsangiogrammen (DSA) generiert und entsprechende klinische Angaben erfasst (siehe <b>CRF v1.3 20. Dezember 2020 (CRF_1-3_NEURO_20201220.docx</b> und <b>CRF_1-3_NRAD_LOG_20201220.pdf</b> ) im Anhang)	Verweis auf aktuelles CRF

S. 9	Von allen 300 Patienten wird ein Bilddatensatz bestehend aus allen bis <b>Tag 14</b> nach Aufnahme verfügbaren NCCT, CTA, CT-Perfusionsaufnahmen (CTP) und (konventionellen) digitalen Subtraktionsangiografien (DSA) generiert und entsprechende klinische Angaben erfasst (siehe CRF v1.0 5th June 2019 im Anhang)	Von allen 300 Patienten wird ein Bilddatensatz bestehend aus allen bis <b>Tag 30</b> nach Aufnahme verfügbaren NCCT, CTA, CT-Perfusionsaufnahmen (CTP) und (konventionellen) digitalen Subtraktionsangiografien (DSA) generiert und entsprechende klinische Angaben erfasst (siehe CRF v1.1 30. Januar 2020 (CRF_1-1_LOCAL_NEURO_RATER_1_20200130.docx und CRF_1-1_LOCAL_NRAD_RATER_2_20200130.docx) im Anhang)	Um den mittelfristigen bildmorphologischen Verlauf besser zu erfassen und dadurch die Prognoseabschätzung zu verbessern, erweitern wir die Zeitspanne für verfügbare CT-Bildgebungen von 14 auf 30 Tage. Verweis auf angepasste CRF-Version mit Nennung der jeweiligen Dateinamen (siehe oben).				
S. 9 f.	Wenn sich die Therapieempfehlungen von Rater 1 und Rater 2 unterscheiden wird durch persönliche Besprechung ein Konsens erreicht und im CRF dokumentiert (siehe CRF v1.0 5th June 2019 im Anhang).	Wenn sich die Therapieempfehlungen von Rater 1 und Rater 2 unterscheiden wird durch persönliche Besprechung ein Konsens erreicht und im CRF dokumentiert (siehe CRF_1-1_LOCAL_CONSENSUS_20200130.docxCRF im Anhang).	Verweis auf angepasste CRF-Version mit Nennung des entsprechenden Dateinamens (siehe oben).			Durch den am Universitätsklinikum Tübingen beteiligten Neurologen wird zu jedem Datensatz auf Basis der retrospektiven klinischen Daten und der vorhandenen Bildgebungen eine Therapieempfehlung wie folgt gegeben: ff.	(1) Das zweite Rating am jeweiligen Studienzentrum wurde ersatzlos gestrichen (da durch Studienzentren nicht leistbar); weiterhin wird das lokale Rating jedoch anhand des unabhängigen zentralen Ratings validiert. (2) Verweis auf aktuelles CRF
S.10	Wenn sich die Therapieempfehlungen von zentralem Rater von der des lokalen Studienzentrums (Universitätsklinikum Tübingen) unterscheidet wird durch persönliche Besprechung ein Konsens erreicht und im CRF entsprechend dokumentiert (siehe CRF Extension v1.0 5th June 2019 im Anhang).	Wenn sich die Therapieempfehlungen von zentralem Rater von der des lokalen Studienzentrums (Universitätsklinikum Tübingen) unterscheidet wird durch persönliche Besprechung ein Konsens erreicht und im CRF entsprechend dokumentiert (siehe CRF_1-1_CENTRAL_RATING_20200130.docx im Anhang).	Verweis auf angepasste CRF-Version mit Nennung der jeweiligen Dateinamen (siehe oben).				
8. Fallzahl							
S.10	Insgesamt sollen in dem APICES Projekt 1.500 vollständig anonymisierter Datensätze ausgewertet werden. Jedes der fünf am APICES Projekt beteiligten Studienzentren (d.h. Charité Berlin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinikum Heidelberg und Universitätsklinikum Tübingen) soll 300 Datensätze beisteuern.	Insgesamt sollen in dem APICES Projekt <b>mind.</b> 1.500 vollständig anonymisierter Datensätze ausgewertet werden. Jedes der <b>sechs</b> am APICES Projekt beteiligten Studienzentren (d.h. Charité Berlin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, <b>Universitätsklinikum Würzburg</b> und Universitätsklinikum Tübingen) soll <b>ca.</b> 300 Datensätze beisteuern.	Durch die Aufnahme von Würzburg als ein weiteres Studienzentrum kann eine höhere Fallzahl als initial geplant erreicht werden. Ergänzung zur Fallzahldetermination: Im Projekt sollen verschiedene Arten von Tiefen Neuronalen Netzen (Deep Neural Networks) trainiert werden. In der Literatur ist belegt, dass Segmentierungsaufgaben bereits mit geringen Fallzahlen von z.B. 300 Schädel-CTs gelöst werden können. Hingegen erfordern komplexe Entscheidungsfragen wie die vorliegenden weitaus höhere Fallzahlen. So werden in der Literatur z.B. 25.000 bis 250.000 Schädel-CTs verwendet, um diese bildbasiert in 10-40 Klassen einzuteilen. Für die gegebene Diagnose sind solche Fallzahlen auch in einem großen Konsortium nicht erreichbar, allerdings auch nicht unbedingt erforderlich, da in den Klassifikator sowohl klinische Informationen als auch Parameter aus der Bildanalyse eingehen werden. Damit stellt die			Jedes der am APICES Projekt beteiligten Studienzentren (d.h. u.a. Charité Berlin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinikum Heidelberg, Universitätsklinikum Würzburg und Universitätsklinikum Tübingen) soll <b>bis</b> 300 Datensätze beisteuern.	(1) „u.a.“ ergänzt, da weitere Studienzentren angefragt / initiiert werden. (2) „bis“ ergänzt, da die einzelnen Studienzentren nur weniger Bilder liefern können; um die Fallzahlen zu kompensieren werden neue Studienzentren initiiert.
9. Studienablauf							
S.10	Phase 1: Erstellen von 1.500 retrospektiven vollständig anonymisierten Datensätzen durch die beteiligten Universitätskliniken (ca. 300 von der Charité Berlin) und zentrale Validierung.	Phase 1: Erstellen von <b>mind.</b> 1.500 retrospektiven vollständig anonymisierten Datensätzen durch die beteiligten Universitätskliniken (ca. 300 von der Charité Berlin) und zentrale Validierung.	Durch die Aufnahme von Würzburg als ein weiteres Studienzentrum kann eine höhere Fallzahl als initial geplant erreicht werden.			Erstellen von <b>mind.</b> 1.500 retrospektiven vollständig anonymisierten Datensätzen durch die beteiligten Universitätskliniken ( <b>bis</b> 300 vom Universitätsklinikum Tübingen) und zentrale Validierung.	„c.a.“ durch „bis“ ersetzt, da die einzelnen Studienzentren nur weniger Bilder liefern können; um die Fallzahlen zu kompensieren werden neue Studienzentren initiiert.

10. Risiko/Nutzen

14. Ethische und rechtliche Aspekte der wissenschaftlichen Untersuchung

12. Datenschutz

S.11 f.	... und den Verlauf der Erkrankung und bekannte korrelierende Faktoren charakterisieren (vergleiche CRF v1.0 5th June 2019 im Anhang).	... und den Verlauf der Erkrankung und bekannte korrelierende Faktoren charakterisieren (vergleiche CRF und CRF Extension v1.1 30. Januar 2020 (CRF_1-1_LOCAL_NEURO_RATER_1_20200130.docx, CRF_1-1_LOCAL_NRAD_RATER_2_20200130.docx, CRF_1-1_LOCAL_CONSENSUS_20200130.docx, und CRF_1-1_CENTRAL_RATING_20200130.docx) im Anhang).	Verweis auf angepasste CRF-Version mit Nennung der jeweiligen Dateinamen (siehe oben).			... und bekannte korrelierende Faktoren charakterisieren (vergleiche CRF v1.3 20. Dezember 2020 (CRF_1-3_NEURO_LOG_20201220.docx, CRF_1-3_NRAD_LOG_20201220.pdf, und CRF_1-3_CENTRAL_RATING_20201220.docx) im Anhang).	Verweis auf aktuelles CRF
S. 13		Die genaue Vorgehensweise der Anonymisierung mit der Software "Median" ist in der Anlage "Datensammlung in APICES" beschrieben.	Verweis auf Beschreibung der Datensammlung wurde aufgenommen und die Beschreibung als Anlage dem Studienprotokoll beigelegt.				

13 Aufklärung und Einwilligung

S.12						Aufgrund der hohen Anzahl von Patienten, der hohen Mortalität des Krankheitsbildes von 30 bis 80% bereits im ersten Jahr und der teilweise lange zurückliegenden Ereignisse (bis 2005) und der dadurch beeinträchtigten Erreichbarkeit der Patienten ist eine Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Patienten entweder nur mit unverhältnismäßigem Aufwand oder – bei Tod – gar nicht mehr möglich.	Zeitraum von 2009 auf 2005 ausgeweitet, um geplante Fallzahlen erreichen zu können.
------	--	--	--	--	--	--	---

14. Ethische und rechtliche Aspekte der wissenschaftlichen Untersuchung

S.14		<p>a. Die Untersuchung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung durchgeführt.</p> <p>b. Das Studienprotokoll wird vor Studienbeginn der Ethikkommission des jeweiligen Studienzentrums zur Begutachtung vorgelegt.</p> <p>c. Die Namen der Patientinnen und Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie des Landes- bzw. Bundesdatenschutzgesetzes (LDSG bzw. BDSG). Eine Weitergabe von Patientendaten erfolgt ggf. nur in anonymisierter Form. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.</p>	Auf Empfehlung der Ethikkommission Heidelberg (Berufsrechtliche Beratung vom 16.08.2019, S-543/2019) wurde der Abschnitt (14) zu ethischen und rechtlichen Aspekten im Studienprotokoll aufgenommen.				
------	--	---	--	--	--	--	--



<b>CASE REPORT FORM – CENTRAL RATING</b> (O single selection, <input type="checkbox"/> multiple selection possible)		Study center: Patient identification number: Hash value (provided by image uploader):
--	---	---

		<input type="checkbox"/> trans-foraminal herniation
Herniation-related secondary brain damage	<input type="radio"/> no <input checked="" type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> ACA infarction ipsilateral <input type="checkbox"/> ACA infarction contralateral <input type="checkbox"/> midbrain/pontine infarction/bleeds <input type="checkbox"/> PCA infarction ipsilateral <input type="checkbox"/> PCA infarction contralateral <input type="checkbox"/> cerebellar/brainstem infarction
Hemorrhagic infarction within infarcted tissue <i>(patients with PH2 on MAX-FU are excluded)</i>	<input type="radio"/> none <input type="radio"/> HI1 (scattered small petechiae) <input type="radio"/> HI2 (confluent petechiae) <input type="radio"/> PH1 (hematoma within infarcted tissue, occupying < 30%) <input type="radio"/> PH2 (hematoma within infarcted tissue, occupying ≥ 30%)	
Hemorrhage <u>outside</u> the infarcted tissue <i>(patients with space-occupying intracranial hemorrhage <u>outside</u> the infarcted brain tissue on MAX-FU are excluded)</i>	<input type="radio"/> none <input type="checkbox"/> PHr1 (small to medium parenchymal hematoma remote from infarct) <input type="checkbox"/> PHr2 (large parenchymal hematoma remote from infarct with significant mass effect) <input type="checkbox"/> 3b intraventricular hemorrhage <input type="checkbox"/> 3c subarachnoid hemorrhage <input type="checkbox"/> 3d subdural hemorrhage	

<b>CASE REPORT FORM – CENTRAL RATING</b> (O single selection, <input type="checkbox"/> multiple selection possible)		Study center: Patient identification number: Hash value (provided by image uploader):
--	---	---

<b>NCCT number:</b> ___ ___ ___		
Date / time:	___ / ___ / ____ (dd/mm/yyyy) at ___ : ___ (hh:mm)	
Corresponds to MAX-FU?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	
ASPECTS:	<input type="checkbox"/> Insula (I) (1 point) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> M2 (anterior temporal lobe) (1 point)</span> <input type="checkbox"/> Lentiform nucleus (L) (1 point) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> M3 (posterior temporal lobe) (1 point)</span> <input type="checkbox"/> Caudate (C) (1 point) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> M4 (anterior MCA) (1 point)</span> <input type="checkbox"/> Internal Capsule (IC) (1 point) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> M5 (lateral MCA) (1 point)</span> <input type="checkbox"/> M1 (frontal operculum) (1 point) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> M6 (posterior MCA) (1 point)</span>	
	<b>Total score (10 minus X points):</b> ___ ___ points	
Early signs or hypodense (subacute) ischemic lesions outside of MCA territory?	<input type="radio"/> no <input style="color: red;" type="radio"/> yes	<span style="color: red;">→ if yes:</span> <input type="checkbox"/> ipsilateral ACA territory (A) <input type="checkbox"/> ipsilateral PCA territory (P) in case of fetal PCA
Infarct volume:	___ ___ ___ mL	
Infarct growth rate: (infarct volume # – volume #+1) / delta time	___ ___ ___ , ___ mL/h	
Septum pellucidum displacement:	___ ___ mm	
Third ventricle displacement:	___ ___ mm	
Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle	___ ___ mm	
Anterior horn width of contralateral lateral ventricle	___ ___ mm	
Signs of herniation	<input type="radio"/> no <input style="color: red;" type="radio"/> yes	<span style="color: red;">→ if yes:</span> <input type="checkbox"/> subfalcine herniation <input type="checkbox"/> uncal herniation <input type="checkbox"/> trans-tentorial (central) herniation

<b>CASE REPORT FORM – CENTRAL RATING</b> (O single selection, <input type="checkbox"/> multiple selection possible)		Study center: Patient identification number: Hash value (provided by image uploader):
--	---	---

		<input type="checkbox"/> trans-foraminal herniation
Herniation-related secondary brain damage	<input type="radio"/> no <input checked="" type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> ACA infarction ipsilateral <input type="checkbox"/> ACA infarction contralateral <input type="checkbox"/> midbrain/pontine infarction/bleeds <input type="checkbox"/> PCA infarction ipsilateral <input type="checkbox"/> PCA infarction contralateral <input type="checkbox"/> cerebellar/brainstem infarction
Hemorrhagic infarction within infarcted tissue <i>(patients with PH2 on MAX-FU are excluded)</i>	<input type="radio"/> none <input type="radio"/> HI1 (scattered small petechiae) <input type="radio"/> HI2 (confluent petechiae) <input type="radio"/> PH1 (hematoma within infarcted tissue, occupying < 30%) <input type="radio"/> PH2 (hematoma within infarcted tissue, occupying ≥ 30%)	
Hemorrhage <u>outside</u> the infarcted tissue <i>(patients with space-occupying intracranial hemorrhage <u>outside</u> the infarcted brain tissue on MAX-FU are excluded)</i>	<input type="radio"/> none <input type="checkbox"/> PHr1 (small to medium parenchymal hematoma remote from infarct) <input type="checkbox"/> PHr2 (large parenchymal hematoma remote from infarct with significant mass effect) <input type="checkbox"/> 3b intraventricular hemorrhage <input type="checkbox"/> 3c subarachnoid hemorrhage <input type="checkbox"/> 3d subdural hemorrhage	

<b>CASE REPORT FORM – CENTRAL RATING</b> (O single selection, <input type="checkbox"/> multiple selection possible)		Study center: Patient identification number: Hash value (provided by image uploader):
--	---	---

First NCCT after DHC	
Date / time:	__ / __ / ____ (dd/mm/yyyy) at __ : __ (hh:mm)
Diameter of DHC:	largest axial extension of DHC: __ __ cm  largest coronary* extension of DHC: __ __ cm <i>*in absence of coronary CT: number of slices on which DHC is visible on axial CT multiplied by slice thickness</i>
ASPECTS:	<input type="checkbox"/> Insula (I) (1 point) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> M2 (anterior temporal lobe) (1 point)</span> <input type="checkbox"/> Lentiform nucleus (L) (1 point) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> M3 (posterior temporal lobe) (1 point)</span> <input type="checkbox"/> Caudate (C) (1 point) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> M4 (anterior MCA) (1 point)</span> <input type="checkbox"/> Internal Capsule (IC) (1 point) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> M5 (lateral MCA) (1 point)</span> <input type="checkbox"/> M1 (frontal operculum) (1 point) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> M6 (posterior MCA) (1 point)</span>
<b>Total score (10 minus X points): __ __ points</b>	
Early signs or hypodense (subacute) ischemic lesions outside of MCA territory?	<input type="radio"/> no <span style="float: right;"><i>→ if yes:</i></span> <input type="radio"/> yes <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> ipsilateral ACA territory (A)</span> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> ipsilateral PCA territory (P) in case of fetal PCA</span>
Infarct volume:	__ __ __ mL
Infarct growth rate: <i>(infarct volume # – volume #+1) / delta time</i>	__ __ __ , __ mL/h
Septum pellucidum displacement:	__ __ mm
Third ventricle displacement:	__ __ mm
Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle	__ __ mm
Anterior horn width of contralateral lateral ventricle	__ __ mm

<b>CASE REPORT FORM – CENTRAL RATING</b> (O single selection, <input type="checkbox"/> multiple selection possible)		Study center: Patient identification number: Hash value (provided by image uploader):
--	---	---

Signs of herniation	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> subfalcine herniation <input type="checkbox"/> uncal herniation <input type="checkbox"/> trans-tentorial (central) herniation <input type="checkbox"/> trans-foraminal herniation
Herniation-related secondary brain damage	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> ACA infarction ipsilateral <input type="checkbox"/> ACA infarction contralateral <input type="checkbox"/> midbrain/pontine infarction/bleeds <input type="checkbox"/> PCA infarction ipsilateral <input type="checkbox"/> PCA infarction contralateral <input type="checkbox"/> cerebellar/brainstem infarction
Hemorrhagic infarction within infarcted tissue <i>(patients with PH2 on MAX-FU are excluded)</i>	<input type="radio"/> none <input type="radio"/> HI1 (scattered small petechiae) <input type="radio"/> HI2 (confluent petechiae) <input type="radio"/> PH1 (hematoma within infarcted tissue, occupying < 30%) <input type="radio"/> PH2 (hematoma within infarcted tissue, occupying ≥ 30%)	
Hemorrhage <u>outside</u> the infarcted tissue <i>(patients with space-occupying intracranial hemorrhage outside the infarcted brain tissue on MAX-FU are excluded)</i>	<input type="radio"/> none <input type="checkbox"/> PHr1 (small to medium parenchymal hematoma remote from infarct) <input type="checkbox"/> PHr2 (large parenchymal hematoma remote from infarct with significant mass effect) <input type="checkbox"/> 3b intraventricular hemorrhage <input type="checkbox"/> 3c subarachnoid hemorrhage <input type="checkbox"/> 3d subdural hemorrhage	

<b>CASE REPORT FORM – CENTRAL RATING</b> (O single selection, <input type="checkbox"/> multiple selection possible)		Study center: Patient identification number: Hash value (provided by image uploader):
--	---	---

First available CTA		
Date / time:	__ / __ / ____ (dd/mm/yyyy) at __ : __ (hh:mm)	
Pre-IVT	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Pre-EVT	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Fetal PCA on side of acute ischemia/infarction	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Collateral Score (CTA-CS)	<input type="radio"/> 0 – absence of vessels on CTA source images <input type="radio"/> 1 – collateral supply filling > 0% to ≤ 50% of the occluded MCA territory <input type="radio"/> 2 – collateral supply filling > 50% to < 100% of the occluded MCA territory <input type="radio"/> 3 – 100% collateral supply to the occluded MCA territory	
Clot Burden Score (CBS)	<input type="checkbox"/> intracranial infraclinoid ICA (1 point) <input type="checkbox"/> M2 branch one (1 point) <input type="checkbox"/> supraclinoid ICA (2 points) <input type="checkbox"/> M2 branch two (1 point) <input type="checkbox"/> proximal M1 (2 points) <input type="checkbox"/> A1 (1 point) <input type="checkbox"/> distal M1 (2 points)	
	<b>Total score (10 minus X points): __ __ points</b>	
Further upstream <b>acute</b> vessel occlusions	<input type="checkbox"/> extracranial ICA <input type="checkbox"/> CCA or brachiocephalic trunk	
Upstream > 70% vessel stenosis	<input type="radio"/> no <input checked="" type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> CCA or brachiocephalic trunk <input type="checkbox"/> supraclinoid ICA <input type="checkbox"/> extracranial ICA <input type="checkbox"/> proximal M1 <input type="checkbox"/> intracranial infraclinoid ICA <input type="checkbox"/> distal M1
Pre-existing <b>chronic</b> vessel occlusion(s)	<input type="radio"/> no <input checked="" type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> contralateral CCA or brachiocephalic trunk <input type="checkbox"/> contralateral extracranial infraclinoid ICA <input type="checkbox"/> contralateral intracranial infraclinoid ICA <input type="checkbox"/> contralateral supraclinoid ICA <input type="checkbox"/> basilar artery <input checked="" type="checkbox"/> vertebral artery
		→ if vertebral yes: <input type="radio"/> unilateral VA occlusion except in case of contralateral PICA-ending VA <input type="radio"/> bilateral or – in case of contralateral PICA-ending VA – unilateral VA occlusion



<b>CASE REPORT FORM – CENTRAL RATING</b> (O single selection, <input type="checkbox"/> multiple selection possible)		Study center: Patient identification number: Hash value (provided by image uploader):
--	---	---

Central therapy recommendations	
→ If DHC was conducted:	→ If DHC was NOT conducted:
<input type="radio"/> DHC was conducted sufficiently early  <input type="radio"/> DHC was conducted <b>TOO LATE</b> (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)  <input type="radio"/> DHC was <b>NOT necessary</b> and may have been avoided (i.e., no critical infarct swelling)	<input type="radio"/> conservative therapy was adequate  <input type="radio"/> DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)

CONSENTED THERAPY RECOMMENDATIONS (in case of different local and central therapy recommendations)	
→ If DHC was conducted:	→ If DHC was NOT conducted:
<input type="radio"/> DHC was conducted sufficiently early  <input type="radio"/> DHC was conducted <b>TOO LATE</b> (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)  <input type="radio"/> DHC was <b>NOT necessary</b> and may have been avoided (i.e., no critical infarct swelling)	<input type="radio"/> conservative therapy was adequate  <input type="radio"/> DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)

**CASE REPORT FORM – NEUROLOGY**  
(O single selection,  multiple selection possible)



Basic Data	
<b>Study center:</b>	
<b>Patient identification number:</b>	
<b>Hash value (provided by image uploader):</b>	
<b>Age at stroke onset:</b>	___ ___ years
<b>Sex:</b>	<input type="radio"/> female <input type="radio"/> male <input type="radio"/> third
<b>Symptom onset known</b> <i>(inclusion time window ≤ 24 hours between symptom onset or last seen well and first available CT)</i>	<input type="radio"/> <b>Yes</b> , symptom onset: ___/___/____ (dd / mm/ yyyy) at ___ : ___ (hh : mm)  <input type="radio"/> <b>No</b> , last seen well: ___/___/____ (dd / mm/ yyyy) at ___ : ___ (hh : mm)  time of recognition: ___/___/____ (dd / mm/ yyyy) at ___ : ___ (hh : mm)
Admission at study center (emergency room)	
<b>Admission at study center:</b>	___/___/____ (dd / mm/ yyyy) at ___ : ___ (hh : mm)
<b>Total NIHSS score on admission:</b>	___ points (0 to 41)
<b>Intubated on admission:</b>	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
<b>Level of consciousness (NIHSS item 1a) on admission:</b>	___ points (0 to 3)
<b>Aphasia (NIHSS item 9) on admission:</b>	___ points (0 to 3)
<b>Pathological Mydriasis on admission:</b>	<input type="radio"/> ipsilateral to ischemic hemisphere <input type="radio"/> contralateral to ischemic hemisphere <input type="radio"/> both sides <input type="radio"/> no
<b>Body temperature on admission:</b>	___ , ___ °C
<b>Systolic / diastolic blood pressure on admission:</b>	___ ___ / ___ ___ mmHg
<b>Glucose on admission:</b>	___ ___ mg/dL
<b>Hemoglobin on admission:</b>	___ , ___ g/dL
Comorbidity	
<b>Arterial hypertension:</b>	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
<b>Coronary artery disease or prior myocardial infarction:</b>	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
<b>Diabetes:</b>	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
<b>Dyslipidemia:</b>	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
<b>Atrial fibrillation:</b>	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
<b>Antiplatelet treatment prior to admission:</b>	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
<b>Anticoagulation prior to admission:</b>	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
<b>Pre-stroke mRS:</b>	<input type="radio"/> 0 no symptoms <input type="radio"/> 4 wheel chair <input type="radio"/> 1 non-disabling symptoms <input type="radio"/> 5 bedridden <input type="radio"/> 2 mild disability <input type="radio"/> 0 unknown <input type="radio"/> 3 able to walk



Therapy recommendation (independent of patients will)	
→ If DHC was conducted:	→ If DHC was NOT conducted:
<input type="radio"/> DHC was conducted sufficiently early  <input type="radio"/> DHC was conducted <b>TOO LATE</b> (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)  <input type="radio"/> DHC was <b>NOT necessary</b> and may have been avoided (i.e., no critical infarct swelling)	<input type="radio"/> conservative therapy was adequate  <input type="radio"/> DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)

Discharge	
Length of stay (or days until in-hospital death):	___ ___ ___ days
Stroke etiology:	<input type="radio"/> large-artery atherosclerosis (TOAST 1) <input type="radio"/> cardioembolism (TOAST 2) <input type="radio"/> small-artery occlusion (TOAST 3) <input type="radio"/> other determined etiology (TOAST 4) <input type="radio"/> undetermined etiology (TOAST 5)
Adverse events during hospital stay:	<input type="radio"/> none <input type="radio"/> yes, specify: <input type="checkbox"/> symptomatic ICH <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Urinary tract infection <input type="checkbox"/> Fever <input type="checkbox"/> other: _____
mRS at discharge:	<input type="radio"/> 0 no symptoms <input type="radio"/> 1 non-disabling symptoms <input type="radio"/> 2 mild disability <input type="radio"/> 3 able to walk <input type="radio"/> 4 wheel chair <input type="radio"/> 5 bedridden <input type="radio"/> 6 dead

90-Day Follow-up	
mRS at 90 days:	<input type="radio"/> 0 no symptoms <input type="radio"/> 1 non-disabling symptoms <input type="radio"/> 2 mild disability <input type="radio"/> 3 able to walk <input type="radio"/> 4 wheel chair <input type="radio"/> 5 bedridden <input type="radio"/> 6 dead <input type="radio"/> unknown

# APICES Descriptive Statistics

---

10 July, 2024

<b>1. TABLES</b>	<b>3</b>
1.1. According to actual treatment received – whole cohort	3
1.2. According to actual treatment received – without patients with advanced directive rejecting DHC	12
1.3. According to actual treatment received – subgroup $\leq 60$ years without patients with advanced directive rejecting DHC	20
1.4. According to actual treatment received – subgroup $> 60$ years without patients with advanced directive rejecting DHC	28
1.5. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – whole cohort	36
1.6. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – without patients with advanced directive rejecting DHC	45
1.7. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – subgroup $\leq 60$ years without patients with advanced directive rejecting DHC	54
1.8. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – subgroup $> 60$ years without patients with advanced directive rejecting DHC	63
<b>2. GRAPHS</b>	<b>72</b>
2.1. According to actual treatment received – whole cohort	72
2.2. According to actual treatment received – without patients with advanced directive rejecting DHC	76
2.3. According to actual treatment received – subgroup $\leq 60$ years without patients with advanced directive rejecting DHC	80
2.4. According to actual treatment received – subgroup $> 60$ years without patients with advanced directive rejecting DHC	84
2.5. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – whole cohort	88
2.6. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – without patients with advanced directive rejecting DHC	92
2.7. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – subgroup $\leq 60$ years without patients with advanced directive rejecting DHC	96
2.8. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – subgroup $> 60$ years without patients with advanced directive rejecting DHC	100

## 1. Tables

### 1.1. According to actual treatment received – whole cohort

Characteristic	DHC, N = 587 <sup>1</sup>	No DHC, N = 870 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
<b>Age</b>	58 (49, 66)	77 (69, 83)	<0.001
<i>Unknown</i>	2	4	
<b>Sex</b>			<0.001
<i>Female</i>	228 (39%)	462 (53%)	
<i>Male</i>	357 (61%)	403 (47%)	
<i>Third</i>	0 (0%)	1 (0.1%)	
<i>Unknown</i>	2	4	
<b>Onset time known</b>	334 (57%)	472 (54%)	0.3
<b>Time from symptom onset</b>	178 (82, 404)	118 (73, 241)	0.003
<i>Unknown</i>	288	468	
<b>Time from last seen well</b>	607 (291, 968)	475 (220, 875)	0.037
<i>Unknown</i>	392	572	
<b>Time from recognition</b>	105 (62, 278)	112 (70, 243)	0.7
<i>Unknown</i>	400	581	
<b>NIHSS score on admission</b>	17 (14, 21)	18 (14, 21)	0.12
<i>Unknown</i>	19	28	
<b>Intubated on admission</b>	83 (14%)	99 (12%)	0.2
<i>Unknown</i>	7	30	
<b>Level of consciousness on admission</b>			0.2
0	290 (50%)	463 (54%)	
1	149 (26%)	202 (23%)	
2	56 (9.7%)	96 (11%)	
3	84 (15%)	100 (12%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 587<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 870<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	8	9	
<b>Pathological mydriasis on admission</b>			0.5
<i>both sides</i>	4 (0.8%)	7 (0.9%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	20 (3.8%)	27 (3.6%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	11 (2.1%)	27 (3.6%)	
<i>no</i>	486 (93%)	698 (92%)	
<i>Unknown</i>	66	111	
<b>Body temperature on admission</b>	36.40 (36.00, 36.80)	36.40 (35.90, 36.80)	0.2
<i>Unknown</i>	306	467	
<b>Systolic blood pressure on admission</b>	146 (125, 165)	157 (135, 180)	<0.001
<i>Unknown</i>	218	280	
<b>Diastolic blood pressure on admission</b>	80 (70, 96)	80 (70, 96)	0.8
<i>Unknown</i>	221	286	
<b>Glucose on admission</b>	130 (113, 157)	135 (114, 168)	0.033
<i>Unknown</i>	107	157	
<b>Hemoglobin on admission</b>	13.90 (12.50, 15.00)	13.10 (11.50, 14.40)	<0.001
<i>Unknown</i>	80	112	
<b>Arterial hypertension</b>	348 (62%)	676 (81%)	<0.001
<i>Unknown</i>	27	36	
<b>Coronary artery disease or prior myocardial infarction</b>	82 (15%)	192 (23%)	<0.001
<i>Unknown</i>	34	51	
<b>Diabetes</b>	105 (19%)	241 (29%)	<0.001
<i>Unknown</i>	30	44	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 587<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 870<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Dislipidemia</b>	164 (30%)	233 (29%)	0.7
<i>Unknown</i>	36	57	
<b>Atrial fibrillation</b>	121 (22%)	407 (49%)	<0.001
<i>Unknown</i>	29	43	
<b>Antiplatelet treatment prior to admission</b>	102 (19%)	216 (27%)	<0.001
<i>Unknown</i>	44	63	
<b>Anticoagulation prior to admission</b>	62 (12%)	228 (28%)	<0.001
<i>Unknown</i>	49	61	
<b>Pre-stroke mRS</b>			<0.001
<i>0: no symptoms</i>	412 (80%)	427 (58%)	
<i>1: non-disabling symptoms</i>	43 (8.3%)	86 (12%)	
<i>2: mild disability</i>	42 (8.1%)	80 (11%)	
<i>3: able to walk</i>	14 (2.7%)	102 (14%)	
<i>4: wheel chair</i>	3 (0.6%)	22 (3.0%)	
<i>5: bedridden</i>	4 (0.8%)	15 (2.0%)	
<i>Unknown</i>	69	138	
<b>Intravenous thrombolysis</b>	286 (49%)	385 (45%)	0.10
<i>Unknown</i>	3	6	
<b>Time from symptom onset to start of IVT</b>	105 (76, 147)	105 (75, 150)	0.8
<i>Unknown</i>	373	595	
<b>Endovascular thrombectomy</b>	263 (48%)	489 (58%)	<0.001
<i>Unknown</i>	39	34	
<b>Time from symptom onset to groin puncture</b>	209 (136, 295)	219 (161, 290)	0.2
<i>Unknown</i>	420	576	
<b>Stenting during EVT</b>	53 (21%)	78 (17%)	0.2

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 587<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 870<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	337	421	
<b>Stent type</b>			0.004
<i>extracranial stent</i>	37 (80%)	39 (54%)	
<i>intracranial stent</i>	9 (20%)	33 (46%)	
<i>Unknown</i>	541	798	
<b>Final TICl</b>			0.001
<i>0 or 1</i>	45 (19%)	113 (25%)	
<i>2a (1-49%)</i>	51 (21%)	46 (10%)	
<i>2b50 (50-66%)</i>	24 (10%)	40 (9.0%)	
<i>2b67 (67-89%)</i>	44 (18%)	73 (16%)	
<i>2c (90-97%)</i>	22 (9.2%)	41 (9.2%)	
<i>3 (100%)</i>	53 (22%)	132 (30%)	
<i>Unknown</i>	348	425	
<b>Time from symptom onset to maximum follow-up time</b>	1,613 (1,069, 2,775)	2,483 (1,379, 5,426)	<0.001
<i>Unknown</i>	287	477	
<b>NIHSS score at max FU</b>	20 (17, 33)	20 (16, 26)	0.031
<i>Unknown</i>	132	201	
<b>Intubated at max FU</b>	203 (41%)	239 (33%)	0.006
<i>Unknown</i>	92	151	
<b>Level of consciousness at max FU</b>			<0.001
<i>0</i>	62 (13%)	214 (31%)	
<i>1</i>	121 (25%)	129 (18%)	
<i>2</i>	112 (23%)	124 (18%)	
<i>3</i>	192 (39%)	234 (33%)	
<i>Unknown</i>	100	169	
<b>Pathological mydriasis at max FU</b>			0.12

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 587<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 870<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>both sides</i>	8 (1.8%)	18 (3.0%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	16 (3.7%)	17 (2.8%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	62 (14%)	62 (10%)	
<i>no</i>	350 (80%)	510 (84%)	
<i>Unknown</i>	151	263	
<b>Intracranial pressure monitoring at max FU conducted</b>			0.016
<i>no</i>	504 (95%)	725 (97%)	
<i>yes</i>	16 (3.0%)	7 (0.9%)	
<i>yes - but value unknown</i>	12 (2.3%)	12 (1.6%)	
<i>Unknown</i>	55	126	
<b>Intracranial pressure at max FU</b>	19 (15, 24)	26 (20, 29)	0.2
<i>Unknown</i>	572	864	
<b>Osmotic therapy</b>	106 (20%)	76 (9.9%)	<0.001
<i>Unknown</i>	54	100	
<b>Decompressive hemicraniectomy</b>	587 (100%)	0 (0%)	<0.001
<b>Time from symptom onset to decompressive hemicraniectomy</b>	1,866 (1,332, 3,026)	NA (NA, NA)	
<i>Unknown</i>	257	870	
<b>Serious adverse events related to DHC</b>	39 (7.2%)	0 (NA%)	>0.9
<i>Unknown</i>	46	870	
<b>Symptomatic ICH</b>	12 (2.0%)	0 (0%)	<0.001
<b>Reason for decision against DHC</b>			>0.9
<i>Destiny study</i>	0 (0%)	1 (0.2%)	
<i>only conservative treatment desired</i>	1 (100%)	361 (65%)	
<i>withdrawal of care</i>	0 (0%)	193 (35%)	
<i>Unknown</i>	586	315	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 587<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 870<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Length of stay</b>	18 (13, 27)	9 (5, 15)	<0.001
<i>Unknown</i>	11	16	
<b>Stroke etiology</b>			
<i>cardioembolism (TOAST 2)</i>	200 (35%)	491 (58%)	
<i>large-artery atherosclerosis (TOAST 1)</i>	98 (17%)	126 (15%)	
<i>other determined etiology (TOAST 4)</i>	94 (16%)	46 (5.5%)	
<i>small-artery occlusion (TOAST 3)</i>	2 (0.4%)	8 (1.0%)	
<i>undetermined etiology (TOAST 5)</i>	176 (31%)	171 (20%)	
<i>Unknown</i>	17	28	
<b>KORR symptomatic ICH</b>	35 (6.0%)	17 (2.0%)	<0.001
<b>Pneumonia</b>	273 (47%)	224 (26%)	<0.001
<b>Any infection or fever</b>	349 (59%)	355 (41%)	<0.001
<b>mRS at discharge</b>			
1: <i>non-disabling symptoms</i>	0 (0%)	3 (0.3%)	
2: <i>mild disability</i>	0 (0%)	4 (0.5%)	
3: <i>able to walk</i>	8 (1.4%)	18 (2.1%)	
4: <i>wheel chair</i>	98 (17%)	88 (10%)	
5: <i>bedridden</i>	393 (68%)	338 (39%)	
6: <i>dead</i>	81 (14%)	415 (48%)	
<i>Unknown</i>	7	4	
<b>KORR mRS at 3 months</b>			
1 <i>non-disabling symptoms</i>	1 (0.3%)	1 (0.2%)	
2 <i>mild disability</i>	6 (1.8%)	5 (0.9%)	
3 <i>able to walk</i>	50 (15%)	22 (3.9%)	
4 <i>wheel chair</i>	100 (30%)	53 (9.3%)	
5 <i>bedridden</i>	82 (25%)	36 (6.3%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 587<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 870<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>6 dead</i>	89 (27%)	450 (79%)	
<i>Unknown</i>	259	303	
<b>KORR therapy recommendation - local</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	608 (70%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	0 (0%)	262 (30%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	469 (80%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	116 (20%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	2 (0.3%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 1</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	617 (71%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	0 (0%)	253 (29%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	540 (92%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	42 (7.2%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	4 (0.7%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 2 (ground truth)</b>			<0.001

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 587<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 870<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	602 (69%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	0 (0%)	268 (31%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	514 (88%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	71 (12%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	1 (0.2%)	0 (0%)	
<b>NCCT Aspects</b>	4 (2, 7)	6 (3, 8)	<0.001
<i>Unknown</i>	68	112	
<b>Brain frailty derived from CSF ratio</b>	2.95 (2.06, 4.33)	4.85 (3.47, 6.88)	<0.001
<i>Unknown</i>	68	112	
<b>Infarct volume size</b>	87 (52, 118)	64 (39, 95)	<0.001
<i>Unknown</i>	67	108	
<b>Collateral Score estimated from CTA</b>	2 (1, 2)	2 (1, 2)	0.9
<i>Unknown</i>	308	474	
<b>Septum pellucidum displacement</b>	1.05 (0.00, 1.91)	0.79 (0.00, 1.68)	0.004
<i>Unknown</i>	75	130	
<b>Third ventricle displacement</b>	0.97 (0.00, 2.01)	0.71 (0.00, 1.61)	0.004
<i>Unknown</i>	76	131	
<b>Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle</b>	5.4 (3.6, 7.6)	8.5 (6.0, 10.8)	<0.001
<i>Unknown</i>	76	130	
<b>Anterior horn width of contralateral lateral ventricle</b>	7.0 (4.9, 9.2)	9.7 (7.2, 11.9)	<0.001

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 587<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 870<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	79	132	

<sup>1</sup>Median (IQR); n (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

## 1.2. According to actual treatment received – without patients with advanced directive rejecting DHC

Characteristic	DHC, N = 586 <sup>1</sup>	No DHC, N = 315 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
<b>Age</b>	58 (49, 66)	76 (67, 82)	<0.001
<i>Unknown</i>	2	3	
<b>Sex</b>			0.009
<i>Female</i>	228 (39%)	151 (48%)	
<i>Male</i>	356 (61%)	163 (52%)	
<i>Unknown</i>	2	1	
<b>Onset time known</b>	333 (57%)	156 (50%)	0.036
<b>Time from symptom onset</b>	178 (82, 405)	142 (79, 254)	0.2
<i>Unknown</i>	288	200	
<b>Time from last seen well</b>	604 (291, 963)	496 (256, 854)	0.3
<i>Unknown</i>	392	213	
<b>Time from recognition</b>	105 (62, 275)	145 (77, 240)	0.5
<i>Unknown</i>	400	212	
<b>NIHSS score on admission</b>	17 (14, 21)	17 (14, 20)	0.5
<i>Unknown</i>	19	6	
<b>Intubated on admission</b>	83 (14%)	36 (12%)	0.3
<i>Unknown</i>	7	15	
<b>Level of consciousness on admission</b>			0.3
0	290 (50%)	173 (56%)	
1	148 (26%)	66 (21%)	
2	56 (9.7%)	34 (11%)	
3	84 (15%)	38 (12%)	
<i>Unknown</i>	8	4	
<b>Pathological mydriasis on admission</b>			0.2

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 586<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 315<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>both sides</i>	4 (0.8%)	1 (0.4%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	20 (3.8%)	15 (5.6%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	11 (2.1%)	12 (4.5%)	
<i>no</i>	485 (93%)	240 (90%)	
<i>Unknown</i>	66	47	
<b>Body temperature on admission</b>	36.40 (36.00, 36.80)	36.30 (35.60, 36.80)	0.14
<i>Unknown</i>	306	178	
<b>Systolic blood pressure on admission</b>	146 (125, 165)	150 (130, 180)	0.020
<i>Unknown</i>	218	113	
<b>Diastolic blood pressure on admission</b>	80 (70, 96)	80 (65, 90)	0.062
<i>Unknown</i>	221	115	
<b>Glucose on admission</b>	130 (113, 157)	129 (111, 160)	>0.9
<i>Unknown</i>	107	57	
<b>Hemoglobin on admission</b>	13.90 (12.50, 15.00)	13.10 (11.60, 14.40)	<0.001
<i>Unknown</i>	80	46	
<b>Arterial hypertension</b>	348 (62%)	235 (78%)	<0.001
<i>Unknown</i>	27	13	
<b>Coronary artery disease or prior myocardial infarction</b>	82 (15%)	70 (24%)	0.002
<i>Unknown</i>	34	18	
<b>Diabetes</b>	105 (19%)	86 (29%)	0.001
<i>Unknown</i>	30	15	
<b>Dislipidemia</b>	164 (30%)	83 (28%)	0.6
<i>Unknown</i>	36	18	
<b>Atrial fibrillation</b>	121 (22%)	152 (51%)	<0.001

