
Aus dem Institut für Radiologie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. U. Mödder

**UNTERSUCHUNG ZUR AUSSAGEKRAFT DER PARAMETERBILDER
VON ZEREBRALEN COMPUTERTOMOGRAPHISCHEN
PERFUSIONSUNTERSUCHUNGEN BEI VARIIERENDEN
MESSINTERVALLEN**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf**

**vorgelegt von
Dominique Christian Schubert**

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Univ.- Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. M. Cohnen

Korreferent: PD. Dr. med. D. Hänggi

1 INHALTSVERZEICHNIS

2	EINLEITUNG	6
2.1	DER SCHLAGANFALL	6
2.2	CT-BILDGEBUNG BEIM AKUTEN SCHLAGANFALL	7
2.3	DYNAMISCHE PERFUSIONSBILDGEBUNG IM CT	8
3	FRAGESTELLUNG.....	10
4	MATERIAL UND METHODEN	11
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV	11
4.2	UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL DER DPCT	12
4.3	MATHEMATISCHE GRUNDLAGEN	13
4.4	DATENAUFARBEITUNG UND DATENANALYSE.....	16
4.4.1	<i>Aufarbeitung der Perfusionsdatensätze.....</i>	<i>16</i>
4.4.2	<i>„Angiotux“-Analyse</i>	<i>19</i>
4.4.3	<i>Visuelle Analyse der Perfusionsparametermappen.....</i>	<i>24</i>
4.4.4	<i>Visuelle Diagrammanalyse der Perfusionsparameter Tmax und MTT.....</i>	<i>27</i>
4.5	STATISTISCHE ANALYSE.....	30
5	ERGEBNISSE	31
5.1	„ANGIOTUX“-ANALYSE.....	32
5.1.1	<i>Überblick der Ergebnisse.....</i>	<i>33</i>
5.1.2	<i>Analyse der gesunden Hemisphären und der nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnarealen auf der Infarktseite.....</i>	<i>34</i>
5.1.3	<i>Analyse der Infarkte</i>	<i>40</i>
5.2	VISUELLE ANALYSE DER PERFUSIONSPARAMETERMAPPEN	42
5.2.1	<i>Infarktabgrenzbarkeit.....</i>	<i>42</i>
5.2.2	<i>Bildqualität.....</i>	<i>43</i>
5.2.3	<i>„Best-Image“</i>	<i>44</i>
5.3	VISUELLE DIAGRAMMANALYSE DER PERFUSIONSPARAMETER TMAX UND MTT	45
5.3.1	<i>Tmax in der visuellen Diagrammanalyse.....</i>	<i>45</i>
5.3.2	<i>MTT in der visuellen Diagrammanalyse.....</i>	<i>46</i>

6	DISKUSSION	49
6.1	SCHLAGANFALLDIAGNOSTIK MIT DER COMPUTERTOMOGRAPHIE	49
6.1.1	<i>Nativ-CT</i>	49
6.1.2	<i>CT-Angiographie</i>	50
6.1.3	<i>Dynamische Perfusions-Computertomographie (dPCT)</i>	50
6.2	THEORETISCHE GRUNDLAGE DER DPCT	51
6.2.1	<i>Physiologie und Pathophysiologie der zerebralen Perfusion</i>	51
6.2.2	<i>Technische Grundlagen</i>	52
6.2.3	<i>Mathematische Modelle</i>	53
6.2.4	<i>Einflussfaktoren</i>	54
6.2.5	<i>Limitationen der dPCT</i>	57
6.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE DER DPCT MIT VARIIERENDEM MESSINTERVALL	57
6.3.1	<i>„Angiotux“-Analyse</i>	57
6.3.2	<i>Visuelle Analyse der Perfusionsparameterbilder</i>	63
6.3.3	<i>Visuelle Diagrammanalyse der Perfusionsparameter Tmax und MTT</i>	65
6.4	LIMITATIONEN DER ARBEIT	66
6.5	ABSCHLIEßENDE BEURTEILUNG	68
7	ZUSAMMENFASSUNG	71
8	TABELLENVERZEICHNIS	72
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	73
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	75
11	LITERATURVERZEICHNIS	76
12	ANHANG	83
12.1	<i>„ANGIOTUX“-ANALYSE</i>	83
12.2	<i>VISUELLE ANALYSE DER PERFUSIONSPARAMETERMAPPEN</i>	88
12.3	<i>VISUELLE DIAGRAMMANALYSE DER PERFUSIONSPARAMETER TMAX UND MTT</i>	93
13	DANKSAGUNG	94
14	LEBENS LAUF	95

2 EINLEITUNG

Mit zunehmender Verbreitung der Multidetektor-Computertomographie (MDCT) und den Möglichkeiten der funktionellen Bildgebung in der CT findet auch die dynamische Perfusionsanalyse des Gehirns mittels der Computertomographie (dPCT) in der akuten Schlaganfalldiagnostik verstärkte Anwendung. In Kombination mit der CT-Angiographie (CTA) existiert damit eine nichtinvasive Methode für eine genaue und umfassende Beurteilung der Ursache und der pathophysiologischen Auswirkungen bei Patienten mit Symptomen eines akuten Schlaganfalls¹⁻³. Der Wunsch, eine solche Untersuchung bei gleichbleibend guter Bildqualität mit einer möglichst geringen Strahlenexposition für den Patienten durchführen zu können, führte zur Entwicklung unterschiedlicher Untersuchungsprotokolle⁴⁻⁸. Durch eine Änderung verschiedener technischer Parameter konnte die Dosis gesenkt werden, nicht immer jedoch ohne gleichzeitig auch die Qualität des resultierenden Bildes negativ zu beeinflussen. Eine Verlängerung des Intervalls zwischen den einzelnen Datenakquisitionen innerhalb einer Untersuchung, im Folgenden mit Messintervall und der Abkürzung TR bezeichnet, hat das Potenzial, eine direkt proportionale Dosisreduktion ohne Veränderung der Bildqualität zu erreichen. Ziel dieser Arbeit ist es zu prüfen, wie stark die Aussagekraft der mittels computertomographischer Perfusionsuntersuchungen erzeugten funktionellen Parameterbilder durch eine Verlängerung des Messintervalls beeinflusst wird.

2.1 Der Schlaganfall

Als Schlaganfall beschreibt man das klinische Symptom einer akut auftretenden, vaskulär bedingten Funktionsstörung des Gehirns, die auf angeborenen oder erworbenen Veränderungen hirnersorgender Gefäße beruht. Dabei kann es sich sowohl um eine Ischämie (in ca. 80 % der Fälle) als auch um eine intrazerebrale Blutung (in ca. 15 % der Fälle) handeln. Daneben gibt es seltene Ursachen wie z.B. Subarachnoidalblutungen, Tumoren oder Krampfanfälle.

In der Bundesrepublik Deutschland liegt die jährliche Inzidenzrate des Schlaganfalls bei 182 / 100.000 Einwohner. Hochgerechnet auf eine Gesamtbevölkerung von 82,5 Millionen Einwohnern entspricht dies einer Zahl von rund 165.000 Neuerkrankungen im Jahr⁹. Dabei sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen. Mit einer Sterblichkeit von ca. 40 % im ersten Jahr nach dem Ereignis ist der Schlaganfall derzeit insgesamt die dritthäufigste Todesursache in den Industrienationen. In der Bundesrepublik Deutschland zeigt der Vergleich der Jahre 1990 und 2003 jedoch einen Rückgang der Sterblichkeit beim Schlaganfall, was unter anderem auf eine Verbesserung der diagnostischen und

therapeutischen Methoden zurückgeführt wird¹⁰. Entscheidender noch als die hohe Letalität ist jedoch die Tatsache, dass der Schlaganfall die häufigste Ursache einer frühzeitigen Invalidität ist. So bleiben von den rund 100.000 Schlaganfallpatienten, die das erste Jahr überleben, etwa 64.000 pflegebedürftig und auf fremde Hilfe angewiesen⁹.

Ist ein Schlaganfall durch einen thrombotischen und/oder emboligenen Gefäßverschluss verursacht und bedingt damit eine zerebrale Ischämie in dem nachgeschalteten Versorgungsgebiet, so bestehen heute therapeutische Möglichkeiten, die Auswirkungen der Erkrankung durch eine systemische oder lokale Lysetherapie zu minimieren¹¹⁻¹⁴. Bei einer Ischämietoleranz des Hirnparenchyms von nur 3-5 Minuten bleibt nach den heutigen Empfehlungen jedoch nur ein Zeitfenster von 3 bis max. 4,5¹⁵ Stunden, beginnend mit dem Einsetzen der klinischen Symptomatik, in dem eine solche Therapie eine Verbesserung des klinischen Endergebnisses bewirken kann¹¹. Danach kommt es allgemein zu einem zu starken Anstieg der therapieassoziierten Komplikationen und damit zu einer Abnahme des Nutzen für den Patienten¹⁶. Somit muss die Entscheidung für eine fibrinolytische Therapie, sowie der Ausschluss von Kontraindikationen gegen diese Therapie sehr schnell gefällt werden. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass neben der Zeit auch weitere Faktoren die Prognose und damit auch die auszuwählende Therapieoption entscheidend beeinflussen^{11,14,17-21}. Hierzu zählen Lokalisation und Art eines Gefäßverschlusses sowie der Ausprägungsgrad und die Größe eines Ischämieareals, welche wiederum stark von der Kollateralgefäßversorgung abhängig sind. Eine schnelle Analyse aller dieser Kriterien ermöglicht es im Einzelfall, bei einer günstigen Befundkonstellation die Therapieoptionen zu modulieren und eine Lysetherapie gegebenenfalls auch noch nach dem in den Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie²² empfohlenen, 2008 erweiterten „Zeitfenster“ von 4,5 Stunden gegebenenfalls noch weiter auszuweiten²³.

2.2 CT-Bildgebung beim akuten Schlaganfall

Trotz der sehr hohen diagnostischen Sensitivität der Magnetresonanztomographie (MRT) ist die CT-Diagnostik, nicht zuletzt wegen ihrer breiten, allgemeinen Verfügbarkeit auch weiterhin die am häufigsten zum Einsatz kommende bildgebende Methode in der Akutphase der Schlaganfalldiagnostik, zumal Patienten mit einem solchen Ereignis nicht allein in spezialisierten Zentren („Stroke Unit“) behandelt werden, sondern in der Mehrzahl der Fälle in kleineren Krankenhäusern²⁴. Dabei gilt es in möglichst kurzer Zeit vier zentrale Fragen zu beantworten. Die erste Frage zielt auf die Ursache der akuten Schlaganfallsymptomatik ab, wobei die wichtigste Differentialdiagnose die Unterscheidung zwischen einer intrazerebralen

Blutung oder einer anderen nichtischämischen Pathologie und einem ischämischen Infarkt darstellt. Liegt ein ischämischer Infarkt vor, gilt es im nächsten Schritt einen Gefäßverschluss als Auslöser der Ischämie zu identifizieren und in seiner Lokalisation und Morphologie zu beurteilen. Des Weiteren müssen Größe und Lokalisation des Infarktes analysiert werden, da bei sehr großen Territorialinfarkten das Blutungsrisiko im Rahmen einer Lysetherapie deutlich erhöht ist ¹⁶. Zuletzt stellt sich die Frage nach Gewebearealen, die durch eine Reperfusion vor einer irreversiblen Schädigung bewahrt werden können, dem so genannten „tissue at risk“ bzw. der Penumbra. Um alle diese Fragen beantworten zu können, hat sich ein Untersuchungsprotokoll, bestehend aus einem Nativ-CT des Schädels, einer Perfusions-CT und einer CT-Angiographie etabliert. Diese komplexe und umfassende Diagnostik kann in weniger als 15 Minuten durchgeführt werden und ermöglicht so eine frühe und rasche Selektion der Patienten, die für eine Lysetherapie in Frage kommen.

2.3 Dynamische Perfusionsbildgebung im CT

Als dynamische, nichtinvasive, kontrastmittelgestützte Untersuchung liefert die zerebrale dynamische Perfusions-Computertomographie (dPCT) Informationen zur zerebralen Durchblutung. Aus den mit dieser Methode akquirierten Daten können funktionelle Parameterbilder generiert und visualisiert werden, welche eine Gesamtbeurteilung der hämodynamischen zerebrovaskulären Situation ermöglichen ²⁵.

Die dPCT basiert auf der Erfassung von Dichteänderungen innerhalb eines Messvolumens während der Passage eines Kontrastmittelbolus durch das zerebrale Gefäßsystem. Aus einem so gewonnenen Bilddatensatz lassen sich funktionelle Parameterbilder verschiedener hämodynamischer Größen des Blutflusses und des Blutvolumens generieren. Bereits 1980 wurden zur Berechnung solcher Parameterbilder aus dynamischen CT-Daten von L. Axel ^{26,27} die mathematischen Grundlagen, basierend auf dem Zentralen-Volumentheorem²⁸, geschaffen. Doch aufgrund einer zu geringen zeitlichen Auflösung der zu dieser Zeit zur Verfügung stehenden CT-Geräte sowie der begrenzten Rechnerleistungen mit konsekutiv zeitaufwendigen Bildberechnungen, war ein klinisch angewandter Einsatz noch nicht möglich. Erst nach Einführung der Multidetektor-CT ist es mit den Geräten der neueren Generation möglich, kontinuierlich Daten mit einer zeitlichen Auflösung im Subsekundenbereich zu akquirieren. Hiermit wurden die technischen Voraussetzungen geschaffen, die sich sehr rasch ändernden Dichtewerte während der Passage eines Kontrastmittelbolus zu erfassen und in Form einer Zeit-Dichte-Kurve für jedes Pixel wiederzugeben. Auf der anderen Seite ist auch erst im Zusammenhang mit der Entwicklung

neuer Therapien, wie der systemischen und lokalen Lysetherapie, das klinische Interesse an dieser Methode in den letzten Jahren gewachsen.

3 FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit eine Dosisersparung bei der dynamischen Perfusions-CT des Gehirns durch eine Verlängerung des Messintervalls zwischen den Einzelmessungen erreicht werden kann, ohne die diagnostische Aussagekraft und Genauigkeit der resultierenden Parameterbilder zu beeinträchtigen.

Die zu analysierenden Fragen waren dabei:

1. Werden die einzelnen Perfusionsparameter beeinflusst?
2. Wie werden sie im Falle einer solchen Beeinflussung verändert?
3. Wie stark ist dabei die Auswirkung auf die klinische Diagnostik im Sinne der Befundanalyse anhand von farbkodierten Parameterkarten?
4. Lassen sich Unterschiede zwischen Untersuchungen mit einer vollständigen und denen mit einer inkomplett erfassten Zeit-Dichte-Kurve des Kontrastmittelbolus im Infarktareal beschreiben?
5. Ist eine automatisierte, untersucherunabhängige, quantitative Analyse territorialer Hirninfarkte mit der proprietären Software „Angiotux CT 2D“ möglich.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine quantitative Auswertung von CT-Perfusionsmessungen bis zu einem Messintervall von zwei Sekunden und eine visuell-qualitative, klinisch orientierte Auswertung anhand der farbkodierten Parameterkarten bis zu einem Messintervall von drei Sekunden sicher und ohne Einschränkung gegenüber dem Normalprotokoll möglich ist. Im Folgenden wurde erwartet, dass jede weitere Verlängerung des Messintervalls zu unvorhersagbaren und willkürlichen Ergebnissen führt.

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 Patientenkollektiv

Das Radiologie Informations- System (RIS) des Instituts für Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, wurde für den 3 Jahres Zeitraum von November 2004 bis einschließlich Oktober 2007 nach kraniellen CT-Perfusionsuntersuchungen durchsucht. Hierbei konnten retrospektiv 254 Untersuchungen bei 250 Patienten identifiziert werden, welche akut aufgetretene neurologische Symptome aufwiesen, die klinisch einen akuten Schlaganfall möglich beziehungsweise wahrscheinlich machten. Alle diese Patienten wurden mit dem gleichen standardisierten Protokoll untersucht, welches eine sequentielle native kraniale Computertomographie (Nativ-cCT), ein dynamisches Perfusions-CT (dPCT), eine sequentielle kraniale Computertomographie nach erfolgter Kontrastmittelapplikation (KM-cCT) sowie eine abschließende CT-Angiographie beinhaltet. Nur in Ausnahmefällen wurde in Abhängigkeit von dem sich während der Untersuchung darstellenden Befund, auf einzelne Bestandteile dieses Protokolls verzichtet.

Nachfolgend wurden drei Untersuchungsgruppen gebildet, wobei als zentrales Einschlusskriterium zwingend eine Verlaufskontrolle in Form einer weiteren cCT- oder cMRT-Untersuchung in den Folgetagen gefordert war, welche die Infarktdiagnose oder auch den Infarktausschluss sicherte. Ausgeschlossen wurden zudem alle Patienten mit einem hämorrhagischen Infarkt, einer fokalen zerebralen Pathologie (zum Beispiel einem Abszess, einer Neoplasie oder Metastasierung) sowie einer klinisch länger als 12 Stunden bestehenden neurologischen Symptomatik. Technisch nicht bzw. nur eingeschränkt beurteilbare Untersuchungen infolge von zu starken Bewegungsartefakten, einer falschen Patientenlagerung mit konsekutiv deutlich seitendifferenzierter Erfassung beider Hirnhemisphären, einer fehlerhaft platzierten Messebene oder einer insuffizienten KM-Applikation wurden ebenfalls nicht mit eingeschlossen. So konnten schließlich 42 Untersuchungen von 42 Patienten eingeschlossen und auf drei verschieden definierte Gruppen verteilt werden.

Die ersten beiden Gruppen beinhalteten 30 Patienten mit einer nachweislichen Perfusionsstörung im initialen dPCT, primär festgemacht an einer sichtbaren lokalen Perfusionsstörung in den an der CT-zugehörigen Workstation automatisiert generierten Perfusionsmappen der CT-Untersuchungen, und einer Infarktdemarkation bzw. einem Infarktnachweis im betroffenen Areal in einer Verlaufskontrolle mittels CT oder MRT.

Die Berechnung einzelner Perfusionsparameter setzt eine vollständige Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve der Kontrastmittelpassage voraus. Insbesondere bei sehr ausgeprägten Perfusionsdefiziten besteht jedoch nicht selten der Fall, dass infolge eines vollständigen Verschlusses eines Gefäßterritoriums und fehlender Kollateralisierung, eine vollständig messbare Zeit-Dichte-Kurve fehlt beziehungsweise der Kontrastmittelbolus so stark verzögert ist, dass er in der im Untersuchungsprotokoll festgesetzten Scandauer nicht vollständig bis zur Rückkehr in die Nulllinie erfasst wird. Um zu bewerten, inwieweit diese veränderte Situation Einfluss auf die Perfusionsanalyse nimmt, wurde eine Differenzierung zwischen 11 Patienten mit einer im gesunden und perfusionsgestörten Hirngewebe vollständig erfassten Zeit-Dichte-Kurve und 19 Patienten mit einer im Infarktareal fehlenden oder inkomplett erfassten Zeit-Dichte-Kurve vorgenommen. Diesen beiden Gruppen wurde eine Kontrollgruppe von 12 Patienten entgegengesetzt, bei denen sich in der Akutuntersuchung kein Perfusionsdefizit nachweisen ließ und die Verlaufsuntersuchung einen Infarkt ausschloss. Hierbei handelt es sich in der Regel um Patienten mit einer selbstlimitierenden neurologischen Infarktsymptomatik zum Beispiel im Rahmen einer transitorisch ischämische Attacke (TIA) oder eines prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defizits (PRIND).

4.2 Untersuchungsprotokoll der dPCT

Die dynamischen Perfusionsuntersuchungen wurden an einem 64-Zeilen-Computertomographen (Somatom Sensation Cardiac 64, Siemens Medical Solutions Erlangen, Deutschland) mit einer Kollimation von 20 x 1,2 mm, einer Röhrenspannung von 80 kV und einem Strom-Zeit-Produkt von 220 bis 270 mAs durchgeführt. Die Schichtebene mit einer Gesamtstärke von 24 mm wurde in der Regel parallel zur Schädelbasis anguliert und oberhalb der Felsenbeine positioniert. Nur in Einzelfällen wurde die Untersuchungsebene der klinischen Symptomatik bzw. dem klinisch-neurologischen Untersuchungsbefund angepasst, um die zerebrale Region, in der eine Ischämie vermutet wurde, sicher zu erfassen. Die Kontrastmittelapplikation erfolgte über eine im Arm platzierte periphere Venenverweilkanüle. Dabei wurden 40 ml Kontrastmittel (Accupaque mit 300 mg Jod/ml, GE Healthcare, Deutschland oder Imeron mit 400 mg Jod/ml, Bracco Altana, Deutschland) gefolgt von 40 ml physiologischer Kochsalzlösung mittels einer automatischen Injektionsspritze appliziert. Mit einem Delay von max. 13 Sekunden zum Beginn der Injektion wurde die Messung über einen Zeitraum von insgesamt 40 bis 50 Sekunden und mit einer zeitlichen Auflösung von einer Aufnahme pro Sekunde akquiriert und in zwei Schichten mit jeweils 12 mm Schichtdicke berechnet. Mit zunehmender Erfahrung mit dem Untersuchungsprotokoll und aufgrund der

Tatsache einer zu häufig inkompletten Erfassung des Kontrastmittelbolus wurde die Messzeit im Untersuchungsprotokoll zwischenzeitlich von 40 auf 50 Sekunden verlängert. Zudem wurde das Strom-Zeit-Produkt von 270 auf 220 mAs reduziert.

4.3 Mathematische Grundlagen

Allgemein existieren unterschiedliche Ansätze beziehungsweise Modelle als Berechnungsgrundlage für die Perfusionsmessung. Das Maximum-Slope-Modell, welches zur exakten Perfusionsanalyse die komplette Erfassung der arteriellen und venösen Kontrastmittelpassage benötigt, setzt KM-Injektionen mit sehr hohen Flussraten voraus^{25,29-33}. Das im Rahmen dieser Arbeit zur Anwendung gelangte Modell basiert auf dem Zentralen-Volumentheorem und einer Entfaltungsrechnung (Dekonvolution) zwischen der arteriellen Inputfunktion (AIF) und der Zeit-Dichte-Kurve eines jeden Pixels auf der Grundlage der „single value deconvolution“ (SVD)^{34,35,36}. Sie ermöglicht auch eine zuverlässige Perfusionsbildgebung bei niedrigen Flussraten von nur 5 ml/sec.

Um die zerebrale Perfusion zu beschreiben und zu analysieren, wurden in den gewonnenen Datensätzen folgende hämodynamischen Parameter untersucht:

- der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF), gemessen in ml/100gGewebe/min,
- das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV), gemessen in ml/100gGewebe,
- die mittlere Transitzeit (MTT), gemessen in $\text{sec} \cdot 10^{-1}$ und
- der Zeitpunkt des Maximums der so genannten Restfunktion (Tmax), gemessen in $\text{sec} \cdot 10^{-1}$.

Der Zusammenhang zwischen der Konzentration des injizierten Kontrastmittels (KM) als eine Funktion der Zeit und dem Blutfluss im Gewebe wird durch die Gleichung (A) beschrieben.

$$C(t) = F \int_0^t C_a(\tau) R(t - \tau) d\tau \quad (\text{A})$$

Dabei entspricht $C(t)$ der Konzentration des intravaskulären Kontrastmittels, $C_a(\tau)$ der arteriellen Inputfunktion, F dem Blutfluss im Gewebe und $R(t)$ der Kontrastmittelfraktion die zu einem Zeitpunkt t nach Gabe des Kontrastmittelbolus noch intravaskulär verblieben ist. Löst man diese Gleichung mit dem algebraischen SVD-Verfahren auf, erhält man direkt den regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF).

Das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV) entspricht dem Quotienten aus dem Integral der Konzentrations-Zeit-Kurve und dem Integral der arteriellen Inputfunktion.

$$rCBV = \frac{\int_0^t C(\tau) d\tau}{\int_0^t C_a(\tau) d\tau} \quad (B)$$

Die mittlere Transitzeit (MTT) lässt sich nachfolgend aus dem Zentralen-Volumentheorem berechnen.

$$MTT = \frac{rCBV}{rCBF} \quad (C)$$

In der vorliegenden Arbeit wurde der in der Perfusionsanalyse sehr gebräuchliche und in der Regel angegebene Parameter „time to peak“ (TTP) bewusst nicht eingesetzt. Die TTP beschreibt die Zeitspanne vom Beginn der KM-Injektion bis zum maximalen Peak der Zeit-Dichte-Kurve in $\text{sec} \cdot 10^{-1}$ und schließt damit den gesamten Weg vom peripheren venösen Zufluss über die kardiale und pulmonale Passage und den arteriellen Zufluss hin zum Hirnparenchym. In jedem dieser Zeitabschnitte können einschränkende Faktoren wie zum Beispiel venöse Thrombosen, ein reduziertes Herzzeitvolumen oder eine Karotisstenose direkt Einfluss auf die TTP nehmen und die absoluten Messgrößen deutlich verfälschen. Abhilfe schafft hierbei in der Regel eine intraindividuelle Ergebnismessung mit der gesunden kontralateralen Hemisphäre.

Alternativ hierzu kann die „Tmax“ berechnet werden, welche durch den Zeitpunkt des Maximums der so genannten Restfunktion gegeben wird. Die Restfunktion ergibt sich direkt aus der SVD-Entfaltungsrechnung zwischen der arteriellen Inputfunktion (AIF) und den im Hirnparenchym gemessenen Zeit-Dichte-Kurven. Damit kann der Einfluss der AIF herausgerechnet und der Einfluss der extrakraniellen Herz-Kreislaufleistung reduziert werden, sodass nur noch der sehr kurze, nur wenige Zentimeter messende Weg zwischen den zerebralen Arterien und Venen Einfluss auf das Messergebnis hat, und nicht mehr der gesamte Weg vom Injektionsort bis zum Hirnparenchym³⁷.

Betrachtet man eine idealisierte Zeit-Dichte-Kurve und wählt aus dieser entsprechend der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Messintervallverlängerung jeden zweiten (TR2), dritten (TR3) oder vierten (TR4) Messpunkt, so zeigt sich durch die Verringerung der Messpunkte eine Abflachung der Kurve und eine Verkleinerung der Fläche unter der Kurve, was erwartungsgemäß zu einer signifikanten Fehlberechnung der Perfusionsparameter führt (siehe Abbildung 1).

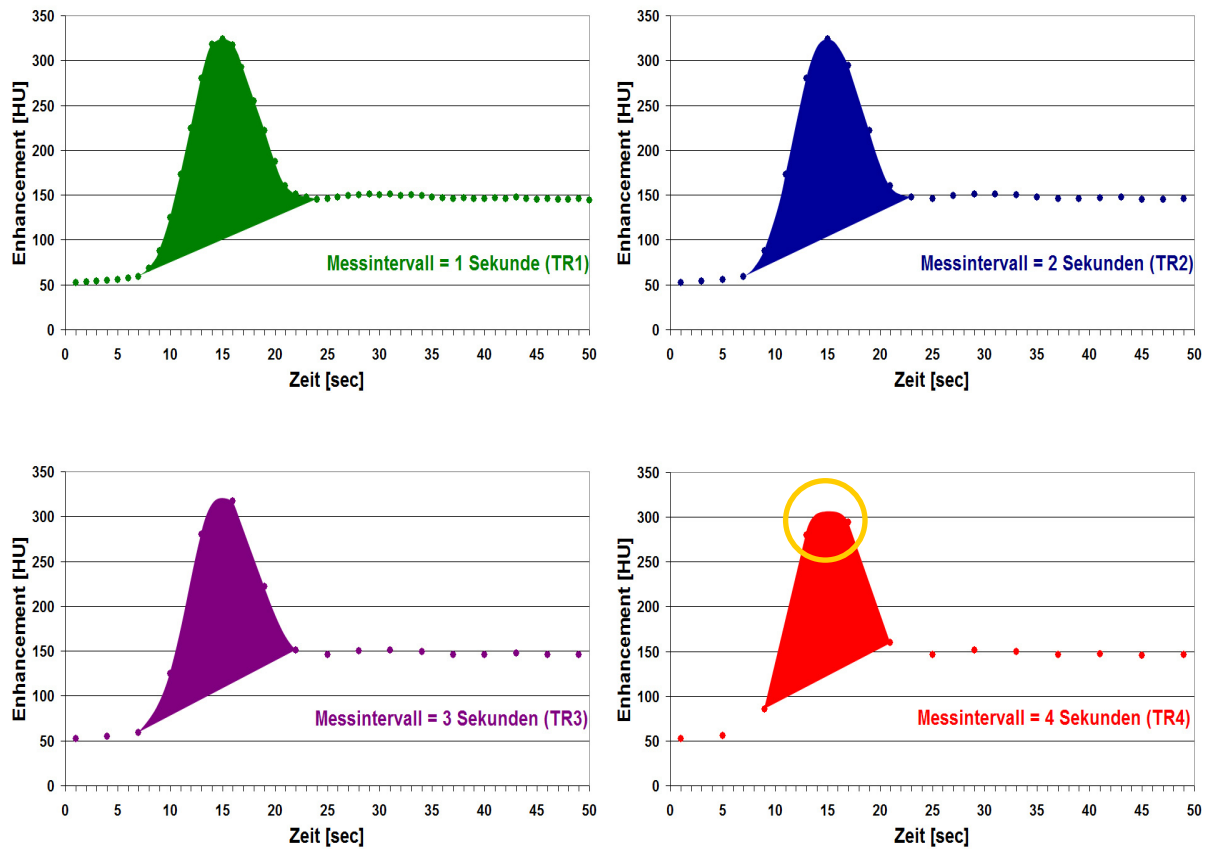


Abbildung 1: Simulierte Zeit-Dichte-Kurven bei sich ändernden Messintervallen
Mit zunehmender Verlängerung des Messintervalls zeigen sich eine Abflachung der Kurve (siehe gelben Kreis) und eine Verkleinerung der Fläche unter der Kurve, was erwartungsgemäß zu signifikanten Fehlberechnungen der Perfusionsparameter führt.

4.4 Datenaufarbeitung und Datenanalyse

4.4.1 Aufarbeitung der Perfusionsdatensätze

Die Aufarbeitung der CT-Datensätze der dynamischen Perfusionsanalyse zu Parameterbildern, erfolgte an einer externen Workstation mit der proprietären Software „Stroketool-CT-TR“, einer erweiterten Version des „Stroketool-CT 2.0“, welche zusätzlich eine automatisierte Reduktion des Messintervalls erlaubt (H.-J. Wittsack, <http://www.digitalimagesolutions.de>).

In einem ersten Schritt wurde in den ursprünglichen Perfusionsdatensätzen die zerebrale arterielle Inputfunktion (AIF) definiert und gespeichert (siehe Abbildung 2). Im Rahmen des zugrunde gelegten mathematischen Modells (siehe Kapitel 4.3) ist dieser Schritt von zentraler Bedeutung und muss sorgfältig durchgeführt werden. Die AIF wird dabei aus den Zeit-Dichte-Kurven von Messpunkten innerhalb intrakranieller Arterien ermittelt. Es erfolgte hierbei eine Mittelung über mindestens drei manuell positionierte Messpunkte, in der Regel in den sich kontrastierenden Anschnitten der A. cerebri anterior (ACA) und der A. cerebri media (MCA). Ausgeschlossen wurden jeweils die Gefäße, welche die durch eine Ischämie betroffene Hirnregion versorgten.

Um für jeden einzelnen Patienten vergleichbare Datensätze mit unterschiedlichen Messintervallen zu erhalten, wurden aus dem ursprünglichen Datensatz (mit einer Aufnahmezeit von einer Messung pro Sekunde) automatisch neue Datensätze erzeugt, die nur jedes zweite (TR2), dritte (TR3) und vierte (TR4) Bild enthielten. Zeitgleich wurden automatisch entsprechend angepasste AIF's erzeugt.

Zur Berechnung der Perfusionsbilder wurde nur das zur Analyse relevante Berechnungsintervall der gesamten Kontrastmittelpassage eingesetzt. So wurden vorausgehende Messpunkte mit möglichen Bewegungsartefakten und wenn möglich ein rezirkulierender Kontrastmittelbolus ausgeschlossen. Um dieses Berechnungsintervall individuell zu bestimmen wurde die Zeit-Dichte-Kurve im Hirngewebe mittels dreier ROI's (region of interest) erfasst und graphisch dargestellt (siehe Abbildung 3). Um anhand der so gewonnenen Kurven das Berechnungsintervall richtig definieren zu können, musste eine der drei ROI's in die Zone der Ischämie platziert werden, an dessen Kurve der Endpunkt des Berechnungsintervalls definiert werden. Bei Patienten, bei denen die Zeit-Dichte-Kurve der Ischämie zeitlich nicht vollständig bis zu ihren Übergang in die abschließende Grundlinie erfasst war oder anstelle einer Zeit-Dichte-Kurve nur eine durchgehende gerade Linie ohne erkennbaren Kontrastmittelpeak abzugrenzen war, wurde das Messende als Endpunkt des Berechnungsintervalls festgelegt. Der Start- und Endpunkt des Berechnungsintervalls wurden

nur im ursprünglichen Datensatz manuell festgelegt. Wenn möglich wurden die gesamten Zeit-Dichte-Kurven der drei ROI's eingeschlossen, nicht aber ein möglicher rezirkulierender Bolus. Um zwischen den hinsichtlich ihres Messintervalls differenten Datensätzen ein übereinstimmendes Berechnungsintervall zu erhalten, wurden die im ursprünglichen Datensatz gewonnenen Start- und Endpunktzeiten durch das Messintervall (2, 3 bzw. 4 sec.) dividiert und die Startpunktzeit gegebenenfalls ab-, die Endpunktzeit gegebenenfalls aufgerundet. Da das Programm über jeweils zwei Messpunkte mittelt, liegt das maximale Berechnungsintervall zwischen Scan-Nr. „2“ und Scan-Nr. „max -1“.

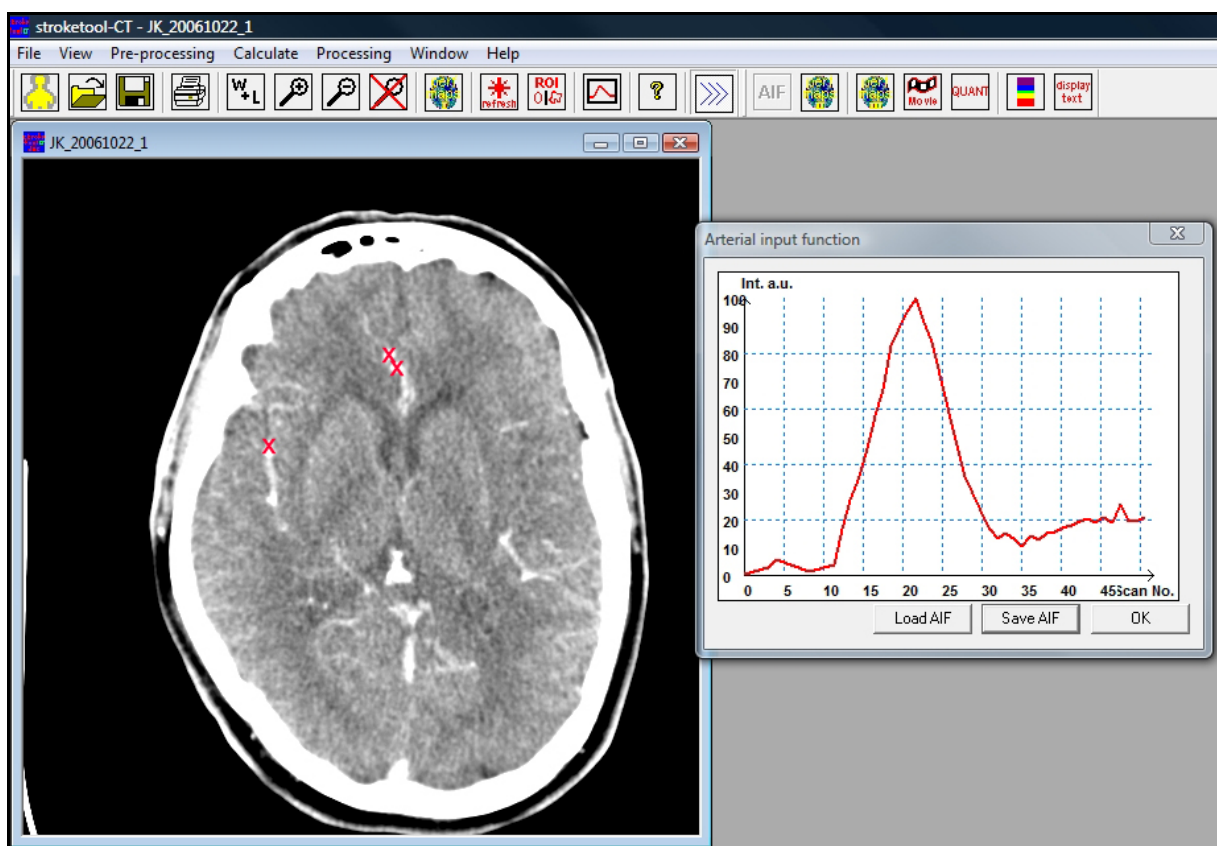


Abbildung 2: Bestimmung der AIF

Zur Bestimmung der arteriellen Inputfunktion (AIF) wurden manuell mindestens drei Messpunkte (siehe rote Kreuze) in den sich kontrastierenden intrakraniellen Arterienabschnitten der gesunden Hemisphäre positioniert und deren Ergebnisse zu einer Funktion gemittelt. Die y-Achse des Diagramms entspricht dem relativen Dichteanstieg (Int = Intensität als unkalibrierte Einheit [au]), die x-Achse den zeitlichen Verlauf gekennzeichnet durch die Bild-Nummer [Scan No.].

