Aus der Abteilung Neuroradiologie, Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Schlaganfall-Bildgebung mittels Mehrschicht-Spiral-CT

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Georg Bohner
aus Herne

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. emerit. Dr. R. Lehmann, Berlin
2. Prof. Dr. R. Kachel, Dessau
3. Prof. Dr. K. Sator, Heidelberg

eingereicht: 31.03.2004
Datum der Promotion: 27.09.2004

Zusammenfassung

Es wurde der Einsatz der Mehrschicht-Spiral-CT (MS-CT) zur zerebralen Perfusionsbildgebung und zur zerviko-zerebralen Angiographie bei Schlaganfallpatienten evaluiert. Bei 52 Patienten mit klinischen Zeichen einer akuten Ischämie wurde im Mittel 3,4 Stunden nach Symptombeginn an einem MS-CT Gerät eine CT-Perfusion (CTP) durchgeführt. Parameterbilder der zerebralen Blutperfusion (CBP), des zerebralen Blutvolumens (CBV) und der mittleren Transitzeit (MTT) wurden generiert, Perfusionsstörungen ermittelt und mit bildgebenden sowie klinischen Verlaufskontrollen korreliert. Eine CT-Angiographie (CTA) wurde initial bei 12 Patienten angewandt, um die Eignung des Untersuchungsprotokolls zu prüfen. Darüber hinaus wurden bei 45 Patienten mit Zeichen einer akuten zerebrovaskulären Insuffizienz die Ergebnisse der CTA mit denen anderer bildgebender Modalitäten (Magnetresonanz-Angiographie, digitale Subtraktionsangiographie, Dopplerultraschall) verglichen. Perfusionsbilder konnten von 44 Patienten generiert werden, hiervon entwickelten 22 Patienten einen im Verlauf gesicherten Infarkt. An Hand der MTT-Bilder konnten ischämische Veränderungen mit einer Sensitivität von 95 % erfasst werden, die Spezifität war mit 100 % für die CBV-Bilder am höchsten. Patienten mit Infarkt zeigten seitenvergleichend eine signifikante Reduktion der CBP in ischämischen Arealen. Die Ausdehnung der CBV Reduktion ergab die beste Korrelation mit dem endgültigen partiellen Infarktvolumen. Mit der CTA konnte anfänglich bei 12 / 12 Patienten, später bei 43 / 45 (96 %) eine umfassende Darstellung des zerviko-zerebralen Gefäßsystems erreicht werden, wobei in 22 Infarktpatienten die zu Grunde liegende Gefäßpathologie erkannt werden konnte. Das evaluierte Protokoll zur Perfusionsbildgebung mittels Mehrschicht-Spiral-CT ist zur frühzeitigen Erkennung und Quantifizierung einer akuten zerebralen Ischämie geeignet und bietet zusammen mit der CTA, welche das gesamte zerviko-zerebrale Gefäßsystem verlässlich visualisieren kann, die Möglichkeit einer umfassenden Bildgebung mittels MS-CT bei Schlaganfallpatienten.

Schlagwörter: Schlaganfall, Computertomographie, CT-Perfusion, CT-Angiographie

Abstract

The application of multi-slice spiral computed tomography (MS-CT) in the diagnostic assessment of stroke patients using cerebral perfusion imaging and cervicocerebral angiography was evaluated. Fifty-two patients with clinically suspected acute ischemia underwent CT perfusion (CTP), performed 3.4 hours, on average, after the onset of symptoms, by using MS-CT. Perfusion images of the cerebral blood perfusion (CBP), cerebral blood volume (CBV) and mean transit time (MTT) were calculated. The amount and extension of perfusion disturbances were measured and correlated with the outcome. CT angiography (CTA) was initially performed on twelve patients to verify the suitability of the examination protocol. In addition, forty-five patients with signs of acute cerebrovascular insufficiency underwent CTA. CTA findings were compared with those of other imaging modalities (magnetic resonance imaging, digital subtraction angiography, doppler ultrasonography). Of 44 patients in whom perfusion maps could be generated, 22 developed infarction confirmed at follow-up. On MTT-maps ischemic changes could be detected with the highest sensitivity (95%). Specificity was highest (100%) for CBV-maps. Patients with infarction showed significant reduction of CBP in ischemic tissue compared to the contra lateral hemisphere. Extension of CBV reduction showed the best correlation with final infarct volume. Initially in twelve out of twelve patients, later in 43 out of 45 (96%), the cervicocranial vascular system could be comprehensively visualized using CTA. In 22 stroke patients the underlying vascular pathology could be detected. CT perfusion using multi-slice CT is a suitable tool for the early identification and quantification of acute cerebral ischemia. Multi-slice CT angiography permits reliable visualization of the cervicocranial vascular system. Together these tools offer comprehensive assessment of stroke patients by means of multi-slice CT.

Keywords: stroke, computed tomography, ct perfusion, ct angiography

Ich widme die Arbeit meinen geliebten Kindern.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 7

Zusammenfassung der Forschungsergebnisse 8

1 Einleitung 8
2 Zielstellung 10
3 Material und Methoden 11
4 Ergebnisse 13
4.1 CT-Perfusion 13
4.2 CT-Angiographie 14
5 Diskussion 16
6 Literaturverzeichnis 20

Danksagung 24
Lebenslauf 25
Eidesstattliche Erklärung 26
Zusammenstellung wesentlicher Publikationen 27