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 586<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 315<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	29	16	
<b>Antiplatelet treatment prior to admission</b>	102 (19%)	60 (20%)	0.6
<i>Unknown</i>	44	22	
<b>Anticoagulation prior to admission</b>	62 (12%)	82 (28%)	<0.001
<i>Unknown</i>	49	19	
<b>Pre-stroke mRS</b>			
<i>0: no symptoms</i>	411 (79%)	202 (73%)	
<i>1: non-disabling symptoms</i>	43 (8.3%)	20 (7.2%)	
<i>2: mild disability</i>	42 (8.1%)	15 (5.4%)	
<i>3: able to walk</i>	14 (2.7%)	30 (11%)	
<i>4: wheel chair</i>	3 (0.6%)	5 (1.8%)	
<i>5: bedridden</i>	4 (0.8%)	4 (1.4%)	
<i>Unknown</i>	69	39	
<b>Intravenous thrombolysis</b>	285 (49%)	131 (42%)	0.044
<i>Unknown</i>	3	2	
<b>Time from symptom onset to start of IVT</b>	105 (79, 147)	120 (87, 208)	0.008
<i>Unknown</i>	373	221	
<b>Endovascular thrombectomy</b>	262 (48%)	171 (57%)	0.011
<i>Unknown</i>	39	15	
<b>Time from symptom onset to groin puncture</b>	210 (137, 296)	225 (180, 277)	0.2
<i>Unknown</i>	420	215	
<b>Stenting during EVT</b>	53 (21%)	23 (15%)	0.2
<i>Unknown</i>	337	166	
<b>Stent type</b>			0.7
<i>extracranial stent</i>	37 (80%)	19 (86%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 586<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 315<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>intracranial stent</i>	9 (20%)	3 (14%)	
<i>Unknown</i>	540	293	
<b>Final TICl</b>			<0.001
<i>0 or 1</i>	44 (18%)	35 (22%)	
<i>2a (1-49%)</i>	51 (21%)	10 (6.2%)	
<i>2b50 (50-66%)</i>	24 (10%)	17 (11%)	
<i>2b67 (67-89%)</i>	44 (18%)	32 (20%)	
<i>2c (90-97%)</i>	22 (9.2%)	12 (7.5%)	
<i>3 (100%)</i>	53 (22%)	55 (34%)	
<i>Unknown</i>	348	154	
<b>Time from symptom onset to maximum follow-up time</b>	1,617 (1,073, 2,776)	3,975 (1,651, 6,063)	<0.001
<i>Unknown</i>	287	183	
<b>NIHSS score at max FU</b>	20 (17, 32)	18 (15, 24)	<0.001
<i>Unknown</i>	132	58	
<b>Intubated at max FU</b>	202 (41%)	89 (32%)	0.021
<i>Unknown</i>	92	41	
<b>Level of consciousness at max FU</b>			<0.001
<i>0</i>	62 (13%)	106 (40%)	
<i>1</i>	121 (25%)	54 (21%)	
<i>2</i>	112 (23%)	33 (13%)	
<i>3</i>	191 (39%)	70 (27%)	
<i>Unknown</i>	100	52	
<b>Pathological mydriasis at max FU</b>			<0.001
<i>both sides</i>	8 (1.8%)	5 (2.2%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	16 (3.7%)	2 (0.9%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	62 (14%)	14 (6.0%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 586<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 315<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>no</i>	349 (80%)	211 (91%)	
<i>Unknown</i>	151	83	
<b>Intracranial pressure monitoring at max FU conducted</b>			0.008
<i>no</i>	503 (95%)	264 (99%)	
<i>yes</i>	16 (3.0%)	0 (0%)	
<i>yes - but value unknown</i>	12 (2.3%)	3 (1.1%)	
<i>Unknown</i>	55	48	
<b>Intracranial pressure at max FU</b>	19 (15, 24)	NA (NA, NA)	
<i>Unknown</i>	571	315	
<b>Osmotic therapy</b>	106 (20%)	43 (15%)	0.11
<i>Unknown</i>	54	35	
<b>Decompressive hemicraniectomy</b>	586 (100%)	0 (0%)	<0.001
<b>Time from symptom onset to decompressive hemicraniectomy</b>	1,867 (1,335, 3,028)	NA (NA, NA)	
<i>Unknown</i>	257	315	
<b>Serious adverse events related to DHC</b>	39 (7.2%)	0 (NA%)	>0.9
<i>Unknown</i>	46	315	
<b>Symptomatic ICH</b>	12 (2.0%)	0 (0%)	0.011
<b>Reason for decision against DHC</b>	0 (NA%)	0 (NA%)	
<i>Unknown</i>	586	315	
<b>Length of stay</b>	18 (13, 27)	13 (9, 20)	<0.001
<i>Unknown</i>	11	7	
<b>Stroke etiology</b>			<0.001
<i>cardioembolism (TOAST 2)</i>	200 (35%)	185 (60%)	
<i>large-artery atherosclerosis (TOAST 1)</i>	98 (17%)	40 (13%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 586<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 315<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>other determined etiology (TOAST 4)</i>	93 (16%)	24 (7.8%)	
<i>small-artery occlusion (TOAST 3)</i>	2 (0.4%)	0 (0%)	
<i>undetermined etiology (TOAST 5)</i>	176 (31%)	57 (19%)	
<i>Unknown</i>	17	9	
<b>KORR symptomatic ICH</b>	35 (6.0%)	4 (1.3%)	<0.001
<b>Pneumonia</b>	272 (46%)	82 (26%)	<0.001
<b>Any infection or fever</b>	348 (59%)	164 (52%)	0.034
<b>mRS at discharge</b>			0.019
<i>2: mild disability</i>	0 (0%)	2 (0.6%)	
<i>3: able to walk</i>	8 (1.4%)	11 (3.5%)	
<i>4: wheel chair</i>	98 (17%)	43 (14%)	
<i>5: bedridden</i>	392 (68%)	201 (64%)	
<i>6: dead</i>	81 (14%)	56 (18%)	
<i>Unknown</i>	7	2	
<b>KORR mRS at 3 months</b>			<0.001
<i>1 non-disabling symptoms</i>	1 (0.3%)	0 (0%)	
<i>2 mild disability</i>	6 (1.8%)	2 (1.8%)	
<i>3 able to walk</i>	50 (15%)	9 (7.9%)	
<i>4 wheel chair</i>	100 (31%)	20 (18%)	
<i>5 bedridden</i>	82 (25%)	17 (15%)	
<i>6 dead</i>	88 (27%)	66 (58%)	
<i>Unknown</i>	259	201	
<b>KORR therapy recommendation - local</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	268 (85%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due</i>	0 (0%)	47 (15%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 586<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 315<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>			
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	468 (80%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	116 (20%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	2 (0.3%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 1</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	284 (90%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	0 (0%)	31 (9.8%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	540 (92%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	42 (7.2%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	4 (0.7%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 2 (ground truth)</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	278 (88%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	0 (0%)	37 (12%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	514 (88%)	0 (0%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 586<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 315<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	71 (12%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	1 (0.2%)	0 (0%)	
<b>NCCT Aspects</b>	4 (2, 7)	6 (4, 8)	<0.001
<i>Unknown</i>	68	60	
<b>Brain frailty derived from CSF ratio</b>	2.94 (2.06, 4.32)	4.56 (3.20, 6.85)	<0.001
<i>Unknown</i>	68	60	
<b>Infarct volume size</b>	87 (52, 118)	66 (42, 91)	<0.001
<i>Unknown</i>	67	60	
<b>Collateral Score estimated from CTA</b>	2 (1, 2)	2 (1, 2)	0.8
<i>Unknown</i>	308	182	
<b>Septum pellucidum displacement</b>	1.05 (0.00, 1.91)	0.79 (0.00, 1.65)	0.021
<i>Unknown</i>	75	65	
<b>Third ventricle displacement</b>	0.97 (0.00, 2.01)	0.64 (0.00, 1.53)	0.008
<i>Unknown</i>	76	65	
<b>Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle</b>	5.4 (3.6, 7.6)	8.6 (6.4, 10.7)	<0.001
<i>Unknown</i>	76	65	
<b>Anterior horn width of contralateral lateral ventricle</b>	7.0 (4.9, 9.2)	9.6 (7.4, 11.5)	<0.001
<i>Unknown</i>	79	67	

<sup>1</sup>Median (IQR); n (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

### 1.3. According to actual treatment received – subgroup ≤ 60 years without patients with advanced directive rejecting DHC

Characteristic	DHC, N = 337 <sup>1</sup>	No DHC, N = 48 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
<b>Age</b>	51 (45, 56)	53 (49, 57)	0.087
<b>Sex</b>			0.7
<i>Female</i>	125 (37%)	19 (40%)	
<i>Male</i>	211 (63%)	29 (60%)	
<i>Unknown</i>	1	0	
<b>Onset time known</b>	209 (62%)	26 (54%)	0.3
<b>Time from symptom onset</b>	190 (85, 505)	140 (85, 237)	0.4
<i>Unknown</i>	154	32	
<b>Time from last seen well</b>	590 (274, 943)	619 (484, 894)	0.6
<i>Unknown</i>	248	36	
<b>Time from recognition</b>	100 (60, 249)	132 (67, 210)	0.8
<i>Unknown</i>	250	34	
<b>NIHSS score on admission</b>	17 (14, 21)	16 (13, 19)	0.2
<i>Unknown</i>	16	0	
<b>Intubated on admission</b>	59 (18%)	8 (17%)	>0.9
<i>Unknown</i>	6	2	
<b>Level of consciousness on admission</b>			0.3
0	168 (50%)	31 (65%)	
1	76 (23%)	7 (15%)	
2	33 (9.9%)	2 (4.2%)	
3	57 (17%)	8 (17%)	
<i>Unknown</i>	3	0	
<b>Pathological mydriasis on admission</b>			0.3
<i>both sides</i>	3 (1.0%)	0 (0%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 337<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 48<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	18 (6.0%)	5 (12%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	4 (1.3%)	1 (2.3%)	
<i>no</i>	274 (92%)	37 (86%)	
<i>Unknown</i>	38	5	
<b>Body temperature on admission</b>	36.50 (36.00, 36.90)	36.50 (35.78, 37.10)	>0.9
<i>Unknown</i>	177	28	
<b>Systolic blood pressure on admission</b>	140 (120, 158)	145 (122, 160)	>0.9
<i>Unknown</i>	135	17	
<b>Diastolic blood pressure on admission</b>	80 (70, 97)	80 (65, 90)	0.2
<i>Unknown</i>	136	17	
<b>Glucose on admission</b>	123 (108, 149)	118 (101, 141)	0.2
<i>Unknown</i>	64	9	
<b>Hemoglobin on admission</b>	13.90 (12.70, 15.10)	13.75 (11.20, 15.25)	0.4
<i>Unknown</i>	48	6	
<b>Arterial hypertension</b>	157 (50%)	21 (45%)	0.5
<i>Unknown</i>	23	1	
<b>Coronary artery disease or prior myocardial infarction</b>	36 (12%)	7 (15%)	0.5
<i>Unknown</i>	25	1	
<b>Diabetes</b>	51 (16%)	7 (15%)	0.9
<i>Unknown</i>	24	2	
<b>Dislipidemia</b>	82 (26%)	12 (26%)	>0.9
<i>Unknown</i>	26	2	
<b>Atrial fibrillation</b>	35 (11%)	8 (17%)	0.2
<i>Unknown</i>	25	2	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 337<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 48<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Antiplatelet treatment prior to admission</b>	40 (13%)	5 (11%)	0.6
<i>Unknown</i>	34	1	
<b>Anticoagulation prior to admission</b>	23 (7.6%)	4 (8.7%)	0.8
<i>Unknown</i>	36	2	
<b>Pre-stroke mRS</b>			0.13
<i>0: no symptoms</i>	254 (84%)	37 (88%)	
<i>1: non-disabling symptoms</i>	17 (5.6%)	2 (4.8%)	
<i>2: mild disability</i>	21 (7.0%)	0 (0%)	
<i>3: able to walk</i>	3 (1.0%)	2 (4.8%)	
<i>4: wheel chair</i>	3 (1.0%)	1 (2.4%)	
<i>5: bedridden</i>	3 (1.0%)	0 (0%)	
<i>Unknown</i>	36	6	
<b>Intravenous thrombolysis</b>	170 (51%)	18 (38%)	0.083
<i>Unknown</i>	3	0	
<b>Time from symptom onset to start of IVT</b>	106 (75, 148)	150 (125, 190)	0.009
<i>Unknown</i>	201	35	
<b>Endovascular thrombectomy</b>	150 (48%)	22 (48%)	>0.9
<i>Unknown</i>	24	2	
<b>Time from symptom onset to groin puncture</b>	210 (141, 295)	271 (210, 330)	0.2
<i>Unknown</i>	238	35	
<b>Stenting during EVT</b>	35 (24%)	3 (18%)	0.8
<i>Unknown</i>	194	31	
<b>Stent type</b>			>0.9
<i>extracranial stent</i>	24 (80%)	2 (100%)	
<i>intracranial stent</i>	6 (20%)	0 (0%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 337<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 48<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	307	46	
<b>Final TICI</b>			0.3
<i>0 or 1</i>	23 (17%)	3 (14%)	
<i>2a (1-49%)</i>	33 (24%)	2 (9.5%)	
<i>2b50 (50-66%)</i>	14 (10%)	1 (4.8%)	
<i>2b67 (67-89%)</i>	26 (19%)	3 (14%)	
<i>2c (90-97%)</i>	14 (10%)	5 (24%)	
<i>3 (100%)</i>	28 (20%)	7 (33%)	
<i>Unknown</i>	199	27	
<b>Time from symptom onset to maximum follow-up time</b>	1,677 (1,080, 2,781)	3,897 (1,732, 5,283)	0.012
<i>Unknown</i>	156	29	
<b>NIHSS score at max FU</b>	21 (17, 35)	17 (15, 35)	0.044
<i>Unknown</i>	89	10	
<b>Intubated at max FU</b>	127 (47%)	17 (41%)	0.5
<i>Unknown</i>	67	7	
<b>Level of consciousness at max FU</b>			<0.001
<i>0</i>	33 (12%)	14 (35%)	
<i>1</i>	62 (23%)	7 (18%)	
<i>2</i>	53 (20%)	1 (2.5%)	
<i>3</i>	119 (45%)	18 (45%)	
<i>Unknown</i>	70	8	
<b>Pathological mydriasis at max FU</b>			0.5
<i>both sides</i>	5 (2.1%)	2 (5.6%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	13 (5.5%)	1 (2.8%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	30 (13%)	3 (8.3%)	
<i>no</i>	190 (80%)	30 (83%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 337<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 48<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	99	12	
<b>Intracranial pressure monitoring at max FU conducted</b>			0.7
<i>no</i>	282 (92%)	37 (97%)	
<i>yes</i>	12 (3.9%)	0 (0%)	
<i>yes - but value unknown</i>	11 (3.6%)	1 (2.6%)	
<i>Unknown</i>	32	10	
<b>Intracranial pressure at max FU</b>	20 (13, 29)	NA (NA, NA)	
<i>Unknown</i>	326	48	
<b>Osmotic therapy</b>	72 (24%)	13 (31%)	0.3
<i>Unknown</i>	39	6	
<b>Decompressive hemicraniectomy</b>	337 (100%)	0 (0%)	<0.001
<b>Time from symptom onset to decompressive hemicraniectomy</b>	1,843 (1,331, 3,028)	NA (NA, NA)	
<i>Unknown</i>	132	48	
<b>Serious adverse events related to DHC</b>	26 (8.4%)	0 (NA%)	>0.9
<i>Unknown</i>	27	48	
<b>Symptomatic ICH</b>	7 (2.1%)	0 (0%)	0.6
<b>Reason for decision against DHC</b>	0 (NA%)	0 (NA%)	
<i>Unknown</i>	337	48	
<b>Length of stay</b>	19 (13, 28)	12 (7, 18)	<0.001
<i>Unknown</i>	8	1	
<b>Stroke etiology</b>			0.4
<i>cardioembolism (TOAST 2)</i>	81 (25%)	14 (30%)	
<i>large-artery atherosclerosis (TOAST 1)</i>	51 (16%)	5 (11%)	
<i>other determined etiology (TOAST 4)</i>	72 (22%)	15 (32%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 337<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 48<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>small-artery occlusion (TOAST 3)</i>	2 (0.6%)	0 (0%)	
<i>undetermined etiology (TOAST 5)</i>	117 (36%)	13 (28%)	
<i>Unknown</i>	14	1	
<b>KORR symptomatic ICH</b>	21 (6.2%)	1 (2.1%)	0.3
<b>Pneumonia</b>	147 (44%)	8 (17%)	<0.001
<b>Any infection or fever</b>	193 (57%)	19 (40%)	0.021
<b>mRS at discharge</b>			0.020
<i>2: mild disability</i>	0 (0%)	1 (2.1%)	
<i>3: able to walk</i>	7 (2.1%)	3 (6.3%)	
<i>4: wheel chair</i>	64 (19%)	7 (15%)	
<i>5: bedridden</i>	223 (67%)	27 (56%)	
<i>6: dead</i>	39 (12%)	10 (21%)	
<i>Unknown</i>	4	0	
<b>KORR mRS at 3 months</b>			0.004
<i>1 non-disabling symptoms</i>	1 (0.5%)	0 (0%)	
<i>2 mild disability</i>	5 (2.6%)	1 (5.3%)	
<i>3 able to walk</i>	40 (21%)	2 (11%)	
<i>4 wheel chair</i>	66 (34%)	3 (16%)	
<i>5 bedridden</i>	42 (22%)	1 (5.3%)	
<i>6 dead</i>	40 (21%)	12 (63%)	
<i>Unknown</i>	143	29	
<b>KORR therapy recommendation - local</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	40 (83%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	0 (0%)	8 (17%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 337<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 48<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	276 (82%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	59 (18%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	2 (0.6%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 1</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	39 (81%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	0 (0%)	9 (19%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	315 (93%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	18 (5.3%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	4 (1.2%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 2 (ground truth)</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	39 (81%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	0 (0%)	9 (19%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	304 (90%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due</i>	32 (9.5%)	0 (0%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 337<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 48<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>to critical infarct swelling or herniation)</i>			
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	1 (0.3%)	0 (0%)	
<b>NCCT Aspects</b>	5 (3, 7)	6 (4, 8)	0.051
<i>Unknown</i>	48	10	
<b>Brain frailty derived from CSF ratio</b>	2.43 (1.77, 3.48)	2.45 (2.14, 3.61)	0.6
<i>Unknown</i>	48	10	
<b>Infarct volume size</b>	81 (47, 114)	63 (36, 94)	0.033
<i>Unknown</i>	47	10	
<b>Collateral Score estimated from CTA</b>	2 (1, 2)	2 (1, 2)	0.4
<i>Unknown</i>	185	33	
<b>Septum pellucidum displacement</b>	0.93 (0.00, 1.89)	1.35 (0.00, 1.71)	0.5
<i>Unknown</i>	52	10	
<b>Third ventricle displacement</b>	0.87 (0.00, 1.90)	0.84 (0.00, 1.58)	0.5
<i>Unknown</i>	52	10	
<b>Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle</b>	4.98 (3.37, 6.69)	6.05 (4.23, 8.02)	0.049
<i>Unknown</i>	52	10	
<b>Anterior horn width of contralateral lateral ventricle</b>	6.41 (4.74, 8.24)	7.31 (4.98, 9.22)	0.4
<i>Unknown</i>	54	10	

<sup>1</sup>Median (IQR); n (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

**1.4. According to actual treatment received – subgroup > 60 years without patients with advanced directive rejecting DHC**

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 247<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 265<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Age</b>	67 (64, 72)	77 (72, 83)	<0.001
<i>Unknown</i>	0	1	
<b>Sex</b>			0.065
<i>Female</i>	102 (41%)	131 (50%)	
<i>Male</i>	144 (59%)	133 (50%)	
<i>Unknown</i>	1	1	
<b>Onset time known</b>	123 (50%)	130 (49%)	0.9
<b>Time from symptom onset</b>	154 (77, 302)	142 (78, 264)	>0.9
<i>Unknown</i>	133	166	
<b>Time from last seen well</b>	613 (303, 988)	466 (236, 854)	0.11
<i>Unknown</i>	143	175	
<b>Time from recognition</b>	117 (73, 295)	141 (78, 241)	>0.9
<i>Unknown</i>	149	177	
<b>NIHSS score on admission</b>	17 (14, 20)	17 (14, 20)	>0.9
<i>Unknown</i>	3	6	
<b>Intubated on admission</b>	24 (9.8%)	28 (11%)	0.6
<i>Unknown</i>	1	13	
<b>Level of consciousness on admission</b>			0.3
0	122 (50%)	141 (54%)	
1	70 (29%)	58 (22%)	
2	23 (9.5%)	32 (12%)	
3	27 (11%)	30 (11%)	
<i>Unknown</i>	5	4	
<b>Pathological mydriasis on admission</b>			0.060

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 247<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 265<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>both sides</i>	1 (0.5%)	1 (0.4%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	2 (0.9%)	10 (4.5%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	7 (3.2%)	11 (4.9%)	
<i>no</i>	209 (95%)	201 (90%)	
<i>Unknown</i>	28	42	
<b>Body temperature on admission</b>	36.35 (35.80, 36.70)	36.30 (35.60, 36.75)	0.5
<i>Unknown</i>	129	150	
<b>Systolic blood pressure on admission</b>	154 (135, 178)	155 (132, 180)	0.6
<i>Unknown</i>	83	96	
<b>Diastolic blood pressure on admission</b>	81 (70, 95)	80 (70, 90)	0.2
<i>Unknown</i>	85	98	
<b>Glucose on admission</b>	143 (121, 164)	132 (114, 162)	0.11
<i>Unknown</i>	42	48	
<b>Hemoglobin on admission</b>	13.60 (12.25, 14.80)	13.10 (11.60, 14.40)	0.011
<i>Unknown</i>	32	40	
<b>Arterial hypertension</b>	189 (78%)	212 (84%)	0.089
<i>Unknown</i>	4	12	
<b>Coronary artery disease or prior myocardial infarction</b>	46 (19%)	62 (25%)	0.13
<i>Unknown</i>	9	17	
<b>Diabetes</b>	54 (22%)	79 (31%)	0.025
<i>Unknown</i>	6	13	
<b>Dislipidemia</b>	82 (35%)	70 (28%)	0.12
<i>Unknown</i>	10	16	
<b>Atrial fibrillation</b>	86 (35%)	142 (57%)	<0.001

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 247<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 265<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	4	14	
<b>Antiplatelet treatment prior to admission</b>	62 (26%)	55 (23%)	0.4
<i>Unknown</i>	10	21	
<b>Anticoagulation prior to admission</b>	39 (17%)	77 (31%)	<0.001
<i>Unknown</i>	12	17	
<b>Pre-stroke mRS</b>			0.009
<i>0: no symptoms</i>	156 (73%)	163 (70%)	
<i>1: non-disabling symptoms</i>	26 (12%)	18 (7.8%)	
<i>2: mild disability</i>	20 (9.3%)	15 (6.5%)	
<i>3: able to walk</i>	11 (5.1%)	28 (12%)	
<i>4: wheel chair</i>	0 (0%)	4 (1.7%)	
<i>5: bedridden</i>	1 (0.5%)	4 (1.7%)	
<i>Unknown</i>	33	33	
<b>Intravenous thrombolysis</b>	113 (46%)	113 (43%)	0.5
<i>Unknown</i>	0	1	
<b>Time from symptom onset to start of IVT</b>	105 (80, 141)	120 (85, 210)	0.087
<i>Unknown</i>	171	184	
<b>Endovascular thrombectomy</b>	110 (47%)	148 (59%)	0.013
<i>Unknown</i>	15	13	
<b>Time from symptom onset to groin puncture</b>	208 (135, 290)	223 (180, 267)	0.3
<i>Unknown</i>	181	178	
<b>Stenting during EVT</b>	18 (17%)	20 (15%)	0.7
<i>Unknown</i>	143	134	
<b>Stent type</b>			>0.9
<i>extracranial stent</i>	13 (81%)	17 (85%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 247<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 265<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>intracranial stent</i>	3 (19%)	3 (15%)	
<i>Unknown</i>	231	245	
<b>Final TICl</b>			0.066
<i>0 or 1</i>	21 (21%)	32 (23%)	
<i>2a (1-49%)</i>	17 (17%)	8 (5.8%)	
<i>2b50 (50-66%)</i>	10 (10%)	16 (12%)	
<i>2b67 (67-89%)</i>	18 (18%)	28 (20%)	
<i>2c (90-97%)</i>	8 (8.2%)	7 (5.0%)	
<i>3 (100%)</i>	24 (24%)	48 (35%)	
<i>Unknown</i>	149	126	
<b>Time from symptom onset to maximum follow-up time</b>	1,572 (1,065, 2,647)	4,053 (1,631, 6,573)	<0.001
<i>Unknown</i>	130	152	
<b>NIHSS score at max FU</b>	20 (17, 27)	18 (15, 24)	0.002
<i>Unknown</i>	43	48	
<b>Intubated at max FU</b>	74 (33%)	71 (31%)	0.6
<i>Unknown</i>	25	34	
<b>Level of consciousness at max FU</b>			<0.001
<i>0</i>	28 (13%)	92 (42%)	
<i>1</i>	59 (27%)	47 (21%)	
<i>2</i>	59 (27%)	31 (14%)	
<i>3</i>	71 (33%)	51 (23%)	
<i>Unknown</i>	30	44	
<b>Pathological mydriasis at max FU</b>			0.002
<i>both sides</i>	3 (1.5%)	3 (1.5%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	3 (1.5%)	1 (0.5%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	32 (16%)	11 (5.7%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 247<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 265<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>no</i>	157 (81%)	179 (92%)	
<i>Unknown</i>	52	71	
<b>Intracranial pressure monitoring at max FU conducted</b>			0.076
<i>no</i>	219 (98%)	225 (99%)	
<i>yes</i>	4 (1.8%)	0 (0%)	
<i>yes - but value unknown</i>	1 (0.4%)	2 (0.9%)	
<i>Unknown</i>	23	38	
<b>Intracranial pressure at max FU</b>			>0.9
<i>14</i>	1 (25%)	0 (NA%)	
<i>15</i>	1 (25%)	0 (NA%)	
<i>19</i>	1 (25%)	0 (NA%)	
<i>20</i>	1 (25%)	0 (NA%)	
<i>Unknown</i>	243	265	
<b>Osmotic therapy</b>	33 (14%)	30 (13%)	0.6
<i>Unknown</i>	15	29	
<b>Decompressive hemicraniectomy</b>	247 (100%)	0 (0%)	<0.001
<b>Time from symptom onset to decompressive hemicraniectomy</b>	1,890 (1,361, 3,006)	NA (NA, NA)	
<i>Unknown</i>	124	265	
<b>Serious adverse events related to DHC</b>	13 (5.7%)	0 (NA%)	>0.9
<i>Unknown</i>	19	265	
<b>Symptomatic ICH</b>	5 (2.0%)	0 (0%)	0.026
<b>Reason for decision against DHC</b>	0 (NA%)	0 (NA%)	
<i>Unknown</i>	247	265	
<b>Length of stay</b>	18 (12, 26)	14 (9, 20)	<0.001
<i>Unknown</i>	2	6	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 247<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 265<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Stroke etiology</b>			<0.001
<i>cardioembolism (TOAST 2)</i>	119 (49%)	169 (66%)	
<i>large-artery atherosclerosis (TOAST 1)</i>	47 (19%)	35 (14%)	
<i>other determined etiology (TOAST 4)</i>	21 (8.6%)	9 (3.5%)	
<i>undetermined etiology (TOAST 5)</i>	57 (23%)	44 (17%)	
<i>Unknown</i>	3	8	
<b>KORR symptomatic ICH</b>	14 (5.7%)	3 (1.1%)	0.004
<b>Pneumonia</b>	124 (50%)	74 (28%)	<0.001
<b>Any infection or fever</b>	153 (62%)	144 (54%)	0.082
<b>mRS at discharge</b>			0.2
<i>2: mild disability</i>	0 (0%)	1 (0.4%)	
<i>3: able to walk</i>	1 (0.4%)	8 (3.0%)	
<i>4: wheel chair</i>	33 (14%)	36 (14%)	
<i>5: bedridden</i>	169 (69%)	173 (66%)	
<i>6: dead</i>	41 (17%)	45 (17%)	
<i>Unknown</i>	3	2	
<b>KORR mRS at 3 months</b>			0.019
<i>2 mild disability</i>	1 (0.8%)	1 (1.1%)	
<i>3 able to walk</i>	9 (6.9%)	7 (7.4%)	
<i>4 wheel chair</i>	34 (26%)	17 (18%)	
<i>5 bedridden</i>	40 (31%)	16 (17%)	
<i>6 dead</i>	47 (36%)	53 (56%)	
<i>Unknown</i>	116	171	
<b>KORR therapy recommendation - local</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	226 (85%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 247<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 265<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	0 (0%)	39 (15%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	192 (78%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	55 (22%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 1</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	243 (92%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	0 (0%)	22 (8.3%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	223 (90%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	24 (9.7%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 2 (ground truth)</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	237 (89%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	0 (0%)	28 (11%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	209 (85%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	38 (15%)	0 (0%)	
<b>NCCT Aspects</b>	4 (2, 7)	6 (4, 8)	<0.001

<b>Characteristic</b>	<b>DHC, N = 247<sup>1</sup></b>	<b>No DHC, N = 265<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	20	50	
<b>Brain frailty derived from CSF ratio</b>	3.72 (2.69, 5.06)	5.09 (3.56, 7.21)	<0.001
<i>Unknown</i>	20	50	
<b>Infarct volume size</b>	98 (58, 121)	67 (42, 90)	<0.001
<i>Unknown</i>	20	50	
<b>Collateral Score estimated from CTA</b>	1 (1, 2)	2 (1, 2)	0.057
<i>Unknown</i>	122	147	
<b>Septum pellucidum displacement</b>	1.11 (0.00, 2.01)	0.68 (0.00, 1.61)	0.005
<i>Unknown</i>	22	55	
<b>Third ventricle displacement</b>	1.01 (0.00, 2.06)	0.57 (0.00, 1.53)	0.013
<i>Unknown</i>	23	55	
<b>Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle</b>	6.0 (4.0, 8.8)	8.9 (6.8, 10.9)	<0.001
<i>Unknown</i>	23	55	
<b>Anterior horn width of contralateral lateral ventricle</b>	7.9 (5.7, 10.4)	9.9 (7.9, 12.2)	<0.001
<i>Unknown</i>	24	57	

<sup>1</sup>Median (IQR); n (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

**1.5. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – whole cohort**

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 853<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 604<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Age</b>	63 (53, 74)	77 (68, 84)	<0.001
<i>Unknown</i>	3	3	
<b>Sex</b>			0.051
<i>Female</i>	387 (46%)	303 (50%)	
<i>Male</i>	463 (54%)	297 (49%)	
<i>Third</i>	0 (0%)	1 (0.2%)	
<i>Unknown</i>	3	3	
<b>Onset time known</b>	479 (56%)	327 (54%)	0.4
<b>Time from symptom onset</b>	151 (79, 307)	128 (74, 265)	0.4
<i>Unknown</i>	431	325	
<b>Time from last seen well</b>	563 (266, 935)	475 (225, 841)	0.2
<i>Unknown</i>	568	396	
<b>Time from recognition</b>	101 (63, 252)	120 (74, 252)	0.4
<i>Unknown</i>	579	402	
<b>NIHSS score on admission</b>	17 (14, 21)	17 (14, 20)	0.023
<i>Unknown</i>	32	15	
<b>Intubated on admission</b>	132 (16%)	50 (8.6%)	<0.001
<i>Unknown</i>	14	23	
<b>Level of consciousness on admission</b>			<0.001
0	410 (49%)	343 (58%)	
1	215 (25%)	136 (23%)	
2	85 (10%)	67 (11%)	
3	134 (16%)	50 (8.4%)	
<i>Unknown</i>	9	8	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 853<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 604<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Pathological mydriasis on admission</b>			0.6
<i>both sides</i>	6 (0.8%)	5 (1.0%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	32 (4.2%)	15 (2.9%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	24 (3.1%)	14 (2.7%)	
<i>no</i>	701 (92%)	483 (93%)	
<i>Unknown</i>	90	87	
<b>Body temperature on admission</b>	36.40 (35.90, 36.80)	36.40 (35.83, 36.80)	0.7
<i>Unknown</i>	443	330	
<b>Systolic blood pressure on admission</b>	150 (130, 170)	156 (135, 180)	0.003
<i>Unknown</i>	297	201	
<b>Diastolic blood pressure on admission</b>	80 (70, 95)	80 (70, 97)	0.9
<i>Unknown</i>	302	205	
<b>Glucose on admission</b>	135 (114, 166)	129 (111, 163)	0.081
<i>Unknown</i>	146	118	
<b>Hemoglobin on admission</b>	13.60 (12.10, 14.80)	13.00 (11.60, 14.30)	<0.001
<i>Unknown</i>	106	86	
<b>Arterial hypertension</b>	562 (69%)	462 (80%)	<0.001
<i>Unknown</i>	38	25	
<b>Coronary artery disease or prior myocardial infarction</b>	135 (17%)	139 (25%)	<0.001
<i>Unknown</i>	47	38	
<b>Diabetes</b>	181 (22%)	165 (29%)	0.007
<i>Unknown</i>	44	30	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 853<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 604<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Dislipidemia</b>	223 (28%)	174 (31%)	0.2
<i>Unknown</i>	52	41	
<b>Atrial fibrillation</b>	240 (29%)	288 (51%)	<0.001
<i>Unknown</i>	38	34	
<b>Antiplatelet treatment prior to admission</b>	172 (22%)	146 (26%)	0.067
<i>Unknown</i>	63	44	
<b>Anticoagulation prior to admission</b>	121 (15%)	169 (30%)	<0.001
<i>Unknown</i>	70	40	
<b>Pre-stroke mRS</b>			<0.001
<i>0: no symptoms</i>	532 (73%)	307 (59%)	
<i>1: non-disabling symptoms</i>	71 (9.7%)	58 (11%)	
<i>2: mild disability</i>	67 (9.2%)	55 (11%)	
<i>3: able to walk</i>	40 (5.5%)	76 (15%)	
<i>4: wheel chair</i>	12 (1.6%)	13 (2.5%)	
<i>5: bedridden</i>	9 (1.2%)	10 (1.9%)	
<i>Unknown</i>	122	85	
<b>Intravenous thrombolysis</b>	406 (48%)	265 (44%)	0.15
<i>Unknown</i>	6	3	
<b>Time from symptom onset to start of IVT</b>	105 (75, 150)	103 (75, 145)	0.7
<i>Unknown</i>	560	408	
<b>Endovascular thrombectomy</b>	394 (49%)	358 (62%)	<0.001
<i>Unknown</i>	47	26	
<b>Time from symptom onset to groin puncture</b>	215 (149, 301)	215 (160, 284)	0.8
<i>Unknown</i>	599	397	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 853<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 604<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Stenting during EVT</b>	70 (19%)	61 (19%)	>0.9
<i>Unknown</i>	482	276	
<b>Stent type</b>			0.088
<i>extracranial stent</i>	45 (71%)	31 (56%)	
<i>intracranial stent</i>	18 (29%)	24 (44%)	
<i>Unknown</i>	790	549	
<b>Final TICl</b>			<0.001
<i>0 or 1</i>	77 (21%)	81 (25%)	
<i>2a (1-49%)</i>	72 (20%)	25 (7.7%)	
<i>2b50 (50-66%)</i>	34 (9.5%)	30 (9.2%)	
<i>2b67 (67-89%)</i>	65 (18%)	52 (16%)	
<i>2c (90-97%)</i>	29 (8.1%)	34 (10%)	
<i>3 (100%)</i>	82 (23%)	103 (32%)	
<i>Unknown</i>	494	279	
<b>Time from symptom onset to maximum follow-up time</b>	1,654 (1,098, 2,923)	2,863 (1,439, 5,839)	<0.001
<i>Unknown</i>	434	330	
<b>NIHSS score at max FU</b>	22 (18, 35)	19 (15, 25)	<0.001
<i>Unknown</i>	202	131	
<b>Intubated at max FU</b>	293 (41%)	149 (30%)	<0.001
<i>Unknown</i>	135	108	
<b>Level of consciousness at max FU</b>			<0.001
<i>0</i>	83 (12%)	193 (40%)	
<i>1</i>	155 (22%)	95 (19%)	
<i>2</i>	155 (22%)	81 (17%)	
<i>3</i>	307 (44%)	119 (24%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 853<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 604<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	153	116	
<b>Pathological mydriasis at max FU</b>			<0.001
<i>both sides</i>	17 (2.8%)	9 (2.1%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	26 (4.2%)	7 (1.6%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	106 (17%)	18 (4.2%)	
<i>no</i>	464 (76%)	396 (92%)	
<i>Unknown</i>	240	174	
<b>Intracranial pressure monitoring at max FU conducted</b>			0.003
<i>no</i>	718 (95%)	511 (98%)	
<i>yes</i>	21 (2.8%)	2 (0.4%)	
<i>yes - but value unknown</i>	17 (2.2%)	7 (1.3%)	
<i>Unknown</i>	97	84	
<b>Intracranial pressure at max FU</b>	20 (15, 29)	17 (17, 18)	0.5
<i>Unknown</i>	834	602	
<b>Osmotic therapy</b>	140 (18%)	42 (7.8%)	<0.001
<i>Unknown</i>	86	68	
<b>Decompressive hemicraniectomy</b>	585 (69%)	2 (0.3%)	<0.001
<b>Time from symptom onset to decompressive hemicraniectomy</b>	1,866 (1,334, 3,021)	-38,089 (-59,287, -16,892)	0.8
<i>Unknown</i>	525	602	
<b>Serious adverse events related to DHC</b>	39 (7.2%)	0 (0%)	>0.9
<i>Unknown</i>	314	602	
<b>Symptomatic ICH</b>	12 (1.4%)	0 (0%)	0.002
<b>Reason for decision against DHC</b>			<0.001
<i>Destiny study</i>	1 (0.4%)	0 (0%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 853<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 604<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>only conservative treatment desired</i>	130 (56%)	232 (71%)	
<i>withdrawal of care</i>	100 (43%)	93 (29%)	
<i>Unknown</i>	622	279	
<b>Length of stay</b>	14 (6, 22)	11 (7, 18)	0.003
<i>Unknown</i>	13	14	
<b>Stroke etiology</b>			
<i>cardioembolism (TOAST 2)</i>	335 (41%)	356 (60%)	
<i>large-artery atherosclerosis (TOAST 1)</i>	132 (16%)	92 (16%)	
<i>other determined etiology (TOAST 4)</i>	105 (13%)	35 (5.9%)	
<i>small-artery occlusion (TOAST 3)</i>	5 (0.6%)	5 (0.8%)	
<i>undetermined etiology (TOAST 5)</i>	246 (30%)	101 (17%)	
<i>Unknown</i>	30	15	
<b>KORR symptomatic ICH</b>	41 (4.8%)	11 (1.8%)	0.002
<b>Pneumonia</b>	317 (37%)	180 (30%)	0.004
<b>Any infection or fever</b>	414 (49%)	290 (48%)	0.8
<b>mRS at discharge</b>			
<i>1: non-disabling symptoms</i>	0 (0%)	3 (0.5%)	
<i>2: mild disability</i>	0 (0%)	4 (0.7%)	
<i>3: able to walk</i>	7 (0.8%)	19 (3.2%)	
<i>4: wheel chair</i>	100 (12%)	86 (14%)	
<i>5: bedridden</i>	415 (49%)	316 (53%)	
<i>6: dead</i>	323 (38%)	173 (29%)	
<i>Unknown</i>	8	3	
<b>KORR mRS at 3 months</b>			0.5
<i>1 non-disabling symptoms</i>	1 (0.2%)	1 (0.3%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 853<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 604<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>2 mild disability</i>	6 (1.0%)	5 (1.6%)	
<i>3 able to walk</i>	49 (8.5%)	23 (7.3%)	
<i>4 wheel chair</i>	102 (18%)	51 (16%)	
<i>5 bedridden</i>	83 (14%)	35 (11%)	
<i>6 dead</i>	338 (58%)	201 (64%)	
<i>Unknown</i>	274	288	
<b>KORR therapy recommendation - local</b>			
<i>conservative therapy was adequate</i>	69 (8.1%)	539 (89%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	199 (23%)	63 (10%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	467 (55%)	2 (0.3%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	116 (14%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	2 (0.2%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 1</b>			
<i>conservative therapy was adequate</i>	16 (1.9%)	602 (100%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	252 (30%)	1 (0.2%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	540 (63%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due</i>	42 (4.9%)	0 (0%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 853<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 604<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>to critical infarct swelling or herniation)</i>			
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	3 (0.4%)	1 (0.2%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 2 (ground truth)</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	603 (100%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	268 (31%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	514 (60%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	71 (8.3%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	0 (0%)	1 (0.2%)	
<b>NCCT Aspects</b>	5 (3, 8)	6 (4, 8)	<0.001
<i>Unknown</i>	103	77	
<b>Brain frailty derived from CSF ratio</b>	3.39 (2.31, 4.87)	5.02 (3.57, 7.19)	<0.001
<i>Unknown</i>	103	77	
<b>Infarct volume size</b>	81 (47, 114)	62 (39, 91)	<0.001
<i>Unknown</i>	102	73	
<b>Collateral Score estimated from CTA</b>	2 (1, 2)	2 (1, 2)	0.2
<i>Unknown</i>	444	338	
<b>Septum pellucidum displacement</b>	1.00 (0.00, 1.85)	0.76 (0.00, 1.65)	0.005
<i>Unknown</i>	120	85	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 853<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 604<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Third ventricle displacement</b>	0.84 (0.00, 1.88)	0.72 (0.00, 1.60)	0.037
<i>Unknown</i>	121	86	
<b>Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle</b>	6.2 (4.0, 8.7)	8.6 (6.1, 11.0)	<0.001
<i>Unknown</i>	121	85	
<b>Anterior horn width of contralateral lateral ventricle</b>	7.8 (5.4, 10.1)	9.7 (7.2, 12.0)	<0.001
<i>Unknown</i>	124	87	

<sup>1</sup>Median (IQR); n (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

