

**Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie  
des Fachbereichs Humanmedizin der Heinrich Heine-Universität  
Düsseldorf**

**Direktor: Prof. Dr. U. Mödder**

# **Untersuchung zur Erfassung zerebraler Zirkulationsstörungen nach Subarachnoidalblutung**

**Einsatz der CT-Perfusion**

**Habilitationsschrift**

**zur Erlangung der Venia legendi für  
das Fach Neuroradiologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf**

**vorgelegt von**

**Dr. med. Bernd Turowski**

**Düsseldorf**

**2007**

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                           | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>1. Einleitung</b>                                                      | 4     |
| <b>2. Zielsetzung und Fragestellung</b>                                   | 7     |
| <b>3. Epidemiologie, Ätiologie und Pathologie der spontanen SAB</b>       | 10    |
| 3.1. Aneurysmaruptur                                                      | 12    |
| 3.2. Zerebrale Zirkulationsstörung                                        | 12    |
| 3.2.1. Pathophysiologie der zerebralen Zirkulationsstörung                | 13    |
| 3.2.2. Klinische Relevanz der zerebralen Zirkulationsstörung              | 14    |
| 3.3. Behandlung von Patienten mit einer SAB                               | 16    |
| 3.3.1. Behandlung des Aneurysmas                                          | 16    |
| 3.3.2. Behandlung der zerebralen Zirkulationsstörung                      | 17    |
| 3.4. Zusammenfassung                                                      | 20    |
| <b>4. Diagnostik der zerebralen Zirkulationsstörung</b>                   | 21    |
| 4.1. Klinische Beurteilung                                                | 21    |
| 4.2. Angiographie (DSA)                                                   | 22    |
| 4.3. Transkranieller Doppler (TCD)                                        | 25    |
| 4.4. Mikrodialyse                                                         | 26    |
| 4.5. Bildgebung (CT/MRT)                                                  | 26    |
| 4.6. Verfahren zur Untersuchung der zerebralen Perfusion                  | 27    |
| 4.7. Zusammenfassung                                                      | 29    |
| <b>5. Erfassung zerebraler Zirkulationsstörungen mit der CT-Perfusion</b> | 31    |
| 5.1. Methodik der CT-Perfusions-Untersuchung                              | 32    |
| 5.1.1. Technische Daten und Strahlenexposition                            | 32    |
| 5.1.2. Berechnung der Perfusionsparameter                                 | 34    |
| 5.1.3. Computergestützte Aufbereitung der Daten                           | 38    |
| 5.1.4. Statistische Auswertung                                            | 42    |
| <b>6. Untersuchungen an Patientendaten</b>                                | 46    |
| 6.1. Patientencharakteristik                                              | 46    |
| 6.2. Datenaufnahme und Auswertung                                         | 53    |
| 6.2.1. Untersuchungsprotokoll                                             | 53    |

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.2.2. Klinische Erfassung einer Zirkulationsstörung                  | 54  |
| 6.2.3. Auswertung                                                     | 56  |
| 6.3. Ergebnisse                                                       | 57  |
| 6.3.1. Ergebnisse nach SAB                                            | 57  |
| 6.3.2. Ergebnisse vor und nach endovaskulärer Spasmolyse              | 58  |
| 6.3.3. Ergebnisse der CTP im Vergleich mit dem klinischen Verlauf     | 61  |
| 6.3.4. Frühes klinisches Ergebniss im Vergleich mit der maximalen MTT | 65  |
| <b>7. Diskussion der klinischen Anwendung der CT-Perfusion</b>        | 67  |
| 7.1. Zusammenfassung                                                  | 80  |
| <b>8. Begleitforschung: Messung kleiner Gefäße auf DSA-Aufnahmen</b>  | 83  |
| 8.1. Zielsetzung                                                      | 86  |
| 8.2. Computerprogramm ECCET / Angiotux                                | 87  |
| 8.3. Phantommessungen                                                 | 90  |
| 8.3.1. Nachweis der linearen Korrelation der Messung                  | 90  |
| 8.3.2. Streuung und Messgenauigkeit im Verfahrensvergleich            | 91  |
| 8.4. Messungen an zerebralen Angiographien der Ratte                  | 97  |
| 8.5. Zusammenfassung                                                  | 102 |
| <b>9. Computergestützte Auswertung von DSA-Daten:</b>                 | 103 |
| 9.1. Patientencharakteristik                                          | 103 |
| 9.2. Methodik                                                         | 103 |
| 9.3. Ergebnisse                                                       | 104 |
| 9.4. Diskussion                                                       | 104 |
| 9.5. Vergleich der Ergebnisse CTP, DSA und SPW                        | 105 |
| <b>10. Zusammenfassung und kritischer Ausblick</b>                    | 108 |
| <b>11. Abkürzungsverzeichnis</b>                                      | 112 |
| <b>12. Literaturverzeichnis</b>                                       | 113 |

Danksagungen

Lebenslauf

## 1. Einleitung

Eine spontane Subarachnoidalblutung (SAB) wird in den meisten Fällen durch die Ruptur eines Aneurysmas an den Arterien der Hirnbasis verursacht.

Die SAB ist eine Erkrankung des mittleren Lebensalters. Sie hat eine hohe Mortalitätsrate und sie ist Ursache für schwere Morbidität.

Nachdem in den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts die mikrochirurgische Therapie von Hirnarterienaneurysmen eingeführt worden war, gab es eine rasante Weiterentwicklung der Methode. Es wurden operative Zugangswege entwickelt, die unter Schonung des gesunden Hirnparenchyms einen Verschluss des Aneurysmas mit Gefäß-Clips ermöglichen. In den neunziger Jahren erfolgte mit der Einführung der endovaskulären Behandlung von Aneurysmen ein weiterer wichtiger Schritt zur Behandlung von Patienten mit Hirngefäßaneurysmen. Hierbei werden über feine Katheter dünne, speziell konfigurierte Platindrähte in das Aneurysma eingebracht. Heute stehen beide Verfahren als sich ergänzende Methoden mit hohem Perfektionsgrad in der Aneurysmabehandlung zur Verfügung.

Trotz des hohen Standards der Aneurysmathherapie bleiben auch fast vierzig Jahre nach Einführung der mikrochirurgischen Behandlung und 20 Jahre nach Einführung der endovaskulären Therapie die Resultate unbefriedigend. Dies hängt weniger mit Komplikationen oder schlechten Ergebnissen der initialen Aneurysmabehandlung zusammen als mit sekundär auftretenden zerebralen Zirkulationsstörungen. Diese treten bei 70% aller Patienten nach spontaner SAB auf. Häufig lässt sich im transkraniellen Doppler (TCD) oder in der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) mit einer Latenz von 2-3 Tagen nach SAB eine Engstellung der Gefäße nachweisen, die mit dem Begriff „Vasospasmus“ beschrieben wird.

Im gleichen Zeitraum treten bei vielen Patienten neue neurologische Symptome auf (Delayed Ischemic Neurological Deficit = DIND). Diese sekundäre neurologische Verschlechterung ist eine wesentliche Ursache für neurologische Defizite nach einer spontanen Subarachnoidalblutung (1).

Entscheidungen zu einer oft erforderlichen invasiven Therapie zerebraler Zirkulationsstörungen werden heute auf der Grundlage von klinischer Symptomatik, TCD und DSA gefällt. Gleichzeitig zum Auftreten sekundärer neurologischer Symptome lassen sich zwar bei vielen Patienten mit TCD und DSA Verengungen der großen hirnversorgenden Gefäße nachweisen, allerdings findet sich bisher keine Studie oder Untersuchung, die einen Zusammenhang zwischen diesem als „Vasospasmus“ bezeichneten Phänomen und manifesten neurologischen Defiziten oder bildmorphologisch nachweisbaren Infarkten zeigen konnte. Die fehlende Evidenz eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem angiographischen Phänomen „Vasospasmus“ und den klinischen Zeichen einer zerebralen Ischämie (2) ist ein Hinweis, dass die darstellbare Gefäßveränderung allenfalls Teil einer komplexeren zerebralen Zirkulationsstörung ist.

Derzeit werden mit TCD und DSA darstellbare Phänomene behandelt. In den letzten Jahren zeigten neue Therapieverfahren zwar einen Effekt in der Behandlung der mit TCD und DSA nachweisbaren Phänomene, das klinische Resultat konnte jedoch nicht verbessert werden.

Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass entweder die Therapie zu spät einsetzt, um am Verlauf noch etwas zu ändern, oder, dass möglicherweise nur ein Teil der Morbidität und Mortalität behandelt wird.

Beides lässt sich auf ein diagnostisches Defizit zurückführen. Entweder ist die derzeitige Diagnostik der zerebralen Zirkulationsstörung zu unempfindlich gegenüber frühen Zeichen pathologischer Veränderungen, und eine Therapie wird erst bei

Vorliegen bereits irreversibler Schäden indiziert, oder die eigentliche Ursache der sekundären Morbidität wird nur partiell erfasst.

Neue diagnostische Verfahren sind erforderlich, um den pathophysiologischen Ablauf nach SAB zu erfassen und die Grundlage für ein effektives therapeutisches Eingreifen zu geben. Verfahren zur funktionellen Analyse der zerebralen Durchblutung sind erfolgversprechende diagnostische Ansätze.

Mit der schnellen Datenaufnahme moderner Schnittbildverfahren wurden Verlaufsanalysen der Kontrastmittelkonzentration nach Gabe eines intravenösen Bolus möglich. Auf der Grundlage mathematischer Modelle lassen sich mit der Computertomographie (CT) Parameter der zerebralen Perfusion berechnen. Bereits in der theoretischen Analyse zur Vorstellung des Verfahrens schlägt Axel (3) die klinische Anwendung beim Vasospasmus nach SAB vor. Die Möglichkeit funktioneller Analysen der zerebralen Perfusion auf Parenchymebene mit der CT-Perfusion kann ein wichtiger Schritt in Hinsicht auf eine Verbesserung der Diagnostik von zerebralen Zirkulationsstörungen nach SAB sein. Bisher gibt es zur Anwendung der CT-Perfusion beim Vasospasmus nach SAB nur wenige Publikationen mit geringen Fallzahlen.

## 2. Zielsetzung und Fragestellung

Die zerebrale Zirkulationsstörung ist die Hauptursache für sekundäre neurologische Defizite nach SAB. Eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses nach SAB ist nur möglich, wenn die zur Verfügung stehenden wirksamen Verfahren zur Behandlung zerebraler Zirkulationsstörungen eingesetzt werden, bevor ein ischämischer Schaden irreversibel ist.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich zunächst mit der kritischen Analyse der vorhandenen diagnostischen Möglichkeiten zum Nachweis zerebraler Zirkulationsstörungen. Die Synopse der vorhandenen Publikationen soll ein klares Bild der Probleme mit den verschiedenen diagnostischen Verfahren in ihrer derzeitigen Anwendung geben.

Um eine Bewertung und Einordnung der publizierten Daten zu ermöglichen, ist eine Definition der Begrifflichkeiten erforderlich:

„Vasospasmus“ ist die angiographisch oder dopplersonographisch unmittelbar nachweisbare Engstellung der hirnversorgenden Gefäße. Allerdings verwenden einige Autoren den Begriff „Vasospasmus“ übergreifend für alle pathophysiologischen Veränderungen, die im weiteren Sinne als hämodynamische Ursache einer sekundären Schädigung nach SAB in Frage kommen. Wir verwenden für diese umfassende Deutung des Phänomens „Vasospasmus“ den Begriff der „zerebralen Zirkulationsstörung“.

Unter Berücksichtigung der Pathophysiologie der zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB werden die theoretischen Grundlagen der unterschiedlichen diagnostischen Verfahren in Hinsicht auf ihre Wertigkeit bei der Beurteilung zerebraler Zirkulationsstörungen nach SAB geprüft.

Daraus sich ergebende Erkenntnisse sind Grundlage der hier vorgestellten eigenen Untersuchungen.

In Kooperation mit dem Institut für medizinische Informatik wurde ein Computerprogramm entwickelt, das eine automatische Bild-Auswertung mit Quantifizierung von CT-Perfusionsdaten ermöglicht.

Ziel des klinischen Teils des Forschungsprojektes ist es, mit Hilfe des neu entwickelten Computerprogramms:

1. die routinemäßige Anwendung der CT-Perfusion (CTP) bei Patienten nach Subarachnoidalblutung zu zeigen,
2. die Veränderungen der Perfusionsparameter und deren Verlauf nach SAB im Vergleich zu Normalwerten darzustellen,
3. die Wirkung endovaskulärer Therapie auf die Perfusionsparameter zu charakterisieren, und
4. die Ergebnisse der Perfusionsanalysen mit dem neurologischen Zustand der Patienten zu vergleichen.

Begleitend wurde an einer Verbesserung der Bildanalyse von klinischen DSA-Aufnahmen gearbeitet. Hintergrund ist die Tatsache, dass mit der DSA zwar kleine Gefäße ab einer Größe von 500  $\mu\text{m}$  abgebildet werden können, eine zuverlässige Quantifizierung von Änderungen des Gefäßdurchmessers aber nur bei großen Gefäßen möglich ist.

Ziel der begleitenden Untersuchungen war:

1. eine Verbesserung der angiographischen Bildauswertung durch Entwicklung einer computergestützten, automatisierten Gefäßanalyse (in Kooperation mit dem Institut für medizinische Informatik),

2. die Überprüfung des Analyse-Algorithmus am Gefäßmodell im Vergleich mit anderen Verfahren und am SAB-Model der Ratte,
3. die Anwendung des Algorithmus auf Angiographien von SAB-Patienten und
4. der Vergleich der Ergebnisse der computergestützten Gefäß-Analyse mit den Ergebnissen der CT-Perfusion (CTP) und den klinischen Daten.

Die abschließende Zusammenfassung stellt die Wertigkeit der CTP im Rahmen der Diagnostik zerebraler Zirkulationsstörungen nach SAB dar. Sie gibt einen kritischen Ausblick auf Einschränkungen und Möglichkeiten der CTP.

### **3. Epidemiologie, Ätiologie und Pathologie der spontanen SAB**

Die spontane SAB tritt in Mitteleuropa mit einer Häufigkeit von 80 bis 100 pro Jahr pro 1 Million Einwohner auf (4-7).

Die Ursache der SAB ist in den meisten Fällen das Platzen eines Aneurysmas an einer intrakraniellen, hirnversorgenden Arterie. Die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen wird mit 2 % der Bevölkerung angegeben (8). Bei 20 % der Patienten ist von multiplen Aneurysmen auszugehen (9).

Die große Mehrheit der Aneurysmen ist am oder in unmittelbarer Nähe zum Circulus arteriosus Willisii lokalisiert. Die meisten Aneurysmen werden erst nach Ruptur entdeckt. Der zunehmend breitere Einsatz moderner Schnittbildverfahren führt jedoch immer häufiger auch zur Diagnose nichtrupturierter (sogenannter „inzidenteller“) Aneurysmen. Das Rupturrisiko eines zufällig entdeckten Aneurysmas ist abhängig von seiner Größe, seiner Konfiguration und der Vorgeschichte des betroffenen Patienten. Insbesondere bei kleinen, rundlichen Aneurysmen ist das Rupturrisiko klinisch nicht relevant (10).

Im Fall einer Aneurysmaruptur kommt es zur Blutung in den Subarachnoidalraum an der Hirnbasis. Das Ausmaß dieser Blutungen kann von nur mikroskopisch, in einer Nervenwasserprobe nachweisbaren Erythrozyten bis hin zu einem weitgehenden Ausguss des Subarachnoidalraumes gehen.

Die spontane SAB ist abzugrenzen von der traumatischen SAB, bei der in den meisten Fällen ein geringeres Blutvolumen austritt. Oft sind traumatisch bedingte Blutungen nicht an der Hirnbasis, sondern in den Hirnfurchen der Großhirnkonvexität lokalisiert.

Die Ursache einer spontanen SAB kann neben einem geplatzten Aneurysma auch eine durale Fistel, eine arteriovenöse Malformation (AVM) oder eine venöse Abfluss-

Störung, z.B. bei einer intrakraniellen, venösen Thrombose sein. Auch starke venöse Drucksteigerungen können vermutlich über die Ruptur kleiner Venen zu einer SAB führen. Diese Ursachen sind jedoch im Vergleich zur Aneurysmaruptur selten.

Von einer spontanen Aneurysmaruptur werden bevorzugt Menschen im mittleren Lebensalter betroffen. Es besteht eine Häufung im 3. bis 6. Lebensjahrzehnt. Der Median der Altersverteilung liegt bei 50,2 Jahren (11).

Risikofaktoren für eine SAB sind in erster Linie ein Hypertonus und Nikotinabusus (12-14).

Die primäre Mortalität und Morbidität der SAB sind hoch (15). Im Fall einer Aneurysmaruptur versterben 12% der Betroffenen vor Erreichen eines Krankenhauses (16). Die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach der Blutung wird mit 40-50% angegeben (17).

Die Pathophysiologie der spontanen SAB vollzieht sich in zwei Phasen:

1. Aneurysmaruptur, Blutung, primäre Schäden
2. zerebrale Zirkulationsstörung, DIND, sekundäre Schäden

### **3.1. Aneurysmaruptur**

Beim initialen Blutungsereignis kommt es neben direkten Parenchymschäden durch die lokale Blutung zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks. Unmittelbare Folge können lokale und generalisierte Schädigungen von Neuronen sein. Das klinische Bild reicht von heftigsten Kopfschmerzen durch Reizung der Meningen über neurologische Störungen bis zum Tod.

Meist liegt ein sackförmiges Aneurysma vor, bei dem die Gefäßwand ausgedünnt, aber erhalten ist. Bei den selteneren dissezierenden Aneurysmen kommt es zur Ausbildung eines Wandhämatoms mit Zerstörung der Gefäßwand. Dieser Entstehungsmechanismus führt eher zu spindelförmigen Gefäßauftreibungen.

Der ersten Phase nach Aneurysmaruptur und Behandlung folgt häufig ein stabiles Intervall von etwa zwei Tagen.

### **3.2. Zerebrale Zirkulationsstörung**

Innerhalb von 3 bis 14 Tagen nach dem Blutungsereignis kommt es bei bis zu 70 % aller Patienten zum Auftreten angiographisch oder dopplersonographisch nachweisbarer Engstellungen der hirnversorgenden Gefäße (18-21). Der Beginn, die Intensität und der Verlauf dieses Phänomens sind interindividuell sehr variabel. Gefäßeinengungen finden sich nicht nur an den extraparenchymalen Gefäßen an der Hirnbasis, sondern in unterschiedlichem Ausmaß auch weiter peripher an den intraparenchymalen Gefäßen. Ebenso breit gefächert ist das Bild der auftretenden klinischen Symptomatik. Sie reicht von neurologisch kaum zu fassenden, latenten psychischen Veränderungen über Kopfschmerzen, Vigilanz- und

Konzentrationsstörungen bis zu fokalen, neurologischen Ausfällen, Koma oder Tod. 20-46 % der Patienten sind von einer solchen sekundären klinisch neurologischen Verschlechterung betroffen (Delayed Ischemic Neurologic Deficit = DIND) (21-25). Es besteht allerdings keine Evidenz, dass die angiographisch nachweisbare Engstellung der hirnversorgenden Gefäße ursächlich für die sekundäre neurologische Verschlechterung (DIND) ist (2).

Das DIND kann reversibel sein oder sich als dauerhaftes, neurologisches Defizit manifestieren.

Während die Behandlung des häufig zu Grunde liegenden Aneurysmas einen hohen Versorgungsstandard hat, bleiben zerebrale Zirkulationsstörung und DIND in vielen Fällen ungelöste Probleme.

### **3.2.1. Pathophysiologie der zerebralen Zirkulationsstörung**

Für die Entstehung der zerebralen Zirkulationsstörung werden Blutabbauprodukte (Oxyhämoglobin, Kalium aus den Erythrozyten) verantwortlich gemacht. Das Phänomen „Vasospasmus“ tritt in Abhängigkeit von der subarachnoidalen Blutmenge auf (26;27).

Oxyhämoglobin reagiert mit Stickstoffmonoxid (NO) zu Methämoglobin, Nitraten und Nitriten. Damit wird die Konzentration des stark vasodilatorisch wirksamen NO im Liquor reduziert. Auf diesem Weg wird eine Störung im Gleichgewicht der Autoregulation hirnversorgender Gefäße angenommen (28;29).

Hinzu kommt ein weiterer Faktor: Das Kalium aus den Erythrozyten führt zu einer Erhöhung des subarachnoidalen Kaliumspiegels. Erhöhte Kaliumspiegel können eine „Cortical Spreading Depression“ (CSD) auslösen (30-33). Strong hat das Phänomen

der CSD nach Hirnverletzungen beschrieben(34). Auch im Zusammenhang mit Migräne ist die CSD erwähnt(35).

Während es bei einer intakten Autoregulation der Gefäße in Folge einer CSD zu einer kortikalen Hyperämie kommt, fehlt die hyperämie Reaktion nach SAB (29;36). Es kommt, ausgelöst durch eine CSD, zur kortikalen Ischämie. Dreier spekuliert daher, dass es eine Beziehung zwischen CSD und DIND gibt (31).

Kunkler und Kraig (37;38)konnten zeigen, dass interzelluläre Kalziumwellen der CSD-Ausbreitung vorausgehen. Dieser Zusammenhang mit dem Kalziumstoffwechsel mag neben der direkten Wirkung auf das Kalzium-Calmodulin System der Gefäßmuskulatur eine Erklärung für die nachgewiesene Wirksamkeit des Kalziumantagonisten Nimodipin zur Verhinderung des DIND sein (39-42).

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass der angiographisch nachweisbare Vasospasmus ebenso wie die dopplersonographisch nachweisbaren Flussbeschleunigungen nur Begleitphänomene einer zerebrovaskulären Autoregulationsstörung sind, die in der Hauptsache auf der Ebene der Mikrozirkulation (36) stattfindet. Neben den vaskulären Faktoren spielt möglicherweise auch eine Modulation des Gerinnungssystems nach SAB bei der Störung der zerebralen Zirkulation und der Entstehung ischämischer Läsionen eine Rolle (43;44).

### **3.2.2. Klinische Relevanz der zerebralen Zirkulationsstörung**

Nach einer internationalen Studie aus dem Jahr 1990 ist der „Vasospasmus“ für 28 % der Mortalität und 39 % aller dauerhaften zerebralen Schäden verantwortlich (19). Es wird davon ausgegangen, dass der „Vasospasmus“ mit seinen

Folgeerscheinungen die Hauptursache für sekundäre Mortalität und Morbidität ist (19;27;45-50). Für einen großen Anteil der Mortalität und Morbidität ist ein DIND verantwortlich (51). 20-30 % der primär überlebenden Patienten zeigen die neurologischen Symptome eines DIND (22;23;52).

Die mit TCD oder DSA fassbare Gefäßeinengung und die sekundäre neurologische Symptomatik im Sinne eines DIND sind beide Phänomene der zu Grunde liegenden Zirkulationsstörung.

Die wahre klinische Relevanz der neurologischen Störungen nach SAB wird wahrscheinlich in den meisten Fällen sogar unterschätzt. Die in der Routine angewendeten Skalen - z.B. GOS-Skala - zur Beurteilung der Erholung des Patienten erfassen üblicherweise nur die physischen Fähigkeiten eines Patienten (53). Sie zeigen einen Deckelungseffekt in der klinischen Beurteilung, der dazu führt, dass Patienten mit neuropsychologischen Defiziten ebenso wie unauffällige Patienten als klinisch gut eingeordnet werden(54).

Im weiteren Verlauf zeigen nach einem Jahr 46 % der überlebenden Patienten eine inkomplette Erholung (50 % Gedächtnisstörungen, 39 % Stimmungsschwankungen, 14 % Sprachprobleme, 10 % mangelnde Selbstständigkeit). Nach Rehabilitation kann nur etwa ein Drittel der Patienten wieder in seinem ursprünglichen Beruf tätig werden (55;56). Ein Drittel hat weiterbestehende neuropsychologische Defizite, die eine Wiederaufnahme des vor der Erkrankung geführten Lebensstiles unmöglich machen. Ein Drittel der Patienten ist schwerst geschädigt. Kirkness weist 2002 darauf hin, dass 3 Monate nach SAB etwa die Hälfte aller Patienten physisch, kognitiv und emotional moderat bis schwer beeinträchtigt ist (57). Welcher Anteil dieser neuropsychologischen Beeinträchtigungen bereits beim initialen Blutungsereignis entsteht und welcher Teil eine Folge sekundärer neurologischer Defizite ist, lässt sich nicht festlegen. Es besteht jedoch ein Konsens darin, dass die

Morbidität und die Mortalität der SAB zu einem erheblichen Anteil erst sekundär entstehen.

### **3.3. Behandlung von Patienten mit einer SAB**

Bei klinischem Verdacht auf eine SAB erfolgt der Blutungsnachweis mittels CT, Liquoranalyse oder MRT. Es folgt die Suche der Blutungsquelle mit DSA, CTA oder MRA.

Vor Behandlung des Aneurysmas ist eine strenge Kontrolle des Blutdrucks notwendig, um systolische Druckspitzen und damit eine zusätzlich Belastung des fragilen Thrombus an der Rupturstelle des Aneurysmas zu vermeiden.

#### **3.3.1. Behandlung des Aneurysmas**

Innerhalb der ersten 48 Stunden nach SAB steht die Versorgung des rupturierten Aneurysmas im Vordergrund. Umbauvorgänge innerhalb des Thrombus am Aneurysma können zu einer erneuten Ruptur des Aneurysmas führen. Eine Rezidivblutung mit einer Mortalität von 40 % (9) muss durch rechtzeitige Behandlung des Aneurysmas verhindert werden. Heute stehen neurochirurgische und endovaskulär neuroradiologische Verfahren zur Aneurysmabehandlung zur Verfügung. Beide Verfahren haben eine hohe Effizienz in Hinsicht auf die Vermeidung einer Rezidivblutung. Die Wahl des Verfahrens wird durch anatomische Gegebenheiten, den klinischen Zustand des Patienten und durch den Wunsch des Patienten bestimmt.

### 3.3.2. Behandlung der zerebralen Zirkulationsstörung

Die Behandlung der zerebralen Zirkulationsstörung hat die Vermeidung des DIND und damit die Vermeidung sekundärer Morbidität und Mortalität zum Ziel. Prophylaktisch wird der Kalziumantagonist Nimodipin oral oder i.v. gegeben (58). Weitere prophylaktische Maßnahmen sind Normotonie, ausgeglichener Elektrolythaushalt und eine positive Flüssigkeitsbilanz.

Der Hauptangriffspunkt der Behandlung wird bei bestehender klinischer Symptomatik im angiographisch oder dopplersonographisch nachweisbaren Vasospasmus gesehen. Auf dieser Grundlage erfolgt auch die Indikationsstellung zur invasiven Behandlung.

Manifestiert sich klinisch oder im TCD eine zerebrale Zirkulationsstörung, wird die hypertensive, hypervolämische Hämodilutions-Therapie (triple-H-Therapie) eingesetzt. Diese Therapie beinhaltet einen erheblichen Eingriff in das Herz-/Kreislaufsystem. Wegen der möglichen kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen (kardiale Ischämie, Lungenödem) kommt diese häufig effektive Therapie nicht als Prophylaxe in Frage.

Zeigt die triple-H-Therapie keine ausreichende Wirkung, so können lokale endovaskuläre Verfahren eingesetzt werden. Für die Behandlung hämodynamisch relevanter Gefäßverengungen in den größeren Gefäßen an der Hirnbasis (ACI, M1, A1, A. basilaris) kommt die Angioplastie mit einem weichen Silikonballon in Frage. Die Angioplastie ist auf die großen Gefäße beschränkt und ist sehr invasiv. Ihre im Vergleich zu pharmakologischen Verfahren länger dauernde Wirkung basiert auf einer Überdehnung der glatten Muskelzellen der Gefäßwand. Das Risiko der Ballonangioplastie wird mit 4-6 % angegeben (59). Muizelar beschreibt eine tödliche Gefäßruptur bei 1/13 der behandelten Patienten (60). In den bisher nicht publizierten

eigenen Erfahrungen kam es bei 72 Ballonangioplastien allerdings zu keiner Gefäßruptur oder sonstigen schweren Komplikation.

Peripher gelegene Gefäßverengungen können durch lokale, intraarterielle Gabe von gefäßerweiternden Pharmaka (Nimodipin, Nicardipin, Papaverin) behandelt werden. Auch für die intraarterielle Pharmakotherapie besteht ein nicht unerhebliches Behandlungsrisiko. Neben den katheterassoziierten Risiken (Thrombembolie, Gefäßdissektion) ist für die intraarterielle Therapie mit Papaverin bei 42 % der behandelten Patienten ein Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) beschrieben, in 10 % mit Todesfolge. Es wird ein Anstieg des ICP um bis zu 60 mmHg über den Ausgangswert berichtet (61). Auch für die intraarterielle Injektion von Nicardipin wird ein vorübergehender Anstieg des ICP berichtet (62). Kritiker einer intraarteriellen Therapie mit Papaverin merken an, dass der Effekt auf den zerebralen Blutfluss nur 3 Stunden nachweisbar ist (63). Darüber hinaus sind kristalline Embolien bei der Anwendung von Papaverin mit dem behandelten Gefäßterritorium entsprechenden neurologischen Ausfällen beschrieben (64). Diese Probleme sind Anlass zur Erforschung neuer Applikationswege: Die Implantation von sogenannten Pellets, die antispastisch wirksame Pharmaka lokal über eine längere Zeit freisetzen können, oder die direkte zisternale Gabe von Medikamenten über Mikrokatheter werden geprüft. Auch neu entwickelte Medikamente (Glazosentan) sind Gegenstand aktueller Forschung. Die von Muizelaar vorgeschlagene prophylaktische Angioplastie bei Patienten mit SAB Fisher Grad 3 hat sich in der klinischen Anwendung nicht durchgesetzt (65;66). Unter Abwägung des Behandlungsrisikos ist eine prophylaktische endovaskuläre Therapie nicht zu rechtfertigen.

Zahlreiche Publikationen zeigen einen guten Effekt der angewendeten endovaskulären Therapien in Hinsicht auf eine Verminderung der

Dopplerflussgeschwindigkeit, eine Verbesserung des zerebralen Blutflusses oder die Zunahme des Gefäßdurchmessers angiographisch messbarer, arterieller Gefäße.

Die Wirkung in Hinsicht auf Vermeidung eines DIND ist nicht sicher nachgewiesen (67-71), publizierte Angaben sind uneinheitlich. Im Tierversuch konnte an Mäusen keine eindeutige Beziehung zwischen den Effekten einer pharmakologischen Therapie auf den Durchmesser der A. cerebri media (ACM) und Verbesserungen der motorischen oder der Verhaltensfunktion nachgewiesen werden (72). Das Fehlen eines klaren Nachweises einer Wirkung auf die neurologische Symptomatik kann neben dem Einfluss von Begleiterkrankungen auch etwas mit dem zeitlichen Einsatz der endovaskulären Methoden zu tun haben (71).

Da alle beschriebenen Verfahren zur Behandlung des Vasospasmus / der zerebralen Perfusionsstörung ein relevantes Behandlungsrisiko in sich tragen, ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich (siehe oben). In der Regel stehen endovaskuläre Behandlungsmethoden deshalb am Ende einer Kette vorgeschalteter Maßnahmen. Damit erfolgt die endovaskuläre Behandlung möglicherweise bereits ausserhalb eines optimalen Zeitfensters, innerhalb dessen noch ein Überleben der betroffenen Neurone zu sichern gewesen wäre.