Abkürzungsverzeichnis

BA	Arteria basilaris
CBP	Zerebrale Blutperfusion
CBV	Zerebrales Blutvolumen
CCT	Computertomographie des Kopfes
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTP	CT-Perfusion
DA	Dekonvolutionsalgorithmus
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ES-CT	Einschicht-Spiral-Computertomographie
FOV	Gesichtsfeld
HE	Hounsfield-Einheiten
ICA	Arteria carotis interna
KM	Kontrastmittel
MCA	Arteria cerebri media
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MRV	Venöse Magnetresonanz-Angiographie
MS-CT	Mehrschicht-Spiral-Computertomographie
MTT	Mittlere Transitzeit
pV_{INF}	Partielles Infarktvolumen
US	Ultraschall
VA	Arteria vertebralis
V_{CBP}	Volumen der Reduktion der zerebralen Blutperfusion
V_{CBV}	Volumen der Reduktion des zerebralen Blutvolumens
V_{MTT}	Volumen der Erhöhung der mittleren Transitzeit

Zusammenfassung der Forschungsergebnisse

1 Einleitung

Der Schlaganfall ist in den Industrienationen die dritthäufigste Todesursache [1]. Primär muss zwischen einer ischämischen und einer hämorrhagischen Genese unterschieden werden. Beim ischämischen Schlaganfall, der in ca. 80% der Fälle vorliegt, stellt die frühe Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes durch Fibrinolytika einen kausalen Therapieansatz dar [2, 3]. Der kranialen Computertomographie (CT) kommt hierbei eine diagnostische Schlüsselrolle zu, da sie das primäre Bildgebungsverfahren bei Patienten dem klinischen Verdacht auf eine akute zerebrale Ischämie darstellt [4]. Mit der CT können Blutungen oder große, mehr als 1/3 des Gefäßterritoriums der Arteria cerebri media umfassende Infarkte als Kontraindikation einer Lysetherapie sicher ausgeschlossen werden.

Um die klinische Prognose des Schlaganfalles verlässlicher abschätzen zu können sind präzise Informationen über den zerebralen Perfusionsstatus vor Therapiebeginn von Bedeutung, da bei ausgeprägter Minderperfusion das Risiko einer Blutung bei Reperfusion steigt [5] und bereits irreversibel geschädigtes Hirngewebe von einer Fibrinolyse nicht profitiert. Die bereits 1980 von Axel [6] vorgeschlagene Perfusionsbildgebung mittels CT ist heutzutage ein durch klinische Studien [7, 8] evaluiertes diagnostisches Verfahren bei Schlaganfallpatienten, wobei jedoch die klinische Wertigkeit bei Einsatz der Einschicht-Spiral-CT (ES-CT), insbesondere im Vergleich mit der Perfusionsbildgebung in der Magnetresonanztomographie (MRT) auf Grund der nur begrenzten Volumenabdeckung der ES-CT, limitiert ist. Bereits vorgestellte Protokolle für die CT-Perfusion (CTP) hatten darüber hinaus modellimmanente Nachteile [9, 10], welche die Qualität der Resultate einschränkten. Wird jedoch den Algorithmen der CTP ein Modell des Kapillarflusses zugrunde gelegt (so genannte parametrische Dekonvolution), so kann die Qualität der resultierenden Parameterbilder verbessert werden [11].

Nicht nur die Erfassung des Perfusionsstatus, sondern auch die Kenntnis der zugrunde liegenden Gefäßpathologie sind für eine Therapieentscheidung von Bedeutung. Die CT-Angiographie (CTA) wurde als ein geeignetes Verfahren zur Beurteilung sowohl des arteriellen [12] als auch des venösen [13] zerebrovaskulären Systems beschrieben, das auch bei Schlaganfallpatienten wichtige Informationen liefern kann [12, 14-16]. Durch technische Limitierungen der ES-CT war der Untersuchungsbereich jedoch auf einen Gefäßabschnitt beschränkt, eine Erfassung sowohl des zervikalen als auch des

intrakraniellen arteriellen und venösen Gefäßsystems während einer Untersuchung war nicht möglich.

Mit der Einführung der Mehrschicht-Spiral-CT (MS-CT) im Jahre 1998 [17] entfielen wesentliche technische Limitierungen der ES-CT. Klinisch-radiologisch bedeutsame Vorteile der MS-CT gegenüber der ES-CT stellen die simultane Datenaufnahme von anfänglich 4, später bis zu 16 Schichten, die verkürzte Rotationszeit, die höhere Ortsauflösung und die Verbesserung der Bildrekonstruktionsalgorithmen dar [18, 19]. Wird die MS-CT für die CTP eingesetzt, kann die Volumenabdeckung des Zielorgans verbessert werden, so dass hämodynamische Veränderungen mit einer erhöhten Sensitivität erfasst werden könnten. Für die CTA ergibt sich durch die MS-CT die Möglichkeit der hochaufgelösten Darstellung des gesamten zerviko-zerebralen Gefäßsystems mit einem monophasischen Untersuchungsprotokoll.

2 Zielstellung

Gemeinsame Zielstellung der vorgelegten Arbeiten war die Optimierung der Schlaganfallbildgebung mittels Mehrschicht-Spiral-CT.

Für die CTP wurde der Einsatz eines parametrischen Dekonvolutionsalgorithmus (DA), welcher eine Rechteckfunktion als Modell der kapillären Impulsfunktion implementiert, unter Nutzung der MS-CT hinsichtlich Detektion und Quantifizierbarkeit einer akuten zerebralen Ischämie evaluiert.

Für die CTA wurde ein Protokoll zur Darstellung des arteriellen und venösen zerebrovaskulären Systems vorgestellt und durch Vergleich mit Ergebnissen anderer bildgebender Modalitäten (Magnetresonanz-Angiographie [MRA], digitale Subtraktionsangiographie [DSA] und Dopplerultraschall [Doppler-US]) evaluiert.

3 Material und Methoden

Alle Untersuchungen fanden an Mehrschicht-Computertomographen (Aquilion, Toshiba Medical Systems Europa, Zoetermeer, Niederlande) statt. Während der Studiendauer standen Geräte mit vier, acht und sechzehn Detektor-Zeilen zur Verfügung. Für die Studie lag ein positives Votum der lokalen Ethikkommission vor.