**1.6. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – without patients with advanced directive rejecting DHC**

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 622<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 279<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Age</b>	59 (50, 67)	76 (68, 83)	<0.001
<i>Unknown</i>	2	3	
<b>Sex</b>			0.088
<i>Female</i>	250 (40%)	129 (46%)	
<i>Male</i>	370 (60%)	149 (54%)	
<i>Unknown</i>	2	1	
<b>Onset time known</b>	351 (56%)	138 (49%)	0.052
<b>Time from symptom onset</b>	178 (82, 384)	142 (79, 261)	0.2
<i>Unknown</i>	314	174	
<b>Time from last seen well</b>	602 (291, 963)	509 (245, 854)	0.2
<i>Unknown</i>	420	185	
<b>Time from recognition</b>	107 (61, 270)	135 (78, 231)	0.7
<i>Unknown</i>	425	187	
<b>NIHSS score on admission</b>	17 (14, 21)	16 (13, 20)	0.007
<i>Unknown</i>	20	5	
<b>Intubated on admission</b>	97 (16%)	22 (8.3%)	0.003
<i>Unknown</i>	8	14	
<b>Level of consciousness on admission</b>			0.008
0	301 (49%)	162 (59%)	
1	154 (25%)	60 (22%)	
2	61 (9.9%)	29 (11%)	
3	98 (16%)	24 (8.7%)	
<i>Unknown</i>	8	4	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 622<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 279<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Pathological mydriasis on admission</b>			0.7
<i>both sides</i>	4 (0.7%)	1 (0.4%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	24 (4.3%)	11 (4.7%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	14 (2.5%)	9 (3.8%)	
<i>no</i>	510 (92%)	215 (91%)	
<i>Unknown</i>	70	43	
<b>Body temperature on admission</b>	36.40 (35.90, 36.80)	36.30 (35.80, 36.80)	0.4
<i>Unknown</i>	326	158	
<b>Systolic blood pressure on admission</b>	146 (125, 165)	151 (132, 180)	0.017
<i>Unknown</i>	230	101	
<b>Diastolic blood pressure on admission</b>	80 (70, 95)	80 (65, 91)	0.2
<i>Unknown</i>	233	103	
<b>Glucose on admission</b>	131 (113, 157)	127 (110, 160)	0.4
<i>Unknown</i>	113	51	
<b>Hemoglobin on admission</b>	13.90 (12.50, 15.00)	13.10 (11.65, 14.45)	<0.001
<i>Unknown</i>	86	40	
<b>Arterial hypertension</b>	375 (63%)	208 (78%)	<0.001
<i>Unknown</i>	29	11	
<b>Coronary artery disease or prior myocardial infarction</b>	88 (15%)	64 (24%)	0.001
<i>Unknown</i>	36	16	
<b>Diabetes</b>	113 (19%)	78 (29%)	<0.001
<i>Unknown</i>	32	13	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 622<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 279<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Dislipidemia</b>	168 (29%)	79 (30%)	0.7
<i>Unknown</i>	38	16	
<b>Atrial fibrillation</b>	137 (23%)	136 (52%)	<0.001
<i>Unknown</i>	30	15	
<b>Antiplatelet treatment prior to admission</b>	107 (19%)	55 (21%)	0.4
<i>Unknown</i>	49	17	
<b>Anticoagulation prior to admission</b>	69 (12%)	75 (28%)	<0.001
<i>Unknown</i>	54	14	
<b>Pre-stroke mRS</b>			
<i>0: no symptoms</i>	434 (79%)	179 (73%)	
<i>1: non-disabling symptoms</i>	45 (8.2%)	18 (7.3%)	
<i>2: mild disability</i>	44 (8.0%)	13 (5.3%)	
<i>3: able to walk</i>	17 (3.1%)	27 (11%)	
<i>4: wheel chair</i>	3 (0.5%)	5 (2.0%)	
<i>5: bedridden</i>	4 (0.7%)	4 (1.6%)	
<i>Unknown</i>	75	33	
<b>Intravenous thrombolysis</b>	300 (49%)	116 (42%)	0.058
<i>Unknown</i>	4	1	
<b>Time from symptom onset to start of IVT</b>	106 (80, 147)	120 (87, 206)	0.012
<i>Unknown</i>	398	196	
<b>Endovascular thrombectomy</b>	278 (48%)	155 (58%)	0.004
<i>Unknown</i>	40	14	
<b>Time from symptom onset to groin puncture</b>	210 (140, 298)	223 (180, 267)	0.3
<i>Unknown</i>	445	190	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 622<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 279<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Stenting during EVT</b>	55 (21%)	21 (16%)	0.2
<i>Unknown</i>	359	144	
<b>Stent type</b>			0.5
<i>extracranial stent</i>	38 (79%)	18 (90%)	
<i>intracranial stent</i>	10 (21%)	2 (10%)	
<i>Unknown</i>	574	259	
<b>Final TICl</b>			0.001
<i>0 or 1</i>	49 (19%)	30 (21%)	
<i>2a (1-49%)</i>	53 (21%)	8 (5.5%)	
<i>2b50 (50-66%)</i>	26 (10%)	15 (10%)	
<i>2b67 (67-89%)</i>	46 (18%)	30 (21%)	
<i>2c (90-97%)</i>	22 (8.7%)	12 (8.2%)	
<i>3 (100%)</i>	57 (23%)	51 (35%)	
<i>Unknown</i>	369	133	
<b>Time from symptom onset to maximum follow-up time</b>	1,672 (1,093, 2,837)	3,603 (1,550, 6,627)	<0.001
<i>Unknown</i>	310	160	
<b>NIHSS score at max FU</b>	21 (17, 34)	18 (14, 22)	<0.001
<i>Unknown</i>	137	53	
<b>Intubated at max FU</b>	222 (42%)	69 (29%)	<0.001
<i>Unknown</i>	94	39	
<b>Level of consciousness at max FU</b>			<0.001
<i>0</i>	65 (13%)	103 (45%)	
<i>1</i>	124 (24%)	51 (22%)	
<i>2</i>	120 (23%)	25 (11%)	
<i>3</i>	209 (40%)	52 (23%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 622<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 279<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	104	48	
<b>Pathological mydriasis at max FU</b>			<0.001
<i>both sides</i>	9 (2.0%)	4 (1.9%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	16 (3.5%)	2 (1.0%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	69 (15%)	7 (3.4%)	
<i>no</i>	365 (80%)	195 (94%)	
<i>Unknown</i>	163	71	
<b>Intracranial pressure monitoring at max FU conducted</b>			0.005
<i>no</i>	531 (95%)	236 (99%)	
<i>yes</i>	16 (2.9%)	0 (0%)	
<i>yes - but value unknown</i>	13 (2.3%)	2 (0.8%)	
<i>Unknown</i>	62	41	
<b>Intracranial pressure at max FU</b>	19 (15, 24)	NA (NA, NA)	
<i>Unknown</i>	607	279	
<b>Osmotic therapy</b>	120 (21%)	29 (12%)	0.001
<i>Unknown</i>	59	30	
<b>Decompressive hemicraniectomy</b>	585 (94%)	1 (0.4%)	<0.001
<b>Time from symptom onset to decompressive hemicraniectomy</b>	1,866 (1,334, 3,021)	4,306 (4,306, 4,306)	0.2
<i>Unknown</i>	294	278	
<b>Serious adverse events related to DHC</b>	39 (7.2%)	0 (0%)	>0.9
<i>Unknown</i>	83	278	
<b>Symptomatic ICH</b>	12 (1.9%)	0 (0%)	0.023
<b>Reason for decision against DHC</b>	0 (NA%)	0 (NA%)	
<i>Unknown</i>	622	279	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 622<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 279<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Length of stay</b>	18 (11, 26)	14 (9, 20)	<0.001
<i>Unknown</i>	12	6	
<b>Stroke etiology</b>			<0.001
<i>cardioembolism (TOAST 2)</i>	217 (36%)	168 (61%)	
<i>large-artery atherosclerosis (TOAST 1)</i>	100 (17%)	38 (14%)	
<i>other determined etiology (TOAST 4)</i>	97 (16%)	20 (7.3%)	
<i>small-artery occlusion (TOAST 3)</i>	2 (0.3%)	0 (0%)	
<i>undetermined etiology (TOAST 5)</i>	185 (31%)	48 (18%)	
<i>Unknown</i>	21	5	
<b>KORR symptomatic ICH</b>	36 (5.8%)	3 (1.1%)	0.001
<b>Pneumonia</b>	278 (45%)	76 (27%)	<0.001
<b>Any infection or fever</b>	360 (58%)	152 (54%)	0.3
<b>mRS at discharge</b>			<0.001
<i>2: mild disability</i>	0 (0%)	2 (0.7%)	
<i>3: able to walk</i>	7 (1.1%)	12 (4.3%)	
<i>4: wheel chair</i>	98 (16%)	43 (16%)	
<i>5: bedridden</i>	401 (65%)	192 (69%)	
<i>6: dead</i>	109 (18%)	28 (10%)	
<i>Unknown</i>	7	2	
<b>KORR mRS at 3 months</b>			0.6
<i>1 non-disabling symptoms</i>	1 (0.3%)	0 (0%)	
<i>2 mild disability</i>	6 (1.7%)	2 (2.4%)	
<i>3 able to walk</i>	49 (14%)	10 (12%)	
<i>4 wheel chair</i>	100 (28%)	20 (24%)	
<i>5 bedridden</i>	82 (23%)	17 (20%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 622<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 279<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>6 dead</i>	118 (33%)	36 (42%)	
<i>Unknown</i>	266	194	
<b>KORR therapy recommendation - local</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	5 (0.8%)	263 (94%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	32 (5.1%)	15 (5.4%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	467 (75%)	1 (0.4%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	116 (19%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	2 (0.3%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 1</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	6 (1.0%)	278 (100%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	31 (5.0%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	540 (87%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	42 (6.8%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	3 (0.5%)	1 (0.4%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 622<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 279<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>KORR therapy recommendation - central 2 (ground truth)</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	278 (100%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	37 (5.9%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	514 (83%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	71 (11%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	0 (0%)	1 (0.4%)	
<b>NCCT Aspects</b>	4 (2, 7)	6 (4, 8)	<0.001
<i>Unknown</i>	78	50	
<b>Brain frailty derived from CSF ratio</b>	2.92 (2.07, 4.31)	4.89 (3.46, 7.03)	<0.001
<i>Unknown</i>	78	50	
<b>Infarct volume size</b>	86 (52, 117)	67 (41, 90)	<0.001
<i>Unknown</i>	77	50	
<b>Collateral Score estimated from CTA</b>	2 (1, 2)	2 (1, 2)	0.4
<i>Unknown</i>	331	159	
<b>Septum pellucidum displacement</b>	1.05 (0.00, 1.92)	0.79 (0.00, 1.63)	0.014
<i>Unknown</i>	89	51	
<b>Third ventricle displacement</b>	0.93 (0.00, 1.96)	0.57 (0.00, 1.52)	0.006
<i>Unknown</i>	90	51	
<b>Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle</b>	5.5 (3.7, 7.6)	8.6 (6.5, 10.8)	<0.001

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 622<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 279<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	90	51	
<b>Anterior horn width of contralateral lateral ventricle</b>	7.0 (4.9, 9.3)	9.7 (7.5, 11.6)	<0.001
<i>Unknown</i>	93	53	

<sup>1</sup>Median (IQR); n (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

**1.7. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – subgroup ≤ 60 years without patients with advanced directive rejecting DHC**

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 345<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 40<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Age</b>	51 (45, 56)	52 (48, 57)	0.2
<b>Sex</b>			>0.9
<i>Female</i>	129 (38%)	15 (38%)	
<i>Male</i>	215 (63%)	25 (63%)	
<i>Unknown</i>	1	0	
<b>Onset time known</b>	213 (62%)	22 (55%)	0.4
<b>Time from symptom onset</b>	190 (85, 491)	140 (88, 424)	0.6
<i>Unknown</i>	160	26	
<b>Time from last seen well</b>	596 (278, 961)	585 (484, 768)	0.9
<i>Unknown</i>	255	29	
<b>Time from recognition</b>	100 (59, 253)	132 (75, 194)	0.8
<i>Unknown</i>	256	28	
<b>NIHSS score on admission</b>	17 (14, 21)	15 (11, 19)	0.006
<i>Unknown</i>	16	0	
<b>Intubated on admission</b>	64 (19%)	3 (7.9%)	0.093
<i>Unknown</i>	6	2	
<b>Level of consciousness on admission</b>			0.3
0	172 (50%)	27 (68%)	
1	76 (22%)	7 (18%)	
2	33 (9.6%)	2 (5.0%)	
3	61 (18%)	4 (10%)	
<i>Unknown</i>	3	0	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 345<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 40<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Pathological mydriasis on admission</b>			0.6
<i>both sides</i>	3 (1.0%)	0 (0%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	19 (6.2%)	4 (11%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	5 (1.6%)	0 (0%)	
<i>no</i>	279 (91%)	32 (89%)	
<i>Unknown</i>	39	4	
<b>Body temperature on admission</b>	36.50 (36.00, 36.90)	36.80 (35.88, 37.10)	0.3
<i>Unknown</i>	183	22	
<b>Systolic blood pressure on admission</b>	140 (120, 158)	145 (134, 160)	0.4
<i>Unknown</i>	139	13	
<b>Diastolic blood pressure on admission</b>	80 (70, 96)	80 (71, 93)	>0.9
<i>Unknown</i>	140	13	
<b>Glucose on admission</b>	123 (109, 152)	117 (99, 127)	0.020
<i>Unknown</i>	66	7	
<b>Hemoglobin on admission</b>	13.90 (12.60, 15.05)	13.90 (12.28, 15.38)	0.7
<i>Unknown</i>	50	4	
<b>Arterial hypertension</b>	161 (50%)	17 (44%)	0.4
<i>Unknown</i>	23	1	
<b>Coronary artery disease or prior myocardial infarction</b>	36 (11%)	7 (18%)	0.3
<i>Unknown</i>	25	1	
<b>Diabetes</b>	52 (16%)	6 (16%)	>0.9
<i>Unknown</i>	24	2	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 345<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 40<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Dislipidemia</b>	82 (26%)	12 (32%)	0.4
<i>Unknown</i>	26	2	
<b>Atrial fibrillation</b>	36 (11%)	7 (18%)	0.2
<i>Unknown</i>	25	2	
<b>Antiplatelet treatment prior to admission</b>	41 (13%)	4 (10%)	0.6
<i>Unknown</i>	34	1	
<b>Anticoagulation prior to admission</b>	23 (7.4%)	4 (11%)	0.5
<i>Unknown</i>	36	2	
<b>Pre-stroke mRS</b>			0.10
<i>0: no symptoms</i>	259 (84%)	32 (89%)	
<i>1: non-disabling symptoms</i>	18 (5.9%)	1 (2.8%)	
<i>2: mild disability</i>	21 (6.8%)	0 (0%)	
<i>3: able to walk</i>	3 (1.0%)	2 (5.6%)	
<i>4: wheel chair</i>	3 (1.0%)	1 (2.8%)	
<i>5: bedridden</i>	3 (1.0%)	0 (0%)	
<i>Unknown</i>	38	4	
<b>Intravenous thrombolysis</b>	174 (51%)	14 (35%)	0.057
<i>Unknown</i>	3	0	
<b>Time from symptom onset to start of IVT</b>	106 (75, 149)	150 (129, 185)	0.004
<i>Unknown</i>	207	29	
<b>Endovascular thrombectomy</b>	153 (48%)	19 (50%)	0.8
<i>Unknown</i>	24	2	
<b>Time from symptom onset to groin puncture</b>	210 (142, 296)	225 (187, 361)	0.3
<i>Unknown</i>	244	29	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 345<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 40<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Stenting during EVT</b>	35 (24%)	3 (21%)	>0.9
<i>Unknown</i>	199	26	
<b>Stent type</b>			>0.9
<i>extracranial stent</i>	24 (80%)	2 (100%)	
<i>intracranial stent</i>	6 (20%)	0 (0%)	
<i>Unknown</i>	315	38	
<b>Final TICl</b>			0.2
<i>0 or 1</i>	25 (18%)	1 (5.6%)	
<i>2a (1-49%)</i>	33 (23%)	2 (11%)	
<i>2b50 (50-66%)</i>	14 (9.9%)	1 (5.6%)	
<i>2b67 (67-89%)</i>	26 (18%)	3 (17%)	
<i>2c (90-97%)</i>	14 (9.9%)	5 (28%)	
<i>3 (100%)</i>	29 (21%)	6 (33%)	
<i>Unknown</i>	204	22	
<b>Time from symptom onset to maximum follow-up time</b>	1,693 (1,085, 2,823)	3,524 (1,497, 5,452)	0.054
<i>Unknown</i>	161	24	
<b>NIHSS score at max FU</b>	22 (17, 35)	16 (13, 21)	<0.001
<i>Unknown</i>	90	9	
<b>Intubated at max FU</b>	134 (48%)	10 (30%)	0.051
<i>Unknown</i>	67	7	
<b>Level of consciousness at max FU</b>			<0.001
<i>0</i>	33 (12%)	14 (44%)	
<i>1</i>	62 (23%)	7 (22%)	
<i>2</i>	53 (19%)	1 (3.1%)	
<i>3</i>	127 (46%)	10 (31%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 345<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 40<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	70	8	
<b>Pathological mydriasis at max FU</b>			0.4
<i>both sides</i>	6 (2.5%)	1 (3.3%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	13 (5.3%)	1 (3.3%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	32 (13%)	1 (3.3%)	
<i>no</i>	193 (79%)	27 (90%)	
<i>Unknown</i>	101	10	
<b>Intracranial pressure monitoring at max FU conducted</b>			0.9
<i>no</i>	288 (93%)	31 (97%)	
<i>yes</i>	12 (3.9%)	0 (0%)	
<i>yes - but value unknown</i>	11 (3.5%)	1 (3.1%)	
<i>Unknown</i>	34	8	
<b>Intracranial pressure at max FU</b>	20 (13, 29)	NA (NA, NA)	
<i>Unknown</i>	334	40	
<b>Osmotic therapy</b>	75 (25%)	10 (29%)	0.6
<i>Unknown</i>	40	5	
<b>Decompressive hemicraniectomy</b>	336 (97%)	1 (2.5%)	<0.001
<b>Time from symptom onset to decompressive hemicraniectomy</b>	1,832 (1,328, 3,021)	4,306 (4,306, 4,306)	0.2
<i>Unknown</i>	141	39	
<b>Serious adverse events related to DHC</b>	26 (8.4%)	0 (0%)	>0.9
<i>Unknown</i>	36	39	
<b>Symptomatic ICH</b>	7 (2.0%)	0 (0%)	>0.9
<b>Reason for decision against DHC</b>	0 (NA%)	0 (NA%)	
<i>Unknown</i>	345	40	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 345<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 40<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Length of stay</b>	18 (12, 27)	14 (9, 20)	0.004
<i>Unknown</i>	8	1	
<b>Stroke etiology</b>			0.3
<i>cardioembolism (TOAST 2)</i>	83 (25%)	12 (31%)	
<i>large-artery atherosclerosis (TOAST 1)</i>	51 (15%)	5 (13%)	
<i>other determined etiology (TOAST 4)</i>	74 (22%)	13 (33%)	
<i>small-artery occlusion (TOAST 3)</i>	2 (0.6%)	0 (0%)	
<i>undetermined etiology (TOAST 5)</i>	121 (37%)	9 (23%)	
<i>Unknown</i>	14	1	
<b>KORR symptomatic ICH</b>	22 (6.4%)	0 (0%)	0.15
<b>Pneumonia</b>	149 (43%)	6 (15%)	<0.001
<b>Any infection or fever</b>	196 (57%)	16 (40%)	0.043
<b>mRS at discharge</b>			0.005
<i>2: mild disability</i>	0 (0%)	1 (2.5%)	
<i>3: able to walk</i>	6 (1.8%)	4 (10%)	
<i>4: wheel chair</i>	64 (19%)	7 (18%)	
<i>5: bedridden</i>	224 (66%)	26 (65%)	
<i>6: dead</i>	47 (14%)	2 (5.0%)	
<i>Unknown</i>	4	0	
<b>KORR mRS at 3 months</b>			0.5
<i>1 non-disabling symptoms</i>	1 (0.5%)	0 (0%)	
<i>2 mild disability</i>	5 (2.5%)	1 (9.1%)	
<i>3 able to walk</i>	39 (19%)	3 (27%)	
<i>4 wheel chair</i>	66 (33%)	3 (27%)	
<i>5 bedridden</i>	42 (21%)	1 (9.1%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 345<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 40<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>6 dead</i>	49 (24%)	3 (27%)	
<i>Unknown</i>	143	29	
<b>KORR therapy recommendation - local</b>			<b>&lt;0.001</b>
<i>conservative therapy was adequate</i>	2 (0.6%)	38 (95%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	7 (2.0%)	1 (2.5%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	275 (80%)	1 (2.5%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	59 (17%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	2 (0.6%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 1</b>			<b>&lt;0.001</b>
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	39 (98%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	9 (2.6%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	315 (91%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	18 (5.2%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	3 (0.9%)	1 (2.5%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 345<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 40<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>KORR therapy recommendation - central 2 (ground truth)</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	39 (98%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	9 (2.6%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	304 (88%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	32 (9.3%)	0 (0%)	
<i>DHC was not necessary and may have been avoided (i.e. no critical infarct swelling)</i>	0 (0%)	1 (2.5%)	
<b>NCCT Aspects</b>	5 (3, 7)	6 (4, 8)	0.073
<i>Unknown</i>	49	9	
<b>Brain frailty derived from CSF ratio</b>	2.43 (1.76, 3.47)	2.51 (2.24, 3.63)	0.2
<i>Unknown</i>	49	9	
<b>Infarct volume size</b>	80 (46, 113)	59 (32, 93)	0.057
<i>Unknown</i>	48	9	
<b>Collateral Score estimated from CTA</b>	2 (1, 2)	2 (1, 2)	>0.9
<i>Unknown</i>	191	27	
<b>Septum pellucidum displacement</b>	0.93 (0.00, 1.89)	1.30 (0.42, 1.67)	0.4
<i>Unknown</i>	54	8	
<b>Third ventricle displacement</b>	0.87 (0.00, 1.90)	0.79 (0.00, 1.43)	0.4
<i>Unknown</i>	54	8	
<b>Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle</b>	5.00 (3.39, 6.70)	6.32 (4.03, 8.19)	0.053

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 345<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 40<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	54	8	
<b>Anterior horn width of contralateral lateral ventricle</b>	6.44 (4.77, 8.31)	7.31 (4.93, 8.73)	0.7
<i>Unknown</i>	56	8	

<sup>1</sup>Median (IQR); n (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

**1.8. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – subgroup > 60 years without patients with advanced directive rejecting DHC**

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 275<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 237<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Age</b>	67 (64, 73)	78 (72, 83)	<0.001
<i>Unknown</i>	0	1	
<b>Sex</b>			0.4
<i>Female</i>	120 (44%)	113 (48%)	
<i>Male</i>	154 (56%)	123 (52%)	
<i>Unknown</i>	1	1	
<b>Onset time known</b>	137 (50%)	116 (49%)	0.8
<b>Time from symptom onset</b>	160 (77, 307)	142 (78, 254)	0.8
<i>Unknown</i>	153	146	
<b>Time from last seen well</b>	607 (302, 963)	475 (234, 862)	0.2
<i>Unknown</i>	164	154	
<b>Time from recognition</b>	117 (73, 274)	134 (79, 240)	0.9
<i>Unknown</i>	168	158	
<b>NIHSS score on admission</b>	17 (14, 21)	17 (14, 20)	0.085
<i>Unknown</i>	4	5	
<b>Intubated on admission</b>	33 (12%)	19 (8.4%)	0.2
<i>Unknown</i>	2	12	
<b>Level of consciousness on admission</b>			0.072
0	129 (48%)	134 (58%)	
1	76 (28%)	52 (22%)	
2	28 (10%)	27 (12%)	
3	37 (14%)	20 (8.6%)	
<i>Unknown</i>	5	4	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 275<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 237<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Pathological mydriasis on admission</b>			0.7
<i>both sides</i>	1 (0.4%)	1 (0.5%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	5 (2.0%)	7 (3.5%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	9 (3.7%)	9 (4.5%)	
<i>no</i>	229 (94%)	181 (91%)	
<i>Unknown</i>	31	39	
<b>Body temperature on admission</b>	36.35 (35.80, 36.80)	36.20 (35.70, 36.60)	0.5
<i>Unknown</i>	143	136	
<b>Systolic blood pressure on admission</b>	154 (135, 178)	155 (132, 180)	0.6
<i>Unknown</i>	91	88	
<b>Diastolic blood pressure on admission</b>	81 (71, 94)	80 (68, 92)	0.2
<i>Unknown</i>	93	90	
<b>Glucose on admission</b>	142 (121, 164)	129 (113, 162)	0.045
<i>Unknown</i>	46	44	
<b>Hemoglobin on admission</b>	13.60 (12.05, 14.80)	13.10 (11.70, 14.40)	0.024
<i>Unknown</i>	36	36	
<b>Arterial hypertension</b>	212 (79%)	189 (83%)	0.2
<i>Unknown</i>	6	10	
<b>Coronary artery disease or prior myocardial infarction</b>	52 (20%)	56 (25%)	0.14
<i>Unknown</i>	11	15	
<b>Diabetes</b>	61 (23%)	72 (32%)	0.025
<i>Unknown</i>	8	11	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 275<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 237<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Dislipidemia</b>	86 (33%)	66 (30%)	0.5
<i>Unknown</i>	12	14	
<b>Atrial fibrillation</b>	101 (37%)	127 (57%)	<0.001
<i>Unknown</i>	5	13	
<b>Antiplatelet treatment prior to admission</b>	66 (25%)	51 (23%)	0.6
<i>Unknown</i>	15	16	
<b>Anticoagulation prior to admission</b>	46 (18%)	70 (31%)	<0.001
<i>Unknown</i>	17	12	
<b>Pre-stroke mRS</b>			0.012
<i>0: no symptoms</i>	174 (73%)	145 (70%)	
<i>1: non-disabling symptoms</i>	27 (11%)	17 (8.2%)	
<i>2: mild disability</i>	22 (9.2%)	13 (6.3%)	
<i>3: able to walk</i>	14 (5.9%)	25 (12%)	
<i>4: wheel chair</i>	0 (0%)	4 (1.9%)	
<i>5: bedridden</i>	1 (0.4%)	4 (1.9%)	
<i>Unknown</i>	37	29	
<b>Intravenous thrombolysis</b>	124 (45%)	102 (43%)	0.6
<i>Unknown</i>	1	0	
<b>Time from symptom onset to start of IVT</b>	105 (80, 140)	120 (85, 210)	0.2
<i>Unknown</i>	190	165	
<b>Endovascular thrombectomy</b>	123 (47%)	135 (60%)	0.006
<i>Unknown</i>	16	12	
<b>Time from symptom onset to groin puncture</b>	209 (135, 300)	223 (180, 260)	0.4
<i>Unknown</i>	200	159	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 275<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 237<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Stenting during EVT</b>	20 (17%)	18 (15%)	0.6
<i>Unknown</i>	160	117	
<b>Stent type</b>			0.7
<i>extracranial stent</i>	14 (78%)	16 (89%)	
<i>intracranial stent</i>	4 (22%)	2 (11%)	
<i>Unknown</i>	257	219	
<b>Final TICl</b>			0.041
<i>0 or 1</i>	24 (22%)	29 (23%)	
<i>2a (1-49%)</i>	19 (17%)	6 (4.7%)	
<i>2b50 (50-66%)</i>	12 (11%)	14 (11%)	
<i>2b67 (67-89%)</i>	20 (18%)	26 (20%)	
<i>2c (90-97%)</i>	8 (7.3%)	7 (5.5%)	
<i>3 (100%)</i>	27 (25%)	45 (35%)	
<i>Unknown</i>	165	110	
<b>Time from symptom onset to maximum follow-up time</b>	1,654 (1,104, 2,842)	3,603 (1,550, 6,688)	<0.001
<i>Unknown</i>	148	134	
<b>NIHSS score at max FU</b>	20 (17, 29)	18 (14, 22)	<0.001
<i>Unknown</i>	47	44	
<b>Intubated at max FU</b>	87 (35%)	58 (28%)	0.12
<i>Unknown</i>	27	32	
<b>Level of consciousness at max FU</b>			<0.001
<i>0</i>	31 (13%)	89 (45%)	
<i>1</i>	62 (26%)	44 (22%)	
<i>2</i>	67 (28%)	23 (12%)	
<i>3</i>	81 (34%)	41 (21%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 275<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 237<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	34	40	
<b>Pathological mydriasis at max FU</b>			<0.001
<i>both sides</i>	3 (1.4%)	3 (1.7%)	
<i>contralateral to ischemic hemisphere</i>	3 (1.4%)	1 (0.6%)	
<i>ipsilateral to ischemic hemisphere</i>	37 (17%)	6 (3.4%)	
<i>no</i>	170 (80%)	166 (94%)	
<i>Unknown</i>	62	61	
<b>Intracranial pressure monitoring at max FU conducted</b>			0.2
<i>no</i>	241 (98%)	203 (100%)	
<i>yes</i>	4 (1.6%)	0 (0%)	
<i>yes - but value unknown</i>	2 (0.8%)	1 (0.5%)	
<i>Unknown</i>	28	33	
<b>Intracranial pressure at max FU</b>			>0.9
<i>14</i>	1 (25%)	0 (NA%)	
<i>15</i>	1 (25%)	0 (NA%)	
<i>19</i>	1 (25%)	0 (NA%)	
<i>20</i>	1 (25%)	0 (NA%)	
<i>Unknown</i>	271	237	
<b>Osmotic therapy</b>	44 (17%)	19 (9.0%)	0.009
<i>Unknown</i>	19	25	
<b>Decompressive hemicraniectomy</b>	247 (90%)	0 (0%)	<0.001
<b>Time from symptom onset to decompressive hemicraniectomy</b>	1,890 (1,361, 3,006)	NA (NA, NA)	
<i>Unknown</i>	152	237	
<b>Serious adverse events related to DHC</b>	13 (5.7%)	0 (NA%)	>0.9

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 275<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 237<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>Unknown</i>	47	237	
<b>Symptomatic ICH</b>	5 (1.8%)	0 (0%)	0.065
<b>Reason for decision against DHC</b>	0 (NA%)	0 (NA%)	
<i>Unknown</i>	275	237	
<b>Length of stay</b>	17 (11, 25)	14 (10, 20)	<0.001
<i>Unknown</i>	3	5	
<b>Stroke etiology</b>			0.001
<i>cardioembolism (TOAST 2)</i>	134 (50%)	154 (66%)	
<i>large-artery atherosclerosis (TOAST 1)</i>	49 (18%)	33 (14%)	
<i>other determined etiology (TOAST 4)</i>	23 (8.6%)	7 (3.0%)	
<i>undetermined etiology (TOAST 5)</i>	62 (23%)	39 (17%)	
<i>Unknown</i>	7	4	
<b>KORR symptomatic ICH</b>	14 (5.1%)	3 (1.3%)	0.016
<b>Pneumonia</b>	128 (47%)	70 (30%)	<0.001
<b>Any infection or fever</b>	162 (59%)	135 (57%)	0.7
<b>mRS at discharge</b>			<0.001
<i>2: mild disability</i>	0 (0%)	1 (0.4%)	
<i>3: able to walk</i>	1 (0.4%)	8 (3.4%)	
<i>4: wheel chair</i>	33 (12%)	36 (15%)	
<i>5: bedridden</i>	177 (65%)	165 (70%)	
<i>6: dead</i>	61 (22%)	25 (11%)	
<i>Unknown</i>	3	2	
<b>KORR mRS at 3 months</b>			0.7
<i>2 mild disability</i>	1 (0.7%)	1 (1.4%)	
<i>3 able to walk</i>	9 (5.9%)	7 (9.6%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 275<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 237<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>4 wheel chair</i>	34 (22%)	17 (23%)	
<i>5 bedridden</i>	40 (26%)	16 (22%)	
<i>6 dead</i>	68 (45%)	32 (44%)	
<i>Unknown</i>	123	164	
<b>KORR therapy recommendation - local</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	3 (1.1%)	223 (94%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	25 (9.1%)	14 (5.9%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	192 (70%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	55 (20%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 1</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	6 (2.2%)	237 (100%)	
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	22 (8.0%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	223 (81%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	24 (8.7%)	0 (0%)	
<b>KORR therapy recommendation - central 2 (ground truth)</b>			<0.001
<i>conservative therapy was adequate</i>	0 (0%)	237 (100%)	

<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 275<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 237<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<i>DHC should have been performed (i.e., secondary brain damage due to infarct swelling may have been avoided by DHC)</i>	28 (10%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted sufficiently early</i>	209 (76%)	0 (0%)	
<i>DHC was conducted too late (i.e., after secondary brain damage due to critical infarct swelling or herniation)</i>	38 (14%)	0 (0%)	
<b>NCCT Aspects</b>	4 (2, 7)	6 (4, 8)	<0.001
<i>Unknown</i>	29	41	
<b>Brain frailty derived from CSF ratio</b>	3.66 (2.63, 5.05)	5.35 (3.61, 7.44)	<0.001
<i>Unknown</i>	29	41	
<b>Infarct volume size</b>	96 (56, 118)	67 (42, 90)	<0.001
<i>Unknown</i>	29	41	
<b>Collateral Score estimated from CTA</b>	1 (1, 2)	2 (1, 2)	0.038
<i>Unknown</i>	139	130	
<b>Septum pellucidum displacement</b>	1.11 (0.00, 2.01)	0.63 (0.00, 1.58)	0.003
<i>Unknown</i>	34	43	
<b>Third ventricle displacement</b>	0.99 (0.00, 2.02)	0.55 (0.00, 1.53)	0.014
<i>Unknown</i>	35	43	
<b>Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle</b>	6.1 (4.0, 8.9)	8.9 (6.9, 11.1)	<0.001
<i>Unknown</i>	35	43	
<b>Anterior horn width of contralateral lateral ventricle</b>	7.9 (5.8, 10.4)	10.0 (8.0, 12.3)	<0.001
<i>Unknown</i>	36	45	

<sup>1</sup>Median (IQR); n (%)

---

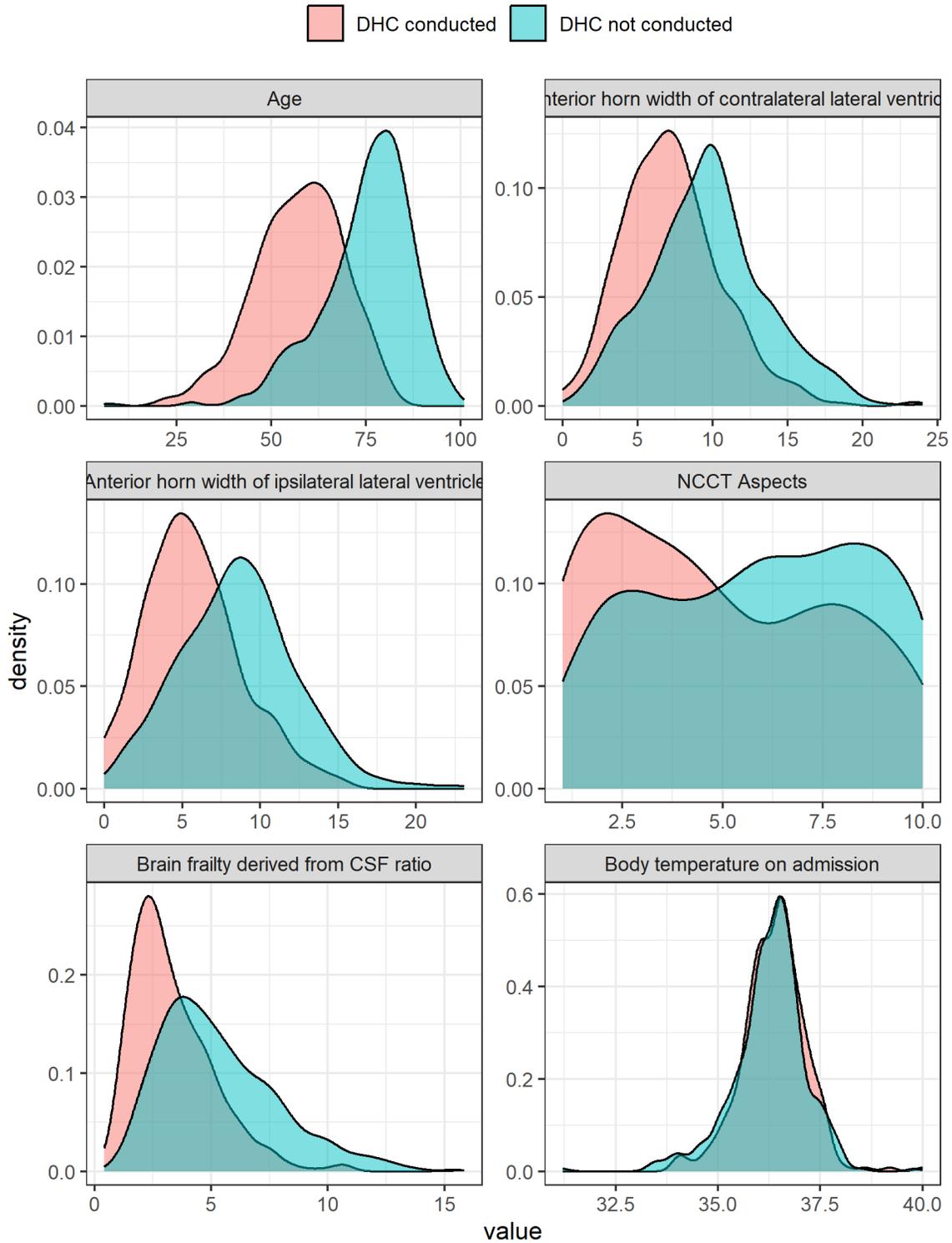
<b>Characteristic</b>	<b>DHC should have been conducted, N = 275<sup>1</sup></b>	<b>DHC should not have been conducted, N = 237<sup>1</sup></b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
-----------------------	--	--	----------------------------

---

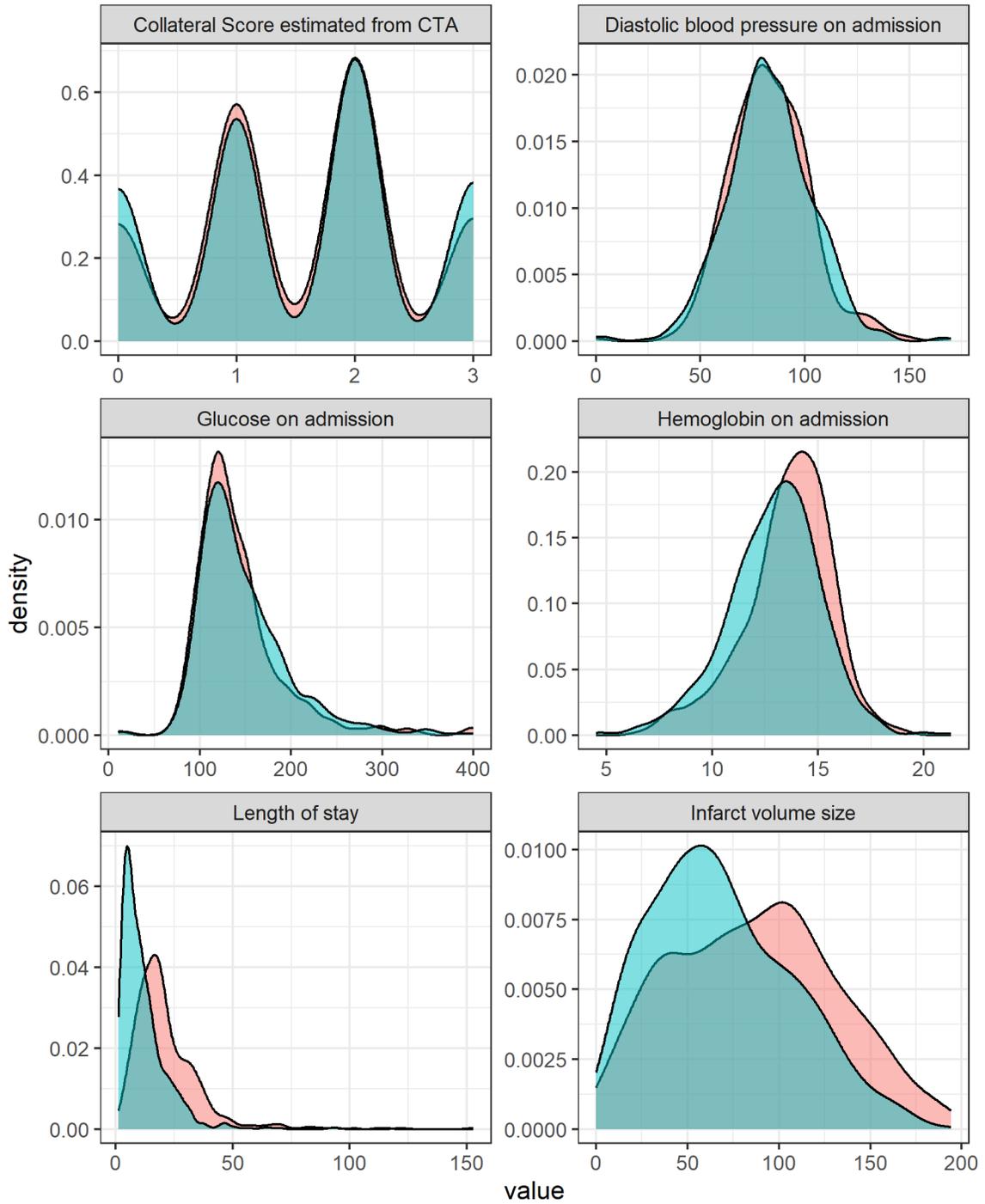
<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

## 2. Graphs

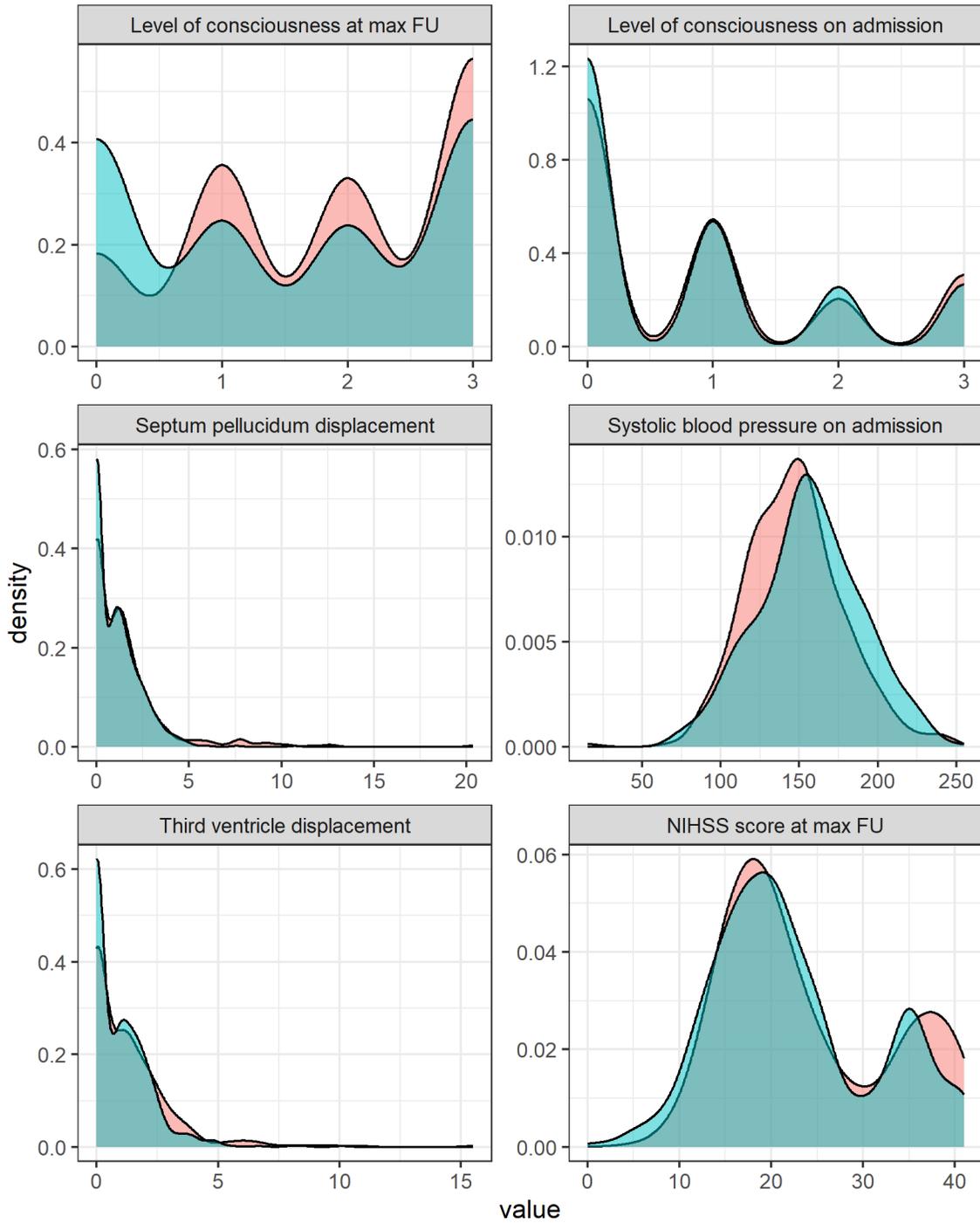
### 2.1. According to actual treatment received – whole cohort