Allen therapeutischen Verfahren ist gemeinsam, dass sie eine begonnene Entwicklung ausgehend von einer zerebralen Zirkulationsstörung mit Ischämie bis hin zur irreversiblen Nervenzellschädigung stoppen und rückgängig machen sollen. Jede Therapieentscheidung ist eine Gratwanderung zwischen Rechtfertigung der Indikationsstellung und manifestiertem ischämischen Defizit. Das Problem liegt darin, dass die rechtfertigende Indikation zum Einsatz einer risikobehafteten Therapie in eben der klinischen Symptomatik liegt, die eigentlich vermieden werden soll. Der Übergang zwischen noch reversibler und bereits irreversibler Symptomatik ist fließend, von vielen Faktoren abhängig und in der Praxis nicht zu bestimmen.

Während der therapeutische Einsatz der beschriebenen Verfahren zumindest die angiographisch und dopplersonographisch darstellbaren Gefäßveränderungen sowie einen Teil der klinischen Folgen beeinflussen kann, führt ein prophylaktischer Einsatz zu vermehrten Komplikationen (73). Um bei nicht unbeträchtlichem Behandlungsrisiko den richtigen Zeitpunkt zur Durchführung einer Therapie mit optimalem Ergebnis für den Patienten zu bestimmen, ist eine zuverlässige Diagnostik der zerebralen Perfusion erforderlich.

### **3.4. Zusammenfassung**

Eine SAB nach Aneurysmaruptur betrifft Menschen im mittleren Lebensalter. Neben der initialen Schädigung durch die Blutung ist eine sekundär auftretende zerebrale Zirkulationsstörung eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität. Die Behandlung der Blutungsquelle hat einen hohen Standard. Wir verfügen über Instrumente, auch die zerebrale Zirkulationsstörung erfolgreich zu behandeln. Diese z. T. invasive Behandlung muss jedoch rechtzeitig zum Einsatz kommen, um drohende Parenchymschäden zu vermeiden.

Parameter oder Marker werden gebraucht, die eine drohende klinische Verschlechterung anzeigen, noch bevor ein irreversibler Schaden eingetreten ist.

## **4. Diagnostik der zerebralen Zirkulationsstörung**

### **4.1. Klinische Beurteilung**

Klinische Symptome der zerebralen Zirkulationsstörung reichen von Kopfschmerzen, die nach einem freien Intervall neu oder zunehmend auftreten, Konzentrations- und Vigilanzstörungen bis hin zu neurologischen Symptomen (DIND) wie sensorische oder motorische Aphasie, Paresen und Koma. Nach unseren Erfahrungen sind neu oder verändert auftretende Kopfschmerzen ein sehr sensibles Zeichen zerebraler Zirkulationsstörungen.

Neuropsychologische Störungen sind häufig schwer fassbar. Während Störungen der so genannten „eloquenten“ Areale häufig unmittelbar als neurologische Verschlechterung offensichtlich sind, sind der exakte Zeitpunkt und das Ausmaß der Entwicklung komplexer neuropsychologischer Störungen oft kaum festzulegen. In der klinischen Dokumentation findet sich darüber hinaus der bereits erwähnte Deckelungseffekt klinischer Skalen.

So zeigten behandelte Patienten in einer Studie zur Wirksamkeit von Nicardipin eine geringere Inzidenz symptomatischer Vasospasmen als die Kontrollgruppe. Es fand sich aber interessanterweise kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von Infarkten oder im mit gängigen Skalen gemessenen klinischen Ergebnis (74;75). Möglicherweise sind neuropsychologische Vorteile der Nicardipin-Therapie nicht erfasst worden.

Die Schwierigkeit der klinischen Diagnostik besteht darin, Schäden infolge des initialen Blutungsereignisses oder Folgen von Begleiterkrankungen (z.B. Infektionen) von Symptomen der zerebralen Zirkulationsstörung (DIND = delayed ischemic

neurological deficit) zu unterscheiden. Die unterschiedlichen Ursachen können zu ähnlichen, sich überlagernden klinischen Symptomen führen.

Fest steht, dass ein erheblicher Anteil von Patienten erst sekundär nach einer SAB ein neurologisches Defizit erleidet. Dieses kann vorübergehend oder irreversibel sein. Es kann im physischen Bereich liegen, der von den im Alltag angewendeten klinischen Skalen gut erfasst wird – es kann aber auch im Bereich subtiler neuropsychologischer Störungen liegen, den die routinemäßig angewendeten Skalen nicht ausreichend abbilden können.

In der vorliegenden Untersuchung ist die Grundlage der Bewertung der klinischen Symptomatik die Erfassung des DIND. Dazu wurden die täglich dokumentierten Angaben zu GCS, Vigilanz, Sprache, Motorik, klinisch-neurologischen und neuropsychologischen Faktoren (Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen) ausgewertet (21).

Bei komatösen Patienten ist eine klinische Beurteilung nur begrenzt möglich.

#### **4.2. Angiographie (DSA)**

Die zerebrale Katheter-Angiographie (DSA) ist der Goldstandard in der Darstellung der zerebralen Gefäße. Eine Aufnahmefrequenz von bis zu 6 Bildern pro Sekunde gewährleistet eine hohe zeitliche Auflösung. Die räumliche Auflösung erlaubt die Darstellung von Gefäßen ab einer Größe von 500  $\mu\text{m}$  (76). Kaliberänderungen der großen hirnversorgenden Gefäße können ebenso wie die arteriovenöse Passagezeit beurteilt werden. Eine absolute Größenmessung ist aufgrund der Prinzipien eines Projektionsverfahrens – wie es die DSA ist – nur unter einem im klinischen Alltag nicht möglichen, erheblichen Aufwand durchführbar. Auch relative

Größenbestimmungen stoßen bei kleineren Gefäßen mit Durchmessern unter 2 mm an ihre Grenzen(77). Eine Quantifizierung von Durchmesseränderungen ist kaum oder nur mit großer Messwertstreuung möglich. Ursache ist vor allem eine schlecht definierte Abbildung der Gefäßkonturen in Folge von optischer Unschärfe und von Quantenrauschen bei schlechtem Signal-Rausch-Verhältnis.

Zudem mehren sich die Hinweise, dass die durch die SAB ausgelöste zerebrale Zirkulationsstörung nur teilweise anhand angiographisch darstellbarer Veränderungen der Gefäße zu beurteilen ist. Zerebrale Zirkulationsstörung und angiographisch nachweisbarer Vasospasmus sind nicht deckungsgleich: „Not enough evidence is available to prove that angiographic vasospasm in itself could be used as a surrogate marker to monitor disease progression and efficacy of intervention“ (2). Dies lässt sich zum Teil durch die Tatsache erklären, dass die zerebrale Autoregulation des Blutflusses im Wesentlichen in den Arteriolen erfolgt (78-82). Takano hat gezeigt, dass der zerebrale Blutfluss auf der Ebene der Arteriolen astrozytär gesteuert wird (83). Arteriolen haben einen Durchmesser zwischen 50 und 100 µm und sind mit der konventionellen DSA nicht darstellbar (bei einer Darstellbarkeit von Gefäßen ab einem Durchmesser von 500 µm mit modernen DSA-Anlagen – siehe oben). Selbst wenn angiographisch Spasmen nachgewiesen sind, ist die Relevanz der Gefäßverengung nicht klar. Es ist nicht bekannt, ab welchem Grad der Gefäßverengung es zu Schäden kommt. Es besteht zum Teil eine erhebliche Diskrepanz zwischen angiographisch nachweisbarem Vasospasmus und neurologischen Defiziten (43;72).

Bei 60-70 % der Patienten lassen sich angiographisch Zeichen eines Vasospasmus nachweisen, aber nur 30 % entwickeln ein DIND (84).

Neben dem Nachweis einer Gefäßverengung bietet die zeitliche Auflösung der DSA eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der zerebralen Zirkulation in Form der

arteriovenösen Zirkulationszeit. Die arteriovenöse Zirkulationszeit ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Kontrastierung des Carotis-T und der ersten Füllung einer Brückenvene im untersuchten Gefäßterritorium (85). Arteriovenöse Zirkulationszeit und Engstellung proximaler hirnersorgender Gefäße hängen zusammen (86). Allerdings zeigen neuere, eigene Erfahrungen, dass unter triple-H-Therapie oder bei umschriebenen peripheren Zirkulationsstörungen die arteriovenöse Zirkulationszeit kein zuverlässiger Parameter der zerebralen Perfusion ist. Eine triple-H-Therapie kann die Ergebnisse einer Bestimmung der arteriovenösen Zirkulationszeit verfälschen, d.h. trotz augenscheinlich schwerer Vasospasmen muss die messbare Zirkulationszeit nicht verlängert sein. Da nur die erste Füllung der Brückenvenen zur Messung der arteriovenösen Zirkulationszeit beurteilt wird, kann nur die Zirkulation im Parenchymanteil mit der schnellsten Kontrastmittelpassage realistisch eingeschätzt werden. Mit Verzögerung in bereits kontrastierte Brückenvenen drainierende Parenchymanteile werden mit dieser Methode nicht erfasst.

So ist es zu erklären, dass trotz fleckiger Parenchymkontrastierung, die angiographisch Ausdruck einer schweren zerebralen Zirkulationsstörung ist, die gemessene arterio-venöse Zirkulationszeit normal oder sogar verkürzt sein kann.

Zusammenfassend ist daher die als Goldstandard angesehene Angiographie wahrscheinlich nicht geeignet, eine sichere Vorhersage zum Auftreten eines DIND zu machen. Der angiographische Nachweis eines Vasospasmus macht das Auftreten eines DIND wahrscheinlich, der fehlende Nachweis schließt es aber nicht aus.

### 4.3. Transkranieller Doppler (TCD)

Mit der extra- (ECD) und transkraniellen (TCD) Doppleruntersuchung können Blutflussgeschwindigkeiten und Flussprofile der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße gemessen werden. Der TCD setzt das Vorhandensein eines ausreichenden temporalen Knochenfensters voraus.

Es wird der Blutfluss der großen Gefäße an der Hirnbasis erfasst. Der TCD ist flexibel einsetzbar und aufgrund der fehlenden Strahlenexposition beliebig wiederholbar. Der Vasospasmus wird indirekt über die Analyse der Blutflussgeschwindigkeit erfasst. Aufgrund der Tatsache, dass die gemessene Blutflussgeschwindigkeit von mehreren Faktoren abhängt (Gefäßdurchmesser, Beschallungswinkel, zerebraler Blutvolumenfluss), ist die Spezifität der Methode gering (84;87). Im Vergleich zur Angiographie erreicht der TCD nur eine Spezifität von 67 % (88) beim Nachweis von „Vasospasmen“. Sensitivität und Spezifität sind untersucherabhängig.

Nur 85 % aller Patienten haben ein ausreichendes temporales Knochenfenster zur Anwendung des TCD (89).

Die Methode ist weitgehend beschränkt auf die großen Gefäße an der Hirnbasis. Periphere Spasmen können nur indirekt über den so genannten Lindegaard-Index diagnostiziert werden (90). Tseng hat ein Verfahren beschrieben, dass die zerebrale Autoregulation mit Dopplerverfahren indirekt erfasst (91).

#### **4.4. Mikrodialyse**

Mikrodialyseverfahren sind geeignet, metabolische Veränderungen im Extrazellulärraum nachzuweisen, die bei Ischämien im Rahmen zerebraler Zirkulationsstörungen auftreten. Auf Gewebeebene ist eine Absenkungen des  $PO_2$  nachweisbar (92;93). Mikrodialyseverfahren haben im Vergleich zu TCD und DSA eine höhere Spezifität und Sensitivität beim frühzeitigen Nachweis der Entwicklung eines DIND (84).

Nachteil der Mikrodialyse ist, dass sie invasiv ist und nur auf eine umschriebene, lokale Messung beschränkt ist. Metabolische, Ischämie anzeigende Veränderungen werden nur in der Nähe der Mikrodialyse-Sonde erfasst.

#### **4.5. Bildgebung (CT/MRT)**

CT und MRT können einen guten Überblick über manifeste territoriale ischämische Läsionen geben.

Im Vergleich zur CT hat die MRT eine höhere Sensitivität beim Nachweis kleiner ischämischer Läsionen. Akute Veränderungen sind mit der Diffusionsbildgebung in der MRT nachweisbar.

Ein neurologisches Defizit kann ein Korrelat in der Bildgebung haben, muss aber aufgrund der endlichen Auflösung bildgebender Verfahren nicht notwendigerweise bildmorphologisch nachweisbar sein.

Die morphologische Darstellung in der Schnittbildgebung und die klinische Symptomatik sind oft nicht deckungsgleich (94).

Die Durchführung einer MRT ist bei den häufig schwer kranken und intensivpflichtigen Patienten mit großem logistischem Aufwand verbunden. Die CT ist mit geringem Aufwand einsetzbar. Sie wird standardmäßig zur postoperativen Kontrolle und zur Überwachung der Ventrikelweite bei Liquorzirkulationsstörungen durchgeführt.

Die bildgebenden Verfahren können immer nur den manifesten, d.h. den nicht mehr reversiblen Schaden dokumentieren.

#### **4.6. Verfahren zur Untersuchung der zerebralen Perfusion**

Untersuchungen zur Perfusion basieren auf der Verdünnung eines Kontrastmittels im Blutfluss. Werden in enger zeitlicher Folge Messwerte der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe und in den zuführenden Arterien aufgenommen, so lassen sich mit Hilfe mathematischer Modelle auf der Grundlage der Indikatorverdünnungstheorie Parameter des Blutflusses, des Blutvolumens und der Transitzeit berechnen (3;95;96).

Das Prinzip gilt für Perfusionsuntersuchungen in der CT ebenso wie in der MRT. Beide Verfahren sind in der Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls etabliert (95;97-102).

Im Vergleich zur MR-Perfusion (MRP) bietet die CT-Perfusion (CTP) jedoch einige Vorteile.

Zwar kann mit der MRP das gesamte Neurokranium, mit der CTP nur eine begrenzte Anzahl von Schichten untersucht werden. Aber die CTP ist - wie bereits oben erwähnt - insbesondere bei Intensivpatienten im Vergleich zur MRP mit geringerem Aufwand durchführbar. In der CTP erleichtert der lineare Zusammenhang zwischen

Kontrastmitteldichte und Strahlen-Schwächung die Berechnung der Perfusionsparameter. Bei der MRP besteht kein linearer Zusammenhang zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signaländerung.

Die als Referenzmethode für den zerebralen Blutfluss eingesetzte Xenon-CT mit radioaktivem Xenon als Kontrastmittel ist aus Strahlenschutzgründen nicht regelhaft durchführbar. Aber auch die Xenon-CT mit stabilem Xenon bleibt nicht zuletzt aus Kostengründen auf wenige Zentren beschränkt. Wintermark konnte jedoch im Vergleich mit der Xenon-CT zeigen, dass auch die CTP mit jodhaltigem Kontrastmittel korrekte und zuverlässige Messwerte des zerebralen Blutflusses liefert (103).

Die Perfusionsuntersuchung liefert im Gegensatz zur DSA und zum TCD in Form der unterschiedlichen Perfusionsparameter Informationen, die unmittelbar durch pathologische Veränderungen der Mikrozirkulation beeinflusst werden.

Die Perfusions-Analyse liefert eine riesige Datenflut (4 Perfusionsparameter für jeden Punkt einer 512 x 512 Bildpunkte umfassenden Bildmatrix pro Schicht).

Daher ist es üblich, die Ergebnisse der Perfusionsuntersuchung in Form farbkodierter Parameterbilder darzustellen. Diese Darstellungsweise erlaubt zwar eine schnelle visuelle Erfassung von Perfusionsstörungen, eine quantitative Analyse ist jedoch nur mühsam für manuell bestimmbare Regionen möglich. Außerdem werden auf Parameterbildern aufgrund der begrenzten Zahl wahrnehmbarer Farbstufen die originären DICOM-DATEN nur vergrößert wiedergegeben. Der direkte zahlenmäßige Vergleich und eine statistische Auswertung der Perfusionsparameter in Abhängigkeit von Untersuchungszeitpunkt und Gefäßterritorium sind nicht möglich.

#### **4.7. Zusammenfassung**

Obwohl die DSA als der Goldstandard zur Darstellung von Veränderungen der zerebralen Gefäße gilt, stößt das Verfahren bei der Untersuchung der zerebralen Zirkulationsstörungen nach SAB an Grenzen. Offensichtlich kann die DSA nur einen Teilaspekt – die Verengung großer und mittelgroßer Gefäße nach SAB – darstellen. Die Pathophysiologie der zerebralen Zirkulationsstörung vollzieht sich aber außerhalb des Darstellungsbereiches der DSA auf der Ebene der Arteriolen. Indirekte Hinweise auf Veränderungen dieser kleinen Gefäße, wie sie die arterio-venöse Zirkulationszeit oder die Parenchymkontrastierung geben können, werden durch zahlreiche Faktoren beeinflusst und sind oft kaum quantifizierbar.

Prinzipiell besteht beim TCD das gleiche Problem wie bei der DSA: Nur große Gefäße können direkt untersucht werden. Auch hier sind es indirekte Zeichen, die auf Veränderungen der kleinen Gefäße hinweisen können. Im Vergleich zur DSA besteht der Nachteil der starken Untersucherabhängigkeit des TCD.

Die klinische Relevanz der zerebralen Zirkulationsstörung liegt in einer Beeinträchtigung des zerebralen Stoffwechsels. Mikrodialyse-Verfahren greifen an dieser Stelle an. Leider ist diese Methode lokal auf einen oder wenige Messpunkte beschränkt.

Die Bildgebung kann nur den irreversiblen Schaden dokumentieren. Sie scheidet damit als diagnostisches Verfahren im Vorfeld zur Vermeidung von Schäden aus.

Die klinische Einschätzung von Folgen einer zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB ist aufgrund häufig auftretender Begleiterkrankungen, deren Effekte sich den Auswirkungen der zerebralen Zirkulationsstörung überlagern, schwierig.

Perfusionsuntersuchungen liefern direkte Daten über die zerebrale Zirkulation auf Parenchymebene.

Aufgrund der großen Datenmengen ist eine systematische, quantitative Beurteilung mit den derzeit vorhandenen Auswertemethoden im klinischen Alltag nicht mit vertretbarem Aufwand möglich.

Daher werden in der vorliegenden Arbeit zwei neue Ansätze zur Untersuchung der zerebralen Zirkulation vorgestellt:

1. Ein automatisiertes Verfahren, das eine objektive und quantitative Analyse von CT-Perfusionsuntersuchungen mit geringem Aufwand im klinischen Alltag ermöglicht.
2. Ein automatisiertes Verfahren zur objektiven und quantifizierbaren Analyse kleiner Gefäße an der Grenze der Darstellbarkeit in der DSA. Ziel ist es, das diagnostische Fenster der Angiographie zu vergrößern und damit näher an die Ebene der eigentlichen Pathophysiologie der zerebralen Zirkulationsstörung heranzukommen.

## 5. Erfassung zerebraler Zirkulationsstörungen mit der CT-Perfusion

Es gibt derzeit keine standardisierte Methode für die Analyse von Perfusionsuntersuchungen nach SAB.

Dagegen gibt es breite Erfahrungen zum Einsatz von Perfusionsuntersuchungen beim ischämischen Schlaganfall. Hier steht der Nachweis des irreversibel geschädigten Hirnparenchyms und der umgebenden Penumbra im Vordergrund. Eine Verzögerung der TTP von mehr als 6 s im Vergleich zur Gegenseite ist als die Schwelle bekannt, die einen irreversiblen Schlaganfall anzeigt. Die Diagnostik der zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB stellt noch deutlich höhere Anforderungen an die Analyse der Perfusionsdaten. Perfusionsänderungen geringen Ausmaßes müssen erfasst werden, bevor ein irreversibler Schaden eingetreten ist. Im Gegensatz zum territorialen Schlaganfall, bei dem nicht betroffene Hirnareale (z.B. die kontralaterale Hemisphäre) einen intraindividuellen Normalwert geben können, steht bei der zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB kein Vergleichswert zur Verfügung. Es ist ein von regionalen Spitzen überlagertes Globalphänomen anzunehmen, das in der Regel beide Hemisphären betrifft.

Imielinska beschreibt 2005 ein Verfahren zur Quantifizierung von CTP-Untersuchungen, das auf einer komplexen Symmetrieanalyse beruht (104). Die zerebrale Zirkulation wird hierbei anhand von Perfusions-Asymmetrien im Rechts-Links-Vergleich analysiert. Die Methode kann regionale Durchblutungsunterschiede sensitiv erfassen. Globale Phänomene können aufgrund eines fehlenden Normalwertes nicht beurteilt werden.

Harrigan platziert innerhalb der aus den Perfusions-Daten berechneten Parameterbilder „regions of interest (ROI)“. Die ROI's werden so verteilt, dass die Territorien der großen hirnversorgenden Gefäße erfasst werden (105). Wenngleich

die Repräsentation der verschiedenen Gefäßterritorien sehr grob ist, lässt sich mit Hilfe dieser Methodik ebenfalls eine Aussage zu territorialen Inhomogenitäten der Perfusion machen.

Prinzipiell wird jedoch ohne Normalwertvergleich nur der Aspekt der Inhomogenität der zerebralen Perfusion bei Zirkulationsstörungen erfasst.

Wir haben ein Verfahren entwickelt, bei dem der gesamte Kortex analysiert wird. Messareale werden nicht subjektiv durch den Untersucher, sondern automatisch festgelegt. Damit werden Einflüsse der Lokalisation des Messareals vermindert, und die Ergebnisse können auf standardisierte Normalwerte bezogen werden.

## **5.1. Methodik der CT-Perfusions-Untersuchung**

### **5.1.1. Technische Daten und Strahlenexposition**

Grundlage der hier beschriebenen CTP sind Datensätze, die von einem Mehrzeilen-Computertomographen (Volume Zoom, Siemens Erlangen) aufgenommen werden. Im Vergleich zu den herstellerseitig vorgegebenen Parametern für CT-Perfusions-Untersuchungen wurde die Röhrenspannung von 120 auf 80 kV reduziert. Damit wird die Strahlenexposition um 64 % vermindert (106). Zusätzlich wird das mAs-Produkt von 270 mAs auf 120 mAs reduziert – Folge ist eine weitere Minderung der Strahlenexposition um 55,6 %. Es wird ein Bolus von 30 ml Kontrastmittel (400 mg Jod/ ml) intravenös gegeben. Das entspricht einer Joddosis von 12 g. Diese Joddosis liegt unterhalb der von Petrik empfohlenen Jodmenge (107), der ein größeres Volumen mit einer Konzentration von 270mg/ ml appliziert. Bei reduziertem Volumen wird mit der von uns gewählten, höheren Jod-Konzentration von 400 mg/ ml bei

größerer Bolus-Höhe gleichzeitig die Basis des Bolusverlaufs verschmälert. Damit ist die Dichteänderung durch den Kontrastmittelbolus besser definiert und der Signal-Rausch-Abstand wird günstiger (108).

Zusammen mit einer guten Einarbeitung des technischen Personals und einer optimierten Boluszeitplanung ist es möglich, die Messzeit von 50 auf 35 s zu verkürzen. Bei einer Messung pro Sekunde sind entsprechend nur 35 anstelle von 50 Messungen erforderlich. Die Strahlenexposition wird damit um weitere 30% reduziert. Die Untersuchung erfolgt in Höhe der Cella media der Seitenventrikel parallel zur sogenannten „Deutschen Horizontalen“, d.h. einer Ebene, die durch den Orbitaboden und den äußeren Gehörgang definiert ist. Diese Schichtführung wurde gewählt, da sie außerhalb des Bereiches besonders strahlensensibler Organe (Linse) liegt und die Territorien der drei supratentoriellen hirnversorgenden Arterien, ihre Grenzzonen sowie die lentikulosträren und thalamoperforierenden Endstromgebiete erfasst.

Die Strahlenexposition einer CT-Perfusions-Untersuchung berechnet sich folgendermaßen:

Pro Untersuchung wird eine Scanserie von 35 Bildern bei einer Scanfrequenz von 1 Aufnahme pro s aufgenommen. Bei 80 kV und 120 mAs beträgt das Gesamt-Strom-Zeit-Produkt 4200 mAs. Bei einer Scanlänge von 20 mm mit einer Schichtkollimation von 4 x 5 mm bei Datenaufnahme beträgt das Dosislängenprodukt (DLP) 588 mGy x cm bei einem CTDI<sub>w</sub> von 294 mGy. Die effektive Dosis für den Kopf berechnet sich aus dem DLP mit dem unter den „European Guidelines on Quality Criteria“ (<http://www.drs.dk/guidelines/ct/quality/htmlindex.htm> Appendix I Table 2) angegebenen Wichtungsfaktor von 0,0023 mit 1,35 mSv pro Untersuchung.

### 5.1.2. Berechnung der Perfusionsparameter

Aus den Daten einer CT-Perfusions-Untersuchung werden 2 Schichten von 10 mm Dicke berechnet.

In diesen Schichten werden die folgenden Parameter analysiert:

- mittlere Transitzeit (MTT)
- relativer zerebraler Blutfluss (CBF)
- relatives zerebrales Blutvolumen (CBV)
- $T_{\max}$  entsprechend der sog. Restfunktion [d.h. auf die AIF bezogene „Time To Peak“ (TTP)]

Nach dem zentralen Volumentheorem der Indikatorverdünnungstheorie besteht der folgende Zusammenhang zwischen MTT, CBF und CBV:

$$MTT = \frac{CBV}{CBF}$$

Der zur Ermittlung der Perfusionsparameter angewendete Algorithmus basiert auf der Singulärwert-Zerlegung (Singular-Value-Decomposition / SVD). Diese ist eine Methode, mit deren Hilfe sich aus den pixel-basierten Zeit-Intensitätskurven durch Entfaltung (Dekonvolution) mit der arteriellen „Input“-Funktion (AIF) Perfusionsparameterbilder wie CBF, CBV und MTT berechnen lassen(109). Die Entfaltung der Boluszeitkurven auf der Grundlage des SVD-Algorithmus ist eine in der MR-Perfusionsanalyse angewendete Standardmethode (106;110) und auch für die CT-Perfusion einzusetzen.

Im Vergleich zu TTP-basierten Messungen, die erheblich durch extrazerebrale Faktoren beeinflusst werden können, werden so gewebespezifische MTT Werte berechnet (104;111).

Die bei Schlaganfallpatienten in der Regel angegebene TTP wird in der vorliegenden Untersuchung aus zwei Gründen nicht verwendet:

1. Die TTP ist definiert als die Zeitspanne zwischen der Kontrastmittelinjektion und dem Erreichen des Gewebe-Bolus-Maximums. Dies schließt den venösen Zufluss zum Herzen, die Lungenpassage und den arteriellen Weg bis zum Hirn ein. Daher wird die TTP erheblich durch kardiovaskuläre Faktoren beeinflusst. Interindividuell gültige Absolutwerte sind so nicht anzuwenden.
2. Setzt man die TTP dennoch ein, so ist nur eine seitenvergleichende Auswertung möglich. Eine normale Durchblutung einer Hemisphäre ist Voraussetzung für den Seitenvergleich. Bei der zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB ist diese Voraussetzung nicht gegeben. Häufig ist – wenn auch oft inhomogen – das gesamte Hirn von der Zirkulationsstörung betroffen.

Deshalb wird anstelle der in der Diagnostik beim ischämischen Insult genutzten TTP die  $T_{\max}$  berechnet. Die  $T_{\max}$  ist durch den Zeitpunkt des Maximums der sog. Restfunktion bestimmt. Die Restfunktion folgt direkt aus der SVD-Entfaltungsrechnung der Gewebe-Boluskurven mit der AIF. Im Gegensatz zur TTP, deren Bezug der Zeitpunkt der Bolus-Injektion ist, wird bei der  $T_{\max}$  der Einfluss der AIF herausgerechnet. So wird der Einfluss der Herz-Kreislaufleistung minimiert, da im Vergleich zur TTP-Bestimmung bei der  $T_{\max}$  nur noch der Kontrastmittelweg zwischen zerebralen Arterien und Venen – also eine Strecke von wenigen Zentimetern – und nicht der gesamte Weg vom Injektionsort bis zum Hirnparenchym in das Messergebnis einfließt.

In der vorliegenden Untersuchung werden mit Hilfe der eigengefertigten Software STROKETOOL-CT (Version 2.0, H.-J. Wittsack, <http://www.digitalimagesolutions.de>) nach Ermittlung der AIF jeweils die Parameterbilder von MTT, CBF, CBV und  $T_{\max}$  berechnet.

Wichtig für eine zuverlässige Berechnung der Perfusionsparameter ist eine sorgfältige Bestimmung der AIF. Die AIF wird aus dem Bolus-Zeitverlauf innerhalb eines arteriellen Gefäßes ermittelt. Auf den untersuchten Schichten finden sich beidseits mehrere Anschnitte von Ästen der Arteria cerebri media und in der Regel je ein Anschnitt der Arteria cerebri anterior beider Seiten.

Es werden jeweils in 3-6 der am kräftigsten kontrastierten Gefäßanschnitte Messpunkte für die Berechnung der AIF manuell markiert. Die Festlegung der AIF erfolgt durch Mittelung der arteriellen Boluskurven aus den markierten Messpunkten (Abbildung 1).

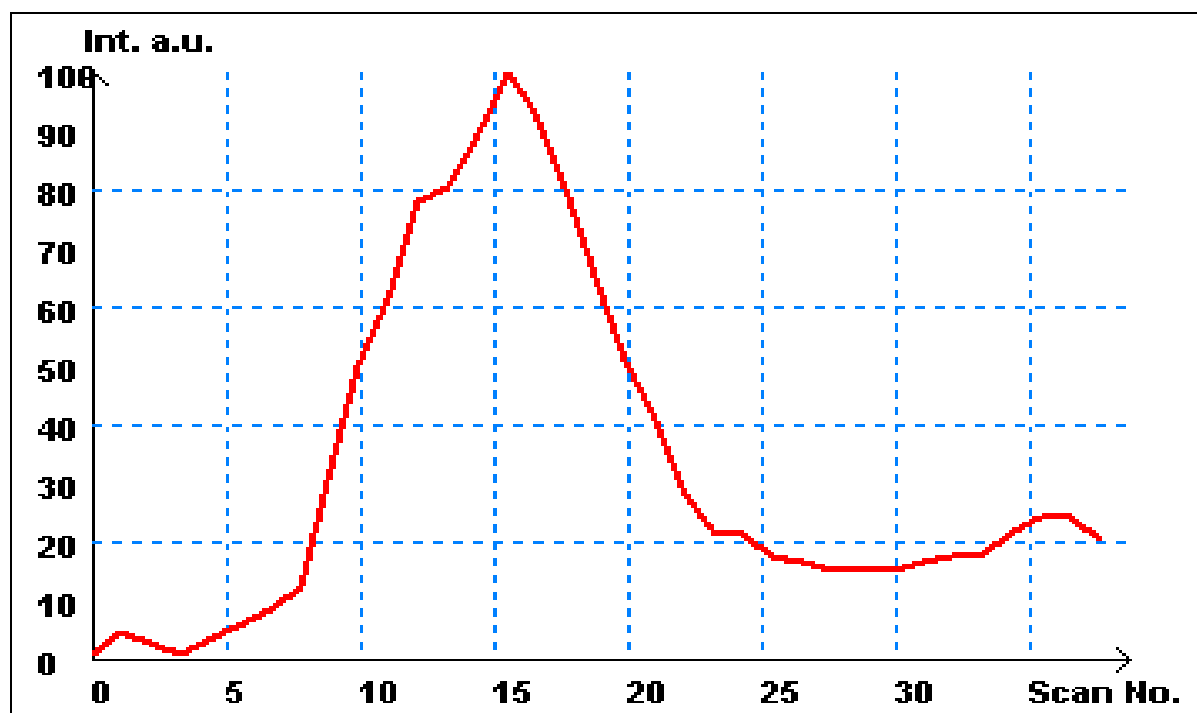


Abbildung 1: Aus mehreren Messungen an verschiedenen Arterienanschnitten gemittelte AIF (arterielle Inputfunktion). Die Grafik zeigt den relativen Anstieg der Dichte in der CT als unkalibrierte Einheit [au] in Abhängigkeit vom Zeitverlauf in Sekunden (bzw. Scan-Nummer bei 1 Scan/ s).