Vor der CTP wurde regelhaft eine nicht kontrastmittelverstärkte CT des Kopfes (CCT) in Inkrementaltechnik durchgeführt.

Für die CTP wurde folgendes Protokoll verwendet: Kontrastmittelinjektion (Volumen / Fluss) 40 ml / 5 ml/s bzw. 50 ml / 7,2 ml/s, 5 – 7 s Startverzögerung, 30 – 45 s Untersuchungsdauer, Untersuchungsvolumen in Höhe der Basalganglien, 4 x 8 mm Kollimation, 120 kV, 150 mAs, 1 s Rotationszeit, 240 mm Gesichtsfeld (FOV), Matrix 512 x 512 Bildpunkte, Niedrigkontrastfilter (FC 22), 1 s Rekonstruktionsinkrement. Aus den Daten der CTP wurden mit Hilfe einer vom Hersteller des CT-Scanners implementierten Software (CBP-Study, Toshiba Medical Systems Europa, Zoetermeer, Niederlande) unter Nutzung eines parametrischen Dekonvolutionsalgorithmus quantifizierbare Parameterbilder der zerebralen Blutperfusion (CBP), des zerebralen Blutvolumens (CBV) und der mittleren Transitzeit (MTT) berechnet.

Die Auswertung erfolgte verblindet durch zwei Neuroradiologen hinsichtlich der Bildqualität und des Vorliegens einer Perfusionsstörung, welche dann quantifiziert und volumetrisch erfasst wurde. Die Ergebniskontrolle der CTP erfolgte mittels klinischer und bildgebender Verlaufskontrollen.

Für die CTA wurde folgendes Protokoll verwendet: Kontrastmittelinjektion Volumen 80 - 120 ml, Fluss 4 ml/s, manueller Scanstart bei Detektion des Kontrastmittels (KM) in Höhe der Bifurkation im so genannten Sure-Start-Modus, Untersuchungsvolumen vom Zwischenwirbelraum der Halswirbel 4/5 bis zum Scheitel, 4 x 1 mm, 8 x 1 mm, 16 x 1 mm Kollimation, 120 kV, 150 mAs, 0,75 – 0,94 Pitch, 0,5 s Rotationszeit, 240 mm FOV, Matrix 512 x 512 Bildpunkte, Niedrigkontrastfilter (FC 43), 0,8 mm Rekonstruktionsinkrement, 1 mm effektive Schichtdicke. Neben den Einzelbildern wurden zwei- und dreidimensionale Bildrekonstruktionen von drei Neuroradiologen beurteilt und mit den Ergebnissen anderer bildgebender Modalitäten (MRA, DSA, Doppler-US) verglichen.

Alle Patienten erhielten vor Untersuchungsbeginn einen wismuthaltigen, gummiummantelten Linsenschutz (AttenuRad, F & L Medical Products Co, Vandergrift, USA).

In die CTP-Studie wurden im einem Zeitraum zwischen August 2000 und November 2002 52 Patienten (19 Frauen, 33 Männer, Altersspanne 34 – 89 Jahre) mit klinischen Zeichen einer akuten territorialen Ischämie sowie fehlender Infarktdemarkierung in der nativen CT eingeschlossen. Die CTP wurde im Mittel 3:22 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt.

Das Protokoll für die CTA wurde initial bei zwölf Patienten (6 Frauen, 6 Männer, Altersspanne 33 – 89 Jahre) mit klinischen Zeichen einer akuten zerebrovaskulären Insuffizienz angewandt, um die Eignung des Protokolls in der klinischen Routine zu prüfen. In einer Folgestudie wurden zwischen Januar 2000 und Januar 2001 insgesamt 45 Patienten (18 Frauen, 27 Männer, Altersspanne 25 – 89 Jahre) mit akuten Zeichen entweder einer arteriellen oder venösen zerebrovaskulären Erkrankung mit der CTA untersucht. Klinische Zeichen einer akuten hemisphäriellen Ischämie lagen bei 29 dieser Patienten vor, eine Ischämie im vertebro-basilären Stromgebiet wurde bei 12 Patienten verdächtigt und bei 4 Patienten bestand der Verdacht auf eine Sinusvenenthrombose.

Wenn nicht anders angegeben, wurden alle kalkulierten Zahlen als Mittelwert ± Standardabweichung notiert. Der t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben wurde zur Ermittlung statistisch signifikanter Unterschiede eingesetzt (Signifikanzniveau $p<0{,}05$). Korrelationen wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

4 Ergebnisse

Die reine Untersuchungszeit für alle drei Verfahren (CCT, CTP, CTA) betrug zusammen weniger als 5 Minuten. Bei keiner Untersuchung kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen durch das Kontrastmittel.

4.1 CT-Perfusion

Parameterbilder der CTP konnten von 44 Patienten generiert werden, hiervon entwickelten 22 Patienten im Verlauf einen bildgebend bestätigten territorialen Infarkt. Als Kontrollgruppe dienten die 22 Patienten, bei denen im Verlauf eine Infarktmanifestation ausgeschlossen werden konnte. Die Bildqualität wurde im Mittel mit 1,7 ± 1,0 (1 = sehr gut, 5 = mangelhaft) bewertet, ohne signifikante Unterschiede zwischen der Infarkt- und Kontrollgruppe oder zwischen den Gruppen unterschiedlicher Kontrastmittelapplikationsformen.

Innerhalb der Kontrollgruppe konnten bei 19 Patienten keine ischämietypischen Veränderungen festgestellt werden. Drei Patienten zeigten eine Verlängerung der MTT, einer dieser Patienten zusätzlich eine Reduktion der CBP. Die Kontrollgruppe wies keine signifikanten Unterschiede zwischen dem klinisch betroffenem Stromgebiet und der kontralateralen Hemisphäre bezüglich der Parameter CBP (43,8 ± 16,6 bzw. 42,5 ± 15,3 ml/100ml/min; $p = 0{,}30$), CBV (2,9 ± 1,0 bzw. 2,8 ± 1,0 ml/100ml; $p = 0{,}08$) und MTT (4,6 ± 1,4 bzw. 4,4 ± 1,2 s; $p = 0{,}39$) auf. Der Mittelwert der CBP über beide Hemisphären betrug 43,1 ± 15,8 ml/100ml/min.