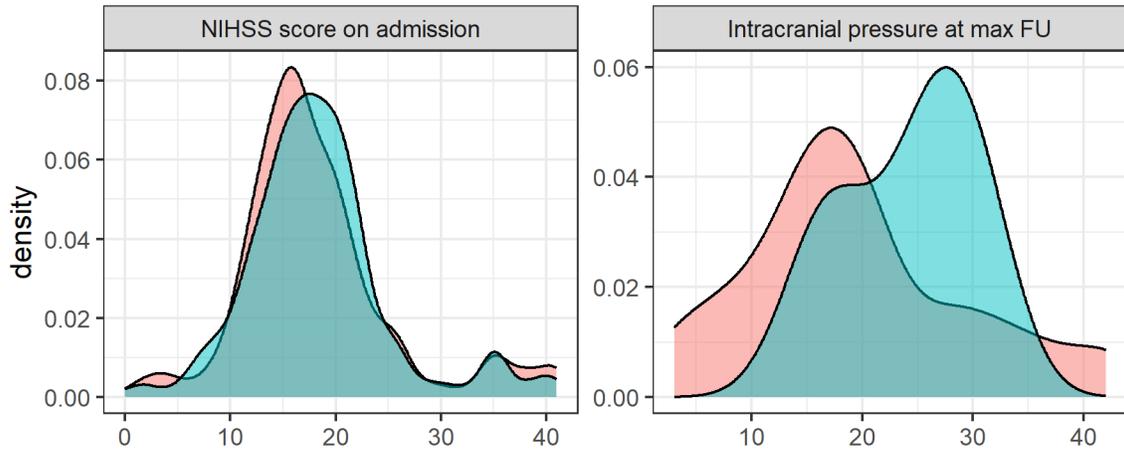
DHC conducted DHC not conducted



DHC conducted DHC not conducted

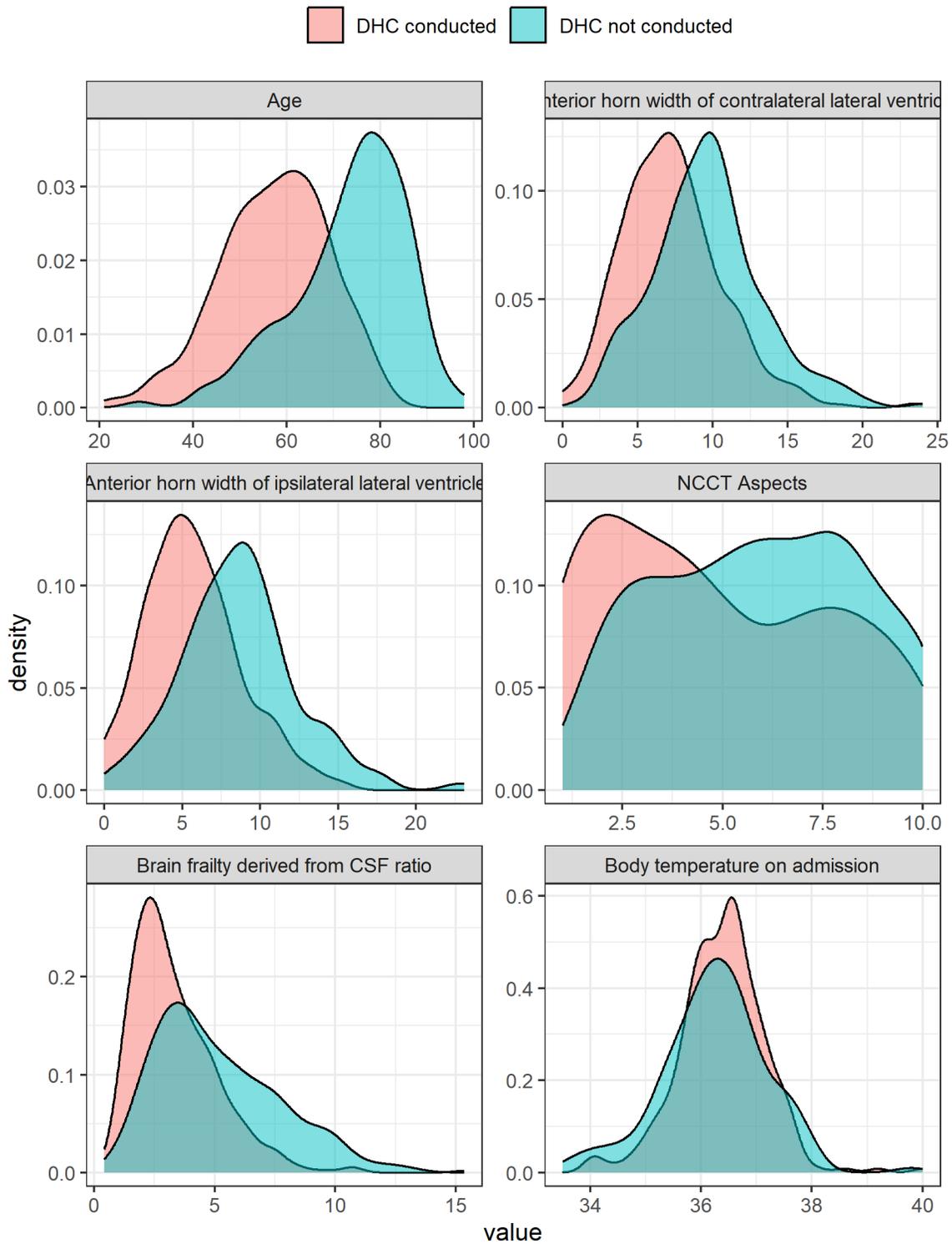


DHC conducted DHC not conducted

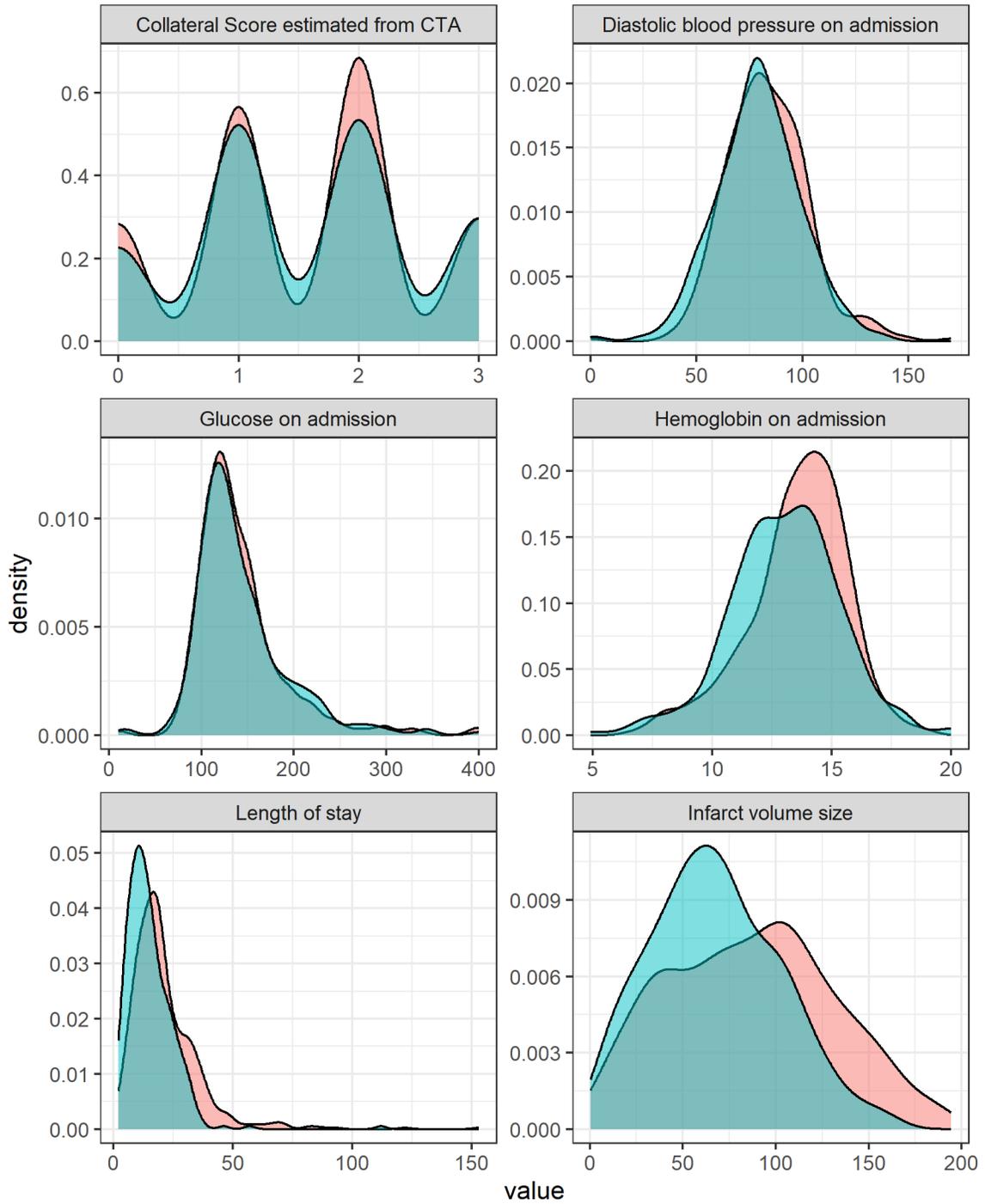


value

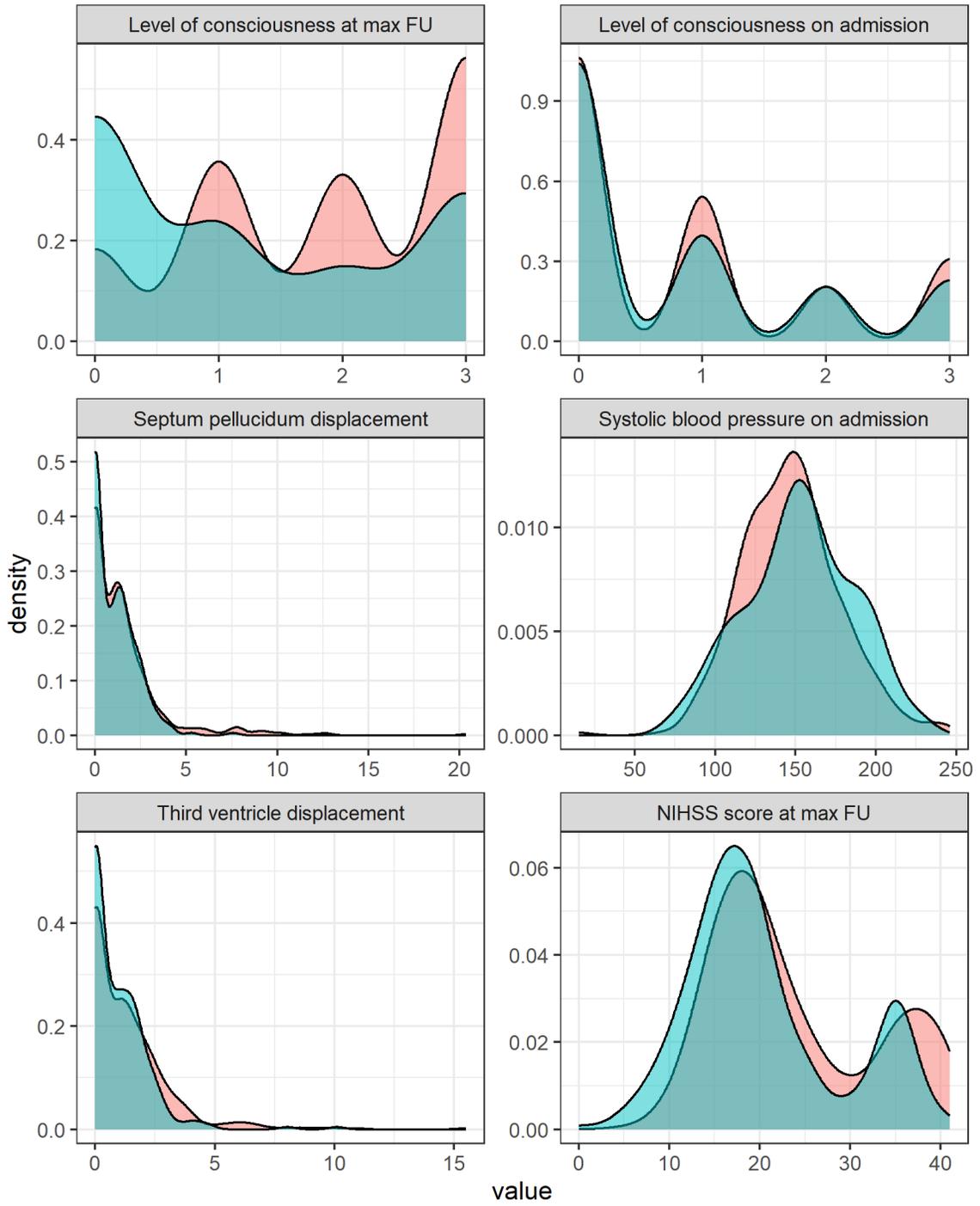
## 2.2. According to actual treatment received – without patients with advanced directive rejecting DHC



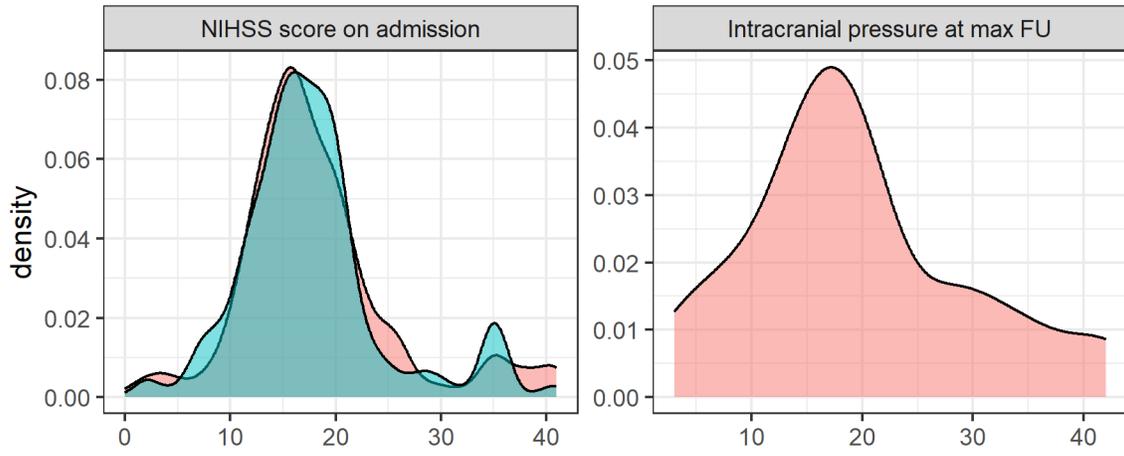
DHC conducted DHC not conducted



DHC conducted DHC not conducted



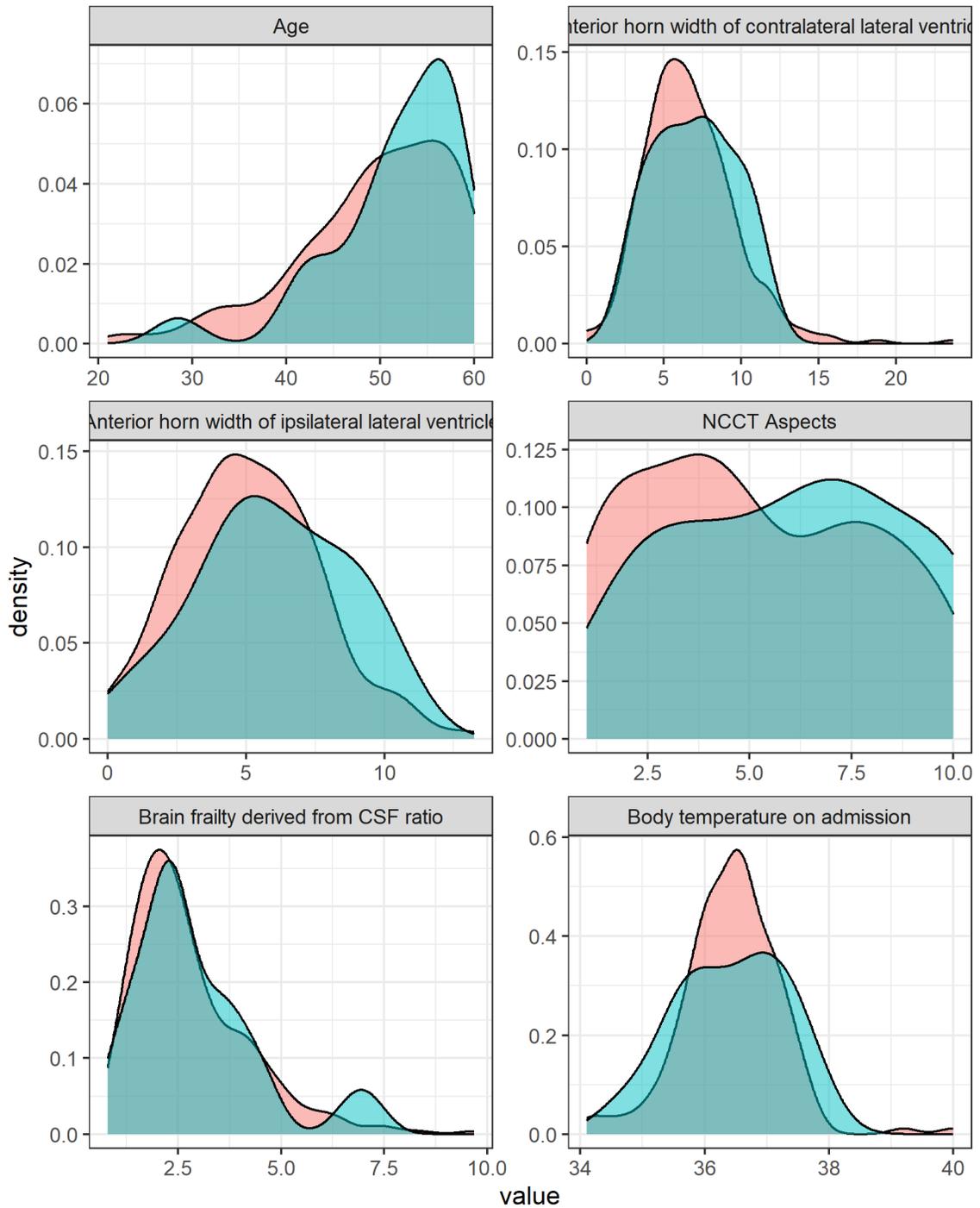
DHC conducted DHC not conducted



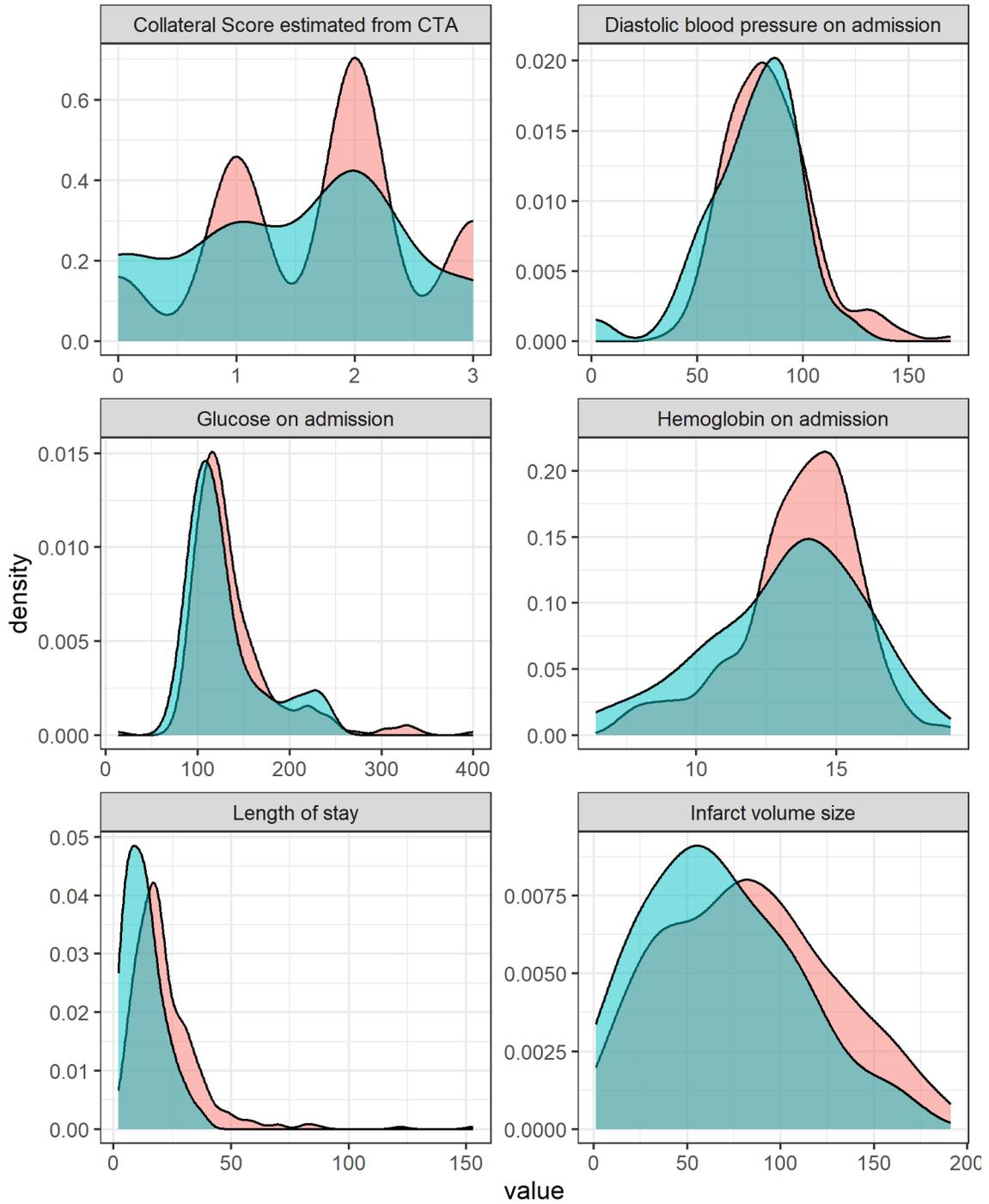
value

**2.3. According to actual treatment received – subgroup  $\leq 60$  years without patients with advanced directive rejecting DHC**

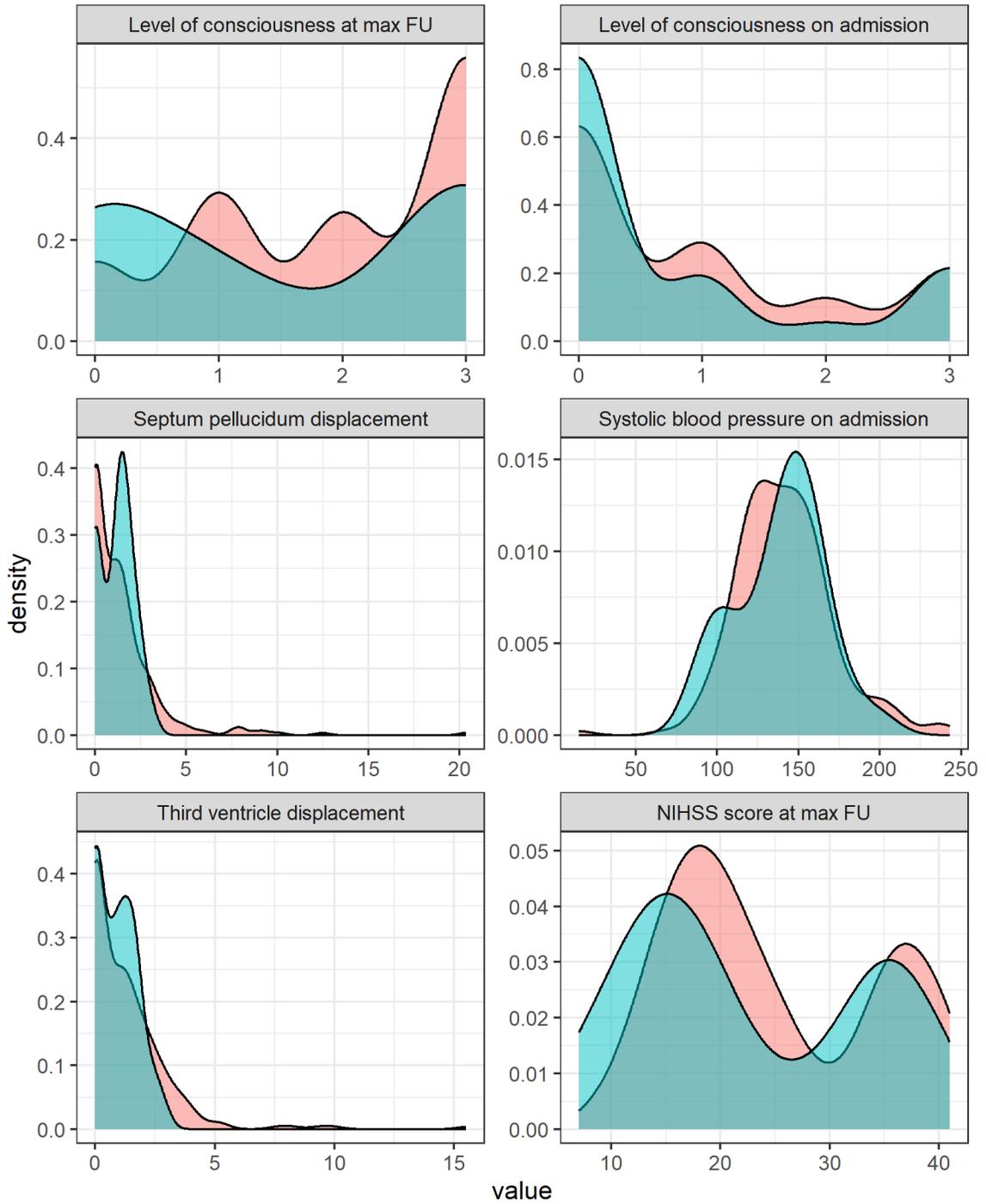
■ DHC conducted
 ■ DHC not conducted



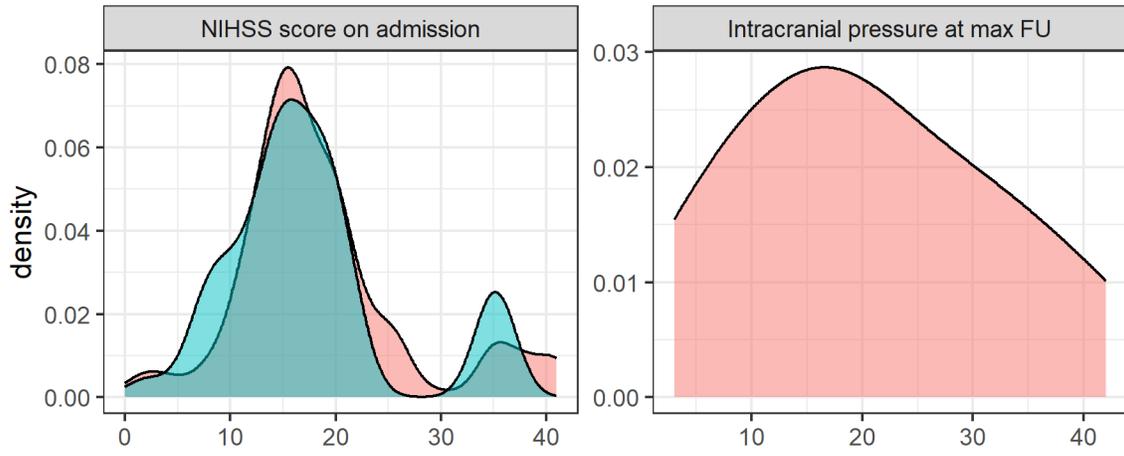
DHC conducted DHC not conducted



DHC conducted DHC not conducted

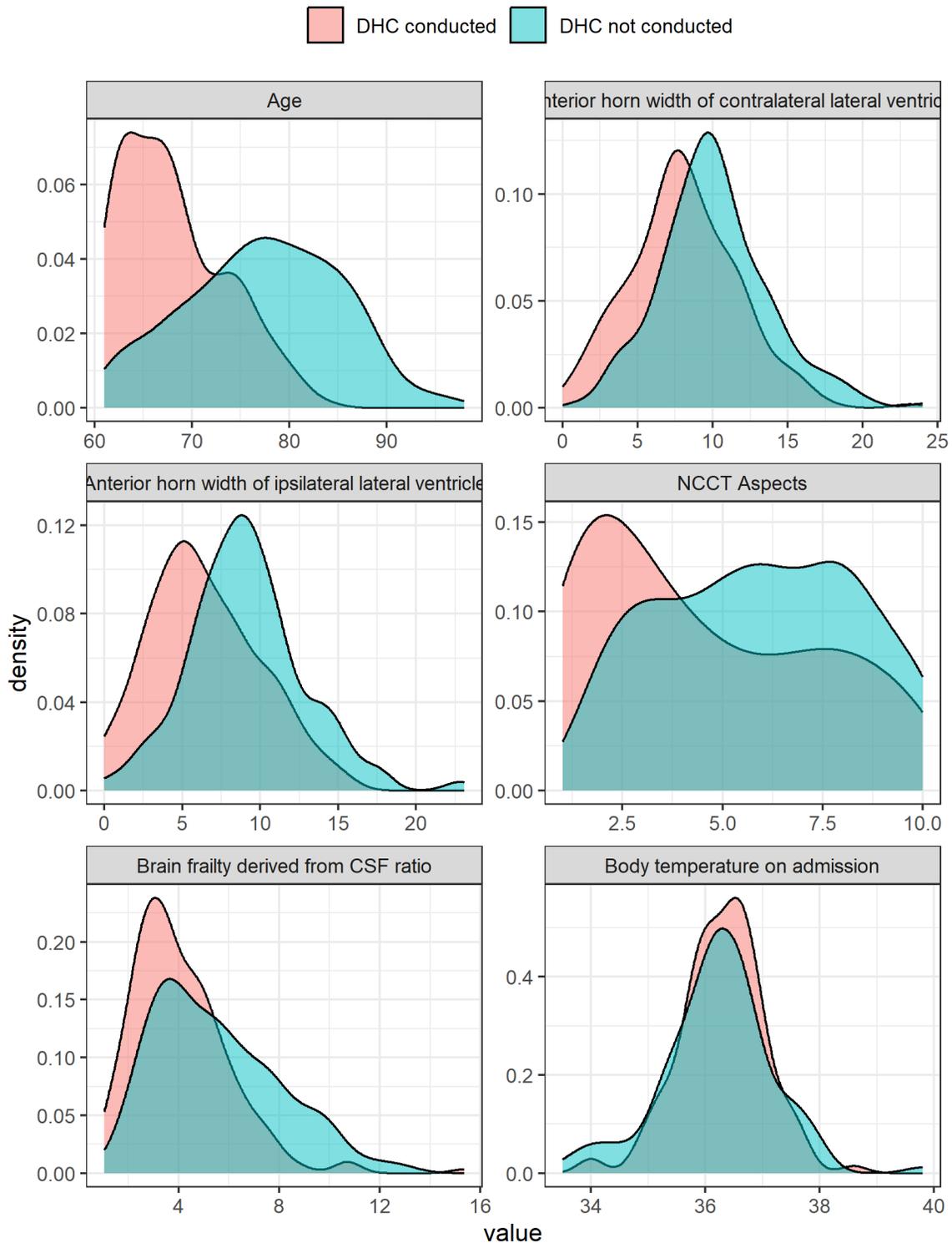


DHC conducted DHC not conducted

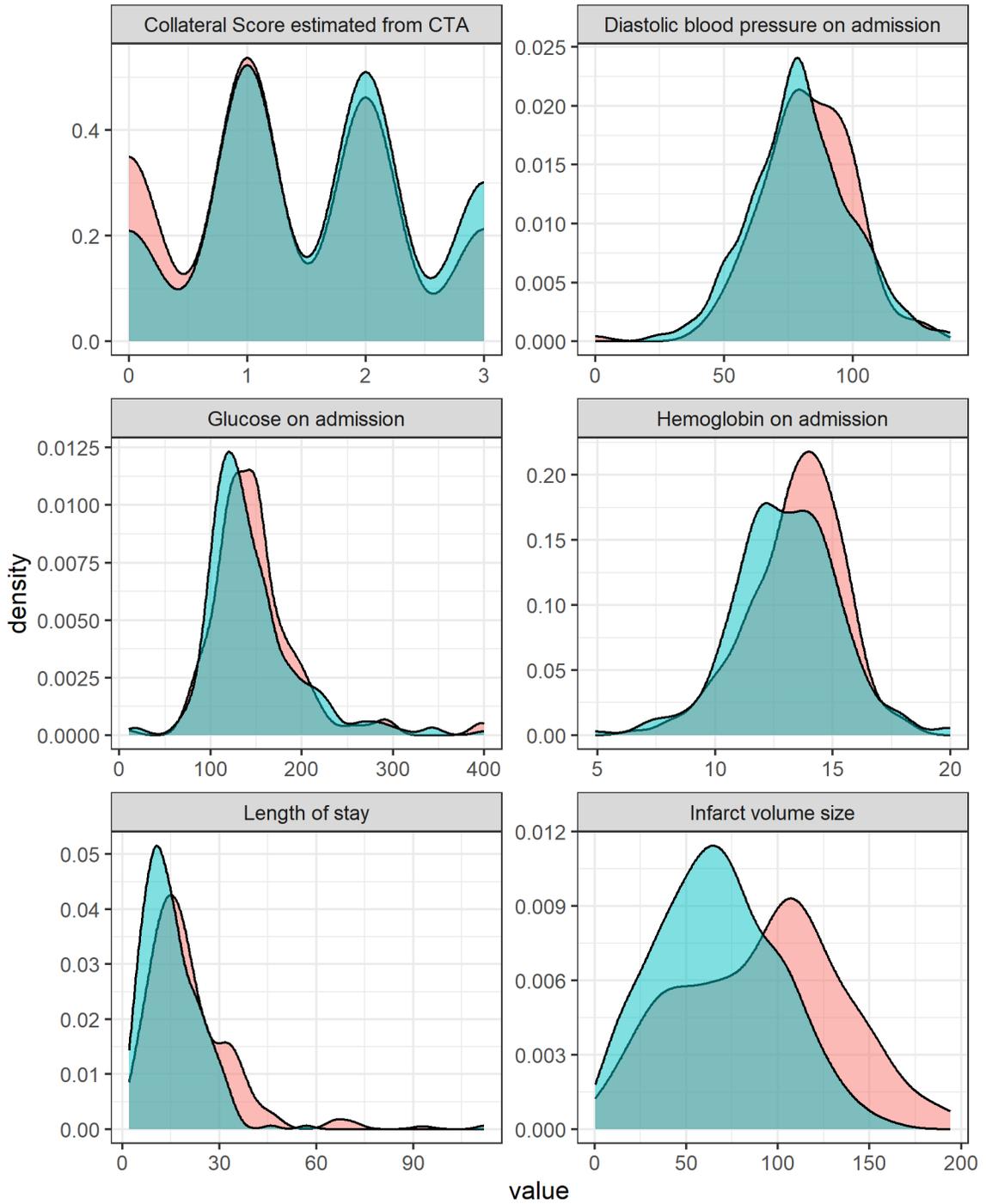


value

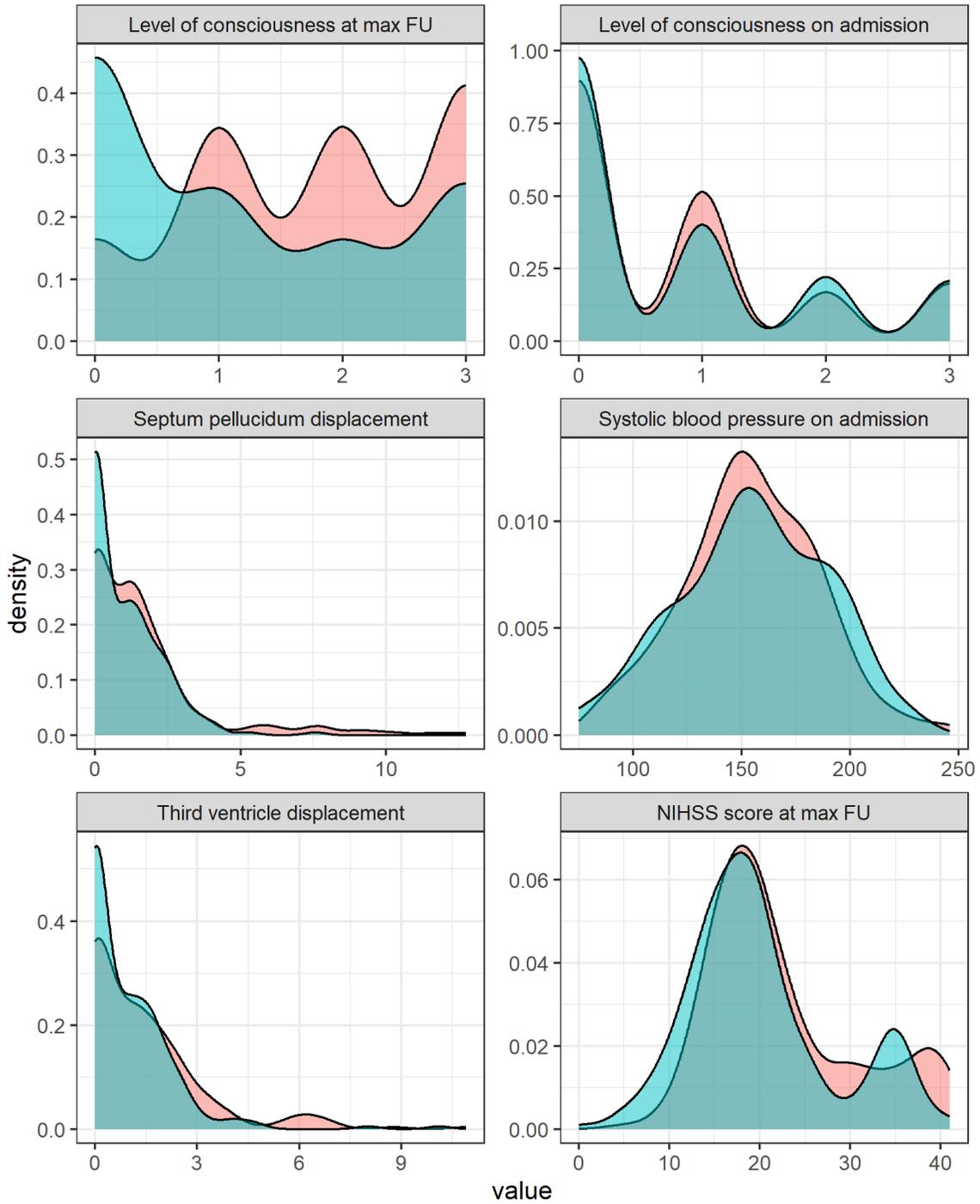
## 2.4. According to actual treatment received – subgroup > 60 years without patients with advanced directive rejecting DHC