Eine versehentliche, die AIF-verfälschende Markierung einer zerebralen Vene kann durch anatomische Kenntnis und durch unmittelbare Beurteilung der graphischen Darstellung des Bolus-Zeitverlaufes (Venen haben ein späteres Bolus-Maximum als Arterien) vermieden werden.

In einem weiteren Schritt erfolgt die Darstellung des Bolus-Zeitverlaufes im Parenchym durch Festlegung eines Messareals in 1-3 Parenchymregionen. Bolusform (Anstiegssteilheit, Breite der Basis) und Boluslage (innerhalb des Messzeitraumes und im Vergleich zum arteriellen Bolus) erlauben eine Beurteilung der technischen Qualität der Untersuchung (Abbildung 2).

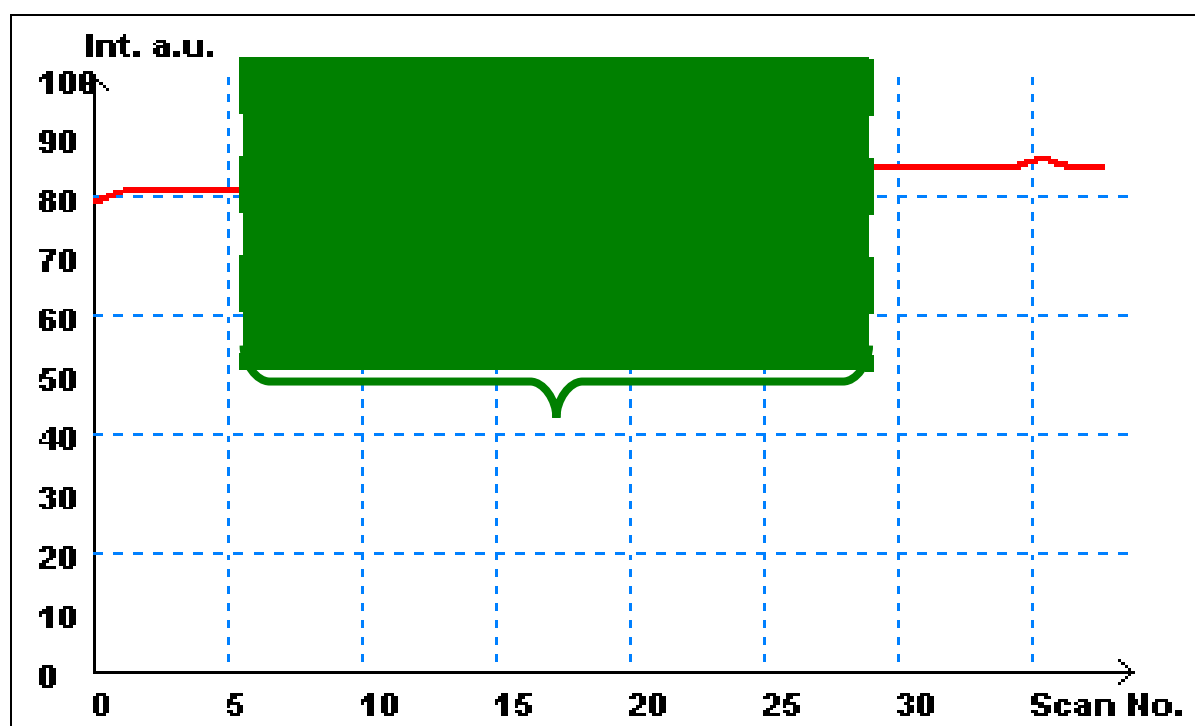


Abbildung 2: Bolusdichteverlauf im Parenchym in Abhängigkeit von der Zeit [s] bzw. der Bild-Nummer [bei 1 Bild/s]. Innerhalb des gesamten Intervalls ist der für die Berechnung der Perfusionsparameter relevante Abschnitt markiert

Die vollständige Erfassung des Bolus innerhalb des Messzeitraumes ist eine wesentliche Voraussetzung für eine zuverlässige Berechnung der Perfusionsparameter. Die Darstellung des parenchymalen Bolus-Zeit-Verlaufes erlaubt es, die Berechnung der Perfusionsparameter auf den relevanten Zeitabschnitt der Kontrastmittelpassage zu beschränken, so dass Messzeitpunkte mit Bewegungsartefakten außerhalb dieses Zeitraumes von der Berechnung ausgeschlossen werden können. Außerdem kann so auch ein Einfluss des

systemisch nach der ersten Passage rezirkulierenden Kontrastmittelbolus ausgeschlossen werden.

Die Berechnung der den Parameter-Bildern zugrunde liegenden DICOM-Daten von MTT,  $T_{\max}$ , CBF und CBV erfolgt im Weiteren automatisiert.

### **5.1.3. Computergestützte Aufbereitung der Daten**

Die Auswertung der DICOM-Daten der Parameterbilder (MTT,  $T_{\max}$ , CBF und CBV) von CT-Perfusions-Untersuchungen erfolgt automatisiert mit Hilfe des Computerprogramms Angiotux CT 2D (ECCET 2006/ Beck A., Aurich V.) (112). In Kooperation mit dem Institut für medizinische Informatik wurde dieses computergestützte Verfahren zur Analyse der CTP-Daten entwickelt. Es erfasst sowohl territoriale Inhomogenitäten der Durchblutung als auch globale Phänomene.

Bei der aktuellen Programmversion werden die DICOM-DATEN der MTT-,  $T_{\max}$ -, CBF- und CBV-Parameterbilder dem ECCET-Programm in einem Ordner zur Verfügung gestellt. Im Programm können die beiden errechneten Schichten dargestellt werden und der Untersucher wählt die zu analysierende Schicht. Das Programm kann mit einem automatischen Bildanalysealgorithmus die Konturen des Querschnittsbildes der gewählten Schicht und die Längs- und Querachse des Schädelovals ermitteln.

Da die Auswertung sämtlicher, den Farbwerten zu Grunde liegender Zahlenwerte bei einer 2-dimensionalen Matrix unübersichtlich wird, wurden die zweidimensionalen Perfusionsparameterbilder auf ein Band entlang des Hirnkortex reduziert (Abbildung 3). Alle Territorien der supratentoriellen Gefäße sind auf diese Weise repräsentiert. Nabavi beschreibt, dass es keinen signifikanten Unterschied im Verlauf der

Perfusionsparameter zwischen weißer und grauer Substanz gibt (113), so dass die Beschränkung auf die Analyse der grauen Substanz gerechtfertigt ist. Ausserdem wird auf diese Weise eine die Messung verfälschende Erfassung von Anteilen des Ventrikelsystems ausgeschlossen.

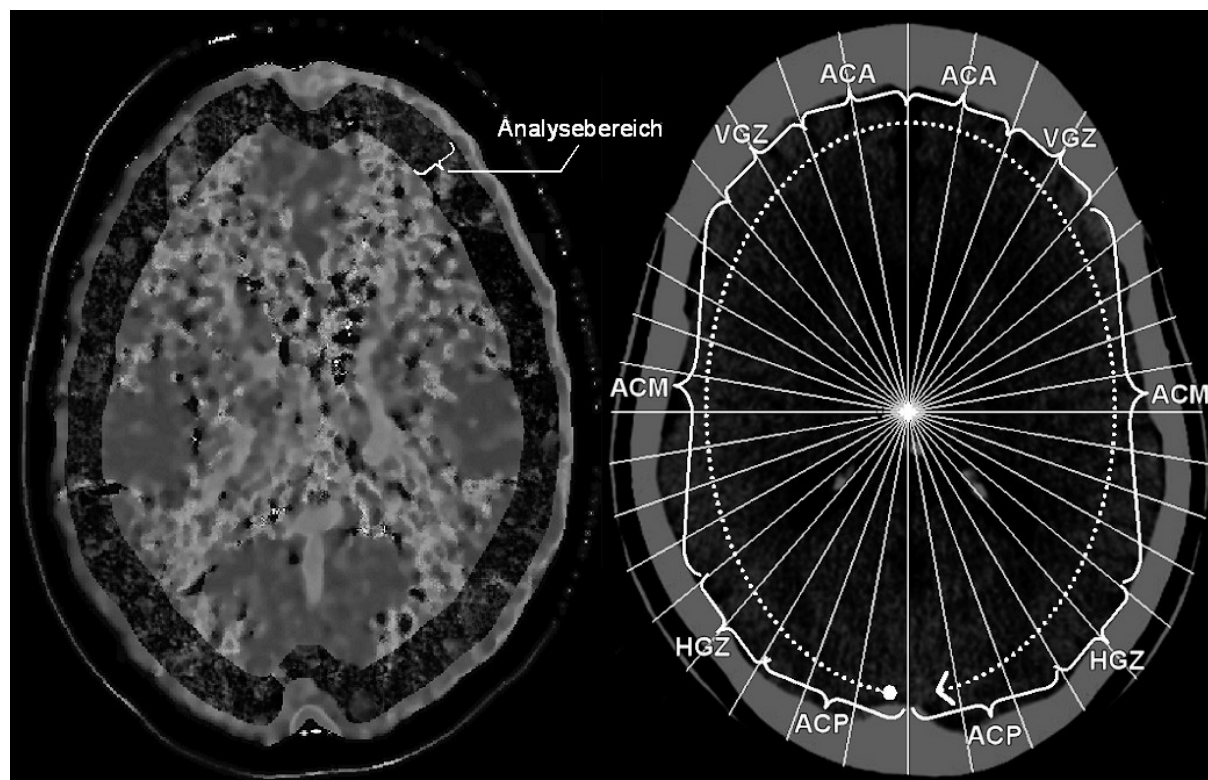


Abbildung 3: Das linke Bild zeigt die Einzeichnung des zu analysierenden Bereiches. Rechts sind die Gefäßterritorien (ACA = A. cerebri anterior, ACM = A. cerebri media, ACP = A. cerebri posterior, VGZ = vordere Grenzzone, HGZ = hintere Grenzzone) zugeordnet. Die Auslesung erfolgt im Uhrzeigersinn beginnend rechts okzipital (punktierte Linie)

Mit einem Sicherheitsabstand von ca. 2 mm zur Innenkontur der Schädelkalotte (um nicht die äußeren Liquorräume zu erfassen) wird automatisch ein Band von 1 cm Breite entlang des Kortex markiert. Der Sinus sagittalis superior und der rostrale Anteil der Falx cerebri werden automatisch umfahren. Das markierte Band wird beginnend rechts okzipital (entsprechend radiologischer Seitenfestlegung) im Uhrzeigersinn ausgelesen. Eine manuelle Korrektur ist möglich. Alle 2 Grad wird der berechnete Perfusionsparameter-Wert über einen Sektor von 10 Grad gemittelt. Die

Mittelung über 10 Grad kupt Ausreißer und vermindert Rauscheffekte. Als Ergebnis werden 180 kortikale Messwerte des jeweiligen Perfusionsparameters ausgegeben. Pro Hemisphäre ergeben sich 90 Messwerte, die der Abfolge der Auslesung entsprechend den Territorien der hirnersorgenden Gefäße zugeordnet werden können (Abbildung 3).

Okzipital beginnend sind die ersten 30° dem Territorium der A. cerebri posterior, die folgenden 20° der hinteren Grenzzone zugeordnet. Es folgen weiter rostral die dem Territorium der A. cerebri media zuzuordnenden 90°. Der vorderen Grenzzone entspricht ebenso wie dem Territorium der A. cerebri anterior ein Segment von jeweils 20°.

Die berechneten Werte werden in Form eines sogenannten „Winkelplot“ gegen die Messwertposition (Auslesewinkel auf der Abszisse) graphisch dargestellt. Der Auslesewinkel ist wie oben beschrieben der anatomische Position des berechneten Wertes zugeordnet.

Es werden 2 Graphiken automatisch erstellt: 1. Darstellung aller Perfusionsparameter einer Untersuchung in einer Graphik (Abbildung 4) und 2. Darstellung des Hemisphären-Mittelwertes aller 4 Parameter im zeitlichen Verlauf (Abbildung 5). Hierdurch ergibt sich eine übersichtliche Darstellung der Hirnperfusion mit guter örtlicher Auflösung globaler und regionaler Perfusionsveränderungen. Für die Verlaufsbeurteilung werden die Daten der rechten und der linken Hemisphäre getrennt betrachtet.

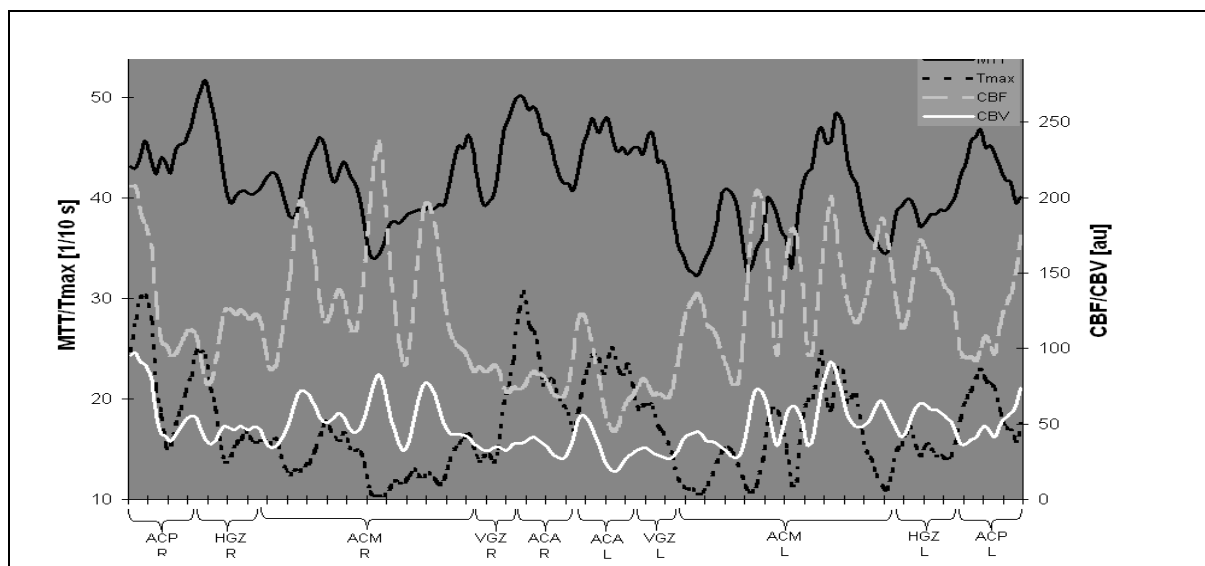


Abbildung 4: Darstellung aller Perfusionsparameter einer Untersuchung (MTT: schwarz, CBF: grau-gestrichelt, CBV: weiß-fett und  $T_{\max}$ : schwarz-gestrichelt). Die X-Achse stellt die anatomische Lokalisation im Uhrzeigersinn ausgehend vom Territorium der Arteria cerebri posterior rechts (ACPR) dar. Es folgen hintere Grenzzone (HGZR), das Territorium der Arteria cerebri media (ACMR), vordere Grenzzone (VGZR) und das Territorium der Arteria cerebri anterior (ACAR). Linke Hemisphäre spiegelbildlich beginnend mit A. cerebri anterior (ACAL) [au = arbitrary unit = unbenannte Einheit]

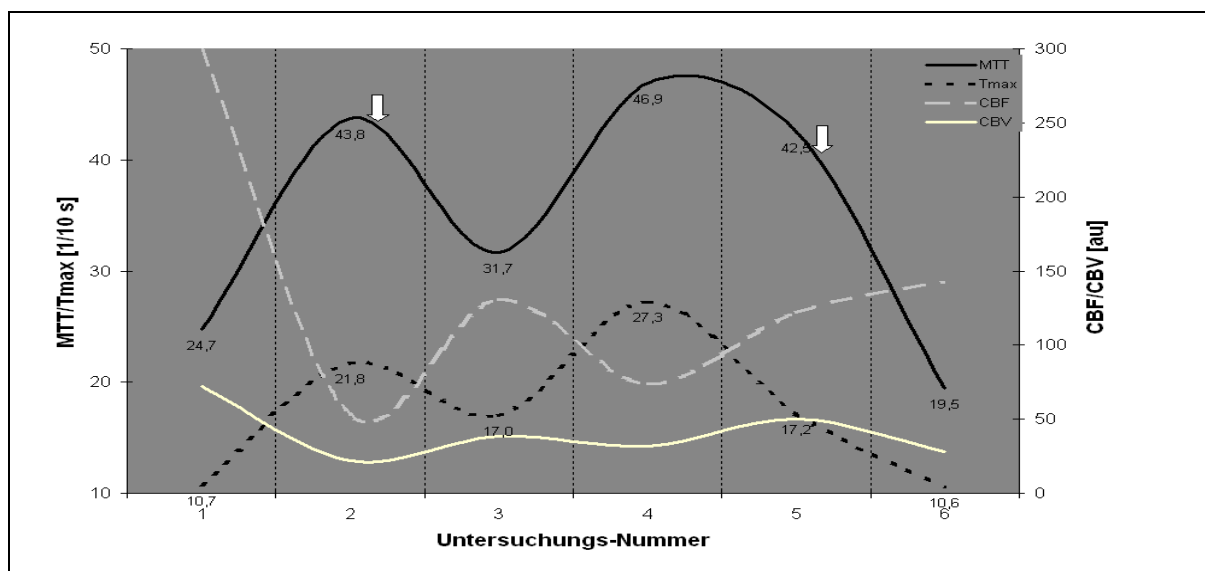


Abbildung 5: Darstellung des Hemisphären-Mittelwertes aller 4 Parameter im zeitlichen Verlauf. Zu den Untersuchungszeitpunkten 2, 4 und 5 bestand die klinische Symptomatik eines zerebralen Vasospasmus. Nach endovaskulärer Spasmolyse (weiße Pfeile) ist eine Verkürzung der MTT-erkennbar. Gut zeigt sich die gegenläufige Entwicklung von MTT (schwarze Linie) und CBF (graue gestrichelte Linie). Das CBV nimmt anfangs gering ab und der Verlauf ähnelt dem des CBF. Die  $T_{\max}$  zeigt einen dem der MTT vergleichbaren Verlauf. [au = arbitrary unit = unbenannte Einheit]

Für die statistische Auswertung werden die Daten in Form einer Excel-Datei ausgegeben.

#### **5.1.4. Statistische Auswertung**

Die weitere Analyse der Daten erfolgt mit der Software SPSS (SPSS15.0 für Windows Version 15.0.1. / 22. Nov 2006). Die Auswertung wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit auf die absolut quantifizierbaren Parameter MTT und  $T_{\max}$  beschränkt. Die Excel-Daten werden mit einem Parameter zur Seitendefinition versehen. Die ersten 90 Werte erhalten den Parameter „0“ für die rechte Seite. Die Werte 91 bis 180 werden mit dem Wert „1“ für die linke Hemisphäre gekennzeichnet. Es erfolgt eine graphische Darstellung als Box-and-Whisker Plot (114) (Abbildung 6). Die Länge der einzelnen Boxen (Interquartilbereich) ist ein Maß für die Streuung. Sie ist durch die beiden Viertel (Quartile) der Datenwerte definiert, die den Median (horizontaler Querbalken) der Messwerte einer Hemisphäre umgeben. Der Median ist insbesondere bei der großen Grundgesamtheit dem Mittelwert sehr nahe, ist aber robuster als dieser gegenüber einzelnen Extremwerten.

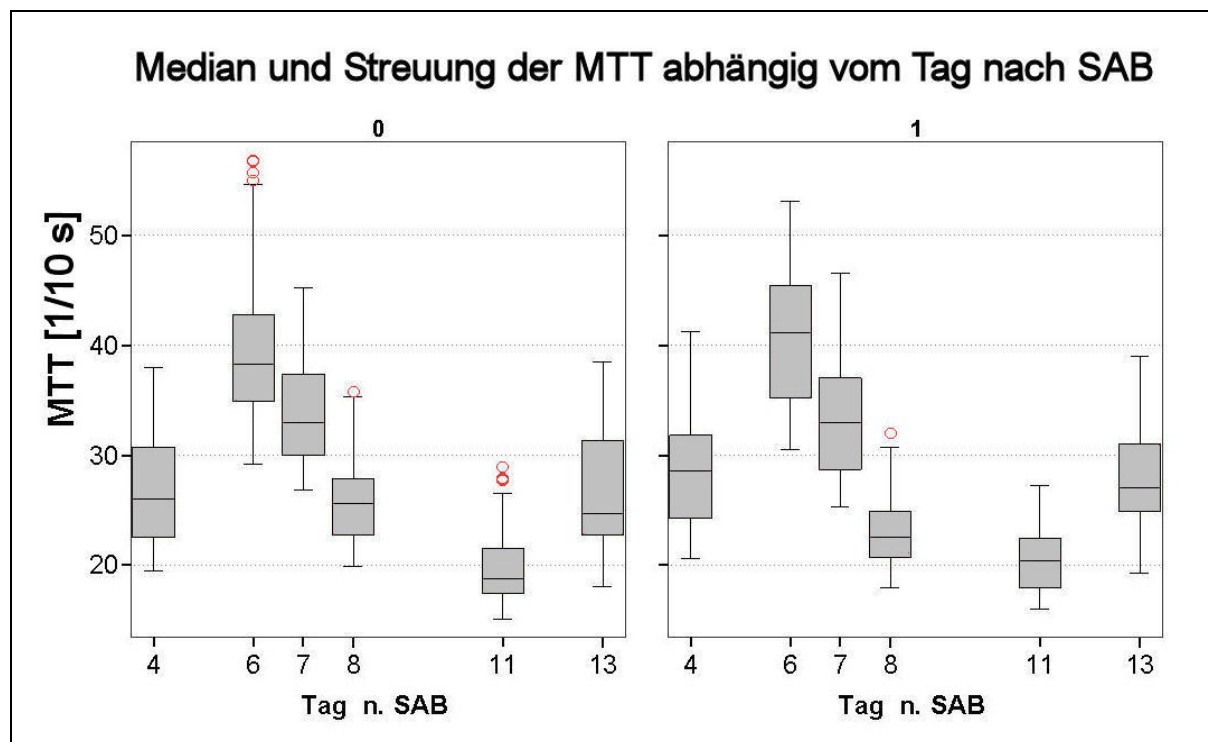


Abbildung 6: Verteilung der MTT-Werte für die rechte (0) und die linke (1) Hemisphäre im Verlauf nach SAB. Darstellung als Boxplot in Abhängigkeit vom Tag nach dem initialen SAB-Ereignis

Bei dem beispielhaft in der Abbildung 6 dargestellten Verlauf wurde die erste Untersuchung am Tag 4 nach SAB angefertigt. Es zeigt sich von Tag 4 auf Tag 6 beidseits ein Anstieg des MTT-Median. Dieser Anstieg ist links (1) deutlicher als rechts (0). Darüber hinaus zeigen die Streubalken eine breitere Streuung der Messwerte innerhalb der ersten Tage nach SAB an. Im Verlauf ist bis zum Tag 11 nach SAB eine Abnahme des MTT-Median erkennbar, der von einer Verminderung der Messwertstreuung begleitet ist.

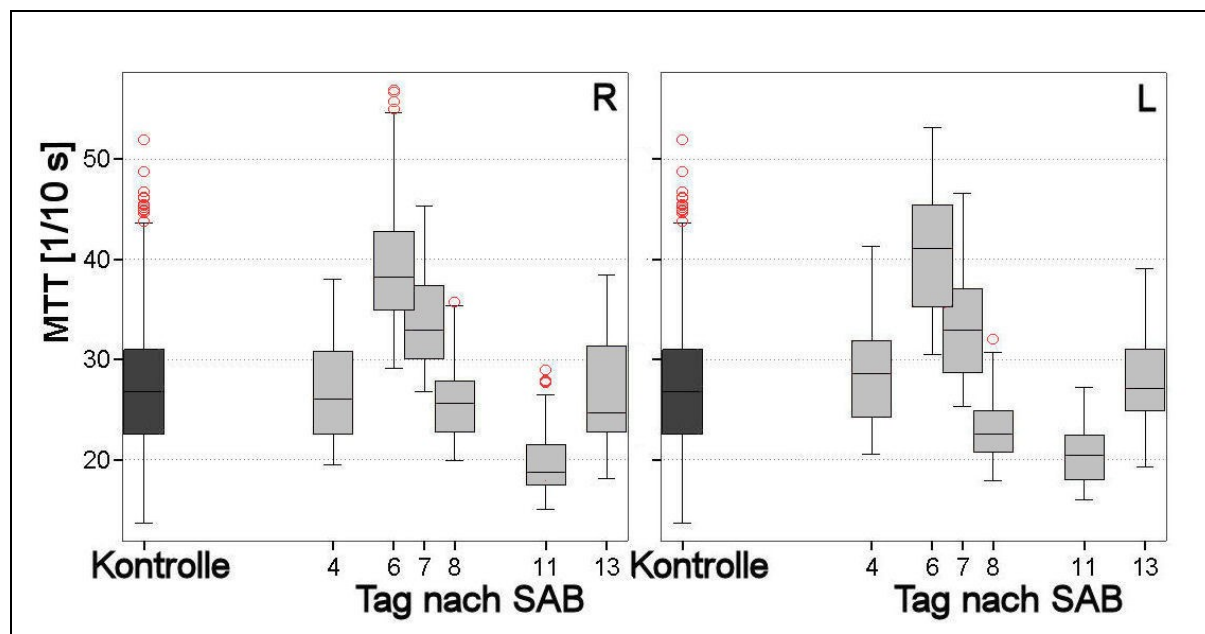


Abbildung 7: MTT nach SAB: Gleiche Daten wie in Abbildung 6 im Vergleich mit dem erwarteten Normal-Bereich (Kontrolle). Ausgehend von einem normalen Median und Streubereich am 4. Tag zeigt sich am 6. und 7. Tag eine sich deutlich vom Normalwert abhebende MTT für beide Hemisphären. Nach Einleitung einer triple-H-Therapie kommt es am 8. Tag zu einer deutlichen Verkürzung der MTT. Tag 11 zeigt sogar eine MTT, die deutlich unterhalb des Normalbereiches liegt. Dies deuten wir als Effekt der triple-H-Therapie, die in der Folge dann auch zurückgenommen wurde. Tag 13 zeigt einen normalen MTT-Wert für beide Hemisphären.

Die einzelnen Werte werden mit Normalwerten verglichen (Abbildung 7). An Tag 11 ist die MTT sogar gegenüber den Normalwerten verkürzt. An Tag 13 normalisiert sich die MTT.

Das Computerprogramm analysiert alle Perfusionsparameter; die weiteren Betrachtungen werden jedoch auf MTT und  $T_{\max}$  beschränkt, da eigene Vorarbeiten den größeren Wert dieser Parameter im Vergleich zu den Fluss- und Volumenangaben gezeigt haben (115). Außerdem sind nur die Zeitangaben zu MTT und  $T_{\max}$  kalibriert und mit Absolutwerten vergleichbar.

Angaben zu Absolutwerten von CBF und CBV würden eine Kalibrierung der Patientenmessung erfordern. Eine übliche Methode zur Kalibrierung ist die Umrechnung der CBF-Parameterwerte auf einen angenommenen Normalwert von 22

ml/min/100ml Hirnparenchym im frontalen Marklager. Diese Kalibrierungsmethode setzt normale CBF-Werte im frontalen Marklager einer Seite voraus. Diese Voraussetzung ist aber bei einer globalen Zirkulationsstörung nicht vorhanden. Eine andere theoretisch denkbare Kalibrierungsmethode wäre die Messung eines CT-Perfusionsphantoms mit bekannten Flusswerten. Derzeit ist ein solches Phantom nicht verfügbar. Es ist Gegenstand begleitender Forschungsprojekte, ein solches CT-Perfusionsphantom zu entwickeln und zu testen. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen werden mangels einer geeigneten Kalibrierungsmethode daher CBF und CBV in unkalibrierten Einheiten (arbitrary unit [au]) angegeben.

Der statistische Nachweis von Unterschieden zwischen der Untersuchung eines Patienten und dem Normalwert erfolgt mit dem Mann-Whitney U-Test (nicht parametrischer Test für 2 unabhängige Stichproben).

Für die klinische Anwendung kann es erforderlich sein, die Messlatte höher zu legen. So wurden in einer zweiten Analyse nur die Perfusionsergebnisse als pathologisch gewertet, bei denen die mittlere MTT um mehr als 2 Standardabweichungen von dem Normalwert nach oben abweicht.

Der Nachweis von Änderungen der MTT bei einem SAB-Patienten vor und nach Therapie erfolgt mit der Widerlegung der Nullhypothese im Wilcoxon-Test (nicht parametrischer Test für 2 verbundene Stichproben).

## **6. Untersuchungen von Patientendaten**

Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsklinik Düsseldorf zur Anwendung der CT-Perfusion und Auswertung der Daten bei Patienten nach SAB vor. Außerdem liegt für die Studie:

„Einsatz der Perfusions-CT beim „Screening“ und der Indikationsstellung zur invasiven/interventionellen Therapie des zerebralen Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung. Analyse des prädiktiven Wertes der CT-Perfusions-Parameter für die Entwicklung eines klinisch relevanten zerebralen Vasospasmus.“

vom Bundesamt für Strahlenschutz die Genehmigung mit der Nummer Z5 – 22462/2 – 2007-017 des zur Anwendung von Röntgenstrahlen am Menschen in der medizinischen Forschung vor. Es handelt sich um eine unizentrische, einarmige Studie.

Der Patient bzw. seine Angehörigen werden über den Inhalt und das Ziel der Untersuchung aufgeklärt und willigen in die Untersuchung ein.

Es erfolgt die Analyse des Kollektivs aller in die Studie eingeschlossenen Patienten und eine Untergruppenanalyse von endovaskulär behandelten Patienten.

### **6.1. Patientencharakteristik**

Die Datenakquisition erfolgte über einen Zeitraum von 18 Monaten (März 2006 bis September 2007). In der ersten Hälfte dieses Zeitraumes wurden nur Patienten mit SAB Fisher Grad 3 oder 4 im Rahmen einer Einzelfallindikationsstellung untersucht. Seit Januar 2007 erfolgte die Untersuchung im Rahmen der oben erwähnten Studie zur Anwendung der CT-Perfusion nach SAB:

### Ein- und Ausschlusskriterien (Gesamtkollektiv):

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer spontanen SAB Fisher Grad 1-4.

Ausschlusskriterien:

- Patienten vor Vollendung des 18. Lebensjahres
- Schwangere
- Patienten mit einer traumatischen SAB
- Patienten mit vorbestehenden Hirnperfusionsstörungen (alte, territoriale Infarkte, flußrelevante Gefäßstenosen)
- Patienten mit technisch unzureichender Untersuchung

|                                                |                  |
|------------------------------------------------|------------------|
| Gesamtzahl der Patienten                       | 103              |
| Altersmedian                                   | 53,7 Jahre       |
| Gesamtzahl der Untersuchungen                  | 412              |
| Mittlere Anzahl der Untersuchungen pro Patient | 3,8 (Median 3,5) |
| Geschlechterverteilung m:w                     | 45 : 58          |

### Untergruppe von Patienten mit einer endovaskulären Behandlung einer Zirkulationsstörung:

Eine Untergruppe von 21 Patienten wurde während des 18-Monatszeitraumes endovaskulär behandelt. In allen Fällen wurde die Indikation zur endovaskulären Behandlung eines therapierefraktären zerebralen Vasospasmus nach SAB auf der Grundlage einer Kombination aus klinischer Symptomatik, TCD- und DSA-Befund gestellt. Das Flussdiagramm (Abbildung 8) zeigt die Indikationsstellung zur Durchführung einer endovaskulären Behandlung zerebraler Zirkulationsstörungen.