Innerhalb der Infarktgruppe (n = 22) war bei 20 Patienten in den Bildern der CBP ein Perfusionsdefizit abzugrenzen, in 17 Fällen war das CBV reduziert und in 19 Fällen die MTT verlängert. Ischämische Veränderungen konnten am besten anhand der MTT Bilder (Sensitivität CBP 91 %, CBV 77 %, MTT 95 %) erfasst werden. Die Spezifität war für die CBV Bilder am höchsten (Spezifität CBP 95 %, CBV 100 %, MTT 86 %). Die Gruppe der Infarktpatienten zeigte bezüglich jedem der drei Perfusionsparameter CBP (10,7 ± 5,3 bzw. 38,3 ± 8,1 ml/100ml/min; $p < 0{,}001$), CBV (1,3 ± 0,9 bzw. 2,3 ± 0,7 ml/100ml; $p < 0{,}001$) und MTT (12,3 ± 2,7 bzw. 4,3 ± 1,3 s; $p < 0{,}001$) einen signifikanten Unterschied zwischen der betroffenen Hemisphäre und der Gegenseite. Das Zeitintervall zwischen CTP und Verlaufskontrolle lag im Mittel bei 4,4 Tagen. Die Korrelation zwischen dem Volumen der Perfusionsstörung in den einzelnen Parameterbildern (V_{CBP}, V_{CBV} und V_{MTT}) und den partiellen, innerhalb der Schichten der

CTP gemessenen Infarktvolumina in Verlaufskontrollen (pV_{INF}) ergab folgende Resultate: V_{CBP} / pV_{INF} r = 0,73; V_{CBV} / pV_{INF} r = 0,84; V_{MTT} / pV_{INF} r= 0,71.

4.2 CT-Angiographie

Innerhalb der Studienpopulation zur Erprobung des definierten CTA Protokolls konnte bei allen Patienten eine umfassende Visualisierung des gesamten zerviko-zerebralen Gefäßsystems erreicht werden. Beurteilbar dargestellt wurden beidseits die Karotisbifurkation, die extra- und intrakraniellen Abschnitte der Arteria carotis interna (ICA), die ersten, zweiten und dritten Segmente der Arteriae cerebri anterior, media und posterior, die zweiten bis vierten Segmente der Arteria vertebralis (VA), die Arteria basilaris (BA), der Circulus arteriosus Willisii, die Sinus sagittales superior und inferior, der Sinus rectus, die Sinus transverus und sigmoideus, die Vena cerebri magna und die inneren Hirnvenen. Die Dichtewerte in der Arteria carotis interna lagen bei 380 Hounsfield-Einheiten (HE), im Sinus sagittalis superior bei 250 HE. Zwei- und dreidimensionale Bildrekonstruktionen konnten bei allen Patienten durchgeführt werden. Die Untersuchungsdauer von der Karotisbifurkation bis zum Scheitel betrug maximal 40 s. Die mittels eines Kopf-Kalibrationsphantoms gemessene Strahlenexposition der Linse bei aufgelegtem Linsenschutz lag im Mittel bei 30 mGy. Mit der CTA konnte unter anderem eine Sinusvenenthrombose, welche mit einer venösen Magnetresonanz-Angiographie (MRV) nicht erkannt wurde, erfasst werden.

In der CTA-Folgestudie konnte bei 43 von 45 Patienten (96 %) eine umfassende Visualisierung des zerviko-zerebralen Gefäßsystems erreicht werden. Bei zwei Patienten war die Beurteilbarkeit der Bifurkation durch Artefaktüberlagerung eingeschränkt. Von den 41 Patienten mit Zeichen einer akuten Ischämie entwickelten 22 Patienten im Verlauf einen nicht lakunären Infarkt. Unter den Infarktpatienten waren 17 Patienten mit einem Infarkt im Territorium der Arteria cerebri media (MCA) und 5 Patienten mit einem Hirnstamminfarkt.

Die CTA zeigte bei 7 der Patienten mit einem MCA-Infarkt intrakranielle Gefäßpathologien (proximale MCA-Okklusion n = 4, MCA-Okklusion im distalen zweiten Segment n = 1, MCA-Stenose im zweiten Segment n = 1, multiple MCA-Astverschlüsse im dritten Segment n = 1). Der Doppler-US wurde bei 6 dieser 7 Patienten durchgeführt und bestätigte in 2 Fällen die Ergebnisse der CTA. Die bei einem Patienten durchgeführte MRA bestätigte ebenfalls den Befund der CTA.

Bei 10 Patienten mit einem MCA-Infarkt fanden sich in der CTA ipsilaterale extrakranielle Gefäßpathologien (ICA-Okklusion n = 4, hochgradige ICA-Stenose n = 5, mittelgradige

ICA-Stenose n = 1). Identische Befunde wurden mittels Doppler-US in 6 von 8 Patienten, mittels DSA in 4 von 4 Patienten erhoben. Hochgradige Stenosen wurden durch den Doppler-US in drei Fällen (2 ispilateral, 1 kontralateral) falsch als Okklusion beurteilt.

Bei allen 5 Patienten mit einem Hirnstamminfarkt fanden sich in der CTA Gefäßpathologien im vertebro-basilären Gefäßsystem (BA-Okklusion n = 1, BA-Stenose n = 1, VA-Okklusion n = 1, VA-Stenose n = 2). Der Befund der CTA wurde durch die DSA bei einem, durch den Doppler-US bei vier Patienten bestätigt.