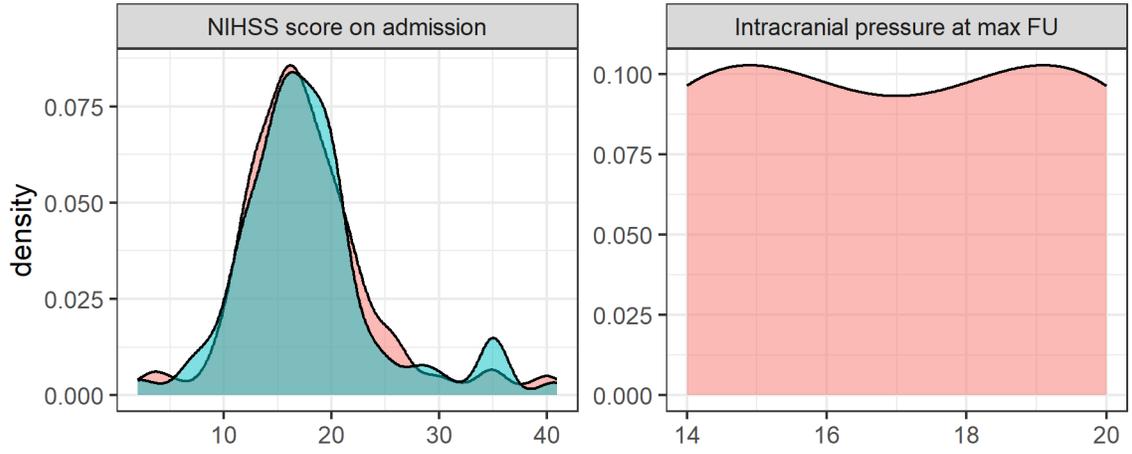
DHC conducted DHC not conducted



DHC conducted DHC not conducted

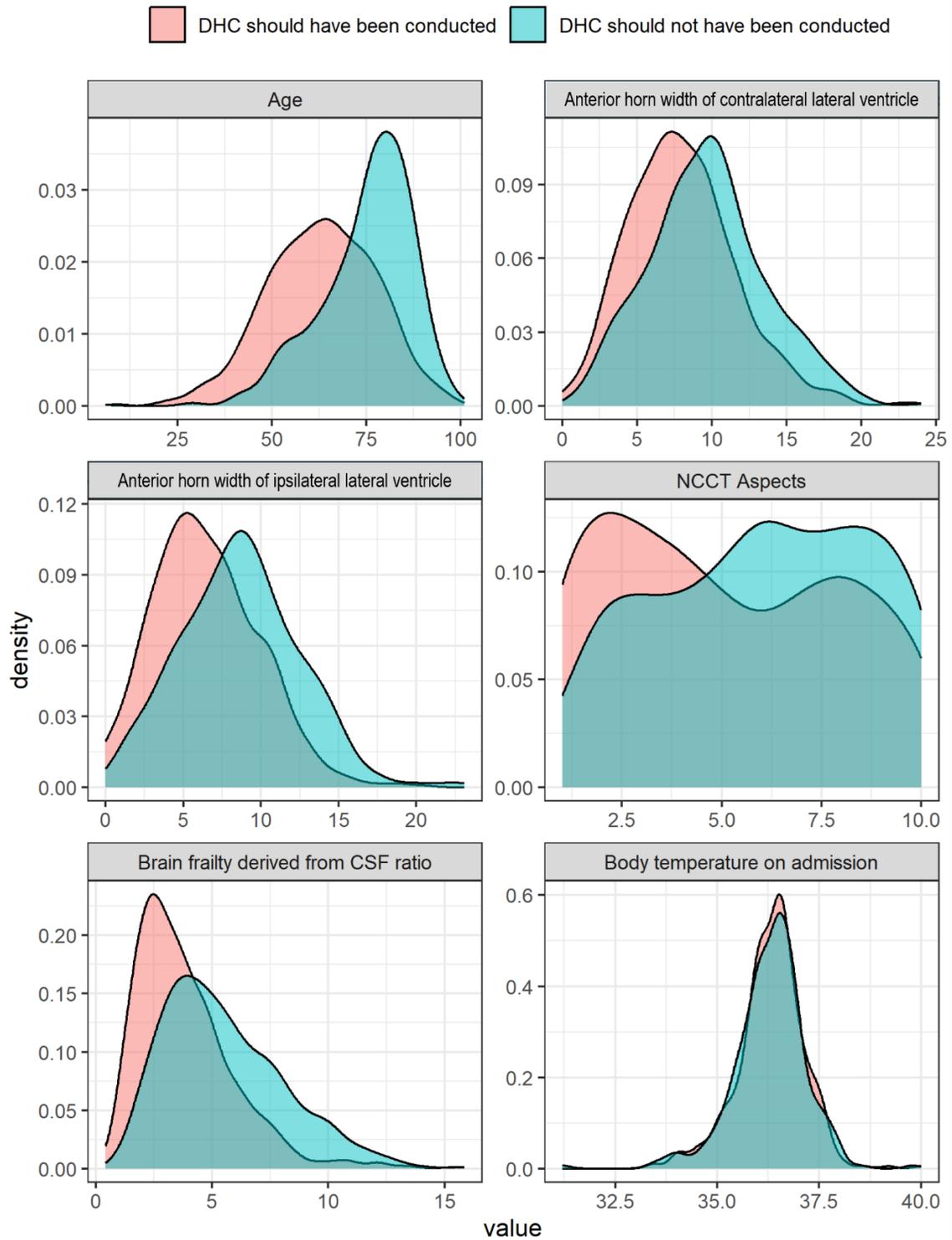


DHC conducted DHC not conducted

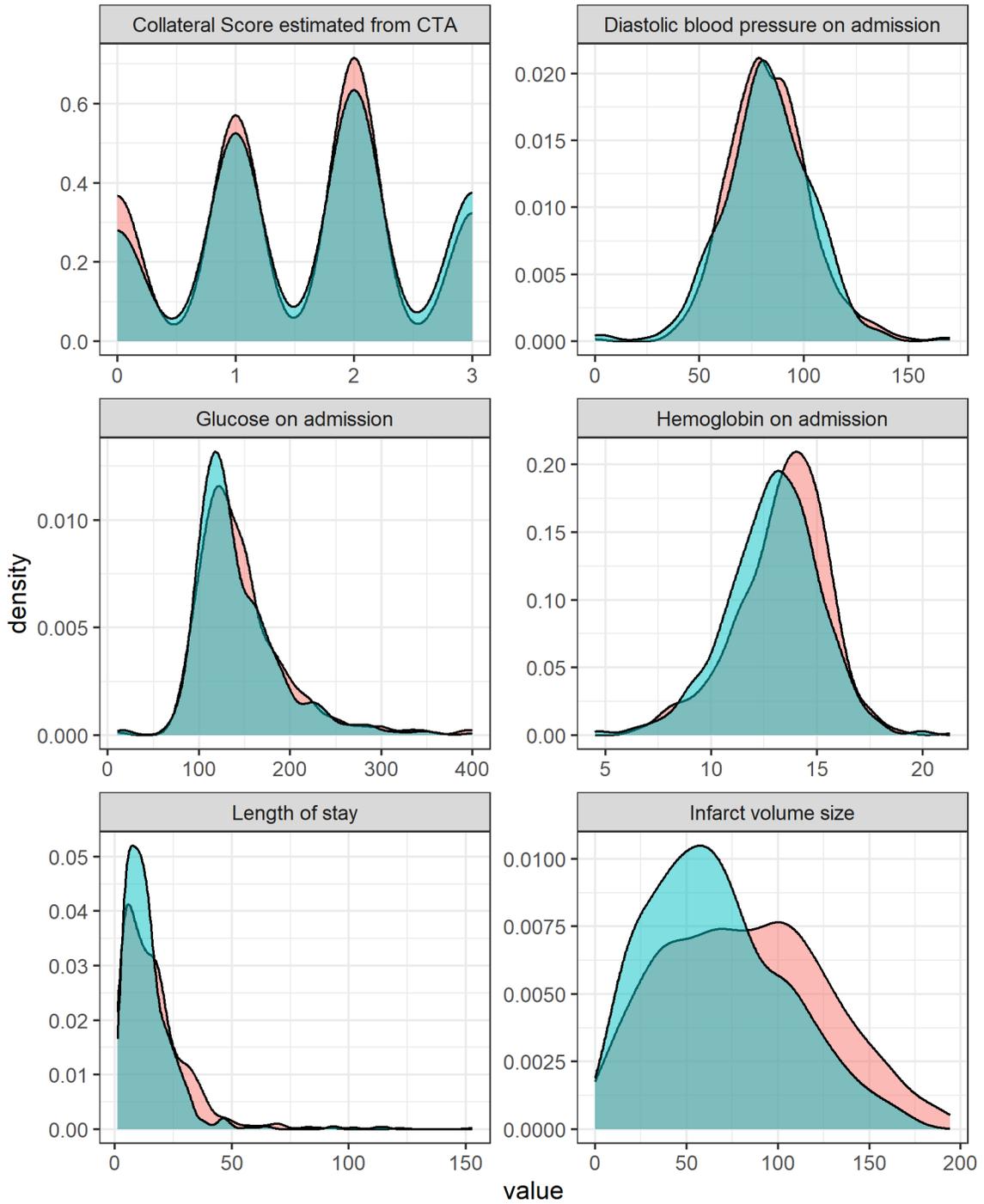


value

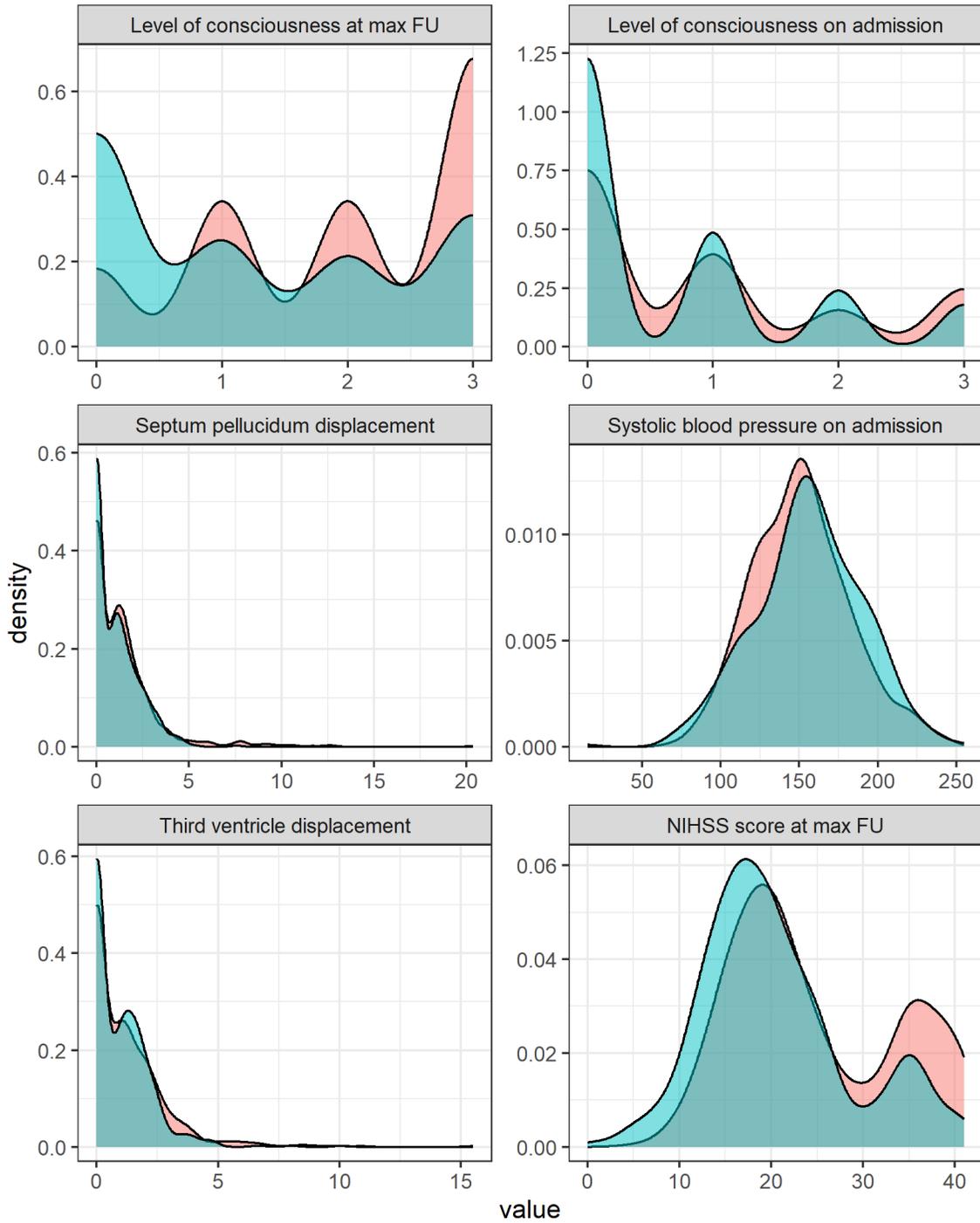
## 2.5. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – whole cohort



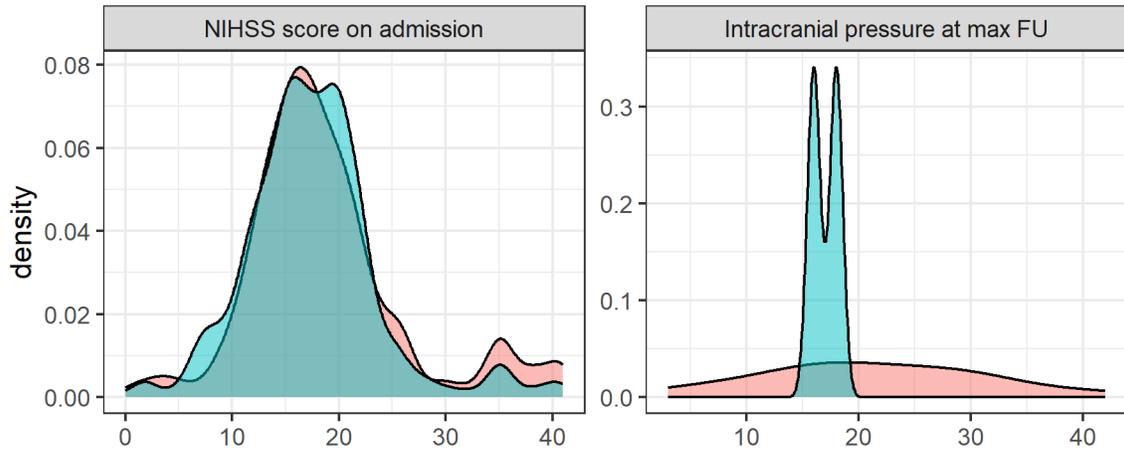
■ DHC should have been conducted    ■ DHC should not have been conducted



■ DHC should have been conducted    ■ DHC should not have been conducted



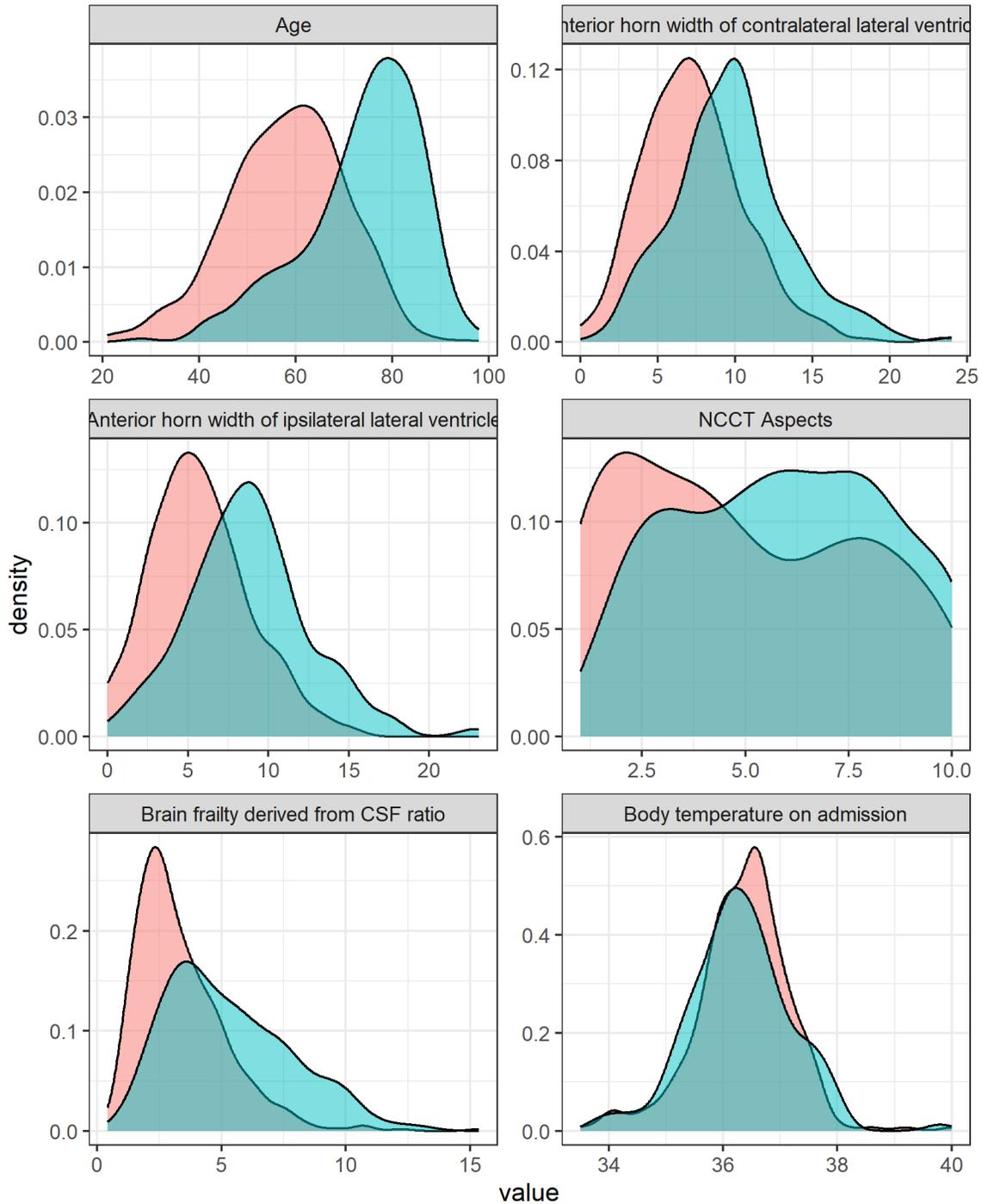
■ DHC should have been conducted    ■ DHC should not have been conducted



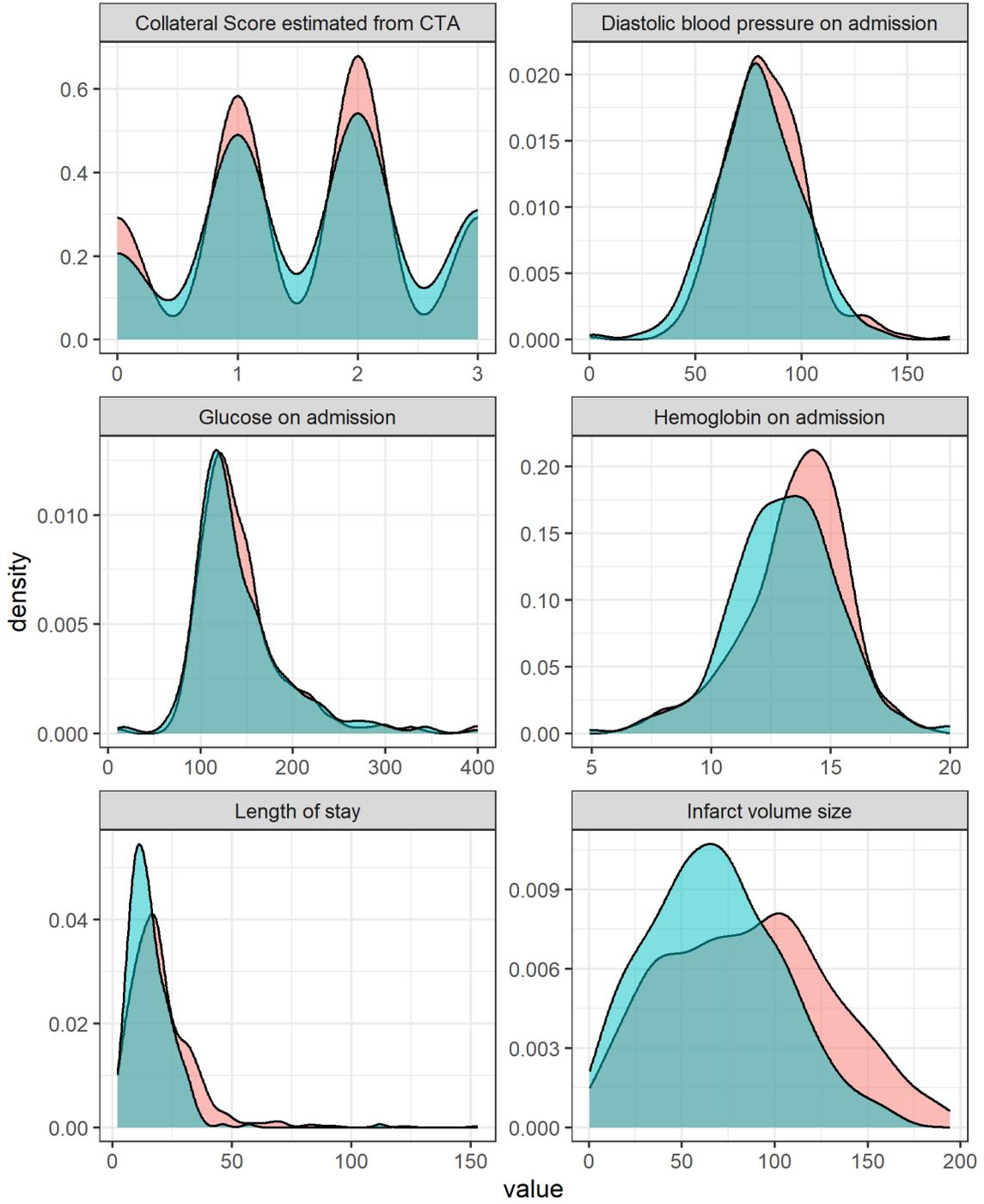
value

**2.6. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – without patients with advanced directive rejecting DHC**

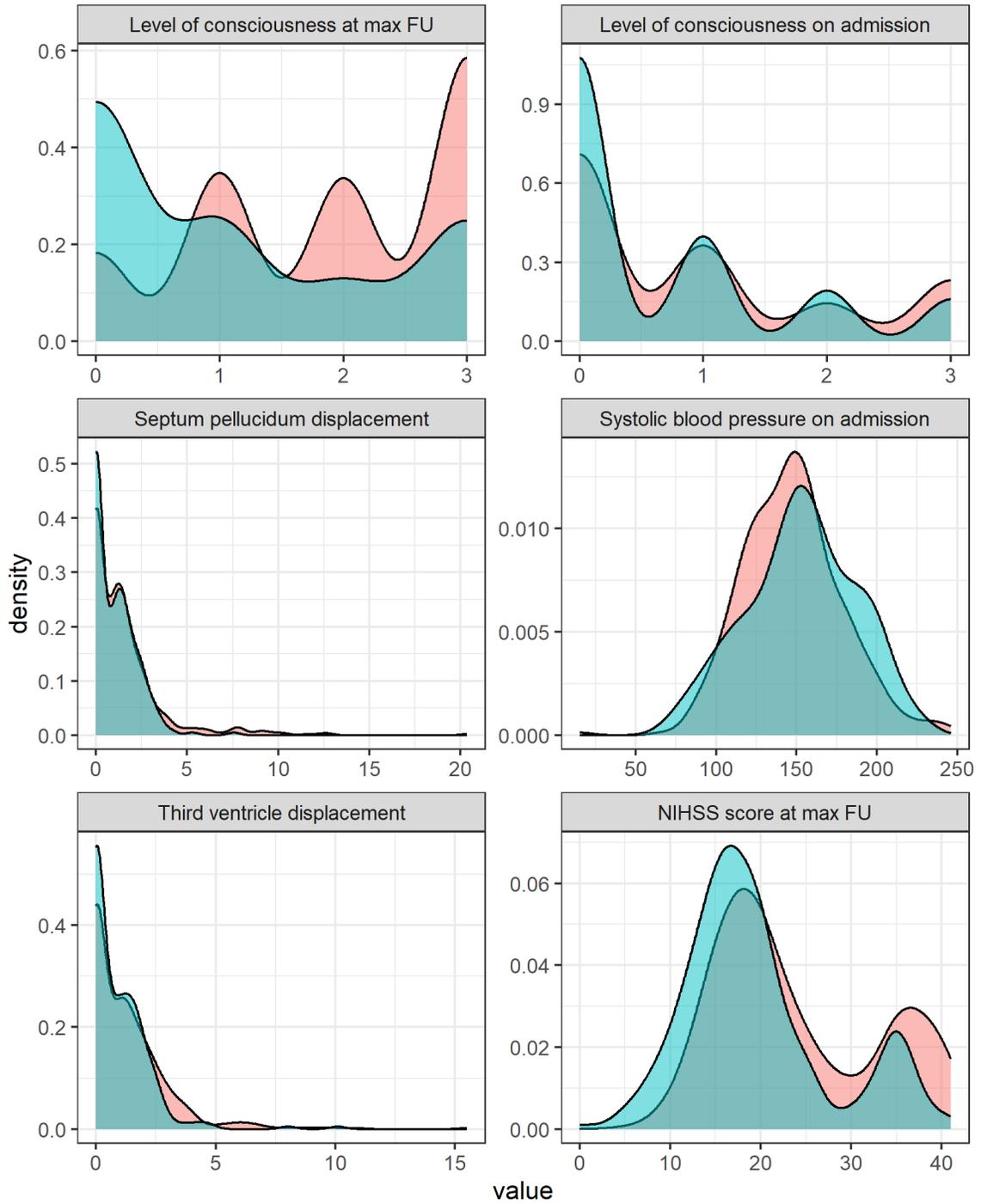
DHC should have been conducted
  DHC should not have been conducted



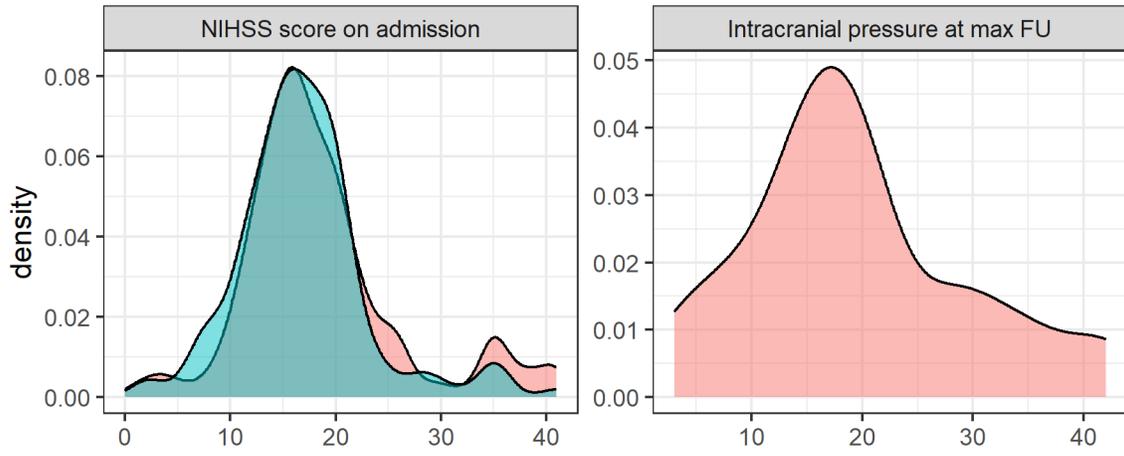
■ DHC should have been conducted    ■ DHC should not have been conducted



■ DHC should have been conducted    ■ DHC should not have been conducted



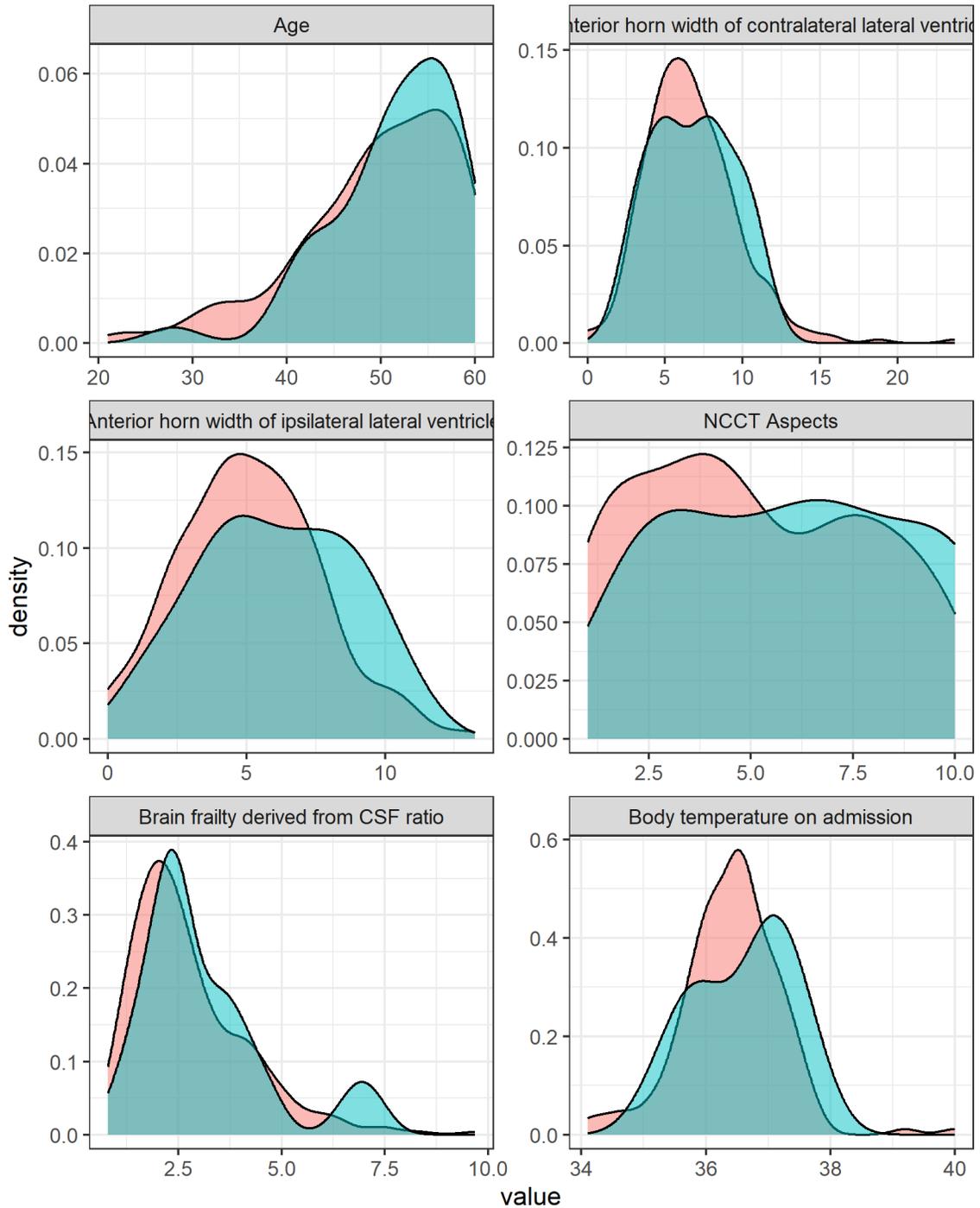
■ DHC should have been conducted ■ DHC should not have been conducted



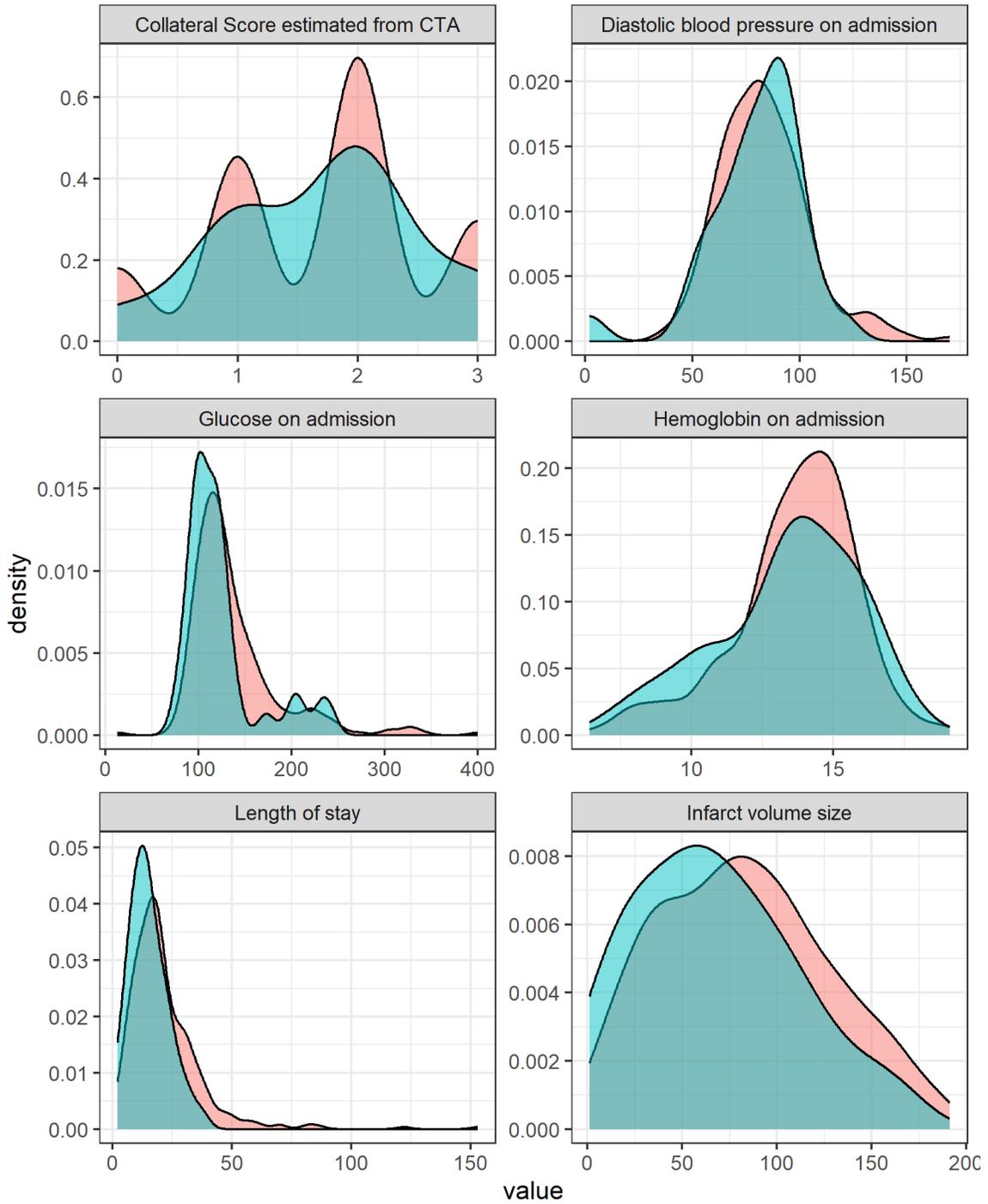
value

**2.7. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – subgroup  $\leq 60$  years without patients with advanced directive rejecting DHC**

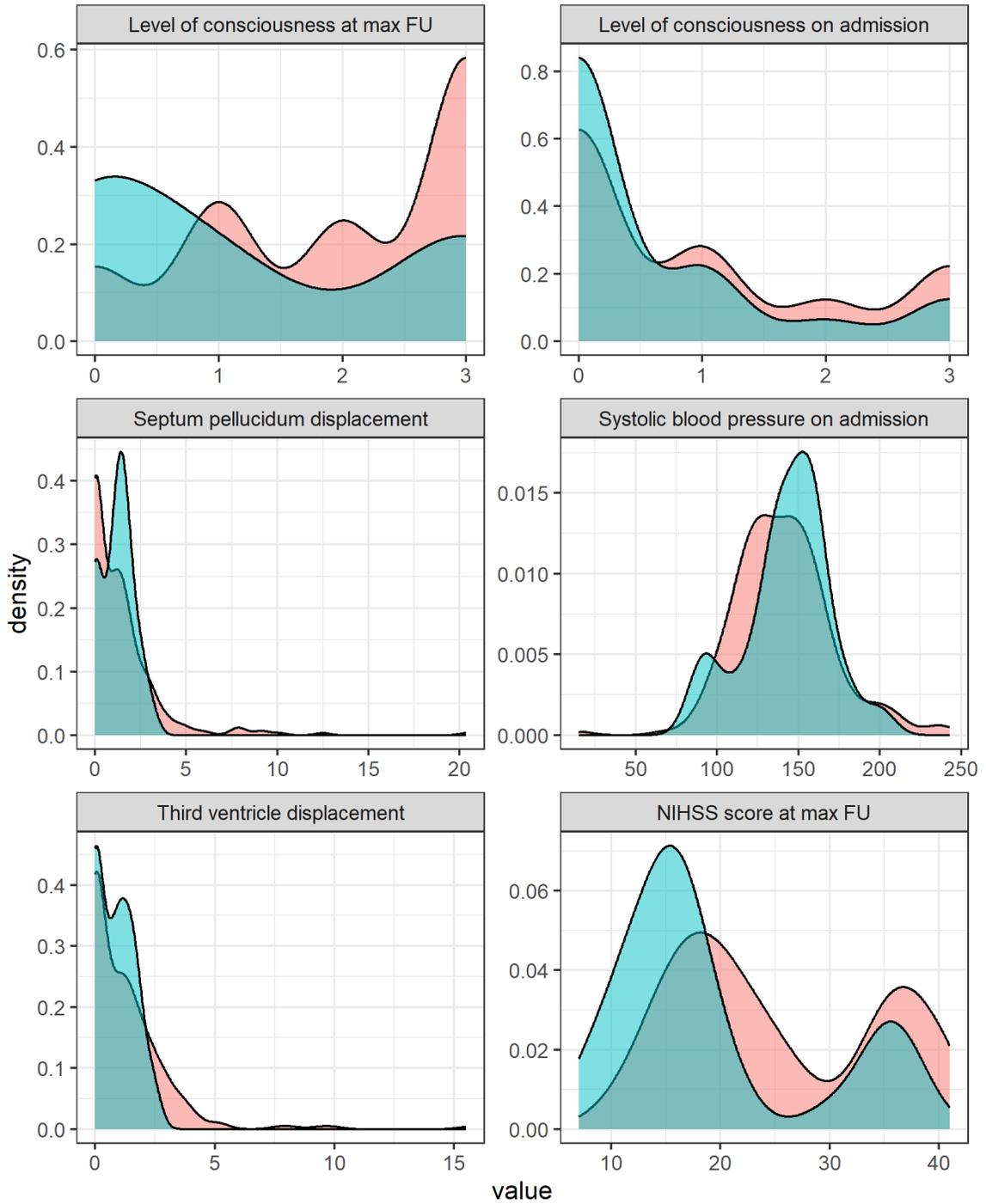
■ DHC should have been conducted   
 ■ DHC should not have been conducted



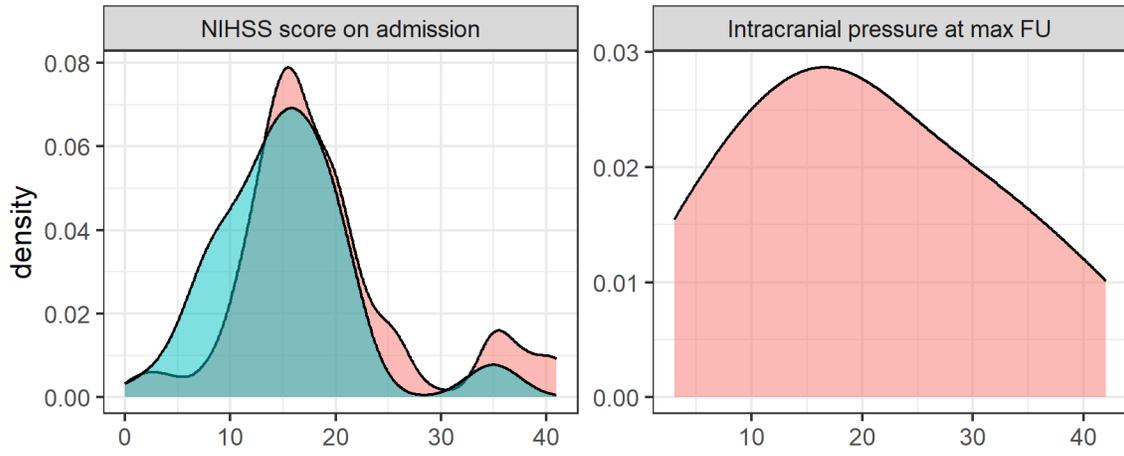
■ DHC should have been conducted    ■ DHC should not have been conducted



■ DHC should have been conducted    ■ DHC should not have been conducted



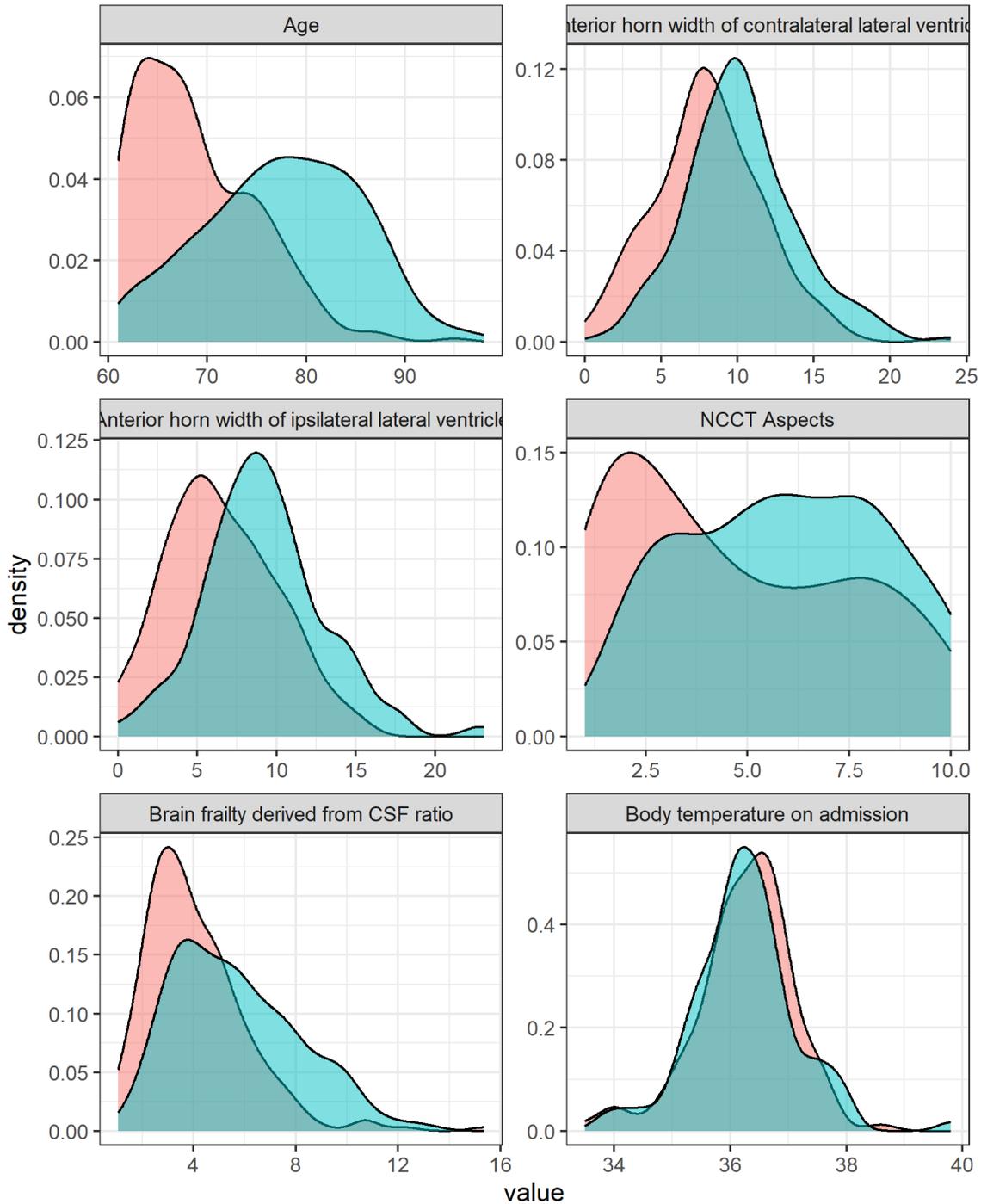
DHC should have been conducted  DHC should not have been conducted