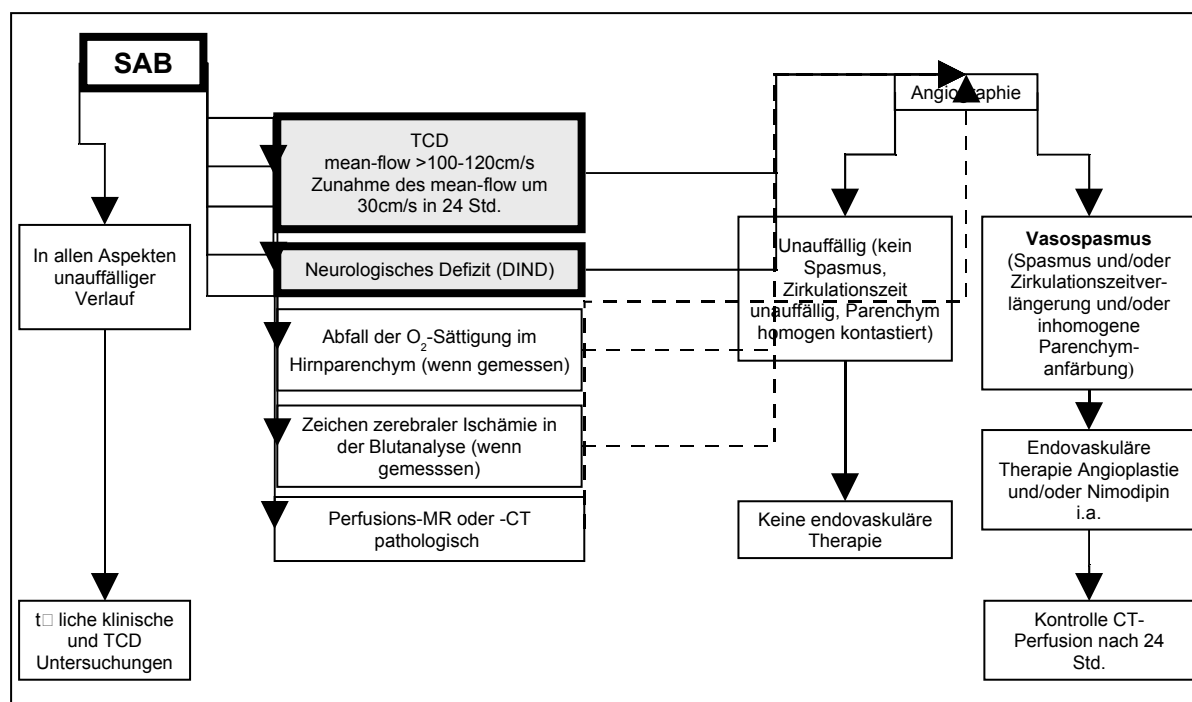


Abbildung 8: Flussschema zur Indikationsstellung einer endovaskulären Therapie bei Zirkulationsstörungen nach SAB. Im Rahmen der vorliegenden Studie hatte die CT-Perfusion als zu validierendes Verfahren eine im Vergleich zur klinischen Symptomatik, TCD und DSA eine untergeordnete Bedeutung für die Indikationsstellung zur endovaskulären Behandlung (unterbrochene Linie). Mikrodialyseverfahren und Blutanalysen kamen nicht zum Einsatz.

Bei der Behandlung werden 2 Boli à 0,8 mg Nimodipin im Abstand von 5 Minuten jeweils langsam über 1 Minute (Lösung in 10 ml NaCl) in die ACI der betroffenen Seite injiziert. Patienten, bei denen eine zusätzliche Angioplastie erfolgte, wurden von der Untergruppenanalyse ausgeschlossen.

Bei 21 Patienten wurden 33 Behandlungseinheiten durchgeführt. Eine Patientin verstarb einige Stunden nach der endovaskulären Behandlung, so dass die Datensätze von 20 Patienten ausgewertet werden konnten.

Pro Patient erfolgten zwischen einer und vier Behandlungen zu verschiedenen Zeitpunkten. 18 Behandlungen waren einseitig und in 14 Therapiesitzungen erfolgte eine beidseitige Behandlung. Damit wurden insgesamt 32 Therapiesitzungen durchgeführt und dabei 46 Hemisphären durch lokale intraarterielle Nimodipin-Injektion behandelt. Bei den 18 einseitig behandelten Patienten erlaubt die Analyse

der Ergebnisse der kontralateralen Hemisphäre eine Abschätzung des systemischen Nimodipin-Effektes, da davon auszugehen ist, dass aus der behandelten Hemisphäre Nimodipin venös abfließt und systemisch rezirkuliert.

Die CT-Perfusionsdaten vor und 24 Stunden nach intraarterieller Therapie wurden ausgewertet.

#### Ermittlung von Normalwerten der zerebralen Perfusion:

Aus Strahlenschutzgründen sind CT-Perfusions-Daten gesunder Probanden nicht verfügbar. Es wurden daher aus vorhandenen CTP-Untersuchungen, bei Patienten die keine SAB hatten, retrospektiv 15 Patienten mit einseitiger Pathologie ausgewählt. Das ausgewählte Kollektiv setzt sich folgendermassen zusammen:

|                                     |                     |
|-------------------------------------|---------------------|
| Gefäß-Verschluss wegen Aneurysmas   | (N = 4)             |
| Behandeltes inzidentelles Aneurysma | (N = 5)             |
| Infarkt                             | (N = 3)             |
| Chronisch subdurales Hämatom        | (N = 2)             |
| <u>Kontusion</u>                    | <u>(N = 1)</u>      |
| Gesamtzahl:                         | N = 15              |
| Messungen pro Hemisphäre            | 90                  |
| Gesamtzahl der Messwerte            | 1350                |
| Altersmedian                        | 49 Jahre (MW: 52,6) |
| Geschlecht                          | 5m/10w              |

Die nicht betroffene Hemisphäre dieser Patienten ist die Grundlage für die Berechnung von Kontrollwerten. Daten der pathologischen Hemisphäre wurden durch Spiegelung der Daten der jeweils gesunden Hemisphäre ersetzt. Damit wurden 15 vollständige, normalisierte Datensätze erzeugt.

Es wurde dann zu jeder anatomischen Position der Median aus den 15 Datensätzen bestimmt. Der resultierende Median-Datensatz ist ein virtueller Normaldatensatz, dessen Grundlage die Daten der jeweils gesunden Hemisphäre von 15 Patienten sind.

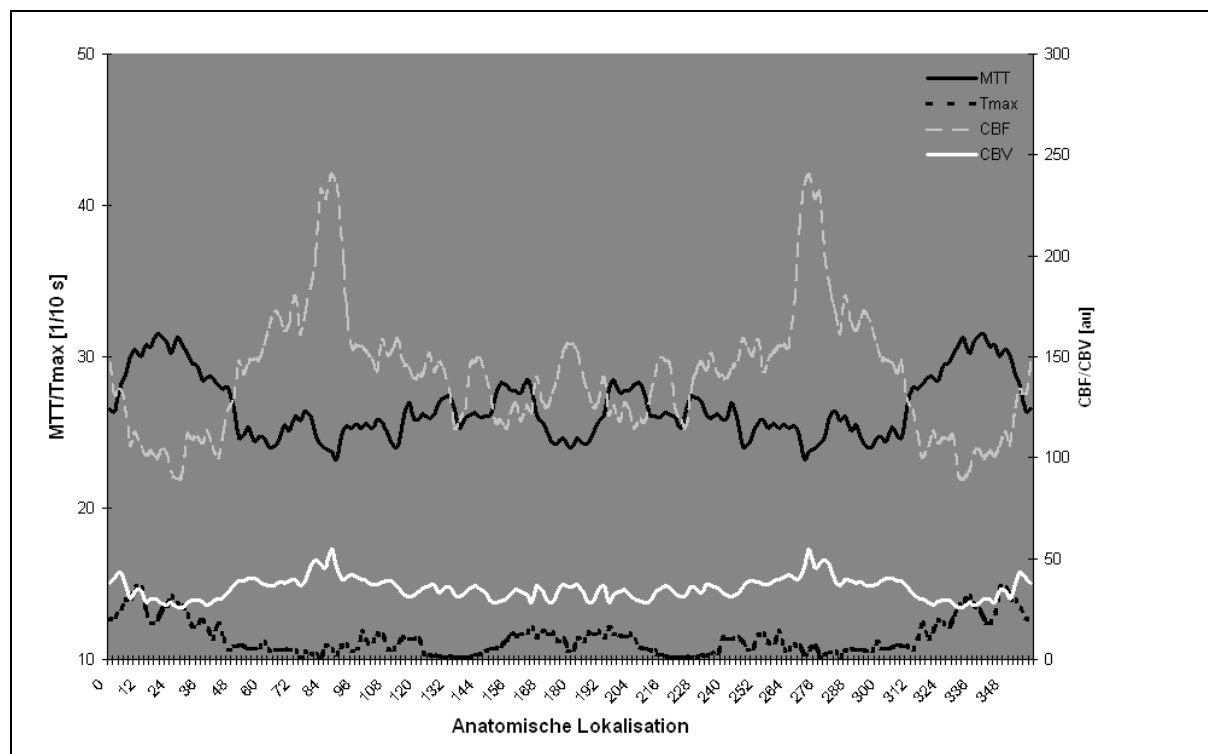


Abbildung 9: Perfusionsparameter des virtuellen Normaldatensatzes bezogen auf die anatomische Lokalisation (Die X-Achse ist in Winkelgrade eingeteilt, die ausgehend von rechts okzipital im Uhrzeigersinn ansteigen). Die Symmetrie des Datensatzes ergibt sich aus der Spiegelung der jeweils gesunden Hemisphäre. Der Gipfel des CBF jeweils im Mediaterritorium (bei 90° und 270°) entspricht Artefakten durch erfasste Äste der A. cerebri media.

Abbildung 9 zeigt die Perfusionsparameter des erzeugten Normaldatensatzes graphisch dargestellt gegen die Position auf der Schädelzirkumferenz.

Abbildung 10 zeigt die statistische Verteilung der virtuellen Normal-Daten als Box-and-Whisker Plot (siehe oben).

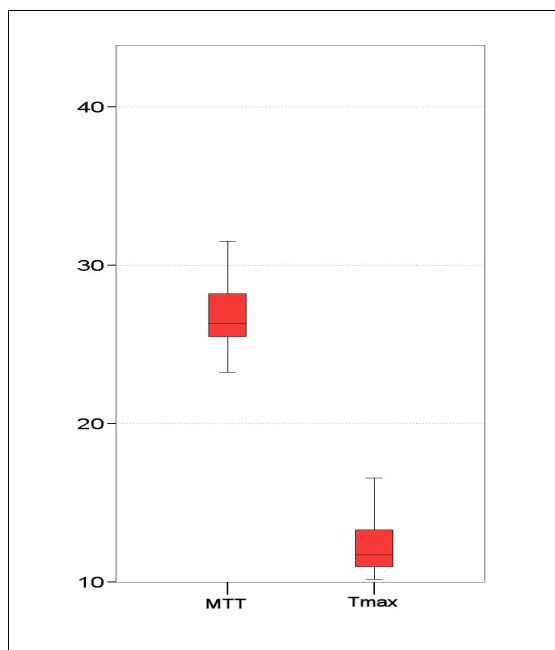


Abbildung 10: Durchschnittswerte für Median und Streuung der Perfusionsparameter des virtuellen Normaldatensatzes (auf der Grundlage von Daten aus 15 Einzeluntersuchungen).

MTT und  $T_{\max}$  sind Zeitangaben (gemessen in 1/10 s) und damit als Absolutwerte verwendbar. Der Median der MTT beträgt 2,7 s, der Median der  $T_{\max}$  beträgt 1,1 s.

Die MTT zeigt einen Median von 2,7 s. Die  $T_{\max}$  ist bei einem Median von 1,1 s unterhalb 1 s gekappt. Der verwendete Algorithmus lässt Berechnungen einer  $T_{\max}$ , unterhalb einer Sekunde nicht zu. Das zeitlich grobe Raster mit einem Messabstand von 1 s wird jenseits der ersten Sekunde durch Interpolation enger.

Die Streuung der Messwerte ist zum Teil artefaktbedingt durch Rauschen oder durch Gefäßanschnitte, zum Teil bestehen natürliche regionale Perfusionsunterschiede. So zeigen das Territorium der A. cerebri posterior ebenso wie die Grenzzonen regelhaft eine größere MTT als die übrigen Gefäßterritorien. Der Vergleich zwischen den untersuchten Patienten ergibt, dass Patienten mit kontralateralen Infarkten (9, 12, 15) auch auf der nicht betroffenen Hemisphäre etwas schlechtere Perfusionswerte zeigen als Patienten ohne Infarkt (Abbildung 11). Das Alter der Kontrollgruppe (Median 49 Jahre/ Mittelwert 52,6 Jahre) repräsentiert die betroffenen SAB-Patienten gut. Insgesamt sind die Ergebnisse sehr robust gegenüber einzelnen abweichenden Werten.

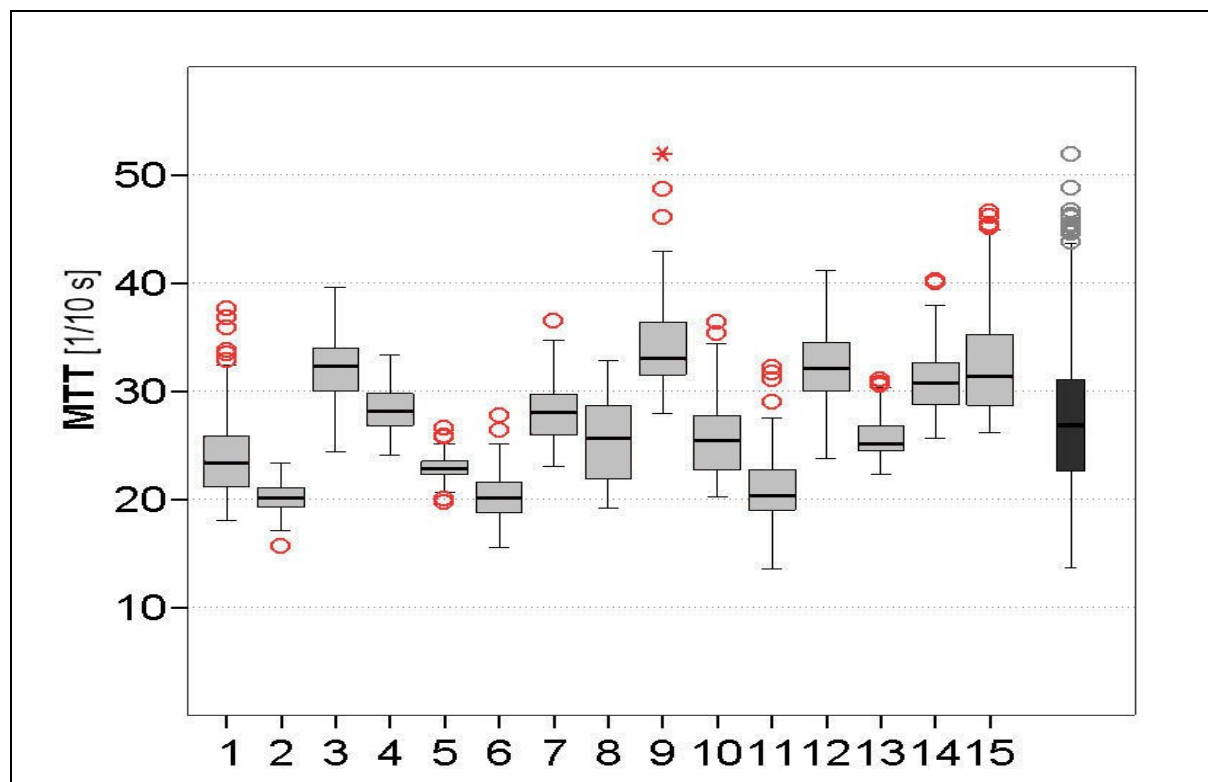


Abbildung 11: Darstellung der Streuung der Messwerte der „gesunden“ Hemisphäre von 15 Patienten, die Grundlage für die Berechnung eines Normaldatensatzes ist. Die Nummern auf der X-Achse kennzeichnen die einzelnen Mitglieder der Kontrollgruppe. Die zugehörigen Boxplots stellen die MTT der gesunden Hemisphäre mit Median und Streuung dar. Die dunkelgraue schmalere Box ganz rechts stellt den aus diesen Daten gewonnenen virtuellen Normaldatensatz dar, dessen Werte Vergleichsbasis für die folgenden Auswertungen von CTP-Untersuchungen sind.

Für die Bewertung der Streuung der Messwerte einer Untersuchung eines einzelnen Patienten ist die durchschnittliche Streuung bei den einzelnen Messungen der Mitglieder der Kontrollgruppe relevant. Die Abbildung 11 gibt einen Überblick über die individuellen Messwerte und die Streuung der MTT bei den 15 Mitgliedern der Kontrollgruppe.

Aus den Ergebnissen der explorativen Statistik ergibt sich als mittleres Streuungsmaß für die Kontrollgruppe eine Standardabweichung von 0,21 s.

## **6.2. Datenaufnahme und Auswertung**

### **6.2.1 Untersuchungsprotokoll**

CT-Perfusions-Untersuchungen werden bei allen eingeschlossenen Patienten mit einer SAB innerhalb des ersten Tages nach Behandlung der Blutungsquelle (d.h. in der Regel innerhalb des 1. oder 2. Tages nach SAB) durchgeführt. Der früheste Zeitpunkt zur Durchführung einer CT-Perfusionsuntersuchung sollte nicht vor 6 Stunden nach Ausleitung einer Vollnarkose liegen. Hintergrund hierfür sind Berichte, nach denen es zu Veränderungen der zerebralen Zirkulation unter Narkose kommt(116;117). Diese Publikationen decken sich mit eigenen Erfahrungen von Einzelfällen, bei denen die CTP innerhalb der ersten Stunden nach Vollnarkose veränderte Hirnperfusionsparameter zeigte. Diese waren unter der Perspektive eines im Weiteren unauffälligen Verlaufes bei diesen Patienten kaum anders als durch die Anästhesie zu erklären. Eine wissenschaftliche Betrachtung dieses Phänomens ist nicht Bestandteil der aktuellen Studie und muss in einer eigenen Untersuchung bearbeitet werden.

Am 3. oder 4. Tag nach dem Blutungsereignis erhalten alle Patienten eine zweite CT-Perfusionsuntersuchung. Ist diese unauffällig und bleibt ein klinisch beurteilbarer Patient klinisch weiterhin unauffällig, so erfolgt keine weitere Untersuchung. Am 5.-7. Tag erfolgt eine angiographische Kontrolle des lokalen Befundes. War die 2. CTP-Untersuchung auffällig, erfolgt eine weitere Untersuchung am 9.-11. Tag nach der Blutung. Darüber hinausgehende zusätzliche Untersuchungen erfolgen immer bei klinischem oder dopplersonographischem Verdacht auf einen Vasospasmus sowie 24 Stunden nach einer Intervention zur Behandlung eines Vasospasmus (Abbildung 12).

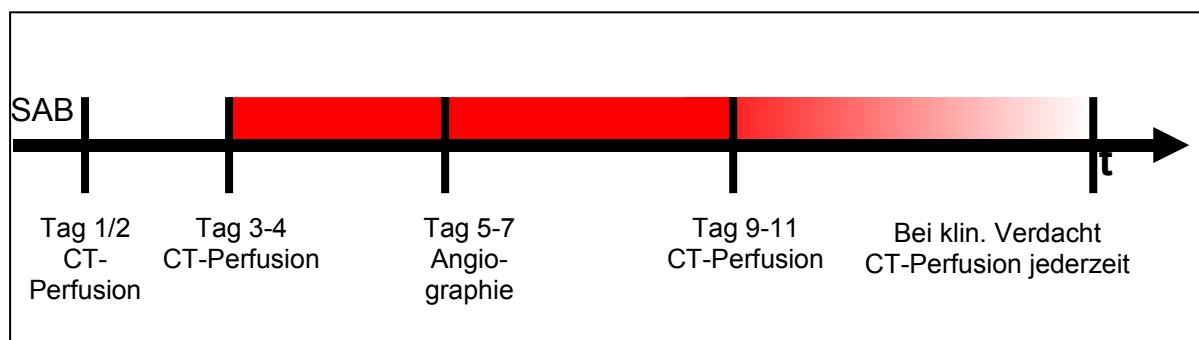


Abbildung 12: Schema für CTP-Untersuchungen bei Patienten nach SAB. Der dunkle Bereich auf der Zeitachse markiert den Zeitraum der höchsten Auftretswahrscheinlichkeit zerebraler Zirkulationsstörungen.

### 6.2.2. Klinische Erfassung einer Zirkulationsstörung

Grundlage der klinischen Beurteilung sind die täglich zum Teil mehrfach dokumentierten Angaben zu GCS, Vigilanz, Sprache, Motorik, klinisch-neurologischen und neuropsychologischen Faktoren (Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen).

Als ergänzende Kontrolle und Sicherheit für die Beurteilung komatöser Patienten wurden zusätzlich die Ergebnisse der TCD-Messungen ausgewertet.

Alle Angaben wurden in 4 Schweregruppen kategorisiert: asymptomatisch, geringe, mittelgradige und starke Symptomatik. Die Schweregruppen wurden mit 0 (keine Symptome) bis 4 Punkte (schwere Symptomatik) bewertet. Tabelle 1 stellt das Bewertungsschema zur kombinierten Erfassung der klinisch neurologischen Symptomatik und der TCD-Veränderungen dar.

Aus der Summe der Punkte aller zum gleichen Zeitpunkt ermittelten Faktoren ergibt sich der Spasmus-Punktwert (SPW). Er wird jeweils zeitnah ( $\pm 1-10$  Stunden, im Mittel 3 Stunden) zu den Zeitpunkten der CTP erhoben. Der SPW ist ein Maß für klinische Veränderungen, aber kein Maß des klinischen Zustands wie z.B. der GCS.

Ein Anstieg des SPW im Verlauf ergibt sich entweder durch ein sekundäres neurologisches Defizit, eine Erhöhung der Dopplerflussgeschwindigkeit oder beides. Die Verwendung dieser Kombination von Ergebnissen einer klinischen Untersuchung

| Bewertung |                 | 0 Punkt                        | 1 Punkt                     | 2 Punkte                      | 3 Punkte      |
|-----------|-----------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|
| DIND      | Kopfschmerz     | kein                           | kaum/ gering                | intermittierend/<br>wechselnd | stark/ massiv |
|           | Vigilanz        | wach, befolgt<br>Auforderungen | wach/ müde                  | schläfrig                     | Koma          |
|           | Verbale Antwort | geordnet                       | ungeordnet                  | Laute                         | keine         |
|           | Orientierung    | 4-fach                         | 2-3-fach                    | 1-fach                        | nicht         |
|           | Motorik         | kein Defizit                   | gezielt, diskrete<br>Parese | deutliche Parese              | Plegie        |
|           | GCS             | 15                             | 9-14                        | 5-8                           | 3-4           |
|           | Schmerzreaktion | nicht getestet                 | gezielt                     | ungezielt                     | keine         |
|           | Sonstiges       | nicht getestet                 | gering                      | mittel                        | ausgeprägt    |
| TCD       | Doppler ACI L   | <70 cm/s                       | 70-100 cm/s                 | 100-120 cm/s                  | >120 cm/s     |
|           | Doppler ACI R   |                                |                             |                               |               |
|           | Doppler ACM L   |                                |                             |                               |               |
|           | Doppler ACM R   |                                |                             |                               |               |
|           | Doppler ACA L   |                                |                             |                               |               |
|           | Doppler ACA R   |                                |                             |                               |               |
|           | Doppler ACP L   |                                |                             |                               |               |
|           | Doppler ACP R   |                                |                             |                               |               |
|           | Doppler AB      |                                |                             |                               |               |

Tabelle 1: Ermittlung des Spasmus-Punktwertes (SPW). Ausgehend von der klinischen Praxis zur Erfassung von Vasospasmen werden in den einzelnen Kategorien Punkte vergeben. Keine Angabe oder die Angabe „unauffällig“ wird jeweils mit 0 Punkten bewertet. 1 bis 3 Punkte kategorisieren den Schweregrad der bewerteten Symptomatik. Die Summe aller Punkte der klinischen Bewertung zu einem Zeitpunkt ergibt den SPW. Die Bedeutung des SPW liegt in der Beurteilung seiner relativen Änderung im Verlauf. Der absolute Wert hat als Einzelwert keine Bedeutung.

und von Ergebnissen des TCD ist aus der täglichen Praxis abgeleitet, bei der eine Verschlechterung der klinischen neurologischen Symptomatik (DIND) oder zunehmende Flussgeschwindigkeiten im TCD als Zeichen des Vasospasmus gedeutet werden. Der TCD alleine hat bei der Erfassung eines zerebralen Vasospasmus nur einen prädiktiven Wert von 60%. Einzelne Autoren berichten sogar von geringeren Werten. Auch in der Kombination mit der Angiographie werden nur 67 % erreicht(24). Die Erfassung neuropsychologischer Veränderungen ist mit den

klinisch eingesetzten Bewertungsskalen wie oben beschrieben problematisch. Die Kombination mehrerer Aspekte, die auch in der klinischen Routine als Marker verwendet werden, erhöht die Sensitivität für die Erfassung einer zerebralen Zirkulationsstörung.

### 6.2.3. Auswertung

Die Ergebnisse der CTP wurden folgendermaßen ausgewertet:

1. Vergleich der MTT nach SAB mit dem Normalwert
2. Vergleich der MTT und der  $T_{\max}$  vor und nach Spasmolyse
3. Untersuchung des Grades an Übereinstimmungen im Verlauf von SPW und MTT

Für die Bewertung des Grades an Übereinstimmung zwischen SPW und MTT gelten folgende Kriterien (Tabelle 2):

|                                   | Rechte Hemisphäre<br>(ja = 1 / nein = 0) | Linke Hemisphäre<br>(ja = 1 / nein = 0) |
|-----------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Übereinstimmung der Maxima        |                                          |                                         |
| Übereinstimmung Änderungsrichtung |                                          |                                         |
| Übereinstimmung Gesamtverlauf     |                                          |                                         |
| Gesamtsumme beider Hemisphären    |                                          |                                         |

Tabelle 2: Visuelle Bewertung des Bezuges zwischen SPW und MTT getrennt für beide Hemisphären. Stimmen zwischen der MTT und dem SPW die Maxima und die Richtung der Änderung überein, wird jeweils ein Punkt vergeben. Besteht dieser Zusammenhang im gesamten zeitlichen Verlauf, so gibt es einen weiteren Punkt. Bei einer guten Übereinstimmung des Verlaufs von MTT und SPW werden so maximal 6 Punkte erreicht. Eine fehlende Übereinstimmung entspricht 0 Punkten.

4. Vergleich der im Verlauf höchsten MTT mit dem GCS des Patienten bei Verlegung von der Intensivstation.

## **6.3. Ergebnisse**

### **6.3.1. Ergebnisse nach SAB (Gesamtkollektiv)**

Von den 412 Untersuchungen waren 14 (3,4%) aufgrund technischer Mängel zunächst nicht auswertbar. 13 Untersuchungen konnten wiederholt werden.

Gründe für die Wiederholung von Untersuchungen waren:

Bewegungsartefakte während der Boluspassage

Unvollständige Erfassung des Bolus

Technische Defekte/ Fehlbedienung der Kontrastmittelpumpe

Bei einem Patienten konnte eine wegen starker Bewegungsartefakte nicht auswertbare Untersuchung nicht wiederholt werden. Er wurde von der Studie ausgeschlossen. 2 weitere Patienten wurden wegen vorbestehender, ausgeprägter Perfusionsveränderungen in der Folge ausgedehnter alter ischämischer Läsionen ausgeschlossen. Bei diesen 3 Patienten waren 5 Untersuchungen der insgesamt 412 Untersuchungen durchgeführt worden.

Grundlage der folgenden Auswertung sind also 407 Untersuchungen (412-5) bei 100 Patienten.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich in Einzelfällen bis zum 37. Tag nach SAB. Innerhalb der ersten 7 Tage nach SAB wurde bei 94/100 (94 %) der in die Studie aufgenommenen Patienten mindestens eine CTP durchgeführt. Bei den übrigen 6 Patienten war der Abstand zwischen dem initialen Blutungsereignis und der stationären Aufnahme länger als 7 Tage, so dass keine frühe CTP-Untersuchung durchgeführt werden konnte.

Vergleicht man die individuellen Untersuchungen der Patienten nach SAB mit dem Normaldatensatz, so ergibt eine Analyse nach dem Mann-Whitney U-Test eine

statistisch signifikante ( $p = 0,05$ ) Erhöhung der MTT in mindestens einer Untersuchung bei 85/94 Patienten (90,4 %), die innerhalb der ersten 7 Tagen nach SAB eine CTP erhalten hatten. Eine Abweichung des Median der MTT um mehr als zwei Standardabweichungen vom Normalwert findet sich innerhalb der ersten 7 Tage nach SAB immerhin noch bei 78/94 Patienten (83 %).

Im gleichen Beobachtungszeitraum besteht eine Vergrößerung der Streuung der Messwerte. Eine Vergrößerung der Standardabweichung der Messwerte einer Hemisphäre auf mehr als den doppelten Wert der Kontrollgruppe findet sich in 77/94 Patienten (82 %). Die Vergrößerung des Streubereiches ist Ausdruck einer Inhomogenität der zerebralen Perfusion. Umschriebene Bezirke mit Zirkulationsstörungen liegen unmittelbar neben Arealen normaler Perfusion. Dieses Ergebnis ist gut mit dem typischen Bild in der Folge schwerer Vasospasmen vereinbar. Ischämische Läsionen sind häufig fleckförmig und unregelmäßig verteilt.

### **6.3.2. Ergebnisse vor und nach endovaskulärer Spasmolyse**

Es wurden die CT-Perfusionsdaten von 20 Patienten vor und nach endovaskulärer Behandlung einer Zirkulationsstörung analysiert. Zielwert war die MTT, sekundär wurde auch die  $T_{\max}$  berücksichtigt.

Anhand der Änderung der MTT ergaben sich drei Gruppen: Abnahme der MTT, keine Änderung der MTT, Zunahme der MTT. Die statistische Auswertung der Änderungen erfolgt mit einem t-Test für unverbundene Stichproben getrennt für beide Hemisphären (SPSS 15.0 für Windows Version 15.0.1 22.Nov 2006).

In 7 Fällen zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen beiden Hemisphären in der Veränderung der MTT vor und nach Therapie.

Bei den 46 lokal behandelten Hemisphären zeigte sich in 13 Fällen eine Zunahme der MTT. Ohne Änderung waren 5, und 28 Hemisphären zeigten eine statistisch signifikante Abnahme der MTT (Tabelle 3, lokale Therapie, grau unterlegte Spalte) im Vergleich zum Zustand vor endovaskulärer Therapie. Bei den 18 nicht direkt behandelten Hemisphären zeigte sich in 5 Fällen eine Zunahme, keine Änderung in 4 und eine Abnahme der MTT in 9 Fällen (Tabelle 3, systemische Wirkung).

Damit kam es, betrachtet man die lokal und die durch systemische Rezirkulation behandelten Fälle gemeinsam (Tabelle 3, Gesamtergebnis), bei 37/64 behandelten Hemisphären zu einer Abnahme und in 18/64 Fällen zu einer Zunahme der MTT, bei denen allerdings in 7 Fällen eine deutliche Abnahme der  $T_{\max}$  feststellbar war.

|          | lokale Therapie |       |          | systemische Wirkung |       |          |
|----------|-----------------|-------|----------|---------------------|-------|----------|
| MTT      | rechts          | links | $\Sigma$ | rechts              | links | $\Sigma$ |
| ↑        | 8               | 5     | 13       | 2                   | 3     | 5        |
| =        | 3               | 2     | 5        | 2                   | 2     | 4        |
| ↓        | 12              | 16    | 28       | 5                   | 4     | 9        |
| $\Sigma$ | 23              | 23    | 46       | 9                   | 9     | 18       |

Gesamtergebnis

| MTT      | $\Sigma$ (lok+syst) | $T_{\max}$ ↓ |
|----------|---------------------|--------------|
| ↑        | 18                  | 7            |
| =        | 9                   | 4            |
| ↓        | 37                  |              |
| $\Sigma$ | 64                  |              |

Tabelle 3: Änderung der MTT nach intraarterieller Nimodipin-Therapie bezogen auf die behandelten Hemisphären. Es zeigt sich bei rein qualitativer Betrachtung bei 28/46 lokal behandelten Hemisphären und bei 9/18 systemisch behandelten Hemisphären eine Senkung der MTT.