Der Verdacht auf eine Sinusvenenthrombose konnte bei 2 der 4 Patienten durch die CTA bestätigt werden. Mit der MRV wurde das Ausmaß der Thrombosierung in einem Patienten unterschätzt, in einem überschätzt. Ein Patient mit einem Pseudotumor cerebri zeigte eine bilaterale Hypoplasie des Sinus cavernosus sowohl in der CTA, in der MRV als auch in der DSA.

Inzidentelle Zusatzbefunde in der CTA umfassten zwei intrakranielle Aneurysmen, vier asymptomatische ICA-Stenosen und zwei asymptomatische MCA-Stenosen.

5 Diskussion

Der Schlaganfall ist ein neurologischer Notfall, der geeignete diagnostische Maßnahmen zur Einleitung einer adäquaten Therapie erfordert. Da die Thrombolyse, deren Effektivität in der Therapie der akuten zerebralen Ischämie in Studien nachgewiesen wurde [2, 3], jedoch das Risiko einer Blutungskomplikation durch Reperfusion infarzierten Gewebes beinhaltet, wäre eine zusätzliche, auf dem hämodynamischen Status basierende Patientenselektion, sinnvoll [20]. Auch Informationen über den zerviko-zerebralen Gefäßstatus, insbesondere die Kenntnis über die Lokalisation eines Gefäßverschlusses sowie das Vorhandensein von Kollateralen, können die Therapieentscheidung beeinflussen. Die MRT hat zwar bei Schlaganfallpatienten als eine diagnostische Modalität zunehmend an Bedeutung gewonnen [21], jedoch schränken limitierte Verfügbarkeit, zusätzliche Transportzeiten und mögliche Kontraindikationen zur MRT-Untersuchung deren Anwendung ein [22]. Zudem leiden sowohl die arterielle als auch die venöse MRA an inherenten methodischen Problemen [23-25] und eine simultane Erfassung beider Gefäßssysteme mit hinreichender Detailauflösung ist nicht möglich.
So ist die CT weiterhin die am häufigsten eingesetzte primäre bildgebende Untersuchungsmodalität bei klinischem Verdacht auf eine akute zerebrovaskuläre Insuffizienz. Der potentielle klinische Nutzen einer raschen Bereitstellung umfassender Informationen zum Perfusions- und Gefäßstatus im Rahmen der initialen CT-Bildgebung hat daher zur Einführung und Evaluierung verschiedener Protokolle für die CT-Perfusion [7, 8] und CT-Angiographie [12, 15] geführt.

Für die CTP bedeutete jedoch das bisher auf eine Einzelschicht von 10 mm (ES-CT) oder zwei 10 mm Schichten (MS-CT Geräte anderer Hersteller) begrenzte Untersuchungsvolumen eine wesentliche Einschränkung der Methode. Sollte eine bessere Volumenabdeckung erzielt werden, wurde die Untersuchung entweder nach erneuter Kontrastmittelapplikation auf anderem Niveau wiederholt [26] oder die CTP unter Einbußen der Bildqualität während einer Boluspassage an zwei unterschiedlichen Schichtpositionen durchgeführt [27]. Erste CTP-Protokolle verlangten zudem hohe Injektionsgeschwindigkeiten, da sonst die zugrunde liegenden Modellansätze verletzt wurden und die CBP systematisch unterschätzt wurde [9]. Andere, dekonvolutionsbasierte Protokolle erlauben zwar niedrigere Injektionsgeschwindigkeiten [28], sind jedoch als parameterfreie Algorithmen sensibel gegenüber Bildrauschen [10] und als parametrische abhängig von der Eignung der kapillären Impulsfunktion [11].

Bedingt durch technische Limitierungen der ES-CT Geräte war es nicht möglich mit der CTA mehr als ein umschriebenes Gefäßgebiet mit hoher Ortsauflösung zu erfassen, wodurch koexistente intra- und extrakranielle Gefäßpathologien ohne eine erneute Untersuchung an anderer Stelle mit wiederholter KM-Applikation nicht erfasst werden konnten [29].
Gegenüber ES-CT Geräten zeichnen sich MS-CT Geräte durch eine erhöhte Röhrenrotationsgeschwindigkeit, eine verbesserte Wärmelastkapazität, die simultane Akquisition von bis zu 16 Schichten, eine verbesserte Auflösung in der z-Achse sowie durch optimierte Rekonstruktionsalgorithmen aus. Diese Faktoren resultieren in einer Vergrößerung des Untersuchungsbereiches, einer Verkürzung der Untersuchungszeit und einer Erhöhung der Ortsauflösung mit annähernd isotropen Bildvolumen-Elementen.

Unter Anwendung der MS-CT evaluierten wir sowohl ein, auf einem parametrischen DA (Rechteckimpuls) beruhendes CTP-Protokoll hinsichtlich Darstellbarkeit und Quantifizierbarkeit einer akuten zerebralen Ischämie, als auch ein CTA-Protokoll durch Vergleich mit den Ergebnissen anderer bildgebender Modalitäten.
Innerhalb der CTP-Studie wies keine der beiden Gruppen mit unterschiedlichem KM-Applikationsmodus signifikante Unterschiede in der Bildqualität auf. Keine der CTP-Untersuchungen mit niedriger KM-Dosis war wegen eines zu geringen Signal/Rausch-Verhältnisses nicht auswertbar. Auf schnellere Injektionsgeschwindigkeiten kann somit in dem von uns evaluierten Protokoll verzichtet werden. Unter Einsatz der MS-CT konnten klinisch-neurologisch relevante hämodynamische Veränderungen mit einer Sensitivität von 95 % für die MTT erkannt werden, gegenüber einer Sensitivität von 91 % mittels der ES-CT [9]. Die anatomische Deckung konnte gegenüber bisherigen Studien um 60 % verbessert werden [8]. Für den Parameter CBV fanden wir in Übereinstimmung mit der Literatur die höchste Spezifität (100 %) [30] und die höchste Korrelation mit dem endgültigen Infarktvolumen [31]. Der innerhalb der Kontrollgruppe gemessene Mittelwert der CBP (43,1 ± 15,8 ml/100ml/min) zeigte eine gute Übereinstimmung mit dem an Hand einer aus PET-Studien bekannten Formel (CBP = 66,5 – 0,26 x Alter (Jahre) ml/100ml/min [32]) berechneten Wert von 48,6 ml/100ml/min. Die Ergebnisse der CTP-Studie lassen vermuten, dass durch das Areal des reduzierten CBV die theoretisch kleinste Ausdehnung eines Infarktes dargestellt wird, wohingegen die MTT-Verlängerung die maximale Ausdehnung der Minderperfusion repräsentiert. Die Quantifizierbarkeit der CBP bietet die Möglichkeit, über die Definition von Schwellenwerten irreversibel von reversibel geschädigtem Hirngewebe abzugrenzen.