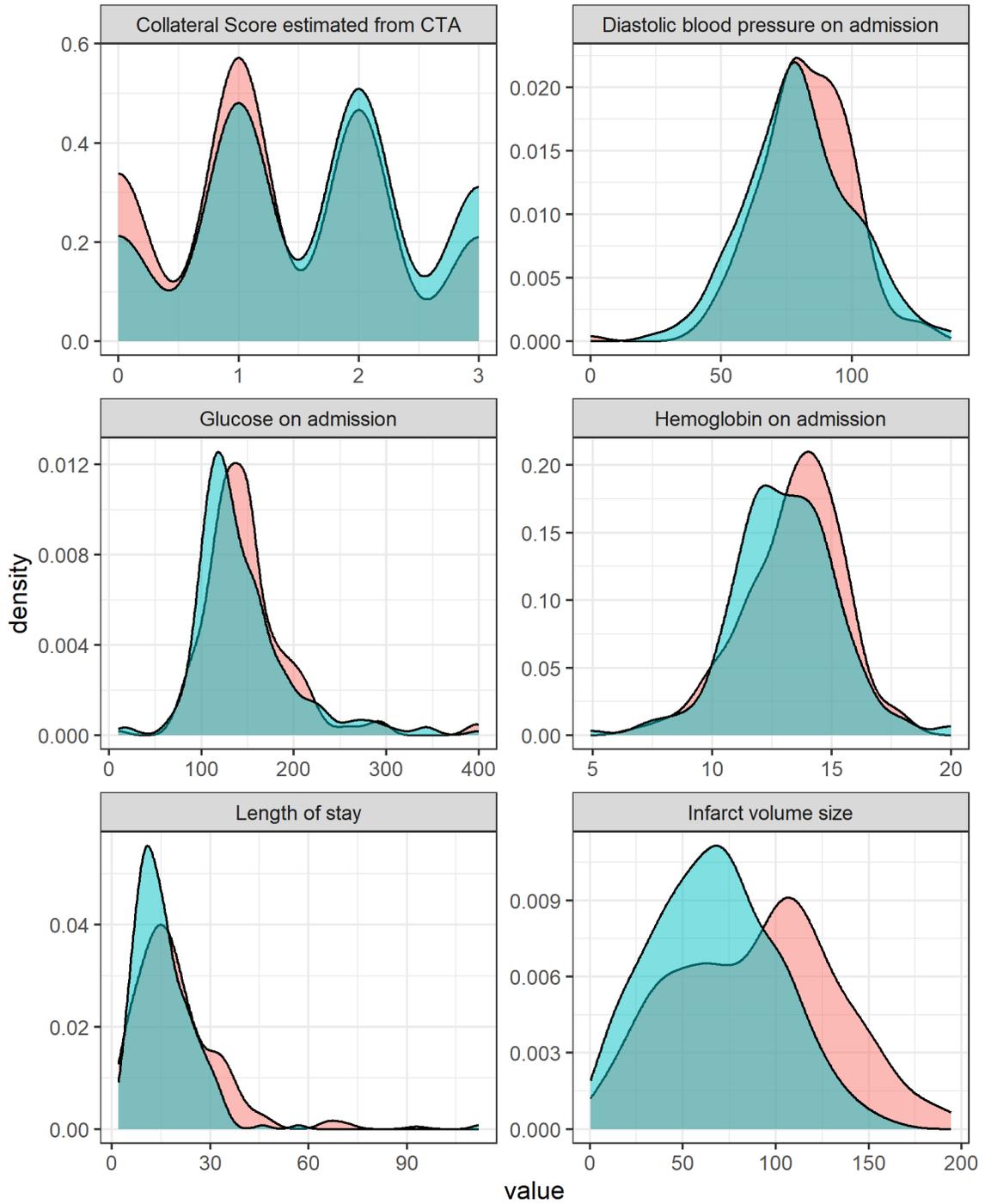
value

**2.8. According to treatment that should have been received according to independent rating (ground truth) – subgroup > 60 years without patients with advanced directive rejecting DHC**

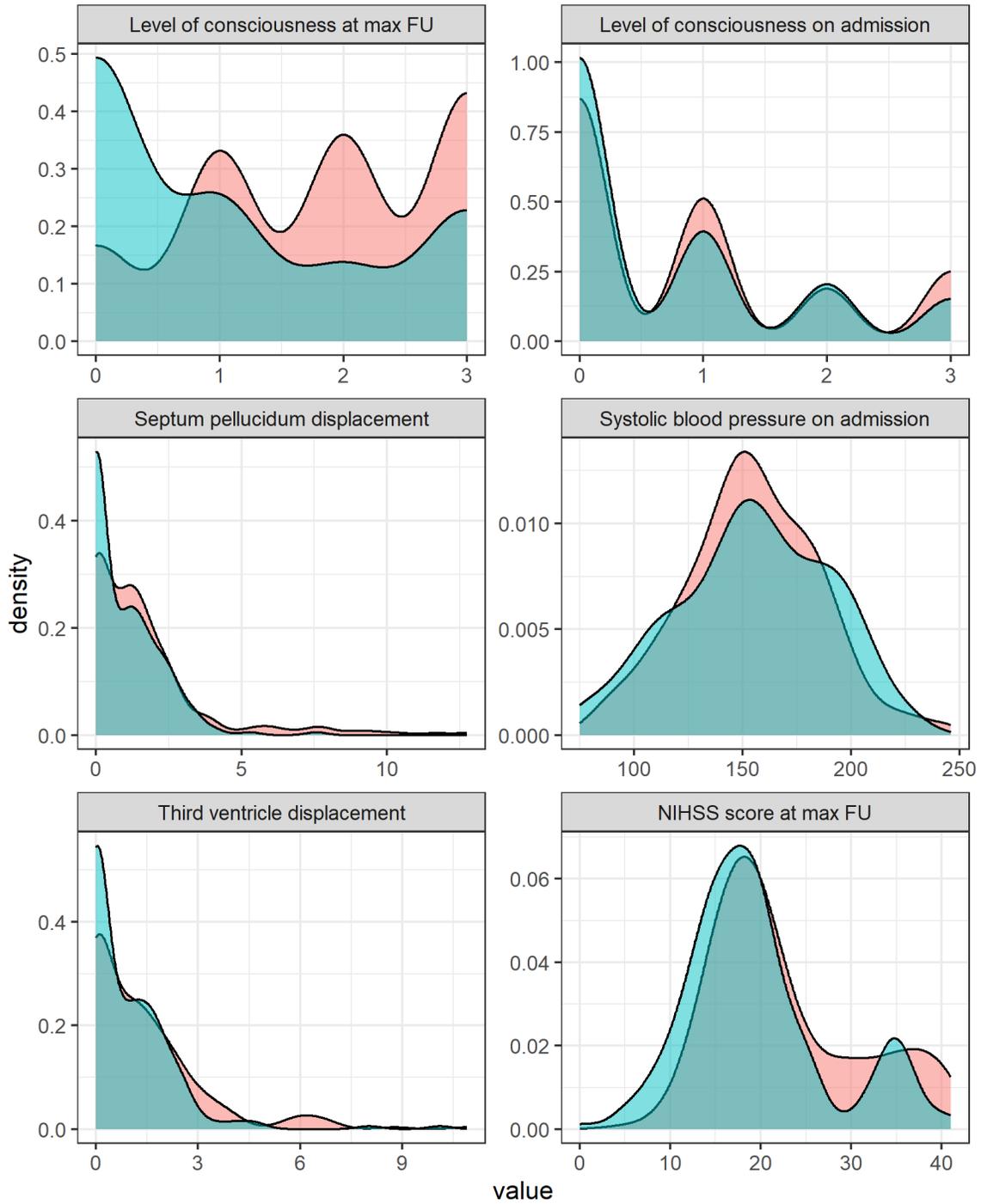
DHC should have been conducted
  DHC should not have been conducted



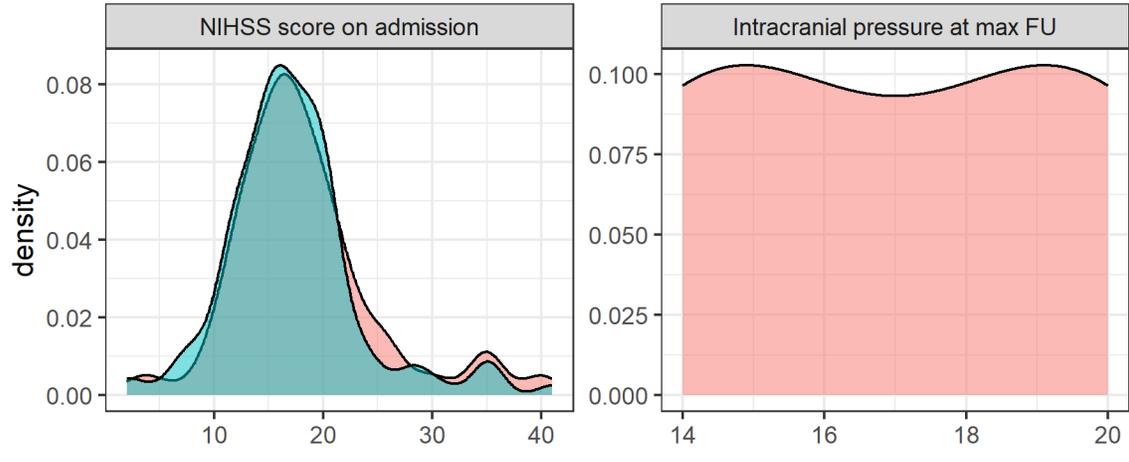
■ DHC should have been conducted    ■ DHC should not have been conducted



■ DHC should have been conducted    ■ DHC should not have been conducted



DHC should have been conducted  DHC should not have been conducted



value

## **Anhang 9: Systematische Literaturrecherche**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Suchstrategie .....</b>	<b>3</b>
Suchbegriffe für die systematische Literaturrecherche.....	3
Suchstrategie basierend auf Medical Subject Headings (MeSH)-Begriffen.....	3
Suchbegriff Übersetzungen .....	4
<b>Abbildungen .....</b>	<b>7</b>
Abbildung 1 .....	7
Abbildung 2 .....	8
<b>Tabellen.....</b>	<b>9</b>
Tabelle 1 .....	10
Tabelle 2.....	11
<b>Referenzen.....</b>	<b>12</b>

## Suchstrategie

### Suchbegriffe für die systematische Literaturrecherche

(predict OR predictor OR prediction) AND (((malignant OR large OR "space-occupying" OR evolution OR progression) AND (brain OR cerebral OR "middle cerebral artery territory" OR "middle cerebral artery" OR "middle cerebral" OR "MCA territory" OR MCA OR hemispheric) AND (stroke OR "ischemic stroke" OR ischemia OR infarct OR infarction OR edema OR herniation OR swelling OR "mass effect")) OR (MMI OR LHI) OR (decompressive AND (hemispherectomy OR craniotomy OR surgery)) OR "midline shift")

### Suchstrategie basierend auf Medical Subject Headings (MeSH)-Begriffen

("predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields] OR ("predictor"[All Fields] OR "predictors"[All Fields]) OR ("predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields])) AND (((("malign"[All Fields] OR "malignance"[All Fields] OR "malignances"[All Fields] OR "malignant"[All Fields] OR "malignants"[All Fields] OR "malignities"[All Fields] OR "malignity"[All Fields] OR "malignization"[All Fields] OR "malignized"[All Fields] OR "maligns"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancies"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields] OR ("large"[All Fields] OR "largely"[All Fields] OR "larges"[All Fields]) OR "space-occupying"[All Fields] OR ("biological evolution"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "evolution"[All Fields]) OR "biological evolution"[All Fields] OR "evolution"[All Fields] OR "evolution s"[All Fields] OR "evolutional"[All Fields] OR "evolutions"[All Fields] OR "evolutive"[All Fields] OR "evolutivity"[All Fields]) OR ("disease progression"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "progression"[All Fields]) OR "disease progression"[All Fields] OR "progression"[All Fields] OR "progress"[All Fields] OR "progressed"[All Fields] OR "progresses"[All Fields] OR "progressing"[All Fields] OR "progressions"[All Fields] OR "progressive"[All Fields] OR "progressively"[All Fields] OR "progressives"[All Fields])) AND ("brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields] OR "brains"[All Fields] OR "brain s"[All Fields] OR ("cerebrally"[All Fields] OR "cerebrum"[MeSH Terms] OR "cerebrum"[All Fields] OR "cerebral"[All Fields] OR "brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields]) OR "middle cerebral artery territory"[All Fields] OR "middle cerebral artery"[All Fields] OR "middle cerebral"[All Fields] OR "MCA territory"[All Fields] OR ("mind cult act"[Journal] OR "math comput appl"[Journal] OR "mca"[All Fields]) OR ("hemispherical"[All Fields] OR "hemisphere"[All Fields] OR "hemisphere s"[All Fields] OR "hemispheres"[All Fields] OR "hemispheric"[All Fields] OR "hemisphericity"[All Fields])) AND ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "strokes"[All Fields] OR "stroke s"[All Fields] OR "ischemic stroke"[All Fields] OR ("ischaemia"[All Fields] OR "ischemia"[MeSH Terms] OR "ischemia"[All Fields] OR "ischaemias"[All Fields] OR "ischemias"[All Fields]) OR ("infarctation"[All Fields] OR "infarcted"[All Fields] OR "infarctic"[All Fields] OR "infarcting"[All Fields] OR "infarction"[MeSH

Terms] OR "infarction"[All Fields] OR "infarct"[All Fields] OR "infarctions"[All Fields] OR "infarcts"[All Fields] OR "infarctive"[All Fields]) OR ("infarctation"[All Fields] OR "infarcted"[All Fields] OR "infarctic"[All Fields] OR "infarcting"[All Fields] OR "infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields] OR "infarct"[All Fields] OR "infarctions"[All Fields] OR "infarcts"[All Fields] OR "infarctive"[All Fields]) OR ("edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields] OR "edemas"[All Fields] OR "oedemas"[All Fields] OR "oedema"[All Fields]) OR ("hernia"[MeSH Terms] OR "hernia"[All Fields] OR "herniation"[All Fields] OR "herniations"[All Fields] OR "herniate"[All Fields] OR "herniated"[All Fields] OR "herniates"[All Fields] OR "herniating"[All Fields]) OR ("edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields] OR "swelling"[All Fields] OR "swell"[All Fields] OR "swelled"[All Fields] OR "swellings"[All Fields] OR "swells"[All Fields]) OR "mass effect"[All Fields])) OR ("MMI"[All Fields] OR "LHI"[All Fields]) OR (("decompress"[All Fields] OR "decompressed"[All Fields] OR "decompresses"[All Fields] OR "decompressing"[All Fields] OR "decompression"[MeSH Terms] OR "decompression"[All Fields] OR "decompressions"[All Fields] OR "decompressive"[All Fields]) AND ("hemicraniectomies"[All Fields] OR "hemicraniectomy"[All Fields] OR ("craniotomy"[MeSH Terms] OR "craniotomy"[All Fields] OR "craniotomies"[All Fields]) OR ("surgery"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery s"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields])))) OR "midline shift"[All Fields])

### Suchbegriff Übersetzungen

**predict:** "predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields]

**predictor:** "predictor"[All Fields] OR "predictors"[All Fields]

**prediction:** "predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields]

**malignant:** "malign"[All Fields] OR "malignance"[All Fields] OR "malignances"[All Fields] OR "malignant"[All Fields] OR "malignants"[All Fields] OR "malignities"[All Fields] OR "malignity"[All Fields] OR "malignization"[All Fields] OR "malignized"[All Fields] OR "maligns"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancies"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields]

**large:** "large"[All Fields] OR "largely"[All Fields] OR "larges"[All Fields]

**evolution:** "biological evolution"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "evolution"[All Fields]) OR "biological evolution"[All Fields] OR "evolution"[All Fields] OR "evolution's"[All

Fields] OR "evolutional"[All Fields] OR "evolutions"[All Fields] OR "evolutive"[All Fields] OR "evolutivity"[All Fields]

**progression:** "disease progression"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "progression"[All Fields]) OR "disease progression"[All Fields] OR "progression"[All Fields] OR "progress"[All Fields] OR "progressed"[All Fields] OR "progresses"[All Fields] OR "progressing"[All Fields] OR "progressions"[All Fields] OR "progressive"[All Fields] OR "progressively"[All Fields] OR "progressives"[All Fields]

**brain:** "brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields] OR "brains"[All Fields] OR "brain's"[All Fields]

**cerebral:** "cerebrally"[All Fields] OR "cerebrum"[MeSH Terms] OR "cerebrum"[All Fields] OR "cerebral"[All Fields] OR "brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields]

**MCA:** "Mind Cult Act"[Journal:\_\_\_jid9890081] OR "Math Comput Appl"[Journal:\_\_\_jid9918419273606676] OR "mca"[All Fields]

**hemispheric:** "hemispherical"[All Fields] OR "hemisphere"[All Fields] OR "hemisphere's"[All Fields] OR "hemispheres"[All Fields] OR "hemispheric"[All Fields] OR "hemisphericity"[All Fields]

**stroke:** "stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "strokes"[All Fields] OR "stroke's"[All Fields]

**ischemia:** "ischaemia"[All Fields] OR "ischemia"[MeSH Terms] OR "ischemia"[All Fields] OR "ischaemias"[All Fields] OR "ischemias"[All Fields]

**infarct:** "infarctation"[All Fields] OR "infarcted"[All Fields] OR "infarctic"[All Fields] OR "infarcting"[All Fields] OR "infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields] OR "infarct"[All Fields] OR "infarctions"[All Fields] OR "infarcts"[All Fields] OR "infarctive"[All Fields]

**infarction:** "infarctation"[All Fields] OR "infarcted"[All Fields] OR "infarctic"[All Fields] OR "infarcting"[All Fields] OR "infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields] OR "infarct"[All Fields] OR "infarctions"[All Fields] OR "infarcts"[All Fields] OR "infarctive"[All Fields]

**edema:** "edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields] OR "edemas"[All Fields] OR "oedemas"[All Fields] OR "oedema"[All Fields]

**herniation:** "hernia"[MeSH Terms] OR "hernia"[All Fields] OR "herniation"[All Fields] OR "herniations"[All Fields] OR "herniate"[All Fields] OR "herniated"[All Fields] OR "herniates"[All Fields] OR "herniating"[All Fields]

**swelling:** "edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields] OR "swelling"[All Fields] OR "swell"[All Fields] OR "swelled"[All Fields] OR "swellings"[All Fields] OR "swells"[All Fields]

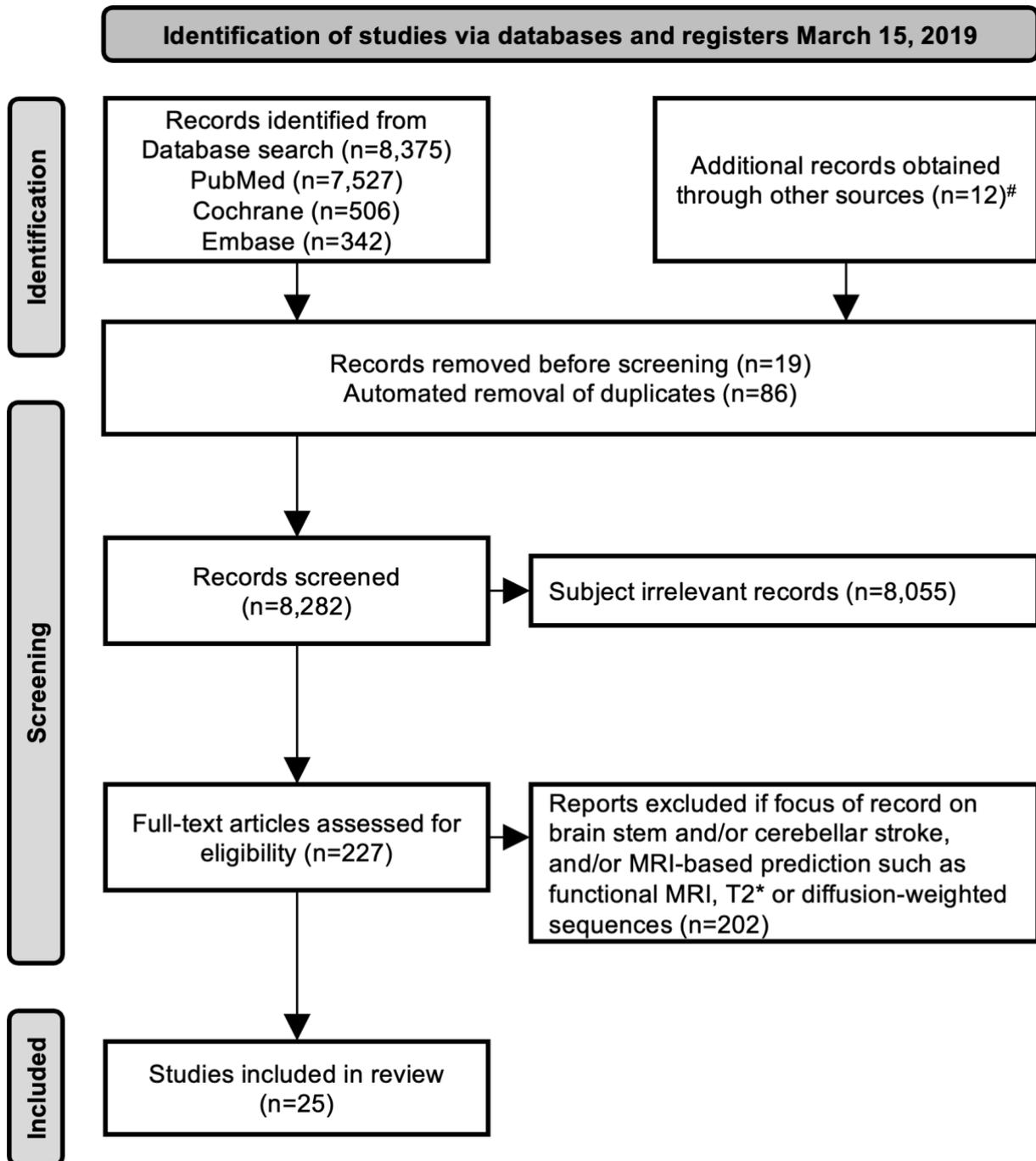
**decompressive:** "decompress"[All Fields] OR "decompressed"[All Fields] OR "decompresses"[All Fields] OR "decompressing"[All Fields] OR "decompression"[MeSH Terms] OR "decompression"[All Fields] OR "decompressions"[All Fields] OR "decompressive"[All Fields]

**hemicraniectomy:** "hemicraniectomies"[All Fields] OR "hemicraniectomy"[All Fields]

**craniotomy:** "craniotomy"[MeSH Terms] OR "craniotomy"[All Fields] OR "craniotomies"[All Fields]

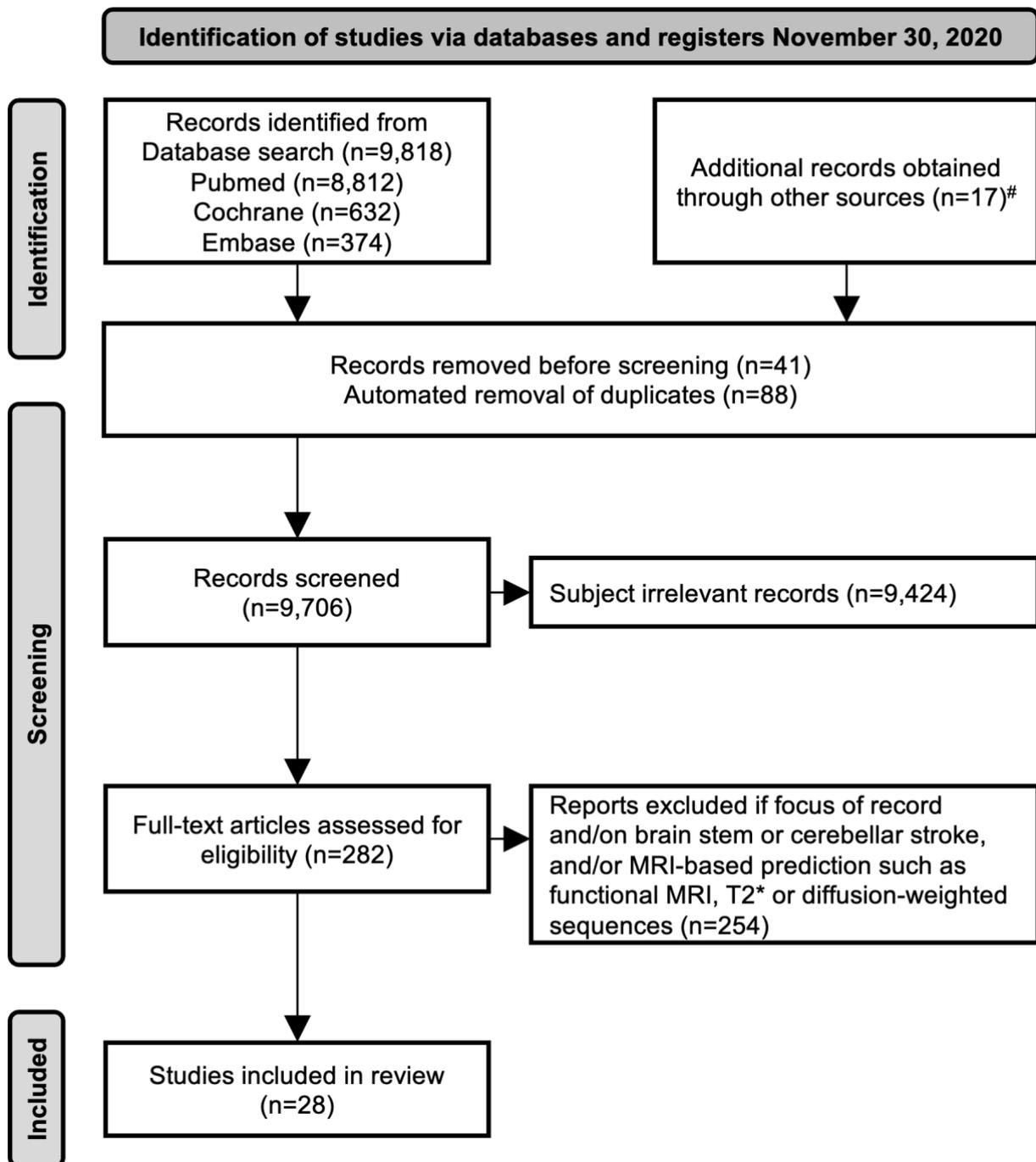
**surgery:** "surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery's"[All Fields] OR "surgerys"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields]

## Abbildungen



**Abbildung 1: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Cochrane und Embase vom 15. März 2019. #12 zusätzliche Studien konnten anhand von Übersichtsartikeln und durch persönliche Kommunikation identifiziert werden.<sup>1-12</sup>**

MRI, Magnetresonanztomographie



**Abbildung 2: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Cochrane und Embase vom 30. November 2020. #17 zusätzliche Studien konnten anhand von Übersichtsartikeln und durch persönliche Kommunikation identifiziert werden.<sup>1-12</sup>**

MRI, Magnetresonanztomographie

## Tabellen

**Tabelle 1: Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien basierend auf der Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Cochrane und Embase, durchgeführt am 15. März 2019**

Studie	Thomalla et al. <sup>13</sup>	Thomalla et al. <sup>14</sup>	Sykora et al. <sup>15</sup>	Kruetzelmann et al. <sup>16</sup>	Parthasarathy et al. <sup>1</sup>	Beck et al. <sup>17</sup>	Sharma et al. <sup>2</sup>	Chen et al. <sup>18</sup>	Flores et al. <sup>19</sup>	Torbey et al. <sup>3</sup>	Chen et al. <sup>4</sup>	Cheripelli et al. <sup>5</sup>	Goto et al. <sup>20</sup>	Kim et al. <sup>21</sup>	Munuera et al. <sup>9</sup>	Van den Wijngaard et al. <sup>6</sup>	Albert et al. <sup>22</sup>	Bhaskar et al. <sup>7</sup>	Jo et al. <sup>23</sup>	Kleine et al. <sup>8</sup>	Thoren et al. <sup>10</sup>	Zhang et al. <sup>11</sup>	Davoli et al. <sup>24</sup>	Kimberly et al. <sup>12</sup>	Kamran et al. <sup>25</sup>	
Publikationsjahr	2003	2010	2012	2013	2013	2014	2014	2015	2015	2015	2016	2016	2016	2016	2016	2016	2017	2017	2017	2017	2017	2017	2018	2018	2019	
Alter								X	X					X												X
Revaskularisation/TICI Status												X							X	X			X	X		
Einbezug des PCA/ACA Stromgebiets																										X
Einbezug der Basalganglien			X																							
Einbezug des Temporallappens																										X
Septum pelucidum Verschiebung																										X
Infarktvolumen	X	X		X		X			X		X		X				X									X
Innere Hirnvenen-Asymmetrie					X		X								X	X		X					X			
ASPECTS Score																			X				X			
Dichtes Arterienzeichen																					X					
Kollateralen-Score																			X							
Atemwegsmanagement										X																
Analgesie										X																
Glukose										X												X		X		X
Hämoglobin										X																
Antikoagulation										X																
Baroreflex Sensitivität			X																							
Blutdruckmanagement										X													X			
Temperatur										X																
Osmotherapie										X																
NIHSS																			X		X					
GCS Score													X								X					

ACA, A. cerebri anterior; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Signs; GCS, Glasgow Coma Skala; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Skala; PCA, A. cerebri posterior; TICI, Thrombolysis In Cerebral Infarction

**Tabelle 2: Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien basierend auf der Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Cochrane und Embase, durchgeführt am 30. November 2020**

Studie	Thomalla et al. <sup>13</sup>	Thomalla et al. <sup>14</sup>	Sykora et al. <sup>15</sup>	Kruetzelmann et al. <sup>16</sup>	Parthasarathy et al. <sup>1</sup>	Beck et al. <sup>17</sup>	Sharma et al. <sup>2</sup>	Chen et al. <sup>18</sup>	Flores et al. <sup>19</sup>	Torbey et al. <sup>3</sup>	Chen et al. <sup>4</sup>	Cheripelli et al. <sup>5</sup>	Goto et al. <sup>20</sup>	Kim et al. <sup>21</sup>	Munuera et al. <sup>9</sup>	Van den Wijngaard et al. <sup>6</sup>	Albert et al. <sup>22</sup>	Bhaskar et al. <sup>7</sup>	Jo et al. <sup>23</sup>	Kleine et al. <sup>8</sup>	Thoren et al. <sup>10</sup>	Zhang et al. <sup>11</sup>	Davoli et al. <sup>24</sup>	Kimberly et al. <sup>12</sup>	Kamran et al. <sup>25</sup>	Liebeskind et al. <sup>26</sup>	Woo et al. <sup>27</sup>	Foroushani et al. <sup>28</sup>		
Publikationsjahr	2003	2010	2012	2013	2013	2014	2014	2015	2015	2015	2016	2016	2016	2016	2016	2016	2017	2017	2017	2017	2017	2017	2018	2018	2019	2019	2020	2020		
Alter								X	X					X																
Revaskularisation/TICI Status												X							X	X			X	X						
Einbezug des PCA/ACA Stromgebiets																									X					
Einbezug der Basalganglien			X																							X				
Einbezug des Temporallappens																										X				
Septum pelucidum Verschiebung																										X				
Infarkt volumen	X	X		X		X			X		X		X				X								X					
Innere Hirnvenen-Asymmetrie					X		X								X	X		X				X								
ASPECTS Score																			X				X							
Dichtes Arterienzeichen																					X									
Kollateralen-Score																			X											
Atemwegsmanagement										X																				
Analgesie										X																				
Glukose										X												X								
Hämoglobin										X													X			X				
Antikoagulation										X																				
Baroreflex Sensitivität			X																											
Blutdruckmanagement										X													X							
Temperatur										X																				
Osmotherapie										X																				
NIHSS																			X		X									X
Blutbiomarker																										X	X			
CSF-Volumen-Ratio																														X
GCS score													X								X									

ACA, A. cerebri anterior; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Signs; CSF, Liquor cerebrospinalis; GCS, Glasgow Coma Skala; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Skala; PCA, A. cerebri posterior; TICI, Thrombolysis In Cerebral Infarction

## Referenzen

1. Parthasarathy R, Kate M, Rempel JL, et al. Prognostic evaluation based on cortical vein score difference in stroke. *Stroke* 2013; 44: 2748-2754. 20130725. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001231.
2. Sharma VK, Yeo LL, Teoh HL, et al. Internal cerebral vein asymmetry on follow-up brain computed tomography after intravenous thrombolysis in acute anterior circulation ischemic stroke is associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: e39-45. 20131008. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.007.
3. Torbey MT, Bosel J, Rhoney DH, et al. Evidence-based guidelines for the management of large hemispheric infarction : a statement for health care professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine. *Neurocrit Care* 2015; 22: 146-164. DOI: 10.1007/s12028-014-0085-6.
4. Chen Y, Dhar R, Heitsch L, et al. Automated quantification of cerebral edema following hemispheric infarction: Application of a machine-learning algorithm to evaluate CSF shifts on serial head CTs. *Neuroimage Clin* 2016; 12: 673-680. 20160926. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.09.018.
5. Cheripelli BK, Huang X, Maclsaac R, et al. Interaction of Recanalization, Intracerebral Hemorrhage, and Cerebral Edema After Intravenous Thrombolysis. *Stroke* 2016; 47: 1761-1767. 20160614. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013142.
6. van den Wijngaard IR, Wermer MJ, Boiten J, et al. Cortical Venous Filling on Dynamic Computed Tomographic Angiography: A Novel Predictor of Clinical Outcome in Patients With Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke* 2016; 47: 762-767. 20160126. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012279.
7. Bhaskar S, Bivard A, Parsons M, et al. Delay of late-venous phase cortical vein filling in acute ischemic stroke patients: Associations with collateral status. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 671-682. 20160720. DOI: 10.1177/0271678X16637611.
8. Kleine JF, Kaesmacher M, Wiestler B, et al. Tissue-Selective Salvage of the White Matter by Successful Endovascular Stroke Therapy. *Stroke* 2017; 48: 2776-2783. 20170830. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017903.
9. Munuera J, Blasco G, Hernandez-Perez M, et al. Venous imaging-based biomarkers in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 62-69. 20161102. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314814.
10. Thoren M, Azevedo E, Dawson J, et al. Predictors for Cerebral Edema in Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis. *Stroke* 2017; 48: 2464-2471. 20170803. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018223.
11. Zhang S, Lai Y, Ding X, et al. Absent Filling of Ipsilateral Superficial Middle Cerebral Vein Is Associated With Poor Outcome After Reperfusion Therapy. *Stroke* 2017; 48: 907-914. 20170306. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016174.
12. Kimberly WT, Dutra BG, Boers AMM, et al. Association of Reperfusion With Brain Edema in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Secondary Analysis of the MR CLEAN Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 453-461. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.5162.
13. Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003; 34: 1892-1899. 20030710. DOI: 10.1161/01.STR.0000081985.44625.B6.

14. Thomalla G, Hartmann F, Juettler E, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study. *Ann Neurol* 2010; 68: 435-445. DOI: 10.1002/ana.22125.
15. Sykora M, Steiner T, Rocco A, et al. Baroreflex sensitivity to predict malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke* 2012; 43: 714-719. 20120105. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.632778.
16. Krutzelmann A, Hartmann F, Beck C, et al. Combining magnetic resonance imaging within six-hours of symptom onset with clinical follow-up at 24 h improves prediction of 'malignant' middle cerebral artery infarction. *Int J Stroke* 2014; 9: 210-214. 20130709. DOI: 10.1111/ijvs.12060.
17. Beck C, Krutzelmann A, Forkert ND, et al. A simple brain atrophy measure improves the prediction of malignant middle cerebral artery infarction by acute DWI lesion volume. *J Neurol* 2014; 261: 1097-1103. 20140401. DOI: 10.1007/s00415-014-7324-9.
18. Chen R, Deng Z and Song Z. The prediction of malignant middle cerebral artery infarction: a predicting approach using random forest. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 958-964. 20150321. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.016.
19. Flores A, Rubiera M, Ribo M, et al. Poor Collateral Circulation Assessed by Multiphase Computed Tomographic Angiography Predicts Malignant Middle Cerebral Artery Evolution After Reperfusion Therapies. *Stroke* 2015; 46: 3149-3153. 20150929. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010608.
20. Goto Y, Kumura E, Watabe T, et al. Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction in Elderly Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 1389-1395. 20160420. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.034.
21. Kim JM, Moon J, Ahn SW, et al. The Etiologies of Early Neurological Deterioration after Thrombolysis and Risk Factors of Ischemia Progression. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 383-388. 20151117. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.010.
22. Albert AF and Kirkman MA. Clinical and Radiological Predictors of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction Development and Outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 2671-2679. 20170720. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.041.
23. Jo K, Bajgur SS, Kim H, et al. A simple prediction score system for malignant brain edema progression in large hemispheric infarction. *PLoS One* 2017; 12: e0171425. 20170208. DOI: 10.1371/journal.pone.0171425.
24. Davoli A, Motta C, Koch G, et al. Pretreatment predictors of malignant evolution in patients with ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2018; 10: 340-344. 20170810. DOI: 10.1136/neurintsurg-2017-013224.
25. Kamran S, Salam A, Akhtar N, et al. Predictors of decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery stroke. *Neurosurg Rev* 2019; 42: 175-181. 20180412. DOI: 10.1007/s10143-018-0974-9.
26. Liebeskind DS, Juttler E, Shapovalov Y, et al. Cerebral Edema Associated With Large Hemispheric Infarction. *Stroke* 2019; 50: 2619-2625. 20190820. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024766.
27. Woo SK, Tsymbalyuk N, Tsymbalyuk O, et al. SUR1-TRPM4 channels, not K(ATP), mediate brain swelling following cerebral ischemia. *Neurosci Lett* 2020; 718: 134729. 20191231. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134729.
28. Foroushani HM, Hamzehloo A, Kumar A, et al. Quantitative Serial CT Imaging-Derived Features Improve Prediction of Malignant Cerebral Edema after Ischemic Stroke. *Neurocrit Care* 2020; 33: 785-792. 20200729. DOI: 10.1007/s12028-020-01056-5.

## **Anhang 10: Delphi-Prozess**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abschlussdokumentation zum Gruppen-Delphi-Verfahren (APICES-Projekt).....</b>	<b>3</b>
<b>Anhang 1 – Systematische Literaturrecherche mit Stichtag 15.03.2019.....</b>	<b>7</b>
<b>Anhang 2 – Fragenkatalog für Workshop 03.04.2019 .....</b>	<b>14</b>
<b>Anhang 3 – Konsentierete Prädiktoren-Liste.....</b>	<b>21</b>
<b>Anhang 4 – Case Report Form Version 1.0 vom 05.06.2019 .....</b>	<b>24</b>

# Abschlussdokumentation zum Gruppen-Delphi-Verfahren (APICES-Projekt)

## Abschlussdokumentation zum Gruppen-Delphi-Verfahren (APICES-Projekt)

### 1. TITEL UND ZUSAMMENFASSUNG:

Bildgebende und klinische Prädiktoren werden zur Risikoabschätzung der Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt beobachtet. Ziel des APICES-Projektes ist die Entwicklung trainierbarer Algorithmen zur automatisierten Risikoabschätzung auf der Grundlage von Bilddaten und klinischen Daten. Als Basis für diese Entwicklung wurden zu Beginn des Projektes im Rahmen eines Gruppen-Delphi-Verfahrens aus einer systematischen Literaturrecherche diejenigen bildgebenden und klinischen Prädiktoren ausgewählt, die mit dem geplanten Datensatz abgebildet werden können und deren Relevanz durch Studien gezeigt wurde.

### 2. EPISTEMOLOGIE:

Klinische Beobachtungen zeigen, dass bildgebend darstellbare und klinisch messbare Faktoren (Prädiktoren) den Verlauf eines Schlaganfalles anzeigen können. Eine Beobachtung dieser Werte im Verlauf ist essenziell, um Therapien frühzeitig zu steuern. Je früher dabei lebensbedrohliche Situationen wie z.B. die Entwicklung eines malignen Hirnödems vorhergesagt werden können, umso früher können gezielte Therapien wie z.B. eine dekompressive Hemikraniektomie durchgeführt werden. Derzeit erfolgt die Beobachtung dieser Prädiktoren durch die ärztliche Auswertung von Verlaufsuntersuchungen. Ziel des multizentrischen APICES-Projekts ist, durch die digital automatisierte Auswertung der Prädiktoren mittels Deep Learning Algorithmen eine frühzeitige Risikoabschätzung zu ermöglichen.

### 3. FORMALER KONTEXT:

Die Kerngruppe des Forschungsteams des APICES-Projekts besteht aus Experten für die Entwicklung trainierbarer Algorithmen und einer Neuroradiologin (Fraunhofer MEVIS) und zwei Neurologen (Universitätsklinikum Tübingen, UKT). Die für die Lieferung von Studiendaten beteiligten Zentren (Charité Universitätsmedizin Berlin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinikum Heidelberg, Ludwigs-Maximilians-Universität München und

UKT) waren zu einem Workshop am 03.04.2019 am Fraunhofer MEVIS nach Bremen eingeladen. Die Zentren sollten durch neuroradiologische und neurologische Fachärzte vertreten werden; neben UKT waren vor Ort vertreten Charité Universitätsmedizin Berlin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Ludwigs-Maximilians-Universität München. Diese bildeten das Expertenteam, welches im Rahmen des Delphi-Verfahrens die bildgebenden und klinischen Prädiktoren für die Durchführung des APICES-Projekts diskutierte und selektierte.

4. WISSENSBASIS:

Um den aktuellen Forschungsstand optimal abzubilden, wurde von den ärztlichen Kerngruppenmitgliedern eine systematische Literaturrecherche (PubMed, Cochrane und Embase Datenbanken; Stichtag 15.03.2019) zur Selektion relevanter bildgebender und klinischer Prädiktoren durchgeführt (siehe Anhang 1). Aus dieser Literaturrecherche wurde ein Fragenkatalog (siehe Anhang 2) entwickelt, der im Workshop mit den Fachexperten der beteiligten Zentren diskutiert wurde.

5. WISSEN UND WISSENSINTEGRATION:

Die Expert:innen in diesem Delphi-Verfahren waren aufgrund ihrer Fachspezifikation **Neuroradiologie** und **Neurologie** mit den aktuellen Wissensbeständen vertraut und verfügten über mindestens 5 Jahre Erfahrung in der Schlaganfalldiagnostik und -therapie.

6. DELPHI-VARIANTE UND ROLLE IM FORSCHUNGSPROZESS:

Die Evaluation erfolgte in der Variante eines Gruppen-Delphi-Prozesses. Die Selektion relevanter Prädiktoren ist eine klar umrissene multidisziplinäre Aufgabenstellung, deren Beantwortung Sachkenntnis benötigt. Die Abdeckung der gesamten Spannbreite an Meinungen und Positionen der Expert:innen konnte im Rahmen des Workshops gewährleistet werden. In diesem Setting war ein persönlicher Austausch zwischen den Expert:innen möglich, Gründe für Dissens konnten ohne Zeitaufwand im Rahmen des Treffens geklärt werden.