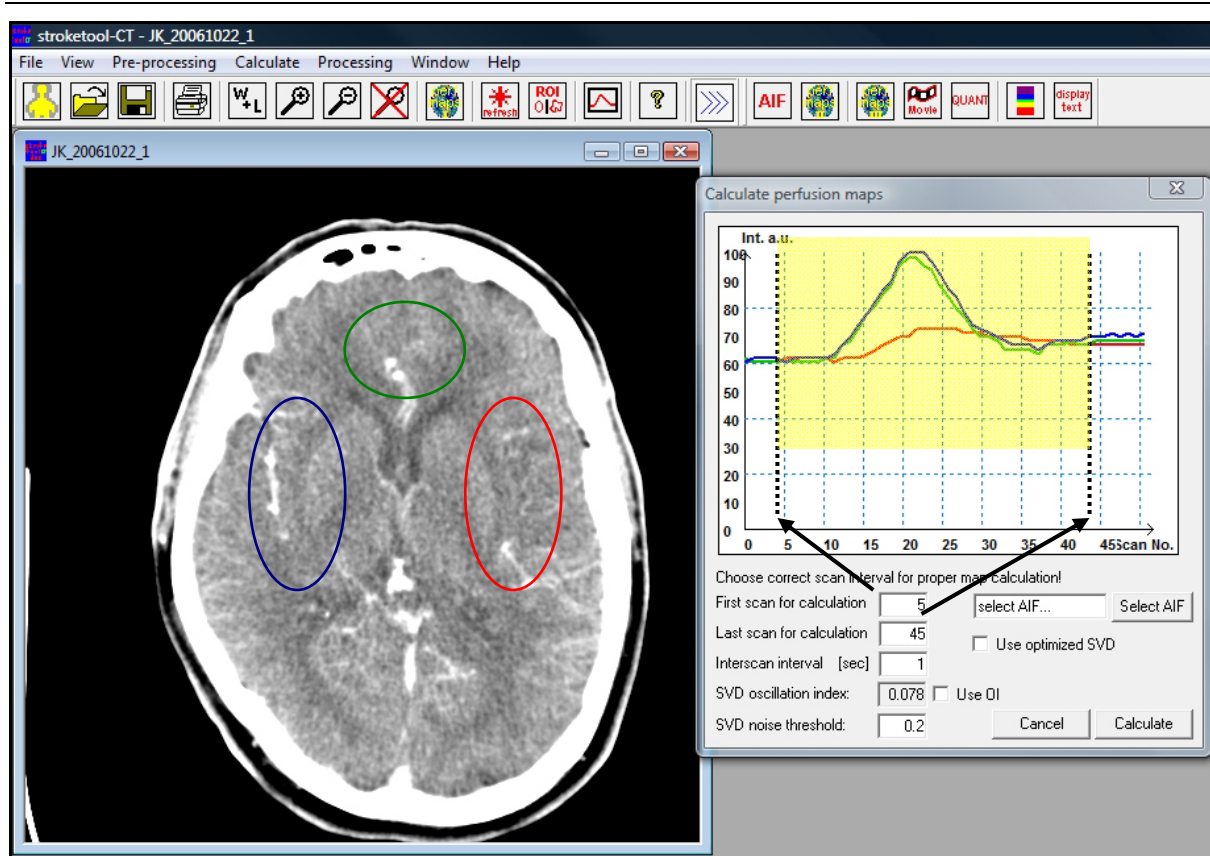


Abbildung 3: Bestimmung des Berechnungsintervalls

Zur Bestimmung des Berechnungsintervalls (gelbe Fläche) wurde manuell je ein ROI (region of interest) in die beiden anterioren (grün) und einem medialen Stromgebiet (blau) sowie ein ROI in die Zone der Ischämie (rot) positioniert. Anhand der Zeit-Dichte-Kurven des Kontrastmittels wurde der Startpunkt (First scan for calculation) mindestens 5 Bilder vor dem Kurvenanstieg im Abschnitt der initialen Grundlinie und der Endpunkt (Last scan for calculation) für die Datenberechnung wenn möglich 5 Bilder nach Erreichen der abschließenden Grundlinie der Ischämiekurve festgesetzt (siehe Pfeile und gestrichelte Linien).

Abbildung 4 zeigt wie sich die Perfusionskurven durch Veränderung des Messintervalls verändern.

Abschließend wurden für jeden Patienten aus dem ursprünglichen und den drei automatisch generierten Datensätzen jeweils die vier Parameterbilder des rCBF, rCBV, MTT, und Tmax berechnet und für die visuelle Auswertung aufbereitet (siehe 4.4.3).

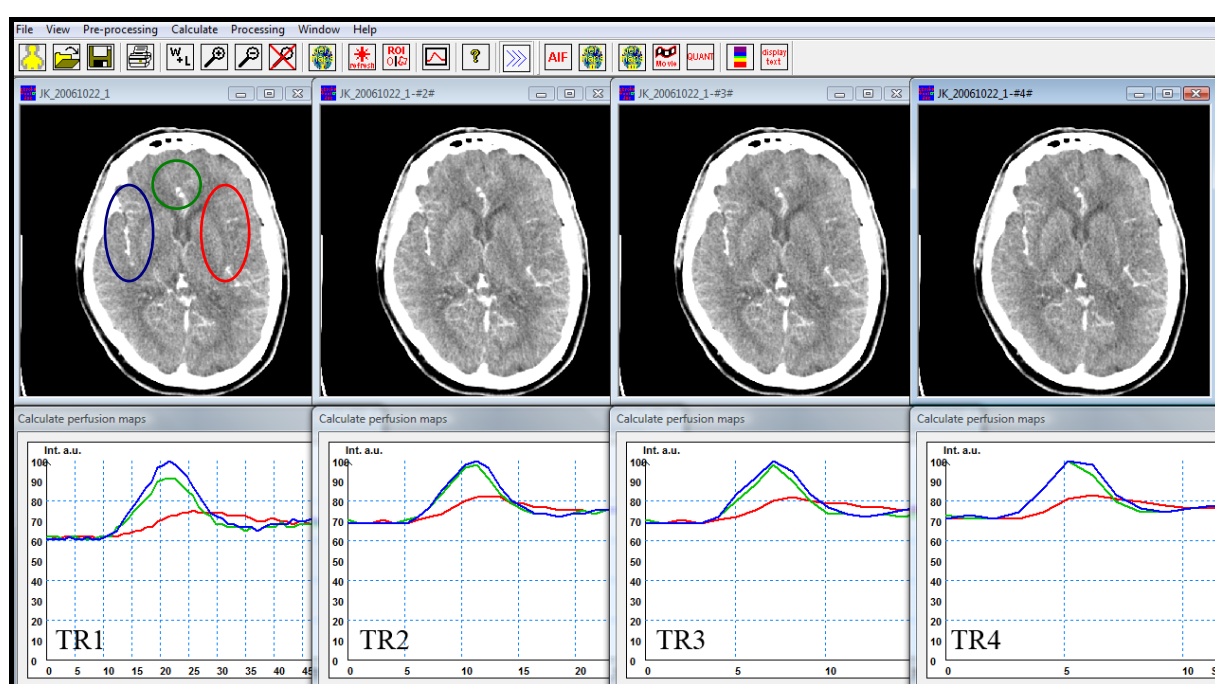


Abbildung 4: Datensätze mit zugehörigen Perfusionskurven bei zunehmend verlängertem Messintervall

Von links nach rechts sind der ursprüngliche Datensatz mit einem Bild pro Sekunde (TR1) und die drei automatisiert berechneten Datensätze mit einer Verlängerung des Messintervalls auf zwei (TR2), drei (TR3) und vier (TR4) Sekunden mit ihren dazugehörigen, sich verändernden – flacher und breiter werdenden – Zeit-Dichte-Kurven dargestellt.

4.4.2 „Angiotux“-Analyse

Eine erste Datenauswertung erfolgte mit der proprietären Software „Angiotux CT 2D“ (ECCET 2006/Beck A., Aurich V., Institut für Informatik der Universität Düsseldorf), welche entwickelt wurde, um sehr geringe Perfusionsunterschiede bei Patienten mit einem Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung stabil analysieren zu können. Mit ihr ist eine automatisierte Analyse der Perfusionsparameter rCBF, rCBV, MTT und Tmax anhand des ursprünglichen und der im „Stroketool-CT 2.0“ errechneten Datensätze mit verlängertem Messintervall möglich³⁷. Dazu können die DICOM-Daten der verschiedenen Parameter aus einem Programmordner direkt abgerufen werden. Nachdem von den zwei berechneten Schichten für die weitere Analyse die ausgewählt wurde, welche einen Befund beziehungsweise Infarkt am besten erfasste, ermittelt das Programm selbständig die Konturen der Hirnhemisphären und definiert selbständig die Längs- und Querachse des Schädelovals. Nachfolgend markiert das Programm automatisiert ein ca. 1 cm breites, den Kortex enthaltendes Band der gesamten zerebralen Zirkumferenz unter Berücksichtigung eines Sicherheitsabstandes von ca. 2 mm zum Schädelknochen zum Ausschluss von Partialvolumenartefakten. Dabei werden der rostrale Anteil der Falx cerebri und der okzipitale Abschnitt des Sinus sagittalis superior automatisch ausgespart und umfahren. Fehler oder

mögliche Ungenauigkeiten können durch eine manuelle Korrektur behoben werden. Die im ursprünglichen Datensatz gewonnene Maske des Kortexbandes wurde gespeichert und in die hinsichtlich ihres Messintervalls veränderten Datensätze (TR2 bis TR4) kopiert. Rechts okzipital beginnend werden innerhalb des Kortexbandes die verschiedenen Perfusionsparameter im Uhrzeigersinn in 180 Schritten von jeweils 2° ausgelesen, wobei in jedem Schritt eine Mittelung über jeweils 10 Grad erfolgt, welche Ausreißer kupiert und Rauscheffekte reduziert (siehe Abbildung 5 und 6).

Um eine bessere anatomische Orientierung zu ermöglichen wurden die Auslesewinkel den Arealen der supratentoriellen hirnversorgenden Arterien zugeordnet. Die ersten 30° wurden dem Stromgebiet der rechten A. cerebri posterior (ACP) zugeschrieben. Im Uhrzeigersinn folgten 20° hinteres Grenzstromgebiet (HGZ), 90° Stromgebiet der rechten A. cerebri media (ACM), 20° vorderes Grenzstromgebiet (VGZ) und 20° Stromgebiet der rechten A. cerebri anterior (ACA). In genau umgekehrter Reihenfolge schlossen sich die Gefäßterritorien der kontralateralen Hemisphäre an (siehe Abbildung 5).

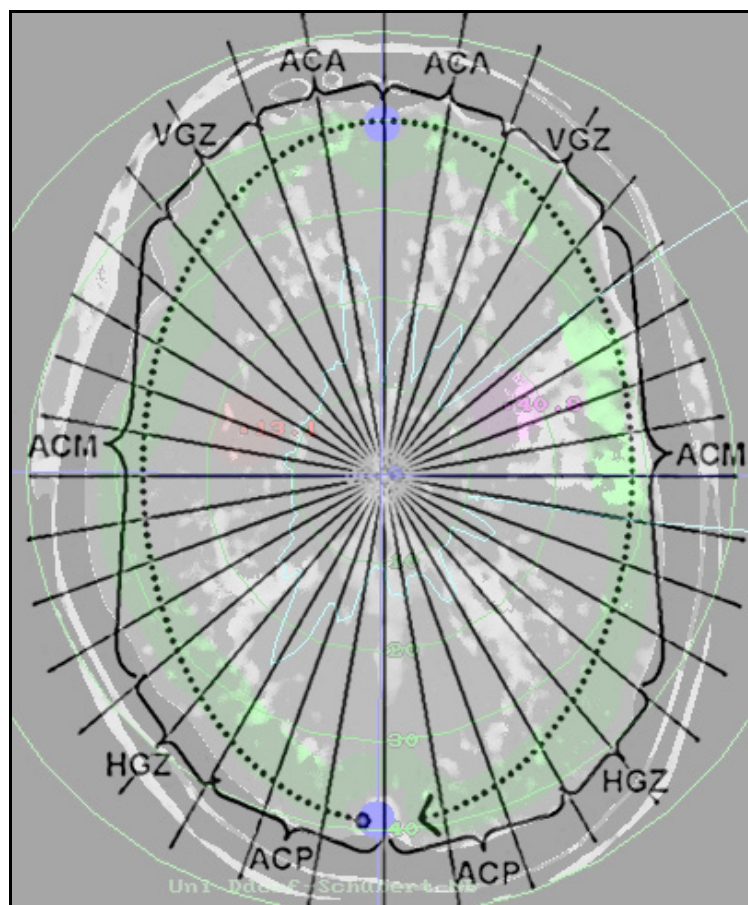


Abbildung 5: Zuordnung der Gefäßterritorien

ACA = A. cerebri anterior, ACM = A. cerebri media, ACP = A. cerebri posterior, VGZ = vordere Grenzzone, HGZ = hintere Grenzzone. Die Auslesung erfolgt im Uhrzeigersinn beginnend rechts okzipital (punktierter Linie). Das breite grüne Band entspricht dem automatisiert markierten kortikalen Analysebereich.

Die vom Programm ermittelten Ergebnisse der einzelnen Winkelgrade können in Form einer Kurve gegen den Auslesewinkel graphisch dargestellt werden (siehe Abbildung 7 und 8). Primäre Grundlage der statistischen Auswertung stellten jedoch die Messwertetabellen der einzelnen Perfusionsparameter dar. Die Definition eines Infarktareals erfolgte innerhalb dieser Messwertetabellen allein Anhand der Tmax-Werte, ersichtlich durch den in der Regel plötzlichen Werteanstieg.

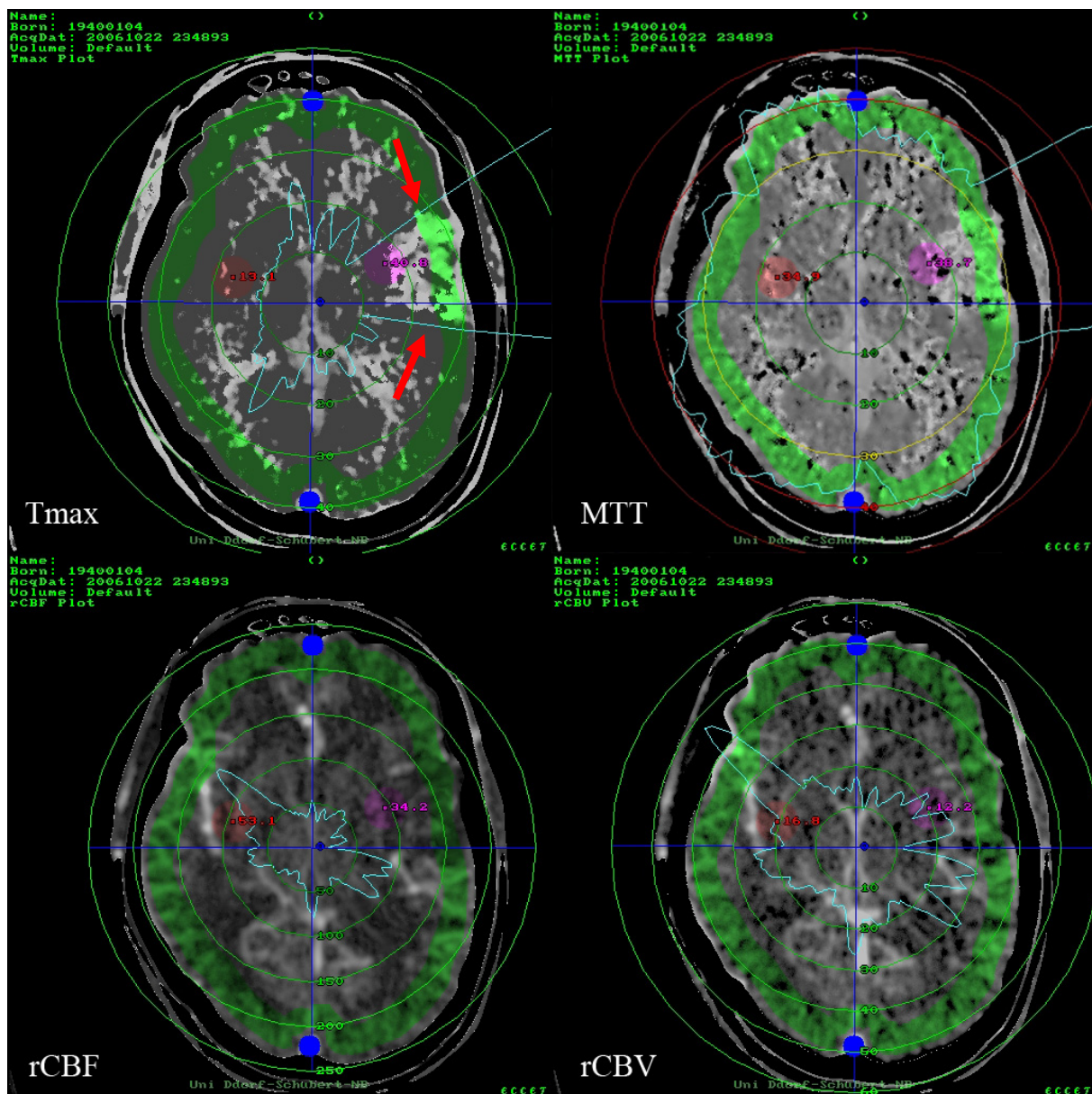


Abbildung 6: „Angiotux“-Auswertung

Darstellung der vier untersuchten Perfusionsparameter (Tmax, MTT, rCBF und rCBV) in einer ausgewählten Untersuchungsschicht in der „Angiotux“-Analyse. Die Parameterkarten sind schwarz-weiß skaliert. Das breite grüne Band entspricht dem automatisiert markierten kortikalen Analysebereich. Das dunkelblaue Fadenkreuz zeigt die automatisiert erkannte Längs- und Querachse des Schädelovals. Die hellblaue Linie entspricht den ermittelten Messwerten, dargestellt als Ringdiagramm. Gut zu sehen ist ein linkshemisphärischer Mediateilinfarkt mit seinen konsekutiven Auslenkungen im Ringdiagramm (zwischen den roten Pfeilen).

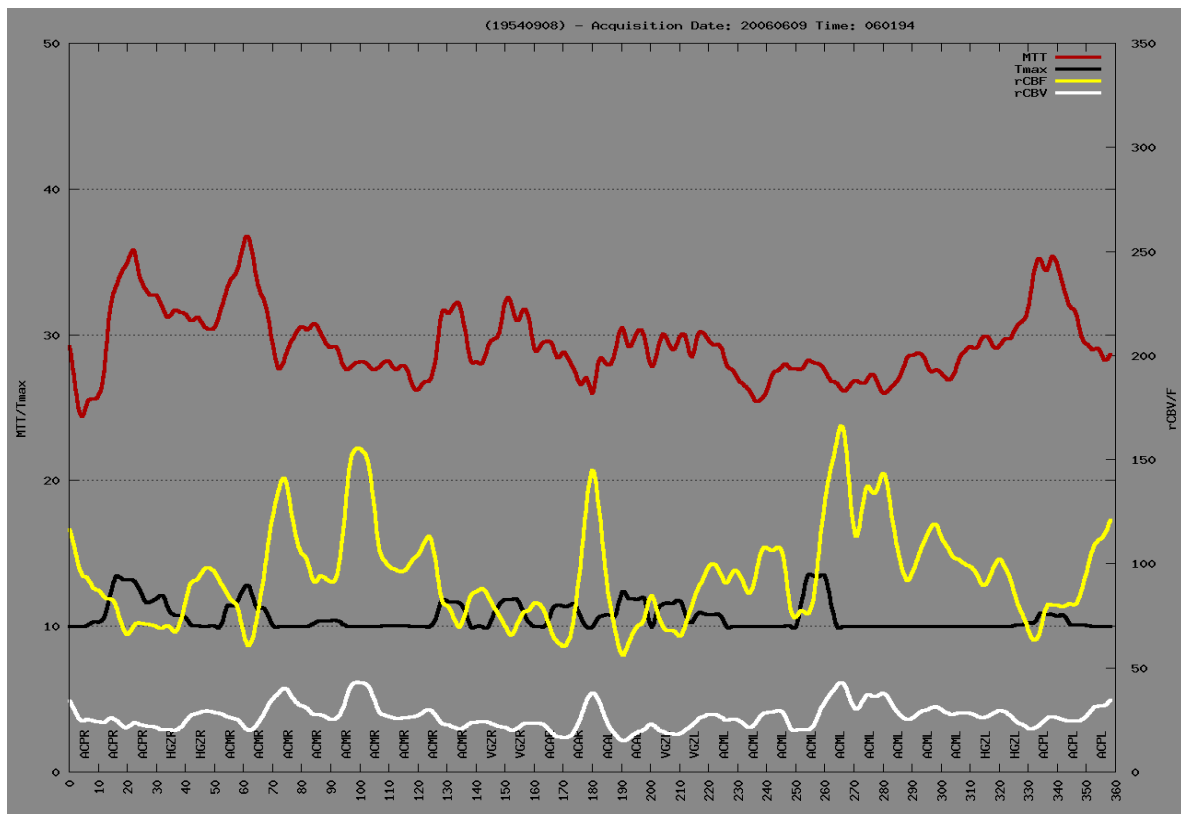


Abbildung 7: Graphische Darstellung der verschiedenen Perfusionsparameter einer Untersuchung bei einem gesunden Patienten

(rot = MTT, schwarz = Tmax, gelb = rCBF, weiß = rCBV). Die x-Achse entspricht den anatomischen Gefäßterritorien, ausgehend vom rechten Posteriorstromgebiet aufgetragen im Uhrzeigersinn (ACPR = Territorium der A. cerebri posterior rechts, HGZR = hintere Grenzzone rechts, ACMR = Territorium der A. cerebri media rechts, VGZR = vordere Grenzzone rechts, ACAR = Territorium der A. cerebri anterior rechts, ACAL = Territorium der A. cerebri anterior links, VGZL = vordere Grenzzone links, ACML = Territorium der A. cerebri media links, HGZL = hintere Grenzzone links, ACPL = Territorium der A. cerebri posterior links).

Auf den y-Achsen sind rechts die MTT und das Tmax in 10/sec aufgetragen und links das rCBV und rCBF als undefinierte Einheit (au = arbitrary unit).

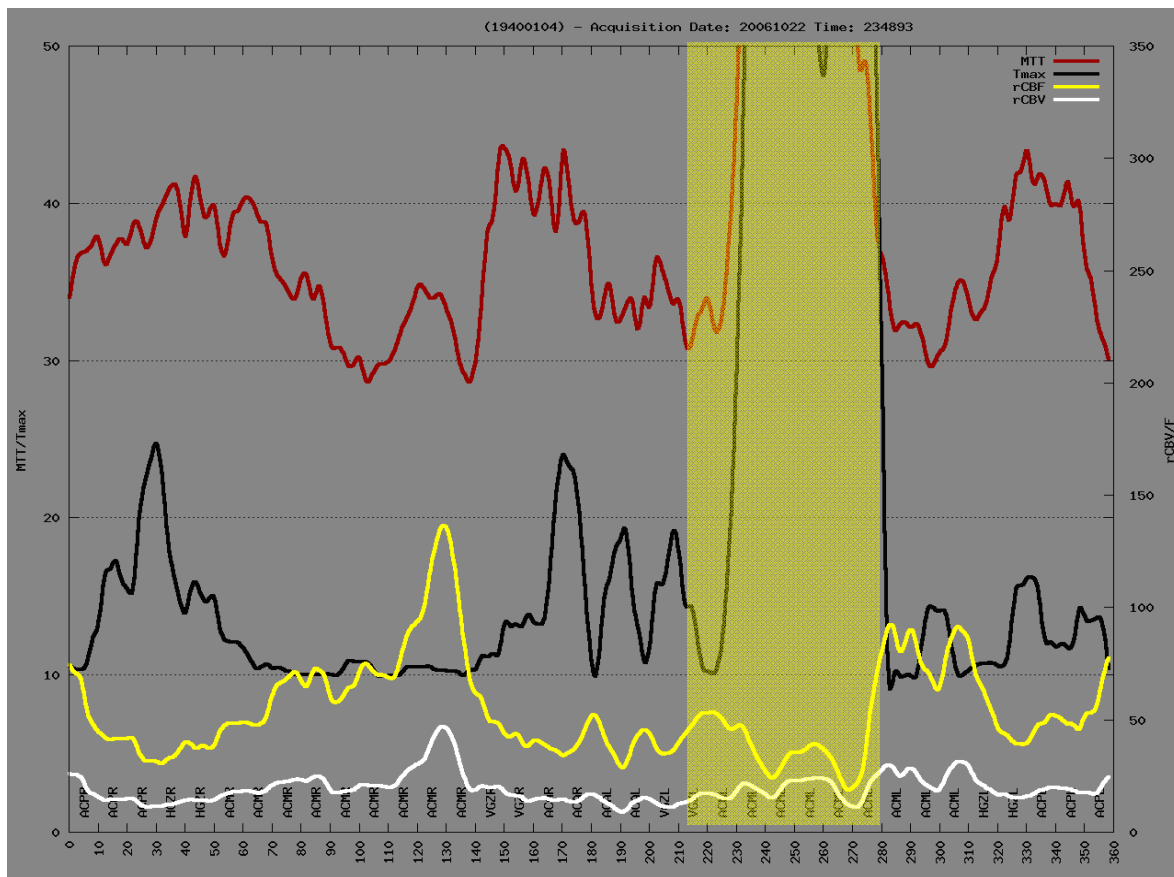


Abbildung 8: Graphische Darstellung der verschiedenen Perfusionsparameter bei einem Patienten mit linksseitigem Mediateilinfarkt (gelbe Fläche)

(rot = MTT, schwarz = Tmax, gelb = rCBF, weiß = rCBV). Die x-Achse entspricht den anatomischen Gefäßterritorien, ausgehend vom rechten Posteriorstromgebiet aufgetragen im Uhrzeigersinn (ACPR = Territorium der A. cerebri posterior rechts, HGZR = hintere Grenzzone rechts, ACMR = Territorium der A. cerebri media rechts, VGZR = vordere Grenzzone rechts, ACAR = Territorium der A. cerebri anterior rechts, ACAL = Territorium der A. cerebri anterior links, VGZL = vordere Grenzzone links, ACML = Territorium der A. cerebri media links, HGZL = hintere Grenzzone links, ACPL = Territorium der A. cerebri posterior links).

Auf den y-Achsen sind rechts die MTT und das Tmax in 10/sec aufgetragen und links das rCBV und rCBF als undefinierte Einheit (au = arbitrary unit).

Aus den Messwertetabellen der „Angiotux“-Analyse wurden bei allen Infarktpatienten (Patienten der Gruppe 1 und 2) der Mittelwert jeden Perfusionsparameters über das Infarktareal aus den „Angiotux“-Daten ermittelt. Zudem wurde der Mittelwert des exakt gespiegelten Bereichs auf der gesunden, kontralateralen Hemisphäre berechnet. Bei den Patienten der Gruppe 3 wurde getrennt der Mittelwert jeder Hemisphäre bestimmt.

4.4.3 Visuelle Analyse der Perfusionsparameterkarten

Neben der unter 4.4.2 beschriebenen quantitativen Auswertung erfolgte eine qualitative, visuelle Auswertung anhand der mittels „Stroketool-CT 2.0“ erzeugten farbigen Perfusionsparameterbilder. Um eine Vorbeeinflussung der Reader hinsichtlich des betrachteten Patienten und der jeweils analysierten Messintervall (TR) zu verhindern, wurden alle Einzelbilder hinsichtlich ihrer personellen Identität und dem dargestellten Messintervall anonymisiert. Hierzu wurde jeder Untersuchung zufällig eine Nummer zwischen 1 und 168 zugewiesen (je 4 verschiedene Messintervalle bei insgesamt 42 Patienten = 168 Untersuchungen). Um einen möglichst engen Bezug zum klinischen Alltag herzustellen, wurden die vier Parameterbilder MTT, Tmax, rCBF und rCBV nebeneinander arrangiert, als Bitmap-Datei gespeichert und gemeinsam zur visuellen Analyse angeboten (siehe Abbildung 9 und 10).

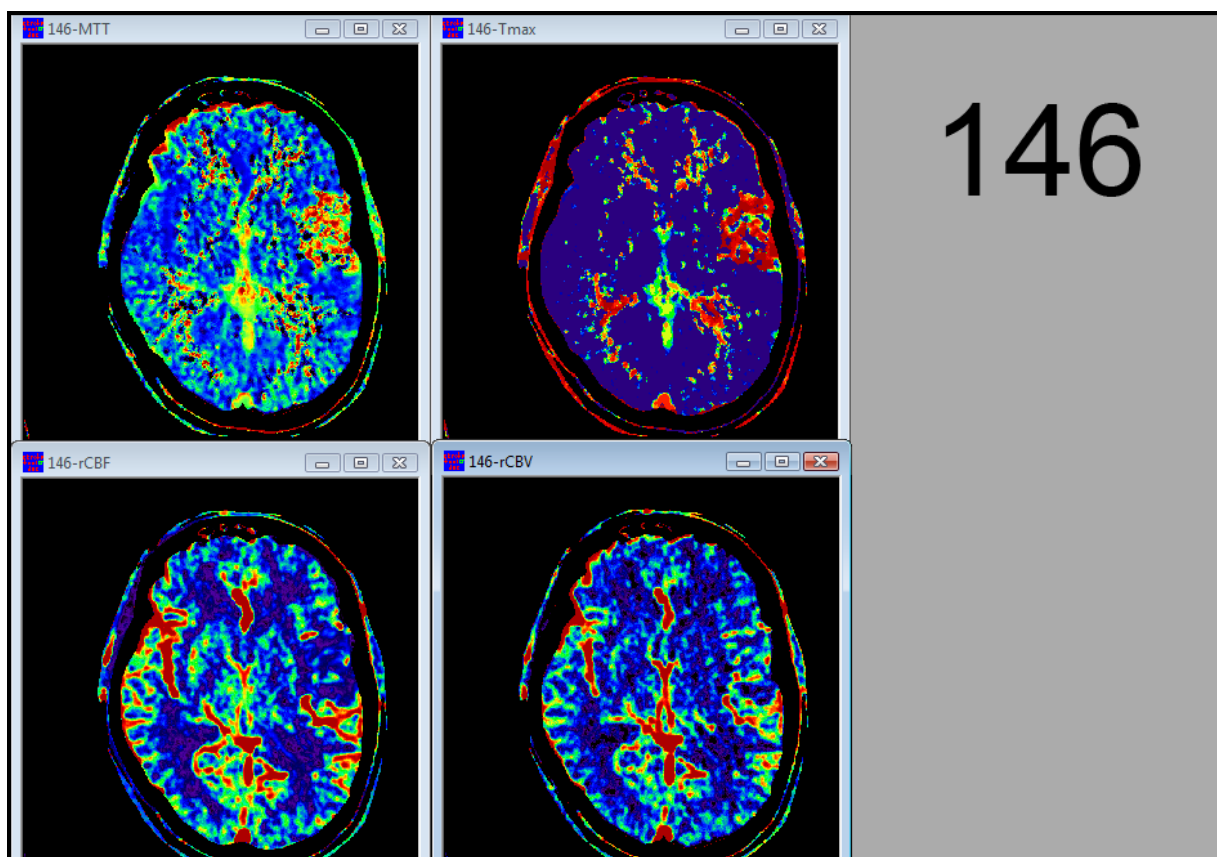


Abbildung 9: Beispiel einer zur visuellen Analyse anonymisierten Untersuchung aus der Gruppe 1 (Infarkt mit vollständig erfasster Zeit-Dichte-Kurve)
 Alle Perfusionsparameterkarten sind nebeneinander angeordnet und durch eine zufällig zugeordnete dreistellige Nummer (oben links = MTT, oben rechts = Tmax, unten links = rCBF, unten rechts = rCBV) anonymisiert.

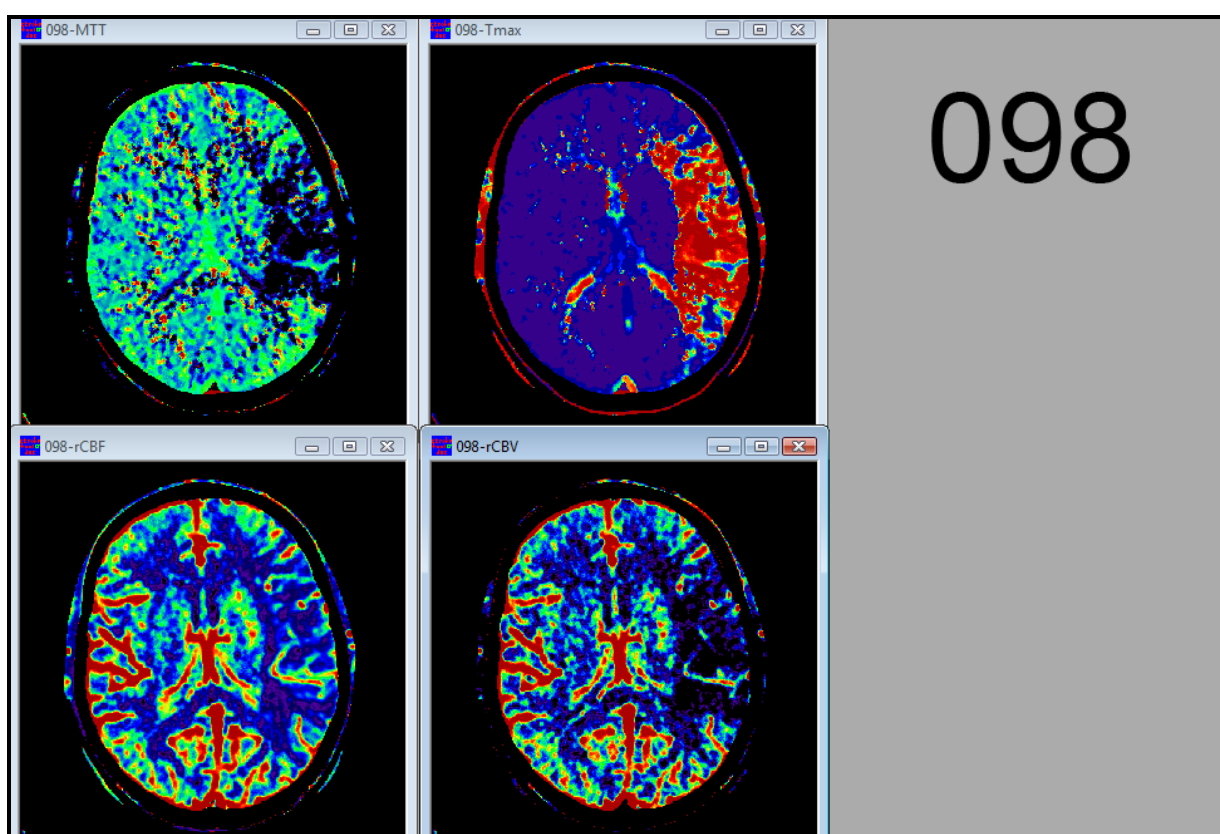


Abbildung 10: Beispiel einer zur visuellen Analyse anonymisierten Untersuchung aus der Gruppe 2 (Infarkt mit unvollständig erfasster Zeit-Dichte-Kurve)

Im Vergleich mit der Abbildung 8 zeigen sich im MTT und rCBV nahezu nur schwarze Pixel, da aufgrund der nur unvollständig erfassten Zeit-Dichte-Kurve eine Berechnung dieser Werte nicht möglich war.