Bei den 9 Fällen ohne Änderung der MTT zeigte sich in 4 Fällen eine Abnahme der  $T_{\max}$ .

Als erfolglos wird die Therapie gewertet, wenn die MTT konstant blieb oder angestiegen ist, ohne dass gleichzeitig zumindest die  $T_{\max}$  gesenkt werden konnte. Damit war die Therapie in 16/64 Hemisphären erfolglos.

Der Unterschied zwischen lokal therapierter und kontralateraler Hemisphäre ist bei rein qualitativer Betrachtung nur gering. Bei 28/46 der lokal therapierten Hemisphären kam es zu einer Abnahme der MTT im Vergleich zu 9/18 der systemisch mitbehandelten Hemisphären.

Betrachtet man nicht behandelte Hemisphären, sondern einzelne Patienten, ergibt sich ein ähnliches Bild (Tabelle 4). Von den in 32 Sitzungen behandelten 20 Patienten zeigte sich in 20 Sitzungen ein- oder beidseits eine Verkürzung der MTT.

In 9 Fällen kam es zu einer ein- bzw. beidseitigen Verschlechterung mit Verlängerung der MTT. 3 Behandlungen zeigten keine oder eine uneinheitliche Wirkung. Damit konnte eine Verbesserung der MTT in 63 % aller behandelten Patienten nachgewiesen werden. 9 % sind ohne Änderung. 28 % zeigen eine Verlängerung der MTT, wobei jedoch bei mehr als einem Drittel eine gleichzeitige Verkürzung der  $T_{\max}$  nachweisbar war.

Die quantitative Untersuchung der mittleren Änderung der MTT zeigt in der behandelten Hemisphäre der erfolgreich therapierten Patienten eine mittlere Abnahme der MTT von 1,1 s. Die systemische Wirkung führt zu einer Abnahme der MTT von 0,5 s in der nicht behandelten Hemisphäre. Bei den Therapieversagern (d.h. unveränderte oder sogar zunehmende MTT) fand sich in der behandelten Hemisphäre eine mittlere Zunahme der MTT von 0,4 s und in der systemisch behandelten Hemisphäre von 0,3 s.

| Pat. | R | L | bds. | Tmax |
|------|---|---|------|------|
| A    | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| B    | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| C    | ↑ | ↑ | ↑    |      |
| D    | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| D1   | ↑ | ↑ | ↑    |      |
| D2   | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| E    | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| F1   | ↑ | ↑ | ↑    |      |
| F2   | ↓ | = | ↓    |      |
| G1   | ↑ | ↑ | ↑    | ↓    |
| G2   | ↑ | ↑ | ↑    | ↓    |
| G3   | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| G4   | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| H1   | ↓ | ↑ | 0    |      |
| H2   | = | ↓ | ↓    |      |
| H3   | ↑ | ↑ | ↑    |      |
| H4   | = | ↑ | ↑    | ↓    |
| I1   | ↓ | = | ↓    |      |
| I2   | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| J1   | ↓ | = | ↓    |      |
| J2   | = | = | 0    |      |
| K1   | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| K2   | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| L    | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| M1   | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| M1   | ↑ | ↑ | ↑    |      |
| N    | ↑ | ↑ | ↑    | ↓    |
| O    | = | = | 0    |      |
| P    | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| Q    | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| R    | ↓ | ↓ | ↓    |      |
| S    | ↓ | ↓ | ↓    |      |

|          |   |    |
|----------|---|----|
| $\Sigma$ | ↓ | 20 |
|          | ↑ | 9  |
|          | 0 | 3  |

Tabelle 4: Einfluss der Spasmolyse auf die MTT:  
Abnahme: ↓, Zunahme: ↑, ohne Änderung oder uneinheitliches Ergebnis: 0.

Innerhalb der alphabetisch kodierten Patienten sind die einzelnen Therapiesitzung bei einem Patienten durchnummeriert, d.h. D1 bedeutet 1. Therapie bei Patient D, entsprechend D2 2. Therapie bei Patient D)

Im der Summe fanden sich von 32 Behandlungen in 3 Fällen keine Änderung, bei 20 Behandlungen eine Senkung der MTT und bei 9 Behandlungen eine Verlängerung der MTT.

### 6.3.3. Ergebnisse der CTP im Vergleich zum klinischen Verlauf

Um einen Vergleich zwischen dem SPW - dem klinischen Indikator einer Zirkulationsstörung - und dem Verlauf der MTT durchzuführen, sind mindestens 2

CTP-Untersuchungen erforderlich. Bei 91/100 der ausgewerteten Patienten war dies der Fall.

Der Bezug zwischen SPW und Verlauf der MTT war bei 35/91 (39 %) Patienten gut bis sehr gut. Bei 19/91 (21 %) der Patienten war der Bezug mäßig, bei 24/91 (26 %) war nur ein geringer Bezug und bei 13/91 (14 %) war keinerlei Bezug zwischen MTT und klinischem Symptomen nachweisbar.

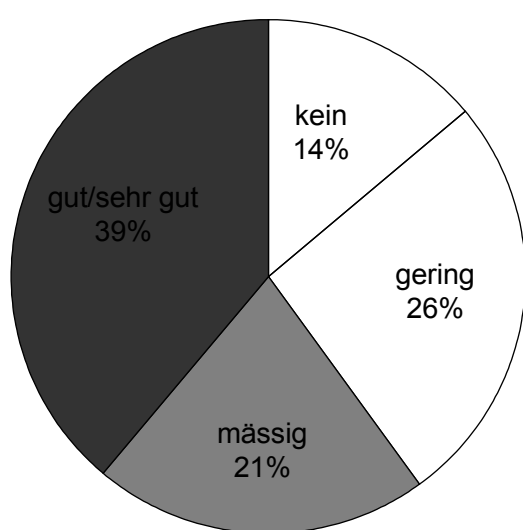
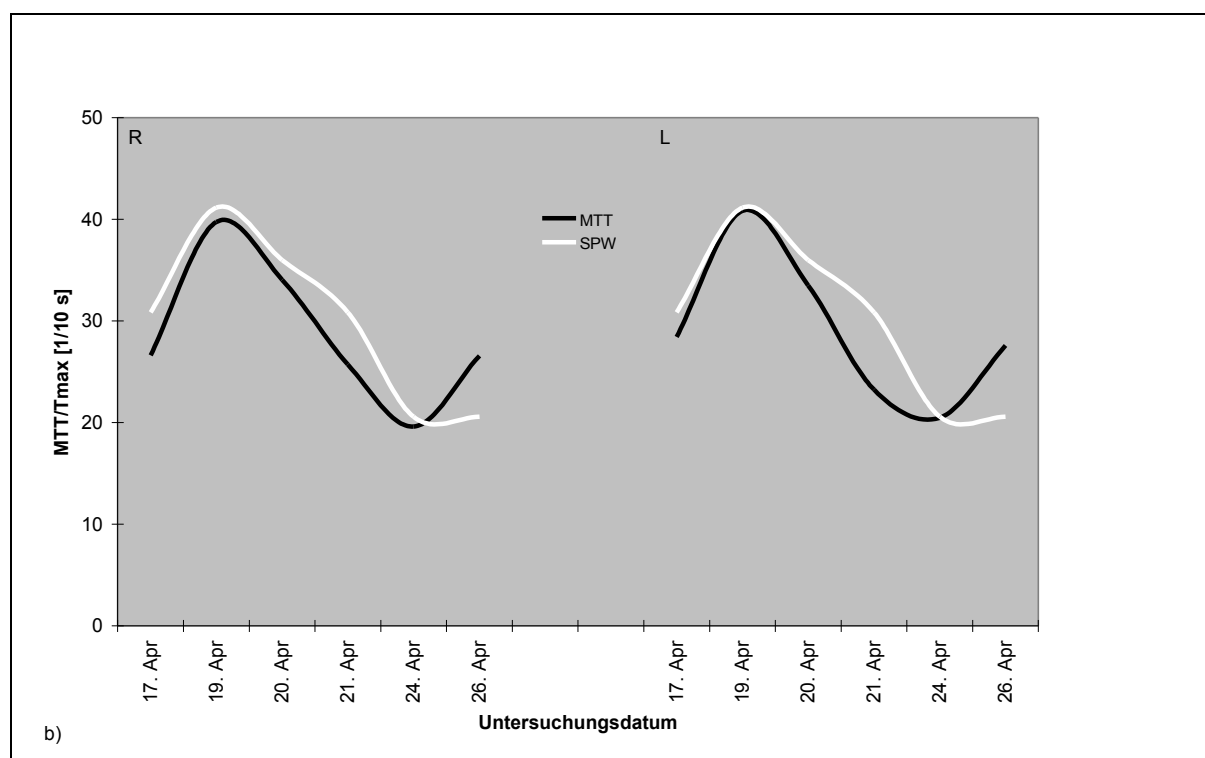
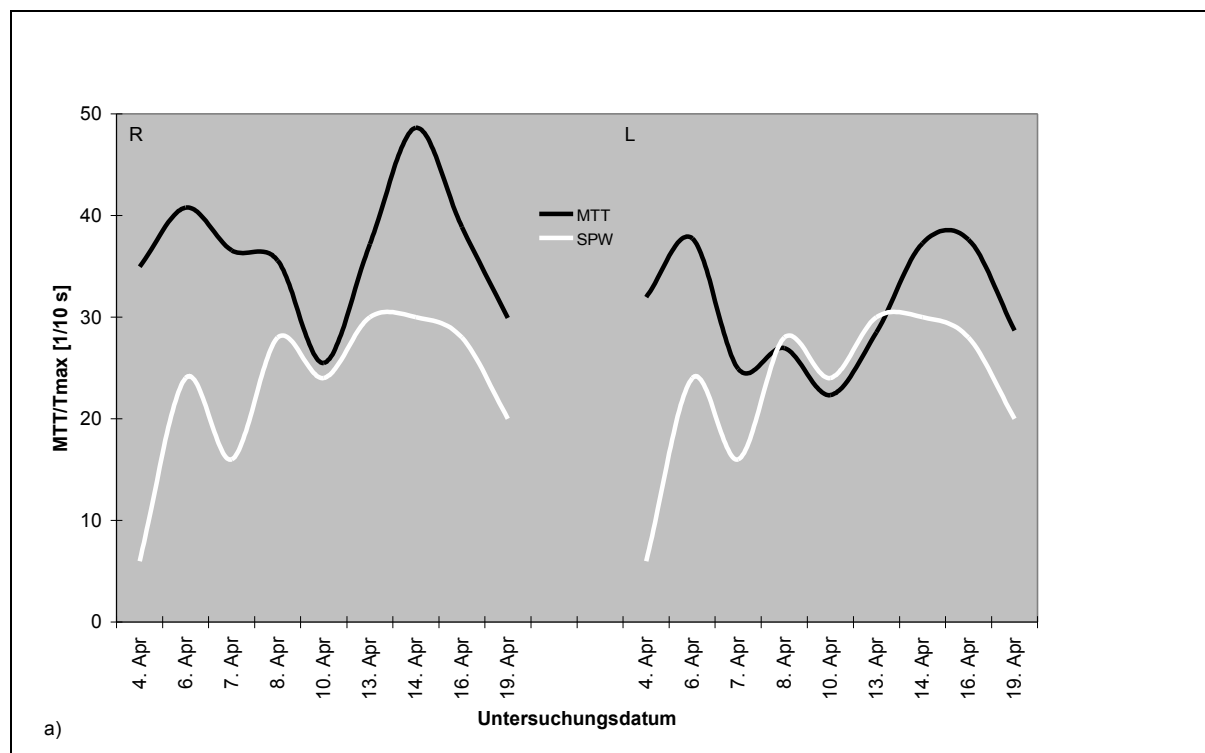


Abbildung 13: Übereinstimmung zwischen SPW-Verlauf und MTT-Verlauf: Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Ergebnisse aus Tabelle 2 mit 1 - 2 Punkten als „gering“, 3 - 4 Punkten als mäßig und 5 - 6 als gut bis sehr gut gewertet. In 60% fand sich eine mässige bis sehr gute Übereinstimmung zwischen SPW und MTT.

Beispiele für einen Bezug zwischen MTT und SPW im Verlauf sind in den Abbildungen 14 a-c gezeigt. Bei den dargestellten Verläufen handelt es sich um CT-Perfusionsuntersuchungen von Patienten, die wegen rezidivierender klinischer



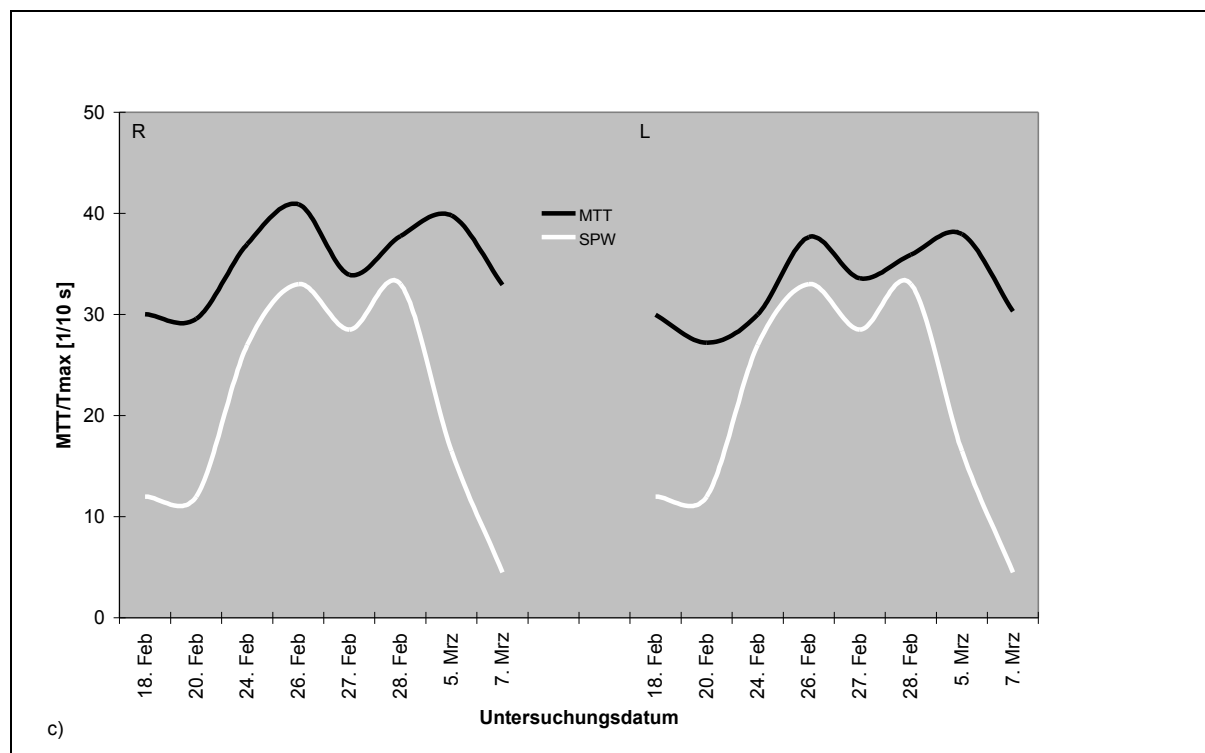


Abbildung 14 a-c: Die dargestellten drei Beispiele (a-c) zeigen den Verlauf von MTT und SPW im Verlauf. Wenngleich die Kurven nicht absolut parallel verlaufen, so sind doch charakteristische Elemente einer Kurve immer auch in der anderen zu erkennen. Der klinische Zustand ist naturgemäß nicht getrennt für beide Hemisphären zu ermitteln, so dass die in den MTT-Verlauf eingeblendete Kurve des SPW-Verlaufs für beide Hemisphären identisch ist.

Auffälligkeiten besonders engmaschig untersucht worden sind. Die Bewertung des Bezuges zwischen SPW und MTT wird dadurch erschwert, dass Änderungen von SPW und MTT zwar häufig gleichgerichtet, aber nicht exakt synchron sind. Dies zeigt sich zum Beispiel in Abbildung 14 c: Der zweite Anstieg von MTT und SPW im Verlauf (zwischen 28. Feb. und 15. Mrz.) erfolgt mit geringem zeitlichen Versatz und der Gipfel der MTT ist breitbasiger als der des SPW. Bei dem in Abbildung 14 a dargestellten Fall ist der Anstieg der MTT deutlich spitzgipfelig als der korrespondierende Anstieg des SPW.

Trotz der visuell deutlichen Beziehung zwischen MTT und SPW ergab eine mathematische Korrelationsanalyse keine sinnvollen Ergebnisse.

Die  $T_{\max}$  verhält sich weitgehend ähnlich wie die MTT. Allerdings zeigte die  $T_{\max}$  keine lineare Charakteristik: Geringen relativen Veränderungen ohne Nachweis von Infarkten steht ein sprunghafter Anstieg der  $T_{\max}$  bei manifestem Infarkt gegenüber.

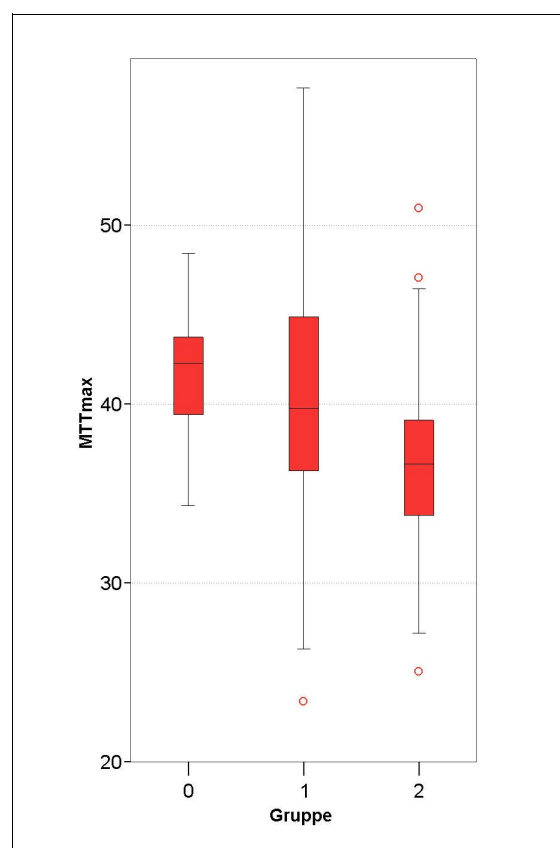
#### 6.3.4. Frühes klinisches Ergebniss im Vergleich mit der maximalen MTT

Um die Frage zu klären, inwieweit ein hoher Wert der MTT einen Einfluss auf das frühe klinische Ergebnis hat, wurde der GCS bei Entlassung von der Intensivstation in 3 Gruppen eingeteilt: GCS 0-6, GCS 7-14 und GCS 15. Tabelle 5 zeigt die Gruppen-Statistik zur Verteilung der maximal erreichten MTT:

| GCS        | 0-6    | 7-14   | 15     |
|------------|--------|--------|--------|
| Mittelwert | 4,17 s | 3,97 s | 3,69 s |
| Median     | 4,23 s | 3,98 s | 3,67 s |
| Varianz    | 1,64 s | 6,98 s | 2,98 s |

Tabelle 5: Vergleich der maximalen MTT für verschiedene GCS Gruppen bei Entlassung von der Intensivstation (graphische Darstellung in Abbildung 15). Tod wurde als „GCS 0“ gruppiert.

Abbildung 15: Vergleich von MTT und GCS bei Entlassung von der Intensivstation: Es bestehen deutliche Unterschiede zwischen den Medianwerten der Gruppe 0 (GCS 0-6), Gruppe 1 (GCS 7-14) und Gruppe 2 (GCS 15). Statistisch signifikant mit einem P vom 0,002 ist dieser Unterschied zwischen Gruppe 0 und Gruppe 2.



Es besteht ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,002$ ) der MTT zwischen Patienten mit einem GCS von 0-6 im Vergleich zu Patienten mit einem GCS von 15 zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation. Die Gruppe mit dem niedrigen GCS erreichte eine maximale mittlere MTT von 4,17 s, die Gruppe mit einem GCS von 15 erreichte

maximale MTT-Werte von 3,69 s. In Abbildung 15 sind diese Werte zur besseren Übersicht als Boxplot dargestellt. Ein im Verlauf auftretender hoher Wert der mittleren MTT ist offensichtlich mit einem schlechteren klinischen Ergebnis korreliert als ein niedrigerer MTT-Wert. Insbesondere ab einem mittleren Wert von 4,17 s häufen sich Patienten mit schlechtem klinischen Ergebnis (GCS 6 und darunter).

## 7. Diskussion der klinischen Anwendung der CT-Perfusion

Die hier untersuchten 103 Patienten mit SAB weichen im Altersdurchschnitt (53,7 Jahre) im Vergleich zu den publizierten Angaben etwas nach oben ab, das Überwiegen der Frauen (58/45) ist deutlicher betont. Die Analyse dieser Abweichung soll nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein und spielt für die Durchführung und Auswertung der CTP keine Rolle.

Der Untersuchungsplan hat das Ziel, durch zwei Untersuchungen in der Frühphase nach SAB am 1./2. und am 3./4. Tag Risiken für den Patienten rechtzeitig zu erkennen. Eine weitere Untersuchung am 9.-11. Tag nach SAB findet in der Phase der größten Wahrscheinlichkeit (3. – 14. Tag) einer klinisch neurologischen Verschlechterung (DIND) statt.

Wie beschrieben ist ein intra-individueller Vergleich mit einem Normalwert bei der zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB nicht möglich.

Normalwerte aus Untersuchungen gesunder Probanden zu berechnen, verbietet sich wegen der mit einer CT-Perfusionsuntersuchung verbundenen Strahlenexposition.

Die hier angewendete Methodik zur Ermittlung der Normalwerte, d.h. die Berechnung virtueller Normaldaten aus scheinbar gesunden Hirnhemisphären von (nicht SAB-) Patienten führt wahrscheinlich dazu, dass die errechneten Normalwerte der MTT und der  $T_{\max}$  etwas höher sind, als es bei vollständig gesunden Probanden zu erwarten wäre. Denn insbesondere bei vaskulären Erkrankungen ist eine Mitbeteiligung der nicht direkt betroffenen Hemisphäre nicht auszuschließen. Bezogen auf die Aussage der vorliegenden Untersuchung führt diese Tendenz aber eher zu einer größeren Sicherheit der Aussage. Eine statistisch nachweisbare Abweichung der MTT nach oben bei SAB-Patienten fällt bei einem höheren Vergleichswert eher geringer aus. Ist

sie dennoch wie in der vorliegenden Untersuchung signifikant nachweisbar, ist die Aussage umso zuverlässiger.

Eine Literaturanalyse zu den Normalwerten der Perfusionsparameter zeigt unterschiedliche Angaben (95;99;118).

Die eigenen Normalwerte weichen mit einer mittleren MTT von 2,7 s bei einer Standardabweichung von 0,21 s deutlich von den publizierten Werten ab. Wintermark fand z.B. bei DSA und TCD-unauffälligen Patienten eine MTT von 5,3 s (119). Dies resultiert vermutlich aus Unterschieden in Gerätekonstellation, Untersuchungsprotokoll und der Anwendung verschiedener Modelle, die zur Analyse der zerebralen Perfusion angewendet werden. Wintermark spricht zwar auch von einer „Dekonvolutionsmethode“, spezifiziert diese aber nicht näher.

Allerdings spricht Wintermark (111) in einer anderen Untersuchung aus dem Jahr 2006 von „tissue at risk“ bei einer MTT, die auf 145 % des Ausgangswertes verlängert ist. Kanazawa zeigte, dass bei Patienten mit spasmusbedingten Infarkten eine mittlere Erhöhung der MTT um mehr als 47 % (entsprechend 147 % des Ausgangswertes) nachweisbar ist (120). Diese relativen Angaben stimmen gut mit den von uns gefundenen Verhältnissen überein: Die MTT-Schwelle von 4,1 s, die mit einem schlechten klinischen Zustand bei Entlassung von der Intensivstation assoziiert ist, entspricht 150 % des von uns ermittelten Normalwertes von 2,7 s.

Neben der von uns angewendeten Entfaltung (Dekonvolution) mit Singulärwertzerlegung kommt auch die sogenannte Maximum-Slope-Methode zur Anwendung. Dieses Modell setzt jedoch voraus, dass es während des Einstroms des arteriellen Bolus noch zu keinem venösen Abstrom des Kontrastmittels kommt. Überlappen sich arterieller und venöser Bolus, ist der errechnete CBF zu klein, die MTT zu groß.

Die Quantifizierung der zerebralen Perfusion und der Vergleich mit Normalwerten setzt eine hohe Zuverlässigkeit der Messung voraus, die nicht durch extrazebrale Einflussfaktoren beeinträchtigt werden darf. Wird vom Zeitpunkt der Bolus-Injektion an gemessen, besteht ein erheblicher Einfluss der Herz-Kreislauleistung auf das Messergebnis. Um interindividuelle kardiovaskuläre Unterschiede auszuschließen, wurde daher in der vorliegenden Arbeit die organbezogene AIF als Bezug gewählt. Damit werden gewebespezifische MTT Werte berechnet (111).

Anstelle der in der Diagnostik beim ischämischen Schlaganfall genutzten TTP wird basierend auf der AIF die  $T_{\max}$  berechnet (siehe oben).

Auch subjektive Einflüsse bei der Datenanalyse sollten weitgehend ausgeschlossen werden. Ausserdem sollten die Ergebnisse der Untersuchung in der klinischen Routine überschaubar sein. Dies erfordert eine Reduktion der Datenmenge auf wenige Kennzahlen. Eine Möglichkeit zur Datenreduktion unter Ausschluss subjektiver Faktoren ist es, Rohdaten automatisch zu strukturieren und zusammenzufassen. Dies erfordert eine automatische Bildanalyse der CT-Perfusions-Parameterbilder.

Änderungen der Ventrikelweite, postoperative sub- oder epidurale Hämatome, intraparenchymale Hämatome, Ventrikeldrainagen etc. machen eine automatisierte Bildanalyse schwierig. Das ECCET-Programm identifiziert automatisch die Oberflächengrenze des Hirnparenchyms sowohl gegenüber dem Schädelknochen wie auch gegenüber Hämatomen, Hygromen oder Lufteinschlüssen. Um Störungen der Analyse durch das Ventrikelsystem oder durch Marklager-Läsionen auszuschließen, wurde die Auswertung der Perfusionsparameter auf einen 1cm breiten Streifen an der Oberfläche des Hirnparenchyms beschränkt (siehe oben: Abbildung 3). Damit wird zwar auf einen Teil der Bildinformation verzichtet, der weiter

bearbeitete Informationsanteil ist jedoch repräsentativ für die Gesamtinformation(113;118).

Der hohe Automatisierungsgrad des ECCET-Programms führt zu stabilen, Untersucher unabhängigen Ergebnissen. Die erforderliche manuelle Ermittlung der AIF hat sich in der Routine als einfach und sehr zuverlässig erwiesen.

Im Vergleich zum vom Gerätehersteller vorgegebenen Standardprogramm wurde die Strahlenexposition der Einzeluntersuchung ohne diagnostischen Qualitätsverlust erheblich vermindert.

Die Reduktion des Messintervalls von standardmäßig 50 s auf 35 s birgt grundsätzlich das Risiko einer unvollständigen und damit für die Auswertung nicht ausreichenden Erfassung des Kontrastmittelbolus. Unvollständige Bolus-Erfassung und Bewegungsartefakte zum Zeitpunkt der Bolus-Anflutung machen die Messung unbrauchbar. Dass dies nur in seltenen Einzelfällen ein Problem war, ist sicherlich Ausdruck einer Standardisierung des Untersuchungsablaufes mit guter Einarbeitung aller Beteiligten. So war es möglich, die Rate nicht auswertbarer Untersuchungen unter 3,4 % zu halten. Die hohe technische Erfolgsquote kennzeichnet den Untersuchungsablauf und die Durchführung als ausgereiftes und in der klinischen Routine einsetzbares Verfahren.

Da die Untersuchungsmethode mit heutigen Mitteln für die Fluss- und Volumen-Parameter CBF und CBV nicht kalibriert werden kann, wurde in der vorliegenden Arbeit auf die Auswertung dieser Parameter verzichtet. Wo Angaben zu CBF und CBV dennoch auftauchen, werden sie in relativen, dimensionslosen Einheiten (arbitrary unit = au) angegeben.

Der als Grundlage der vorgestellten Perfusionsanalysen verwendete Parameter MTT ist der Quotient aus CBV und CBF; die Maßeinheiten zu Volumenangaben kürzen sich weg, so dass eine Zeitangabe übrig bleibt, die als absoluter Wert zu verwenden

ist. Damit besteht bei Verwendung der MTT das Problem der Fluss-/Volumen-Kalibrierung nicht. Auch die Zeitangaben zur  $T_{\max}$  sind als Absolutwerte zu verwenden.

Der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen klinischen Symptomen und Perfusionsparametern wird durch folgende Probleme erschwert:

1. Symptomüberlagerung von Begleiterkrankungen
2. Unvollständige Erfassung neuropsychologischer Symptome
3. Rückkoppelungseffekt, d.h. die Ergebnisse der CTP beeinflussen die Behandlung noch bevor klinische Symptome manifest werden

Symptome von Begleiterkrankungen (Infekte, Hydrozephalus Liquorzirkulationsstörungen) und Symptome eines DIND überlagern sich. Diese Überlagerung beeinträchtigt den Nachweis einer direkten Verbindung zwischen dem DIND infolge einer lokalen oder disseminierten Hirnzellschädigung und dem MTT-Verlauf.

Bestehende neurologische Symptome können sich verschlechtern oder erst durch die zusätzliche ischämische Belastung bei einer zerebralen Zirkulationsstörung klinisch auffällig werden. Infekte (Pneumonien, Harnwegsinfekte) und kardiovaskuläre Probleme können ebenso zunächst kompensierte neurologische Störungen symptomatisch werden lassen. Jede sichere Zuordnung von Symptomen zur zerebralen Zirkulationsstörung würde den Ausschluss anderer Ursachen voraussetzen. Dies ist gerade bei Patienten einer Intensivstation kaum sicher möglich. Begleitende pneumonische Infiltrate bei oder nach Beatmung und Harnwegsinfekte sind häufig auftretende Begleiterkrankungen nach einer SAB. Durch eine triple-H-Therapie können vorbestehende, noch asymptomatische kardiovaskuläre Probleme symptomatisch werden. Auch gastrointestinale Probleme können im Rahmen einer triple-H-Therapie auftreten.

Während der Hydrozephalus als Hauptursache einer klinisch neurologischen Verschlechterung durch intrakranielle Druckmessung oder Verlaufskontrollen der Ventrikelweite in der Schnittbildgebung ausgeschlossen oder nachgewiesen werden kann, ist der Einfluss anderer Begleiterkrankungen auf neurologische Symptome nur zum Teil durch den erfahrenen, klinisch tätigen Arzt einzuschätzen.

Außerdem ist es vorstellbar, dass Begleiterkrankungen nicht nur bestehende neurologische Störungen symptomatisch werden lassen, sondern dass sie ihrerseits selbst zu einer zerebralen Zirkulationsstörung führen. Ein solcher Effekt würde zu der durch die SAB verursachten Zirkulationsstörung hinzukommen.

Die vorliegende Analyse versucht, diese Begleitfaktoren in der Beurteilung der klinischen Symptomatik so weit wie möglich zu berücksichtigen und als Hauptursache neurologischer Störungen auszuschließen.