7. ERHEBUNGSINSTRUMENT:

Die ärztlichen Kerngruppenmitglieder erstellten basierend auf einer systematischen Literaturrecherche (siehe 4.) einen tabellarischen Fragenkatalog

bildgebender und klinischer relevanter Prädiktoren. Im Rahmen des Workshops wurde dieser den anderen neuroradiologischen und neurologischen Fachexperten vorgestellt und diskutiert (siehe Anhang 2).

8. DELPHI-RUNDEN:

Nach Diskussion im Workshop hinsichtlich Relevanz der identifizierten Prädiktoren hinsichtlich der Zielpopulation (d.h. Patienten mit (sub-)totalem Mediainfarkt) und Outcome (Infarktschwellung und dekompressive Hemikraniektomie) sowie deren Verfügbarkeit und – im Falle bildgebender Parameter– Bewertbarkeit für den Datensatz (Feasibility) wurden diejenigen Prädiktoren definiert, die im Rahmen des APICES-Projektes Berücksichtigung finden sollten (siehe konsentierete Prädiktoren-Liste in Anhang 3).

9. FEEDBACK:

Die im Rahmen des Workshops konsentierete Auswahl an Prädiktoren wurde vor Beginn der Datenakquise den beteiligten Zentren in Papierform (Case Report Form (CRF) Version 1.0 vom 05.06.2019; siehe Anhang 4) vorgelegt und als electronic Case Report Form zur Verfügung gestellt.

10. ANALYSE:

Die Konsensfindung zur Auswahl der Prädiktoren, welche der Prädiktion der malignen Hirnschwellung bei (sub-)totalem Mediainfarkt im Rahmen des APICES-Projektes dienen sollten, erfolgte im offenen Dialog zwischen den Expert:innen im Rahmen des Workshops am 03.04.2019 am Fraunhofer MEVIS in Bremen.

11. ERGEBNIS:

Anhang 1: Ergebnis der zugrundeliegenden systematischen Literaturrecherche

Anhang 2: Fragenkatalog zu den Prädiktoren für den Gruppen-Delphi-Prozess

Anhang 3: Konsentierete Prädiktoren-Liste

Anhang 4: Case Report Form Version 1.0 vom 05.06.2019

12. QUALITÄT DER DATEN UND DER INTERPRETATION:

Die Evaluation bildgebender und klinischer Prädiktoren ist Basis der Schlaganfalldiagnostik und -therapie und jedem beteiligten Expert:innen vertraut. Die im Rahmen des Gruppen-Delphi-Prozesses erfolgte Festlegung derjenigen

Prädiktoren, die für die Entwicklung der Algorithmen herangezogen werden sollen, basierte im Wesentlichen auf der Grundlage der zu erwarteten Verfügbarkeit der Prädiktoren in Berichten/Patienteninformationssystemen an den besteuernden Zentren (Feasibility) für den geplanten retrospektiven Datensatz.

13. DISKUSSION UND LIMITIERUNGEN DER ERGEBNISSE:

Heterogenität der Daten ist eine Limitation retrospektiver Datenerfassung. Da die Inzidenz der im Rahmen dieses Projektes bearbeitete Pathologie (maligner Mediainfarkt) jedoch gering ist, erschien uns eine prospektive Datensammlung im Rahmen der Studiendauer nicht möglich.

14. DISSEMINATION:

Die Ergebnisse der Delphi-Befragung bilden die Grundlage für die Durchführung des APICES-Projekts zur Entwicklung von trainierbaren Algorithmen, die auf Basis von computertomographischen Bilddaten und klinischen Daten eine automatisierten Risikoabschätzung Entwicklung eines malignen Hirnödems nach Mediainfarkt ermöglichen. Es ist geplant die Projektergebnisse hochrangig in Fachjournalen mit medizinischem wie technischem Fokus zu publizieren.

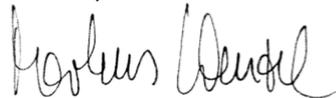
**Tübingen, 05. Juni 2019**



Projektleitung  
Dr. med. Sven Poli

Zentrum für Neurologie,  
Schwerpunkt neurovaskuläre  
Erkrankungen,  
Universitätsklinikum Tübingen

**Bremen, 05. Juni 2019**



Projektleitung MEVIS  
Dr.-Ing. Markus Wenzel

Fraunhofer Institute for Digital  
Medicine MEVIS

# Anhang 1 – Systematische Literaturrecherche mit Stichtag 15.03.2019

## Anhang 1 zur Abschlussdokumentation zum Gruppen-Delphi-Verfahren (APICES-Projekt)

### 1. Search Terms

(predict OR predictor OR prediction) AND (((malignant OR large OR "space-occupying" OR evolution OR progression) AND (brain OR cerebral OR "middle cerebral artery territory" OR "middle cerebral artery" OR "middle cerebral" OR "MCA territory" OR MCA OR hemispheric) AND (stroke OR "ischemic stroke" OR ischemia OR infarct OR infarction OR edema OR herniation OR swelling OR "mass effect")) OR (MMI OR LHI) OR (decompressive AND (hemicraniectomy OR craniotomy OR surgery)) OR "midline shift")

### 2. Medical Subject Headings (MeSH) Terms

("predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields] OR ("predictor"[All Fields] OR "predictors"[All Fields]) OR ("predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields])) AND (((("malign"[All Fields] OR "malignance"[All Fields] OR "malignances"[All Fields] OR "malignant"[All Fields] OR "malignants"[All Fields] OR "malignities"[All Fields] OR "malignity"[All Fields] OR "malignization"[All Fields] OR "malignized"[All Fields] OR "maligns"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancies"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields] OR ("large"[All Fields] OR "largely"[All Fields] OR "larges"[All Fields]) OR "space-occupying"[All Fields] OR ("biological evolution"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND

"evolution"[All Fields]) OR "biological evolution"[All Fields] OR "evolution"[All Fields] OR "evolution s"[All Fields] OR "evolutional"[All Fields] OR "evolutions"[All Fields] OR "evolutive"[All Fields] OR "evolutive"[All Fields] OR ("disease progression"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "progression"[All Fields]) OR "disease progression"[All Fields] OR "progression"[All Fields] OR "progress"[All Fields] OR "progressed"[All Fields] OR "progresses"[All Fields] OR "progressing"[All Fields] OR "progressions"[All Fields] OR "progressive"[All Fields] OR "progressively"[All Fields] OR "progressives"[All Fields])) AND ("brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields] OR "brains"[All Fields] OR "brain s"[All Fields] OR ("cerebrally"[All Fields] OR "cerebrum"[MeSH Terms] OR "cerebrum"[All Fields] OR "cerebral"[All Fields] OR "brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields]) OR "middle cerebral artery territory"[All Fields] OR "middle cerebral artery"[All Fields] OR "middle cerebral"[All Fields] OR "MCA territory"[All Fields] OR ("mind cult act"[Journal] OR "math comput appl"[Journal] OR "mca"[All Fields]) OR ("hemispherical"[All Fields] OR "hemisphere"[All Fields] OR "hemisphere s"[All Fields] OR "hemispheres"[All Fields] OR "hemispheric"[All Fields] OR "hemisphericity"[All Fields])) AND ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "strokes"[All Fields] OR "stroke s"[All Fields] OR "ischemic stroke"[All Fields] OR ("ischaemia"[All Fields] OR "ischemia"[MeSH Terms] OR "ischemia"[All Fields] OR "ischaemias"[All Fields] OR "ischemias"[All Fields]) OR ("infarctation"[All Fields] OR "infarcted"[All Fields] OR "infarctic"[All Fields] OR "infarcting"[All Fields] OR "infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields] OR "infarct"[All Fields] OR "infarctions"[All Fields] OR "infarcts"[All Fields] OR "infarctive"[All Fields]) OR ("infarctation"[All Fields] OR "infarcted"[All Fields] OR "infarctic"[All Fields] OR "infarcting"[All Fields] OR "infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields] OR "infarct"[All Fields] OR "infarctions"[All Fields] OR "infarcts"[All Fields] OR "infarctive"[All Fields]) OR ("edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields] OR "edemas"[All Fields] OR "oedemas"[All Fields] OR "oedema"[All Fields]) OR ("hernia"[MeSH Terms] OR "hernia"[All Fields] OR "herniation"[All Fields] OR "herniations"[All Fields] OR "herniate"[All Fields] OR "herniated"[All Fields] OR "herniates"[All Fields] OR "herniating"[All Fields]) OR ("edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields] OR "swelling"[All Fields] OR "swell"[All Fields] OR "swelled"[All Fields] OR "swellings"[All Fields] OR "swells"[All Fields]) OR "mass effect"[All Fields])) OR ("MMI"[All Fields] OR "LHI"[All Fields]) OR (("decompress"[All Fields] OR "decompressed"[All Fields]

OR "decompresses"[All Fields] OR "decompressing"[All Fields] OR "decompression"[MeSH Terms] OR "decompression"[All Fields] OR "decompressions"[All Fields] OR "decompressive"[All Fields]) AND ("hemicraniectomies"[All Fields] OR "hemicraniectomy"[All Fields] OR ("craniotomy"[MeSH Terms] OR "craniotomy"[All Fields] OR "craniotomies"[All Fields]) OR ("surgery"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgerys"[All Fields] OR "surgerys"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields])) OR "midline shift"[All Fields])

### 3. Translations of Search Terms

predict: "predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields]

predictor: "predictor"[All Fields] OR "predictors"[All Fields]

prediction: "predict"[All Fields] OR "predictabilities"[All Fields] OR "predictability"[All Fields] OR "predictable"[All Fields] OR "predictably"[All Fields] OR "predicted"[All Fields] OR "predicting"[All Fields] OR "prediction"[All Fields] OR "predictions"[All Fields] OR "predictive"[All Fields] OR "predictively"[All Fields] OR "predictiveness"[All Fields] OR "predictives"[All Fields] OR "predictivities"[All Fields] OR "predictivity"[All Fields] OR "predicts"[All Fields]

malignant: "malign"[All Fields] OR "malignance"[All Fields] OR "malignances"[All Fields] OR "malignant"[All Fields] OR "malignants"[All Fields] OR "malignities"[All Fields] OR "malignity"[All Fields] OR "malignization"[All Fields] OR "malignized"[All Fields] OR "maligns"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancies"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields]

large: "large"[All Fields] OR "largely"[All Fields] OR "larges"[All Fields]

evolution: "biological evolution"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "evolution"[All Fields]) OR "biological evolution"[All Fields] OR "evolution"[All Fields] OR "evolution's"[All Fields] OR "evolutional"[All Fields] OR "evolutions"[All Fields] OR "evolutive"[All Fields] OR "evolutivity"[All Fields]

progression: "disease progression"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "progression"[All Fields]) OR "disease progression"[All Fields] OR "progression"[All Fields] OR "progress"[All Fields] OR "progressed"[All Fields] OR "progresses"[All Fields] OR "progressing"[All Fields] OR "progressions"[All Fields] OR "progressive"[All Fields] OR "progressively"[All Fields] OR "progressives"[All Fields]

brain: "brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields] OR "brains"[All Fields] OR "brain's"[All Fields]

cerebral: "cerebrally"[All Fields] OR "cerebrum"[MeSH Terms] OR "cerebrum"[All Fields] OR "cerebral"[All Fields] OR "brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields]

MCA: "Mind Cult Act"[Journal: \_\_jid9890081] OR "Math Comput Appl"[Journal: \_\_jid9918419273606676] OR "mca"[All Fields]

hemispheric: "hemispherical"[All Fields] OR "hemisphere"[All Fields] OR "hemisphere's"[All Fields] OR "hemispheres"[All Fields] OR "hemispheric"[All Fields] OR "hemisphericity"[All Fields]

stroke: "stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "strokes"[All Fields] OR "stroke's"[All Fields]

ischemia: "ischaemia"[All Fields] OR "ischemia"[MeSH Terms] OR "ischemia"[All Fields] OR "ischaemias"[All Fields] OR "ischemias"[All Fields]

infarct: "infarctation"[All Fields] OR "infarcted"[All Fields] OR "infarctic"[All Fields] OR "infarcting"[All Fields] OR "infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields] OR "infarct"[All Fields] OR "infarctions"[All Fields] OR "infarcts"[All Fields] OR "infarctive"[All Fields]

infarction: "infarctation"[All Fields] OR "infarcted"[All Fields] OR "infarctic"[All Fields] OR "infarcting"[All Fields] OR "infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields] OR "infarct"[All Fields] OR "infarctions"[All Fields] OR "infarcts"[All Fields] OR "infarctive"[All Fields]

edema: "edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields] OR "edemas"[All Fields] OR "oedemas"[All Fields] OR "oedema"[All Fields]

herniation: "hernia"[MeSH Terms] OR "hernia"[All Fields] OR "herniation"[All Fields] OR "herniations"[All Fields] OR "herniate"[All Fields] OR "herniated"[All Fields] OR "herniates"[All Fields] OR "herniating"[All Fields]

swelling: "edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields] OR "swelling"[All Fields] OR "swell"[All Fields] OR "swelled"[All Fields] OR "swellings"[All Fields] OR "swells"[All Fields]

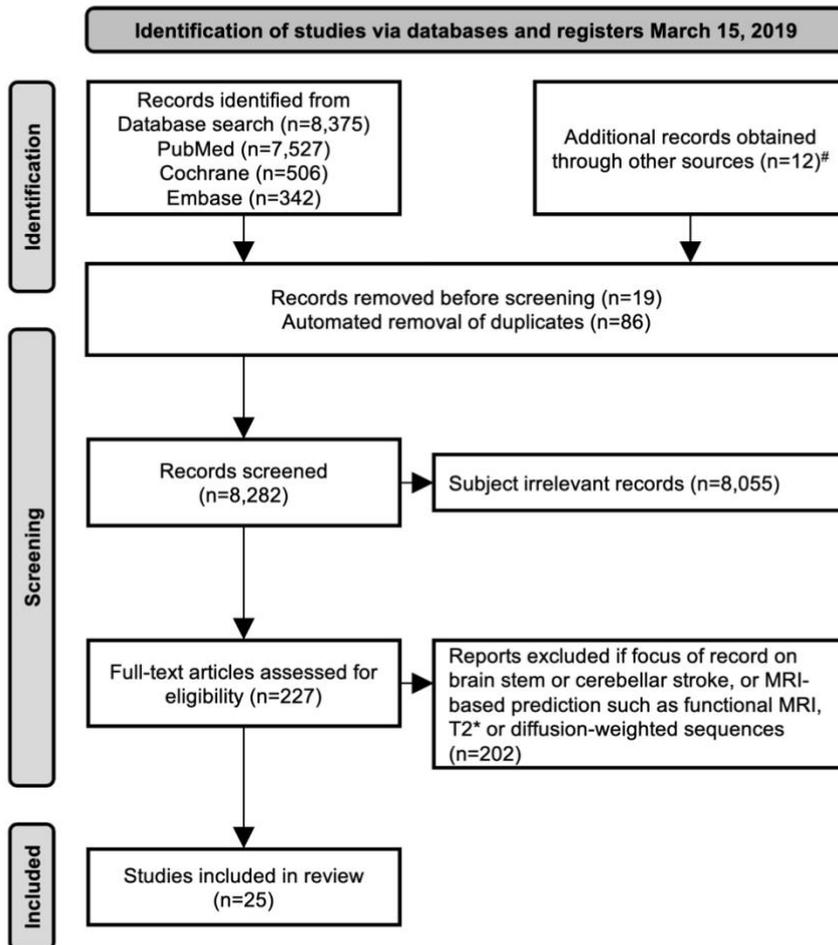
decompressive: "decompress"[All Fields] OR "decompressed"[All Fields] OR "decompresses"[All Fields] OR "decompressing"[All Fields] OR "decompression"[MeSH Terms] OR "decompression"[All Fields] OR "decompressions"[All Fields] OR "decompressive"[All Fields]

hemicraniectomy: "hemicraniectomies"[All Fields] OR "hemicraniectomy"[All Fields]

craniotomy: "craniotomy"[MeSH Terms] OR "craniotomy"[All Fields] OR "craniotomies"[All Fields]

surgery: "surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery's"[All Fields] OR "surgerys"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields]

4. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Flussdiagramm basierend auf der systematischen Literaturrecherche vom 15. März 2019



# Zwölf zusätzliche Studien konnten indirekt in Übersichtsarbeiten und persönliche Kommunikation mit anderen Expert:innen identifiziert werden<sup>1-12</sup>

MRI, Magnetresonanztomographie

5. Identifizierte Studien basierend auf der systematischen Literaturrecherche vom 15. März 2019

DOI	First Author	Year	Age	Revascularization/TICI	PCA/ACA involvement	Basal ganglia involvement	Temporal lobe involvement	Septum pelucidum displacement	Infarct volume	Internal cerebral veins asymmetry	ASPECTS	Dense artery sign	Collateral score	Airway management	Analgesia	Glucose	Hemoglobin	Anticoagulation	Baroreflex sensitivity	Blood pressure management	Temperature	Osmotic therapy	NIHSS	GCS
<a href="https://doi.org/10.1161/01.STR.0000081985.44625.B6">https://doi.org/10.1161/01.STR.0000081985.44625.B6</a>	Thomalia	2003																						
<a href="https://doi.org/10.1002/ana.22125">https://doi.org/10.1002/ana.22125</a>	Thomalia	2010																						
<a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.632778">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.632778</a>	Sykora	2012				X																		
<a href="https://doi.org/10.1111/jis.12060">https://doi.org/10.1111/jis.12060</a>	Kruetzelmann	2013																						
<a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001231">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001231</a>	Parthasarathy	2013																						
<a href="https://doi.org/10.1007/s00415-014-7324-9">https://doi.org/10.1007/s00415-014-7324-9</a>	Beck	2014																						
<a href="https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.007">https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.007</a>	Sharma	2014																						
<a href="https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.016">https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.016</a>	Chen	2015																						
<a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010608">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010608</a>	Flores	2015																						
<a href="https://doi.org/10.1007/s12028-014-0085-6">https://doi.org/10.1007/s12028-014-0085-6</a>	Torbey	2015																						
<a href="https://doi.org/10.1016/j.mcl.2016.09.018">https://doi.org/10.1016/j.mcl.2016.09.018</a>	Chen	2016																						
<a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013142">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013142</a>	Cheripelli	2016																						
<a href="https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.034">https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.034</a>	Goto	2016																						
<a href="https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.010">https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.010</a>	Kim	2016																						
<a href="https://doi.org/10.1136/jmp-2016-314814">https://doi.org/10.1136/jmp-2016-314814</a>	Munuera	2016																						
<a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012279">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012279</a>	Wijngaard	2016																						
<a href="https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.041">https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.041</a>	Albert	2017																						
<a href="https://doi.org/10.1177/0271678X16637611">https://doi.org/10.1177/0271678X16637611</a>	Bhaskar	2017																						
<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171425">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171425</a>	Jo	2017																						
<a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017903">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017903</a>	Kleine	2017																						
<a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018223">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018223</a>	Thoren	2017																						
<a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016174">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016174</a>	Zhang	2017																						
<a href="https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013224">https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013224</a>	Devoli	2018																						
<a href="https://doi.org/10.1001/jama.neuro.2017.5162">https://doi.org/10.1001/jama.neuro.2017.5162</a>	Kimberly	2018																						
<a href="https://doi.org/10.1007/s10143-018-0974-9">https://doi.org/10.1007/s10143-018-0974-9</a>	Kannan	2019																						

ACA, anterior cerebral artery; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Signs; DOI, Digital Object Identifier; GCS, Glasgow Coma Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PCA, posterior cerebral artery; TICI, Thrombolysis In Cerebral Infarction

## Anhang 2 – Fragenkatalog für Workshop 03.04.2019

### Anhang 2 zur Abschlussdokumentation zum Gruppen-Delphi-Verfahren (APICES-Projekt)

1. **Prädiktoren-Liste** entsprechend der systematischen Literaturrecherche vom 15. März 2019

Prädiktor	Publikationen	Quelle
Age	1-4	Clinical
Revascularization/TICI	5-9	Imaging (CTA, DSA)
PCA/ACA involvement	4	Imaging (NCCT, CTA, CTP, DSA)
Basal ganglia involvement	10	Imaging (NCCT, CTA, CTP, DSA)
Temporal lobe involvement	4	Imaging (NCCT, CTP)
Septum pelucidum displacement	4	Imaging (NCCT)
Infarct volume	2, 4, 11-17	Imaging (NCCT)
Internal cerebral veins asymmetry	18-23	Imaging (CTA)
ASPECTS	6, 9, 24	Imaging (NCCT, CTP)
Dense artery sign	24	Imaging (NCCT)
Collateral score	6	Imaging (CTA)
Airway management	25	Clinical
Analgesia	25	Clinical
Glucose	4, 9, 24, 25	Clinical (blood test)
Hemoglobin	25	Clinical (blood test)
Anticoagulation	25	Clinical
Baroreflex sensitivity	10	Clinical
Blood pressure management	25	Clinical
Temperature	25	Clinical
Osmotic therapy	25	Clinical

NIHSS	6, 24	Clinical
GCS	16, 24	Clinical

ACA, anterior cerebral artery; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Signs; CTA, computed tomography angiography; CTP, computed tomography perfusion; DSA, digital subtraction angiography; GCS, Glasgow Coma Scale; NCCT, non-contrast computed tomography; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PCA, posterior cerebra artery; TICI, Thrombolysis In Cerebral Infarction

## 2. Fragenkatalog zur Prädiktoren-Liste

Beurteilung der identifizierten Prädiktoren hinsichtlich Relevanz entsprechend Population (Patienten mit sub-totalem Mediainfarkt) und Outcome (Infarktschwellung sowie dekompressive Hemikraniektomie) sowie Verfügbarkeit. Zu erwartende Verfügbarkeit der bildgebenden und klinischen Daten in der medizinischen Dokumentation zu Bildgebungen bzw. klinischen Parametern aus jeweiligen Radiologischen bzw. Patienteninformationssystemen sowie bei bildgebenden Parametern zusätzlich die Praktikabilität einer Bewertung vorhandenen Bildmaterials (Feasibility). Die Beurteilung jeweils in den drei Kategorien hoch, mittel oder gering.

<b>Prädiktor</b>	<b>Relevanz bzgl. Population und Outcome</b>	<b>Verfügbarkeit bzw. Beurteilbarkeit der Daten</b>
Age	Population: Outcome:	Availability:
Revascularization/TICI	Population: Outcome:	Availability: Assessability:
PCA/ACA involvement	Population: Outcome:	Availability: Assessability:
Basal ganglia involvement	Population: Outcome:	Availability: Assessability:
Temporal lobe involvement	Population: Outcome:	Availability: Assessability:
Septum pelucidum displacement	Population: Outcome:	Availability: Assessability:
Infarct volume	Population: Outcome:	Availability: Assessability:
Internal cerebral veins asymmetry	Population: Outcome:	Availability: Assessability:
ASPECTS	Population: Outcome:	Availability: Assessability:
Dense artery sign	Population: Outcome:	Availability: Assessability:

Collateral score	Population: Outcome:	Availability: Assessability:
Airway management	Population: Outcome:	Availability:
Analgesia	Population: Outcome:	Availability:
Glucose	Population: Outcome:	Availability:
Hemoglobin	Population: Outcome:	Availability:
Anticoagulation	Population: Outcome:	Availability:
Baroreflex sensitivity	Population: Outcome:	Availability:
Blood pressure management	Population: Outcome:	Availability:
Temperature	Population: Outcome:	Availability:
Osmotic therapy	Population: Outcome:	Availability:
NIHSS	Population: Outcome:	Availability:
GCS	Population: Outcome:	Availability:

ACA, anterior cerebral artery; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Signs; Bzgl., bezüglich; CTA, computed tomography angiography; CTP, computed tomography perfusion; DSA, digital subtraction angiography; GCS, Glasgow Coma Scale; NCCT, non-contrast computed tomography; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PCA, posterior cerebra artery; TICI, Thrombolysis In Cerebral Infarction

### 3. Referenzen

1. Chen R, Deng Z and Song Z. The prediction of malignant middle cerebral artery infarction: a predicting approach using random forest. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 958-964. 20150321. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.016.
2. Flores A, Rubiera M, Ribo M, et al. Poor Collateral Circulation Assessed by Multiphase Computed Tomographic Angiography Predicts Malignant Middle Cerebral Artery Evolution After Reperfusion Therapies. *Stroke* 2015; 46: 3149-3153. 20150929. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010608.
3. Kim JM, Moon J, Ahn SW, et al. The Etiologies of Early Neurological Deterioration after Thrombolysis and Risk Factors of Ischemia Progression. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 383-388. 20151117. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.010.
4. Kamran S, Salam A, Akhtar N, et al. Predictors of decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery stroke. *Neurosurg Rev* 2019; 42: 175-181. 20180412. DOI: 10.1007/s10143-018-0974-9.
5. Cheripelli BK, Huang X, Maclsaac R, et al. Interaction of Recanalization, Intracerebral Hemorrhage, and Cerebral Edema After Intravenous Thrombolysis. *Stroke* 2016; 47: 1761-1767. 20160614. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013142.
6. Jo K, Bajgur SS, Kim H, et al. A simple prediction score system for malignant brain edema progression in large hemispheric infarction. *PLoS One* 2017; 12: e0171425. 20170208. DOI: 10.1371/journal.pone.0171425.
7. Kimberly WT, Dutra BG, Boers AMM, et al. Association of Reperfusion With Brain Edema in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Secondary Analysis of the MR CLEAN Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 453-461. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.5162.
8. Kleine JF, Kaesmacher M, Wiestler B, et al. Tissue-Selective Salvage of the White Matter by Successful Endovascular Stroke Therapy. *Stroke* 2017; 48: 2776-2783. 20170830. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017903.
9. Davoli A, Motta C, Koch G, et al. Pretreatment predictors of malignant evolution in patients with ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2018; 10: 340-344. 20170810. DOI: 10.1136/neurintsurg-2017-013224.

10. Sykora M, Steiner T, Rocco A, et al. Baroreflex sensitivity to predict malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke* 2012; 43: 714-719. 20120105. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.632778.
11. Beck C, Kruetzelmann A, Forkert ND, et al. A simple brain atrophy measure improves the prediction of malignant middle cerebral artery infarction by acute DWI lesion volume. *J Neurol* 2014; 261: 1097-1103. 20140401. DOI: 10.1007/s00415-014-7324-9.
12. Kruetzelmann A, Hartmann F, Beck C, et al. Combining magnetic resonance imaging within six-hours of symptom onset with clinical follow-up at 24 h improves prediction of 'malignant' middle cerebral artery infarction. *Int J Stroke* 2014; 9: 210-214. 20130709. DOI: 10.1111/ij.s.12060.
13. Thomalla G, Hartmann F, Juettler E, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study. *Ann Neurol* 2010; 68: 435-445. DOI: 10.1002/ana.22125.
14. Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003; 34: 1892-1899. 20030710. DOI: 10.1161/01.STR.0000081985.44625.B6.
15. Chen Y, Dhar R, Heitsch L, et al. Automated quantification of cerebral edema following hemispheric infarction: Application of a machine-learning algorithm to evaluate CSF shifts on serial head CTs. *Neuroimage Clin* 2016; 12: 673-680. 20160926. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.09.018.
16. Goto Y, Kumura E, Watabe T, et al. Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction in Elderly Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 1389-1395. 20160420. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.034.
17. Albert AF and Kirkman MA. Clinical and Radiological Predictors of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction Development and Outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 2671-2679. 20170720. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.041.
18. Parthasarathy R, Kate M, Rempel JL, et al. Prognostic evaluation based on cortical vein score difference in stroke. *Stroke* 2013; 44: 2748-2754. 20130725. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001231.
19. Sharma VK, Yeo LL, Teoh HL, et al. Internal cerebral vein asymmetry on follow-up brain computed tomography after intravenous thrombolysis in acute

- anterior circulation ischemic stroke is associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: e39-45. 20131008. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.007.
20. Munuera J, Blasco G, Hernandez-Perez M, et al. Venous imaging-based biomarkers in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 62-69. 20161102. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314814.
21. van den Wijngaard IR, Wermer MJ, Boiten J, et al. Cortical Venous Filling on Dynamic Computed Tomographic Angiography: A Novel Predictor of Clinical Outcome in Patients With Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke* 2016; 47: 762-767. 20160126. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012279.
22. Bhaskar S, Bivard A, Parsons M, et al. Delay of late-venous phase cortical vein filling in acute ischemic stroke patients: Associations with collateral status. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 671-682. 20160720. DOI: 10.1177/0271678X16637611.
23. Zhang S, Lai Y, Ding X, et al. Absent Filling of Ipsilateral Superficial Middle Cerebral Vein Is Associated With Poor Outcome After Reperfusion Therapy. *Stroke* 2017; 48: 907-914. 20170306. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016174.
24. Thoren M, Azevedo E, Dawson J, et al. Predictors for Cerebral Edema in Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis. *Stroke* 2017; 48: 2464-2471. 20170803. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018223.
25. Torbey MT, Bosel J, Rhoney DH, et al. Evidence-based guidelines for the management of large hemispheric infarction : a statement for health care professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine. *Neurocrit Care* 2015; 22: 146-164. DOI: 10.1007/s12028-014-0085-6.

## Anhang 3 – Konsentierete Prädiktoren-Liste

### Anhang 3 zur Abschlussdokumentation zum Gruppen-Delphi-Verfahren (APICES-Projekt)

#### 1. Bewertung und Selektion der Prädiktoren

Prädiktor	Relevanz bzgl. Population und Outcome	Verfügbarkeit bzw. Beurteilbarkeit der Daten	Selektion
Age	Population: hoch Outcome: hoch	Availability: hoch	Ja
Revascularization/TICI	Population: mittel Outcome: mittel	Availability: mittel Assessability: hoch	Ja
PCA/ACA involvement	Population: hoch Outcome: hoch	Availability: mittel Assessability: hoch	Ja
Basal ganglia involvement	Population: hoch Outcome: hoch	Availability: niedrig Assessability: hoch	Ja, aus ASPECTS
Temporal lobe involvement	Population: hoch Outcome: hoch	Availability: niedrig Assessability: hoch	Ja, aus ASPECTS
Septum pelucidum displacement	Population: hoch Outcome: hoch	Availability: niedrig Assessability: mittel	Ja
Infarct volume	Population: hoch Outcome: hoch	Availability: niedrig Assessability: mittel	Ja, automatisch
Internal cerebral veins asymmetry	Population: hoch Outcome: hoch	Availability: niedrig Assessability: niedrig	Nein, da kaum verfügbar und bewertbar
ASPECTS	Population: hoch Outcome: hoch	Availability: mittel Assessability: hoch	Ja

Dense artery sign	Population: niedrig Outcome: niedrig	Availability: niedrig Assessability: hoch	Nein, da kaum verfügbar und von geringer Relevanz
Collateral score	Population: mittel Outcome: mittel	Availability: niedrig Assessability: mittel	Ja
Airway management	Population: mittel Outcome: mittel	Availability: hoch	Ja
Analgesia	Population: mittel Outcome: niedrig	Availability: mittel	Ja
Glucose	Population: mittel Outcome: mittel	Availability: hoch	Ja
Hemoglobin	Population: mittel Outcome: mittel	Availability: hoch	Ja
Anticoagulation	Population: mittel Outcome: niedrig	Availability: hoch	Ja
Baroreflex sensitivity	Population: mittel Outcome: mittel	Availability: niedrig	Nein, da kaum verfügbar und von geringer Relevanz
Blood pressure management	Population: mittel Outcome: hoch	Availability: mittel	Ja
Temperature	Population: mittel Outcome: mittel	Availability: mittel	Ja
Osmotic therapy	Population: mittel Outcome: mittel	Availability: hoch	Ja
NIHSS	Population: hoch Outcome: hoch	Availability: hoch	Ja
GCS	Population: hoch Outcome: hoch	Availability: hoch	Ja

ACA, anterior cerebral artery; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Signs; Bzgl., bezüglich; CTA, computed tomography angiography; CTP, computed tomography perfusion; DSA, digital subtraction angiography; GCS, Glasgow Coma Scale; NCCT, non-contrast computed tomography; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PCA, posterior cerebral artery; TICI, Thrombolysis In Cerebral Infarction

**Anhang 4 – Case Report Form Version 1.0 vom 05.06.2019**

## Case Report File

multiple selection possible

single selection

	First Level	Second Level	Third Level	4 <sup>th</sup> Level
--	-------------	--------------	-------------	-----------------------

Basic Data		
Identification Number:	__ - ____ (study center – patient ID)	
Age:	____ years	
Sex:	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female <input type="radio"/> Third	
Symptom onset known:  <i>Automated check of inclusion time window of 24 hours between symptom onset or last seen well and first available CTA (1<sup>st</sup> CTA)</i>	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	<p>→ if yes: Symptom onset: __ / __ / ____ (dd / mm/ yyyy) at __ : __ (hh : mm) (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)</p> <p>→ if no: Last seen well (required): __ / __ / ____ (dd / mm/ yyyy) at __ : __ (hh : mm) (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)</p> <p>Time of recognition: __ / __ / ____ (dd / mm/ yyyy) at __ : __ (hh : mm) or O unknown (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)</p>
Primary admission at:	<input type="radio"/> study center <input type="radio"/> referring (peripheral) hospital	

Admission at study center (emergency room)		
Admission at study center:	__ / __ / ____ (dd / mm/ yyyy) at __ : __ (hh : mm) (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)	
Admission weekday:	<input type="radio"/> Monday <input type="radio"/> Tuesday <input type="radio"/> Wednesday <input type="radio"/> Thursday <input type="radio"/> Friday <input type="radio"/> Saturday <input type="radio"/> Sunday	
Total NIHSS score on admission:	__ points (0 to 41)	
Intubated on admission:	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Level of consciousness (NIHSS item 1a) on admission:	__ points (0 to 3)	
Aphasia (NIHSS item 9) on admission:	__ points (0 to 3)	
<a href="#">Automated evaluation of dominant hemisphere</a>		
Pathological Mydriasis on admission:	<input type="radio"/> ipsilateral to ischemic hemisphere <input type="radio"/> contralateral to ischemic hemisphere <input type="radio"/> both sides <input type="radio"/> no	
mRS on admission:	<input type="radio"/> 0 no symptoms <input type="radio"/> 1 non-disabling symptoms <input type="radio"/> 2 mild disability <input type="radio"/> 3 able to walk <input type="radio"/> 4 wheel chair	

	<input type="radio"/> 5 bedridden	
Body temperature on admission:	__ , _ °C	
Systolic / diastolic blood pressure on admission:	___ / ___ mmHg	
Glucose on admission:	___ mg/dL	
Hemoglobin on admission:	__ , _ g/dL	
<b>Comorbidity</b>		
Arterial hypertension:	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Coronary artery disease or prior myocardial infarction:	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Diabetes:	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Dyslipidemia:	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Atrial fibrillation:	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Smoking:	<input type="radio"/> non smoker <input type="radio"/> previous smoker (> 1 year) <input type="radio"/> current smoker (< 1 year) <input type="radio"/> unknown	
Alcohol abuse:	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no <input type="radio"/> unknown	
Drug abuse:	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no <input type="radio"/> unknown	
Living status before admission:	<input type="radio"/> home <input type="radio"/> nursing at home <input type="radio"/> nursing home	

Antiplatelet treatment prior to admission:	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	<input type="checkbox"/> aspirin <input type="checkbox"/> Aggrenox® <input type="checkbox"/> clopidogrel <input type="checkbox"/> prasugrel <input type="checkbox"/> ticagrelor <input type="checkbox"/> other _____ (text)
Anticoagulation prior to admission:	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="radio"/> phenprocoumon <input type="radio"/> warfarin <input type="radio"/> acenocoumarol <input type="radio"/> dabigatran (Pradaxa®) <input type="radio"/> apixaban (Eliquis®) <input type="radio"/> edoxaban (Lixiana®) <input type="radio"/> rivaroxaban (Xarelto®) <input type="checkbox"/> other _____ (text)
Therapeutic parenteral anticoagulation prior to admission:	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="radio"/> low-molecular weight heparins (e.g. enoxaparin) <input type="radio"/> unfractionated heparin <input type="checkbox"/> other _____ (text)
Antidiabetic treatment prior to admission:	<input type="radio"/> no	→ if yes:

	<input type="radio"/> yes	<input type="checkbox"/> Metformin <input type="checkbox"/> Insulin <input type="checkbox"/> glibenclamid (Euglucon®, Normoglucon®, Glucobene®, Dia-Eptal®) <input type="checkbox"/> glibornurid (Gluborid®, Glutril®) <input type="checkbox"/> gliclazid (Diamicron®) <input type="checkbox"/> glipizid (Glibenese®, Minidiab®) <input type="checkbox"/> gliquidon (Glurenorm®) <input type="checkbox"/> glisoxepid (Pro-Diaban®) <input type="checkbox"/> glycodiazin (Redul®) <input type="checkbox"/> glimepiride (Amaryl®) <input type="checkbox"/> rosiglitazon (Avandia®) <input type="checkbox"/> pioglitazon (Actos®) <input type="checkbox"/> other _____ (text)
Statin treatment prior to admission:	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	
Pre-stroke mRS:	<input type="radio"/> 0 no symptoms <input type="radio"/> 1 non-disabling symptoms <input type="radio"/> 2 mild disability <input type="radio"/> 3 able to walk <input type="radio"/> 4 wheel chair <input type="radio"/> 5 bedridden	

<b>First available brain imaging</b>		
<p>First available NCCT:</p> <p>Automated extraction of the information:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Whether first available NCCT was conducted at study center or referring (peripheral) hospital,</li> <li>whether first available NCCT was conducted prior or after thrombolysis,</li> <li>Side of ischemia (can be extracted from later NCCT in case not seeable on first imaging)</li> <li>brain imaging time line incl. time points and imaging modality (i.e. NCCT, CTA, CTP, and DSA)</li> </ul>	<p>__ / __ / ____ (dd / mm/ yyyy) at __ : __ (hh : mm)            (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)</p>	
<p>First available CTA (1<sup>st</sup> CTA) conducted simultaneously with first available NCCT:</p> <p>Automated extraction of the information:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Whether first available CTA was conducted at study center or referring (peripheral) hospital</li> </ul>	<p><input type="radio"/> yes  <input type="radio"/> no</p>	<p>→ if no:            __ / __ / ____ (dd / mm/ yyyy) at __ : __ (hh : mm)            (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)</p>
<p>Side of acute ischemia/infarction</p>	<p><input type="radio"/> left  <input type="radio"/> right</p>	
<p>ASPECTS relevant early signs on NCCT at time of 1<sup>st</sup> CTA?</p>	<p><input type="radio"/> no (ASPECTS = 10)  <input type="radio"/> yes</p>	<p>→ if yes:  <input type="checkbox"/> Insula (I) (1 point)  <input type="checkbox"/> Lentiform nucleus (L) (1 point)  <input type="checkbox"/> Caudate (C) (1 point)  <input type="checkbox"/> Internal Capsule (IC) (1 point)</p>

		<input type="checkbox"/> M1 (frontal operculum) (1 point) <input type="checkbox"/> M2 (anterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M3 (posterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M4 (anterior MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M5 (lateral MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M6 (posterior MCA) (1 point)  Total score (10 minus X points): _ _ points
Further early signs on NCCT at time of 1 <sup>st</sup> CTA?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> ACA territory (A) <input type="checkbox"/> PCA territory (P) in case of fetal PCA
Septum pellucidum displacement at time of 1 <sup>st</sup> CTA	_ _ mm	
Third ventricle displacement at time of 1 <sup>st</sup> CTA	_ _ mm	
Anterior horn width of left ipsilateral lateral ventricle at time of 1 <sup>st</sup> CTA	_ _ mm	
Anterior horn width of contralateral lateral ventricle at time of 1 <sup>st</sup> CTA	_ _ mm	
Collateral Score (CTA-CS) on 1 <sup>st</sup> CTA	<input type="radio"/> 0 – absence of vessels on CTA source images <input type="radio"/> 1 – collateral supply filling > 0% to ≤ 50% of the occluded MCA territory <input type="radio"/> 2 – collateral supply filling > 50% to < 100% of the occluded MCA territory <input type="radio"/> 3 – 100% collateral supply to the occluded MCA territory	
Clot Burden Score (CBS) relevant acute vessel occlusions on 1 <sup>st</sup> CTA	<input type="radio"/> no (CBS = 10) <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> intracranial infraclinoid ICA (1 point) <input type="checkbox"/> supraclinoid ICA (2 points) <input type="checkbox"/> proximal M1 (2 points)

		<input type="checkbox"/> distal M1 (2 points) <input type="checkbox"/> M2 branch one (1 point) <input type="checkbox"/> M2 branch two (1 point) <input type="checkbox"/> A1 (1 point)  Total score (10 minus X points): _ _ points	
Further upstream acute vessel occlusions at time of 1 <sup>st</sup> CTA	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> PCA in case of fetal PCA <input type="checkbox"/> extracranial ICA <input type="checkbox"/> CCA or brachiocephalic trunk	
Upstream > 70% vessel stenosis	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> CCA or brachiocephalic trunk <input type="checkbox"/> extracranial ICA <input type="checkbox"/> intracranial infraclinoid ICA <input type="checkbox"/> supraclinoid ICA <input type="checkbox"/> proximal M1 <input type="checkbox"/> distal M1	
Pre-existing (chronic) vessel occlusion(s)	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> contralateral CCA or brachiocephalic trunk <input type="checkbox"/> contralateral extracranial infraclinoid ICA <input type="checkbox"/> contralateral intracranial infraclinoid ICA <input type="checkbox"/> contralateral supraclinoid ICA <input type="checkbox"/> basilar artery <input type="checkbox"/> vertebral artery	→ if vertebral yes: <input type="radio"/> unilateral except in case of contralateral PICA-ending VA <input type="radio"/> bilateral or unilateral occlusion with contralateral PICA-ending VA
<b>Intervention</b>			
Intravenous thrombolysis (IVT)	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: IVT started on: __ / __ / ____ (dd / mm/ yyyy) at __ : __ : __ (hh : mm) (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)	

		<p>IVT conducted at:  <input type="radio"/> study center  <input type="radio"/> referring (peripheral) hospital</p> <p>Full IVT dose administered?  <input type="radio"/> yes  <input type="radio"/> no (early termination)</p>		
<p>Endovascular treatment (EVT) <u>attempted</u> (incl. intra-arterial thrombolysis and/or mechanical thrombectomy):</p>	<p><input type="radio"/> no  <input type="radio"/> yes</p>	<p>→ if yes:  Groin puncture: __ / __ / ____ (dd / mm/ yyyy) at _ : __ (hh : mm)  <input type="radio"/> unknown (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)</p> <p>EVT attempt conducted at:  <input type="radio"/> study center  <input type="radio"/> referring (peripheral) hospital</p> <p>Type of anesthesia:  <input type="radio"/> general anesthesia  <input type="radio"/> conscious sedation with local anesthesia  <input type="radio"/> beginning with local anesthesia change to general anesthesia</p>	<p>→ if mechanical thrombectomy ± intra-arterial thrombolysis:  <input type="radio"/> thrombus not passed  <input type="radio"/> thrombus passed  <input type="radio"/> unknown</p> <p>→ if Stenting during EVT:  yes  <input type="checkbox"/> extracranial stent  <input type="checkbox"/> intracranial stent</p>	<p>→ if thrombus passed:  First passage: _ / _ / _ (dd / mm/ yyyy) at _ : _ (hh : mm)  <input type="radio"/> unknown (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)</p> <p>Flow restoration:</p>