Alle Perfusionssparameterkarten sind nebeneinander angeordnet und durch eine zufällig zugeordnete dreistellige Nummer (oben links = MTT, oben rechts = Tmax, unten links = rCBF, unten rechts = rCBV) anonymisiert.

Da für die Berechnung des Tmax nicht der nullte sondern der erste Messdatenpunkt herangezogen wird, bedingt eine Verlängerung des Messintervalls durch das Entfernen einzelner Messdatenpunkte mit jedem Schritt der Messintervallverlängerung automatisch eine Tmax-Erhöhung um jeweils 1 Sekunde (bzw. $10 \text{ sec} \cdot 10^{-1}$), was sich naturgemäß auch in der Farbwiedergabe der Tmax-Bildmappe widerspiegelt. Um durch die dadurch bedingten Farbunterschiede keinen Rückschluss auf den zu analysierenden Messintervall zu erlauben, wurde die Farbwiedergabe in den entsprechenden Parameterbildern manuell dem ursprünglichen Datensatz angeglichen (siehe Abbildung 11). Auch in den Messwertetabellen wurde dieser systematische Fehler entsprechend der jeweiligen Messintervallverlängerung (TR2 bis TR4) herausgerechnet und so dem ursprünglichen Messintervall (TR1) angepasst.

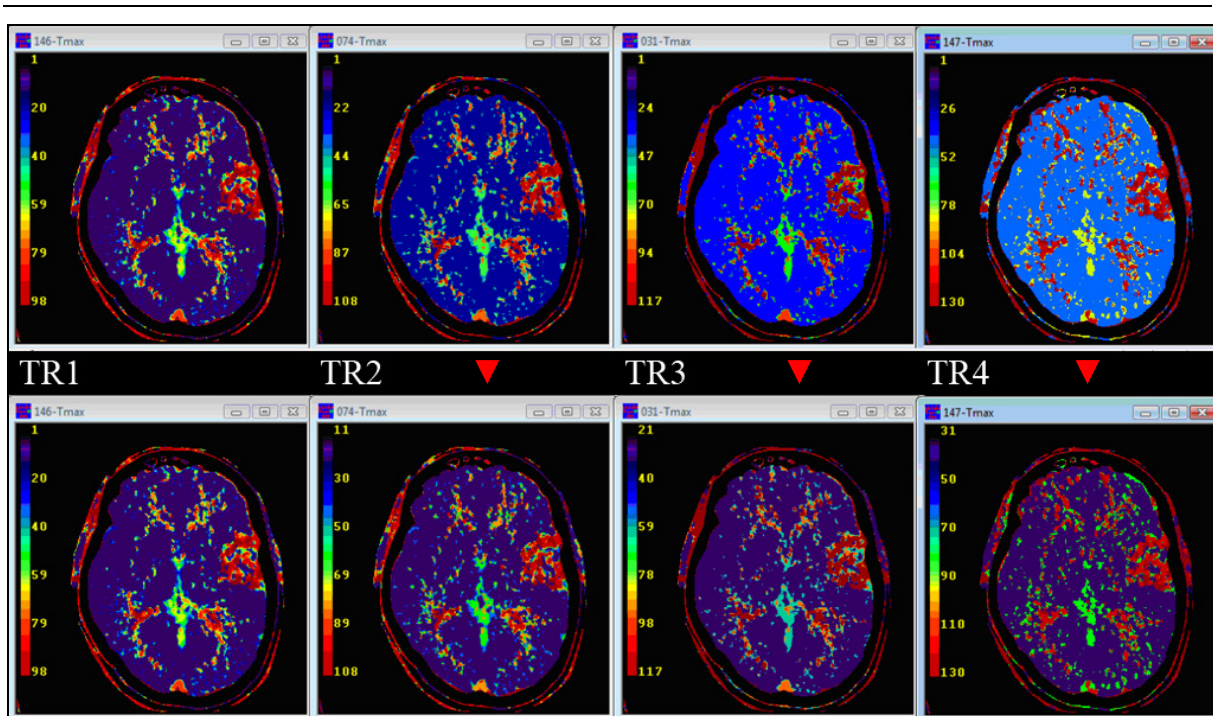


Abbildung 11: Manuell-visuelle Anpassung der Parameterkarten von Tmax

Von links nach rechts sind die Parameterkarten mit verlängertem Messintervall von TR1 bis TR4 zu sehen. Die obere Reihe zeigt die primär erhältlichen Parameterkarten mit ihrer unterschiedlichen Grundfarbe. Um den Readern nicht allein über diese Farbänderung eine Zuordnung zu dem jeweiligen zugrunde liegenden Messintervall zu ermöglichen, wurden die Parameterkarten TR2 bis TR4 durch eine manuelle Anpassung des dargestellten Wertebereichs visuell der TR1 Parametermappe angepasst. Die hier jeweils links im Bild enthaltene Farbskala wurde in den zur Analyse angebotenen Bildern (siehe Abbildung 10 und 11) nicht mit dargestellt.

Die so erzeugten und zur Analyse digital angebotenen 168 im „bitmap-Format“ gespeicherten Bilder wurden von zwei Neuroradiologen und drei Radiologen mit mehr als zweijähriger Erfahrung in der Auswertung von Schlaganfalluntersuchungen mit der Frage nach einem vorliegenden Infarkt und der Infarktlokalisierung analysiert sowie die mögliche Infarktabgrenzbarkeit und die Bildqualität unabhängig jeweils auf einer 4-Punkteskala beurteilt.

Durch die zwei Neuroradiologen und einen weiteren Radiologen wurde zudem der Perfusionsparameter, der einen Befund am deutlichsten darstellte benannt, im Folgenden mit „Best-Image“ bezeichnet. Dabei waren Mehrfachnennungen erlaubt die kumulativ addiert wurden. In der Auswertung wurde der Anteil der Nennungen an der möglichen Gesamtmenge in Prozent angegeben. Somit bedeutet eine hohe Prozentzahl, dass das angegebene Parameterbild am besten geeignet schien, das Infarktareal wiederzugeben.

Eine Infarktlokalisierung wurde in einer vorgegebenen Tabelle, welche im Uhrzeigersinn die Gefäßterritorien (beginnend rechts hinten mit dem rechten Posteriorstromgebiet) anbot, mit einem „X“ und ein nicht beurteilbarer Befund beziehungsweise ein fraglicher Befund mit

einem „O“ markiert. Unauffällige Territorien erhielten keine Markierung. Zur weiteren Präzisierung wurde das Mediastromgebiet jeweils in ein vorderes, mittleres und hinteres Drittel unterteilt. Für die mathematische statistische Analyse wurde ein „X“ mit einem Wert von 1 und ein „O“ mit einem Wert von 0,3 gewichtet, um möglichst auch im Summenwert zu erkennen, wie viele unsichere Nennungen enthalten waren beziehungsweise damit die „nicht beurteilbaren“ und „fraglichen Befunde“ auch in der mathematischen Analyse ersichtlich blieben.

Die Infarkt-Abgrenzbarkeit und Bildqualität wurde jeweils mittels einer visuellen Analogskala bewertet, welche die vier Punkte 1 = „sehr gut“, 2 = „gut“, 3 = „schlecht“ sowie 4 = „sehr schlecht“ umfasste (siehe Abbildung 12).

ID-Nr	Infarktlokalisierung <i>X = Infarkt, O = nicht beurteilbar</i>							Infarkt- abgrenzbarkeit				Bildqualität						
	ACP re	ACM re			ACA re	ACA li	ACM li			ACP li	1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = schlecht, 4 = sehr schlecht durch X auf der Linie markieren							
		h/3	m/3	v/3			v/3	m/3	h/3		1	2	3	4				
1											1	2	3	4	1	2	3	4
12											1	2	3	4	1	2	3	4
13											1	2	3	4	1	2	3	4
14											1	2	3	4	1	2	3	4
15											1	2	3	4	1	2	3	4
16											1	2	3	4	1	2	3	4
17											1	2	3	4	1	2	3	4
18											1	2	3	4	1	2	3	4
19											1	2	3	4	1	2	3	4
20											1	2	3	4	1	2	3	4
21											1	2	3	4	1	2	3	4

Abbildung 12: Auswertebogen für die visuelle Analyse der Perfusionsparameterkarten

4.4.4 Visuelle Diagrammanalyse der Perfusionsparameter Tmax und MTT

Eine zweite visuelle Analyse der Perfusionsparameter Tmax und MTT der Infarktpatienten (Gruppe 1 und Gruppe 2) erfolgte durch die Auswertung von 2D-Oberflächendiagrammen der „Angiotux“-Auswertungen.

Für eine übersichtliche und vereinfachte Darstellung der gewonnenen Ergebnisse dieser zwei Perfusionsparameter innerhalb der hinsichtlich ihres Messintervalls unterschiedlichen

Datensätze eines Patienten, wurden die Ergebnisse bzw. die entsprechenden vier Parameterkurven eines jeden Perfusionsparameters in ein zweidimensionales Diagramm (Microsoft Excel 2003, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) überführt. Dies erfolgte nach der Idee und in Anlehnung an die Habilitationsschrift „Untersuchung zur Erfassung zerebraler Zirkulationsstörungen nach Subarachnoidalblutung, Einsatz der CT-Perfusion“ von PD. Dr. Turowski³⁸.

Die nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 13-15) zeigen zum besseren Verständnis beispielhaft den Weg zu diesen Diagrammen über eine 3D-Kurvendarstellung der vier hinsichtlich ihres Messintervalls unterschiedlichen Messergebnissen eines Patienten (siehe Abbildung 13) und einer 3D-Oberflächendarstellung, welche diese Kurven zu eine Fläche verbindet und die Wertebereiche farblich markiert (siehe Abbildung 14), hin zu einer planen Aufsicht im Sinne einer zweidimensionalen Oberflächendarstellung mit farbiger Wertebereichwiedergabe (siehe Abbildung 15).

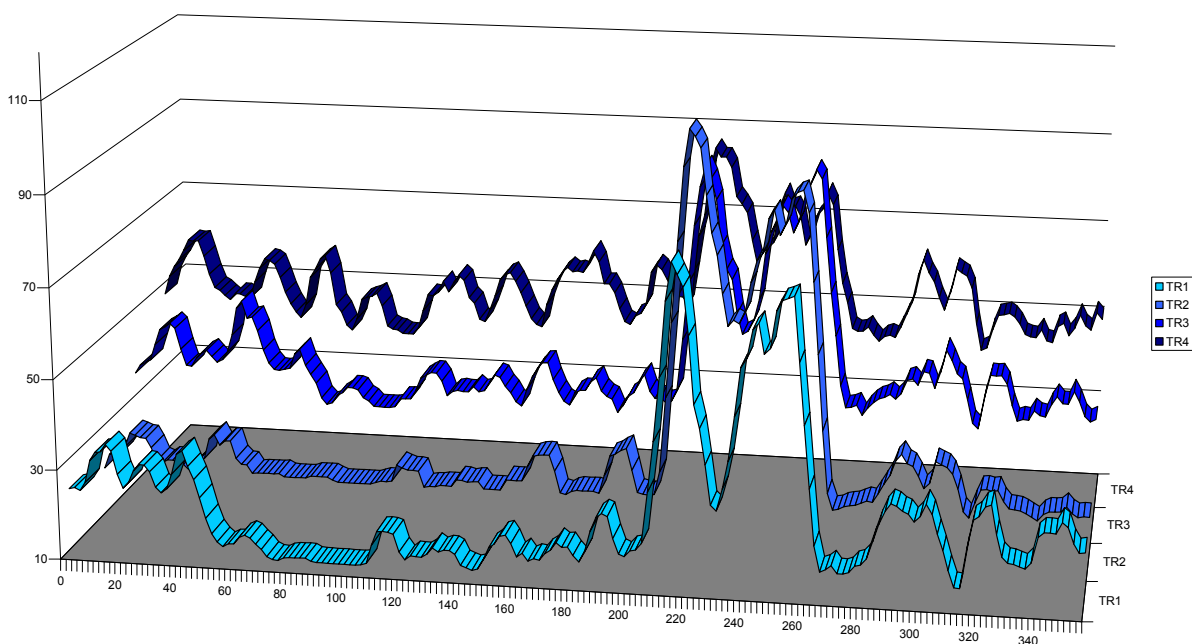


Abbildung 13: 3D-Kurvendiagramm des Perfusionsparameters Tmax bei den verschiedenen Messintervallen eines Patienten mit linksseitigem Mediateilinfarkt

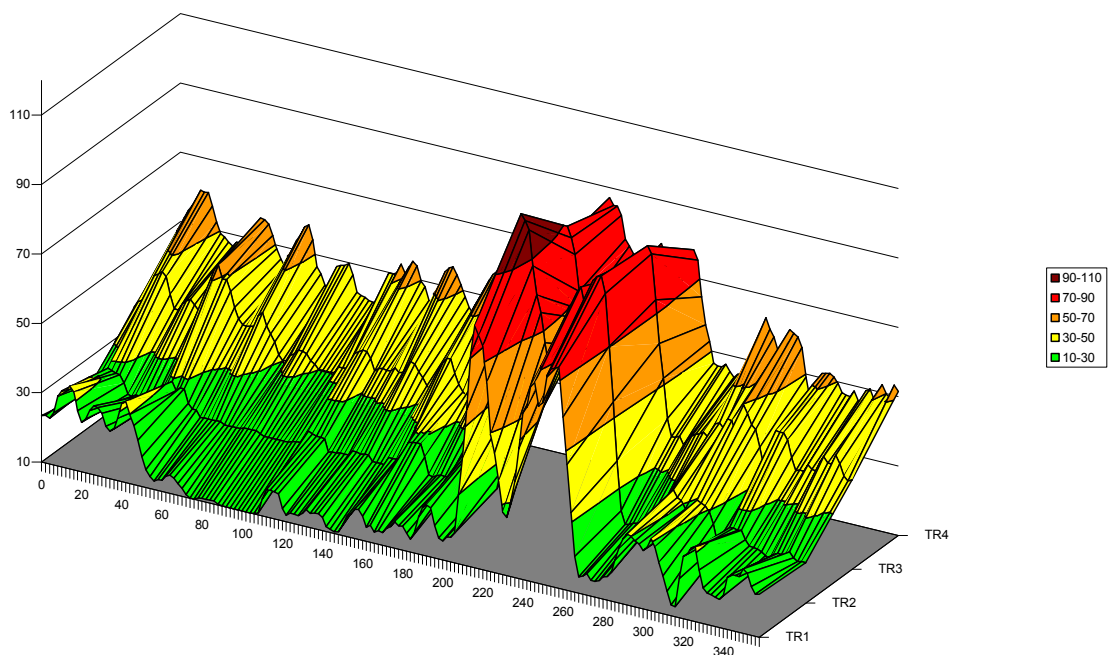


Abbildung 14: 3D-Oberflächendarstellung der Abbildung 7 mit farblicher Markierung der Wertebereiche

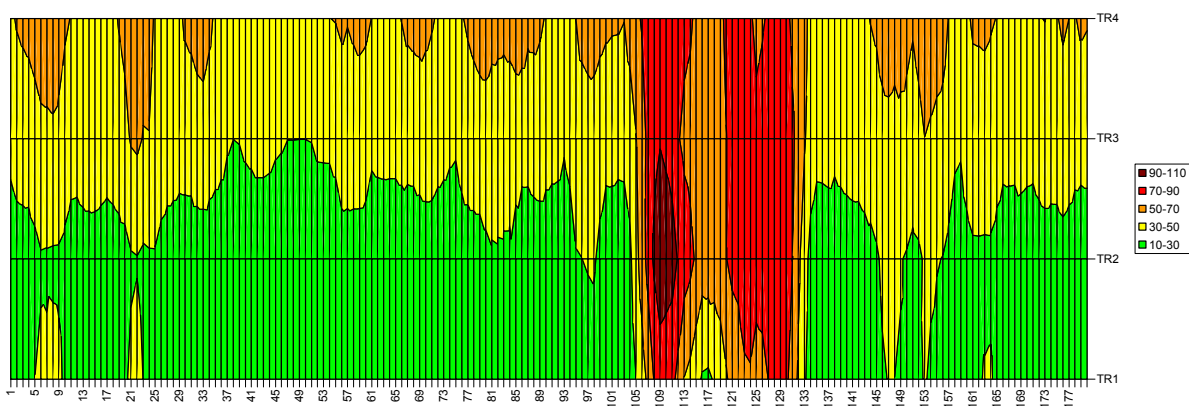


Abbildung 15: 2D-Oberflächendarstellung der Abbildung 8 mit farbiger Wertebereichswiedergabe

Bei der Auswertung dieser 2D-Oberflächendiagramme der „Angiotux“-Auswertung wurde der Kontrast und die Größe eines Infarktes schrittweise in den einzelnen Übergängen zwischen jeder Messintervallverlängerung von TR1 bis hin nach TR 4 beurteilt. Die Größe wurde durch die Analyse der den Infarkt begrenzenden Winkelgrade bestimmt, der Kontrast durch die Anzahl der die Infarktgrenzen beschreibenden farblich markierten Wertebereiche. Definitionsgemäß wurde ein einfacher Farbwechsel an der Infarktgrenze als scharfer Kontrast, ein stufenweiser Farbverlauf über mehrere Farben als unscharfer Kontrast gewertet. Aufgrund

der objektiv vorgegebenen Messgrößen, wurde diese Auswertung von nur einem Reader durchgeführt.

4.5 Statistische Analyse

Für alle durchgeführten Analysen, sowohl für die visuelle Auswertung der Perfusionsparameterkarten als auch für die quantitative Analyse mittels „Angiotux CT 2D“ und der hiervon wiederum abgeleiteten visuellen Diagrammauswertung der Perfusionsparameter Tmax und MTT, gilt der ursprüngliche Datensatz (TR1 = Messintervall 1 Sekunde) als Referenz und wurde damit als interner Goldstandard definiert.

Für die Darstellung von Absolutwerten des rCBF und rCBV ist eine Kalibrierung erforderlich. Hierzu erfolgt üblicherweise eine Umrechnung der rCBF-Werte auf einen angenommenen Normalwert von 22 ml/100gGewebe/min im frontalen Marklager, was in dieser Region aber eben normale rCBF-Werte voraussetzt, was im Einzelfall nicht immer zu gewährleisten ist. Alternativ wäre eine Messung eines CT-Perfusionsphantoms bei bekannten Flusswerten vorstellbar. Im Rahmen dieser Arbeit wurde auf eine solche Kalibrierung verzichtet, sodass die Perfusionsparameter rCBF und rCBV in unkalibrierten Einheiten (arbitrary unit [au]) angegeben werden.

In Abhängigkeit von der Analyse ungleicher oder gleicher Gruppen, wurde zur Bestimmung der statistischen Signifikanz von etwaigen Unterschieden der Mann-Whitney-U-Test oder Wilcoxon-Test mit SPSS für Windows 15.0 (Chicago, Illinois, USA) berechnet. Die Signifikanzgrenze wurde 2-seitig mit $p < 0,05$ definiert.

5 ERGEBNISSE

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 30 Patienten mit frischen, sich im Verlauf demarkierenden Infarkten untersucht. 27 dieser Infarkte waren im Mediastromgebiet lokalisiert, wobei bei einem Patienten neben einem Mediainfarkt zusätzlich ein Infarkt des ipsilateralen Anteriorstromgebietes bestand. In den restlichen 3 Fällen war der Infarkt isoliert im Posteriorstromgebiet gelegen. Des Weiteren wurden 12 Patienten mit den initialen Symptomen einer möglichen Ischämie beziehungsweise eines Infarktes untersucht, bei denen sich die neurologische Symptomatik vollständig zurückbildete und weder in der initialen Untersuchung noch im Verlauf ein Infarkt bildmorphologisch nachweisen ließ.

Innerhalb der Gruppe der Infarktpatienten erfolgte eine weitere Differenzierung zwischen Patienten, bei denen die in der dPCT gemessene Zeit-Dichte-Kurve im Infarktareal vollständig erfasst werden konnte (Gruppe 1, n = 11 Patienten) und Patienten bei denen im Infarktareal keine oder nur eine inkomplett erfasste Zeit-Dichte-Kurve gemessen werden konnte (Gruppe 2, n = 19). Das mittlere Alter sowie die Geschlechterverteilung innerhalb der Infarkt- und Kontrollgruppen sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

GRUPPEN				
	Anzahl (n)	Alter [MW] (Jahre)	Altersrang (Jahre)	Geschlecht (m/w)
Infarktgruppe ^a	30	67	38-85	21/9
Gruppe 1 ^b	11	66	38-79	8/3
Gruppe 2 ^c	19	67	49-85	13/6
Kontrollgruppe ^d	12	64	46-89	5/7

^a Infarktgruppe = **Gruppe 0**

^b Patienten mit einem Infarkt und vollständiger Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve

^c Patienten mit einem Infarkt und unvollständiger Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve

^d Kontrollgruppe = **Gruppe 3**

MW = Mittelwert

Tabelle 1: Übersicht über die Untersuchungsgruppen

5.1 „Angiotux“-Analyse

In Abbildung 16 sind die verschiedenen im Rahmen der „Angiotux“-Analyse verwendeten Analyseareale dargestellt. Um einen direkten Vergleich gleich großer Analyseareale zwischen den nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnarealen auf der Seite des Infarktes (siehe Bild 6 in Abbildung 16) mit der gesunden Hemisphäre berechnen zu können, wurde bei den Patienten der Gruppe 0 (Zusammenschluss der Gruppe 1 und Gruppe 2) auf der Seite der gesunden Hemisphäre zusätzlich das gespiegelte Infarktareal definiert und subtrahiert (siehe Bild 5 in Abbildung 16). Bei den Patienten der Gruppe 3 wurde jeweils die gesamte Hemisphäre beider Seiten ausgewertet.

Die Grenzen eines Infarktareals wurden innerhalb der Messwertetabellen der „Angiotux“-Analyse am Parameter Tmax definiert, die eingeschlossenen Winkelgrade identifiziert und auf alle Parameter übertragen.

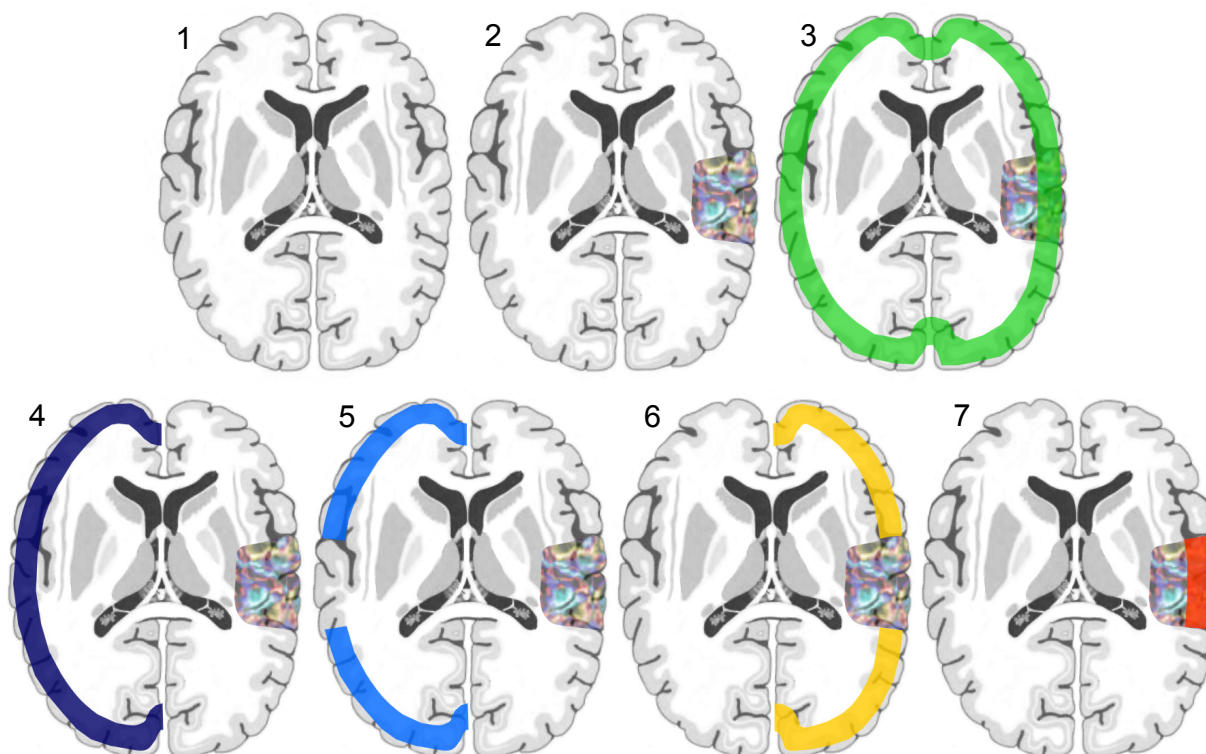


Abbildung 16: Darstellung der verschiedenen Analyseareale

Bild 1 zeigt eine typische Messebene für die dPCT. Das Bild 2 zeigt einen linksseitigen Mediateilinfarkt (buntes Areal). Im Bild 3 ist der mittels „Angiotux CT 2D“ automatisch markierte gesamte bandförmige Analysebereich dargestellt (grün). Bild 4 und 5 zeigt die Analyseareale der gesunden Hemisphäre, im Bild 4 die gesamte Hemisphäre (dunkelblau), in Bild 5 ein um das gespiegelte Infarktareal verkleinertes Analyseareal (hellblau). Bild 6 zeigt die nicht durch den Infarkt betroffenen und damit als „gesund“ definierte Analyseareal auf der Infarktseite (gelb), welches damit direkt mit dem Analyseareal in Bild 5 verglichen werden kann. Bild 7 zeigt schließlich das Analyseareal des Infarktes (rot).

In den Tabellen 2 bis 6 im Anhang (siehe Kapitel 12.1) sind alle in den verschiedenen Gruppen erhobenen Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der verschiedenen Perfusionsparameter und untersuchten Hirnareale sowie die statistischen Signifikanzanalysen innerhalb einzelner Gruppen sowie zwischen den verschiedenen Gruppen aufgeführt.

5.1.1 Überblick der Ergebnisse

Zunächst werden die Ergebnisse der Kontrollgruppe (Gruppe 3) analysiert. Dabei zeigen die Mittelwerte beider als gesund zu definierenden Hemisphären im Seitenvergleich keine Unterschiede. Alle vier analysierten Perfusionsparameter (MTT, Tmax, rCBV und rCBF) zeigen bereits im ersten Schritt der Messintervallverlängerung von einer nach zwei Sekunden eine statistisch signifikante Veränderung ihrer Mittelwerte.

Annähernd identische Ergebnisse ergeben sich bei der Analyse der gesunden Hemisphären der Infarktpatienten (Gruppe 0) und auch der Vergleich dieser mit der Gruppe 3 ergibt keine relevanten Unterschiede. In der Gruppe 0 zeigt sich im Vergleich der verschiedenartig definierten nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnareale nur auf der Infarktseite signifikante Unterschiede mit zu allen Messintervallen signifikant höheren Tmax-Werten (im Mittel um etwa 1,3 Sekunden) sowie signifikant niedrigeren rCBF-Werten in TR1 und TR2. Des weitern verschiebt sich das Signifikanzniveau für das rCBV, welches in der Gruppe 0 erst bei einem Messintervall von 3 Sekunden erreicht wird.

Im Vergleich der Subgruppen der Gruppe 0 (Gruppe 1 und Gruppe 2) zeigen die verschiedenen nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnareale erneut die gleichen Verläufe, wobei sich erneut die Signifikanzniveaus im einzelnen hin zu längeren Messintervallen verschieben. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden sich in allen Messarealen für die MTT bei TR4. Ein in allen Messintervallen signifikanter Unterschied ergibt sich im Vergleich der nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnareale auf der Infarktseite für den Perfusionsparameter rCBV mit niedrigeren Werten in der Gruppe 2.

Der direkte Vergleich der in den Infarktarealen erhobenen Perfusionsparameter zwischen der Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigt durchweg signifikante Unterschiede mit niedrigeren Werten für MTT, rCBF und rCBV und höheren Werten für Tmax in der Gruppe 2 (Ausnahme Tmax bei TR4). Als auffällig herauszustellen sind die auffällig niedrigen MTT-Werte, welche selbst niedrigere absolute Werte als in den eigenen gesunden Hemisphären und im Vergleich zu den gesunden Hemisphären der Kontrollgruppe zeigen. Im Vergleich zum TR1-Ausgangswert zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede der einzelnen Perfusionsparameter deutlich seltener und in der Regel erst bei den längeren Messintervallen.

In den folgenden Kapiteln werden diese Ergebnisse im einzelnen ausgeführt.

5.1.2 Analyse der gesunden Hemisphären und der nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnarealen auf der Infarktseite

Betrachtet man zunächst nur die gesunden Hemisphären der Kontrollgruppe (Gruppe 3) so zeigt sich (siehe Tabelle 5 im Anhang, H₃ und I₃) mit einer Ausnahme (Tmax: TR3, rechte Hemisphäre, $p = 0,099$) ein bezogen auf den Standard TR1 in jedem Schritt der Messintervallverlängerung signifikant ($p \leq 0,041$) veränderter Mittelwert für jeden Perfusionsparameter. Der direkte Vergleich aller Messparameter zwischen den beiden Hemisphären ergibt keine signifikanten Unterschiede ($p \geq 0,514$) und so kann die Ratio zwischen beiden Hemisphären durchweg mit 1,0 berechnet werden (siehe Tabelle 5 H₃/I₃ und J₃).

Die verschiedenen Perfusionsparameter zeigen über die Messintervallverlängerung von TR1 nach TR4 teils eine Zunahme und teils eine Abnahme. So zeigt die MTT eine stete signifikante Zunahme mit jeder TR-Verlängerung, der rCBF eine stete, signifikante Abnahme. Auch das rCBV zeigt in jedem Schritt ein im Verhältnis zum TR1-Ausgangswert signifikant niedrigeren Wert, auch in TR4. In TR4 zeigt das rCBV nahezu durchweg in allen Gruppen und Messarealen ein sprunghaften Anstieg der Standardabweichung und ein im Vergleich zum TR3 jeweils wieder steigenden Wert (Ausnahme: diese Veränderung ist in keinen Messungen der Gruppe 2 zu finden). Das Tmax weist hingegen wiederum jeweils einen im Verhältnis statistisch signifikant höheren Mittelwert als in der Ausgangsuntersuchung TR1, abgesehen von der oben bereits genannten Ausnahme bei TR3 (rechte Hemisphäre, $p = 0,099$).

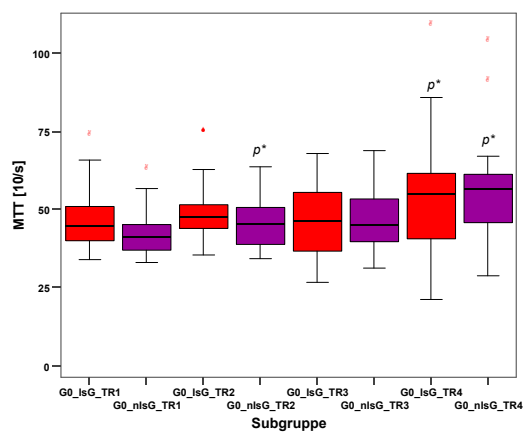
Betrachtet man die gesamten gesunden Hemisphären bei den Infarktpatienten (Gruppe 0) finden sich ganz identische Veränderungen (siehe Tabelle 2 C₀), wobei hier im Vergleich zum Standard TR1 auch nur einmal die Signifikanzgrenze nicht erreicht wird (rCBV: TR2 mit $p = 0,530$).

Vergleicht man wiederum die Ergebnisse dieser gesamten gesunden Hemisphären mit den um das gespiegelte Infarktareal verkleinerten ipsilateralen Hirnarealen (siehe Tabelle 2 C₀/D₀) ergeben sich keinerlei signifikanten Unterschiede ($p \geq 0,554$).

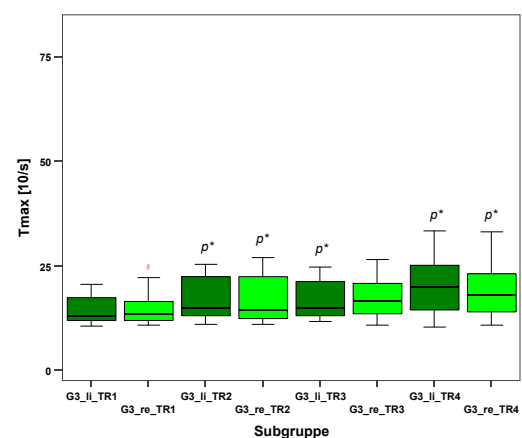
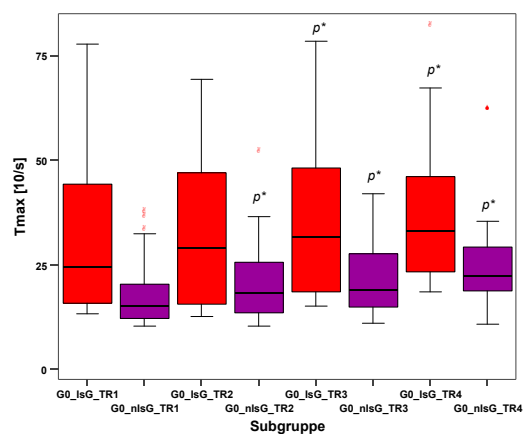
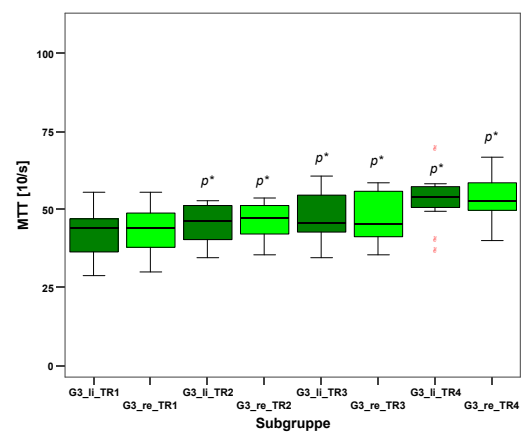
In den durch die Infarkte nicht betroffenen Hirnarealen auf der Infarktseite zeigen sich bezüglich der Zu- und Abnahmen der Perfusionsparameter die gleichen Tendenzen (siehe

Tabelle 2 E₀). So zeigt sich in der Analyse der MTT in TR2 und TR4 ein zum TR1-Ausgangswert höherer Mittelwert, welcher aber nur in TR4 mit $p = 0,049$ statistisch signifikant ist. In TR3 findet sich der einzige Ausreißer mit einem im Vergleich zum TR1-Ausgangswert niedrigeren und mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,877$ fast gleichem Mittelwert. Erneut zeigt sich eine stete Steigerung von Tmax, wobei dies erst ab TR3 ein signifikantes Niveau erreicht (Tmax: TR2 $p = 0,141$). rCBF und rCBV hingegen zeigen bei zunehmenden Intervall (TR2 bis TR4) eine Abnahme, wobei der Unterschied im rCBV erst ab TR3 signifikant wird (rCBV: TR2 $p = 0,159$) und auch hier der TR4-Wert wieder größer ist als der TR3-Wert.