Neuropsychologische Veränderungen zeigen sich oft als einziges klinisches Zeichen einer zerebralen Zirkulationsstörung. Neuropsychologische Symptome können jedoch bei schwerkranken Patienten nur sehr begrenzt erfasst werden. Aber auch bei geringer beeinträchtigten Patienten ist die tägliche Dokumentation subtiler Zustandsänderungen, die parallel zu Veränderungen der zerebralen Zirkulation auftreten, häufig unvollständig. Dies lässt sich ganz konkret am Beispiel eines Patienten nachvollziehen: Der Patient war „neurologisch unauffällig“, wach, ansprechbar und allseits orientiert. Dennoch bestand ein Zustand, der am ehesten als „motivationslos“ zu bezeichnen war. Im TCD und in der CTP fanden sich Zeichen einer schweren Zirkulationsstörung. Nachdem auch in der DSA Gefäßverengungen nachweisbar waren, erfolgte eine endovaskuläre Therapie. Am Tag nach der Therapie saß der Patient, die Zeitung lesend, beim Frühstück und war bester Stimmung. Diese neuropsychologische Änderung war im klinischen Verlauf der GCS-Skala nicht erfasst. Eine neuropsychologische Testung, die solche und ähnliche

Veränderungen in einem engen zeitlichen Raster erfasst, ist insbesondere in der Frühphase und während des Aufenthaltes auf der Intensivstation kaum durchführbar. Ein Rückkopplungseffekt ergibt sich daraus, dass die CTP in der täglichen Praxis als zunehmend zuverlässiger Marker der zerebralen Zirkulationsstörung angesehen wird. Dies führt dazu, dass bereits bei beginnenden Anzeichen einer Änderung der Perfusionsparameter eine frühzeitige therapeutische Gegensteuerung eingeleitet wird (wie z.B. eine Intensivierung einer systemischen Therapie, eine Verlängerung des Intensivstationsaufenthaltes mit besserer klinischer Kontrolle im Vergleich zur Normalstation, eine engere Überwachung, eine größere Aufmerksamkeit der betreuenden Ärzte und Pfleger). Eine Folge ist, dass Änderungen der MTT häufiger behandelt werden, bevor es zu klinischen Symptomen kommt. Das erschwert den Nachweis eines Zusammenhanges zwischen klinischer Symptomatik (DIND) und MTT.

Wahrscheinlich ist es aufgrund dieser Probleme sinnvoll, als Marker des therapeutischen Gesamterfolges nach Behandlung einer Zirkulationsstörung den klinischen und neuropsychologischen Zustand ein Jahr nach SAB zu wählen. Theoretisch wäre ein insgesamt besseres klinisches Langzeitergebnis nach Einführung der CTP im Vergleich zu historischen Kollektiven zu erwarten. Eine solche umfassende Kontrolle übersteigt allerdings sowohl die organisatorischen wie auch die finanziellen Möglichkeiten einer lokalen klinischen Studie.

Dennoch haben wir versucht, die Ergebnisse der CTP anhand klinischer Parameter zu validieren.

Als Vergleichsparameter wurde der Spasmuspunktwert (SPW) eingeführt, der verschiedene klinisch-neurologische und neuropsychologische Parameter (DIND) und den TCD zusammenfasst. Geringe Änderungen der Hirnfunktion sind z.B. bei komatösen Patienten kaum phänomenologisch zu erfassen. Es entspricht daher der

klinischen Routine, eine Kombination aus klinischer Symptomatik und TCD als Indikator einer zerebralen Zirkulationsstörung zu verwenden. Dieser Indikator ist der SPW. Das Prinzip der Erhebung des SPW macht ihn ausschließlich als Vergleichsparameter im Verlauf brauchbar. Seine absolute Höhe gibt keine Auskunft über den Zustand des Patienten. Relative Änderungen werden im Verlauf jedoch sehr gut erfasst.

Betrachtet man Änderungen von SPW und MTT im Verlauf, so zeigt sich visuell eine gute Übereinstimmung zwischen beiden. Bei diesem Vergleich ist zu berücksichtigen, dass die Perfusionsparameter seitengetrennt für jede Hemisphäre berechnet werden. Aufgrund der oft asymmetrischen Blutungsverteilung und damit möglicher Seiten-Unterschiede in der Ausprägung der zerebralen Zirkulationsstörung ist diese seitengetrennte Betrachtung sinnvoll. Wir gehen davon aus, dass die schlechter perfundierte Hemisphäre auch die klinische Symptomatik mehr beeinflusst als die besser perfundierte Hemisphäre. Es stellt sich bei Betrachtung der Verläufe von Perfusionsparametern und SPW die Frage, ob nicht bihemisphärische Perfusionsveränderungen bereits bei geringerer Ausprägung mit deutlicheren klinischen Symptomen verbunden sind, als stärker ausgeprägte aber nur einseitige Perfusionsveränderungen. Die Zuordnung neuropsychologischer Symptome zu einer Hemisphäre ist kaum möglich, so dass in der Analyse der Ergebnisse Unschärfen und Verzerrungen nicht zu vermeiden sind.

Darin und in den im Ergebnisteil beschriebenen Unterschieden in der Form der Verlaufskurven von MTT und SPW liegt wahrscheinlich die Ursache dafür, dass eine Korrelation zwischen MTT und SPW im Verlauf trotz visueller Ähnlichkeiten der Kurven mathematisch nicht nachweisbar war.

Eine Parallelität zum Verlauf des SPW findet sich geringer ausgeprägt auch für den Perfusionsparameter  $T_{\max}$ . Allerdings ist die relative Änderung der  $T_{\max}$  nicht linear,

sondern es erfolgt ein sprunghafter Anstieg bei Manifestation eines Infarktes, der den Mittelwert überproportional nach oben verlagert.

Es handelt sich dabei möglicherweise um das Versagen physiologischer Kompensationsmechanismen. Dieses sprunghafte Verhalten der  $T_{\max}$  zu einem Zeitpunkt, zu dem es mit dem Auftreten manifester Infarkte bereits zu spät für eine Vermeidung von Infarkten ist, lässt den Parameter  $T_{\max}$  wenig geeignet für eine frühe Diagnose zerebraler Zirkulationsstörungen erscheinen. Der Schwellenwert der  $T_{\max}$ , ab dem von der Entwicklung einer irreversiblen Schädigung auszugehen ist, hängt vom Ausmaß des betroffenen Territoriums ab. Aus der Untersuchung ischämischer Insulte ist bekannt, dass ein regional begrenzter Anstieg der  $T_{\max}$  unter 5 bis 6 s im Vergleich zum gesunden Gewebe reversibel sein kann (95;97;99;121). Innerhalb der zahlenmäßig begrenzten vorliegenden Untersuchungen waren alle Patienten mit einer mittleren  $T_{\max}$  über 3 s (d.h. einer Verlängerung gegenüber dem Normalwert um 2 s) in einem sehr schlechten klinischen Zustand. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass die Grenzen irreversibler Hirnschäden bei der Zirkulationsstörung nach SAB unterschiedlich zu den beim ischämischen Insult gültigen Werten sind. Eine Erklärung für einen im Vergleich zum Schlaganfall geringeren Wert könnte im chronischen Effekt der Minderdurchblutung und in der fehlenden Penumbra durchblutung liegen, da keine gesunden Randgebiete vorhanden sind. Hier sind Untersuchungen an größeren Patientenzahlen unter besonderer Berücksichtigung der Entwicklung von Infarkten nach einem DIND erforderlich.

Die angewendeten statistischen Tests sind Standard in der Analyse medizinischer Daten. Es fand sich mit 90 % ein sehr hoher Anteil statistisch signifikanter MTT-Erhöhungen bei Patienten nach SAB. Dies sagt nichts über die klinische Relevanz aus, sondern ist nur ein Hinweis darauf, dass in der Mehrheit der Fälle zerebrale

Zirkulationsveränderungen im Vergleich zum Normalwert vorliegen. Häufig bleiben in diesen Fällen neurologische Effekte subklinisch und werden nicht erfasst.

Um eine Graduierung der zerebralen Zirkulationsstörung deutlicher zu machen, wurde in einer zweiten Analyse der Daten als strengeres Unterschiedsmaß festgelegt, dass die MTT der SAB-Patienten mindestens oberhalb der zweifachen Standardabweichung des MTT-Normalwertes liegen muss. Es zeigt sich, dass selbst unter diesen strengeren Anforderungen noch 83% aller Patienten nach SAB eine Verlängerung der MTT innerhalb der ersten 7 Tage zeigen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die zerebrale Zirkulationsstörung nach SAB sowohl in der Häufigkeit des Auftretens wie auch in ihrem Ausmaß möglicherweise eine erheblich größere Rolle spielt, als bisher angenommen.

Neben der Verlängerung der MTT, die als unmittelbarer Ausdruck der zerebralen Zirkulationsstörung zu werten ist, findet sich eine Zunahme der Streuung. Diese weist darauf hin, dass die zerebrale Zirkulationsstörung nicht alle Bereiche der Hirnversorgung gleichzeitig und gleichermaßen betrifft. Sie ist Ausdruck einer Inhomogenität der zerebralen Zirkulation mit lokal umschriebenen Zirkulationsstörungen in einzelnen Gefäßterritorien.

Diese territorial und subterritorial stark unterschiedliche Ausprägung der Zirkulationsstörung ist gut vereinbar mit dem typischen Bild fleckförmig disseminierter ischämischer Läsionen nach zerebralen Zirkulationsstörungen im Rahmen der SAB.

Die beschriebene Übereinstimmung zwischen frühem klinischen Ergebnis (GOS bei Verlegung von der Intensivstation) und dem im Verlauf höchsten MTT-Wert ist ein weiterer Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und CT-Perfusions-Parametern.

Allerdings kann bei Betrachtung des Endbefundes nicht zwischen initialer neurologischer Schädigung zum Zeitpunkt der Blutung und einem DIND in Folge

einer zerebralen Zirkulationsstörung unterschieden werden. Hier ist letztlich also nur die Aussage möglich, dass ein schlechter klinisch-neurologischer Zustand nach SAB (ob initial oder durch ein DIND verursacht, bleibt offen) und pathologische Ergebnisse der CT-Perfusion assoziiert sind.

Die Hypothese, dass die CT-Perfusion ein DIND anzeigt, lässt sich also nur mit der Parallelität im Verlauf zwischen SPW und MTT stützen.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu zeigen, dass mit der CTP der Therapieerfolg endovaskulärer aber auch anderer Verfahren überprüft und quantifiziert werden kann. Daher erfolgt bei jeder auf eine zerebrale Zirkulationsstörung hinweisenden Veränderung klinischer oder diagnostischer Parameter sofort sowie 24 Stunden nach einer endovaskulären Therapie die Durchführung einer CTP.

Unsere Untersuchungen zeigten im Vergleich der CTP-Kontrolle vor und 24 Stunden nach Therapie erstens den Effekt einer Verminderung der MTT in 37 von 64 behandelten Hemisphären und zweitens, dass diese Wirkung mindestens 24 Stunden nachweisbar ist. Dieser Nachweis eines therapeutischen Effektes 24 Stunden nach der Behandlung weicht von publizierten Angaben zur Wirkung von Nimodipin ab(122). Numaguchi findet 1997 die Aussage belegt, dass die pharmakologische Therapie eines Vasospasmus auch mit Papaverin nur einen kurzzeitigen Effekt habe(123).

Die quantitative Analyse ergab, dass bei den erfolgreich lokal behandelten Patienten die mittlere MTT um 1,1 s gesenkt wurde.

Die Tatsache, dass bei quantitativer Analyse ein größerer Effekt der lokalen Therapie im Vergleich zur Wirkung systemisch rezirkulierenden Nimodipins nachweisbar ist, kann zum Teil Folge eines größeren Potentials zur Verbesserung auf der

behandelten (weil initial schlechteren) Seite sein. Die Analyse im Seitenvergleich zeigt jedoch, dass dieser Effekt nur gering sein kann, da in der Regel beide Hemisphären von zerebralen Zirkulationsstörungen betroffen sind.

Unerwartet ist, dass die intraarterielle Therapie in Einzelfällen auch zu messtechnischen Verschlechterungen der Perfusionsparameter führt.

In einzelnen Fällen tritt eine Zunahme der MTT zusammen mit einer Abnahme der  $T_{\max}$  auf. Die Frage ist, ob es sich hierbei um eine reale Verschlechterung handelt, oder ob es sich um Auswirkungen von Kompensationseffekten handelt.

Denkbar ist auch, dass es zu „Steal“-Phänomenen kommt, infolge derer es auf Kosten ohnehin beeinträchtigter, nicht mehr auf Nimodipin ansprechender Areale zu einer Perfusionssteigerung in weniger betroffenen und noch reagiblen Territorien kommt. Man würde in diesem Fall eine Zunahme der Streuung der Messwerte über der gesamten Hemisphäre erwarten. Da hier nur eine geringe Fallzahl vorliegt, ist diese Frage mit den vorliegenden Daten nicht zu klären und muss Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Die Indikation zur endovaskulären Behandlung eines Vasospasmus wurde bei den vorgestellten 20 Patienten ausschließlich auf der Grundlage bisher angewendeter angiographischer Kriterien (Gefäßeinengungen, arterio-venöse Zirkulationszeit) gestellt. Es ist interessant, dass retrospektiv die angiographische Indikationsstellung einer endovaskulären Therapie ohne Ausnahme mit einer MTT größer als 3,6 s korreliert. Es liegt die Frage nahe, ob nicht umgekehrt eine MTT von mehr als 3,6 auf eine dann angiographisch zu stellende Interventionsindikation hinweist.

Aufgrund unserer bisherigen Erfahrungen würden wir bei einer MTT unter 3,2 s die Indikation zur Durchführung einer Angiographie sehr zurückhaltend, bei einer MTT über 3,2 - 3,6 s eher großzügig stellen. Allerdings gibt es eine zunehmende Abhängigkeit zwischen Interventionsindikation und MTT in der klinischen Praxis, so

dass die Interventionsindikation nicht mehr zur Validierung einer MTT-Schwelle genutzt werden kann.

Allein auf der Grundlage der Bewertung langfristiger Ergebnisse größerer Patientenzahlen wird es möglich sein, einen Schwellenwert der MTT zur Ausbildung eines DIND und damit einen Schwellenwert als Indikation zu einer Intensivierung der Therapie oder zu einer Intervention genauer zu definieren. Ziel ist es rein diagnostische Angiographien mit der Frage nach einer Spasmustherapie zu vermeiden.

Auch das bildmorphologische Ergebnis kann mit dem Nachweis ischämischer Läsionen (Infarkte) einen Anhalt für die Schwere der abgelaufenen zerebralen Zirkulationsstörung geben, und so bei der Beurteilung der Wertigkeit von CTP-Veränderungen retrospektiv helfen. In der vorliegenden Studie erfolgten aber aus logistischen Gründen in der Regel nur CT-Untersuchungen. Die CT kann die ischämischen Folgen der zerebralen Zirkulationsstörung nur teilweise abbilden. Die CT ist im Vergleich zur MRT unsensitiv im Nachweis kleiner lakunärer oder subkortikaler Läsionen wie sie infolge zerebraler Zirkulationsstörungen zu erwarten sind(124). Abschließende MRT-Kontrollen würden mit höherer Sensitivität ein genaueres Bild der ischämischen Folgen einer Zirkulationsstörung geben.

## 7.1. Zusammenfassung

Es ist eine Tatsache, dass es bisher keine Evidenz für den Zusammenhang zwischen mit DSA oder TCD nachweisbaren Gefäßveränderungen und den klinischen Symptomen des DIND bzw. bildmorphologisch nachweisbaren Schäden nach SAB gibt. Diese Tatsache ist nur durch eine der folgenden Hypothesen zu erklären:

1. Es besteht kein Zusammenhang zwischen DIND und zerebraler Zirkulationsstörung
2. DSA und Doppler können die zerebrale Zirkulationsstörung nicht oder nicht in ausreichendem Maß erfassen.

Selbst wenn in der DSA Zeichen einer zerebralen Zirkulationsstörung gefunden werden, ist noch nicht klar, ob diese für klinische Symptome oder für bildmorphologische Defekte ursächlich sind. Nolan schreibt 2006: „Wie schwergradig und ausgedehnt angiographisch nachweisbare Vasospasmen sein müssen, um einen Infarkt zu verursachen, ist schwierig festzulegen“(2).

Da die Symptome des DIND eindeutig lokal ischämisch bedingt sind, kommen als Ursache nur vaskuläre Faktoren in Frage.

Wegen der offensichtlich beschränkten Möglichkeiten von DSA und Doppler, alle Aspekte einer zerebralen Zirkulationsstörung ausreichend darzustellen, lag es nahe, ein diagnostisches Verfahren zu suchen, das im Vergleich zu DSA und TCD andere oder zusätzliche Aspekte der zerebralen Zirkulation erfasst. Ein solches Verfahren ist die Perfusionsuntersuchung mit CT (CTP) oder MRT (MRP). Wegen der Vorteile der CT gegenüber der MRT bei der Untersuchung von Intensivpatienten wurde die Betrachtung in der vorliegenden Arbeit auf die CTP beschränkt.

Interindividuell einsetzbare Normalwerte sind erforderlich, um die das gesamte Hirn betreffende zerebrale Zirkulationsstörung nach SAB zu erfassen. Im Gegensatz zum Schlaganfall ist es nicht möglich, einen intraindividuellen Normalwert zum Beispiel aus der kontralateralen Hemisphäre abzuleiten.

Anhand der gesunden Hemisphären von Patienten mit einseitiger, nicht SAB-Pathologie wurde ein virtueller Normaldatensatz erstellt.

Der Perfusionsparameter MTT zeigt charakteristische nach SAB auftretende Veränderungen der zerebralen Zirkulation, die einen Zusammenhang mit dem klinischen Phänomen des DIND zeigen.

Es ist jedoch zu bemerken, dass der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen CTP und DIND im klinischen Umfeld durch Überlagerung der Symptome von Begleiterkrankungen und DIND erschwert wird. Ausserdem entwickelte sich die CTP schnell von einem für klinische Entscheidungen ungenutzten, zu evaluierenden Testverfahren zu einer klinisch genutzten diagnostischen Methode. Gerade in schwierigen Fällen in denen der behandelnde Arzt versucht, die größtmögliche Informationsmenge für therapeutische Entscheidungen zu erhalten, beeinflussen CTP-Ergebnisse zunehmend auch Therapieentscheidungen und damit die klinischen Symptome. Die Folge ist, dass eine Verschlechterung der CTP wegen der rechtzeitigen klinischen Gegensteuerung oft nicht mehr mit einer messbaren Verschlechterung klinischer Symptome gekoppelt ist.

Darüber hinaus finden sich neben schweren neurologischen Defiziten nach SAB häufig neuropsychologische Störungen, die schwer fassbar sind, aber einen erheblichen Einfluss auf die weitere Lebensführung des Patienten haben.

Die CTP ist gut quantifizierbar und kann sensitiv Störungen der zerebralen Zirkulation ebenso wie Therapieeffekte nachweisen. Die CTP ist ein klinisch ausgereiftes Verfahren, das in der täglichen Routine einsetzbar ist.

Trotz der beschriebenen Nachteile der DSA, lag aufgrund der hohen Orts- und Zeitauflösung und aufgrund der Tatsache, dass bei den betroffenen Patienten häufig eine DSA durchgeführt wird, die Hypothese nahe, dass das diagnostische Potential der Methode größer ist, als es die derzeit eingesetzten Verfahren zur Auswertung der DSA vermuten lassen. Voraussetzung für eine Vergrößerung des diagnostischen Wertes der DSA ist eine Erhöhung der Sensitivität der Auswertung und eine zuverlässige Möglichkeit zur Quantifizierung der angiographischen Ergebnisse.

## 8. Begleitforschung: Messung kleiner Gefäße auf DSA-Aufnahmen

Die vorstehenden Ausführungen zeigen ebenso wie auch zahlreiche neuere Publikationen, dass die als Goldstandard in der Diagnostik zerebraler Gefäße akzeptierte DSA, so wie sie derzeit durchgeführt und ausgewertet wird, nicht geeignet ist, alle oder auch nur wesentliche Aspekte der zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB zu erfassen.

Eigene Arbeiten zum angiographischen Nachweis der Wirkung der Angioplastie beim zerebralen Vasospasmus ergaben, dass unter bestimmten Bedingungen die arteriovenöse Zirkulationszeit ein Korrelat der zerebralen Zirkulation sein kann (86). Erfahrungen mit einer intensivierten triple-H-Therapie zeigten jedoch die Grenzen der Zirkulationszeitbestimmung (siehe Kapitel 4.2.).

Ganz offensichtlich spielt sich nur ein Teil der vaskulären Phänomene nach SAB in der Größenordnung der angiographisch gut darstellbaren Gefäße ab. Gerade bei der zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB geht es jedoch nicht nur darum, kleine Gefäße darzustellen, sondern es ist darüber hinaus wichtig, die im Vergleich zum Gefäßkaliber noch kleineren Änderungen des Gefäßdurchmessers im Verlauf zu erfassen und exakt zu quantifizieren. Kleine Änderungen führen zu ausgeprägten Veränderungen des Blutflusses, da der Gefäßdurchmesser Änderungen des Blutflusses mit der 4. Potenz (Hagen-Poiseuille'sches Gesetz) bewirkt. So führt eine Verminderung des Gefäßdurchmessers um 15 % zu einer Flussreduktion von 50 %. Eine Durchmesserminde rung um 25 % bewirkt eine Flussreduktion von 70 %. Die Quantifizierung des Gefäßdurchmessers und seiner Änderungen ist bekanntermaßen schwierig (86).

Die DSA als Methode mit der höchsten räumlichen Auflösung intravitaler Gefäßdarstellungen erlaubt die Abbildung von Gefäßen ab einer Größe von 500 µm

(76). Kleinere Gefäße an der Grenze der Auflösung von 166  $\mu\text{m}$  im Zentrum des Bildverstärkers und 333  $\mu\text{m}$  in der Peripherie des Bildverstärkers werden nicht mehr richtig abgebildet.

Folglich ist die direkte Messung kleiner Änderungen des Gefäßdurchmessers (10-15 %) nur für Gefäße ab einer Größe von 3 - 4 mm zuverlässig (77). Unterhalb dieses Kalibers ist die subjektive, qualitative Einschätzung des erfahrenen Untersuchers das noch am ehesten verwertbare Beurteilungsverfahren. Damit ist in der klinischen Anwendung die Quantifizierung von Kaliberschwankungen bereits an noch gut darstellbaren M2 und M3-Segmenten problematisch. Quantitative Analysen von Vasospasmen in kleinen Gefäßen und die Überwachung von Therapie-Effekten sind mit einer visuellen Abschätzung von Änderungen des Gefäßdurchmessers unbefriedigend, weil subjektiv. Weiter peripher ist beim Menschen mit bisher verfügbaren Verfahren überhaupt keine zuverlässige Quantifizierung des Gefäßdurchmessers mehr möglich.

Daher war die Überlegung nahe liegend, ob nicht durch eine Verbesserung der Bildanalyse eine exaktere und objektivierbare Quantifizierung des Durchmessers kleiner Gefäße gelingen könnte. Die Idee war es, das diagnostische Fenster der DSA auf kleinere Gefäße auszuweiten und damit einen größeren Anteil des vaskulären Korrelates der zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB zu erfassen.

Neben der Abbildung der Gefäße an sich ist die Unschärfe der Gefäßkonturen ein Hauptproblem in der Quantifizierung des Durchmessers kleiner Gefäße auf angiographischen Projektionsaufnahmen. Zum Teil ist diese durch das runde Gefäßprofil bedingt, das in der Projektionsabbildung einen weichen Übergang zwischen Gefäß und Hintergrund erzeugt.

Einen noch größeren Effekt hat die geometrische Abbildungsunschärfe, da der Fokus der Röntgenröhre in der Realität nicht punktförmig ist. Hinzu kommt, dass bei kleinen

Gefäßen im Vergleich zu größeren Gefäßen mit geringerer signalgebender Kontrastmittelmenge der Signalabstand zum Quantenrauschen des Hintergrundes geringer ist (geringer Signal-Rausch-Abstand).

Speziell für die Auswertung zerebraler Angiographien kleiner Versuchstiere, bei denen sich das Problem der Analyse kleiner Gefäße besonders deutlich zeigt, sind daher verschiedene Methoden beschrieben worden, die eine exakte Quantifizierung von Gefäßen ermöglichen sollen.

Longo verwendete ein Mammographie-Aufnahmesystem zur Erzielung einer maximalen Ortsauflösung (125). Luedemann arbeitete mit der Methode der „direct magnification“ (126). Reese verwendet die MRA (127), Optische Durchmesserbestimmungen kleiner Gefäße sind aber selbst auf stark vergrößerten Aufnahmen subjektiv, da Rauschen und unscharf abgebildete Gefäßgrenzen eine eindeutige Festlegung der Gefäßkontur nicht zulassen.

Ono beschrieb eine postmortale Korrosionstechnik an Gefäßausgüssen (128) und Delagdo untersuchte Gefäße mit der Fluoreszenz-Mikroskopie (129).

Postmortale oder invasive Methoden kommen für die Diagnostik zerebraler Zirkulationsstörungen am Menschen nicht in Frage. Bei Anwendung der Vergrößerungstechnik besteht das Problem der begrenzten räumlichen Auflösung und des Rauschens.

Im Gegensatz zu den zitierten Autoren wollten wir eine Methode entwickeln, die bei kleinen Gefäßen auf klinischen DSA-Aufnahmen anwendbar ist. Der Durchmesser der größten intrakraniellen Gefäße der als SAB-Modell eingesetzten Ratte liegt zwischen 200 und 800  $\mu\text{m}$ . Wenn eine Darstellung und Quantifizierung von kleinen Gefäßen bei Versuchstieren auf klinischen DSA-Aufnahmen gelänge, sollte dies auch für die Auswertung zerebraler DSA-Aufnahmen beim Menschen möglich sein.

## 8.1. Zielsetzung

Die Lösung dieses Problems war das Ziel einer Kooperation mit dem Institut für medizinische Informatik. Da die manuelle Durchmesserbestimmung, d.h. die Messung des Abstandes zwischen den Gefäßkonturen aufgrund der oben beschriebenen Abbildungs-Unschärfe subjektiv ist, sahen wir eine Möglichkeit zur Verbesserung der Gefäßanalyse in einer computergestützten, automatisierten Gefäßvermessung.

Nach Definition der Anforderungen eines automatisierten Messsystems erfolgte die Entwicklung eines Computerprogramms auf der Basis eines geeigneten Rechenalgorithmus.

Die Prüfung des neuen Verfahrens erfolgte in drei Schritten:

1. Entwicklung des Verfahrens an Gefäßphantomen und Prüfung auf Linearität.
2. Vergleich der Messgenauigkeit mit anderen gängigen Methoden der Durchmesserbestimmung (Vergrößerungstechnik, optische Durchmesserbestimmung).
3. Praktische Anwendung des neuen Verfahrens in der Auswertung von zerebralen Angiographien von Ratten. Grundlage war eine Studie zur Untersuchung der Wirkung von Nimodipin-freisetzenden-Pellets (77) am SAB-Model der Ratte.

Nach diesen Voruntersuchungen wurde das neue Verfahren zur objektiven Beurteilung von Gefäßveränderungen bei Patienten eingesetzt, die wegen eines Vasospasmus endovaskulär behandelt werden mussten.

Die Ergebnisse des automatisierten Messverfahrens wurden mit den Ergebnissen der bei den gleichen Patienten durchgeführten CT-Perfusions-Analysen verglichen.

## 9.2. Computerprogramm ECCET Angiotux

Jede Durchmesserbestimmung von angiographisch abgebildeten Gefäßen – gleich ob manuell oder automatisiert - setzt voraus, dass die Gefäßgrenze definiert wird. Das bedeutet letztlich, dass eine Grauwertschwelle definiert wird, die die Grenze zwischen Gefäß und Umgebung festlegt. Je schwächer der Kontrast zwischen Hintergrund und Gefäß ist, umso schwieriger ist die Definition des Schwellenwertes. Messungen an Gefäßphantomen zeigten, dass optische Bestimmungen des Durchmessers tubulärer Strukturen abhängig von der Wahl des Schwellenwertes sind, Rauschen und Hintergrund-Grauwert beeinflussen die optische Schwellenwertbestimmung und machen die Festlegung durch einen Betrachter subjektiv.

Die Mittelwertbildung aus mehreren Messungen kann das Problem des Rauschens vermindern, nicht aber das Schwellenwertproblem (Abbildung 16 a).

Theoretisch sollte der technisch erfasste Grauwert mit dem Durchmesser des untersuchten Gefäßes korrelieren. Reduziert man das Grauwertspektrum auf einen visuell fassbaren Bereich, so geht diese Korrelation verloren. Deshalb wurde eine Methode entwickelt, die nicht nur die dargestellten Grauwerte, sondern die gesamte Datentiefe verwendet. Grundlage ist eine Methode, die nicht nur die projizierte zweidimensionale Verteilung der Grauwerte, sondern die gesamte Auflösung von DICOM-Bildern mit Erfassung von 4096 Dichtestufen bei einer Datentiefe von 10 bit nutzt.

Unter der Annahme, dass der Grauwert eines jeden Bildpunktes proportional zu der Strecke ist, die der Röntgenstrahl auf seinem Weg durch das kontrastierte Gefäß passieren muss, ist das Integral der Grauwerte proportional zum Gefäßvolumen –

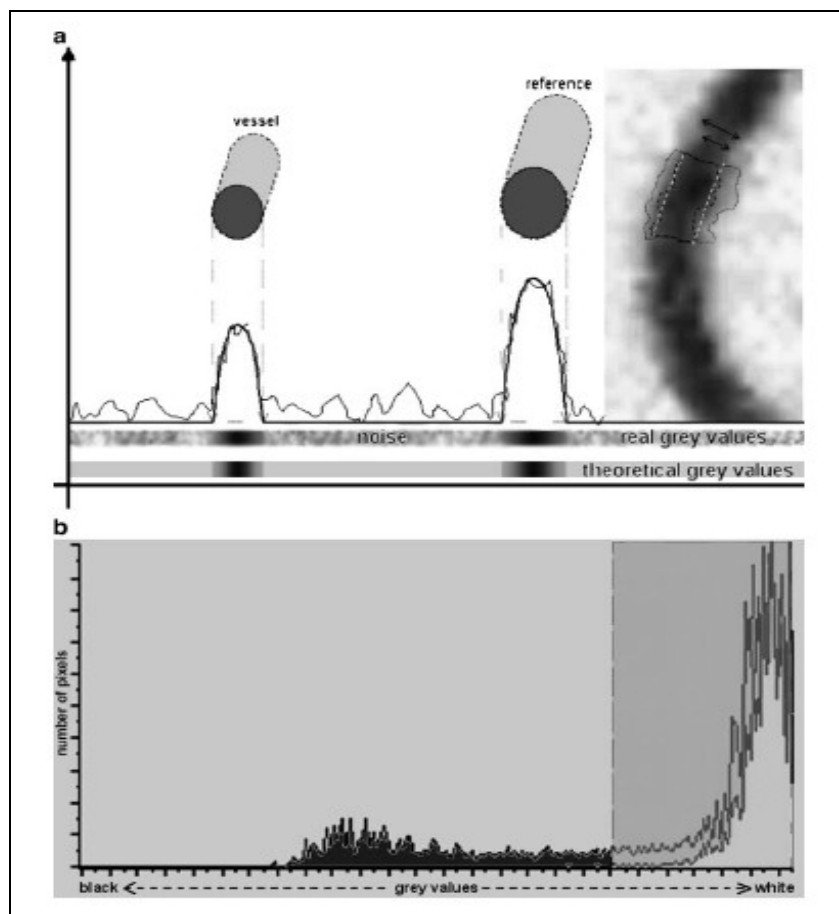


Abbildung 16: Darstellung der Abbildungsunschärfe und des Schwellenwertproblems a) Unschärfe der Gefäßgrenzen in der Projektion, b) Häufigkeitsverteilung der Grauwerte aus der Gefäßdarstellung in Abbildung 16 a. Die senkrechte gestrichelte Linie markiert einen möglichen Schwellenwert zur Unterscheidung zwischen Gefäß und Hintergrund.

und damit proportional zur senkrecht zur Bildebene bestehenden Gefäßdicke. Damit ist es möglich, eine dreidimensionale Information zu rekonstruieren, die normalerweise in einer zweidimensionalen Darstellung verloren geht.