		<p>Reperfusion therapy during EVT:</p> <p><input type="radio"/> vessel recanalized, no intervention</p> <p><input type="radio"/> intra-arterial thrombolysis without mechanical thrombectomy</p> <p><input type="radio"/> mechanical thrombectomy ± intra-arterial thrombolysis</p> <p>Stenting during EVT:</p> <p><input type="radio"/> no</p> <p><input type="radio"/> yes</p> <p>TICI at end of (digital subtraction) angiography (DSA):</p> <p><input type="radio"/> 0 (no reperfusion)</p> <p><input type="radio"/> 1 (minimal reperfusion)</p> <p><input type="radio"/> 2a (partial filling &lt;50% territory)</p> <p><input type="radio"/> 2b (partial filling ≥50% territory)</p> <p><input type="radio"/> 2c (near complete perfusion except slow flow or few distal cortical emboli)</p> <p><input type="radio"/> 3 (complete perfusion)</p>		<p>__/__/__        ____ (dd / mm / yyyy)        at __ : __        (hh : mm)        (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)</p>
<p><b>First follow-up brain imaging between 12 to 36 hours after 1<sup>st</sup> CTA (named 24-hour FU)</b></p>				

24-hour FU:	___ / ___ / _____ (dd / mm / yyyy) at ___ : ___ (hh : mm) (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)	
Infarct MCA-extension at 24-hour FU:	<input type="radio"/> total <input type="radio"/> subtotal (> 2/3)	
ASPECTS relevant early signs on NCCT?	<input type="radio"/> no (ASPECTS = 10) <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> Insula (I) (1 point) <input type="checkbox"/> Lentiform nucleus (L) (1 point) <input type="checkbox"/> Caudate (C) (1 point) <input type="checkbox"/> Internal Capsule (IC) (1 point) <input type="checkbox"/> M1 (frontal operculum) (1 point) <input type="checkbox"/> M2 (anterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M3 (posterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M4 (anterior MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M5 (lateral MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M6 (posterior MCA) (1 point)  Total score (10 minus X points): __ points
Further early signs on NCCT?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> ACA territory (A) <input type="checkbox"/> PCA territory (P) in case of fetal PCA
Septum pellucidum displacement	__ mm	
Third ventricle displacement	__ mm	
Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle	__ mm	
Anterior horn width of contralateral lateral ventricle	__ mm	

<b>Hemorrhagic transformation within infarcted tissue</b>  (Exclusion criteria are intracerebral hematoma occupying $\geq 30\%$ of the infarcted tissue (PH2) and intracerebral hemorrhage outside the infarcted brain tissue until 24-hour FU)	<input type="radio"/> none <input type="radio"/> HI1 (scattered small petechiae) <input type="radio"/> HI2 (confluent petechiae) <input type="radio"/> PH1 (hematoma within infarcted tissue, occupying < 30%)	
Intracranial-extracerebral hemorrhage outside the infarcted brain tissue  (Exclusion criteria are intracranial-extracerebral hemorrhage with mass effect until 24-hour FU)	<input type="radio"/> none <input type="radio"/> 3b intraventricular hemorrhage without mass effect <input type="radio"/> 3c subarachnoid hemorrhage without mass effect <input type="radio"/> 3d subdural hemorrhage without mass effect	
Total NIHSS score:	__ __ points (0 to 41) <input type="radio"/> not available	
Intubated:	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Level of consciousness (NIHSS item 1a):	__ points (0 to 3) <input type="radio"/> not available	
Aphasia (NIHSS item 9):  Automated evaluation of dominant hemisphere	__ points (0 to 3) <input type="radio"/> not available	
Pathological Mydriasis:	<input type="radio"/> ipsilateral to ischemic hemisphere <input type="radio"/> contralateral to ischemic hemisphere <input type="radio"/> both sides <input type="radio"/> no	
mRS:	<input type="radio"/> 0 no symptoms	

	<input type="radio"/> 1 non-disabling symptoms <input type="radio"/> 2 mild disability <input type="radio"/> 3 able to walk <input type="radio"/> 4 wheel chair <input type="radio"/> 5 bedridden	
Body temperature:	__ , __ °C <input type="radio"/> not available	
Systolic / diastolic blood pressure:	___ / ___ mmHg <input type="radio"/> not available	
Serious adverse events until 24-hour FU	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> symptomatic ICH <input type="checkbox"/> dissection due to EVT <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Urinary tract infection <input type="checkbox"/> Fever <input type="checkbox"/> other: _____ (text)
<b>First follow-up brain imaging after 24-hour FU with a minimum interval of 6 hours in between (named First-after-24h FU)</b>		
Is First-after-24h FU identical to follow-up brain imaging showing maximal infarct swelling (named MAX-FU) or in case of DHC, last CT prior to surgery?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <b>go to MAX-FU</b> → if no: <b>continue First-after-24h FU</b>
First-after-24h FU:	__ / __ / _____ (dd / mm / yyyy) at __ : __ (hh : mm) (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)	
Infarct MCA-extension:	<input type="radio"/> total <input type="radio"/> subtotal (> 2/3)	
ASPECTS relevant early signs on NCCT?	<input type="radio"/> no (ASPECTS = 10) <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> Insula (I) (1 point)

		<input type="checkbox"/> Lentiform nucleus (L) (1 point) <input type="checkbox"/> Caudate (C) (1 point) <input type="checkbox"/> Internal Capsule (IC) (1 point) <input type="checkbox"/> M1 (frontal operculum) (1 point) <input type="checkbox"/> M2 (anterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M3 (posterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M4 (anterior MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M5 (lateral MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M6 (posterior MCA) (1 point)  Total score (10 minus X points): __ points
Further early signs on NCCT?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> <b>yes</b>	→ if yes: <input type="checkbox"/> ACA territory (A) <input type="checkbox"/> PCA territory (P) in case of fetal PCA
Septum pellucidum displacement	__ mm	
Third ventricle displacement	__ mm	
Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle	__ mm	
Anterior horn width of contralateral lateral ventricle	__ mm	
<b>Hemorrhagic transformation within infarcted tissue</b>	<input type="radio"/> none <input type="radio"/> HI1 (scattered small petechiae) <input type="radio"/> HI2 (confluent petechiae) <input type="radio"/> PH1 (hematoma within infarcted tissue, occupying < 30%) <input type="radio"/> PH2 (hematoma within infarcted tissue, occupying ≥ 30%)	

	<input type="radio"/> PHr1 (small to medium parenchymal hematoma remote from infarcted brain tissue) <input type="radio"/> PHr2 (large parenchymal hematoma remote from infarcted brain tissue with significant mass effect)	
Intracranial-extracerebral hemorrhage outside the infarcted brain tissue	<input type="radio"/> none <input type="radio"/> 3b intraventricular hemorrhage <input type="radio"/> 3c subarachnoid hemorrhage <input type="radio"/> 3d subdural hemorrhage	
<b>Follow-up brain imaging showing maximal infarct swelling (named MAX-FU) or in case of DHC, last CT prior to surgery</b>		
MAX-FU:	__ / __ / ____ (dd / mm / yyyy) at __ : __ (hh : mm) (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)	
Infarct MCA-extension:	<input type="radio"/> total <input type="radio"/> subtotal (> 2/3)	
ASPECTS relevant early signs on NCCT?	<input type="radio"/> no (ASPECTS = 10) <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> Insula (I) (1 point) <input type="checkbox"/> Lentiform nucleus (L) (1 point) <input type="checkbox"/> Caudate (C) (1 point) <input type="checkbox"/> Internal Capsule (IC) (1 point) <input type="checkbox"/> M1 (frontal operculum) (1 point) <input type="checkbox"/> M2 (anterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M3 (posterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M4 (anterior MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M5 (lateral MCA) (1 point)

		<input type="checkbox"/> M6 (posterior MCA) (1 point)  Total score (10 minus X points): _ _ points
Further early signs on NCCT?	<input type="radio"/> no <input checked="" type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> ACA territory (A) <input type="checkbox"/> PCA territory (P) in case of fetal PCA
Septum pellucidum displacement	_ _ mm	
Third ventricle displacement	_ _ mm	
Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle	_ _ mm	
Anterior horn width of contralateral lateral ventricle	_ _ mm	
<b>Hemorrhagic transformation within infarcted tissue</b>	<input type="radio"/> none <input type="radio"/> HI1 (scattered small petechiae) <input type="radio"/> HI2 (confluent petechiae) <input type="radio"/> PH1 (hematoma within infarcted tissue, occupying < 30%) <input type="radio"/> PH2 (hematoma within infarcted tissue, occupying ≥ 30%) <input type="radio"/> PHr1 (small to medium parenchymal hematoma remote from infarcted brain tissue) <input type="radio"/> PHr2 (large parenchymal hematoma remote from infarcted brain tissue with significant mass effect)	

Intracranial-extracerebral hemorrhage outside the infarcted brain tissue	<input type="radio"/> none <input type="radio"/> 3b intraventricular hemorrhage <input type="radio"/> 3c subarachnoid hemorrhage <input type="radio"/> 3d subdural hemorrhage	
Total NIHSS score:	__ points (0 to 41) <input type="radio"/> not available	
Intubated:	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Level of consciousness (NIHSS item 1a):	_ points (0 to 3) <input type="radio"/> not available	
Aphasia (NIHSS item 9):  <a href="#">Automated evaluation of dominant hemisphere</a>	_ points (0 to 3) <input type="radio"/> not available	
Pathological Mydriasis:	<input type="radio"/> ipsilateral to ischemic hemisphere <input type="radio"/> contralateral to ischemic hemisphere <input type="radio"/> both sides <input type="radio"/> no	
mRS:	<input type="radio"/> 0 no symptoms <input type="radio"/> 1 non-disabling symptoms <input type="radio"/> 2 mild disability <input type="radio"/> 3 able to walk <input type="radio"/> 4 wheel chair <input type="radio"/> 5 bedridden	
Antiplatelet treatment from admission until MAX-FU	<input type="radio"/> no <input checked="" type="radio"/> yes	<input type="checkbox"/> aspirin <input type="checkbox"/> Aggrenox® <input type="checkbox"/> clopidogrel <input type="checkbox"/> prasugrel

		<input type="checkbox"/> ticagrelor <input type="checkbox"/> tirofiban (Aggrastat®) <input type="checkbox"/> eptifibatide (Integrilin®) <input type="checkbox"/> other _____ (text)	
Body temperature:	____, ____ °C <input type="radio"/> not available		
Systolic / diastolic blood pressure:	____ / ____ mmHg <input type="radio"/> not available		
Serious adverse events until 24-hour FU	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> symptomatic ICH <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Urinary tract infection <input type="checkbox"/> Fever <input type="checkbox"/> other: _____ (text)	
<b>Therapy at MAX-FU</b>			
Osmotic therapy	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> mannitol <input type="checkbox"/> hypertonic saline <input type="checkbox"/> other: _____ (text)	
Catecholamines	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes		
Decompressive hemicraniectomy (DHC)	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: ____ / ____ / _____ (dd / mm / yyyy) at ____ : ____ (hh : mm) (Date and time must be compatible with the anonymized time point of brain imaging)	If no: → reason for decision against surgery: <input type="radio"/> only conservative treatment desired <input type="radio"/> withdrawal of care <input type="radio"/> other: _____ (text)

		<p>Total NIHSS score before DHC: __ __ points (0 to 41)  <input type="radio"/> not available</p> <p>Intubated before DHC  <input type="radio"/> yes  <input type="radio"/> no</p> <p>Level of consciousness (NIHSS item 1a) before DHC: __ points (0 to 3)  <input type="radio"/> not available</p> <p>Pathological Mydriasis before DHC  <input type="radio"/> ipsilateral to ischemic hemisphere  <input type="radio"/> contralateral to ischemic hemisphere  <input type="radio"/> both sides  <input type="radio"/> no</p> <p>Serious adverse events related to DHC:  <input type="radio"/> yes: _____ (text)  <input type="radio"/> no</p> <p>Diameter of DHC: __ __ cm  (measured length on NCCT slice with largest extension of DHC)</p>	
--	--	---	--

<p>Therapy recommendation by local neurologist (rater 1)</p>	<p>→ If decompressive hemicraniectomy was conducted:  <input type="radio"/> DHC was necessary and was conducted early enough  <input type="radio"/> DHC was necessary, but was conducted too late  <input type="radio"/> DHC was not necessary</p> <p>→ If decompressive hemicraniectomy was not conducted:  <input type="radio"/> conservative therapy was adequate  <input type="radio"/> DHC should have been performed</p>	<p>→ if DHC was necessary, but was conducted too late:  <input type="checkbox"/> DHC after secondary brain injury (except herniation)  <input type="checkbox"/> DHC after herniation  <input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p> <p>→ if DHC was not necessary:  <input type="checkbox"/> no critical infarct swelling  <input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p> <p>→ if DHC should have been performed:  <input type="checkbox"/> secondary brain injury (except herniation) occurred  <input type="checkbox"/> herniation occurred  <input type="checkbox"/> death due to herniation occurred  <input type="checkbox"/> (presumed) patient will  <input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p>	<p>→ if DHC after herniation  OR herniation occurred:  <input type="checkbox"/> subfalcine herniation  <input type="checkbox"/> uncal herniation  <input type="checkbox"/> trans-tentorial (central) herniation  <input type="checkbox"/> trans-foraminal herniation</p>
<p>Therapy recommendation by local neuroradiologist (rater 2)</p>	<p>→ If decompressive hemicraniectomy was conducted:  <input type="radio"/> DHC was necessary and was conducted early enough</p>	<p>→ if DHC was necessary, but was conducted too late:  <input type="checkbox"/> DHC after secondary brain injury (except herniation)</p>	<p>→ if DHC after herniation  OR herniation occurred:  <input type="checkbox"/> subfalcine herniation  <input type="checkbox"/> uncal herniation  <input type="checkbox"/> trans-tentorial (central) herniation</p>

	<p><input type="radio"/> DHC was necessary, but was conducted too late</p> <p><input type="radio"/> DHC was not necessary</p> <p>→ If decompressive hemicraniectomy was not conducted:</p> <p><input type="radio"/> conservative therapy was adequate</p> <p><input type="radio"/> DHC should have been performed</p>	<p><input type="checkbox"/> DHC after herniation</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p> <p>→ if DHC was not necessary:</p> <p><input type="checkbox"/> no critical infarct swelling</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p> <p>→ if DHC should have been performed:</p> <p><input type="checkbox"/> secondary brain injury (except herniation) occurred</p> <p><input type="checkbox"/> herniation occurred</p> <p><input type="checkbox"/> death due to herniation occurred</p> <p><input type="checkbox"/> (presumed) patient will</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p>	<p><input type="checkbox"/> trans-foraminal herniation</p>
<p>→ in case of difference between local rater 1 and local rater 2 on first level</p> <p>Consensus recommendation of local rater 1 and local rater 2</p>	<p>→ If decompressive hemicraniectomy was conducted:</p> <p><input type="radio"/> DHC was necessary and was conducted early enough</p> <p><input type="radio"/> DHC was necessary, but was conducted too late</p> <p><input type="radio"/> DHC was not necessary</p> <p>→ If decompressive hemicraniectomy was not conducted:</p>	<p>→ if DHC was necessary, but was conducted too late:</p> <p><input type="checkbox"/> DHC after secondary brain injury (except herniation)</p> <p><input type="checkbox"/> DHC after herniation</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p> <p>→ if DHC was not necessary:</p>	<p>→ if DHC after herniation <b>OR</b> herniation occurred:</p> <p><input type="checkbox"/> subfalcine herniation</p> <p><input type="checkbox"/> uncal herniation</p> <p><input type="checkbox"/> trans-tentorial (central) herniation</p> <p><input type="checkbox"/> trans-foraminal herniation</p>

	<input type="radio"/> conservative therapy was adequate <input type="radio"/> DHC should have been performed	<input type="checkbox"/> no critical infarct swelling <input type="checkbox"/> other: _____ (text)  → if DHC should have been performed: <input type="checkbox"/> secondary brain injury (except herniation) occurred <input type="checkbox"/> herniation occurred <input type="checkbox"/> death due to herniation occurred <input type="checkbox"/> (presumed) patient will <input type="checkbox"/> other: _____ (text)	
<b>Discharge</b>			
Length of stay:	__ __ __ days		
Total NIHSS score:	__ __ points (0 to 41) <input type="radio"/> not available		
Intubated:	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no		
Level of consciousness (NIHSS item 1a):	_ points (0 to 3) <input type="radio"/> not available		
mRS:	<input type="radio"/> 0 no symptoms <input type="radio"/> 1 non-disabling symptoms <input type="radio"/> 2 mild disability <input type="radio"/> 3 able to walk <input type="radio"/> 4 wheel chair <input type="radio"/> 5 bedridden <input type="radio"/> 6 dead		

Transfer:	<input type="radio"/> home <input type="radio"/> neurorehabilitation <input type="radio"/> nursing home <input type="radio"/> hospital	
Stroke etiology:	<input type="radio"/> large-artery atherosclerosis (TOAST 1) <input type="radio"/> cardioembolism (TOAST 2) <input type="radio"/> small-artery occlusion (TOAST 3) <input type="radio"/> other determined etiology (TOAST 4) <input type="radio"/> undetermined etiology (TOAST 5)	→ other determined etiology (TOAST 4): <input type="radio"/> dissection <input type="radio"/> vasculitis <input type="radio"/> thrombophilia <input type="radio"/> other: _____ (text)  → undetermined etiology (TOAST 5): <input type="radio"/> 5a two or more causes identified <input type="radio"/> 5b negative evaluation <input type="radio"/> 5c incomplete evaluation
<b>Follow-up at 3 months (90 ± 15 days)</b>		
Data available?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: mRS at 3 months: <input type="radio"/> 0 no symptoms <input type="radio"/> 1 non-disabling symptoms <input type="radio"/> 2 mild disability <input type="radio"/> 3 able to walk <input type="radio"/> 4 wheel chair <input type="radio"/> 5 bedridden <input type="radio"/> 6 dead  Living status: <input type="radio"/> hospital <input type="radio"/> home <input type="radio"/> semi-residential rehabilitation

		<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> residential rehabilitation</li><li><input type="radio"/> nursing home</li><li><input type="radio"/> nursing at home</li><li><input type="radio"/> dead</li><li><input type="radio"/> unknown</li></ul>
--	--	--

### Case Report File Extension for central brain imaging analysis

multiple selection possible

single selection

	First Level	Second Level	Third Level	4 <sup>th</sup> Level
--	-------------	--------------	-------------	-----------------------

Identification Number:	__ - ____ (study center – patient ID)	
<b>First available brain imaging</b>		
Side of acute ischemia/infarction	<input type="radio"/> left <input type="radio"/> right	
ASPECTS relevant early signs on NCCT at time of 1 <sup>st</sup> CTA?	<input type="radio"/> no (ASPECTS = 10) <input type="radio"/> yes	<p>→ if yes:</p> <input type="checkbox"/> Insula (I) (1 point) <input type="checkbox"/> Lentiform nucleus (L) (1 point) <input type="checkbox"/> Caudate (C) (1 point) <input type="checkbox"/> Internal Capsule (IC) (1 point) <input type="checkbox"/> M1 (frontal operculum) (1 point) <input type="checkbox"/> M2 (anterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M3 (posterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M4 (anterior MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M5 (lateral MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M6 (posterior MCA) (1 point)
		Total score (10 minus X points): __ points
Infarct volume on NCCT at time of 1 <sup>st</sup> CTA	___ mL	
Infarct growth rate 1 (IGR-1)	___, __ mL/h	
<p>Automatically calculated: IGR-1 (stroke onset to NCCT at 1<sup>st</sup> CTA) = Delta infarct volumes with stroke onset volume = 0 / Delta time</p>		

Collateral Score (CTA-CS) on 1 <sup>st</sup> CTA	<input type="radio"/> 0 – absence of vessels on CTA source images <input type="radio"/> 1 – collateral supply filling > 0% to ≤ 50% of the occluded MCA territory <input type="radio"/> 2 – collateral supply filling > 50% to < 100% of the occluded MCA territory <input type="radio"/> 3 – 100% collateral supply to the occluded MCA territory	
Clot Burden Score (CBS) relevant acute vessel occlusions on 1 <sup>st</sup> CTA	<input type="radio"/> no (CBS = 10) <input type="radio"/> <b>yes</b>	→ if yes: <input type="checkbox"/> intracranial infraclinoid ICA (1 point) <input type="checkbox"/> supraclinoid ICA (2 points) <input type="checkbox"/> proximal M1 (2 points) <input type="checkbox"/> distal M1 (2 points) <input type="checkbox"/> M2 branch one (1 point) <input type="checkbox"/> M2 branch two (1 point) <input type="checkbox"/> A1 (1 point)  Total score (10 minus X points): _ _ points
<b>First follow-up brain imaging between 12 to 36 hours after 1<sup>st</sup> CTA (named 24-hour FU)</b>		
ASPECTS relevant early signs on NCCT at time of 24-hour FU?	<input type="radio"/> no (ASPECTS = 10) <input type="radio"/> <b>yes</b>	→ if yes: <input type="checkbox"/> Insula (I) (1 point) <input type="checkbox"/> Lentiform nucleus (L) (1 point) <input type="checkbox"/> Caudate (C) (1 point) <input type="checkbox"/> Internal Capsule (IC) (1 point) <input type="checkbox"/> M1 (frontal operculum) (1 point) <input type="checkbox"/> M2 (anterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M3 (posterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M4 (anterior MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M5 (lateral MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M6 (posterior MCA) (1 point)

		Total score (10 minus X points): __ _ points
Infarct volume on NCCT at time of 24-hour FU	___ _ mL	
IGR-2  Automatically calculated: IGR-2 (NCCT at 1 <sup>st</sup> CTA to 24-hour FU) = Delta infarct volumes / Delta time	___ _ , _ mL/h	
<b>First follow-up brain imaging after 24-hour FU with a minimum interval of 6 hours in between (named First-after-24h FU)</b>		
Is First-after-24h FU identical to follow-up brain imaging showing maximal infarct swelling (named MAX-FU) or in case of DHC, last CT prior to surgery?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	→ if yes: go to MAX-FU → if no: continue First-after-24h FU
ASPECTS relevant early signs on NCCT at time of First-after-24h FU?	<input type="radio"/> no (ASPECTS = 10) <input type="radio"/> yes	→ if yes: <input type="checkbox"/> Insula (I) (1 point) <input type="checkbox"/> Lentiform nucleus (L) (1 point) <input type="checkbox"/> Caudate (C) (1 point) <input type="checkbox"/> Internal Capsule (IC) (1 point) <input type="checkbox"/> M1 (frontal operculum) (1 point) <input type="checkbox"/> M2 (anterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M3 (posterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M4 (anterior MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M5 (lateral MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M6 (posterior MCA) (1 point)  Total score (10 minus X points): __ _ points
Infarct volume on NCCT at time of First-after-24h FU:	___ _ mL	
IGR-3	___ _ , _ mL/h	

Automatically calculated: IGR-3 (NCCT at 24-hour FU to First-after-24h FU) = Delta infarct volumes / Delta time		
<b>Follow-up brain imaging showing maximal infarct swelling (named MAX-FU) or in case of DHC, last CT prior to surgery</b>		
ASPECTS relevant early signs on NCCT at time of MAX-FU?	<input type="radio"/> no (ASPECTS = 10) <input type="radio"/> <b>yes</b>	<p>→ if yes:</p> <input type="checkbox"/> Insula (I) (1 point) <input type="checkbox"/> Lentiform nucleus (L) (1 point) <input type="checkbox"/> Caudate (C) (1 point) <input type="checkbox"/> Internal Capsule (IC) (1 point) <input type="checkbox"/> M1 (frontal operculum) (1 point) <input type="checkbox"/> M2 (anterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M3 (posterior temporal lobe) (1 point) <input type="checkbox"/> M4 (anterior MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M5 (lateral MCA) (1 point) <input type="checkbox"/> M6 (posterior MCA) (1 point)
Infarct volume on NCCT at time of MAX-FU:	___ mL	Total score (10 minus X points): __ points
IGR-4  Automatically calculated: IGR-4 (NCCT at First-after-24h FU to MAX-FU) = Delta infarct volumes / Delta time	___, __ mL/h	
<b>Central therapy recommendations</b>		
Therapy recommendation by neurologist at Tuebingen University Hospital (central rater 1)	<p>→ If decompressive hemicraniectomy was conducted:</p> <input type="radio"/> DHC was necessary and was conducted early enough	<p>→ if DHC was necessary, but was conducted too late:</p> <input type="checkbox"/> DHC after secondary brain injury (except herniation) <input type="checkbox"/> <b>DHC after herniation</b>
		<p>→ if DHC after herniation OR herniation occurred:</p> <input type="checkbox"/> subfalcine herniation <input type="checkbox"/> uncal herniation <input type="checkbox"/> trans-tentorial (central) herniation

	<p><input type="radio"/> DHC was necessary, but was conducted too late</p> <p><input type="radio"/> DHC was not necessary</p> <p>→ If decompressive hemicraniectomy was not conducted:</p> <p><input type="radio"/> conservative therapy was adequate</p> <p><input type="radio"/> DHC should have been performed</p>	<p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p> <p>→ if DHC was not necessary:</p> <p><input type="checkbox"/> no critical infarct swelling</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p> <p>→ if DHC should have been performed:</p> <p><input type="checkbox"/> secondary brain injury (except herniation) occurred</p> <p><input type="checkbox"/> herniation occurred</p> <p><input type="checkbox"/> death due to herniation occurred</p> <p><input type="checkbox"/> (presumed) patient will</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p>	<p><input type="checkbox"/> trans-foraminal herniation</p>
<p>Therapy recommendation by neuroradiologist at Tuebingen University Hospital (central rater 2)</p>	<p>→ If decompressive hemicraniectomy was conducted:</p> <p><input type="radio"/> DHC was necessary and was conducted early enough</p> <p><input type="radio"/> DHC was necessary, but was conducted too late</p> <p><input type="radio"/> DHC was not necessary</p> <p>→ If decompressive hemicraniectomy was not conducted:</p> <p><input type="radio"/> conservative therapy was adequate</p>	<p>→ if DHC was necessary, but was conducted too late:</p> <p><input type="checkbox"/> DHC after secondary brain injury (except herniation)</p> <p><input type="checkbox"/> DHC after herniation</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p> <p>→ if DHC was not necessary:</p> <p><input type="checkbox"/> no critical infarct swelling</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p> <p>→ if DHC should have been performed:</p>	<p>→ if DHC after herniation OR herniation occurred:</p> <p><input type="checkbox"/> subfalcine herniation</p> <p><input type="checkbox"/> uncal herniation</p> <p><input type="checkbox"/> trans-tentorial (central) herniation</p> <p><input type="checkbox"/> trans-foraminal herniation</p>

	<p><input type="radio"/> DHC should have been performed</p>	<p><input type="checkbox"/> secondary brain injury (except herniation) occurred</p> <p><input type="checkbox"/> herniation occurred</p> <p><input type="checkbox"/> death due to herniation occurred</p> <p><input type="checkbox"/> (presumed) patient will</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p>	
<p>→ in case of difference between central rater 1 and central rater 2 on first level</p> <p>Consensus recommendation of central rater 1 and central rater 2</p>	<p>→ If decompressive hemicraniectomy was conducted:</p> <p><input type="radio"/> DHC was necessary and was conducted early enough</p> <p><input type="radio"/> DHC was necessary, but was conducted too late</p> <p><input type="radio"/> DHC was not necessary</p> <p>→ If decompressive hemicraniectomy was not conducted:</p> <p><input type="radio"/> conservative therapy was adequate</p> <p><input type="radio"/> DHC should have been performed</p>	<p>→ if DHC was necessary, but was conducted too late:</p> <p><input type="checkbox"/> DHC after secondary brain injury (except herniation)</p> <p><input type="checkbox"/> DHC after herniation</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p> <p>→ if DHC was not necessary:</p> <p><input type="checkbox"/> no critical infarct swelling</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p> <p>→ if DHC should have been performed:</p> <p><input type="checkbox"/> secondary brain injury (except herniation) occurred</p> <p><input type="checkbox"/> herniation occurred</p> <p><input type="checkbox"/> death due to herniation occurred</p> <p><input type="checkbox"/> (presumed) patient will</p> <p><input type="checkbox"/> other: _____ (text)</p>	<p>→ if DHC after herniation OR herniation occurred:</p> <p><input type="checkbox"/> subfalcine herniation</p> <p><input type="checkbox"/> uncal herniation</p> <p><input type="checkbox"/> trans-tentorial (central) herniation</p> <p><input type="checkbox"/> trans-foraminal herniation</p>

## **Anhang 11: Liste Analyseparameter**

## Vollständige Liste aller erfassten und berechneten Parameter

Original item name	Source			Domain			Übersetzung
	eCRF	MEVIS	Brainomix	Clinical	Imaging manual	Imaging automated	
<b>Segmentierten Strukturen:</b> für jeweils die genannte Anzahl Fälle							
'Center line': 223		X			X		Mittellinie
'Brain volume': 248		X			X		Hirnvolumen
'Ventricle': 220		X			X		Ventrikelvolumen
'ASPECT areas': 220		X			X		ASPECTS
'Infarct volume': 207		X			X		Infarktvolume
<b>Größen/Abstände eingezeichnet:</b> für jeweils die genannte Anzahl Fälle							
'Center line': 1456		X			X		Verschiebung Mittellinie
'Septum pellucidum displacement': 1456		X			X		Verschiebung Septum pelucidum
'Third ventricle displacement': 1456		X			X		Verschiebung dritter Ventrikel
'Anterior horn width of ipsilateral lateral ventricle': 1456		X			X		Weite Seitenventrikel-Vorderhorn ipsilateral
'Anterior horn width of contralateral lateral ventricle': 1456		X			X		Weite Seitenventrikel-Vorderhorn kontralateral
<b>Im eCRF erheben wir die folgenden Daten:</b>							
Age (PatAge)	X			X			Alter
Sex (PatSex)	X			X			Geschlecht
Is the symptom onset date/time known? (PatOnset)	X			X			Symptombeginn bekannt?

Symptom onset (PatOns1)	X			X			Zeitpunkt Symptombeginn
Last seen well (PatOns0)	X			X			Zeitpunkt zuletzt im Vorzustand
Time of recognition (PatOns02)	X			X			Zeitpunkt Symptome erkannt
Admission at study center (Adm1)	X			X			Aufnahme am Studienzentrum
Total NIHSS Score on admission (Adm3)	X			X			Aufnahme NIHSS Score
Intubated at admission (Adm4)	X			X			Aufnahme Beatmung
Level of consciousness on admission (NIHSS item 1a) (Adm5)	X			X			Aufnahme Bewusstseinsgrad
Aphasia on admission (NIHSS item 9) (Adm6)	X			X			Aufnahme Aphasie
Pathological Mydriasis on admission (Adm7)	X			X			Aufnahme Mydriasis
Body temperature on admission (Adm9)	X			X			Aufnahme Körpertemperatur erfasst?
Body temperature (Adm9known)	X			X			Aufnahme Körpertemperatur
Systolic / diastolic blood pressure on admission (Adm10)	X			X			Aufnahme Blutdruck erfasst?
Systolic blood pressure (Adm10systolic)	X			X			Aufnahme Blutdruck systolisch
Diastolic blood pressure (Adm10diastolic)	X			X			Aufnahme Blutdruck diastolisch
Glucose on admission (Adm12)	X			X			Aufnahme Blutzucker erfasst?
Glucose (Adm12known)	X			X			Aufnahme Blutzucker
Hemoglobin on admission (Adm11)	X			X			Aufnahme Hämoglobin erfasst?
Hemoglobin (Adm11known)	X			X			Aufnahme Hämoglobin
Arterial hypertension (Com0)	X			X			Komorbidität Bluthochdruck
Coronary artery disease or prior myocardial infarction (Com1)	X			X			Komorbidität koronare Herzkrankheit oder Myokardinfarkt
Diabetes (Com2)	X			X			Komorbidität Diabetes
Dyslipidemia (Com3)	X			X			Komorbidität Dyslipidämie

Atrial fibrillation (Com4)	X			X			Komorbidität Vorhofflimmern
Antiplatelet treatment prior to admission (Com9)	X			X			Vormedikation Thrombozytenfunktionshemmer
Anticoagulation prior to admission (Com11)	X			X			Vormedikation Antikoagulation
Pre-stroke mRS (Com18)	X			X			Prä-Schlaganfall modified Rankin Score
(Com18Options)				X			
Intravenous thrombolysis (IVT) (IVT)	X			X			Behandlung mit intravenöser Thrombolyse
IVT started on (IVTStart)	X			X			Zeitpunkt intravenöse Thrombolyse
Endovascular thrombectomy (EVT) (EVT)	X			X			Behandlung mit endovaskulärer Thrombektomie
Groin puncture at (EVTGroin)	X			X			Zeitpunkt endovaskuläre Thrombektomie
Stenting during EVT (EVTStent)	X			X			Stenting während endovaskulärer Thrombektomie
(EVTStentType)	X			X			Stenttyp
Final TICI (EVTTICI)	X				X		Finaler Reperfusion-Status nach Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) Klassifikation
Is MAX-FU equivalent to first available CT? (IsMaxFUFIRSTCT)	X			X			Ist MAX-FU (Hirnbild mit maximaler Infarktschwellung) gleich der ersten verfügbaren Hirnbildgebung?
MAX-FU (MaxFUWhen)	X			X			Zeitpunkt MAX-FU
Total NIHSS score (MaxFUNIHSS)	X			X			MAX-FU NIHSS Score
Intubated (MaxFUIntubated)	X			X			MAX-FU Beatmung
Level of consciousness (NIHSS item 1a) (MaxFUNIHSS1a)	X			X			MAX-FU Bewusstseinsgrad
Pathological Mydriasis (MaxFUMydriasis)	X			X			MAX-FU Mydriasis
Intracranial pressure (ICP) monitoring at MAX-FU conducted? (MaxFUICP)	X			X			MAX-FU intrakranielle Druckmessung erfolgt?

(MaxFUICPY)	X			X			MAX-FU Intrakranieller Druck
Osmotic therapy (Osmotic)	X			X			MAX-FU Osmotherapie erfolgt?
[mannitol] (OsmoticY[SQ001])	X			X			MAX-FU Osmotherapie mit Mannitol
[hypertonic saline] (OsmoticY[SQ002])	X			X			MAX-FU Osmotherapie mit hypertoner Kochsalzlösung
[Other] (OsmoticY[other])	X			X			MAX-FU Osmotherapie andere
Therapeutic temperature management (ThempTherapy)	X			X			MAX-FU Temperaturmanagement spezifiziert
Therapeutic temperature management [Other] (ThempTherapy[other])	X			X			MAX-FU Temperaturmanagement andere
Decompressive hemicraniectomy (DHC) (DHC)	X			X	X		Dekompressive Hemikraniektomie (DHC) erfolgt?
When? (DHCY0)	X			X			Zeitpunkt DHC
Serious adverse events related to DHC (DHCY5)	X			X			Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) bei DHC aufgetreten?
[symptomatic ICH] (DHCSAEY[SQ001])	X			X	X		SUE bei DHC symptomatische intrakranielle Blutung
[Other] (DHCSAEY[other])	X			X			SUE bei DHC andere
Reason for decision against surgery (DHCN)	X			X			Grund keine DHC durchgeführt spezifiziert
Reason for decision against surgery [Other] (DHCN[other])	X			X			Grund keine DHC durchgeführt andere
Length of stay (or days until in-hospital death) (Stay)	X			X			Behandlungsdauer stationär
Stroke etiology (Etiology)	X			X			Schlaganfallursache
Serious adverse events (SAE) during hospital stay? (DisEvents)	X			X			SUE während Behandlung stationär aufgetreten?
[symptomatic ICH] (DisEventsY[SQ001])	X			X	X		SUE während Behandlung stationär symptomatische intrakranielle Blutung

[pneumonia] (DisEventsY[SQ002])	X			X			SUE während Behandlung stationär Pneumonie
[urinary tract infection] (DisEventsY[SQ003])	X			X			SUE während Behandlung stationär Harnwegsinfekt
[fever] (DisEventsY[SQ004])	X			X			SUE während Behandlung stationär Fieber
[Other] (DisEventsY[other])	X			X			SUE während Behandlung stationär andere
mRS at discharge (DismRS)	X			X			Modified Rankin Score bei Entlassung
Data available? (DataAvail)	X			X			Tag 90 Follow-up erfolgt?
mRS at 3 months (FU3months)	X			X			Modified Rankin Score an Tag 90
<b>Therapy recommendation: DHC indiziert und wenn ja rechtzeitig durchgeführt? local assessment + central assessment + second central assessment in case of discrepancy</b>	X			X	X		
<b>Von Brainomix:</b>							
<b>CT-Scans:</b>							
ASPECTS-Score			X			X	
Betroffene Hemisphäre			X			X	
Unterer Wert			X			X	
Oberer Wert			X			X	
M1-Links			X			X	
M1-Rechts			X			X	
M2-Links			X			X	
M2-Rechts			X			X	

M3-Links			X			X	
M3-Rechts			X			X	
M4-Links			X			X	
M4-Rechts			X			X	
M5-Links			X			X	
M5-Rechts			X			X	
M6-Links			X			X	
M6-Rechts			X			X	
Nucleus lentiformis-Links			X			X	
Nucleus lentiformis-Rechts			X			X	
Inselrinde-Links			X			X	
Inselrinde-Rechts			X			X	
Nucleus caudatus-Links			X			X	
Nucleus caudatus-Rechts			X			X	
Capsula interna-Links			X			X	
Capsula interna-Rechts			X			X	
Erkannte nicht akute Hypodensität (ml)			X			X	
Linke Seite: Erkannte nicht akute Hypodensität (ml)			X			X	
Recht Seite: Erkannte nicht akute Hypodensität (ml)			X			X	
Erkannte akute Hypodensität (ml)			X			X	
Linke Seite: Erkannte akute Hypodensität (ml)			X			X	
Recht Seite: Erkannte akute Hypodensität (ml)			X			X	
Gesamtvolumen der erkannten Hypodensität (ml)			X			X	
Erkannte Hyperdensität (ml)			X			X	

Linke Seite: Erkannte Länge des hyperdensen Gefäßes (mm)			X			X	
Recht Seite: Erkannte Länge des hyperdensen Gefäßes (mm)			X			X	
Linke Seite: Länge der erkannten Kalzifikation (mm)			X			X	
Recht Seite: Länge der erkannten Kalzifikation (mm)			X			X	
CTA-Scans:							
Gefäßdichteverhältnis			X			X	
Seite der Okklusion			X			X	
Lage der Okklusion			X			X	
Erfassungsphase			X			X	
mCTA-CS			X			X	
Defizit			X			X	
Schwellenwert			X			X	
Erkannte akute Hypodensität (ml)			X			X	
Linke Seite: Erkannte akute Hypodensität (ml)			X			X	
Recht Seite: Erkannte akute Hypodensität (ml)			X			X	
Damage Volume, jeweils "old", "fresh", "unweighted":							
Linke Seite			X			X	
Recht Seite			X			X	
M1-Links			X			X	
M1-Rechts			X			X	
M2-Links			X			X	
M2-Rechts			X			X	
M3-Links			X			X	

M3-Rechts			X			X	
M4-Links			X			X	
M4-Rechts			X			X	
M5-Links			X			X	
M5-Rechts			X			X	
M6-Links			X			X	
M6-Rechts			X			X	
Nucleus lentiformis-Links			X			X	
Nucleus lentiformis-Rechts			X			X	
Inselrinde-Links			X			X	
Inselrinde-Rechts			X			X	
Nucleus caudatus-Links			X			X	
Nucleus caudatus-Rechts			X			X	
Capsula interna-Links			X			X	
Capsula interna-Rechts			X			X	
Volumen:							
Volumen des lateralen Ventrikels (ml)			X			X	
Intrakranielles Volumen (ml)			X			X	
Intrakranielles Volumen M1-Links			X			X	
Intrakranielles Volumen M1-Rechts			X			X	
Intrakranielles Volumen M2-Links			X			X	
Intrakranielles Volumen M2-Rechts			X			X	
Intrakranielles Volumen M3-Links			X			X	
Intrakranielles Volumen M3-Rechts			X			X	
Intrakranielles Volumen M4-Links			X			X	
Intrakranielles Volumen M4-Rechts			X			X	

Intrakranielles Volumen M5-Links			X			X	
Intrakranielles Volumen M5-Rechts			X			X	
Intrakranielles Volumen M6-Links			X			X	
Intrakranielles Volumen M6-Rechts			X			X	
Intrakranielles Volumen Nucleus lentiformis-Links			X			X	
Intrakranielles Volumen Nucleus lentiformis-Rechts			X			X	
Intrakranielles Volumen Inselrinde-Links			X			X	
Intrakranielles Volumen Inselrinde-Rechts			X			X	
Intrakranielles Volumen Nucleus caudatus-Links			X			X	
Intrakranielles Volumen Nucleus caudatus-Rechts			X			X	
Intrakranielles Volumen Capsula interna-Links			X			X	
Intrakranielles Volumen Capsula interna-Rechts			X			X	
CSF-Volumen (ml)			X			X	CSF, Liquor cerebropinalis
CSF-Volumen M1-Links			X			X	
CSF-Volumen M1-Rechts			X			X	
CSF-Volumen M2-Links			X			X	
CSF-Volumen M2-Rechts			X			X	
CSF-Volumen M3-Links			X			X	
CSF-Volumen M3-Rechts			X			X	
CSF-Volumen M4-Links			X			X	
CSF-Volumen M4-Rechts			X			X	
CSF-Volumen M5-Links			X			X	

CSF-Volumen M5-Rechts			X			X	
CSF-Volumen M6-Links			X			X	
CSF-Volumen M6-Rechts			X			X	
CSF-Volumen Nucleus lentiformis-Links			X			X	
CSF-Volumen Nucleus lentiformis-Rechts			X			X	
CSF-Volumen Inselrinde-Links			X			X	
CSF-Volumen Inselrinde-Rechts			X			X	
CSF-Volumen Nucleus caudatus-Links			X			X	
CSF-Volumen Nucleus caudatus-Rechts			X			X	
CSF-Volumen Capsula interna-Links			X			X	
CSF-Volumen Capsula interna-Rechts			X			X	
CSF-Volumen Capsula interna-Links			X			X	
Anatomical Distortion			X			X	Anatomische Verzerrung
Net Water Uptake			X			X	Net-Wasseraufnahme