Gruppe 0



Gruppe 3



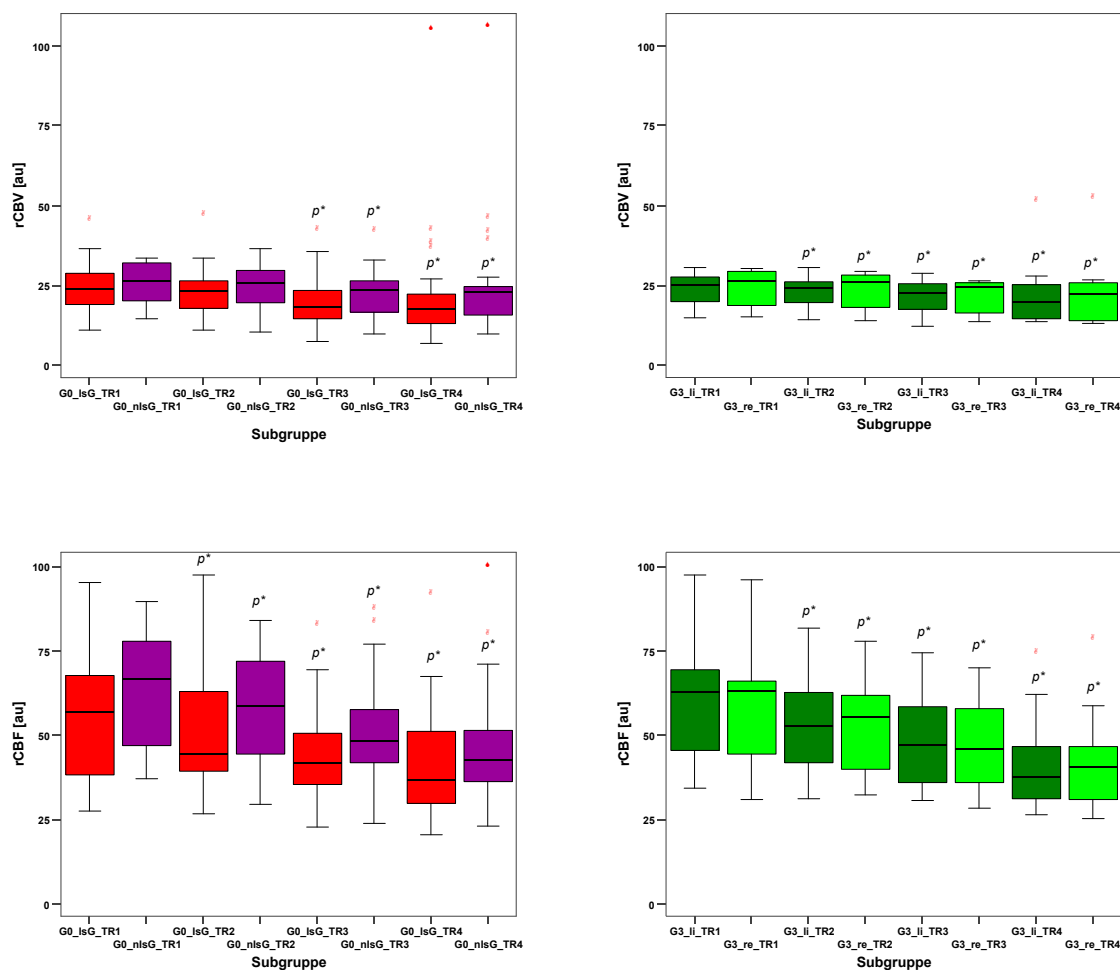


Abbildung 17: Boxplot-Diagramme zur vergleichenden Darstellung der Mittelwerte der einzelnen Messparameter in den nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnarealen der Gruppe 0 und der Kontrollgruppe (Gruppe 3)

Zur Erklärung der Subgruppen auf der x-Achse: G0 und G3 beschreibt die Gruppenzugehörigkeit, IsG bedeutet gesundes Hirnareal auf der Infarktseite (rot), nIsG gesundes Hirnareal auf der Nicht-Infarktseite (lila), li und re die linke (dunkel grün) und rechte (hell grün) Hemisphäre innerhalb der Patienten der Kontrollgruppe, TR1 bis TR4 gibt das Messintervall wieder. Auf der y-Achse sind die verschiedenen Perfusionsparameter dargestellt (MTT und Tmax in 10/sec, rCBV und rCBF ohne definierte Einheit [au]).

In der Gruppe 3 zeigen die Mittelwerte beider als gesund zu definierenden Hemisphären im Seitenvergleich keine Unterschiede. Alle Perfusionsparameter zeigen bereits von TR1 nach TR2 statistisch signifikante Veränderungen ihrer Mittelwerte.

In der Gruppe 0 zeigen sich zwischen den gesunden Hirnarealen auf der Infarktseite und der nicht betroffenen signifikante Unterschiede mit zu allen Messintervallen signifikant höheren Tmax-Werten (im Mittel um etwa 1,3 Sekunden) sowie signifikant niedrigeren rCBF-Werten in TR1 und TR2 auf der Infarktseite.

Zwischen den gesunden Hemisphären der Infarktpatienten (Gruppe 0) und den gesunden Hemisphären der Kontrollgruppe (Gruppe 3) ergeben sich nahezu keine signifikanten Unterschiede.

* Signifikanzanalyse mittels Wilcoxon-Test mit TR1 als Referenz.

Der Vergleich der Ergebnisse der Perfusionsmessungen der nicht betroffenen Areale der Infarkthemisphären der Patienten der Gruppe 1 und 2 zusammen (Gruppe 0) mit den Ergebnissen der gesunden Hemisphären der Patienten der Kontrollgruppe 3 (siehe Tabelle 6

E_0/G_3) zeigt mit einer Ausnahme für T_{max} bei dem Messintervall TR3 mit einem statistisch signifikant höheren Werten in der Gruppe 0 ($p = 0,028$), keine weiteren signifikanten Unterschiede. Identisches zeigt sich auch, wenn man die gesamten gesunden Hemisphären der Patienten der Gruppe 0 mit der Kontrollgruppe 3 vergleicht (siehe Tabelle 6 C_0/G_3). Nur bei TR3 zeigt sich auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied für T_{max} ($p = 0,032$).

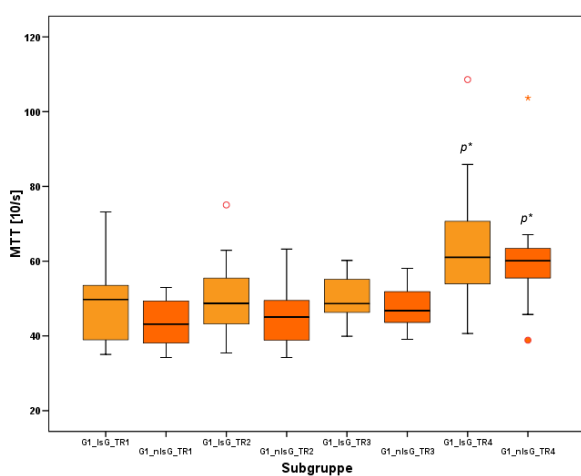
Sowohl in den gesunden Hemisphären auf als auch in den nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnarealen auf der Infarktseite zeigen die verschiedenen Perfusionsparameter insgesamt die gleichen Steigerungen beziehungsweise Abnahmen über die Messintervallverlängerung von TR1 nach TR4. Im Vergleich zur Gruppe 3 wird in den gesunden Hemisphären beim rCBV jedoch das Signifikanzniveau bezogen auf den TR1-Ausgangswert erst ein Messintervall später, nämlich mit TR3 erreicht. Alle anderen Messparameter zeigen identisch bereits mit TR2 signifikant veränderte Mittelwerte (siehe Tabelle 2). Sich nochmals weiter verschiebende Signifikanzniveaus finden sich für die MTT und T_{max} in den nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnarealen auf der Infarktseite. So wird ein solches für T_{max} bei TR3 und für die MTT erst bei TR4 erreicht.

Innerhalb der Gruppe 0 zeigt der Vergleich zwischen den als gesund definierten Hirnarealen beider Hemisphären, also sowohl der durch einen Infarkt nicht betroffenen Areale auf der Infarktseite, als auch den gespiegelten, korrelierenden Arealen auf der gesunden Seite, in der MTT und dem rCBV keine, im rCBF nur bei TR1 und TR2 signifikante ($p \leq 0,048$) aber in T_{max} durchweg signifikante ($p \leq 0,005$) Unterschiede mit im Mittel um etwa 1,3 Sekunden höheren T_{max} -Werten auf der Infarktseite. Die rCBF-Werte zeigen entsprechend niedrigere Werte auf der Infarktseite (siehe Tabelle 2 E_0/D_0 sowie Abbildung 17).

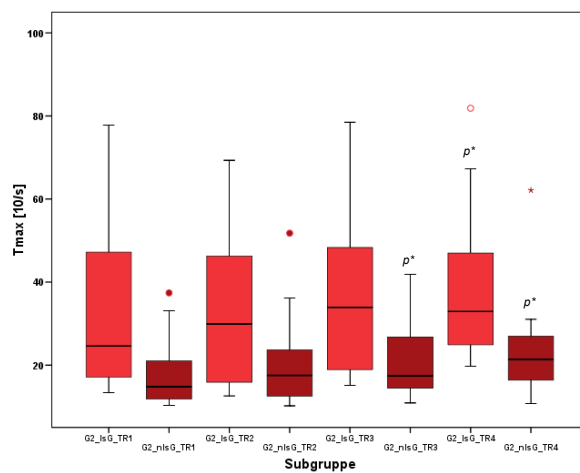
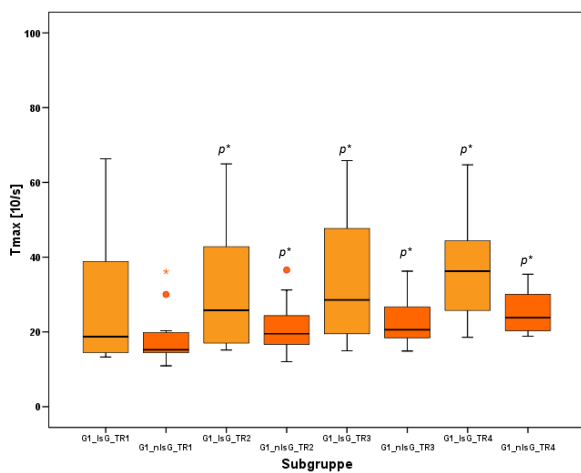
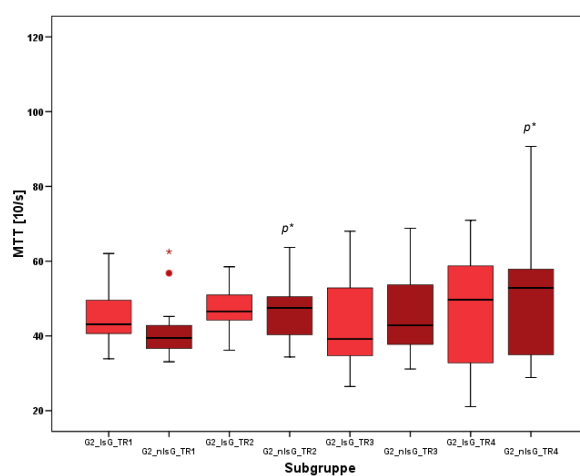
Unterteilt man nun die Infarktgruppe (Gruppe 0) weiter in ihre Untergruppen Gruppe 1 (Patienten mit einem Infarkt und vollständiger Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve) und Gruppe 2 (Patienten mit einem Infarkt und unvollständiger Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve) und vergleicht die Messwerte der gesamten gesunden Hemisphären zwischen diesen Gruppen (siehe Abbildung 18 und Tabelle 6 C_1/C_2), so zeigen sich mit einer einzelnen Ausnahme keinerlei signifikanten Unterschiede. Lediglich in TR4 ergibt sich ein mathematisch soeben signifikanter Unterschied in der MTT ($p = 0,050$) mit einem niedrigeren Wert in der Gruppe 2. Betrachtet man die um das gespiegelte Infarktareal verkleinerten gesunden Hemisphären (siehe Tabelle 6 D_1/D_2) ergibt sich ein identisches Bild, wobei der Unterschied im MTT ein Signifikanzniveau von $p = 0,045$ bei TR4 erreicht.

Vergleicht man die Messwerte aus den nicht betroffenen Hirnarealen auf der Infarktseite miteinander (siehe Tabelle 6 E₁/E₂), so finden sich zwischen den beiden Gruppen durchgängig signifikante Unterschiede im rCBV ($p \leq 0,05$) mit niedrigeren Werten in der Gruppe 2 und ein ebenfalls signifikanter Unterschied in der MTT bei TR4 ($p = 0,017$) bei ebenfalls durchweg niedrigeren Werten in der Gruppe 2. Ohne signifikante Unterschiede ($p \geq 0,055$) zeigen sich in der Gruppe 2 zudem durchweg höhere Tmax-Werte und niedrigere rCBF-Werte.

Gruppe 1



Gruppe 2



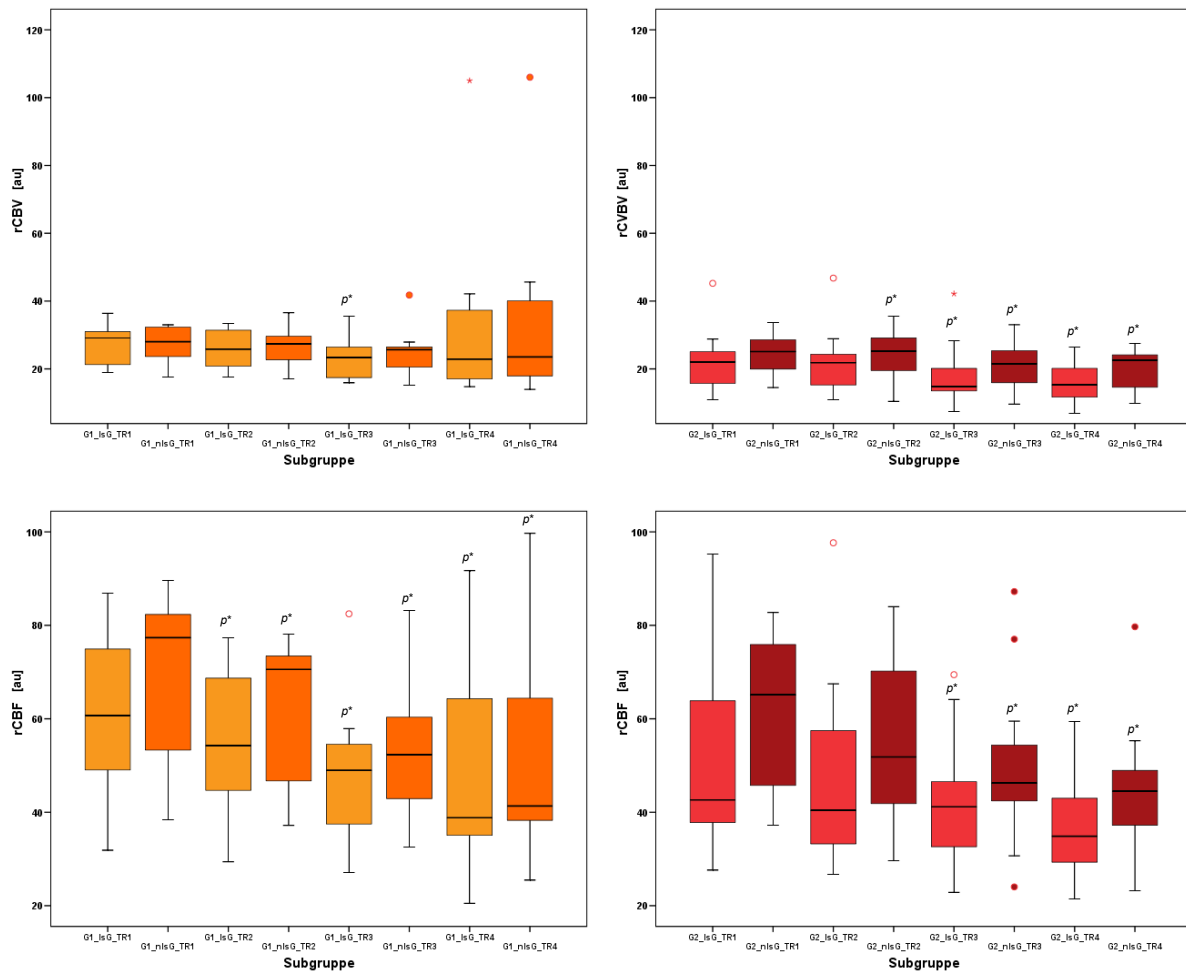


Abbildung 18: Boxplot-Diagramme zur vergleichenden Darstellung der Mittelwerte der Messparameter für die nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnareale der Gruppe 1 und der Gruppe 2
 Zur Erklärung der Subgruppen auf der x-Achse: G1 und G2 beschreibt die Gruppenzugehörigkeit, IsG bedeutet gesundes Hirnareal auf der Infarktseite (gelb und rot), nIsG gesundes Hirnareal auf der Nicht-Infarktseite (orange und dunkel rot, TR1 bis TR4 gibt das Messintervall wieder. Auf der y-Achse sind die verschiedenen Perfusionsparameter dargestellt (MTT und Tmax in 10/sec, rCBV und rCBF ohne definierte Einheit [au]).
 In der Gruppe 1 und der Gruppe 2 zeigen die verschiedenen nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnareale gleiche Zu- und Abnahmen mit jeder Verlängerung des Messintervalls wie innerhalb der in Abbildung 17 dargestellten Gruppe 0 und Gruppe 3, wobei sich das Signifikanzniveau im einzelnen hin zu längeren Messintervallen verschiebt. Ein in allen Messintervallen signifikanter Unterschied ergibt sich für den Perfusionsparameter rCBV mit niedrigeren Werten in der Gruppe 2.
 * Signifikanzanalyse mittels Wilcoxon-Test mit TR1 als Referenz.

Auch in den einzelnen Infarktgruppen zeigen die Zu- und Abnahmen der Perfusionsparameter bis auf einzelne Ausreißer (in der Gruppe 2 mit einem im Vergleich zum TR1-Ausgangsbefund niedrigeren Wert der MTT bei TR3 und des Tmax bei TR2 sowie jeweils ein im Verhältnis höherer rCBV-Wert bei TR4 in der Gruppe 1) erneut die gleichen Verläufe, wobei sich Unterschiede bezüglich des Erreichens des Signifikanzniveaus ergeben. Die auffälligsten Unterschiede ergeben sich zwischen beiden Gruppen beim rCBV. Hier finden

sich in der Gruppe 1 keine signifikanten Unterschiede von TR1 bis TR4 (einzig bei TR3 in den nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnarealen auf der Infarktseite $p = 0,26$). In der Gruppe 2 ergeben sich hingegen bereits ab TR3 signifikante Unterschiede im Vergleich zu dem TR1-Ausgangsbefund.

5.1.3 Analyse der Infarkte

Der direkte Vergleich der in den Infarktarealen der Patienten der Gruppe 1 und Gruppe 2 erhobenen vier Perfusionsparameter MTT, Tmax, rCBF und rCBV ergibt deutliche Unterschiede für die Mittelwerte (siehe Abbildung 19 sowie Tabelle 3 A₁ und Tabelle 4 A₂). So zeigten die Parameter MTT, rCBF und rCBV, welche in ihrer Berechnung ja direkt voneinander abhängig sind, durchweg signifikant niedrigere Werte in der Gruppe 2, während Tmax in jedem Messintervall einen höheren Wert aufweist. Mit Ausnahme des Tmax-Wertes bei TR4, wo die Signifikanzgrenze mit $p = 0,089$ knapp verfehlt wurde, erreichen alle diese Unterschiede das Signifikanzniveau ($p \leq 0,021$) (siehe Tabelle 6 A₁/A₂). Als auffällig herauszustellen sind die auffällig niedrigen MTT-Werte (siehe Abbildung 19). Während sich die MTT-Werte in der Gruppe 1 auf gleichem Niveau wie die Tmax-Werte befinden, liegen sie in der Gruppe 2 deutlich unterhalb der Tmax-Werte. Auch im Vergleich zu den eigenen gesunden Hemisphären sowie auch zu den gesunden Hemisphären der Kontrollgruppe finden sich stark erniedrigte absolute MTT-Werte in der Gruppe 2.

Während sich zwischen den beiden Gruppen bei den Parametern MTT, rCBF und rCBV insgesamt ein gleichartiger Verlauf in der Zu- beziehungsweise Abnahme von einem TR zum anderen ergibt, zeigen die Tmax-Werte den im Vergleich aller Gruppen und Subgruppen einzigen entgegengesetzten Verlauf. Während sich in der Gruppe 1 eine mit jeder Messintervallverlängerung stete Zunahme zeigt, findet sich in der Gruppe 2 eine stete Abnahme, die so ausgeprägt ist, dass sie in der Gruppe 0 in der gemeinsamen Auswertung der Gruppe 1 und Gruppe 2 erkennbar bleibt. Die Messwerte der MTT zeigen ein uneinheitlicheres Bild. Während sich sowohl in der Gruppe 1 als auch in der Gruppe 2 von TR1 nach TR2 die erwartete, wenn auch nur geringe und nicht signifikante Größenzunahme zeigt, so findet sich in der Gruppe 1 bei TR3 und in der Gruppe 2 bei TR 3 und TR4 im Verhältnis niedrigere Werte, wobei auch hier die Unterschiede nicht signifikant sind.

Statistisch signifikante Unterschiede der einzelnen Perfusionsparameter im Vergleich zum TR1-Ausgangswert ergeben sich deutlich seltener. In der Gruppe 1 nur für rCBF bei TR3 und TR4 sowie für rCBV bei TR3. In der Gruppe 2 für Tmax und rCBF bei TR4 und für rCBV von TR2 bis TR4.

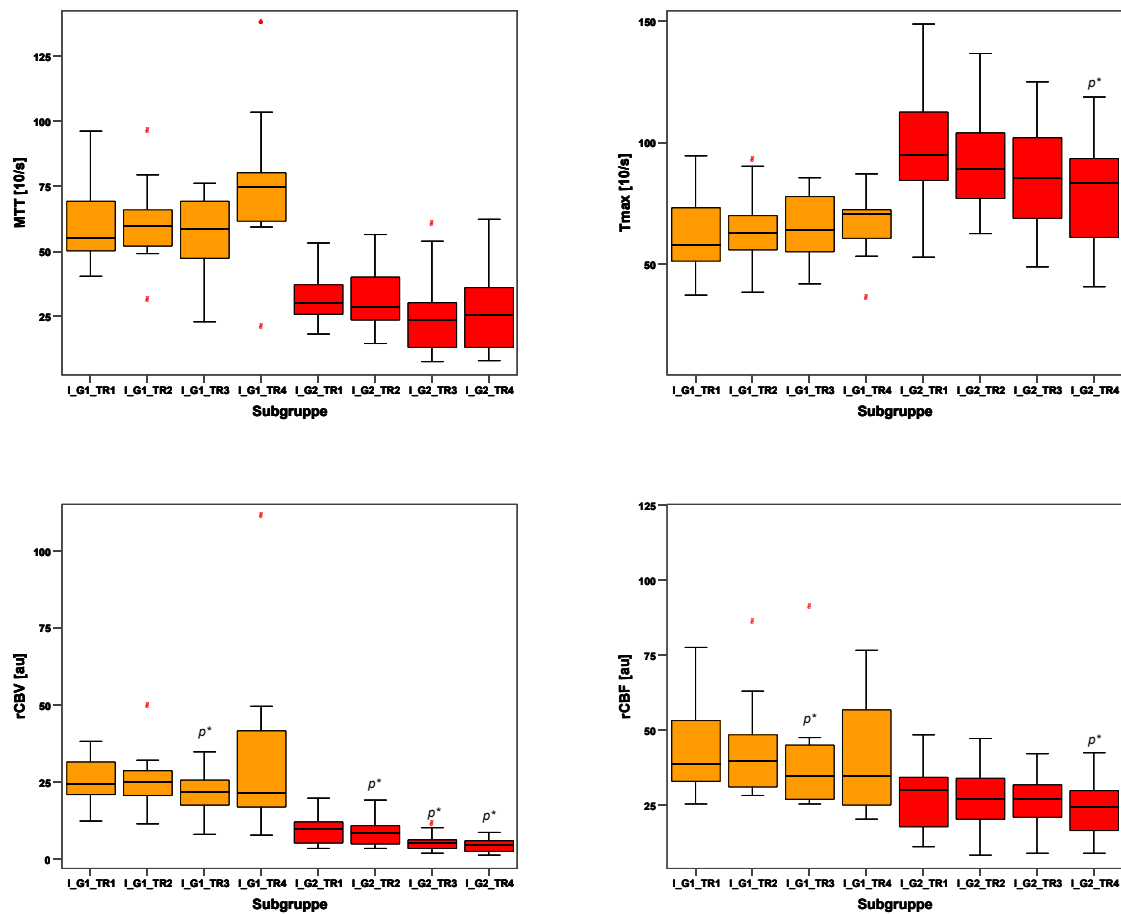


Abbildung 19: Boxplot-Diagramme zur vergleichenden Darstellung der Mittelwerte der durch einen Infarkt betroffenen Hirnareale der Gruppe 1 und Gruppe 2

Zur Erklärung der Subgruppen auf der x-Achse: G1 (gelb) und G2 (rot) beschreibt die Gruppenzugehörigkeit, I bedeutet Infarktareal, TR1 bis TR4 gibt das Messintervall wieder. Auf der y-Achse sind die verschiedenen Perfusionparameter dargestellt (MTT und Tmax in 10/sec, rCBV und rCBF ohne definierte Einheit [au]).

Der direkte Vergleich der Infarktareale der Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigt durchweg signifikante Unterschiede mit niedrigeren Werten für MTT, rCBV und rCBF und höheren Werten für Tmax in der Gruppe 2 (Ausnahme Tmax bei TR4). Herauszustellen sind die auffällig niedrigen MTT-Werte, welche selbst niedrigere absolute Werte als in den eigenen gesunden Hemisphären und im Vergleich zu den gesunden Hemisphären der Kontrollgruppe zeigen (siehe Abbildung 17 und 18). Im Vergleich zum TR1-Ausgangswert zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede der einzelnen Perfusionparameter deutlich seltener und in der Regel erst bei den längeren Messintervallen.

* Signifikanzanalyse mittels Wilcoxon-Test mit TR1 als Referenz.

5.2 Visuelle Analyse der Perfusionsparameterkarten

Die Ergebnisse der klinisch orientierten, visuellen Auswertung der Parameterkarten bezüglich der Infarktabgrenzbarkeit und Bildqualität über die verschiedenen Schritte der Messintervallverlängerung hinweg, sind in den Abbildungen 20 und 21 in Form ihrer Mittelwerte dargestellt, die Tabellen 7 bis 10 im Kapitel 12.2 geben die Gesamtergebnisse wieder.

In der Einzelauswertung der Ergebnisse jedes einzelnen Readers ergeben sich insgesamt vier falsch negative Bewertungen. So wurden drei Infarkte übersehen und ein Infarkt als „nicht beurteilbar“ klassifiziert. Alle diese falsch negativen Bewertungen ergaben sich in der Gruppe 1 bei dem Messintervall TR4. Falsch positive Bewertungen wurden weder in der Gruppe 1 noch in der Gruppe 2 erhoben. In der Gruppe 3 ergaben sich insgesamt 26 falsch positive Bewertungen und 3-mal die Klassifikation „nicht beurteilbar“. Dabei konzentrierten sich 17 der 26 falsch positiven Bewertungen auf die Parameterbilder eines einzigen Patienten (siehe Tabelle 9, Pat.Nr. 17), bei dem von allen Auswertern bei nahezu jedem Messintervall ein scheinbarer Infarkt im hinteren Medialstromgebiet der rechten Seite ($n = 11$), im rechten Posteriorstromgebiet ($n = 5$) oder im linken Posteriorstromgebiet ($n = 2$) identifiziert wurde. Die übrigen Bewertungen verteilten sich eher zufällig ohne eine weitere klare Zuordnung zu einem Patienten oder Messintervall.

5.2.1 Infarktabgrenzbarkeit

In der Analyse aller Infarktpatienten zusammen (Gruppe 0) zeigt sich in der Abgrenzbarkeit von Infarkten (siehe Tabelle 10) zwischen dem Messintervall TR1 und TR2 kein signifikanter Unterschied ($p = 0,621$). Erst ab TR3 zeigt sich eine mit jedem Schritt signifikant schlechtere Abgrenzbarkeit.

Während sich in der Gruppe 1 eine stete Verschlechterung der Infarktabgrenzbarkeit mit jeder Verlängerung des Messintervalls ergibt, welche ab TR 3 statistisch signifikant ist ($p \leq 0,009$), zeigt sich in der Gruppe 2 nur eine tendenziell schlechtere Abgrenzbarkeit ohne Signifikanz bei TR4 (siehe Abbildung 20 und Tabelle 10). Die Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und Gruppe 2, mit einer jeweils besser bewerteten Abgrenzbarkeit in der Gruppe 2, stellen sich im direkten Vergleich jedes einzelnen Messintervalls signifikant dar ($p \leq 0,001$) (siehe Tabelle 10 G_1/G_2). Erwartungsgemäß ergeben sich signifikante Unterschiede ergeben sich im Vergleich der Gruppe 1 mit der Gruppe 3 ($p = 0,000$) sowie zwischen der Gruppe 2 und der Gruppe 3 ($p = 0,000$), wobei sich in der Gruppe 3 (Kontrollgruppe mit Patienten ohne

Infarkte) die schlechteste bzw. eine fehlende Abgrenzbarkeit darstellt. Die insgesamt leichten Schwankungen bei den Mittelwerten der Gruppe 3 ergeben sich durch vereinzelt subjektiv fehleingeschätzte Parameterbilder, in denen in der Bildanalyse vereinzelt ein real nicht vorhandener, vermeintlicher Infarkt identifiziert wurde (siehe oben „falsch positive Befunde“). Diese Fehlinterpretation zeigt dabei keine Prävalenz zu einem bestimmten Messintervall.

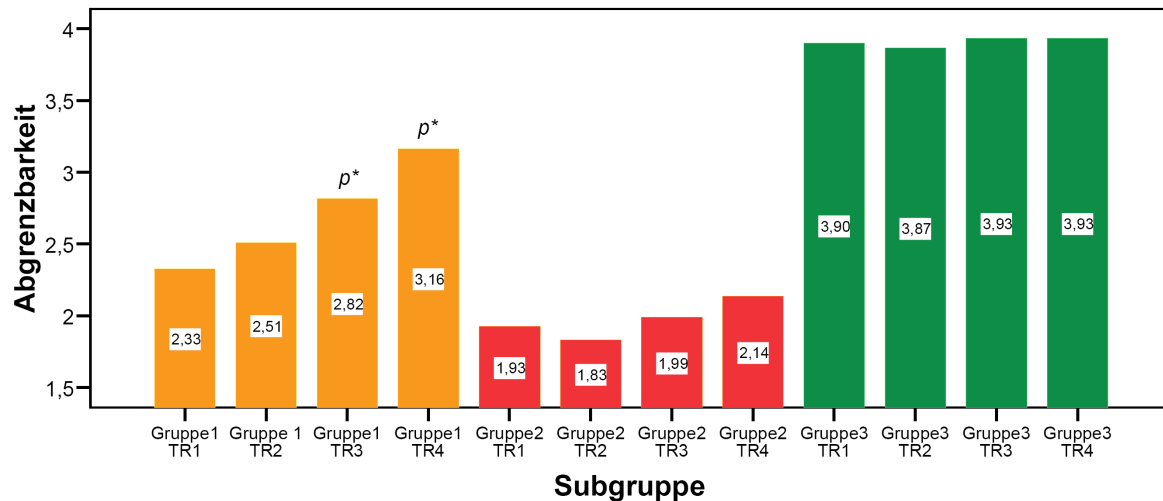


Abbildung 20: Säulendiagramm der Mittelwerte der Bewertung der Abgrenzbarkeit eines Infarktes in Abhängigkeit vom Messintervall

Auf der x-Achse sind die Gruppen und Messintervalle (TR1 bis TR4) aufgetragen. Die y-Achse gibt die Wertebereiche der angewandten visuellen Analogskala (1 = „sehr gut“, 2 = „gut“, 3 = „schlecht“ sowie 4 = „sehr schlecht“) für die Beurteilung der Infarkt-abgrenzbarkeit wieder.

* Signifikanzanalyse mittels Wilcoxon-Test mit TR1 als Referenz.

5.2.2 Bildqualität

In der Analyse aller Infarktpatienten zusammen (Gruppe 0) zeigt die Bildqualität (siehe Tabelle 10) zwischen dem Messintervall TR1 und TR2 kein signifikanten Unterschied ($p = 0,078$). Erst ab TR3 zeigt sich eine mit jedem Schritt signifikant schlechtere Bildqualität.

In der Analyse der Subgruppen und der Kontrollgruppe zeigt sich ein kontinuierlicher Qualitätsverlust (siehe Abbildung 21) mit statistisch signifikanten Ausmaßen ab TR2 in der Gruppe 1 ($p \leq 0,027$), ab TR3 in der Gruppe 2 ($p \leq 0,044$) und in TR4 in der Gruppe 3 ($p = 0,004$). Korrelierend zu der Auswertung der Infarkt-abgrenzbarkeit sind die Ergebnisunterschiede in der Beurteilung der Bildqualität zwischen diesen drei verschiedenen Gruppen für fast alle Messintervalle signifikant different. Die Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und Gruppe 2 stellen sich mit signifikant besser bewerteter Bildqualität in der Gruppe 2 dar ($p \leq 0,007$) (siehe Tabelle 10 G₁/G₂). Lediglich im Vergleich der Gruppe 1 mit

der Gruppe 3 ergibt sich keine signifikanten Differenzen in den Messintervallen TR2 und TR4. Hier wird das Signifikanzniveau mit $p = 0,157$ und mit $p = 0,122$ nicht erreicht, jedoch eine Tendenz mit höheren Werten in der Gruppe 3 (siehe Tabelle 10 G_1/G_3).

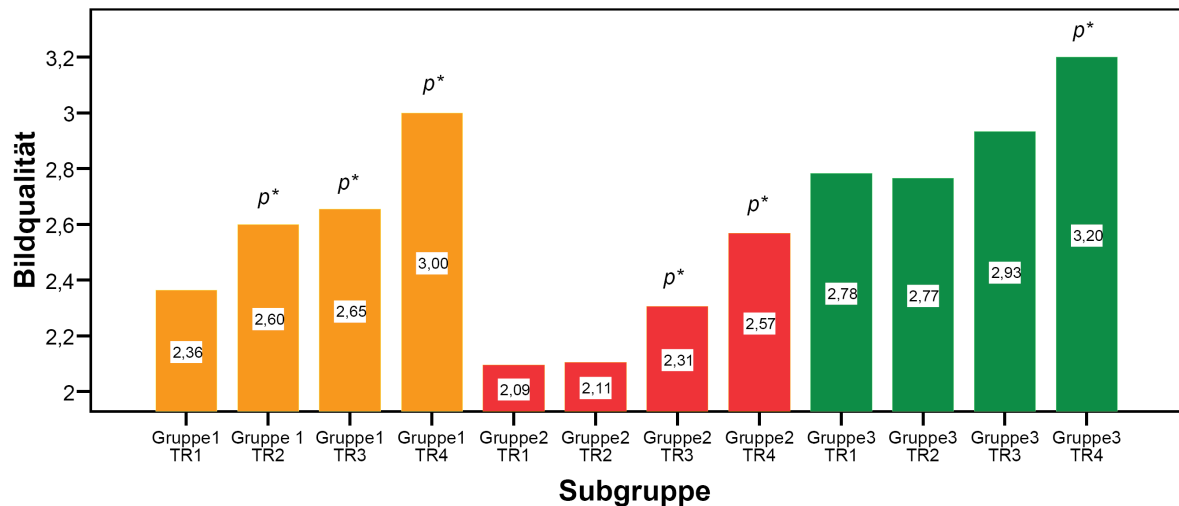


Abbildung 21: Säulendiagramm der Mittelwerte der Bewertung der Bildqualität in Abhängigkeit vom Messintervall

Auf der x-Achse sind die Gruppen und Messintervalle (TR1 bis TR4) aufgetragen. Die y-Achse gibt die Wertebereiche der angewandten visuellen Analogskala (1 = „sehr gut“, 2 = „gut“, 3 = „schlecht“ sowie 4 = „sehr schlecht“) für die Beurteilung der Bildqualität wieder.

* Signifikanzanalyse mittels Wilcoxon-Test mit TR1 als Referenz.

5.2.3 „Best-Image“

In der Bewertung des besten diagnostischen Parameterbildes beziehungsweise „Best-Image“ (siehe Tabellen 11 und 12 im Kapitel 12.2), in der eine gleichzeitige Nennung mehrerer Parameter möglich war, wird von den drei Readern das Tmax-Bild mit 93% bei der Darstellung der Infarkte der Patienten der Gruppe 1 und in 96% bei den Infarkten der Patienten der Gruppe 2 ausgewählt. Dabei erfolgt diese Wertung in der Gruppe 1 in 30 von 41 Fällen (73%) einheitlich durch alle drei Reader. In der Gruppe 2 hingegen wird nur in 32 von 73 Fällen (44%) ein einheitliches Votum für den Perfusionsparameter Tmax abgegeben. Das MTT-Bild wird bei den Infarkten der Gruppe 1 in nur 36% genannt, wobei dieser Parameter immer dann ausgewählt wird, wenn das Tmax-Bild insgesamt von keinem einzigen Reader ausgewählt wurde (siehe Tabelle 11). Bei den Infarkten der Patienten der Gruppe 2 hingegen wird das MTT-Bild mit 62% deutlich häufiger gewählt, jedoch fast nie einheitlich durch alle drei Reader (6%). Umgekehrt zu den Ergebnissen in der Gruppe 1, zeigt sich in der Gruppe 2 eine zunehmend häufigere Nennung des MTT-Bildes (siehe Tabelle 12) bei den Datensätzen

mit einem verlängerten Messintervall (TR2 bis TR4). Zudem gewinnt in Gruppe 2 das rCBV-Bild mit 63% eine wesentliche Bedeutung, mit etwa gleich häufiger Nennung wie das MTT-Bild. Mit 25%, im direkten Vergleich zu den anderen Perfusionsparametern damit unterdurchschnittlich häufig, wird das rCBF-Bild auch bei den Infarkten der Gruppe 2 ausgewählt, dies mit abnehmender Häufigkeit von TR1 nach TR4. In der Gruppe 1 spielt das rCBV-Bild mit nur 9% Nennungen, ebenso wie das rCBF-Bild mit 7% Nennungen eine untergeordnete Rolle.