Das in der CTP-Studie evaluierte, auf einem parametrischen Dekonvolutionsalgorithmus basierende Protokoll zur Perfusionsbildgebung mittels Mehrschicht-Spiral-CT ist zur frühzeitigen Erkennung und Quantifizierung einer akuten zerebralen Ischämie geeignet. In künftigen Studien unter Einsatz dieser Methode sollten Einflüsse auf die Höhe der CBP (wie zum Beispiel die Herzfrequenz) und auf die endgültige Infarktgröße berücksichtigt werden, sowie die Ergebnisse der Perfusionsmessungen mit klinischen Scores (NIHSS [33]) korreliert werden. Eine methodische Einschränkung der vorgestellten CTP-Studie stellt das Fehlen eines formalen Vergleiches mit einer bereits etablierten Methode zur zerebralen Perfusionsmessung dar.

Mit Hilfe der MS-CT konnte ein Protokoll für die CTA definiert werden, welches es ermöglichte, während einer Untersuchung und nach nur einmaliger Kontrastmittelapplikation das gesamte extra- und intrakranielle zerebrovaskuläre System, inklusive der dritten Segmente der intrakraniellen Arterien, zu erfassen. Eine durch die MS-CT bedingte Zunahme der axialen Quellbildanzahl machte es erforderlich, zur Dokumentation und Befundung zwei- und dreidimensionale Bildrekonstruktionen anzufertigen [34], was bei allen Patienten unserer Studienpopulation möglich war. Bei der CTA der Hals- und Kopfgefäße überstieg die Linsendosis mit 30 mGy die in der Literatur genannten Werten für die digitale Subtraktionsangiographie der hirnversorgenden Arterien und für orbitale CT-Untersuchungen nicht [35, 36]. Wenn eine DSA vorhanden war, bestätigte diese in allen Fällen die Befunde der CTA. Eine durchgeführte arterielle MRA bestätigte den Befund der CTA, während die diagnostische Qualität der CTA im venösen Abschnitt gegenüber der MRV, in Übereinstimmung mit der Literatur [13, 37], höher war. Mit dem Doppler-US fand sich im vertebro-basilären Stromgebiet eine gute Übereinstimmung mit der CTA, im vorderen intrakraniellen Stromgebiet lieferte der Doppler-US nur im Bereich der Hauptstämme identische Ergebnisse. Bei noch unklarem klinischem Stellenwert können mit der CTA somit auch distale Gefäßsegmente beurteilt werden. Der Doppler-US, der regelmäßig zur Beurteilung der extrakraniellen ICA eingesetzt wird, konnte bei drei unserer Patienten eine subtotale Stenose nicht von einem kompletten Gefäßverschluss trennen, lieferte aber sonst im Vergleich zur CTA identische Befunde. Neben dem diagnostischen Potential hat die CTA mittels MS-CT insbesondere bei Notfallpatienten auch logistische Vorteile, da zusätzliche Transportzeiten zu anderen Untersuchungsmodalitäten (MRA, DSA, Doppler-US) entfallen und die reine Untersuchungszeit der CTA nur maximal 40 s dauert. Zahnartefakte können im Einzelfall die Beurteilung der extrakraniellen ICA verhindern.

Das in der CTA-Studie evaluierte Protokoll ist zur Darstellung des gesamten zerviko-zerebralen Gefäßsystems geeignet und bietet zusammen mit der CTP die Möglichkeit einer umfassenden Bildgebung mittels MS-CT bei Schlaganfallpatienten. Die Evaluierung des Einflusses dieser detaillierten Informationen zum zerviko-zerebralen Gefäß- und Perfusionsstatus auf das Management und das klinische ‚Outcome' der Patienten bleibt weiteren Studien vorbehalten.

6 Literaturverzeichnis

[1] Rosamond, W. D.; Folsom, A. R.; Chambless, L. E.; Wang, C. H.; McGovern, P. G.; Howard, G.; Copper, L. S. und Shahar, E. (1999): Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort, Stroke (Band 30), Nr. 4, Seite 736-43.

[2] Furlan, A.; Higashida, R.; Wechsler, L.; Gent, M.; Rowley, H.; Kase, C.; Pessin, M.; Ahuja, A.; Callahan, F.; Clark, W. M.; Silver, F. und Rivera, F. (1999): Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism, Jama (Band 282), Nr. 21, Seite 2003-11.

[3] (1995): The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke., N Engl J Med (Band 333), Nr. 24, Seite 1581-87.

[4] Provenzale, J. M. (1999): Nontraumatic neurologic emergencies: imaging findings and diagnostic pitfalls, Radiographics (Band 19), Nr. 5, Seite 1323-31.

[5] Ueda, T.; Hatakeyama, T.; Kumon, Y.; Sakaki, S. und Uraoka, T. (1994): Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT, Stroke (Band 25), Nr. 2, Seite 298-303.

[6] Axel, L. (1980): Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis, Radiology (Band 137), Nr. 3, Seite 679-86.