Abbildung 16 b zeigt die Häufigkeitsverteilung der Grauwerte aus den DICOM-Daten der Gefäßdarstellung in Abbildung 16 a. Der linke, flache Gipfel repräsentiert die Grauwerte innerhalb des Gefäßes, der rechte Gipfel entsteht durch die helleren Grauwerte des Bildhintergrundes. Dazwischen liegt eine breite Übergangszone. Durchführung der Messung:

Mit dem Computerprogramm (ECCET: Angio-Tux / Institut für Informatik der Universität Düsseldorf) können DICOM-Daten importiert und eine Subtraktion

durchgeführt werden. In der Praxis wird das Hintergrundsignal bestimmt, indem eine Linie auf dem gefäßfreien Hintergrund eingezeichnet wird. Ein Freihand-Zeichen-Werkzeug ermöglicht es, das zu untersuchende Gefäßsegment zu markieren. Das Gefäß sollte in seiner gesamten Breite einschließlich des angrenzenden Hintergrundes erfasst werden. Die Größe der Markierung kann der Gefäßgröße angepasst werden (Abbildung 17). Zur Unterscheidung der einzelnen Gefäße stehen verschiedene Farben zur Verfügung. Die markierten Gefäßabschnitte werden durch das Programm automatisch analysiert. Als Ergebnis werden nicht-dimensionierte Werte ausgegeben, die mit der Querschnittsfläche des gemessenen Gefäßes korrelieren.

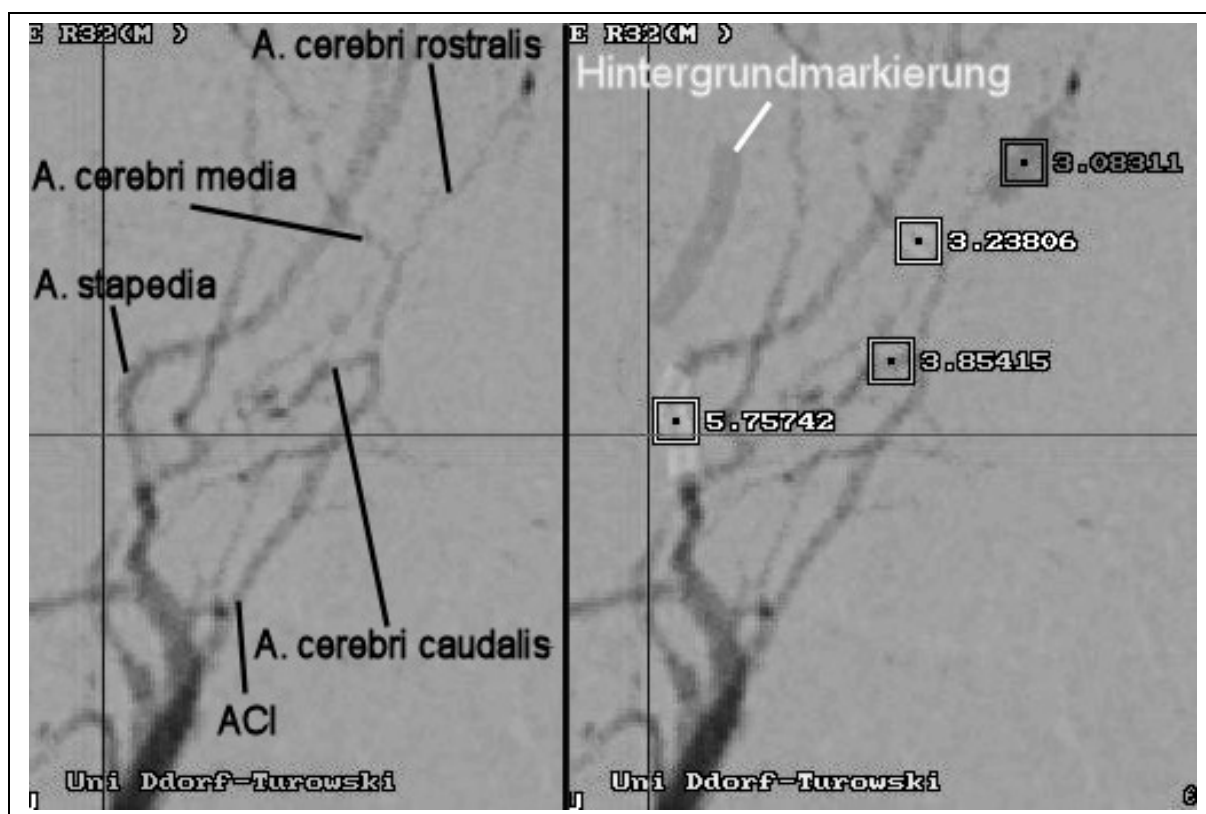


Abbildung 17 Messung kleiner Gefäße mit ECCET am Beispiel der zerebralen Angiographie einer Ratte nach induzierter SAB. Links die originale DSA und rechts die eingezeichneten Messabschnitte und die Hintergrundmarkierung.

### **8.3. Phantommessungen**

#### **8.3.1. Nachweis der linearen Korrelation der Messung**

Zur Validierung der Methode erfolgten Messungen an einem Gefäßphantom. In einem Acrylglasblock wurden Bohrungen gleicher Tiefe und verschiedenen Durchmessers eingebracht. Ein zweites Model mit Bohrungen konstanten Durchmessers (ebener Abschluss der Bohrung) aber unterschiedlicher Tiefe wurde angefertigt.

Die Bohrungen wurden mit Kontrastmittel gefüllt. Zwei verschiedene Kontrastmittelkonzentrationen (150 und 300mg Jod /100ml) wurden getestet.

Von den Phantomen wurden in einer klinischen Angiographieanlage (Integris Allura Firma Philips / Matrix 1024 x 1024) unter zusätzlicher Filterung mit 1 mm Kupfer und Verwendung eines kleinen Fokus mit 60 kV Aufnahmen gemacht. Neben Einzelaufnahmen wurden auch Serienangiogramme angefertigt.

Die DICOM-Daten wurden mit dem vorgestellten ECCET-Programm ausgewertet.

Die Phantom-Messungen beweisen eine lineare Korrelation zwischen den mit dem Programm berechneten relativen Parameter und den bekannten Querschnittsflächen der kontrastgefüllten Bohrungen (Abbildung 18). Die Linearität ist eine wesentliche Voraussetzung für die Durchführungen relativer Messungen innerhalb einer Aufnahme. Die Proportionalitätskonstante – d.h. das Verhältnis zwischen Gefäßdicke und Grauwert - ist unbekannt. Sie ist abhängig von mehreren Faktoren, unter anderem von der Dichte des Kontrastmittels im Gefäß. Diese ist kaum zu messen oder auch nur zwischen verschiedenen angiographischen Serien konstant zu halten. Deshalb sind mit dieser Methode (ebenso wie mit konventionellen Verfahren) nur vergleichende Messungen innerhalb einer Serie möglich. Da auf den

Projektionsaufnahmen der DSA ohnehin nur relative Messungen möglich sind, spielt diese Einschränkung keine Rolle. Absolute Messungen würden entsprechend den Regeln des Strahlensatzes für optische Projektionssysteme die Kenntnis aller Abstandsmaße voraussetzen, die in der klinischen Anwendung nicht verfügbar sind. Es ist ein relatives Maß vorhanden, das die Querschnittsfläche tubulärer Strukturen erfasst. Damit ist die Grundlage für vergleichende Messungen zwischen zwei Gefäßen gegeben.

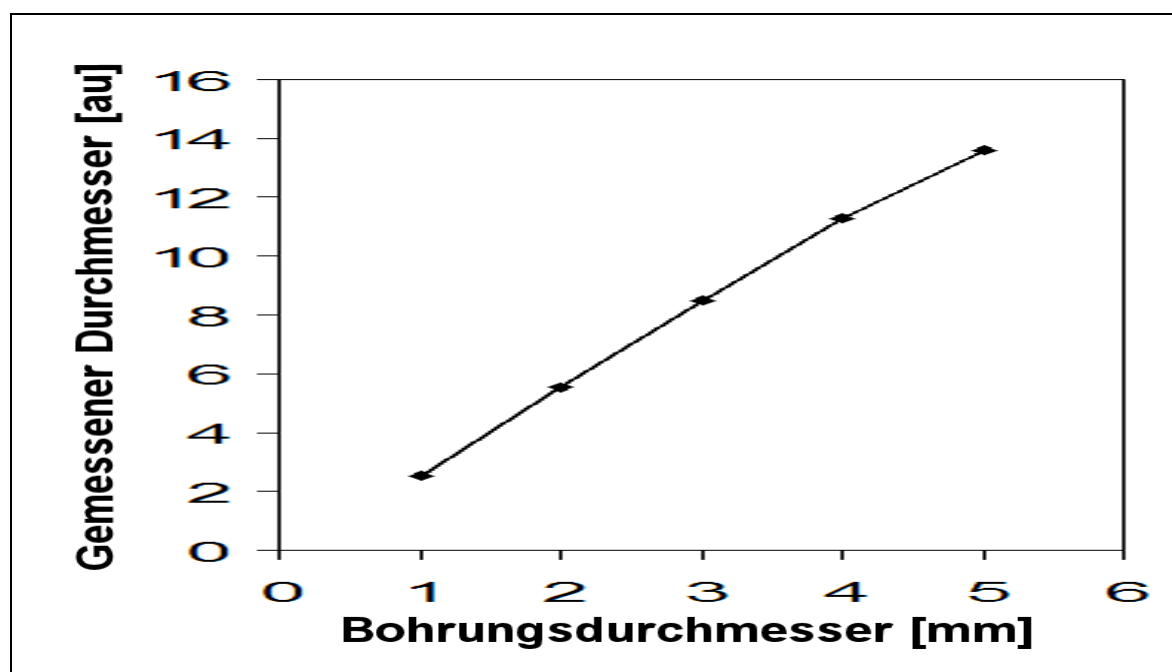


Abbildung 18: Die graphische Darstellung der ECCET-Ergebnisse zur Durchmesserbestimmung zeigt eine lineare Beziehung zwischen Bohrungsdurchmesser und mit ECCET gemessenem Durchmesser (in relativen Einheiten/ au).

### 8.3.2. Streuung und Messgenauigkeit im Verfahrensvergleich

Ausgehend von DSA-Aufnahmen mit einer klinischen DSA-Anlage (Integris Allura - Firma Philips / Matrix 1024 x 1024 - 60kV, 300 ms, kleiner Fokus – 1 mm

Kupferfilterung) haben wir die Zuverlässigkeit verschiedener Methoden zur Bestimmung des relativen Durchmessers kleiner Gefäße miteinander verglichen.

Ein Kapillarphantom bestehend aus 5 volumen-kalibrierten Laborkapillaren unterschiedlichen Durchmessers von 0.4 bis 1.3 mm (0,41 mm, 0,92 mm, 0,94 mm, 1,20 mm und 1,31 mm) wurde über ein Schlauchverteilersystem mit Wasser gefüllt. Über einen Dreiwegehahn wurde dann zunächst ein Kontrastmittelbolus (300mg Jod) durch manuelle Spritzeninjektion in das System gegeben und anschließend mit Wasser ausgewaschen. Während der Kontrastierungs- und Auswaschphase wurde eine DSA-Serienaufnahme angefertigt. Abbildung 19 zeigt die subtrahierte DSA-Aufnahme des Phantoms.

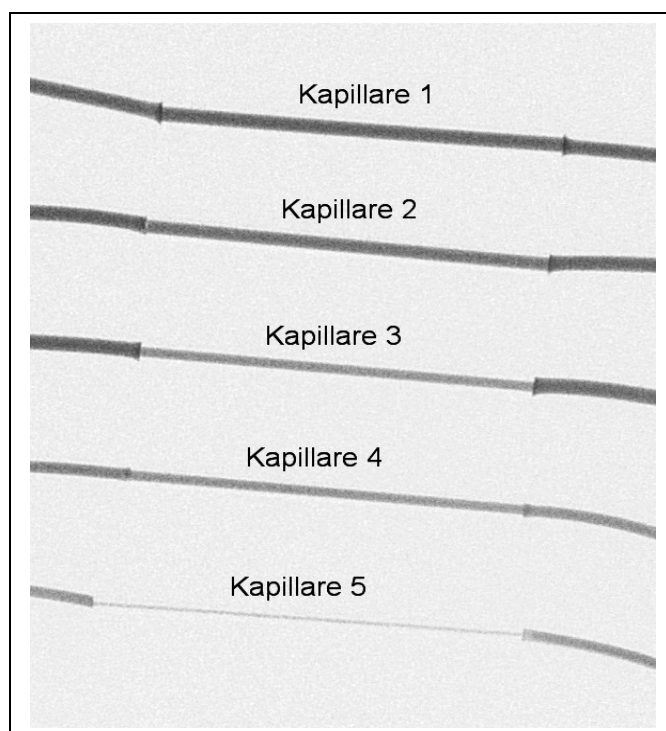


Abbildung 19: Subtrahierte Aufnahme des Kapillarphantoms

Entsprechend der üblichen klinischen Verfahrensweise wurde der Bildverstärker so nah wie möglich an das untersuchte Objekt herangeführt. Daraus ergibt sich ein Fokus-Objektabstand von 57 cm und ein Objekt-Bildverstärkerabstand von 10 cm, der nach Strahlensatz einer optischen Vergrößerung mit dem Faktor 1,2 entspricht.

Standardverfahren ist die optische relative Durchmesserbestimmung durch Messung auf den unter klinischen Bedingungen (Bildverstärker möglichst nah am Untersuchungsobjekt) erzeugten Abbildungen der Gefäße. Die Messung (OSIRISna) erfolgte mit dem Graphikprogramm „OSIRIS“ (medical imaging software OSIRIS /Version 4.19/ University Hospital Geneva/ Switzerland).

Das gleiche Verfahren wurde auf primär projektionsvergrößerte Aufnahmen (“direct magnification”) angewendet. Hierbei betrug der Fokus-Objekt-Abstand 30 cm und der Objekt-Bildverstärker-Abstand 68 cm, was einer optischen Vergrößerung mit dem Faktor 3,3 entspricht (OSIRISfe).

Mit dem oben beschriebenen ECCET-Programm (ECCET/AngioTux2D: Beck A, Aurich V Institut für Informatik / Universität Düsseldorf) erfolgte die Analyse von bereits subtrahierten (ECCET) und von originären DICOM-Daten der Phantom-Serienaufnahmen, die erst sekundär innerhalb des ECCET-Programm subtrahiert wurden (ECCETor).

Als ein weiteres teilautomatisiertes Messverfahren wurde alternativ auch ein weiteres vom Institut für Informatik entwickeltes Programm (VESSEL: Kopp W, Aurich V, Beck A Institut für Informatik / Universität Düsseldorf) eingesetzt(130). Das Programm VESSEL arbeitet in seiner aktuellen Version mit TIFF-Bildern, die problemlos aus den originären DICOM-Bildern berechnet werden können. Das Programm basiert auf einer Approximation des Gefäßdurchmessers aus dem mittleren Grauwertprofil entlang der Gefäßachse. Zur Analyse muss die Gefäßlängsachse durch eine zum Gefäßverlauf parallele Linie manuell vorgegeben werden. Das Programm findet dann die Gefäßabbildung automatisch, addiert die Grauwertprofile über ein Gefäßsegment und bestimmt den Gefäßdurchmesser mittels Ellipsenanpassung (VESSEL).

Damit wurden insgesamt die Ergebnisse von 5 Methoden mit den Originaldaten (Original) verglichen:

- ECCET (Messung an bereits subtrahierten und exportierten Daten)
- ECCETor (Messung an originären unsubtrahierten DICOM-DATEN)
- Original (Herstellerangaben der Kapillarquerschnitte)
- OSIRISfe (primäre Vergrößerung)
- OSIRISna (klinische Nahaufnahmebedingungen)
- VESSEL (Messung an bereits subtrahierten und exportierten Daten)

Alle Messungen wurden jeweils 15-mal durch einen erfahrenen Neuroradiologen durchgeführt. Als Referenzstruktur wurde jeweils die größte Kapillare (Nr.1) gewählt. Für jede Messserie wurde der Quotient aus der untersuchten Kapillare (Nr. 2 bis 5) und der Referenzkapillare (Nr. 1) gebildet. Diese Quotienten (pro Messverfahren 15) wurden für die verschiedenen Methoden miteinander verglichen.

Es zeigen sich folgende Phänomene (Abbildung 20):

1. OSIRISfe (primäre Vergrößerung) zeigt die größte Streuung aller geprüften Methoden. Der Median ist abhängig von der Größe der untersuchten Kapillare mal tendenziell etwas zu groß und mal eher zu klein. Bis auf die kleinste Kapillare zeigt die OSIRISna-Messung (BV nah) eine kleinere Streuung als OSIRISfe. Deutlich reduziert ist die Streuung bei den teilautomatisierten Messverfahren. Auffällig ist jedoch eine insbesondere für die kleinen Kapillaren sehr deutliche Unterschätzung der relativen Gefäßdicke bei den meisten Verfahren. Höchste Präzision bei geringster Streuung zeigt die halbautomatische Messung mit ECCET unter Verwendung der Originaldaten und programminterner Subtraktion (ECCETor).

Sehr überraschend war zunächst die relativ deutliche, systematische Unterschätzung des realen Gefäßdurchmessers bei den halbautomatischen ECCET-Messungen an bereits in der DSA-Anlage subtrahierten und dann exportierten und

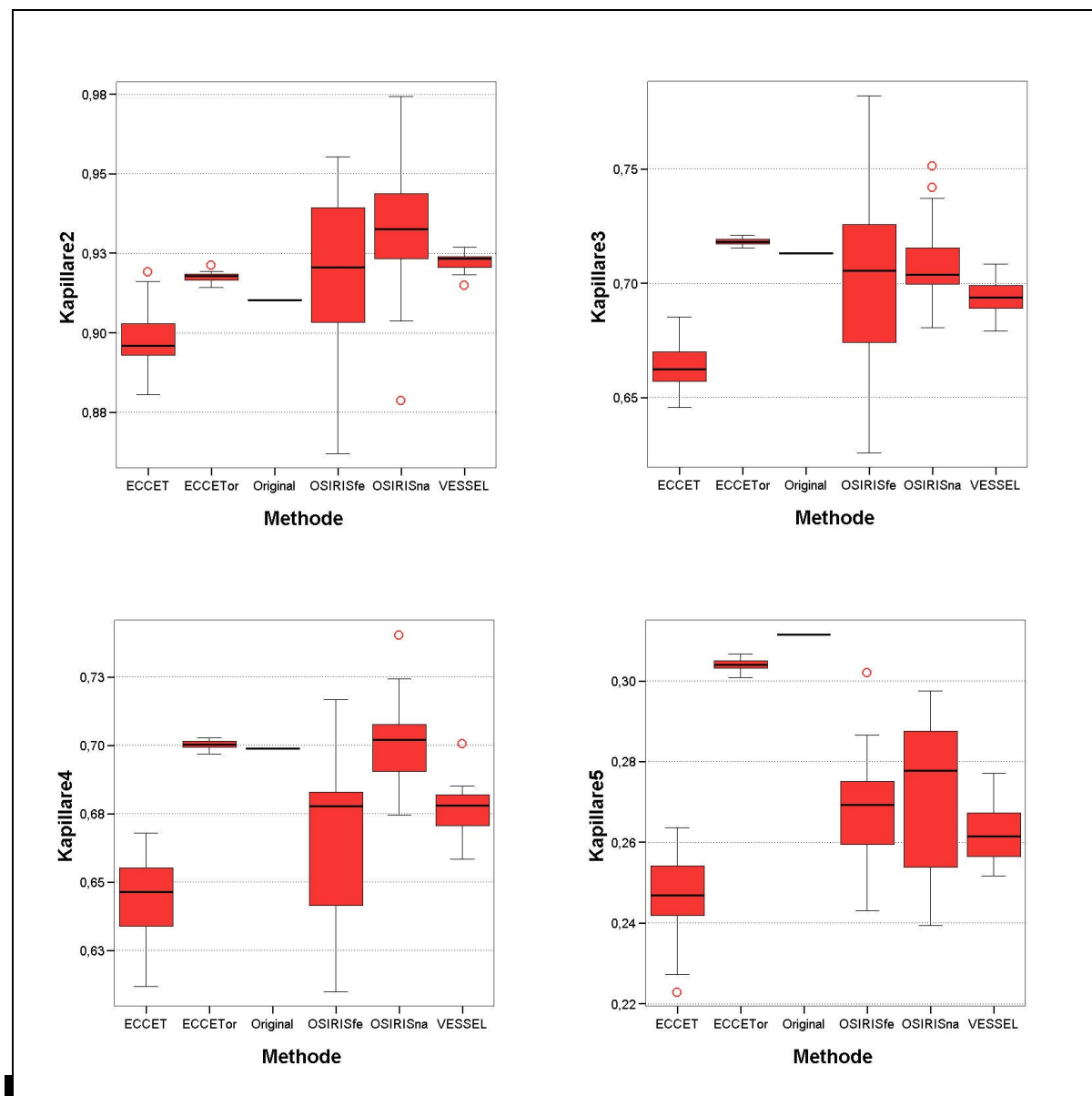


Abbildung 20: Darstellung der Ergebnisse verschiedener Mess- und Analyseverfahren für Messungen an den Kapillaren 2 bis 5 bezogen auf Kapillare 1 in Form eines Boxplot. Der einzelne horizontale Balken mit der Bezeichnung "Original" gibt jeweils das reale Verhältnis zwischen gemessener Kapillare und der Referenzkapillare 1 an. Auf der Y-Achse ist das Verhältnis zur Referenzkapillare (Nr. 1) aufgetragen. Während bei den großen und mittelgroßen Kapillaren das Verhältnis zur Referenzkapillare zumindest im Mittel mehrerer Messungen durch verschiedene Verfahren recht genau ermittelt werden kann, ist bei der kleinsten Kapillare die Messung ECCETor die einzige, die einen akzeptablen Messwert liefert.

analysierten Aufnahmen. Eine genauere Untersuchung des Phänomens zeigte eine offensichtlich artifizielle Kontrastanhebung der Gefäßkonturen (Abbildung 21).

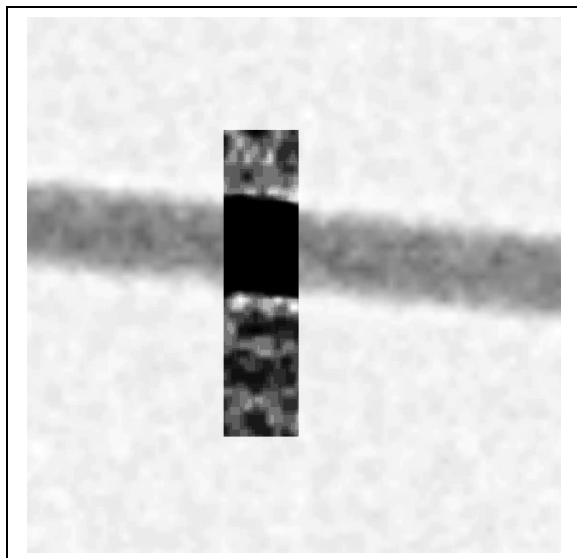


Abbildung 21: Durch ein segmentale Abdunkelung und starke Kontrasterhöhung wird das Phänomen der Bildveränderung sichtbar. Es zeigen sich Aufhellungsstreifen angrenzend an die Gefäßkonturen. Diese künstliche Signalveränderung hat natürlich Einfluss auf die der ECCET-Messung zu Grunde liegende Integralbildung und erklärt die systematische Abweichung Messergebnisse vom erwarteten Wert.

Diese zusätzliche Kontrastanhebung der Gefäßgrenzen ist die Erklärung für die mit abnehmender Gefäßgröße zunehmende Abweichung der Messwerte nach unten. Die Präzision der Messungen bei Verzicht auf die DSA-interne Subtraktion beweist, dass diese Bildveränderung erst mit der Subtraktion oder der Speicherung der subtrahierten Aufnahmen erfolgt.

Zusammenfassend zeigt das Ergebnis der Phantommessungen eine Überlegenheit der automatisierten Messung mit ECCET an Originaldaten gegenüber allen anderen Methoden. Auch die zweite halbautomatische Messmethode (VESSEL) ist erwartungsgemäß robuster gegenüber Streuung als manuelle Methoden.

#### **8.4. Messungen an zerebralen Angiographien der Ratte**

Ein erster Praxistest zur Messung kleiner Gefäße erfolgte an DSA-Aufnahmen zerebraler Gefäße von Ratten. Die Ratte ist ein klassisches SAB-Model. Die verwendeten Aufnahmen stammten aus einer Studie zur Untersuchung des Effektes von im Subarachnoidalraum implantierten, Nimodipin abgebenden Pellets nach Induktion einer SAB. Da das eigentliche Studienziel nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, soll hier nur kurz auf die Studiendurchführung eingegangen werden: Bei 28 männlichen Wistar Ratten mit einem Körpergewicht von 150-250 g wurden zur Erzeugung einer SAB 200 µl autologen Blutes in die Cisterna magna injiziert. Für diese Untersuchungen wurden die Richtlinien zur Durchführung von Tierversuchen beachtet, und es lag ein positives Votum der lokalen Ethikkommission vor.

5 Tage nach Induktion der SAB wurden die Angiographien an einer klinischen DSA-Anlage (Integris Allura Firma Philips / Matrix 1024 x 1024 - 60kV, 300 ms, kleiner Focus, zusätzlicher Kupferfilter 1 mm) durchgeführt. Es erfolgte bei den narkotisierten Tieren jeweils die Punktion der freigelegten A carotis communis mit einer 27G (= 0,361 mm) Nadel. Über einen mit der Nadel verklebten Mikrokatheter (0,014 Inch) erfolgte die druckkontrollierte Injektion von jeweils 0,1 ml Kontrastmittel (300 mg Jod/ 100 ml). Es wurden Serienangiogramme mit einer Bildfrequenz von 2 Aufnahmen/s angefertigt.

Die Überprüfung des Messverfahrens an DSA-Aufnahmen von Ratten erfolgte aus folgenden Gründen:

1. Die Messung der zerebralen Gefäße so kleiner Versuchstiere stellt aufgrund der geringen Größe der Gefäße besondere Herausforderungen an die Messmethodik.

2. Das SAB-Model der Ratte bietet in Hinsicht auf die Gefäßveränderungen nachgewiesenermaßen ein Abbild der Veränderungen am menschlichen Hirn.
3. Es besteht wegen der geringen Größe der Gefäße einerseits und andererseits wegen des Modelcharakters der Ratten für die SAB beim Menschen ein großer Bedarf, die Gefäßdurchmesser dieser kleinen Labortiere mit einer objektivierbaren intra-vitalen Messung zu erfassen.
4. Ebenso wie beim Menschen ist eine absolute Messung aufgrund der Begrenzungen durch das Projektionsaufnahmeverfahren nicht möglich, und es müssen Relativmessungen erfolgen.

Nachdem die direkte Korrelation zwischen gemessenen und realen Werten und das Ausmaß der technisch bedingten Messwertstreuung anhand der Phantommessungen nachgewiesen werden konnte, ging es bei der Auswertung der DSA-Aufnahmen von Ratten darum, die Zuverlässigkeit des Verfahrens in der praktischen Anwendung durch Ermittlung der Messwertstreuung zu zeigen.

Um Unterschiede in der Konstitution und Größe der Tiere in der Berechnung zu berücksichtigen, erfolgten vergleichende Messungen zwischen der extrakraniellen A. stapedia und den intra-kraniellen Gefäßen. Die A. stapedia ist als Vergleichsgefäß besonders geeignet, da sie zwar zum Territorium der A. carotis interna gehört, aber extrakraniell verläuft. Damit dürfte sie nicht durch eine SAB und die in der Folge entstehende zerebrale Zirkulationsstörungen beeinträchtigt werden.

Außerdem kann diese Arterie einfach und sicher anhand einer charakteristischen proximalen Doppelkurve identifiziert werden. Sie verläuft auf pa-Aufnahmen in der gleichen Ebene wie die hirnversorgenden Gefäße an der Hirnbasis und ist proximal nicht durch andere Gefäße überlagert.

Folgende Gefäßsegment wurden gemessen: die A. carotis interna in ihrem intrakraniellen Verlauf, die A. cerebri caudalis (A. cerebri posterior beim Menschen),

die A cerebri media medial der Stelle an der sie in der Projektionsaufnahme die A. stapedia überkreuzt, und die proximale und distale A. rostralis cerebri (die der A. cerebri anterior beim Menschen entspricht).

Wie bei der humanen zerebralen Angiographie erfolgte die Injektion unter visuellem Feedback, so dass es bei frei im Gefäßlumen liegender Nadel durch lokale Turbulenzen an der Nadelspitze zu einer guten Durchmischung von Blut und Kontrastmittel kam, und die zerebralen Gefäße eine vollständige und homogene Kontrastierung zeigten.

Bei unseren Untersuchungen kam es durch die liegende Injektions-Nadel nicht zu einem Gefäßverschluss, was durch den Abstrom des Kontrastmittels nach Ende der Injektion bewiesen wurde.

Es war ein Ziel bei der technischen Durchführung der Angiographien, die Hämodynamik so wenig wie möglich durch die Kontrastmittelinjektion zu beeinträchtigen. Denn es ist vorstellbar, dass ein zu hoher Injektionsdruck den gleichen gefäßerweiternden Effekt auf spastische Gefäße wie eine hypertensive Therapie hat. Damit wäre der objektive Nachweis vasospastischer Veränderungen nicht möglich.

Jedes Tier wurde insgesamt mit 4 DSA-Serien untersucht, um aus diesen die in Hinsicht auf Bewegungsartefakte durch die Atmung am geringsten beeinträchtigten Serien auszuwählen.

Alle Untersuchungen wurden durch einen erfahrenen Neuroradiologen gemeinsam mit dem Leiter des Tierversuches durchgeführt.

Aus der jeweils qualitativ besten Angiographieserie bezogen auf Kontrastmittelfüllung und Bewegungsartefakte wurde ein Bild der späten arteriellen Phase für die weitere Auswertung gewählt. Die Messungen wurden in den oben definierten

Gefäßsegmenten mit Hilfe des Programms ECCET und mit dem Programm OSIRIS durchgeführt.

Die DICOM-Daten wurden als TIFF-Format exportiert und mit einer bicubischen Methode 10-fach vergrößert. Um die Zuverlässigkeit bei unterschiedlicher Gefäßdicke zu prüfen, wurde die Messwertstreuung bei einer Stichprobe von drei Tieren mit visuell kräftiger, mittlerer und sehr schmaler ACI gewählt. Die komplette Messung einschließlich Hintergrundmessung und Referenzgefäßmessung wurde bei allen 3 Tieren insgesamt 15 mal für die vier intrakraniellen Gefäßen (A. carotis interna, A. cerebri caudalis, A. cerebri media, A. cerebri rostralis proximal und distal) mit ECCET und mit OSIRIS wiederholt (Abbildung 22). Es wurde jeweils der Quotient aus dem für das untersuchte Gefäß und die A. stapedia ermittelten Wert berechnet. Der Vergleich mit dem Durchmesser der Injektionsnadel zeigt eine Größenordnung der zerebralen Gefäße der untersuchten Tiere von unter 0,3 mm.

ECCET zeigt mit drei Ausnahmen eine deutlich geringere Streuung der Messwerte im Vergleich zu OSIRIS. Dies entspricht den oben beschriebenen in vitro-Messungen.