5.3 Visuelle Diagrammanalyse der Perfusionsparameter Tmax und MTT

Es erfolgte eine weitere visuelle Analyse der beiden am häufigsten ausgewählten Perfusionsparameter Tmax und MTT anhand der 2D Oberflächendarstellung der „Angiotux“-Messergebnisse. Beurteilt wurde die Infarktabgrenzbarkeit definiert durch den Kontrast bzw. dem Kontrastumfang zwischen Infarkt und umgebendem gesundem Gewebe, festgemacht an den Farbverläufen der Grenzzone sowie die Infarktgröße, definiert durch die vom Infarkt eingeschlossenen Winkelgrade. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in der Tabelle 13 für den Parameter Tmax und in der Tabelle 14 für den Parameter MTT im Kapitel 12.3 wiedergegeben.

5.3.1 Tmax in der visuellen Diagrammanalyse

Die Analyse der Tmax-Diagramme zeigt ein einheitliches Bild in der Gruppe 1 und Gruppe 2 (Tabelle 13), sodass die Ergebnisse zusammengefasst dargestellt werden.

So zeigt sich zwischen der Messintervallverlängerung von einer auf zwei Sekunden (TR1 zu TR2) in 28 von 30 Fällen (93%) ein gleich bleibender Kontrast und lediglich in 2 von 30 Fällen (7%) eine Verschlechterung im Sinne einer Kontrastreduktion. Jede weitere Messintervallverlängerung führt hingegen mit 83% (TR2 zu TR3) bzw. 93% (TR3 zu TR4) zu einer deutlichen Kontrastreduktion, das heißt zu einer Zunahme der einzelnen Farbwertebereiche zwischen Infarktareal und nicht betroffenem Hirngewebe, bei einem Patient der Gruppe 2 sogar zu einem nahezu vollständigem Kontrastverlust mit über beiden Hirnhemisphären nahezu gleicher Farbdarstellung der Tmax-Werte bei dem Messintervall TR4.

In Bezug auf die Darstellung der Infarktgröße führt jede Messintervallverlängerung im Tmax-Diagramm mit einer Häufigkeit von 90-100% zu einer scheinbaren Größenzunahme des Infarktes, auch wenn diese zum Teil nur wenige Winkelgrade beträgt.

5.3.2 MTT in der visuellen Diagrammanalyse

Die Analyse der MTT-Diagramme zeigt insgesamt ein deutlich inhomogeneres Bild und auch deutliche Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und Gruppe 2 (Tabelle 14).

Die Ergebnisse der Infarktabgrenzbarkeit zeigen in der Gruppe 1 ein zur Tmax-Analyse (siehe 5.3.1) identisches Resultat. Auch hier zeigt sich in 10 von 11 Fällen (91%) bei der Verlängerung des Messintervalls von einer nach zwei Sekunden (TR1 zu TR2) eine gleich bleibende Erkennbarkeit. Nur in einem Fall zeigt sich hier bereits eine schlechtere Infarktabgrenzbarkeit. Bei jedem weiteren Schritt der Messintervallverlängerung zeigt sich mit 64% (TR2 zu TR3) und 91% (TR3 zu TR4) eine schlechtere Infarktabgrenzbarkeit, im letzten Schritt sogar in 4 Fällen ein fehlende Abgrenzbarkeit, sodass der Infarkt vom umgebenden Gewebe und auch im Seitenvergleich kaum oder gar nicht mehr abzugrenzen ist (Beispiele siehe Abbildung 22 und 23).

Ein sehr heterogenes Bild zeigt sich hingegen in der Gruppe 2, wo sich im ersten Schritt der Messintervallverlängerung mit 8 von 19 Fällen (42%) zwar noch überwiegend eine gleich bleibende Infarktabgrenzbarkeit zeigt, in 7 weiteren Fällen (37%) jedoch eine schlechtere Erkennbarkeit. In den weiteren Schritten zeigt sich eine Dissoziation in eine schlechtere (68% in TR2 zu TR3 sowie 42% in TR3 zu TR4) beziehungsweise eine bessere Infarktabgrenzbarkeit (32% in TR2 zu TR3 sowie 53% in TR3 zu TR4). Bei einem einzelnen Patienten fand sich auch im letzten Schritt ein konstant erkennbarer Infarkt.

Die Infarktgröße zeigt hingegen in der Gruppe 1 einen sehr uneinheitlichen Verlauf mit Größenkonstanter, -regredienter und -progredienter Infarktdarstellung. Lediglich im letzten Schritt dominiert in 9 von 11 Fällen (82%) klar eine scheinbare Größenzunahme des Infarktareals. In der Gruppe 2 dominiert mit 53-84% in jedem Schritt der Messintervallverlängerung ebenfalls eine scheinbare Größenzunahme des Infarktareals.

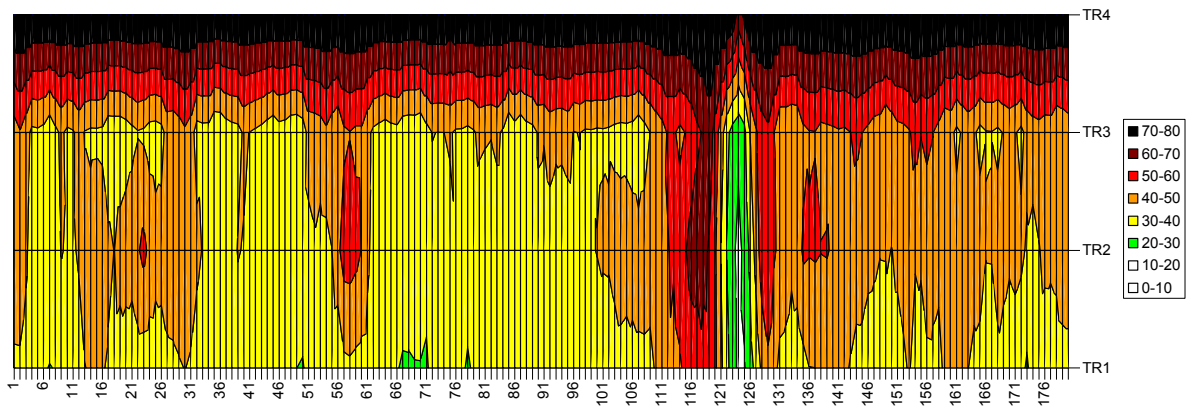


Abbildung 22: Beispiel eines nahezu vollständigen Kontrastverlustes in der Darstellung der MTT von TR3 zu TR4 (2D-Oberflächendarstellung)

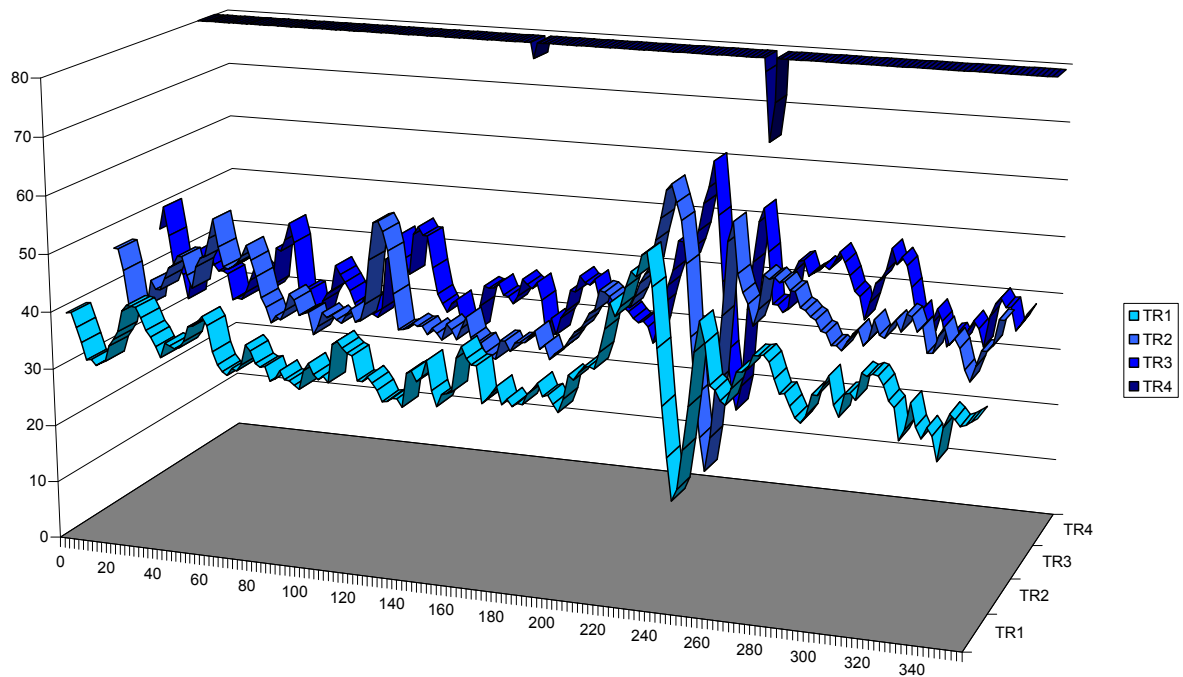


Abbildung 23: Beispiel eines nahezu vollständigen Kontrastverlustes in der Darstellung der MTT von TR3 zu TR4 (3D-Kurvendarstellung)

Insgesamt zeigt die Infarktgröße in den MTT-Diagrammen bezogen auf alle analysierten Schritte bei 57-63% im Vergleich zu den Tmax-Diagrammen nur eine Tendenz zu einer scheinbaren Größenzunahme. In 7-13% wird eine konstante Infarktgröße und in 27-30% eine scheinbare Größenreduktion beobachtet. Während eine Größenzunahme in der Gruppe 2 stets dominiert, zeigt sich in der Gruppe 1 in den ersten beiden Schritten der Messintervallverlängerung (TR1 nach TR2 und TR2 nach TR3) ein uneinheitliches, divergierendes Bild mit teils größenkonstanter und teil größenregredienter Infarkt Darstellung.

Erst von TR3 nach TR4 zeigt sich auch in der Gruppe 1 mit 82% eine klare Dominanz für eine Größenzunahme des Infarktareals.

Neben diesen in den Tabellen 13 und 14 abzulesenden Ergebnissen wurden bei vier Patienten der Gruppe 2 in der Einzelanalyse der Diagramme zwei weitere Phänomene beobachtet:

- in drei Fällen zeigt sich über die Messintervallverlängerungen hinweg eine Verschiebung des Infarktzentrums (Beispiel siehe Abbildung 24) und
- in einem Fall demarkierte sich ein nicht realer zweiter Infarkt in der kontralateralen Hemisphäre (siehe Abbildung 25).

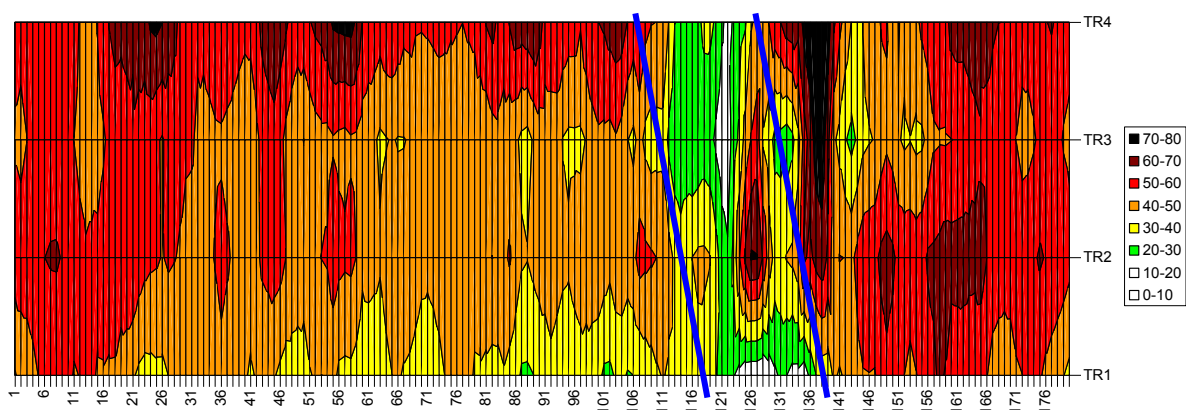


Abbildung 24: MTT-Parameterdiagramm mit Beispiel einer Verschiebung des Infarktzentrums
Die blauen Linien grenzen ein Infarktzentrum ein, markiert durch die weißen und grünen Flächen, welches sich mit zunehmender Verlängerung des Messintervalls verschiebt.

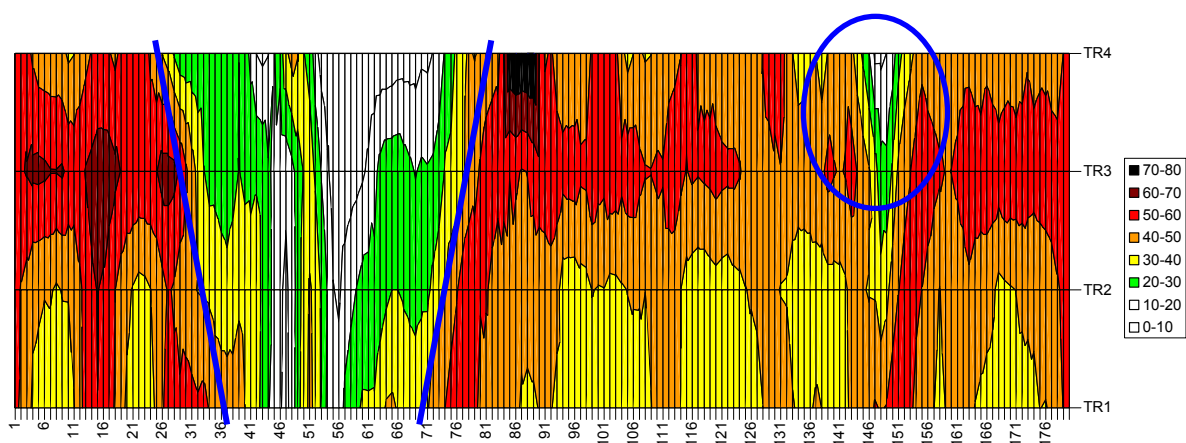


Abbildung 25: MTT-Parameterdiagramm mit Beispiel für die artifizielle Demarkierung eines scheinbar zweiten Infarktes
Die blauen Linien grenzen ein Infarktzentrum ein, markiert durch die weißen und grünen Flächen, welches sich mit jeder Verlängerung des Messintervalls vergrößert. Zusätzlich demarkiert sich ein scheinbarer zweiter Infarkt in der kontralateralen Hemisphäre (blauer Kreis).

6 DISKUSSION

6.1 Schlaganfalldiagnostik mit der Computertomographie

Aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit und der kurzen Untersuchungszeit hat die computertomographische Evaluation eines Schlaganfalls einen sehr hohen Stellenwert. Die dynamische computertomographische Analyse der zerebralen Perfusion (dPCT) ermöglicht es, eine zerebrale Ischämie bezüglich ihrer Ausdehnung und ihres Schweregrades näher zu charakterisieren, um damit Prognosekriterien zu gewinnen, die eine optimierte individuelle Therapieplanung ermöglichen. Patienten, bei denen sich bereits früh ein Infarkt über ein Areal von mehr als 1/3 des Mediastromgebietes demarkiert, profitieren nach Studienlage allenfalls gering von einer Lysetherapie und haben ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko¹⁶. Von einem „malignen Infarkt“ spricht man bei großflächigen Infarkten, bei denen es durch die zunehmende Ödembildung zu lebensgefährlichen Massenverschiebungen kommt, welche konsekutiv eine Störung der Liquorzirkulation und eine intrakranielle Einklemmung bedingen können. Ein solcher Befund erfordert gegebenenfalls eine neurochirurgische Entlastung in Form einer Hemikraniektomie³⁹.

6.1.1 Nativ-CT

Bereits aus einer nativen CT-Untersuchung des Schädels (cCT) können therapieentscheidende Befunde abgeleitet werden. So können sowohl eine intrazerebrale Blutung (ICB) als auch Frühzeichen eines frischen ischämischen Infarktes ausgeschlossen beziehungsweise erkannt werden. Dabei gilt der Nachweis einer ICB als wichtigste und klare Kontraindikation für eine mögliche Lysetherapie. Infarkt-Frühzeichen sind teils nur sehr subtil und schwer abzugrenzende bildmorphologische Veränderungen, die sich innerhalb der ersten 6 Stunden ausbilden^{16,19,40}. Hierzu zählt die Dichteabsenkung der grauen Substanz des Kortex oder der Stammganglien, welche durch ein extrazelluläres, vasogenes Ödem verursacht wird und zu einer Aufhebung der Mark-Rinden-Grenze bzw. der Grenze zwischen Stammganglien und Mark führt. Durch das Ödem kommt es zudem zu einer lokalen Schwellung mit Verstreichen des Hirnfurchenreliefs, ein Befund, der oft erst durch den Vergleich mit der Gegenseite zu erkennen ist. Als drittes Frühzeichen gilt der Nachweis eines frischen intravasalen Thrombus in einem intrakraniellen Gefäß, welcher sich im Nativ-CT hyperdens darstellt („dense-artery-sign“, „dense-media-sign“ bei Lokalisation in der A. cerebri media).

6.1.2 CT-Angiographie

Die CT-Angiographie (CTA) bietet die Möglichkeit einer nichtinvasiven Darstellung der extra- und intrakraniellen Gefäße und gestattet es, den Nachweis relevanter Gefäßstenosen oder Gefäßverschlüsse zu führen⁴¹⁻⁴⁵. Im Gegensatz zur Ultraschalldiagnostik ist sie unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers und ist dieser in Fragestellungen des hinteren Stromkreises, insbesondere in den distalen Abschnitten der A. basilaris⁴⁶, überlegen. Sie erlaubt gleichzeitig eine Einschätzung der Kollateralversorgung eines Gewebeareals, welches durch einen Gefäßverschluss minderperfundiert wird. Besteht eine gute Kollateralisierung, in der Regel über leptomeningeale Gefäße, zeigt sich auch distal eines Gefäßverschlusses eine Kontrastmittelfüllung der Gefäße^{41,47}. Die Quellbilder der CTA erlauben zusätzlich bereits eine Analyse des relativen zerebralen Blutvolumens (rCBV). Die in den CTA-Quellbildern abzugrenzenden nichtperfundierten, ischämischen und sich im Bild hypodenser darstellenden Areale entsprechen dabei in Lokalisation und Ausdehnung etwa den ischämischen, signalangehobenen Arealen in diffusionsgewichteten MRT-Bildern^{48,49}. Das Kontrastmittel führt dabei zu einem verbesserten Kontrast zwischen perfundierten und nichtperfundierten Hirngewebe, wodurch die Sensitivität für die Detektion der frühen ischämischen Veränderungen erhöht wird^{41,45}. Sich so demarkierende Gewebeareale entsprechen nach den Ergebnissen einiger Untersuchungen dem bereits irreversibel geschädigten Infarktkern⁵⁰⁻⁵² und sind auch durch rekanalisierende Maßnahmen nicht mehr zu retten. Eine sichere Unterscheidung zwischen diesem irreversibel geschädigten Infarktkern und dem infarktgefährdetem, noch vitalen Gewebe („tissue at risk“ bzw. Penumbra) als Zielgewebe einer Thrombolysetherapie^{53,54}, steht bei der Untersuchung eines akuten Schlaganfall im Mittelpunkt des Interesses. Hintergrund ist die Vorstellung, das durch eine adäquate Patientenselektion das in den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie genannte Zeitfenster für eine Lysetherapie von inzwischen 4,5 Stunden für bestimmte Befundkonstellationen noch erweitert werden könnte^{22,23,55-57}, von einem starren therapeutischen Zeitfenster hin zu einem individuellen „funktionellem Gewebefenster“.

6.1.3 Dynamische Perfusions-Computertomographie (dPCT)

Die dynamische Perfusions-Computertomographie ist eine funktionelle bildgebende Technik, die eine sehr schnelle, nichtinvasive, zeitlich aufgelöste Untersuchung der zerebralen Perfusion innerhalb eines definierten Messvolumens ermöglicht. Zu den wichtigsten klinischen Anwendungsgebieten dieser Technik zählen die Ischämie- beziehungsweise die

Infarktdiagnostik sowie die Untersuchung von Gefäßspasmen nach Subarachnoidalblutungen^{38,58}. Des Weiteren wird sie genutzt um eine präoperative Selektion von Patienten vor einer intrakraniellen Bypassoperation oder intrakraniellen endovaskulären Therapie durch die Bestimmung der zerebrovaskulären Reserve unter Acetazolamid-Belastung zu erzielen sowie die Perfusion nach Schädelhirntraumata oder die mikrovaskuläre Permeabilität von intrakraniellen Neoplasien zu untersuchen⁵⁸.

In der Schlaganfalldiagnostik findet die dPCT nicht nur Anwendung in der Diagnosesicherung. Ziel ist es zudem, durch die simultane Analyse der mit der computertomographischen Perfusionsanalyse berechneten Perfusionsparameter, einem bereits irreversibel geschädigten Infarktkern von einer Perinfarkt-Ischämie (Synonym: Penumbra, „tissue at risk“) zu unterscheiden, welche das Zielgebiet der reperfundierenden Therapien darstellt. Viele Arbeitsgruppen erachten dabei eine Region mit einem merklich reduzierten rCBV für den Infarktkern und eine Region mit verlängerter MTT sowie reduziertem rCBF bei erhaltenem normalen rCBV für die Penumbra^{59,60}. Zusammengefasst bedeutet dies, dass hier die Differenz zwischen der MTT- und rCBV-Störung oder der rCBF- und rCBV-Störung der so genannten Penumbra zugeordnet wird. Daneben wurden jedoch auch wesentlich komplexere Definitionen erarbeitet⁶¹.

Im Vergleich zu der Kernspintomographie, in der die Penumbra als die Fläche des Perfusions-Diffusions-Mismatch definiert wird, ist die Definition, Gültigkeit und Anwendung des Penumbra-Konzepts im CT noch umstritten, was sich nicht zuletzt auch an den sehr unterschiedlichen beschriebenen Definitionen zeigt⁶². Auch wenn das rCBV nach einigen Studien noch am besten mit dem irreversibel geschädigten Hirngewebe zu korrelieren scheint⁶³, so existiert bisher kein allgemein anerkannter Perfusionsparameter oder gar entsprechende Grenzwerte, welche die endgültige Infarktgröße eines nicht behandelten Infarktes sicher voraussagen könnten.

6.2 Theoretische Grundlage der dPCT

6.2.1 Physiologie und Pathophysiologie der zerebralen Perfusion

Unter physiologischen Bedingungen bewirkt die Autoregulation des zerebralen Gefäßsystems durch ständige Änderung der Gefäßdurchmesser eine in einem engen Bereich gleich bleibende Perfusion des Gehirns. Dabei beträgt der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) in der grauen Substanz unter physiologischen Bedingungen 50-60 ml/100g/min^{64,65}. Kortex und Stammganglien („graue Substanz“) haben einen etwa 2-3fach höheren rCBF als das

Marklager („weiße Substanz“). Fällt der rCBF auf Werte unter 35 ml/100g/min wird die Proteinsynthese in den Nervenzellen zunehmend reduziert⁶⁶. Eine solche Minderperfusion kann in der Regel bis zu einer Reduktion auf 20 ml/100g/min durch eine gesteigerte Sauerstoffextraktion aus dem Blut kompensiert werden. Bei Werten zwischen 20 und 12 ml/100g/min sind die Nervenzellen zwar noch überlebensfähig, verlieren jedoch ihre neuronale Funktion beziehungsweise Aktivität⁶⁷. Das beschriebene „tissue at risk“ bzw. die Penumbra entspricht Gewebearealen, die einen solchen Ischämiegrad aufweisen und von einer raschen Reperfusion profitieren. Dieses Gewebe kann nach erfolgreicher Reperfusion seine normale Aktivität wieder aufnehmen und stellt damit das eigentliche Zielgebiet der Lysetherapie dar. Mit zunehmender Dauer der Minderperfusion nimmt jedoch der Anteil irreversibel geschädigter Gewebebezirke zu, so dass der Reperfusionserfolg auch direkt von der Ischämiedauer abhängig ist⁶⁸. Zu einem direkten Absterben der Nervenzellen kommt es ab einem rCBF von unter 12-10 ml/100g/min^{53,65}, da nun der Funktionsstoffwechsel der Zelle nicht mehr aufrecht erhalten werden kann. Dies führt zu einem Versagen der Ionenkanalfunktion mit der Folge eines unkontrollierten Wassereinstroms in die Zelle, dem sogenannten zytotoxischen Ödem, welches sich in der Kernspintomographie mit der Diffusionsbildgebung (DWI) direkt nachweisen lässt. Im CT ist hingegen erst das sich nachfolgend ausbildende extrazelluläre, vasogene Ödem sicher abzugrenzen.

Betrachtet man in diesem Autoregulationsmechanismen der zerebralen Durchblutung neben der rCBF auch das rCBV, so führt eine Ischämie im frühen Stadium zunächst zu einer kompensatorischen Erweiterung der Kapillaren, wodurch das rCBV lokal unverändert, gelegentlich sogar erhöht ist. Erst mit zunehmender Reduktion des rCBF kommt es zur Dekompensation dieser Autoregulation und schließlich zur Abnahme des rCBV.

Da wie oben beschrieben auch das Hirngewebe der Penumbra bereits seine neuronale Funktion eingestellt hat, verursacht die gemeinsame „Fläche“ des Infarktkerns und der Penumbra zusammen die klinische Symptomatik eines Patienten. Dies wiederum erklärt, warum der innerhalb der ersten Stunden abzugrenzende, sich durch ein vasogenes Ödem im CT demarkierende Infarkt nur schlecht mit der neurologisch-klinischen Symptomatik korreliert⁶⁹.

6.2.2 Technische Grundlagen

Die der dPCT zugrunde liegende Technik ist die Erfassung von Dichteänderungen innerhalb eines Messfeldes, die während der Passage eines Kontrastmittelbolus durch das zerebrale Gefäßsystem registriert wird. Das Messfeld wird dabei in der Regel anguliert (z.B. parallel

zur Schädelbasis beziehungsweise parallel zur so genannten „Deutschen Horizontale“, welche (als Ebene mit Verlauf durch den Orbitaboden und dem äußeren Gehörgang definiert) oberhalb der Felsenbeine in Lokalisation der Basalganglien und des Centrum semiovale positioniert wurde, um so alle drei supratentoriellen Gefäßterritorien zu erfassen. Während der Kontrastmittelboluspassage wird das Messvolumen repetitiv gescannt, wobei die zeitliche Auflösung (Messintervall) und die Gesamtmessdauer beziehungsweise die Anzahl der Messwiederholungen sehr uneinheitlich gehandhabt werden und direkten Einfluss auf die Strahlenexposition haben, Faktoren die im Folgenden eingehender diskutiert werden.

6.2.3 Mathematische Modelle

Die zwei wesentlichen zur Anwendung kommenden mathematischen Modelle zur Berechnung der Perfusionsparameter sind das Maximum-Slope-Modell und die Dekonvolution.

Allgemein anerkannt ist, dass die Dekonvolution insbesondere im Rahmen der zum Einsatz kommenden niedrigen Injektionsgeschwindigkeiten des Kontrastmittels quantitativ exaktere Ergebnisse liefert, jedoch die Berechnungen mehr Zeit in Anspruch nehmen und eine arterielle Inputfunktion (AIF) bestimmt werden muss^{32,34-36}. Demgegenüber wird das Maximum-Slope-Modell bei niedrigen Injektionsgeschwindigkeiten als mathematisch weniger präzise angesehen, dafür aber weniger anfällig gegenüber Bewegungsartefakten. Auch wenn beide Methoden nachgewiesenermaßen verlässliche und reproduzierbare Ergebnisse im klinischen Management des akuten Schlaganfalls liefern^{6,70,71}, stellen sie unterschiedliche Anforderungen an die zeitliche Auflösung. Bei dem Maximum-Slope-Modell ist für die Berechnung der Perfusionsparameter die komplette Erfassung der arteriellen und venösen Kontrastmittelpassage beziehungsweise eine möglichst genaue Erfassung der Anstiegsphase der Zeit-Dichte-Kurve mit dem maximalen Steilheitsgrad von zentraler Bedeutung und setzt eine KM-Injektionen mit sehr hohen Flussraten voraus^{25,29-33}. Eine Verlängerung des Messintervalls führt zwangsläufig dazu, dass einzelne Zeitpunkt in der Anstiegsphase verpasst werden und damit der maximale Steilheitsgrad nicht exakt bestimmt werden kann, sodass es zu einer signifikanten Unterschätzung des daran zu bestimmenden rCBF-Wertes kommt. Aus diesem Grund ist eine Verlängerung des Messintervalls für Systeme, welche auf der Basis des Maximum-Slope-Modells arbeiten, nicht zu empfehlen. Dem gegenüber ist die Methode der Dekonvolution (Entfaltungsrechnung) allgemein weniger empfindlich gegenüber einer Reduktion der zeitlichen Auflösung. Dabei ist jedoch zu sagen, dass es nicht eine vollkommene und fehlerfreie „Dekonvolution“ für die Perfusionsmessung

gibt, sondern viele mathematische Annäherungen, welche alle auf dem Zentralen-Volumentheorem beruhen. Im Einzelnen unterscheiden sich die angewandten Formeln zum Beispiel in Bezug auf die Rauschunterdrückung, die Korrektur von Bewegungsartefakten, in ihrer Art die Zeit-Dichte-Kurve mathematisch zu beschreiben und nicht zuletzt in der mathematischen Methode der Entfaltungsrechnung selber. Daraus ist abzuleiten, dass die unterschiedlichen kommerziell erhältlichen Postprozessingsysteme zur Berechnung von Perfusionsparametern und die Erstellung von farbkodierten Perfusionsmappen unterschiedlich stark bzw. sensitiv auf einen hinsichtlich der zeitlichen Auflösung veränderten Datensatzes einer Perfusionsmessung reagieren. Damit ist auf der einen Seite ein direkter Vergleich der unterschiedlichen Ergebnisse zwischen einzelnen Studien nur eingeschränkt möglich, auf der anderen Seite könne Untersuchungsprotokolle auch nicht ohne weiteres von einem auf ein anderes System übernommen werde^{71,72}.

6.2.4 Einflussfaktoren

Aus rein mathematischer Sicht bedeutet in der dPCT eine möglichst hohe zeitliche Auflösung, mit einem möglichst kurzen Messintervall, eine zunehmend genauere Erfassung der realen Zeit-Dichte-Kurve, welche konsekutiv qualitativ genauer wiedergegeben werden kann. So kann die Genauigkeit der Perfusionsmessung hinsichtlich der Berechnung der verschiedenen Perfusionsparameter gesteigert werden. Dies geht jedoch direkt proportional mit einer Zunahme der Strahlenexposition einher. In Anbetracht des Einsatzes ionisierender Strahlen und der grundlegenden Leitlinie des Strahlenschutzes, eine Untersuchung mit der niedrigsten, mit vernünftigen Mitteln erreichbaren Strahlenbelastung (ALARA = „as low as reasonably achievable“) durchzuführen, wurde das Untersuchungsprotokoll der dPCT immer wieder weiterentwickelt. Von zentraler Bedeutung und in den Worten „mit vernünftigen Mitteln erreichbar“ enthalten, ist es, keine für die Diagnostik notwendigen Informationen zu verlieren und eben ein Gleichgewicht zwischen notwendiger Strahlendosis und ausreichender Bildqualität zu finden.

Eine Reduktion der Strahlendosis kann durch die Anpassung verschiedener Untersuchungsparameter erfolgen⁴⁻⁸. Einen entscheidenden Beitrag hat hierbei die von Wintermark et al. beschriebene Reduktion der Röhrenspannung von 120 kV auf 80 kV erbracht, welche nicht nur eine Dosisreduktion für den Patienten um den Faktor 2,8 bewirkt, sondern gleichzeitig auch noch eine signifikante Verbesserung des Bildkontrastes mit sich bringt⁷³. Wie in dieser Arbeit beschrieben, kann unter Einhaltung dieser Parameter eine dPCT mit einer effektiven Dosis von 1,2 mSv durchgeführt werden, was unterhalb der Grenzdosis

von 2,5 mSv für eine normale CT-Schädeluntersuchung liegt. Dabei besteht aber eine direkte Abhängigkeit von Untersuchungsvolumen, der eingesetzten Technik und schließlich dem zur Anwendung kommenden Untersuchungsprotokoll. So sind in der Literatur auch signifikante Nebenwirkungen durch die Strahlenexposition nach dPCT beschrieben, wobei dabei keine Optimierung der Untersuchungsparameter und wiederholte Messungen durchgeführt wurden⁷⁴.

Die ebenfalls von Wintermark et al. untersuchte Möglichkeit, das Zeitintervall zwischen den Einzelmessungen der dPCT zu verlängern, bietet das Potential einer linearen, direkt proportionalen Dosisreduktion⁸. Unter Berücksichtigung der genutzten Kontrastmittelmenge von 40 ml wird in dieser Arbeit die Möglichkeit beschrieben, das Messintervall auf drei Sekunden zu verlängern, was einer Reduktion der Strahlenexposition von 66% gleichkommt. Bei weiterer Verlängerung des Messintervalls führen die in jedem einzelnen Schritt nachzuweisenden Veränderungen der verschiedenen Perfusionsparameter schließlich zu relevanten und signifikanten Einschränkungen in der quantitativen Genauigkeit. Im deutlichen Kontrast hierzu steht die Studie von Kämena et al.⁷⁵, in der bei Einsatz der gleichen Untersuchungsparameter, mit jeder Messintervallverlängerung eine kontinuierliche signifikante schlechtere Abgrenzbarkeit zwischen einem Infarkt und gesundem Gewebe beschrieben wird, so dass die Autoren in ihrer Schlussfolgerung sogar den Einsatz eines Messintervalls von 0,5 Sekunden (2 Bilder pro Sekunde) empfehlen. Insgesamt wird der Einfluss einer Messintervallverlängerung auf die Bildqualität beziehungsweise auf die untersuchten Perfusionsparameter in der Literatur noch sehr uneinheitlich beschrieben und war nicht zuletzt Anlass für die vorliegende Arbeit^{8,71,76,77}.

Allein aus der Theorie sind bei der Umsetzung eines angepassten Untersuchungsprotokolls, zum Beispiel mit einem Messintervall von 2 Sekunden, verschiedene Vorgehensweisen denkbar. So kann die eigentliche Datenaufnahme jeweils zwei Sekunden dauern (Rotationszeit = Messintervall) oder alternativ mit einer kürzeren Rotationszeit aufgenommen werden, gefolgt von einer Pause bis zum nächsten Aufnahmezeitpunkt. So könnte die Datenakquisition innerhalb 1 oder sogar von nur 0,5 Sekunden erfolgen, gefolgt von einer Pause von 1 beziehungsweise 1,5 Sekunden. Dies hat allein aus der Theorie einen direkten Einfluss auf die zu erhebenden Perfusionsmessungen. Eine kontinuierliche Datenaufnahme über das gesamte gewählte Messintervall führt zu einer „verwischten“, gemittelten Darstellung der zeitlichen Auflösung. Über diese Mittelungen sollte der Peak der Zeit-Dichte-Kurve im Vergleich zu einer zeitlich hochaufgelösten Untersuchung abgeflacht zur Darstellung kommen. Bei einer schnellen Datenerfassung von z.B. 0,5 Sekunden gefolgt von

einer Pause von 1,5 Sekunden kann hingegen der Peak vollständig verpasst werden, wenn er eben in eine Pause zwischen den einzelnen Messphasen fällt. Mit zunehmender Verkürzung der Messzeit ist jedoch auch eine Abnahme des Signal-Rausch-Verhältnisses zu erwarten.