[7] König, M.; Kraus, M.; Theek, C.; Klotz, E.; Gehlen, W. und Heuser, L. (2001): Quantitative Assessment of the Ischemic Brain by Means of Perfusion-Related Parameters Derived From Perfusion CT, Stroke (Band 32), Nr. 2, Seite 431-37.

[8] Eastwood, J. D.; Lev, M. H.; Azhari, T.; Lee, T. Y.; Barboriak, D. P.; Delong, D. M.; Fitzek, C.; Herzau, M.; Wintermark, M.; Meuli, R.; Brazier, D. und Provenzale, J. M. (2002): CT Perfusion Scanning with Deconvolution Analysis: Pilot Study in Patients with Acute Middle Cerebral Artery Stroke, Radiology (Band 222), Nr. 1, Seite 227-36.

[9] König, M.; Klotz, E. und Heuser, L. (2000): Zerebrale Perfusions-CT - Theoretische Grundlagen, methodische Realisierung und praktische Erfahrungen in der Diagnostik des ischämischen Hirninfarktes, Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr (Band 172), Nr. 3, Seite 210-18.

[10] Bronikowski, T. A.; Dawson, C. A. und Linehan, J. H. (1983): Model-free deconvolution techniques for estimating vascular transport functions, Int J Biomed Comput (Band 14), Nr. 5, Seite 411-29.

[11] Nambu, K.; Takehara, R. und Terada, T. (1996): A method of regional cerebral blood perfusion measurement using dynamic CT with an iodinated contrast medium, Acta Neurol Scand Suppl (Band 166), Seite 28-31.

[12] Shrier, D. A.; Tanaka, H.; Numaguchi, Y.; Konno, S.; Patel, U. und Shibata, D. (1997): CT angiography in the evaluation of acute stroke, AJNR Am J Neuroradiol (Band 18), Nr. 6, Seite 1011-20.

[13] Casey, S. O.; Alberico, R. A.; Patel, M.; Jimenez, J. M.; Ozsvath, R. R.; Maguire, W. M. und Taylor, M. L. (1996): Cerebral CT venography, Radiology (Band 198), Nr. 1, Seite 163-70.

[14] Graf, J.; Skutta, B.; Kuhn, F. P. und Ferbert, A. (2000): Computed tomographic angiography findings in 103 patients following vascular events in the posterior circulation: potential and clinical relevance, J Neurol (Band 247), Nr. 10, Seite 760-6.

[15] Knauth, M.; von Kummer, R.; Jansen, O.; Hahnel, S.; Dorfler, A. und Sartor, K. (1997): Potential of CT angiography in acute ischemic stroke, AJNR Am J Neuroradiol (Band 18), Nr. 6, Seite 1001-10.

[16] Lev, M. H. und Nichols, S. J. (2000): Computed tomographic angiography and computed tomographic perfusion imaging of hyperacute stroke, Top Magn Reson Imaging (Band 11), Nr. 5, Seite 273-87.

[17] Taguchi, K. und Aradate, H. (1998): Algorithm for image reconstruction in multi-slice helical CT, Med Phys (Band 25), Nr. 4, Seite 550-61.

[18] Hu, H. (1999): Multi-slice helical CT: scan and reconstruction, Med Phys (Band 26), Nr. 1, Seite 5-18.

[19] McCollough, C. H. und Zink, F. E. (1999): Performance evaluation of a multi-slice CT system, Med Phys (Band 26), Nr. 11, Seite 2223-30.

[20] Moonis, M. und Fisher, M. (2001): Imaging of acute stroke, Cerebrovasc Dis (Band 11), Nr. 3, Seite 143-50.

[21] Rother, J. (2001): CT and MRI in the diagnosis of acute stroke and their role in thrombolysis, Thromb Res (Band 103 Suppl 1), Seite S125-33.

[22] Schellinger, P. D.; Jansen, O.; Fiebach, J. B.; Pohlers, O.; Ryssel, H.; Heiland, S.; Steiner, T.; Hacke, W. und Sartor, K. (2000): Feasibility and practicality of MR imaging of stroke in the management of hyperacute cerebral ischemia, AJNR Am J Neuroradiol (Band 21), Nr. 7, Seite 1184-9.

[23] Urchuk, S. N. und Plewes, D. B. (1992): Mechanisms of flow-induced signal loss in MR angiography, J Magn Reson Imaging (Band 2), Nr. 4, Seite 453-62.

[24] Bianchi, D.; Maeder, P.; Bogousslavsky, J.; Schnyder, P. und Meuli, R. A. (1998): Diagnosis of cerebral venous thrombosis with routine magnetic resonance: an update, Eur Neurol (Band 40), Nr. 4, Seite 179-90.

[25] Ayanzen, R. H.; Bird, C. R.; Keller, P. J.; McCully, F. J.; Theobald, M. R. und Heiserman, J. E. (2000): Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls, AJNR Am J Neuroradiol (Band 21), Nr. 1, Seite 74-8.

[26] Mayer, T. E.; Hamann, G. F.; Baranczyk, J.; Rosengarten, B.; Klotz, E.; Wiesmann, M.; Missler, U.; Schulte-Altedorneburg, G. und Brückmann, H. J. (2000): Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke, AJNR Am J Neuroradiol (Band 21), Nr. 8, Seite 1441-49.

[27] Roberts, H. C.; Roberts, T. P.; Smith, W. S.; Lee, T. J.; Fischbein, N. J. und Dillon, W. P. (2001): Multisection dynamic CT perfusion for acute cerebral ischemia: the "toggling-table" technique, AJNR Am J Neuroradiol (Band 22), Nr. 6, Seite 1077-80.

[28] Eastwood, J. D.; Provenzale, J. M.; Hurwitz, L. M. und Lee, T. Y. (2001): Practical injection-rate CT perfusion imaging: deconvolution-derived hemodynamics in a case of stroke, Neuroradiology (Band 43), Nr. 3, Seite 223-26.