In der Konsequenz ist ein weiterer möglicher Ansatz ein dynamisches Untersuchungsprotokoll mit einer höheren zeitlichen Auflösung zu Beginn der Untersuchung, also im Zeitfenster des zu erwartenden Kontrastmittelpеaks, gefolgt von einer Phase mit verringerter zeitlicher Auflösung, welche die spätere Zeit-Dichte-Kurve mit ihrem Übergang in die abschließende Grundlinie erfasst. So wird in den neueren Arbeiten von Wintermark zum Beispiel ein Protokoll angegeben in dem für 37 Sekunden ein Messintervall von einer Sekunde und für weitere 33 Sekunden ein Messintervall von 3 Sekunden mit einer konsekutiven Gesamtscandauer von 70 Sekunden⁵⁸. Welche dieser möglichen theoretischen Umsetzungen schließlich mathematisch am exaktesten die wirklichen Perfusionsverhältnisse wiedergeben kann, ist bisher nicht abschließend untersucht und bleibt abzuwarten. Klar ist jedoch, dass diese Algorithmen im Untersuchungsprotokoll definiert und angepasst werden müssen.

Auch der Jodgehalt des eingesetzten Kontrastmittels hat Einfluss auf die Untersuchung. Durch den Einsatz von Kontrastmittel mit höheren Jodkonzentrationen (z.B. 400 mg Jod/ml gegenüber 270 mg Jod/ml) kann bei reduzierter Kontrastmittelmenge eine größere Bolus-Höhe bei gleichzeitig schmalerer Bolus-Breite erzielt werden. Dies ermöglicht eine schärfere Definition der zu detektierenden Dichteänderungen während der Kontrastmittelpassage durch das Gefäßsystem, was das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert⁷⁸. Gleichzeitig hat natürlich auch die Herz-Kreislauf-Funktion direkten Einfluss auf den Transport und die Kompaktheit des Kontrastmittelbolus. Aber während die Bolusgeometrie sich nur durch die oben genannten Parameter beeinflussen lässt, lassen sich die extrazerebralen kardiovaskulären Faktoren durch die Wahl des mathematischen Modells und durch die Auswahl von einzelnen Perfusionsparametern (z.B. Tmax) weitestgehend minimieren. Zudem spielen absolute Parameterwerte in der Perfusionsanalyse in der Regel eine untergeordnete Rolle, da neben dem der Messung zugrunde gelegtem Modell auch eine Altersabhängigkeit und insbesondere eine hohe interindividuelle Variabilität der Normalwerte existiert^{79,80}. Dieses Problem wird in der Regel durch eine intraindividuelle Ergebnismormierung mit der gesunden, kontralateralen Hemisphäre umgangen. Dabei wird eine Verzögerung der TTP bzw. Tmax von mehr als 6 s im Vergleich zur Gegenseite als die Schwelle angesehen, die einen irreversiblen Schlaganfall anzeigt^{59,81-83}.

6.2.5 Limitationen der dPCT

Viele Jahre wurde als wohl größte Limitation der dPCT im Vergleich zu anderen Methoden, wie insbesondere dem MRT, eine stark limitierte anatomische Abdeckung angesehen, mit der nicht das gesamte Gehirn untersucht werden kann. Typische Untersuchungsvolumina besaßen eine Dicke von 8 bis 40 mm. Dabei ist es in erster Linie von der Breite des im CT verwendeten Detektorsystems abhängig, wie groß das anatomisch abzudeckende Messvolumen ist. Zur Erfassung größerer Volumina wurden und werden zum Teil zwei Messungen in unterschiedlichen Positionen durchgeführt. Dabei kann zwischen zwei völlig separaten Messungen mit zwei Kontrastmittelinjektionen und der so genannten „toggle table“ Technik, bei welcher der Untersuchungstisch zwischen zwei Positionen hin und her fährt^{5,58,84} und nur ein Kontrastmittelinjektion notwendig ist, unterschieden werden. Inzwischen ermöglichen die 256- und 320-Zeilen Multi-Detektor Computertomographen eine vollständige Erfassung des gesamten Gehirns⁸⁵⁻⁸⁷. Alle diese Entwicklungen mit größeren Messvolumina bedingen jedoch zunächst einmal eine Zunahme der Strahlenexposition, welcher nur durch eine weitere Optimierung der Untersuchungsprotokolle entgegengewirkt werden kann.

Insgesamt bestehen im Vergleich zur MRT weiterhin Limitationen beziehungsweise Nachteile in der Detektion von lakunären Infarkten und bei Infarkten in der hinteren Schädelgrube. Auch bei jungen Patienten sollte wenn möglich zugunsten des MRT entschieden werden und die mit der dPCT verbundenen Strahlenexposition vermieden werden.

6.3 Diskussion der Ergebnisse der dPCT mit variierendem Messintervall

6.3.1 „Angiotux“-Analyse

In der gesamtheitlichen Betrachtung zeigen die Vergleiche der gesunden Hemisphären aller untersuchten Gruppen und Subgruppen und somit auch der Vergleich zwischen den Infarktpatienten und der Kontrollgruppe nahezu keine signifikanten Unterschiede. Über die Messintervallverlängerung von TR1 nach TR4 zeigen die verschiedenen Perfusionsparameter eine gleichartige Zu- beziehungsweise Abnahme, die in allen Fällen bereits im ersten Schritt der Messintervallverlängerung von einer auf zwei Sekunden quantifizierbare, signifikante Unterschiede aufweist. So zeigt die MTT und das Tmax mit jeder TR-Verlängerung eine stete Zunahme mit Überschätzung der Messwerte im Vergleich zu den jeweiligen TR1-Ausgangswerten. Der rCBF und das rCBV zeigt hingegen eine Abnahme mit signifikanter Unterschätzung der Messwerte im Vergleich zu den jeweiligen TR1-Ausgangswerten. Diese

Ergebnisse werden im Folgenden mit den Daten aus den Arbeiten von Wiesmann et al. ⁷¹, Wintermark et al. ⁸ und Kämena et al. ⁷⁶ verglichen. In diesen drei Arbeiten findet sich ein insgesamt uneinheitliches Bild bezüglich einer Ab- und Zunahme der Perfusionsparameter in den als „gesund“ definierten Hemisphären.

In der Arbeit von Wiesmann et al. ⁷¹ werden die quantifizierbaren Veränderungen innerhalb der Messungen von MTT, rCBV und rCBF als „eher gering“ angegeben. Dabei sind zwischen den einzelnen dargestellten Absolutwerten, bei denen dann doch eine signifikante Differenz im Text mit angegeben wird, keine Unterschiede erkennbar, die einer kritischen Beurteilung standhalten würden. Über alle ROI-Messungen und Patienten wurden für die drei Perfusionsparameter MTT, rCBF und rCBV eine „absolute mittlere Ungenauigkeit“ im Vergleich zu der Ausgangsmessung mit einem Messintervall von 0,5 Sekunden errechnet, wobei ein „willkürlich gewählter cut-off“ von 10% als Grenze für eine signifikante Ungenauigkeit gewählt wurde. In der Diskussion wird von der Arbeitsgruppe anhand der so gewonnenen Ergebnisse, in Anlehnung an die Arbeit von Wintermark et al. ⁸, die Möglichkeit einer Reduktion des Messintervalls auf ein Bild alle drei Sekunden abgeleitet.

In der Arbeit von Wiesmann et al. ⁷¹ sind direkt mehrere Punkte als besonders kritisch anzumerken. An erster Stelle das sehr kleine Patientenkollektiv von nur 8 Patienten. Die Arbeiten von Wintermark et al. ⁸ mit insgesamt 60 Patienten (4 Gruppen mit jeweils 15 Patienten) sowie die Arbeit von Kämena et al. ⁷⁶ mit 30 Patienten stehen da auf einer deutlich breiteren Grundlage. Die eigene Arbeit mit insgesamt 42 Patienten beinhaltet im Vergleich mit der Literatur das zweitgrößte Patientenkollektiv. Der zweite kritisch zu betrachtende Punkt ist der Umstand, dass entgegen der allgemein anerkannten und verbreitet zum Einsatz kommenden Arbeit von Wintermark et al. ⁸, welche ein signifikant verbesserten Kontrast für die dPCT bei einer Röhrenspannung von 80 kV bei gleichzeitiger Reduktion der Strahlenexposition aufzeigen konnte, eine Röhrenspannung von 120 kV eingesetzt wurde. So ist zwar generell ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis bei einer höheren Röhrenspannung zu erwarten, aber eben auch ein vermindertes Kontrast-Rausch-Verhältnis. Dies kann als möglicher Erklärungsansatz für die als „eher gering“ angegebenen quantifizierbaren Veränderungen zwischen den verschiedenen Messintervallen angenommen beziehungsweise diskutiert werden. Und schließlich die willkürliche Festlegung eines „cut-off“ zur Bestimmung einer so bezeichneten „absoluten mittleren Ungenauigkeit“.

Korrespondierend zu den eigenen Ergebnissen beobachtete Kämena et al. ⁷⁶ eine Abnahme des rCBV. Das rCBF zeigt hingegen ein in der eigenen Arbeit so nicht beobachteten alternierenden zu- und abnehmenden Verlauf, während das MTT nach einer initialen

Zunahme von TR1 nach TR2 mit weiterer Verlängerung des Messintervalls eine stete Abnahme zeigt. Alle Veränderungen zeigen dabei bereits mit dem ersten Schritt der Messintervallverlängerung von 0,5 auf 1 Sekunde einen statistisch signifikanten Unterschied in der quantifizierten Analyse. In der Arbeit von Wintermark et al.⁸ wird – bei Betrachtung der Ergebnisse für die Anwendung der gleichen Kontrastmittelmenge von 40 ml – in den gesunden Hemisphären für rCBV und für rCBF zwischen einem Messintervall von 0,5 Sekunden und 2 Sekunden eine Abnahme dokumentiert, jeweils aber ohne statistische Signifikanz zu der Referenzmessung von einem Bild pro Sekunde. Ab einem Messintervall von 3 Sekunden und größer findet sich für die beiden Parameter hingegen eine Zunahme, welche ab 4 (rCVF) beziehungsweise 5 (rCBV) Sekunden Intervalldauer schließlich statistisch signifikant ist. Die MTT zeigt eine kontinuierliche Abnahme über alle Messintervalle hinweg, mit Erreichen einer Signifikanz ab einem Messintervall von 5 Sekunden. In der Diskussion wird für alle drei Parameter ab einem Intervall von drei Sekunden innerhalb der Infarktareale eine signifikante Änderung der Parameter beschrieben, so dass daraus die Möglichkeit einer Reduktion des Messintervalls auf ein Bild pro 3 Sekunden mit entsprechender proportionaler Reduktion der Strahlenexposition abgeleitet wird. Insgesamt ergibt sich somit aus der Literatur im Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ein uneinheitliches Bild bezogen auf die rechnerischen Veränderungen der einzelnen Perfusionsparameter bei verlängertem Messintervall.

Während bei Wiesmann et al.⁷¹ die oben aufgeführten Punkte eine ausreichende Erklärung für eine limitierte Gültigkeit seiner Ergebnisse liefern können, müssen für die beiden anderen Arbeiten weitere Faktoren diskutiert werden. Theoretisch kann es durch die Reduktion von Datenpunkten in der Zeit-Dichte-Kurve zu einer errechnet geringeren Anstiegssteilheit kommen, die damit auch ein vermindertes rCBF zur Folge hat. Werden Datenpunkte am Rand der Zeit-Dichte-Kurve entfernt und dadurch zusätzliche Datenpunkte vor und hinter der ursprünglichen Kurve mit in die Berechnung einbezogen, kann die MTT rechnerisch zunehmen. Auf dieselbe Weise kann die Veränderung der Fläche unter der Kurve eine Zunahme des rCBV erklären. Hat die Reduktion der Datenpunkte jedoch eine signifikante Erniedrigung der Amplitude der Zeit-Dichte-Kurve zur Folge, ist umgekehrt auch eine Abnahme des rCBV erklärbar. Entfallen Datenpunkte am Rand der Zeit-Dichte-Kurve und gelangen gleichzeitig nur Datenpunkte innerhalb der ursprünglichen Kurve in die Berechnung, so ist auch auf diesem Wege eine Abnahme des rCBV denkbar. Gleichzeitig würde dies jedoch eine Verkürzung der MTT bedingen. Zusammenfassend ist für die Berechnung der Perfusionsparameter im Einzelfall entscheidend, welche Datenpunkte bei

einem verlängerten Messintervall „verloren“ gehen. So können für die einzelnen Parameter, unabhängig ob die Messung in als „gesund“ definierten Hirnarealen oder innerhalb von Infarkten erfolgt, Veränderungen in beide Richtungen und damit auch das uneinheitliche Bild in der Literatur erklärt werden.

Ein weiterer zu diskutierender Punkt ist die Bestimmung der arteriellen Inputfunktion (AIF). Die publizierten Untersuchungen arbeiten hinsichtlich ihres Messintervalls mit künstlich veränderten Datensätzen und nicht mit wirklich reduziert gemessenen Datensätzen. Dabei ist aus eigener Erfahrung nicht an jeder kommerziell erhältlichen Softwarelösung nach der Reduktion von Datenpunkten eine Anpassung der AIF an die neuen artifiziellen Messintervalle möglich. So sind Fehlberechnungen durch eine nicht angepasste AIF denkbar. Einzelheiten zu diesem Punkt können aus den diskutierten Arbeiten nicht entnommen werden. In der vorliegenden Arbeit erlaubte die angewandte Software eine automatisierte Anpassung der AIF an die verschiedenen Messintervalle. Aber auch dieser Punkt stellt unter Berücksichtigung der Arbeit von Kudo et al.⁷² letztendlich nur einen denkbaren Unterschied innerhalb der verschiedenen zu vergleichenden Softwarelösungen dar. So sind auch bei Auswertungen mit dem gleichen zugrunde liegenden mathematischen Modell, wie der in der vorliegenden und den aufgeführten Arbeiten zur Anwendung kommenden Dekonvolutionsmethode, in der Umsetzung einzelner Berechnungsabschnitte (z.B. Fitting der Messkurve, Rauschreduktion, Bewegungskorrektur) unterschiedliche Lösungsansätze zu erwarten. Diese wiederum können zu einer differentiellen Empfindlichkeit gegenüber der Veränderung des Messintervalls führen. In diesem Zusammenhang wäre ein Perfusionsmodell wünschenswert, an dem standardisiert die Messung und Analyse kontrolliert veränderbarer Perfusionsbedingungen zu erheben wären.

Abschließend soll noch die Art und Weise der Erhebung von Messdaten diskutiert werden. In der Literatur erfolgt allgemein eine möglichst standardisierte jedoch letztendlich manuell und damit subjektive Definition und Platzierung von Messfeldern (ROI's), aus denen die einzelnen Messparameter (Perfusionsparameter) als Mittelwert dieses Feldes ermittelt werden. In der Regel werden diese Messfelder in dem ursprünglichen Datensatz in einer Hemisphäre definiert, auf die Gegenhemisphäre gespiegelt und in die veränderten Datensätze kopiert. Hierbei gibt es jedoch kein einheitliches Vorgehen bezüglich der Anzahl und Platzierung der Messfelder. Kämena et al.⁷⁶ definiert 6 ROI's, welche jeweils sowohl graue als auch weiße Substanz des Hirnparenchyms abdecken und in den drei supratentoriellen Gefäßterritorien liegen. Zusätzlich wurde ein ROI an die Infarktregion der visuell ersichtlichen ischämischen Läsion angepasst. Bei Wintermark et al.⁸ erfolgte eine zunächst isolierte Erfassung von

insgesamt 12 ROI's im Kortex, Marklager und den Stammganglien. Zusätzlich wurde für den Infarkt auch hier eine visuell an die Ischämie angepasste ROI, sowie eine große ROI in dem den Infarkt gegenüberliegenden Hirnareal definiert. Allen Arbeiten gemeinsam ist, dass signifikante Ergebnisse nur für in Nachhinein gemittelte Werte aus allen ROI-Messungen angegeben werden. Ob und inwieweit sich Unterschiede für einzelne Regionen ergeben, ist nicht immer nachvollziehbar. Auch dieser Umstand kann die Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Studien limitieren. Das in der vorliegenden Arbeit angewandte proprietäre Auswerteprogramm „Angiotux CT 2D“ ermöglicht eine automatisierte und eine Untersucher unabhängige objektive Analyse. Dabei wird der gesamte Kortex – präziser ein bandförmiges Messareal, welches primär den Kortex aber auch subkortikales Marklager und in den Hirnfurchen mitzuerfassenden Liquor abdeckt – in der Untersuchungsebene analysiert. Dieser anatomische Bereich ist einer automatisierten Erfassung einfach zugänglich. Weitere Areale werden aufgrund der teils sehr komplexen und unscharfen anatomischen Struktur und Lage primär nicht automatisiert definiert, können aber theoretisch manuell definiert werden. Auf der einen Seite schränkt der Umstand einer nur auf den kortikalen Bereich limitierten Analyse die Anwendung der Software ein. So sind im Rahmen der Untersuchung von Infarkten nur „größere“ territoriale Infarkte sinnvoll zu analysieren, die den Kortex mit einbeziehen. Auf der anderen Seite kommen in diesem Messfeld mikroangiopathische Veränderungen des Marklagers oder andere Leukenzephalopathien weniger zum Tragen.

Betrachtet man die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen signifikanten Unterschiede der Tmax-Werte und einzelner rCBF-Werte bei statistisch nicht signifikanten Unterschieden der MTT- und rCBV-Werten im Vergleich zwischen den nicht betroffenen Hirnarealen auf der Infarktseite zu den gespiegelten Arealen der gesunden Hemisphäre in der Gruppe 0, so sind diese am ehesten durch eine Unschärfe an der Infarktgrenze bzw. einer Miterfassung der Penumbra zu erklären. Als Ursache hierfür ist der Umstand anzusehen, dass die Infarktgröße beziehungsweise die Infarktgrenzen allein in der Tmax-Messwertetabelle definiert wurden und die Definition des Grenzwertes für eine relevante Zunahme des Tmax-Wertes zwischen zwei Winkelgraden möglicherweise nicht streng genug gewählt wurde, beziehungsweise die Grenzen nicht für jeden Parameter einzeln definiert wurden. Dabei lassen sich die höchsten Tmax-Werte und im Verhältnis deutlicher reduzierte rCBF-Werte bei den Patienten der Gruppe 2 finden, also bei den Patienten, bei denen die nur inkomplett zu erfassende Zeit-Dichte-Kurve einen als „schwerer“ einzustufenden bzw. schlechter kollateralisierten Infarkt nahe legen. Bei nur lokalisiert platzierten ROI's wie in den oben aufgeführten Arbeiten, sind

solche Effekte nicht zu erwarten, wobei ein Vergleich solch definierter Hirnareale in diesen Arbeiten nicht durchgeführt wurden. Mit dem gleichen Argument sind auch die Differenzen im Vergleich der nicht betroffenen Hirnareale auf der Infarktseite zwischen der Gruppe 1 und 2, mit signifikant reduzierten rCBV-Werten bei relativ gesehen niedrigeren MTT- und rCBF-Werten sowie höherem Tmax-Werten, erklärbar.

Die Ergebnisse der quantitativen Analyse der Infarktregionen bei den Patienten der Gruppe 2 (inkomplett erfasste Zeit-Dichte-Kurve) und Gruppe 1 (vollständig erfasste Zeit-Dichte-Kurve), mit im Mittel niedrigeren gemessenen MTT-, rCBF- und rCBV-Werten in der Gruppe 2, lassen sich auf die unterschiedliche Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve im Infarktareal zurückzuführen. Da in dem zur Anwendung kommenden mathematischen Modell, basierend auf dem Zentralen-Volumentheorem, für die Berechnung von MTT, rCBF und rCBV das Integral der Zeit-Dichte-Kurve eingeht, kommt es bei inkompletter Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve in den Infarktarenalen der Gruppe 2 mathematisch zu verfälschten, fehlerhaften Werten bzw. zu „Pseudo-Null-Werten“. Am stärksten ist dieser Effekt an den MTT-Werten ersichtlich, die in der Gruppe 2 auch im Vergleich zu den gesunden Hemisphären und sogar zur Kontrollgruppe fälschlich stark erniedrigte Werte aufweist, was einer beschleunigten Perfusion entsprechen würde und nicht mit den deutlich erhöhten Tmax-Werten korreliert. Die im Verhältnis zur Gruppe 1 höheren Tmax-Werte in Gruppe 2 sind als real einzustufen und lassen sich durch eine vom Integral unabhängige Berechnung erklären. Da sich die Tmax-Werte aus der Restfunktion der Entfaltungsrechnung der Zeit-Dichte-Kurve ergeben, zu deren Berechnung nur das erste Viertel der „Schwingungsperiode“ erforderlich ist, sind auch Berechnungen der Tmax bei nicht vollständig erfasster Zeit-Dichte-Kurve zuverlässig möglich, wenn nur mindestens der Peak der Zeit-Dichte-Kurve erfasst wurde. Aufgrund der in der Gruppe 2 eingeschlossenen Patienten, welche durch die inkomplette Erfassung der Zeit-Dichte-Kurven definiert wurden, erklären sich die im Verhältnis höheren Tmax-Werte. Die hierbei gefundene größere Streubreite ist durch die starken Unterschiede in der Boluserfassung zu erklären, da bei einzelnen Infarkten sogar vollständige Perfusionsausfälle ohne messbare Zeit-Dichte-Kurve des Kontrastmittels vorlagen.

Betrachtet man die in den Infarktregionen quantifizierbaren Veränderungen der verschiedenen Perfusionsparameter durch Verlängerung des Messintervalls, so findet sich sowohl in der Arbeit von Kämena et al.⁷⁶ und Wintermark et al.⁸ als auch in der vorliegenden Arbeit eine im Vergleich zu den nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnregionen durchweg höhere Varianz. Diese bedingt ein noch uneinheitlicheres Bild bezüglich der Zu- und Abnahme der

Perfusionsparameter. Gleichzeitig verschiebt sich das Niveau, ab dem ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den TR1-Ausgangswerten besteht. Diesbezüglich lassen sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse finden. Während bei Wintermark et al.⁸ eine im Vergleich zu den gesunden Hirnarealen höhere Empfindlichkeit gegenüber der Verlängerung des Messintervalls abzulesen ist (signifikante Unterschiede für rCBF, rCBV und MTT durchweg bereits ab TR4), zeigt sich in der Arbeit von Kämena et al.⁷⁶ sowie in der vorliegenden Arbeit eine reduzierte Empfindlichkeit mit einem im Vergleich zu den gesunden Hirnarealen allgemein späteren Erreichen signifikanter Unterschiede (signifikante Unterschiede für rCBF, rCBV und MTT ab TR2 und TR3).

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Einflüsse auf den Perfusionsparameter Tmax durch eine Verlängerung des Messintervalls lassen sich mit der Literatur nicht vergleichen. Zum einen wird in der Perfusionsanalyse für gewöhnlich die „time to peak“ (TTP) benutzt, zum anderen wird dieser Perfusionsparameter (TTP) in den aufgeführten Arbeiten nicht mit abgehandelt. Als besonders wichtig hat sich der Perfusionsparameter Tmax in der vorliegenden Arbeit wie oben beschrieben in der Gruppe 2 (inkomplette Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve) herauskristallisiert, da für seine korrekte Bestimmung nicht die gesamte Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve notwendig ist und im Gegensatz zum TTP extrakranielle Einflüsse der Herz-Kreislaufleistung herausgerechnet sind.

6.3.2 Visuelle Analyse der Perfusionsparameterbilder

In der visuellen Analyse der farbkodierten Perfusionsparameterbilder, bei der die vier Perfusionsparameter MTT, Tmax, rCBV und rCBF praxisorientiert gemeinsam zur Interpretation angeboten wurden, ergaben sich insgesamt vier falsch negative Bewertungen. Bei allen diesen Bewertungen handelte es sich um Patienten der Gruppe 1 (insgesamt 11 Patienten) und alle Bewertungen wurden bei einem Messintervall von vier Sekunden (TR4) übersehen. In der mit 19 Patienten größeren Gruppe 2 wurden keine falsch negativen Bewertungen erhoben. Hier scheinen die unter 6.3.1 beschriebenen mathematischen Artefakte durch eine Fehlberechnung bei inkomplett erfassten Zeit-Dichte-Kurven, denen keine echten Farbwerte zugeordnet werden können beziehungsweise bei denen diese Pixel schwarz dargestellt werden, möglicherweise zu einer vereinfachten oder verbesserten Detektion der Infarkte zu führen. Falsch positive Bewertungen ergaben sich in beiden Gruppen nicht. Rund 29 falsch positive Bewertungen ergaben sich jedoch in der Gruppe 3. 17 dieser Bewertungen konnten allein einem Patienten zugeordnet werden, dem durch alle Messintervalle hindurch ein Infarkt im hinteren Medialstromgebiet oder dem Posteriorstromgebiet zugeschrieben

wurde. Als Ursache hierfür ließen sich deutliche mikroangiopathische Veränderungen identifizieren, die durch eine periventrikuläre Dichteabsenkung das scheinbare Bild einer im Marklager betonten Perfusionsstörung verursachten. Die übrigen Bewertungen verteilten sich eher zufällig ohne eine weitere klare Zuordnung zu einem Patienten oder Messintervall, durch alle Auswerter hindurch, am ehesten erklärbar durch einen fehlenden kontrastgebenden Befund und der Erwartungshaltung, einen pathologischen Befund detektieren zu müssen.

Die in der visuellen Analyse der farbkodierten Perfusionsparameterbilder gefundene, unabhängig von der Repetitionszeit durchweg schlechter eingestufte Bildqualität und Infarktabgrenzbarkeit der Perfusionsparameterbilder der Kontrollgruppe (Gruppe 3), ist durch das Fehlen eines kontrastgebenden Bildelementes wie den Infarkten in der Gruppe 1 und 2 zu erklären. Dabei wurde die Infarktabgrenzbarkeit unabhängig vom Messintervall gleich schlecht bewertet. Die Bildqualität zeigte hingegen eine klarere Abhängigkeit vom Messintervall mit zunehmend schlechteren Werten bei TR3 und TR4. Zwischen dem Messintervall TR2 und den ursprünglichen Bildern ergibt sich eine identische Bildqualität. Für die Gruppe 2 waren die Bildqualität und die Infarktabgrenzbarkeit subjektiv deutlich besser. Es ergab sich eine statistisch gleich bleibende Abgrenzbarkeit der Infarkte über alle Messintervallverlängerungen hinweg und eine zunehmend schlechtere Bildqualität erst bei TR3 und TR4. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen zeigt sich eine stete Verschlechterung der Infarktabgrenzbarkeit und der Bildqualität in der Gruppe 1 mit jeder einzelnen Verlängerung des Messintervalls, bei im Vergleich durchweg signifikant schlechterer subjektiver Bewertung als in der Gruppe 2. Die durchweg besseren Ergebnisse für die Gruppe 2 lassen sich erneut durch die mathematisch bedingte „Pseudo-Kontrastverstärkung“ im Rahmen der nicht vollständigen Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve erklären. Die beschriebenen Ergebnisse weisen darauf hin, dass innerhalb von anzunehmenden Grenzen eine unvollständige Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve des Kontrastmittels im Infarktareal weniger anfällig ist für Veränderungen des Messintervalls und die Detektion insgesamt vereinfachen kann. Natürlich ist hier jedoch eine quantitative Analyse aufgrund der fehlenden oder falschen Parameterwerte nicht möglich.

In der gesamtheitlichen Analyse aller Infarktpatienten (Gruppe 0) zeigen sich sowohl in der Infarktabgrenzbarkeit als auch in der Bildqualität zwischen den Messintervallen TR1 und TR2 keine signifikanten Unterschiede. Ein solcher wird erst ab dem Messintervall TR3 erreicht.

Für den Nachweis und die Lokalisationsdiagnostik der Infarkte wird in der Analyse des „Best Image“ klar der Perfusionsparameter T_{max} sowohl in der Gruppe 1 als auch in der Gruppe 2

genannt. In der Gruppe 2 werden in gleichem Maße, überwiegend zusätzlich, und mit länger werdendem Messintervall mit jeweils zunehmender Häufigkeit, neben Tmax die Perfusionsparameter MTT und rCBV genannt. Wie bereits in 6.3.1 beschrieben ist die Tmax-Berechnung auch bei nicht vollständig erfasstem Bolusverlauf zuverlässig möglich, wenn zumindest der Peak der Zeit-Dichte-Kurve erfasst wurde, sodass sich hier zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede ergeben. Die zusätzliche Nennung von MTT und rCBV in der Gruppe 2 ist ebenfalls nicht als zufällig zu bewerten, sondern ergibt sich auch wieder durch ihre fehlerhafte Berechnung mit der Erzeugung von „kontrastgebenden Pseudo-Null-Werten“.

Kämena et al. ⁷⁶ gibt in seiner Arbeit in der visuellen Auswertung MTT als besten und eine Ischämie am sensitivsten erfassenden Perfusionsparameter an. Auch bei ihm zeigt sich in der visuellen Analyse eine geringere Empfindlichkeit gegenüber der Messintervallverlängerung als in der quantitativen Analyse. Signifikante Unterschiede werden erst bei einem Messintervall von einem Bild alle zwei Sekunden (TR2) beschrieben, wobei er im Gegensatz zu den übrigen Analysen in diesem Fall die Signifikanzgrenze auf $p \leq 0,01$ setzt. So lässt sich nur spekulieren, ob bei einer wie in der vorliegenden Arbeit benutzten Signifikanzgrenze von $p \leq 0,05$ dieser Unterschied möglicherweise erst in einem Messintervall von einem Bild alle drei Sekunden (TR3) aufgetreten wäre. Ein direkter Vergleich der visuellen Analyse ist jedoch aufgrund einer unterschiedlich durchgeführten Bildanalyse nur schwer möglich. Während bei Kämena et al. nur die drei Perfusionsparameter MTT, rCBF und rCBV untersucht wurden und immer jeder dieser Parameter bewertet wurde, wurden in der vorliegenden Arbeit in Anlehnung an den klinischen Einsatz die Perfusionsparameter Tmax, MTT, rCBF und rCBV zusammen analysiert und der beste Perfusionsparameter benannt, wobei wie beschrieben Mehrfachnennungen möglich waren.

6.3.3 Visuelle Diagrammanalyse der Perfusionsparameter Tmax und MTT

Die durch die Diagrammdarstellung quantifizierbare visuelle Analyse der Parameter Tmax und MTT bestätigt die unter 6.3.2 beschriebenen Eindrücke der visuellen Analyse dieser Perfusionsparameter. So zeigt der Tmax in der Diagrammanalyse in beiden Gruppen ein einheitliches Verhalten mit den sich zunehmend verlängernden Messintervallen. Während im ersten Schritt von TR1 nach TR2 noch ein gleich bleibender Kontrast, festgemacht an den Farbverläufen der Infarktgrenzzonen, abzugrenzen ist, führt jede weitere Verlängerung des Messintervalls zu einer Kontrastreduktion. Die Infarktgröße nimmt in beiden Gruppen mit jedem Schritt mit 90-100% scheinbar zu.

In der Kontrastbeurteilung zeigt sich in der MTT-Analyse in der Gruppe 1 ein identisches Bild, wobei sich die offenbar größere Empfindlichkeit gegenüber den verlängerten Messintervallen in der viermaligen Dokumentation von vollständigen Kontrastverlusten mit nicht mehr abzugrenzenden Infarktgrenzen in TR4 niederschlägt. In der Gruppe 2 zeigt sich neben gleichartigen Veränderungen im Sinne eines schlechter werdenden Kontrastes zusätzlich in 32-53% eine scheinbare Zunahme des Kontrastes, die wiederum durch eine „Pseudo-Nullauffüllung“ innerhalb der Infarkte im Rahmen der inkompletten Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve zu erklären ist. Die Veränderung der Infarktgröße zeigt in der Gruppe 1 ein uneinheitliches Bild, bis schließlich von TR3 nach TR4 eine scheinbare Größenzunahme des Infarktes dominiert. In der Gruppe 2 dominiert durchgehend eine scheinbare Zunahme der Infarktgröße mit jeder Messintervallverlängerung. Die im Vergleich hierzu von Kämena et al.⁷⁶ beschriebene statistisch gleich bleibende Infarktgröße ist in erster Linie auf die Analyse der Infarktgröße durch eine rein visuell-manuelle Bestimmung des maximalen Querdurchmessers der Infarkte zu erklären.

6.4 Limitationen der Arbeit

Als Limitationen dieser Arbeit können insbesondere die geringe absolute Patientenzahl und das retrospektive Design angesehen werden. Die untersuchte Patientenzahl ist nicht zuletzt durch die strengen Einschlusskriterien absolut gesehen klein. Sie stellt mit einer Anzahl von 42 Patientin im Vergleich zu der veröffentlichten Literatur, hinter der Arbeit von Wintermark⁸ insgesamt jedoch das zweitgrößte Kollektiv dar. Zudem erfolgte in der vorgelegten Arbeit eine klare Trennung zwischen Patienten mit einem definitiven, sich nachfolgend demarkierenden Infarkt und Patienten mit der abschließenden klinische Diagnose einer TIA oder einem PRIND. Sicherlich ist dieses als Kontrollgruppe eingesetzte Kollektiv nicht mit einem gesunden Probanden-Kollektiv vergleichbar, ein solches verbietet sich jedoch auch aufgrund des Einsatzes ionisierender Strahlung. In diesem Kontext steht auch das gewählte, in seiner Aussagekraft eingeschränkte, retrospektive Design der Arbeit mit einer computergestützten nachträglichen Erzeugung virtueller Datensätze mit zunehmend reduzierter zeitlicher Auflösung. So ist es auf der einen Seite unethisch, in einem akuten Notfall, den ein Schlaganfall darstellt, wiederholte Messungen mit unterschiedlichen Untersuchungsparametern durchzuführen, zumal dies neben der proportional höheren Strahlenexposition auch eine erhöhte Kontrastmittelapplikation mit allen ihren Risiken und Nebenwirkungen bedeuten würde. Auf der anderen Seite handelt es sich um eine Machbarkeitsstudie, und auch eine randomisierte Zuordnung einzelner Patienten zu

verschiedenen Untersuchungsprotokollen, bis in extreme Variationen hinein, die erwartungsgemäß zu einer eingeschränkten oder sogar fehlerhaften Befundinterpretation führen, verbieten sich.

Als weitere kritische Punkte sind der nicht einheitliche Einsatz von nur einem Kontrastmittel sowie die Änderung des Untersuchungsprotokolls mit einer Verlängerung der Messdauer von 40 auf 50 Sekunden zu werten. Letztendlich resultiert jedoch aus der Beobachtung einer häufigeren unvollkommenen Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve bei zu kurzem Messintervall, diesen Punkt in Form einer eigenen Untergruppe herauszustellen, zumal dieses Phänomen auch durchaus bei einer Messdauer von 50 Sekunden noch auftritt. Ursächlich hierfür sind dabei am häufigsten eine eingeschränkte Herz-Kreislauf-Funktion oder ein akuter kompletter Gefäßverschluss bei fehlender leptomeningealer Kollateralisierung. In diesem Zusammenhang ist die von einzelnen Arbeitsgruppen angegebene Messdauer von 30 Sekunden ⁷¹ somit kritisch zu hinterfragen, zumal gleichzeitig ein bis zu dreimal kürzeres Delay - 5 Sekunden gegenüber einem Delay von 13 Sekunden im eigenen Untersuchungsprotokoll - zwischen Beginn der Kontrastmittelinjektion und Start der Datenakquisition gewählt wurde.

Selbstkritisch ist auch die Festlegung der Infarktgrenze zu betrachten. Diese erfolgte in den mittels des proprietären Auswerteprogramms „Angiotux CT 2D“ automatisiert generierten Wertetabellen nur anhand eines Perfusionsparameters, der Tmax. Auf der einen Seite erlaubt sie eine relativ einfache und klare Definition eines Infarktareals, erfasst jedoch nur das Infarktzentrum mit genügender Sicherheit. Dies bedingt naturgemäß Messungenauigkeiten beziehungsweise eine Unschärfe im Hinblick auf die Mittelwerte in dem den Infarkt umgebenden Gewebe. Will man nach dem Modell von Penumbra und Infarktkern die Infarkte analysieren, ist jeder Perfusionsparameter hinsichtlich seiner „Infarktgrenzen“ separat zu analysieren. Da mit dem Einschluss von Patienten, bei denen die Zeit-Dicht-Kurve nicht vollständig erfasst wurde, zu erwarten war, das sich in unterschiedlichem Ausmaß methodisch bedingt Berechnungsfehler ergeben, wurde die Analyse auf den am klarsten zu definierenden Infarktkern begrenzt. Wahrscheinlich lassen sich bei nahezu jedem Patienten an irgendeiner Stelle im Infarktkern Pixel finden, bei denen die Zeit-Dichte-Kurve im Untersuchungszeitraum nicht vollständig oder gar nicht zu erfassen ist. Ziel war es aber zu untersuchen, ob und wie unterschiedlich sich Infarkte als Gesamtregion in Hinblick auf eine Reduktion des Messintervalls verhalten und wie lang ein Messprotokoll gegebenenfalls ausgelegt werden muss.

Zuletzt kann man kritisch anmerken, dass die mit der gewählten Auswertesoftware „Angiotux CT 2D“ (ECCET 2006/Beck A., Aurich V., Institut für Informatik der Universität Düsseldorf) nur das Kortexband analysiert wurde. Dem liegt zugrunde, dass diese Software entwickelt wurde, um automatisiert sehr geringe Perfusionsunterschiede bei Patienten mit Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung stabil analysieren zu können^{37,38,88}. Dies geschah unter Berücksichtigung der Arbeit von Nabavi et al.⁸⁹, in der beschrieben wurde, dass beim Monitoring der zerebralen Durchblutung nach Subarachnoidalblutungen kein Unterschied im Verlauf der Perfusionsparameter zwischen weißer und grauer Hirnsubstanz besteht. Die Auswahl dieses Auswerteprogramms erfolgte jedoch bewusst, um eine standardisierte, automatisierte und untersucherunabhängige Quantifizierung der verschiedenen Perfusionsparameter zu erreichen, auch wenn nur territoriale Infarkte damit sicher zu untersuchen sind, die das Kortexband mit einbeziehen. Eine vollständige Erfassung der Infarktregion und eine differenzierte Analyse von Infarktkern und Penumbra waren nicht Inhalt dieser Arbeit.

6.5 Abschließende Beurteilung

Abschließend ist zu sagen, dass es kurzfristig notwendig ist, Wege zu finden, möglichst effizient und nachhaltig die Strahlenexposition zu reduzieren. Die Notwendigkeit hierzu ergibt sich nicht zuletzt aus den neuesten technischen Entwicklungen der Multidetektor-Computertomographen. So wird mit den 256- und 320-Zeilern Multi-Detektor Computertomographen eine vollständige Abdeckung des gesamten Gehirns in einem Messvolumen möglich. Somit wird ein Nachteil dynamischer Perfusionsmessungen mit dem Computertomographen (dPCT) im Vergleich zu anderen Untersuchungsmodalitäten (z.B. der MRT) eliminiert, der jedoch mit einer entsprechend höheren Strahlenexposition verbunden ist.

Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, ist die vorhandene Möglichkeit einer Dosisreduktion bei der Durchführung von dPCT's durch eine Verlängerung des Messintervalls kritisch zu betrachten. Dabei zeigen die Ergebnisse, dass unter den gewählten Untersuchungs- und Postprozessingbedingungen eine Verlängerung des Messintervalls von einer auf zwei Sekunden in der quantitativen Perfusionsanalyse bereits eine signifikante Veränderung der Perfusionsparameter bedingt. Das die Analysen in den Infarktarenalen ein weniger einheitliches und klares Bild zeigen als die Analysen der gesunden Hirnareale, mit einer scheinbar weniger stark ausgeprägten Empfindlichkeit gegenüber einer Messintervallverlängerung, ist dabei in erster Linie auf die größere Varianz in den

Messwerten innerhalb der Infarkte zurückzuführen. Bei beschriebenen uneinheitlicher Literaturlage korrelieren diese Ergebnisse auf der einen Seite mit der Arbeit von Kämena et al.⁷⁶ und widersprechen auf der anderen Seite der Arbeit von Wintermark et al.⁸. Gleichzeitig ist mit diesen Ergebnissen die in der Fragestellung formulierte Hypothese, dass eine quantitative Auswertung bis zu einem Messintervall von zwei Sekunden ohne Einschränkung gegenüber dem Normalprotokoll mit einem Messintervall von einer Sekunde möglich ist, mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von unter 5% zurückzuweisen.

In diesem Zusammenhang stellt sich jedoch die Frage nach der Notwendigkeit einer quantifizierbaren Perfusionsanalyse im klinischen Umfeld der Infarkt Diagnostik. Während in der Diagnostik von Perfusionsveränderungen im Rahmen von Subarachnoidalblutungen und bei der Bestimmung der zerebrovaskulären Reserve bei chronischer zerebraler Ischämie und zu planenden Revaskularisations-Operationen eine quantifizierbare Perfusionsanalyse notwendig ist, erfolgt im klinischen Alltag die Beurteilung von Perfusionsanalysen von akuten Infarkten in der Regel anhand einer visuellen, qualitativen Analyse von Perfusionsparameterkarten. Für eine solche visuelle Analyse konnte in der vorliegenden Arbeit die Möglichkeit nachgewiesen werden, dass eine Verlängerung des Messintervalls von einer auf zwei Sekunden keine signifikante Unterschiede und somit mit gleich bleibender diagnostischer Sicherheit durchzuführen ist. Auch wenn dieses Ergebnis unter den in der Fragestellung formulierten Erwartungen bleibt, dies ohne signifikante Unterschiede bis zu einem Messintervall von 3 Sekunden durchführen zu können, so scheint zumindest eine Reduktion der Strahlendosis um 50% ohne Einbuße an diagnostischer Genauigkeit denkbar. In besonderen Situationen, wie z.B. bei sehr jungen Patienten und im Rahmen von Verlaufskontrollen sowie zur allein qualitativen Abklärung eines lokalen Perfusionsdefizits mittels des sich als sehr stabil darstellenden Tmax-Wertes, erscheint jedoch auch ein Protokoll mit einer Repetitionszeit von drei Sekunden weiterhin denkbar.

Des Weiteren konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass sich signifikante Unterschiede in den quantitativen Perfusionsergebnissen ergeben, wenn man zwischen einer vollständigen und einer inkompletten Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve im Infarktareal unterscheidet. Im Rahmen einer rein qualitativen visuellen Perfusionsanalyse ist dabei auch eine Perfusionsmessung mit einer nur unvollständigen Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve gut auszuwerten. So kann eine rechnerische „Nullauffüllung“ der lokal nicht zu berechnenden Perfusionsparameter MTT, rCBV und rCBF sogar eine „Pseudo-Kontrastverstärkung“ des Infarktareals bewirken, was wiederum die diagnostische Sicherheit der visuellen Perfusionsanalyse erhöhen kann. Eine quantitative Analyse der Perfusionsparameter, in deren

Berechnung nach dem mathematischen Ansatz jedoch das gesamte Integral der Zeit-Dichte-Kurve eingeht, ist in einem solchen Fall allerdings naturgemäß nicht möglich. Einzig dem T_{max} , welches in der bisherigen Literatur wenig Anwendung findet, liegt eine Berechnung zugrunde, welche nur den ersten Abschnitt der Zeit-Dichte-Kurve bis zu ihrem Peak benötigt. Insgesamt erfordert die quantitative Perfusionsanalyse bei Infarktpatienten jedoch eine ausreichend lange Messdauer, um möglichst die gesamte Zeit-Dichte-Kurve auch im Infarktkern abbilden zu können.

Berücksichtigt man, dass die Verlängerung des Messintervalls jedoch signifikante Veränderungen der Perfusionsparameter bedingen und insbesondere der erste Abschnitt der Zeit-Dichte-Kurve mit möglichst genauer Erfassung der Anstiegssteilheit und dem Peak erforderlich ist, dürften sich in Zukunft insbesondere variable Messprotokolle eignen um dem Ziel einer Reduktion der Strahlenexposition näher zu kommen. Diese können mit einer höheren zeitlichen Auflösung zu Beginn der Untersuchung den in diesem Zeitfenster zu erwartenden Kurvenanfang und Peak präzise erfassen. Daran schließt sich eine Phase mit verringerter zeitlicher Auflösung an, welche die spätere Zeit-Dichte-Kurve mit ihren Übergang in die abschließende Grundlinie misst. Ein solches Protokoll stellt Wintermark et al. in seinem Review zur dPCT vor ⁵⁸. Mit einem Delay von 7 Sekunden zum Beginn der Kontrastmittelapplikation erfolgt für 37 Sekunden die Perfusionsmessung mit einem Bild pro Sekunde gefolgt von einer Messung über 33 Sekunden mit einer zeitlichen Auflösung von einem Bild alle drei Sekunden, so dass sich eine gesamte Messdauer von 70 Sekunden ergibt. Damit widerspricht beziehungsweise korrigiert der Autor gleichzeitig seine eigenen vormals publizierten Ergebnisse zu den Möglichkeiten der Optimierung der zeitlichen Auflösung bei der dPCT ⁸.

Abschließend konnte gezeigt werden, dass eine automatisierte und untersucherunabhängige quantitative Analyse territorialer Hirninfarkte mit dem proprietären Auswerteprogramm „Angiotux CT 2D“ möglich ist.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit sollte die Möglichkeiten und Grenzen eines verlängerten Messintervalls bei der dynamischen Perfusions-Computertomographie (dPCT) des Gehirns bei quantitativer als auch qualitativer Auswertung von Parameterbildern untersuchen, um das Potenzial einer Dosisersparung auszuloten.

Es wurden dPCT von 42 Patienten mit der klinisch-neurologischen Verdachtsdiagnose eines akuten Schlaganfalls (≤ 12 h) retrospektiv aufgearbeitet. Gruppe 1 (n = 11) umfasste Patienten, mit vollständig erfasster Zeit-Dichte-Kurve auch im Infarktareal bis in die abschließende Grundlinie, Gruppe 2 (n = 19) schloss Patienten ein, deren Zeit-Dichte-Kurve nur inkomplett oder nicht zu messen war. Die Kontrollgruppe (n = 12) zeigte kein Perfusionsdefizit oder eine Infarktdemarkation im Verlauf. Aus den ursprünglichen dPCT mit einer zeitlichen Auflösung von 1 Bild pro Sekunde (TR1) wurden automatisiert Datensätze mit reduzierter zeitlicher Auflösung mit rechnerisch verlängertem Messintervall von 2, 3 und 4 Sekunden (TR2, TR3, TR4) erzeugt. Die Parameter mittlere Transitzeit (MTT), regionaler zerebraler Blutfluss (rCBF) und regionales zerebrales Blutvolumen (rCBV) sowie der Zeitpunkt des Maximums der Restfunktion (Tmax) wurden mit der Dekonvolutionsmethode (SVD) berechnet und qualitativ anhand einer visuellen Bewertung farbkodierter Parameterkarten sowie quantitativ durch eine automatisiert und untersucherunabhängig arbeitende proprietäre Postprozessingsoftware („Angiotux CT 2D“) über alle vier Messintervalle analysiert.

Für alle Gruppen zeigte sich bei verlängertem Messintervall eine zunehmend eingeschränkte diagnostische Genauigkeit, wobei dieser Effekt in der quantitativen Analyse bereits bei TR2, in der visuellen Perfusionsanalyse hingegen erst bei TR3 signifikante Ausmaße annahm. Jede weitere Verlängerung führte unabhängig vom Auswertemodus zu signifikant fehlerhaften Messungen und Fehlinterpretationen.

Die unvollständige Erfassung der Zeit-Dichte-Kurve (Gruppe 2) hatte bei SVD bis zu TR4 keinen signifikanten Einfluss auf die visuell-qualitative Abgrenzbarkeit von Infarkten, da durch die fehlenden Messwerte eine scheinbar bessere Infarktdemarkation resultierte.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die dPCT des Gehirns in quantitativer Hinsicht ohne Informationsverlust nur mit einem Messintervall von einem Bild pro Sekunde (TR1) durchgeführt werden kann. Die klinisch entscheidende visuell-qualitative Detektion von minderperfundierte Hirnarealen ist jedoch auch mit einem Messintervall von 2 Sekunden zwischen zwei Datenakquisitionen sicher möglich. Insofern kann dieser Weg genutzt werden, um eine Halbierung der Strahlenexposition bei der dPCT zu erreichen.

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Übersicht über die Untersuchungsgruppen	31
Tabelle 2:	„Angiotux“-Analyse der Gruppe 0 (alle Infarktpatienten).....	83
Tabelle 3:	„Angiotux“-Analyse der Gruppe 1 (Infarktpatienten mit vollständig erfasster Zeit-Dichte-Kurve).....	84
Tabelle 4:	„Angiotux“-Analyse der Gruppe 2 (Infarktpatienten mit unvollständig erfasster Zeit-Dichte-Kurve).....	85
Tabelle 5:	„Angiotux“-Analyse der Gruppe 3 (Kontrollgruppe)	86
Tabelle 6:	Vergleichsanalysen der Ergebnisse der „Angiotux“-Analyse zwischen den verschiedenen Gruppen	87
Tabelle 7:	Visuelle Auswertung der Perfusionsparametermappen der Gruppe 1	88
Tabelle 8:	Visuelle Auswertung der Perfusionsparametermappen der Gruppe 2	89
Tabelle 9:	Visuelle Auswertung der Perfusionsparametermappen der Gruppe 3	90
Tabelle 10:	Vergleichsanalysen der visuellen Auswertungen der Perfusionsparametermappen	91
Tabelle 11:	Ergebnisse der „Best-Image“-Analyse anhand der visuellen Perfusionsparametermappen innerhalb der einzelnen Subgruppen	92
Tabelle 12:	Ergebnisse der „Best-Image“-Analyse anhand der visuellen Perfusionsparametermappen innerhalb der einzelnen Subgruppen in Abhängigkeit vom Messintervall	92
Tabelle 13:	Ergebnisse der visuellen „Angiotux“-Diagrammanalyse des Perfusionsparameters Tmax innerhalb der einzelnen Infarktgruppen.....	93
Tabelle 14:	Ergebnisse der visuellen „Angiotux“-Diagrammanalyse des Perfusionsparameters MTT innerhalb der einzelnen Infarktgruppen	93

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Simulierte Zeit-Dichte-Kurven bei sich ändernden Messintervallen	15
Abbildung 2:	Bestimmung der AIF	17
Abbildung 3:	Bestimmung des Berechnungsintervalls	18
Abbildung 4:	Datensätze mit zugehörigen Perfusionskurven bei zunehmend verlängertem Messintervall	19
Abbildung 5:	Zuordnung der Gefäßterritorien	20
Abbildung 6:	„Angiotux“-Auswertung	21
Abbildung 7:	Graphische Darstellung der verschiedenen Perfusionsparameter einer Untersuchung bei einem gesunden Patienten	22
Abbildung 8:	Graphische Darstellung der verschiedenen Perfusionsparameter bei einem Patienten mit linksseitigem Mediateilinfarkt (gelbe Fläche)	23
Abbildung 9:	Beispiel einer zur visuellen Analyse anonymisierten Untersuchung aus der Gruppe 1 (Infarkt mit vollständig erfasster Zeit-Dichte-Kurve)	24
Abbildung 10:	Beispiel einer zur visuellen Analyse anonymisierten Untersuchung aus der Gruppe 2 (Infarkt mit unvollständig erfasster Zeit-Dichte-Kurve)	25
Abbildung 11:	Manuell-visuelle Anpassung der Parametermappen von T_{max}	26
Abbildung 12:	Auswertebogen für die visuelle Analyse der Perfusionsparametermappen ..	27
Abbildung 13:	3D-Kurvendiagramm des Perfusionsparameters T_{max} bei den verschiedenen Messintervallen eines Patienten mit linksseitigem Mediateilinfarkt	28
Abbildung 14:	3D-Oberflächendarstellung der Abbildung 7 mit farblicher Markierung der Wertebereiche	29
Abbildung 15:	2D-Oberflächendarstellung der Abbildung 8 mit farbiger Wertebereichswiedergabe	29
Abbildung 16:	Darstellung der verschiedenen Analyseareale	32
Abbildung 17:	Boxplot-Diagramme zur vergleichenden Darstellung der Mittelwerte der einzelnen Messparameter in den nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnarealen der Gruppe 0 und der Kontrollgruppe (Gruppe 3)	36
Abbildung 18:	Boxplot-Diagramme zur vergleichenden Darstellung der Mittelwerte der Messparameter für die nicht durch einen Infarkt betroffenen Hirnareale der Gruppe 1 und der Gruppe 2	39

Abbildung 19:	Boxplot-Diagramme zur vergleichenden Darstellung der Mittelwerte der durch einen Infarkt betroffenen Hirnareale der Gruppe 1 und Gruppe 2.....	41
Abbildung 20:	Säulendiagramm der Mittelwerte der Bewertung der Abgrenzbarkeit eines Infarktes in Abhängigkeit vom Messintervall.....	43
Abbildung 21:	Säulendiagramm der Mittelwerte der Bewertung der Bildqualität in Abhängigkeit vom Messintervall	44
Abbildung 22:	Beispiel eines nahezu vollständigen Kontrastverlustes in der Darstellung der MTT von TR3 zu TR4 (2D-Oberflächendarstellung).....	47
Abbildung 23:	Beispiel eines nahezu vollständigen Kontrastverlustes in der Darstellung der MTT von TR3 zu TR4 (3D-Kurvendarstellung).....	47
Abbildung 24:	MTT-Parameterdiagramm mit Beispiel einer Verschiebung des Infarktzentrums	48
Abbildung 25:	MTT-Parameterdiagramm mit Beispiel für die artifizielle Demarkierung eines scheinbar zweiten Infarktes.....	48

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CT	Computertomographie
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
dPCT	dynamische Perfusions-Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
RIS	Radiologie-Information-System
cCT	craniales CT = CT des Schädel
cMRT	craniales MRT = MRT des Schädel
KM	Kontrastmittel
TTP	Time to Peak
TIA	transitorisch ischämische Attacke
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
SVD	“single value deconvolution”
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
rCBV	regionales zerebrales Blutvolumen
MTT	mean transit time (mittlere Transitzeit)
Tmax	“time point of the maximum of the residual function” = Zeitpunkt des Maximums der Restfunktion
ACA	A. cerebri anterior
MCA	A. cerebri media
PCA	A. cerebri posterior
HGZ	hinteres Grenzstromgebiet
VGZ	vorderes Grenzstromgebiet
TR	„time of repetition“ = Repetitionszeit = Messintervall
AIF	arterielle Inputfunktion
ROI	“region of interest”
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
MWU	Mann-Whitney-U-Test
WCX	Wilcoxon-Test
ICB	intrazerebrale Blutung

11 LITERATURVERZEICHNIS

1. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WT, Ueda T, Sorensen AG et al. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke* 2003; 34(4):1084-1104.
2. Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol* 2003; 76(904):220-231.
3. Shetty SK, Lev MH. CT perfusion in acute stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2005; 15(3):481-501, ix.
4. Eastwood JD, Lev MH, Provenzale JM. Perfusion CT with iodinated contrast material. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(1):3-12.
5. Roberts HC, Roberts TP, Smith WS, Lee TJ, Fischbein NJ, Dillon WP. Multisection dynamic CT perfusion for acute cerebral ischemia: the "togglng-table" technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(6):1077-1080.
6. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002; 51(4):417-432.
7. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P et al. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* 2002; 33(8):2025-2031.
8. Wintermark M, Smith WS, Ko NU, Quist M, Schnyder P, Dillon WP. Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution and contrast volume for calculation of perfusion CT parameters in stroke patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(5):720-729.
9. Anhaltzahlen zum Schlaganfall aus dem bevölkerungs-basierten Erlanger Schlaganfall Register, <http://www.public-health.med.uni-erlangen.de>. 2003.
10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006, Krankheiten/Gesundheitsprobleme, Zerebrovaskuläre Krankheiten/Schlaganfall, <http://www.gbe-bund.de>. 2006.
11. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(24):1581-1587.
12. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in

-
- acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke* 1998; 29(1):4-11.
13. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998; 29(8):1544-1549.
 14. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274(13):1017-1025.
 15. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13):1317-1329.
 16. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205(2):327-333.
 17. Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(10):1977-1986.
 18. Kucinski T, Koch C, Grzyska U, Freitag HJ, Kromer H, Zeumer H. The predictive value of early CT and angiography for fatal hemispheric swelling in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(5):839-846.
 19. von Kummer R, Holle R, Rosin L, Forsting M, Hacke W. Does arterial recanalization improve outcome in carotid territory stroke? *Stroke* 1995; 26(4):581-587.
 20. Yuh WT, Maeda M, Wang AM, Crosby DL, Tien RD, Higashida RT et al. Fibrinolytic treatment of acute stroke: are we treating reversible cerebral ischemia? *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(10):1994-2000.
 21. Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, Thie A, Arning C. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). *Neuroradiology* 1993; 35(2):159-162.
 22. Diener HC, Putzki N. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 4. überarbeitete Auflage 2008 ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2008.
 23. Schellinger PD, Warach S. Therapeutic time window of thrombolytic therapy following stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6(4):288-294.
 24. Handschu R, Garling A, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Erbguth F, Neundorfer B. Acute stroke management in the local general hospital. *Stroke* 2001; 32(4):866-870.
 25. Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology* 1998; 209(1):85-93.

-
26. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980; 137(3):679-686.
 27. Axel L. Tissue mean transit time from dynamic computed tomography by a simple deconvolution technique. *Invest Radiol* 1983; 18(1):94-99.
 28. Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol* 1954; 6(12):731-744.
 29. Bell SD, Peters AM. Measurement of blood flow from first-pass radionuclide angiography: influence of bolus volume. *Eur J Nucl Med* 1991; 18(11):885-888.
 30. Miles KA. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *Br J Radiol* 1991; 64(761):409-412.
 31. Schellinger PD, Fiebach JB. [Value of modern CT-techniques in the diagnosis of acute stroke]. *Radiologe* 2004; 44(4):380-388.
 32. Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Meuli R. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol* 2001; 11(7):1220-1230.
 33. Koenig M, Klotz E, Heuser L. Perfusion CT in acute stroke; characterization of cerebral ischemia using parameter images of cerebral blood flow and their therapeutic relevance. Clinical experiences. *Electromedica* 1998; 66:61-67.
 34. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* 1996; 36(5):715-725.
 35. Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med* 1996; 36(5):726-736.
 36. Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, Lee TY, Barboriak DP, Delong DM et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology* 2002; 222(1):227-236.
 37. Turowski B, Haenggi D, Wittsack HJ, Beck A, Aurich V. [Computerized analysis of brain perfusion parameter images]. *Rofo* 2007; 179(5):525-529.
 38. Turowski B. Habilitationsschrift: Untersuchung zur Erfassung zerebraler Zirkulationsstörungen nach Subarachnoidalblutung. 2008.
 39. Rieke K, Schwab S, Krieger D, von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V et al. Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective trial. *Crit Care Med* 1995; 23(9):1576-1587.
 40. Truwit CL, Barkovich AJ, Gean-Marton A, Hibri N, Norman D. Loss of the insular ribbon: another early CT sign of acute middle cerebral artery infarction. *Radiology* 1990; 176(3):801-806.

-
41. Knauth M, von Kummer R, Jansen O, Hahnel S, Dorfler A, Sartor K. Potential of CT angiography in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18(6):1001-1010.
 42. Lev MH, Farkas J, Rodriguez VR, Schwamm LH, Hunter GJ, Putman CM et al. CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25(4):520-528.
 43. Shrier DA, Tanaka H, Numaguchi Y, Konno S, Patel U, Shibata D. CT angiography in the evaluation of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18(6):1011-1020.
 44. Verro P, Tanenbaum LN, Borden NM, Sen S, Eshkar N. CT angiography in acute ischemic stroke: preliminary results. *Stroke* 2002; 33(1):276-278.
 45. Wildermuth S, Knauth M, Brandt T, Winter R, Sartor K, Hacke W. Role of CT angiography in patient selection for thrombolytic therapy in acute hemispheric stroke. *Stroke* 1998; 29(5):935-938.
 46. Brandt T, Knauth M, Wildermuth S, Winter R, von Kummer R, Sartor K et al. CT angiography and Doppler sonography for emergency assessment in acute basilar artery ischemia. *Stroke* 1999; 30(3):606-612.
 47. Rother J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebach JB et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke* 2002; 33(10):2438-2445.
 48. Nabavi DG, Cenic A, Craen RA, Gelb AW, Bennett JD, Kozak R et al. CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience. *Radiology* 1999; 213(1):141-149.
 49. Schramm P, Schellinger PD, Fiebach JB, Heiland S, Jansen O, Knauth M et al. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke* 2002; 33(10):2426-2432.
 50. Bahn MM, Oser AB, Cross DT, III. CT and MRI of stroke. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6(5):833-845.
 51. Moseley ME, Wendland MF, Kucharczyk J. Magnetic resonance imaging of diffusion and perfusion. *Top Magn Reson Imaging* 1991; 3(3):50-67.
 52. Warach S, Dashe JF, Edelman RR. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16(1):53-59.
 53. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12(6):723-725.
 54. Hossmann KA. Neuronal survival and revival during and after cerebral ischemia. *Am J Emerg Med* 1983; 1(2):191-197.
 55. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion

-
- and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60(5):508-517.
56. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al Rawi Y, Lees KR, Rowley HA et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37(5):1227-1231.
 57. Hacke W, Albers G, Al Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36(1):66-73.
 58. Wintermark M, Sincic R, Sridhar D, Chien JD. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *J Neuroradiol* 2008; 35(5):253-260.
 59. Schaefer PW, Roccatagliata L, Ledezma C, Hoh B, Schwamm LH, Koroshetz W et al. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(1):20-25.
 60. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006; 37(4):979-985.
 61. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ et al. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke* 2006; 37(7):1771-1777.
 62. Provenzale JM, Wintermark M. Optimization of perfusion imaging for acute cerebral ischemia: review of recent clinical trials and recommendations for future studies. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(4):1263-1270.
 63. Koenig M, Kraus M, Theek C, Klotz E, Gehlen W, Heuser L. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke* 2001; 32(2):431-437.
 64. Heiss WD. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20(9):1276-1293.
 65. Prokop M, Galanski M. *Ganzkörper-Computertomographie, Spiral- und Multislice-CT*, 2. überarbeitete Auflage 2006 ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2006.
 66. Mies G, Ishimaru S, Xie Y, Seo K, Hossmann KA. Ischemic thresholds of cerebral protein synthesis and energy state following middle cerebral artery occlusion in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11(5):753-761.
 67. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 1977; 8(1):51-57.
 68. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol* 1983; 14(3):294-301.

-
69. Schellinger PD, Fiebich JB, Jansen O, Ringleb PA, Mohr A, Steiner T et al. Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia. *Ann Neurol* 2001; 49(4):460-469.
 70. Mayer TE, Hamann GF, Baranczyk J, Rosengarten B, Klotz E, Wiesmann M et al. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(8):1441-1449.
 71. Wiesmann M, Berg S, Bohner G, Klingebiel R, Schopf V, Stoeckelhuber BM et al. Dose reduction in dynamic perfusion CT of the brain: effects of the scan frequency on measurements of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and mean transit time. *Eur Radiol* 2008; 18(12):2967-2974.
 72. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, Momoshima S, Utsunomiya H, Shirato H et al. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology* 2010; 254(1):200-209.
 73. Wintermark M, Maeder P, Verdun FR, Thiran JP, Valley JF, Schnyder P et al. Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(10):1881-1884.
 74. Imanishi Y, Fukui A, Niimi H, Itoh D, Nozaki K, Nakaji S et al. Radiation-induced temporary hair loss as a radiation damage only occurring in patients who had the combination of MDCT and DSA. *Eur Radiol* 2005; 15(1):41-46.
 75. Kamena A, Streitparth F, Grieser C, Lehmkuhl L, Jamil B, Wojtal K et al. Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution for the calculation of perfusion CT parameters in stroke patients. *Eur J Radiol* 2007; 64(1):111-118.
 76. Kämena A, Streitparth F, Grieser C, Lehmkuhl L, Jamil B, Wojtal K et al. Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution for the calculation of perfusion CT parameters in stroke patients. *Eur J Radiol* 2007; 64(1):111-118.
 77. Hirata M, Murase K, Sugawara Y, Nanjo T, Mochizuki T. A method for reducing radiation dose in cerebral CT perfusion study with variable scan schedule. *Radiat Med* 2005; 23(3):162-169.
 78. Silvennoinen HM, Hamberg LM, Valanne L, Hunter GJ. Increasing contrast agent concentration improves enhancement in first-pass CT perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(7):1299-1303.
 79. Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 1990; 113 (Pt 1):27-47.
 80. Koenig M. CT-Perfusionsbildgebung bei zerebraler Ischämie. *Radiologie up2date* 2001; 2/2001:187-202.
 81. Koenig M, Banach-Planchamp R, Kraus M, Klotz E, Falk A, Gehlen W et al. [CT perfusion imaging in acute ischemic cerebral infarct: comparison of cerebral perfusion maps and conventional CT findings]. *Rofo* 2000; 172(3):219-226.

-
82. Koenig M, Klotz E, Heuser L. [Cerebral perfusion CT: theoretical aspects, methodical implementation and clinical experience in the diagnosis of ischemic cerebral infarction]. *Rofo* 2000; 172(3):210-218.
 83. Galvez M, York GE, Eastwood JD. CT perfusion parameter values in regions of diffusion abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(7):1205-1210.
 84. Youn SW, Kim JH, Weon YC, Kim SH, Han MK, Bae HJ. Perfusion CT of the brain using 40-mm-wide detector and toggling table technique for initial imaging of acute stroke. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(3):W120-W126.
 85. Murayama K, Katada K, Nakane M, Toyama H, Anno H, Hayakawa M et al. Whole-brain perfusion CT performed with a prototype 256-detector row CT system: initial experience. *Radiology* 2009; 250(1):202-211.
 86. Diekmann S, Siebert E, Juran R, Roll M, Deeg W, Bauknecht HC et al. Dose exposure of patients undergoing comprehensive stroke imaging by multidetector-row CT: comparison of 320-detector row and 64-detector row CT scanners. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(6):1003-1009.
 87. Salomon EJ, Barfett J, Willems PW, Geibprasert S, Bacigaluppi S, Krings T. Dynamic CT angiography and CT perfusion employing a 320-detector row CT: protocol and current clinical applications. *Klin Neuroradiol* 2009; 19(3):187-196.
 88. Turowski B, Haenggi D, Wittsack J, Beck A, Moedder U. [Cerebral perfusion computerized tomography in vasospasm after subarachnoid hemorrhage: diagnostic value of MTT]. *Rofo* 2007; 179(8):847-854.
 89. Nabavi DG, LeBlanc LM, Baxter B, Lee DH, Fox AJ, Lownie SP et al. Monitoring cerebral perfusion after subarachnoid hemorrhage using CT. *Neuroradiology* 2001; 43(1):7-16.

12 ANHANG

12.1 „Angiotux“-Analyse

GRUPPE 0																
	MTT [10/s]				Tmax [10/s]				rCBF [au]				rCBV [au]			
	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4
A₀																
MW	42,0	42,5	36,6	44,2	85,0	83,0	79,0	75,0	34,4	33,0	30,7	29,9	15,5	14,8	11,3	15,1
SD	±18,4	±19,5	±21,6	±31,6	±28,1	±25,3	±22,1	±20,3	±15,9	±15,6	±14,9	±16,9	±10,0	±10,7	±9,4	±22,1
(p)	na	,886	,028	,910	na	,382	,192	,007	na	,289	,007	,001	na	,009	,000	,012
B₀																
MW	41,4	45,6	45,7	54,7	16,1	17,9	19,3	22,4	72,2	64,1	55,2	51,2	28,2	27,5	24,4	27,4
SD	±9,9	±9,1	±8,4	±16,6	±6,9	±9,1	±8,5	±12,0	±20,5	±21,0	±16,6	±18,2	±8,9	±8,9	±8,0	±18,0
(p)	na	,010	,023	,000	na	,032	,010	,000	na	,004	,000	,000	na	,237	,000	,025
C₀																
MW	42,1	46,1	46,0	54,2	17,9	19,9	21,2	23,9	66,4	59,4	52,0	47,6	26,2	25,7	22,9	25,3
SD	±7,5	±7,9	±8,4	±16,5	±6,9	±8,6	±7,8	±9,8	±16,4	±17,2	±14,3	±16,5	±6,0	±6,5	±6,7	±17,3
(p)	na	,006	,039	,000	na	,016	,000	,000	na	,001	,000	,000	na	,530	,000	,014
D₀																
MW	42,3	46,0	46,2	54,1	18,5	20,5	21,8	24,0	64,1	57,5	50,5	46,2	25,6	25,0	22,4	24,7
SD	±7,2	±8,0	±8,8	±16,6	±8,0	±9,5	±8,5	±9,5	±16,8	±17,0	±14,6	±16,7	±6,1	±6,6	±7,1	±17,5
(p)	na	,008	,057	,000	na	,018	,000	,000	na	,001	,000	,000	na	,441	,001	,012
E₀																
MW	46,5	48,7	46,2	53,3	31,9	33,1	34,0	37,6	54,5	49,6	43,7	40,9	23,8	23,1	19,7	21,9
SD	±9,5	±8,3	±10,7	±18,6	±19,5	±18,1	±16,9	±18,0	±19,0	±17,6	±13,6	±16,3	±7,6	±7,6	±7,5	±17,8
(p)	na	,120	,877	,049	na	,141	,017	,001	na	,004	,000	,000	na	,159	,000	,003
F₀																
MW	1,1	1,1	1,0	1,0	1,8	1,4	1,3	1,3	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
SD	±0,2	±0,2	±0,1	±0,2	±1,1	±0,5	0,4±	±0,3	±0,2	±0,2	±0,2	±0,1	±0,2	±0,2	±0,2	±0,2
(p)	na	,013	,000	,000	na	,000	,000	,000	na	,136	,012	,009	na	,254	,008	,024
C₀/D₀																
(p)	,882	,941	,965	,918	,848	,813	,906	,900	,615	,647	,690	,554	,745	,756	,734	,647
E₀/D₀																
(p)	,071	,274	,953	,894	,002	,005	,002	,000	,032	,048	,058	,086	,193	,139	,101	,095

A₀ = Infarktareal

B₀ = gespiegeltes Infarktareal in der gesunden Hemisphäre

C₀ = gesamte gesunde Hemisphäre

D₀ = C₀ - B₀ (entspricht gespiegeltem E₀)

E₀ = gesunde Hirngewebe auf der Infarktseite

F₀ = Ratio E₀/D₀

(siehe auch Abbildung 17)

Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels des Wilcoxon-Test. "na" bedeutet nicht anwendbar, da die TR1-Werte die Referenz für die interne Vergleichsanalyse darstellen.

Tabelle 2: „Angiotux“-Analyse der Gruppe 0 (alle Infarktpatienten)

Darstellung der Mittelwerte (MW) und der Standardabweichungen (SD) der verschiedenen Perfusionsparameter und untersuchten Hirnareale sowie statistischen Signifikanzanalysen (p) innerhalb einzelner Messparameter sowie zwischen verschiedenen Messarealen.