[29] Brant-Zawadzki, M. (1997): CT angiography in acute ischemic stroke: the right tool for the job?, AJNR Am J Neuroradiol (Band 18), Nr. 6, Seite 1021-23.

[30] Ueda, T.; Yuh, W. T.; Maley, J. E.; Quets, J. P.; Hahn, P. Y. und Magnotta, V. A. (1999): Outcome of acute ischemic lesions evaluated by diffusion and perfusion MR imaging, AJNR Am J Neuroradiol (Band 20), Nr. 6, Seite 983-9.

[31] Sorensen, A. G.; Copen, W. A.; Ostergaard, L.; Buonanno, F. S.; Gonzalez, R. G.; Rordorf, G.; Rosen, B. R.; Schwamm, L. H.; Weisskoff, R. M. und Koroshetz, W. J. (1999): Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time, Radiology (Band 210), Nr. 2, Seite 519-27.

[32] Leenders, K. L.; Perani, D.; Lammertsma, A. A.; Heather, J. D.; Buckingham, P.; Healy, M. J.; Gibbs, J. M.; Wise, R. J.; Hatazawa, J.; Herold, S. und et al. (1990): Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age, Brain (Band 113), Nr. Pt 1, Seite 27-47.

[33] Brott, T.; Adams, H. P., Jr.; Olinger, C. P.; Marler, J. R.; Barsan, W. G.; Biller, J.; Spilker, J.; Holleran, R.; Eberle, R.; Hertzberg, V. und et al. (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale, Stroke (Band 20), Nr. 7, Seite 864-70.

[34] Prokop, M. (2000): Multislice CT angiography, Eur J Radiol (Band 36), Nr. 2, Seite 86-96.

[35] Heyne, J. P.; Schleicher, C.; Soldner, J.; Neumann, R. und Kaiser, W. A. (1997): Strahlenexposition der Augenlinse und der Schilddrüse bei der digitalen Subtraktionsangiographie der hirnversorgenden Arterien, Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr (Band 167), Nr. 5, Seite 479-85.

[36] Lakits, A.; Prokesch, R.; Scholda, C.; Nowotny, R.; Kaider, A. und Bankier, A. (2000): Helical and conventional CT in the imaging of metallic foreign bodies in the orbit, Acta Ophthalmol Scand (Band 78), Nr. 1, Seite 79-83.

[37] Ozsvath, R. R.; Casey, S. O.; Lustrin, E. S.; Alberico, R. A.; Hassankhani, A. und Patel, M. (1997): Cerebral venography: comparison of CT and MR projection venography, Am J Roentgenol (Band 169), Nr. 6, Seite 1699-707.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. emerit. Dr. R. Lehmann, ehemals Leiter der Abteilung Neuroradiologie, Institut für Radiologie der Charité Berlin, für die Überlassung des Themas.

Des Weiteren danke ich Herrn PD Dr. R. Klingebiel für die produktive Zusammenarbeit in den letzten Jahren.

Danken möchte ich auch meiner Frau, die mir immer unterstützend zur Seite gestanden hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Georg Paul Bohner
Florastr. 11
13187 Berlin
Tel.: +49 (30) 49914283
Fax: +49 (30) 49914285
e-Mail: georg.bohner@charite.de

Geburtsdatum:	06.12.1968
Geburtsort:	Herne
Konfession:	römisch-katholisch
Familienstand:	verheiratet, 3 Kinder

Schulbildung

1975 – 1979	Grundschule in Herne
1979 – 1988	Haranni-Gymnasium, Herne
06.06.1988	Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Wehr-/ Ersatzdienst

1988 – 1990	Zivildienst Individuelle Schwerstbehinderten Betreuung

Hochschulbildung

1990 – 1993	**Grundstudium der Physik** an der Ruhr-Universität, Bochum
1993 – 1999	**Studium der Humanmedizin** an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
06.04.1995	Ärztliche Vorprüfung
21.03.1996	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
23.03.1998	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03.11.1999	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufserfahrung

1998 – 1999	Praktisches Jahr: Wahlfach Neurologie Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
01.08.2000 – 31.01.2002	Arzt im Praktikum: Abteilung Neuroradiologie Inst. für Radiologie, Charité, Humboldt-Universität, Berlin
seit dem 01.02.2002	Wissenschaftlicher Mitarbeiter: Inst. für Radiologie Charité, Humboldt-Universität, Berlin

Eidesstattliche Erklärung

gemäß der Promotionsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass

- die vorgelegte Dissertationsschrift von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde.
- die beschriebenen Ergebnisse innerhalb der Arbeitsgruppe selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel und die Literatur vollständig angegeben sind.
- an keiner anderen Stelle ein Promotionsverfahren beantragt ist oder beantragt wurde.
- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind.

Berlin, den 31.03.2004

Zusammenstellung wesentlicher Publikationen

- Quantitative Perfusionsbildgebung mittels Mehrschicht-Spiral-CT bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie
  Bohner G, Förschler A, Hamm B, Lehmann R, Klingebiel R
  Röfo Fortschr Röntgstr 2003; 175(6):806-13

- Multi-slice CT angiography in the evaluation of patients with acute cerebrovascular disease – a promising new diagnostic tool
  Klingebiel R, Busch M, **Bohner G**, Zimmer C, Hoffmann O, Masuhr F
  J Neurol 2002; 249(1):43-9

- Einsatz der Mehrschicht-Spiral-CT in der neuroradiologischen Bildgebung
  Klingebiel R, **Bohner G**, Zimmer C, Masuhr F, Lehmann R
  Nervenarzt 2002; 73(8):729-35

- Assessment of the arteriovenous cerebrovascular system by multi-slice CT. A single-bolus, monophasic protocol
  Klingebiel R, Zimmer C, Rogalla P, Kivelitz D, **Bohner G**, Götze R, Lehmann R
  Acta Radiol 2001; 42(6):560-2