GRUPPE 1

	MTT [10/s]				Tmax [10/s]				rCBF [au]				rCBV [au]			
	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4
A₁																
MW	60,5	60,9	56,2	74,9	63,4	64,3	66,1	66,7	45,3	43,8	39,7	41,2	25,7	25,6	21,6	32,9
SD	±15,9	±16,9	±16,0	±29,1	±18,6	±16,4	±14,3	±14,2	±17,0	±17,5	±18,9	±21,1	±8,5	±9,6	±8,0	±29,1
(p)	na	,722	,374	,075	na	,657	,722	,534	na	,374	,050	,182	na	1,000	,004	,722
B₁																
MW	41,9	44,4	49,3	62,2	16,5	18,1	20,3	21,4	80,0	73,1	61,2	58,4	31,7	31,0	29,2	38,0
SD	±8,2	±8,5	±6,9	±15,2	±7,3	±8,4	±7,4	±8,2	±23,6	±19,5	±17,4	±22,3	±10,2	±10,1	±9,2	±25,4
(p)	na	,131	,021	,006	na	,131	,041	,006	na	,033	,008	,013	na	,657	,091	,859
C₁																
MW	43,2	45,3	48,1	61,4	18,1	20,5	22,4	24,5	70,8	64,3	54,9	52,2	28,1	27,3	25,5	34,1
SD	±6,8	±7,9	±5,7	±16,1	±6,8	±6,7	±6,7	±5,5	±17,3	±14,3	±14,1	±21,2	±5,3	±5,4	±6,9	±25,9
(p)	na	,248	,062	,010	na	,021	,008	,004	na	,016	,008	,010	na	,859	,062	,929
D₁																
MW	43,9	45,5	47,9	61,4	18,8	21,3	23,1	25,4	68,4	62,0	53,2	50,8	27,5	26,5	24,7	33,4
SD	±6,7	±8,4	±6,0	±16,4	±7,7	±7,4	±7,5	±5,8	±18,5	±15,5	±14,8	±21,8	±5,7	±5,8	±7,3	±26,5
(p)	na	,424	,110	,013	na	,016	,003	,004	na	,021	,008	,010	na	,594	,062	,859
E₁																
MW	49,3	50,6	50,1	65,0	27,9	32,0	33,5	36,4	61,4	55,8	48,5	47,6	27,1	26,1	23,3	32,4
SD	±12,3	±11,4	±6,5	±19,2	±17,4	±17,3	±17,0	±14,2	±18,9	±15,6	±14,8	±21,2	±6,3	±5,7	±6,2	±26,0
(p)	na	,477	,790	,021	na	,008	,004	,008	na	,010	,008	,050	na	,594	,026	,657
F₁																
MW	1,1	1,1	1,1	1,1	1,5	1,3	1,2	1,2	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0
SD	±0,2	±0,2	±0,2	±0,1	±0,7	±0,5	±0,3	±0,3	±0,2	±0,2	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1	±0,2
(p)	na	,328	,021	,075	na	,091	,041	,021	na	,594	,374	,131	na	,929	,182	,859

A₁ = InfarktarealB₁ = gespiegeltes Infarktareal in der gesunden HemisphäreC₁ = gesamte gesunde HemisphäreD₁ = C₁ - B₁ (entspricht gespiegeltem E₁)E₁ = gesunde Hirngewebe auf der InfarktseiteF₁ = Ratio E₁/D₁

(siehe auch Abbildung 18 und 19)

Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels des Wilcoxon-Test. "na" bedeutet nicht anwendbar, da die TR1-Werte die Referenz für die interne Vergleichsanalyse darstellen.

Tabelle 3: „Angiotux“-Analyse der Gruppe 1 (Infarktpatienten mit vollständig erfasster Zeit-Dichte-Kurve)
Darstellung der Mittelwerte (MW) und der Standardabweichungen (SD) der verschiedenen Perfusionsparameter und untersuchten Hirnareale sowie statistischen Signifikanzanalysen (p) innerhalb einzelner Messparameter.

GRUPPE 2

	MTT [10/s]				Tmax [10/s]				rCBF [au]				rCBV [au]			
	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4
A₂																
MW	31,2	31,9	25,2	26,4	97,6	93,8	86,5	79,7	28,1	26,7	25,4	23,4	9,6	8,5	5,4	4,7
SD	±8,4	±11,2	±15,4	±15,2	±25,0	±23,3	±22,6	±22,0	±11,5	±10,4	±8,9	±9,5	±4,6	±4,3	±2,6	±2,2
(p)	na	,658	,077	,136	na	,243	,077	,000	na	,546	,064	,001	na	,000	,000	,000
B₂																
MW	41,0	46,4	43,6	50,3	15,9	17,7	18,7	22,9	67,7	58,9	51,7	47,1	26,1	25,5	21,6	21,2
SD	±11,0	±9,6	±8,6	±16,1	±6,9	±9,8	±9,2	±13,9	±17,5	±20,5	±15,6	±14,5	±7,5	±7,6	±5,8	±7,3
(p)	na	,049	,260	,024	na	,126	,136	,002	na	,040	,001	,000	na	,184	,001	,006
C₂																
MW	41,4	46,5	44,8	50,1	17,7	19,5	20,5	23,6	63,8	56,5	50,3	44,9	25,1	24,7	21,4	20,2
SD	±8,1	±8,1	±9,6	±16,7	±7,2	±9,6	±8,5	±11,7	±15,8	±18,3	±14,5	±13,0	±6,3	±7,0	±6,3	±5,7
(p)	na	,013	,184	,016	na	,243	,002	,002	na	,030	,003	,000	na	,376	,003	,001
D₂																
MW	41,3	46,3	45,3	50,0	18,3	20,1	21,0	23,3	61,6	54,9	49,0	43,5	24,4	24,2	21,0	19,7
SD	±7,4	±8,0	±10,2	±15,6	±8,4	±10,7	±9,2	±11,2	±15,7	±17,8	±14,7	±11,2	±6,1	±7,1	±6,7	±5,7
(p)	na	,009	,184	,016	na	,277	,004	,005	na	,018	,004	,000	na	,546	,008	,001
E₂																
MW	44,3	47,5	43,9	46,6	34,2	33,8	34,4	38,3	50,4	46,0	41,0	37,0	21,9	21,3	17,6	15,9
SD	±7,4	±6,0	±12,0	±14,8	±20,7	±19,1	±17,4	±17,8	±18,3	±18,0	±12,5	±11,5	±7,7	±8,1	±7,6	±5,2
(p)	na	,147	,778	,601	na	,748	,398	,033	na	,159	,010	,000	na	,107	,000	,000
F₂																
MW	1,1	1,0	1,0	0,9	2,0	1,5	1,3	1,3	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8
SD	±0,2	±0,2	±0,1	±0,2	±1,2	±0,6	±0,4	±0,3	±0,2	0,2±	±0,1	±0,1	±0,2	±0,2	±0,2	±0,2
(p)	na	,020	,001	,001	na	,000	,000	,000	na	,126	,020	,064	na	,077	,016	,010

A₂ = Infarktareal

B₂ = gespiegeltes Infarktareal in der gesunden Hemisphäre

C₂ = gesamte gesunde Hemisphäre

D₂ = C₂ - B₂ (entspricht gespiegeltem E₂)

E₂ = gesunde Hirngewebe auf der Infarktseite

F₂ = Ratio E₂/D₂

(siehe auch Abbildung 18 und 19)

Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels des Wilcoxon-Test. "na" bedeutet nicht anwendbar, da die TR1-Werte die Referenz für die interne Vergleichsanalyse darstellen.

Tabelle 4: „Angiotux“-Analyse der Gruppe 2 (Infarktpatienten mit unvollständig erfasster Zeit-Dichte-Kurve)
Darstellung der Mittelwerte (MW) und der Standardabweichungen (SD) der verschiedenen Perfusionsparameter und untersuchten Hirnareale sowie statistischen Signifikanzanalysen (p) innerhalb einzelner Messparameter.

GRUPPE 3																
	MTT [10/s]				Tmax [10/s]				rCBF [au]				rCBV [au]			
	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4
G₃																
MW	42,8	45,8	47,9	52,9	14,7	17,3	16,9	19,7	60,9	53,5	47,5	41,7	23,8	23,0	21,5	22,2
SD	±7,6	±6,2	±7,9	±7,9	±3,8	±5,3	±4,6	±7,0	±19,0	±15,0	±13,0	±14,3	±5,3	±5,3	±5,0	±10,4
(p)	na	,004	,003	,001	na	,000	,007	,001	na	,003	,000	,001	na	,000	,000	,000
H₃																
MW	43,1	45,9	47,7	52,9	14,5	17,2	16,0	19,1	61,1	53,9	48,0	41,2	23,6	23,1	21,2	21,9
SD	±7,5	±6,2	±8,3	±8,4	±3,4	±5,4	±4,2	±5,9	±19,2	±15,4	±13,9	±13,7	±5,1	±5,3	±4,8	±10,4
(p)	na	,015	,019	,028	na	,004	,041	,005	na	,005	,005	,004	na	,034	,015	,041
I₃																
MW	43,1	45,1	48,9	53,0	15,7	18,2	17,1	19,3	60,2	53,9	47,1	41,8	23,9	23,2	21,8	22,3
SD	±8,0	±6,0	±7,8	±7,5	±5,0	±7,2	±4,7	±7,2	±19,6	±15,5	±12,9	±14,9	±5,6	±5,6	±5,5	±10,8
(p)	na	,034	,034	,034	na	,012	,099	,019	na	,005	,004	,003	na	,028	,002	,034
J₃																
MW	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
SD	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1	±0,0	±0,0	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1	±0,1
(p)	na	,433	,695	,433	na	,875	,814	,695	na	,937	,814	,239	na	,272	,530	,937
H₃/I₃																
(p)	,755	,671	,932	,932	,977	,843	,799	,713	,977	,887	,887	1,000	,799	,514	,887	,887

G₃ = beide Hemisphären

H₃ = linke Hemisphäre

I₃ = rechte Hemisphäre

J³ = Ratio H₃/I₃

(siehe auch Abbildung 17)

Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels des Wilcoxon-Test. "na" bedeutet nicht anwendbar, da die TR1-Werte die Referenz für die interne Vergleichsanalyse darstellen.

Tabelle 5: „Angiotux“-Analyse der Gruppe 3 (Kontrollgruppe)
Darstellung der Mittelwerte (MW) und der Standardabweichungen (SD) der verschiedenen Perfusionsparameter und untersuchten Hirnareale sowie statistischen Signifikanzanalysen (p) innerhalb einzelner Messparameter sowie zwischen verschiedenen Messarealen.

VERGLEICHSANALYSEN ZWISCHEN DEN GRUPPEN

	MTT				Tmax				rCBF				rCBV			
	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4
C₁/C₂																
(p)	,426	,715	,204	,050	,591	,378	,312	,333	,175	,272	,426	,715	,175	,333	,138	,081
D₁/D₂																
(p)	,254	,715	,292	,045	,591	,333	,220	,175	,189	,333	,312	,747	,175	,401	,162	,189
E₁/E₂																
(p)	,426	,715	,089	,017	,272	,880	,780	,880	,138	,055	,138	,175	,050	,050	,010	,006
A₁/A₂																
(p)	,000	,000	,000	,000	,001	,002	,019	,089	,006	,003	,021	,021	,000	,000	,000	,000
E₀/G₃																
(p)	,508	,821	,486	,651	,149	,403	,028	,064	,330	,423	,520	,223	,304	,210	,663	,781
C₀/G₃																
(p)	,433	,931	,454	,497	,121	,423	,032	,096	,198	,251	,288	,095	,180	,144	,384	,475

Die Signifikanzanalyse erfolgte zwischen den verschiedenen Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 6: Vergleichsanalysen der Ergebnisse der „Angiotux“-Analyse zwischen den verschiedenen Gruppen

12.2 Visuelle Analyse der Perfusionsparameterkarten

GRUPPE 1

Pat Nr.	TR	rechts					links					Abgrenzbarkeit					Bildqualität						
		ACP	ACMh	ACMm	ACMv	ACA	ACA	ACMv	ACMm	ACMh	ACP	R1	R2	R3	R4	R5	MW	R1	R2	R3	R4	R5	MW
01	1		4	4	4	3						3	3	3	2	2	2,6	3	2	2	3	2	2,4
	2	1	4,3	4,3	5	1						3	3	3	2	4	3,0	3	3	2	3	4	3,0
	3		4,3	4,3	5	1						2	3	3	3	3	2,8	3	2	3	3	3	2,8
	4	1	2	2	5	1						4	3	3	2	3	3,0	3	3	3	2	3	2,8
04	1				5							2	3	2	2	2	2,2	3	2	2	2	2	2,2
	2			1	4							2	3	1	2	1	1,8	3	2	2	3	2	2,4
	3			5								2	1	3	2	2	2,0	1	2	2	2	2	2,0
	4			5								3	2	2	2	2	2,2	2	2	2	3	2	2,2
08	1			5	2							3	3	3	2	2	2,6	3	3	2	3	2	2,6
	2		1	5	1,3							4	3	3	3	3	3,2	3	2	3	3	2	2,6
	3			5								3	3	3	3	3	3,0	3	2	2	2	3	2,4
	4			4								4	3	4	3	4	3,6	3	2	3	3	4	3,0
12	1								5			2	2	2	1	1	1,6	2	2	3	2	1	2,0
	2							5				2	2	3	1	2	2,0	2	2	2	2	3	2,2
	3							5				2	2	3	2	2	2,2	2	2	2	2	2	2,0
	4								5			2	3	3	3	4	3,0	3	3	3	3	4	3,2
15	1								5			2	1	3	1	2	1,8	2	2	3	2	3	2,4
	2								1	4		2	3	2	2	2	2,2	3	3	2	2	3	2,6
	3									5		2	3	2	2	4	2,6	3	3	3	3	4	3,2
	4								4			2	3	4	3	4	3,2	3	2	3	3	4	3,0
18	1									1		5	3	3	3	3	3,0	3	3	2	3	3	2,8
	2											5	4	3	3	2	3,0	3	3	3	3	3	3,0
	3											4	4	4	3	3	3,6	4	3	3	3	4	3,4
	4											4	4	4	2	4	3,6	4	3	3	3	4	3,4
19	1		5									2	2	3	3	2	2,4	2	2	2	3	2	2,2
	2		5									3	3	3	2	3	2,8	3	2	3	2	4	2,8
	3		4									4	3	4	3	3	3,4	3	2	3	3	3	2,8
	4		4,3									3	4	4	3	4	3,6	4	3	3	3	4	3,4
23	1			2	5	5						3	3	3	2	2	2,6	3	2	3	2	2	2,4
	2				4	5	5					3	3	3	3	3	3,0	3	3	2	3	3	2,8
	3				5	5	5	0,3				4	3	3	4	4	3,6	3	3	2	3	4	3,0
	4				2	5	4	0,3				4	4	3	3	4	3,6	4	3	2	3	4	3,2
25	1								4	2		2	3	3	2	2	2,4	3	2	3	2	3	2,6
	2								5			2	2	3	2	3	2,4	3	2	2	2	3	2,4
	3								4	2		3	4	3	3	3	3,2	3	3	3	3	3	3,0
	4								4	2		2	4	4	3	3	3,2	4	3	3	2	4	3,2
40	1								4	5	3	2	2	2	2	2	2,0	2	2	2	2	1	1,8
	2								4	5	4	2	1	2	2	1,8	2	2	3	2	2	2	2,2
	3								5	5	3	2	2	3	2	1	2,0	2	2	2	2	1	1,8
	4								5	5	5	2	2	3	2	3	2,4	2	2	2	2	4	2,4
42	1			5	5	5						2	2	3	2	3	2,4	3	2	3	2	3	2,6
	2	0,3		4,3	5	5						2	3	3	1	3	2,4	3	3	2	2	3	2,6
	3	0,3		4	5	5						2	3	2	3	3	2,6	3	3	2	3	3	2,8
	4	1		3	5	5	1					3	4	4	3	3,4	3	3	3	3	4	3,2	

ACP = Territorium der A. cerebri posterior

ACMx = Territorium der A. cerebri media, unterteilt in hinteres (h), mittleres (m) und vorderes (v) Drittel

ACA = Territorium der A. cerebri anterior

R1-R5 = Reader 1 bis 5

MW = Mittelwert

TR = Messintervall

Die grauen Bereiche entsprechen etwa den Infarktdemarkationen in den Verlaufsuntersuchungen

Tabelle 7: Visuelle Auswertung der Perfusionsparameterkarten der Gruppe 1

GRUPPE 2

Pat.Nr.	rechts					links				Abgrenzbarkeit						Bildqualität							
	TR	ACP	ACMh	ACMm	ACMv	ACA	ACA	ACMv	ACMm	ACMh	ACP	R1	R2	R3	R4	R5	MW	R1	R2	R3	R4	R5	MW
05	1							5	5		2	2	3	2	2	2,2	3	2	2	2	2	2	2,2
	2							5	5		2	2	2	2	1	1,8	3	2	2	3	1	2	2,2
	3							5	5		2	2	1	1	2	1,6	3	2	2	2	2	2	2,2
	4						1	5	5		2	3	3	3	2	2,6	3	3	3	3	3	3	3,0
06	1							5	2		2	3	3	2	3	2,6	2	2	2	2	2	3	2,2
	2							5	3		2	1	2	1	1	1,4	1	2	2	2	1	2	1,6
	3							5	2		2	3	2	1	2	2,0	3	2	2	2	2	3	2,4
	4							5	3		2	3	3	2	2	2,4	3	3	3	2	3	3	2,8
07	1		5	2	5						3	4	4	3	3	3,4	4	2	3	3	3	3,0	
	2		2	1	5						3	3	4	3	4	3,4	3	3	3	3	4	3,2	
	3	2	5	3	4						3	3	3	3	4	3,2	3	3	3	3	4	3,2	
	4		5	3	4	1					4	4	4	3	4	3,8	4	4	3	3	4	3,6	
09	1							5	5		2	3	2	2	3	2,4	3	2	2	2	3	2,4	
	2							5	5		2	3	3	2	3	2,6	3	2	3	3	3	2,8	
	3							5	5	1	3	3	2	2	3	2,6	3	2	3	2	3	2,6	
	4							5	5	2	2	2	3	2	3	2,4	4	2	4	3	4	3,4	
11	1		1	5	5						2	2	1	1	1	1,4	2	2	1	2	2	1,8	
	2		0,6	5	5						1	3	3	1	1	1,8	3	2	2	1	2	2,0	
	3		1	5	5						2	1	1	1	1	1,2	1	2	1	2	1	1,4	
	4		2,6	5	5						1	1	1	1	1	1,0	1	2	2	2	2	1,8	
16	1								1	5	3	1	2	2	2	2,0	2	2	2	3	1	2,0	
	2								2	5	2	1	2	2	2	1,8	2	2	2	2	2	2,0	
	3								2	5	2	2	2	1	1	1,6	2	3	3	2	1	2,2	
	4								2	5	2	3	1	2	2	2,0	3	2	2	2	2	2,2	
21	1						4	5	5		1	1	2	1	1	1,2	2	2	2	2	1	1,8	
	2							5	5	5	1	1	1	1	1	1,0	1	2	2	2	1	1,6	
	3						5	5	5		1	1	1	1	1	1,0	1	2	2	2	1	1,6	
	4						4	5	5		1	2	2	1	2	1,6	3	2	2	2	4	2,6	
26	1		5	5	5						2	1	1	2	2	1,6	2	2	2	2	1	1,8	
	2		4	5	5						1	1	2	1	2	1,4	3	2	2	2	2	2,2	
	3		4	5	4						2	2	3	3	4	2,8	3	2	2	3	4	2,8	
	4		3	5	5						2	3	2	3	3	2,6	3	3	3	2	3	2,8	
27	1	2,3	4	5	3						2	2	3	2	1	2,0	2	2	2	3	1	2,0	
	2		5	5	1						2	2	2	2	1	1,8	2	2	2	2	2	2,0	
	3		5	5							2	2	1	2	1	1,6	3	2	2	3	3	2,6	
	4	1,3	5	5							1	1	1	2	1	1,2	2	2	2	2	2	2,0	
28	1		5	3							2	2	1	2	2	1,8	3	2	2	2	3	2,4	
	2	0,3	5	4							2	3	2	2	3	2,4	3	2	3	2	3	2,6	
	3		5	3							2	3	2	3	3	2,6	3	2	2	3	4	2,8	
	4	1	5	4							2	3	3	2	3	2,6	3	2	2	2	3	2,4	
29	1							5	2		1	1	1	2	1	1,2	1	2	2	2	1	1,6	
	2							5	4		1	2	2	1	1	1,4	3	2	2	2	1	2,0	
	3							5	4		2	2	2	2	2	2,0	2	2	2	2	3	2,2	
	4							5	2		2	2	2	1	3	2,0	2	2	3	2	4	2,6	
30	1	0,6	5	5	5						1	1	1	1	1	1,0	1	2	1	1	1	1,2	
	2		5	5	5						1	1	1	1	1	1,0	1	2	2	1	1	1,4	
	3	0,3	5	5	5						1	1	1	1	2	1,2	2	2	1	2	2	1,8	
	4	0,3	5	5	5	0,3					2	2	2	1	2	1,8	2	2	2	2	3	2,2	
31	1		5	5							2	3	3	2	3	2,6	2	2	2	3	2	2,2	
	2		5	5							2	2	2	2	2	2,0	3	2	2	2	3	2,4	
	3		5	5							2	3	2	2	3	2,4	3	3	2	2	2	2,4	
	4		5	5							3	3	3	2	3	2,8	3	3	2	2	3	2,6	
32	1		5	5	5	4					1	3	1	2	2	1,8	3	2	2	2	3	2,4	
	2		5	5	5	3					2	2	1	1	2	1,6	2	2	2	2	3	2,2	
	3		5	5	5	3					2	3	2	1	2	2,0	3	2	2	2	2	2,2	
	4		5	5	4	3					2	3	1	2	2	2,0	4	2	2	2	3	2,6	
33	1							5	5	3	1	1	2	1	3	1,6	2	2	1	2	2	1,8	
	2						1	3,3	5	4	1	2	2	2	2	1,8	2	2	2	2	2	2,0	
	3						3	5	5	4	2	2	3	2	3	2,4	2	2	3	3	3	2,6	
	4							5	5	3	2	3	2	2	2	2,2	3	2	3	2	3	2,4	
34	1							5	5	5	2	1	2	2	2	1,8	2	2	3	2	2	2,2	
	2							2	4,3	2	2	2	2	2	3	2,2	2	2	2	2	3	2,2	
	3							3	5	5	2	2	1	2	3	2,0	3	2	2	3	3	2,6	
	4							5	5	5	3	1	2	1	2	1,6	2	2	2	2	3	2,2	
35	1							5			1	2	1	2	2	1,6	2	2	2	2	2	2,0	
	2							5			2	1	2	1	2	1,6	1	2	2	2	3	2,0	
	3							5			2	2	1	1	2	1,6	2	2	1	2	2	1,8	
	4							5			2	1	1	1	2	1,4	2	2	2	2	2	2,0	
39	1						0,3	5	5	0,3	1	2	1	1	3	1,6	2	2	2	2	1	1,8	
	2							5	3		1	1	1	1	1	1,0	1	1	1	1	1	1,0	
	3							5	4		1	1	1	1	1	1,0	1	2	2	1	1	1,4	
	4							5	5		1	2	1	1	2	1,4	2	2	1	2	4	2,2	
41	1		5	5							3	3	3	2	3	2,8	3	3	3	3	3	3,0	
	2		5	5							3	3	3	2	3	2,8	3	3	2	2	3	2,6	
	3		5	5							3	3	3	3	3	3,0	3	3	3	3	3	3,0	
	4		5	5							3	3	3	3	4	3,2	4	3	3	3	4	3,4	

ACP = Territorium der A. cerebri posterior, ACMx = Territorium der A. cerebri media, unterteilt in hinteres (h), mittleres (m) und vorderes (v) Drittel, ACA = Territorium der A. cerebri anterior. R1-R5 = Reader 1 bis 5, MW = Mittelwert, TR = Messintervall.
Die grauen Bereiche entsprechen etwa den Infarktdemarkationen in den Verlaufuntersuchungen

Tabelle 8: Visuelle Auswertung der Perfusionsparametermappen der Gruppe 2

GRUPPE 3

Pat.Nr.	rechts						links					Abgrenzbarkeit					Bildqualität					
	TR	ACP	ACMh	ACMm	ACMv	ACA	ACA	ACMv	ACMm	ACMh	ACP	R1	R2	R3	R4	R5	MW	R1	R2	R3	R4	R5
02	1	2									4	4	4	4	4	4,0	3	2	3	3	3	2,8
	2										4	4	4	4	4	4,0	2	2	3	3	3	2,6
	3										4	4	4	4	4	4,0	3	2	3	4	3	3,0
	4										4	4	4	4	4	4,0	4	2	3	3	3	3,0
03	1										4	4	4	4	4	4,0	3	2	3	4	3	3,0
	2										4	4	4	4	4	4,0	3	2	2	3	4	2,8
	3				1	1				1	4	3	4	4	4	3,8	3	2	3	3	4	3,0
	4										4	4	4	4	4	4,0	3	3	3	3	4	3,2
10	1										4	4	4	4	4	4,0	4	2	3	3	4	3,2
	2										4	4	4	4	4	4,0	3	3	3	3	3	3,0
	3										4	4	4	4	4	4,0	4	3	3	4	2	3,2
	4										4	4	4	4	4	4,0	3	3	3	3	3	3,0
13	1										4	4	4	4	4	4,0	2	2	2	3	3	2,4
	2										4	4	4	4	4	4,0	3	2	3	3	2	2,6
	3										4	4	4	4	4	4,0	4	2	3	3	2	2,8
	4										4	4	4	4	4	4,0	4	2	4	4	3	3,4
14	1										4	4	4	4	4	4,0	2	3	3	3	3	2,8
	2										4	4	4	4	4	4,0	4	3	3	3	3	3,2
	3										4	4	4	4	4	4,0	3	3	3	3	3	3,0
	4										4	4	4	4	4	4,0	4	3	3	3	4	3,4
17	1		5								2	3	3	2	4	2,8	3	2	3	3	3	2,8
	2	1	4								2	3	2	3	2	2,4	3	2	3	3	2	2,6
	3	2	1								4	3	3	3	4	3,4	4	3	3	3	4	3,4
	4	2	1							2	2	4	2	4	4	3,2	4	2	2	4	4	3,2
20	1										4	4	4	4	4	4,0	2	2	3	3	2	2,4
	2										4	4	4	4	4	4,0	2	2	3	2	2	2,2
	3										4	4	4	4	4	4,0	4	2	3	4	3	3,2
	4										4	4	4	4	4	4,0	4	2	3	4	2	3,0
22	1										4	4	4	4	4	4,0	2	2	3	3	3	2,6
	2										4	4	4	4	4	4,0	2	2	3	3	2	2,4
	3										4	4	4	4	4	4,0	4	2	3	3	3	3,0
	4										4	4	4	4	4	4,0	3	2	3	3	4	3,0
24	1	1									4	4	4	4	4	4,0	3	2	3	3	4	3,0
	2									1	4	4	4	4	4	4,0	3	2	3	3	4	3,0
	3									2,3	4	4	4	4	4	4,0	2	2	3	3	2	2,4
	4									1,3	4	4	4	4	4	4,0	4	3	3	4	4	3,6
36	1										4	4	4	4	4	4,0	4	2	3	4	2	3,0
	2										4	4	4	4	4	4,0	3	2	3	3	3	2,8
	3										4	4	4	4	4	4,0	3	2	3	3	3	2,8
	4										4	4	4	4	4	4,0	3	3	3	3	4	3,2
37	1										4	4	4	4	4	4,0	4	2	3	3	3	3,0
	2										4	4	4	4	4	4,0	4	3	3	4	3	3,4
	3										4	4	4	4	4	4,0	3	2	2	4	3	2,8
	4										4	4	4	4	4	4,0	4	3	3	4	4	3,6
38	1										4	4	4	4	4	4,0	2	2	3	3	2	2,4
	2										4	4	4	4	4	4,0	2	2	3	4	2	2,6
	3										4	4	4	4	4	4,0	2	2	3	3	3	2,6
	4										4	4	4	4	4	4,0	2	2	3	3	4	2,8

ACP = Territorium der A. cerebri posterior

ACMx = Territorium der A. cerebri media, unterteilt in hinteres (h), mittleres (m) und vorderes (v) Drittel

ACA = Territorium der A. cerebri anterior

R1-R5 = Reader 1 bis 5

MW = Mittelwert

TR = Messintervall

Die grauen Bereiche entsprechen etwa den Infarktdemarkationen in den Verlaufsuntersuchungen

Tabelle 9: Visuelle Auswertung der Perfusionsparametermappen der Gruppe 3

VERGLEICHSANALYSEN								
	Abgrenzbarkeit				Bildqualität			
	TR1	TR2	TR3	TR4	TR1	TR2	TR3	TR4
G₀								
MW	2,07	2,08	2,29	2,51	2,19	2,29	2,43	2,73
SD	0,76	0,82	0,89	0,88	0,56	0,61	0,68	0,75
(p)	na	,621	,042	,000	na	,078	,003	,000
G₁								
MW	2,33	2,51	2,82	3,16	2,36	2,60	2,65	3,00
SD	0,61	0,74	0,77	0,76	0,56	0,56	0,67	0,69
(p)	na	,067	,009	,004	na	,018	,027	,004
G₂								
MW	1,93	1,83	1,99	2,14	2,09	2,11	2,31	2,57
SD	0,80	0,77	0,81	0,85	0,62	0,68	0,72	0,74
(p)	na	,435	,808	,062	na	,700	,044	,001
G₃								
MW	3,90	3,87	3,93	3,93	2,78	2,77	2,93	3,20
SD	0,40	0,47	0,25	0,36	0,64	0,62	0,66	0,68
(p)	na	,317	,665	,317	na	,850	,179	,004
G₁/G₂								
(p)	,001	,000	,000	,000	,007	,000	,004	,000
G₁/G₃								
(p)	,000	,000	,000	,000	,001	,157	,039	,122
G₂/G₃								
(p)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000

G₀ = Gruppe 0 (G₁ + G₂)

G₁ = Gruppe 1

G₂ = Gruppe 2

G₃ = Gruppe 3

MW = Mittelwert

SD = Standardabweichung

TR = Messintervall

(siehe auch Abbildung 20 und 21)

Die Signifikanzanalyse innerhalb der einzelnen Gruppen erfolgte mittels des Wilcoxon-Tests. "na" bedeutet nicht anwendbar, da die TR1-Werte die Referenz für die interne Vergleichsanalyse darstellen. Die Signifikanzanalyse erfolgte zwischen den verschiedenen Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 10: Vergleichsanalysen der visuellen Auswertungen der Perfusionsparameterkarten

VISUELLE „BEST-IMAGE“-ANALYSE: GRUPPEN					
	Tmax	MTT	rCBF	rCBV	Nennung
GRUPPE 1	3	9	3	3	einfach
	8	4	0	1	doppelt
	30	3	0	0	dreifach
	41	16	3	4	gesamt
	44	44	44	44	max. ⁽¹⁾
	93%	36%	7%	9%	Prozent
GRUPPE 2	24	29	11	15	einfach
	17	15	5	22	doppelt
	32	3	3	11	dreifach
	73	47	19	48	gesamt
	76	76	76	76	max. ⁽¹⁾
	96%	62%	25%	63%	Prozent
GRUPPE 3	3	6	4	4	einfach
	2	1	0	0	doppelt
	0	0	0	0	dreifach
	5	7	4	4	gesamt
	48	48	48	48	max. ⁽¹⁾
	10%	15%	8%	8%	Prozent

⁽¹⁾ max. = maximal mögliche Summe (n Patienten x 4 Messintervalle)

Tabelle 11: Ergebnisse der „Best-Image“-Analyse anhand der visuellen Perfusionsparameterkarten innerhalb der einzelnen Subgruppen

VISUELLE „BEST-IMAGE“-ANALYSE: SUBGRUPPEN					
	TR	Tmax	MTT	rCBF	rCBV
GRUPPE 1	1	10 ⁽¹⁾	6	1	1
	2	11	4	1	1
	3	10 ⁽¹⁾	3	1	1
	4	10 ⁽¹⁾	3	0	1
	<i>gesamt</i>	<i>41</i>	<i>16</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
GRUPPE 2	1	17 ⁽²⁾	6	7	8
	2	19	13	5	11
	3	19	14	4	15
	4	18 ⁽¹⁾	14	3	14
	<i>gesamt</i>	<i>73</i>	<i>47</i>	<i>19</i>	<i>48</i>
GRUPPE 3	1	1	2	1	2
	2	2	2	2	1
	3	1	2	1	1
	4	1	1	0	0
	<i>gesamt</i>	<i>5</i>	<i>7</i>	<i>4</i>	<i>4</i>

⁽¹⁾ MTT bzw. ⁽²⁾ rCBF/rCBV bei fehlender Nennung von Tmax

Tabelle 12: Ergebnisse der „Best-Image“-Analyse anhand der visuellen Perfusionsparameterkarten innerhalb der einzelnen Subgruppen in Abhängigkeit vom Messintervall

12.3 Visuelle Diagrammanalyse der Perfusionsparameter Tmax und MTT

VISUELLE TMAX-ANALYSE

		Kontrast			Größe		
		TR1>TR2	TR2>TR3	TR3>TR4	TR1>TR2	TR2>TR3	TR3>TR4
GRUPPE 1	Minus	0	8 (73%)	10 (91%)	0	0	0
	Gleich	11	3 (27%)	1 (9%)	0	0	1 (9%)
	Plus	0	0	0	11	11	10 (91%)
	Summe	11	11	11	11	11	11
GRUPPE 2	Minus	2 (11%)	17 (89%)	18 (95%) ¹	1 (5%)	1 (5%)	0
	Gleich	17 (89%)	2 (11%)	1 (5%)	0	2 (11%)	0
	Plus	0	0	0	18 (95%)	16 (84%)	19
	Summe	19	19	19	19	19	19
GESAMT	Minus	2 (7%)	25 (83%)	28 (93%) ¹	1 (3%)	1 (3%)	0
	Gleich	28 (93%)	5 (17%)	2 (7%)	0	2 (7%)	1 (3%)
	Plus	0	0	0	29 (97%)	27 (90%)	29 (97%)
	Summe	30	30	30	30	30	30

¹ einschließlich eines Kontrastverlust

Tabelle 13: Ergebnisse der visuellen „Angiotux“-Diagrammanalyse des Perfusionsparameters Tmax innerhalb der einzelnen Infarktgruppen

VISUELLE MTT-ANALYSE

		Kontrast			Größe		
		TR1>TR2	TR2>TR3	TR3>TR4	TR1>TR2	TR2>TR3	TR3>TR4
GRUPPE 1	Minus	1 (9%)	7 (64%)	10 (91%) ⁴	2 (18%)	6 (55%)	2 (18%)
	Gleich	10 (91%)	3 (27%)	1 (9%)	4 (36%)	2 (18%)	0
	Plus	0	1 (9%)	0	5 (46%)	3 (27%)	9 (82%)
	Summe	11	11	11	11	11	11
GRUPPE 2	Minus	4 (21%)	13 (68%)	8 (42%)	7 (37%)	3 (16%)	6 (31%)
	Gleich	8 (42%)	0	1 (5%)	0	0	3 (16%)
	Plus	7 (37%)	6 (32%)	10 (53%)	12 (63%)	16 (84%)	10 (53%)
	Summe	19	19	19	19	19	19
GESAMT	Minus	5 (17%)	20 (67%)	18 (60%) ⁴	9 (30%)	9 (30%)	8 (27%)
	Gleich	18 (60%)	3 (10%)	2 (7%)	4 (13%)	2 (7%)	3 (10%)
	Plus	7 (23%)	7 (23%)	10 (33%)	17 (57%)	19 (63%)	19 (63%)
	Summe	30	30	30	30	30	30

⁴ einschließlich viermal Kontrastverlust

Tabelle 14: Ergebnisse der visuellen „Angiotux“-Diagrammanalyse des Perfusionsparameters MTT innerhalb der einzelnen Infarktgruppen

13 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. U. Mödder, Direktor des Instituts für Radiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf, für die Bereitstellung des Themas, für Sein Interesse an dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung.

Herrn Prof. M. Cohnen, Chefarzt des Instituts für Klinische Radiologie der städtischen Kliniken Neuss, Lukaskrankenhaus GmbH, für die Übernahme und stets kompetente und ermunternde Betreuung sowie die gute Zusammenarbeit.

Herrn PD J. Wittsack aus dem Institut für Radiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf danke ich für seine kompetenten und verständlichen Erklärungen zu allen physikalischen Grundlagen und Themen und insbesondere für die Weiterentwicklung seiner Perfusionssoftware „Stroketool-CT 2.0“ hin zu „Stroketool-CT-TR“.

Herrn PD B. Turowski aus dem Institut für Radiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf für die fachkundlichen Diskussionen und Anregungen.

Herrn Prof. V. Aurich und Herrn Dr. Beck aus dem Institut für Informatik der Heinrich Heine Universität Düsseldorf für die Zurverfügungstellung und Erklärungen zu der Software „Angiotux CT 2D“.

Und nicht zuletzt meiner Frau, meinen Eltern und allen Freunden für all die vielen Einzelheiten unschätzbaren Wertes, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

14 LEBENSLAUF

Dominique Christian Schubert

Geburtsdatum: 24.10.1975
Geburtsort: Köln
Nationalität: deutsch

SCHULBILDUNG UND STUDIUM

1982 – 1995: Freie Waldorfschule in Essen, Abschluss: Abitur
1995 – 1997: Zivildienst als Rettungssanitäter beim DRK Essen
1997 – 2003: Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf

BERUFLICHER WERDEGANG

03/2004 – 09/2004: AIP im Institut für Radiologie der Universitätsklinik Düsseldorf
10/2004 – 08/2009: Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Radiologie der Universitätsklinik Düsseldorf
04/2009: Facharztprüfung
seit 08/2009: Oberarzt im Institut für klinische Radiologie der Städtischen Kliniken Neuss Lukaskrankenhaus GmbH

Düsseldorf, den 06. August 2010