Die Ausnahmen sind: A. cerebri caudalis R28, A. cerebri rostralis R14 und A. cerebri rostralis distal R28.

Eine schlüssige Erklärung für die Ausreißer finden wir nicht. Am wahrscheinlichsten handelt es sich um Störungen durch überlagerte Gefäße. Möglicherweise spielt zumindest bei der A. cerebri rostralis die anatomische Variationsbreite der häufig unpaaren Arterie (sog. anteriorer medianer Truncus) und der Einstrom von nicht kontrastiertem Blut von der Gegenseite mit der Folge einer inhomogenen Kontrastierung der A rostralis eine Rolle.

Die ECCET-Messung lässt im Gegensatz zur OSIRIS-Messung übereinstimmend mit

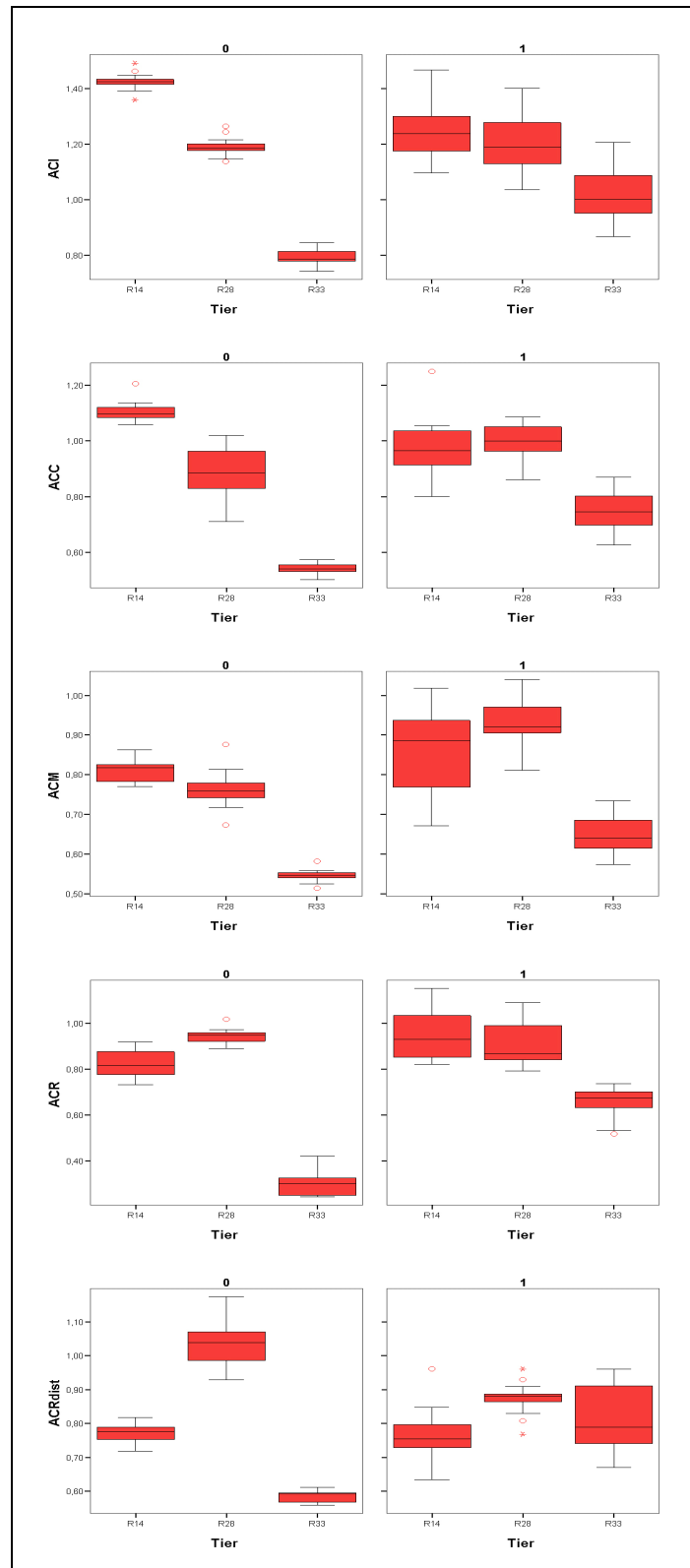


Abbildung 22: Darstellung der Messwert-Streuung bei drei exemplarisch gewählten Tieren im Vergleich zwischen ECCET (0) und OSIRIS (1)-Messung für die einzelnen untersuchten Gefäße (ACI = A carotis interna, ACC = A cerebri caudalis, ACM = A cerebri media, ACR = A cerebri rostralis, ACR dist = distale A cerebri rostralis).

den visuellen Auswahlkriterien eine sichere Differenzierung der Gefäße zwischen den drei Tieren zu. Dies liegt einerseits an der geringeren Streuung der Messwerte, andererseits an einer Nivellierung der Unterschiede bei der OSIRIS-Messung.

## **8.5. Zusammenfassung**

Das in Zusammenarbeit mit dem Institut für Informatik entwickelte Computerprogramm zur halbautomatischen Durchmesserbestimmung kleiner Gefäße auf klinischen DSA-Aufnahmen ist ein zuverlässiges und genaues Verfahren. Wir konnten zeigen, dass die von dem Programm gelieferten relativen Maßzahlen linear mit dem realen Gefäßdurchmesser korrelieren.

Phantommessungen beweisen die hohe Präzision der halbautomatischen Messung mit ECCET. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Messwertstreuung bei Wiederholungsmessungen im Vergleich zu anderen Verfahren bei Verwendung der originären DICOM-Aufnahmen extrem gering ist. Die Messung an den kleinen Gefäßen auf zerebralen Angiographien am SAB-Modell der Ratte beweist auch in der praktischen Anwendung eine im Vergleich zur optischen (manuellen) Messung höhere Zuverlässigkeit.

Eine interessante Nebenerkenntnis ist es, dass bei der Bildbearbeitung und Dokumentation in der DSA-Anlage offensichtlich eine Bildmanipulation im Sinne einer Kantenkontrastverstärkung erfolgt, die insbesondere bei Messung kleiner Gefäße zu einem systematischen Fehler führt.

## **9. Computergestützte Auswertung von DSA-Daten**

Nach dem theoretischen und praktischen Nachweis der Zuverlässigkeit des halbautomatischen Verfahrens zur Analyse der Gefäßdicke auf diagnostischen DSA-Aufnahmen erfolgte die klinische Anwendung. Besonders geeignet ist die Gruppe der Patienten, die wegen ausgeprägter zerebraler Zirkulationsstörungen endovaskulär behandelt worden sind, da hier engmaschig und insbesondere prä- wie auch postinterventionelle DSA und CTP-Untersuchungen erfolgten.

### **9.1. Patientencharakteristik**

Bei 21 Patienten erfolgte eine intraarterielle Spasmolyse. Bei 14 Patienten lagen auswertbare Daten sowohl von der CTP wie auch der DSA vor und nach der Behandlung vor. Bei den 14 Patienten erfolgen insgesamt 28 intraarterielle Behandlungen.

### **9.2. Methodik**

Auf den lateralen Projektionen der DSA-Aufnahmen wurde eine anteriore, mediane und posteriore Gefäßgruppe definiert. Die Definition ergibt sich aus der Zuordnung zum Territorium der hirnversorgenden großen Arterien. Es erfolgte in der oben beschriebenen Weise die Messung von 2-3 Gefäßen der anterioren, 4 Gefäßen der medianen und 0-2 Gefäßen der posterioren Gefäßgruppe. Es wurden jeweils

periphere Gefäßsegmente (A3, M3, P3) gemessen. Als Referenz diente die A. ophthalmica in ihrem proximalen intra-orbitalen Verlauf.

### 9.3. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Gefäßanalyse finden sich in der Tabelle. Es zeigt sich nach intraarterieller Therapie ein uneinheitliches Bild. Zum Teil findet sich eine deutliche Gefäßerweiterung, zum Teil aber auch kein oder ein adversiver Effekt. Bei 28 intraarteriellen Therapien fand sich in 11 Fällen eine messbare Gefäßerweiterung, in 11 Fällen waren die Gefäße enger als vor der Behandlung und in 6 Fällen war in der DSA keine Änderung nachweisbar (Tabelle 6).

|        |    |
|--------|----|
| weiter | 11 |
| enger  | 11 |
| gleich | 6  |
| gesamt | 28 |

Tabelle 6: Ergebnisse der Gefäßdurchmesserbestimmung nach intraarterieller Therapie im Vergleich zum Ausgangsbefund

### 9.4. Diskussion

Es bestand die Erwartung, dass die Anwendung des nach den Voruntersuchungen als zuverlässig und objektiv einzuschätzenden, neuen, halbautomatischen Verfahrens zur Bestimmung von Gefäßdicken auch kleiner Gefäße besser als mit bisherigen Verfahren die Wirkung einer intraarteriellen Therapie erfassen kann.

Offensichtlich sind auch mit dem angewendeten, sensitiveren Verfahren der halbautomatischen Analyse nur bei einem Teil der behandelten Patienten Therapieeffekte nachweisbar. Es stellen sich erneut die folgenden Fragen:

Ist die intraarterielle Behandlung zumindest in einem Teil der behandelten Patienten wirkungslos? oder:

Ist die Wirkung mit dem angewendeten diagnostischen Verfahren der DSA auch nach Verfeinerung der Auswertung nicht fassbar?

Da es zahlreiche publizierte Hinweise auf die Wirksamkeit einer arteriellen Therapie gibt, gleichzeitig aber keine hinreichende Evidenz zu dieser Frage besteht, erfolgte der Vergleich zwischen den vorliegenden klinischen und CTP-Daten.

### **9.5. Vergleich der Ergebnisse CTP, DSA und SPW**

Ausgangspunkt sind die Prämissen, dass die Parameter der CTP erstens die zerebrale Perfusion an sich und zweitens Änderungen derselben erfassen können. Für beide Annahmen gibt es aus der engen Beziehung zwischen SPW und CTP und aus den nach intraarterieller Spasmolyse gezeigten Änderungen deutliche Hinweise, wie im ersten Teil dieser Arbeit gezeigt wurde.

Wenn also die CTP eine Änderung nach Spasmolyse zeigt, die DSA nach ECCET-Auswertung aber nicht, so wäre die Hypothese bestätigt, dass die DSA die Veränderungen bei der zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB zumindest nicht vollständig erfassen kann.

Zeigen beide Verfahren ein gleichsinniges negatives Ergebnis, d.h. keine Änderung in der CTP und der DSA nach intraarterieller Spasmolyse, so muss man zumindest für die betroffenen Patienten von einer Wirkungslosigkeit der Therapie ausgehen.

Zeigen beide Verfahren gleichgerichtete Änderungen nach intraarterieller Therapie, so ist zumindest von einem Effekt der Therapie und auch von der diagnostischen

Wertigkeit beider Verfahren beim Nachweis der zerebralen Zirkulationsstörung auszugehen.

Ergänzend zu den Ergebnissen von CTP und DSA wurden die klinischen Daten vor und nach Intervention verglichen. Da aber in den meisten Fällen die Patienten in einem sehr schlechten klinischen Zustand waren, war die klinische Beurteilung nur eingeschränkt möglich.

Tabelle 7 zeigt die Gegenüberstellung der ausgewerteten 28 Therapie-Sitzungen bei 14 Patienten:

|                     | <b>DSA-CTP</b> | <b>CTP-SPW</b> | <b>DSA-SPW</b> | <b>CTP-DSA-SPW</b> |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| <b>gegensinnig</b>  | 15             | 16             | 17             | 23                 |
| <b>gleichsinnig</b> | 13             | 12             | 11             | 5                  |
| <b>gesamt</b>       | 28             | 28             | 28             | 28                 |

Tabelle 7: Korrelation zwischen DSA, CTP und SPW bei Betrachtung der Änderung der Messwerte nach Therapie im Vergleich zum Ausgangswert. „Gegensinnig“ bedeutet, dass ein Verfahren eine messtechnische Verschlechterung anzeigt, während das korrelierte Vergleichsverfahren eine Besserung zeigt. „Gleichsinnig“ bedeutet entsprechend, dass die verglichenen Verfahren übereinstimmend eine Verschlechterung oder Besserung anzeigen.

Ein qualitativer Vergleich zwischen DSA, CTP und SPW ergibt nur in 5/28 eine qualitative Übereinstimmung zwischen allen drei Messgrößen. In weniger als der Hälfte der Fälle besteht eine Korrelation zwischen DSA und CTP (13/28), DSA und SPW (11/28) oder CTP und SPW (12/28).

Dies lässt nur folgende Deutungen zu:

Entweder erfassen weder die CTP noch die DSA die Ursachen der klinischen Symptomatik, oder die klinische Symptomatik (SPW) ist nicht direkter Ausdruck der durch CTP oder DSA erfassten pathologischen Veränderungen. Die oben beschriebene fehlende Erfassung neuropsychologischer Veränderungen und die problematische Überlagerung der klinischen Symptomatik der zerebralen Zirkulationsstörung durch Begleiterkrankungen sind ein Indiz dafür, dass die akut erfasste klinische Symptomatik kein ausreichender Parameter zur Erfassung der

zerebralen Zirkulationsstörung ist. Immerhin ist die Korrelation zwischen DSA und CTP noch am besten, wenngleich auch nur in weniger als der Hälfte der Fälle vorhanden.

Die DSA erfasst nach theoretischen Überlegungen wesentliche Teile der zerebralen Zirkulationsstörung nicht. Auch die Anwendung neu entwickelter, sehr genauer und zuverlässiger Messverfahren erlaubt es nicht, einen direkten Zusammenhang zwischen der DSA und den klinischen Symptomen (SPW) nachzuweisen.

Die CTP ist im Vergleich zur DSA besser quantifizierbar und objektivierbar. Sie ist nicht invasiv. Es gibt deutliche Hinweise auf einen direkten Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik (SPW) und CTP.

## 10. Zusammenfassung und kritischer Ausblick

Trotz neurochirurgischer und endovaskulär neuroradiologischer Fortschritte in der Behandlung zerebraler Aneurysmen sind die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die eine spontane SAB erlitten haben, unbefriedigend.

Sekundär auftretende neurologische Defizite in der Folge zerebraler Zirkulationsstörungen tragen zu einem erheblichen Anteil der Morbidität und der Mortalität nach SAB bei. Sie bestimmen nach Überstehen des Initialereignisses das Behandlungs-Resultat.

Die Diagnostik zerebraler Zirkulationsstörungen erfolgt standardmäßig mit DSA und TCD, obwohl ein kausaler Zusammenhang zwischen den in DSA oder TCD sichtbaren Gefäßverengungen und dem die Prognose bestimmenden DIND bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Selbst bei der Therapiekontrolle haben DSA und TCD einen begrenzten Wert, weichen doch klinischer Erfolg und darstellbares Therapieergebnis oft voneinander ab.

Dennoch ist es naheliegend, dass zerebrale Zirkulationsstörung und DIND in Zusammenhang stehen. Immerhin ist die SAB die gemeinsame Ursache für sichtbare Gefäßverengungen und DIND. Eine mögliche Erklärung für die fehlende unmittelbare Verbindung zwischen Gefäßverengungen und DIND ist, dass die sichtbaren Veränderungen nur die „Spitze des Eisbergs“ darstellen.

Die vorliegende Arbeit hatte daher zum Ziel, die zerebrale Zirkulationsstörung nach SAB diagnostisch besser zu erfassen, als es bisher möglich ist.

DSA-Aufnahmen erlauben eine quantitative Beurteilung des Gefäßdurchmessers und dessen Änderung ab einem Gefäßkaliber von 3 bis 4 mm.

Da die DSA aber Gefäße ab einer Größe von 500  $\mu\text{m}$  darstellen kann, beschäftigte sich ein Teil dieser Arbeit mit der Entwicklung, Überprüfung und Anwendung einer

neuen Methode zur quantitativen Erfassung von Durchmesseränderungen der kleinen Gefäße auf klinischen DSA-Aufnahmen.

Es konnte nachgewiesen werden, dass eine halbautomatische Auswertung von Durchmesseränderungen klinischer DSA-Aufnahmen eine hohe Zuverlässigkeit und Präzision erreicht. Die Erwartung, dass mit der Anwendung dieser neuen computergestützten Messmethode die zerebrale Zirkulationsstörung besser erfasst werden könnte, hat sich jedoch nicht bestätigt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ebenso wie theoretische Überlegungen weisen im Gegenteil darauf hin, dass die DSA nicht die geeignete diagnostische Methode zum Nachweis der relevanten vaskulären Veränderungen im Rahmen der zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB ist. Diese Aussage wird auch durch aktuelle Publikationen gestützt.

Der Hauptteil der vorliegenden Arbeit beschäftigte sich daher mit der klinischen Anwendung der CT-Perfusion bei SAB-Patienten. Um eine quantifizierbare und reproduzierbare Auswertung der mit der CTP erfassten großen Datenmengen zu ermöglichen, wurde ein automatisiertes Bildanalyseverfahren entwickelt. Dies erlaubt die exakte anatomische Zuordnung und Quantifizierung von Perfusionsveränderungen im Verlauf.

Aus Gründen des Strahlenschutzes wurden für die klinische Anwendung die vom Geräte-Hersteller vorgegebenen Aufnahmeparameter zur CTP-Untersuchung minimiert. Trotz einer Reduktion von Röhrenspannung, mAs-Produkt und Dauer des Datenaufnahme-Intervalls konnte die erforderliche Qualität der Untersuchung erhalten werden. Damit ist der Einsatz bei SAB-Patienten mit einem Altersmedian von 50,2 Jahren zu rechtfertigen.

Die vorliegende Arbeit stellt mit 100 eingeschlossenen Patienten die erste ausführliche klinische Studie zur Untersuchung der zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB mittels CTP dar.

Bei den nach einem festen Protokoll untersuchten Patienten konnten systematisch nach SAB auftretende Veränderungen der CT-Perfusion im Vergleich zu einem Normalwert gezeigt werden. Eine Subgruppe von Patienten wies nach intraarterieller Behandlung einer zerebralen Zirkulationsstörung mit Nimodipin regelhaft Änderungen der CT-Perfusions-Parameter auf. Dies ist ein Beleg dafür, dass die CTP in der Lage ist, Parameter zur Beurteilung einer zerebralen Zirkulationsstörung nach SAB zu liefern.

Eine Validierung des Verfahrens ist jedoch mit den bisher verwendeten Verfahren DSA und TCD kaum sinnvoll, da diese - wie beschrieben - die zerebrale Zirkulationsstörung nicht vollständig erfassen und nicht als „Goldstandard“ einzusetzen sind.

Die CT-Perfusion konnte daher letztlich nur anhand der klinischen Symptomatik im Verlauf, und anhand des klinischen Ergebnisses validiert werden.

Hier liegt jedoch auch die wesentliche Einschränkung der vorliegenden Arbeit: Es besteht ein prinzipielles Problem, klinische Symptome – insbesondere neuropsychologische Veränderungen – bei schwer kranken Patienten kontinuierlich zu erfassen und zu graduieren.

Häufig überdecken die schweren Symptome von Begleiterkrankungen die akut eher im Hintergrund stehenden Symptome einer zerebralen Zirkulationsstörung. Trotz dieser Einschränkungen konnte bei 60 % aller in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Parallelität zwischen dem Verlauf der klinischen Symptomatik und dem Perfusionsparameter MTT gezeigt werden.

Auch das frühe klinische Resultat bei Entlassung der Patienten von der Intensivstation lässt einen engen Bezug zum Perfusionsparameter MTT erkennen.

So besteht ein signifikanter Unterschied der im Verlauf ermittelten MTT von Patienten, die mit einem GCS von 0-6 die Intensivstation verließen, im Vergleich zu Patienten, die einem GCS von 15 erreichten.

Die CTP ist ein Surrogatparameter der zerebralen Zirkulation. Sie erfasst das komplexe System der zerebralen Zirkulationsstörung besser als es mit DSA und TCD möglich ist. Sie kann eine Hilfe zur Indikationsstellung invasiver Therapien der zerebralen Zirkulationsstörung sein. Dies rechtfertigt einen systematischen Einsatz der CTP bei Patienten nach SAB.

Für einen breiten Einsatz der CTP an verschiedenen Zentren mit unterschiedlichen Gerätekonstellationen müssen Art und Einfluss der verwendeten Algorithmen auf die errechneten Perfusionsparameter berücksichtigt werden, da diese ebenso wie unterschiedliche Begriffsdefinitionen Einfluß auf die der Perfusionswerte haben. Dennoch ist die CT-Perfusion ein viel versprechendes, diagnostisches Instrument, das durch rechtzeitige Erkennung von Zirkulationsstörungen und eine effiziente Therapiekontrolle zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse nach SAB beitragen kann.

## 11. Abkürzungsverzeichnis:

| <b>Abkürzung</b> | <b>Erklärung</b>                                   |
|------------------|----------------------------------------------------|
| <b>AIF</b>       | Arterielle Inputfunktion                           |
| <b>BV</b>        | Bildverstärker                                     |
| <b>CBF</b>       | Zerebraler Blutfluss                               |
| <b>CBV</b>       | Zerebrales Blutvolumen                             |
| <b>CSD</b>       | Cortical Spreading Depression                      |
| <b>CT</b>        | Computertomographie                                |
| <b>CTP</b>       | CT-Perfusion                                       |
| <b>DICOM</b>     | Digital Imaging and Communications in Medicine     |
| <b>DIND</b>      | Delayed Ischemic Neurologic Deficit                |
| <b>DLP</b>       | Dosislängenprodukt                                 |
| <b>DSA</b>       | Digitale Subtraktionsangiographie                  |
| <b>ECCTET</b>    | Efficient Clinical CT Exploration Tool             |
| <b>GCS</b>       | Glasgow Coma Scale                                 |
| <b>GOS</b>       | Glasgow Outcome Scale                              |
| <b>MRP</b>       | MR-Perfusion                                       |
| <b>MRT</b>       | Kernspinresonanztomographie                        |
| <b>MTT</b>       | Mittlere Transitzeit                               |
| <b>MW</b>        | Mittelwert                                         |
| <b>SAB</b>       | Subarachnoidalblutung                              |
| <b>SPW</b>       | Spasmus-Punkt-Wert (klin. Surrogatparameter)       |
| <b>SVD</b>       | Single-Value-Decompression = Singulärwertzerlegung |
| <b>TCD</b>       | Transkranieller Doppler                            |
| <b>Tmax</b>      | auf die AIF bezogene TTP                           |
| <b>TTP</b>       | Time To Peak                                       |

## 12. Literaturverzeichnis

1. Vilkki JS, Juvela S, Siironen J, Ilvonen T, Varis J, Porras M. Relationship of local infarctions to cognitive and psychosocial impairments after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004;55:790-802
2. Nolan CP, Macdonald RL. Can angiographic vasospasm be used as a surrogate marker in evaluating therapeutic interventions for cerebral vasospasm? *Neurosurg Focus* 2006;21:E1
3. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980;137:679-686
4. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke* 1989;20:718-724
5. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of Subarachnoid Haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;
6. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van GJ. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27:625-629
7. Torner JC, Davis PH. epidemiology and clinical manifestations of subarachnoid hemorrhage. In: Bederson JB, ed. *Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology and Management*. Park Ridge: American Association of Neurological Surgeons; 1997;1-26
8. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van GJ. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998;29:251-256
9. Connors JJ, Wojak JC. Intracranial Aneurysms: Genral Considerations. In: Connors JJ, Wojak JC, eds. *Interventional Neuroradiology Strategies and Practical Techniques*. 1 ed. Philadelphia: W.B: Saunders Company; 1999;276-294
10. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1725-1733

11. Stehbens WE. ANEURYSMS AND ANATOMICAL VARIATION OF CEREBRAL ARTERIES.  
*Arch Pathol* 1963;75:45-64
12. Anderson CS, Feigin V, Bennett D, Lin RB, Hankey G, Jamrozik K. Active and passive smoking and the risk of subarachnoid hemorrhage: an international population-based case-control study. *Stroke* 2004;35:633-637
13. Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2001;49:607-612
14. Weir BK, Kongable GL, Kassell NF, Schultz JR, Truskowski LL, Sigrest A. Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1998;89:405-411
15. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997;336:28-40
16. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994;25:1342-1347
17. da Costa LB, Gunnarsson T, Wallace MC. Unruptured intracranial aneurysms: natural history and management decisions. *Neurosurg Focus* 2004;17:E6
18. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985;16:562-572
19. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990;73:18-36
20. Kodama N, Mizoi K, Sakurai Y. Incidence and onset of vasospasm. In: Wilkins RH, ed. *Cerebral arterial Spasm*. Philadelphia: Williams&Wilkins; 1980;361-365
21. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* 2001;32:2012-2020

22. Kassell NF. The role of Vasospasm in overall outcome from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: Findley, ed. *Cerebral Vasospasm*. Amsterdam: 1993;27-28
23. Macdonalds RL, Weir B. Cerebral Vasospasm: Prevention and treatment. In: Batjer HH, Caplan LR, Friberg L, et al, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997;1111-1121
24. Lad SP, Guzman R, Kelly ME, et al. Cerebral perfusion imaging in vasospasm. *Neurosurg Focus* 2006;21:E7
25. Mazumdar A, Rivet DJ, Derdeyn CP, Cross DT, III, Moran CJ. Effect of intraarterial verapamil on the diameter of vasospastic intracranial arteries in patients with cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus* 2006;21:E15
26. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations. *Neurosurgery* 1977;1:245-248
27. Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, et al. Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1997;87:381-384
28. Woszczyk A, Deinsberger W, Boker DK. Nitric oxide metabolites in cisternal CSF correlate with cerebral vasospasm in patients with a subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145:257-263
29. Windmuller O, Lindauer U, Foddiss M, et al. Ion changes in spreading ischaemia induce rat middle cerebral artery constriction in the absence of NO. *Brain* 2005;128:2042-2051
30. Dreier JP, Ebert N, Priller J, et al. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg* 2000;93:658-666
31. Dreier JP, Korner K, Ebert N, et al. Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia when K<sup>+</sup> is increased in the subarachnoid space. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:978-990
32. Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;38:33-60

33. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 2006;129:3224-3237
34. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 2002;33:2738-2743
35. Alemdar M, Selekler M. [Migraine and cortical spreading depression]. *Agri* 2006;18:24-30
36. Dreier JP, Windmuller O, Petzold G, Lindauer U, Einhaupl KM, Dirnagl U. Ischemia triggered by red blood cell products in the subarachnoid space is inhibited by nimodipine administration or moderate volume expansion/hemodilution in rats. *Neurosurgery* 2002;51:1457-1465
37. Kunkler PE, Kraig RP. P/Q Ca<sup>2+</sup> channel blockade stops spreading depression and related pyramidal neuronal Ca<sup>2+</sup> rise in hippocampal organ culture. *Hippocampus* 2004;14:356-367
38. Kunkler PE, Kraig RP. Calcium waves precede electrophysiological changes of spreading depression in hippocampal organ cultures. *J Neurosci* 1998;18:3416-3425
39. Mocco J, Zacharia BE, Komotar RJ, Connolly ES, Jr. A review of current and future medical therapies for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2006;21:E9
40. Tettenborn D, Dyck J. Prevention and treatment of delayed ischemic dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1990;21:IV85-IV89
41. Tettenborn D, Dyck J, Volberg E, Dudden P. Blood pressure and heart rate during treatment with nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1985;28 Suppl 1:84-86
42. Seiler RW, Grolimund P, Zurbrugg HR. Evaluation of the calcium-antagonist nimodipine for the prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. A prospective transcranial Doppler ultrasound study. *Acta Neurochir (Wien)* 1987;85:7-16
43. Stein SC, Levine JM, Nagpal S, LeRoux PD. Vasospasm as the sole cause of cerebral ischemia: how strong is the evidence? *Neurosurg Focus* 2006;21:E2
44. White RP. Vasodilator proteins: role in delayed cerebral vasospasm. *Stroke* 1986;17:207-213

45. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, et al. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999;30:1402-1408
46. Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol* 1983;14:599-608
47. Hijdra A, van GJ, Nagelkerke NJ, Vermeulen M, van CH. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988;19:1250-1256
48. Qureshi AI, Suarez JJ, Bhardwaj A, Yahia AM, Tamargo RJ, Ulatowski JA. Early predictors of outcome in patients receiving hypervolemic and hypertensive therapy for symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2000;28:824-829
49. Weir B, MacDonald L. Cerebral vasospasm. *Clin Neurosurg* 1993;40:40-55
50. Carpenter DA, Grubb RL, Jr., Tempel LW, Powers WJ. Cerebral oxygen metabolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:837-844
51. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van GJ. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997;28:660-664
52. Adams HP, Jr., Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurology* 1987;37:1586-1591
53. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van GJ. Quality of life in patients and partners after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1998;29:798-804
54. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:256-263
55. Hackett ML, Anderson CS. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: An international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. *Neurology* 2000;55:658-662

56. Katati MJ, Santiago-Ramajo S, Perez-Garcia M, et al. Description of Quality of Life and Its Predictors in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:66-73
57. Kirkness CJ, Thompson JM, Ricker BA, et al. The impact of aneurysmal subarachnoid hemorrhage on functional outcome. *J Neurosci Nurs* 2002;34:134-141
58. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van GJ. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 1998;50:876-883
59. Terry A, Zipfel G, Milner E, et al. Safety and technical efficacy of over-the-wire balloons for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus* 2006;21:E14
60. Muizelaar JP, Zwienerberg M, Rudisill NA, Hecht ST. The prophylactic use of transluminal balloon angioplasty in patients with Fisher Grade 3 subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *J Neurosurg* 1999;91:51-58
61. Cross DT, III, Moran CJ, Angtuaco EE, Milburn JM, Diringner MN, Dacey RG, Jr. Intracranial pressure monitoring during intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1319-1323
62. Badjatia N, Topcuoglu MA, Pryor JC, et al. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:819-826
63. Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, et al. Effect of intra-arterial papaverine on regional cerebral blood flow in hemodynamically relevant cerebral vasospasm. *Stroke* 2001;32:498-505
64. Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, Lane K, Straw RN, Ulatowski JA. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2000;28:984-990
65. Muizelaar JP, Zwienerberg M, Mini NA, Hecht ST. Safety and efficacy of transluminal balloon angioplasty in the prevention of vasospasm in patients with Fisher Grade 3 subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Neurosurg Focus* 1998;5:e5

66. Muizelaar JP, Zwienenberg M, Rudisill NA, Hecht ST. The prophylactic use of transluminal balloon angioplasty in patients with Fisher Grade 3 subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *J Neurosurg* 1999;91:51-58
67. Andaluz N, Tomsick TA, Tew JM, Jr., van Loveren HR, Yeh HS, Zuccarello M. Indications for endovascular therapy for refractory vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: experience at the University of Cincinnati. *Surg Neurol* 2002;58:131-138
68. Oskouian RJ, Jr., Martin NA, Lee JH, et al. Multimodal quantitation of the effects of endovascular therapy for vasospasm on cerebral blood flow, transcranial doppler ultrasonographic velocities, and cerebral artery diameters. *Neurosurgery* 2002;51:30-41
69. Rabinstein AA, Friedman JA, Nichols DA, et al. Predictors of outcome after endovascular treatment of cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1778-1782
70. Rosenwasser RH, Armonda RA, Thomas JE, Benitez RP, Gannon PM, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery* 1999;44:975-979
71. Mindea SA, Yang BP, Bendok BR, Miller JW, Batjer HH. Endovascular treatment strategies for cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus* 2006;21:E13
72. Mesis RG, Wang H, Lombard FW, et al. Dissociation between vasospasm and functional improvement in a murine model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2006;21:E4
73. Sakowitz OW, Unterberg AW. Detecting and treating microvascular ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:103-111
74. Haley EC, Jr., Kassell NF, Torner JC. A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: angiographic and transcranial Doppler ultrasound results. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1993;78:548-553
75. Haley EC, Jr., Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1993;78:537-547

76. Anxionnat R, Bracard S, Macho J, et al. 3D angiography. Clinical interest. First applications in interventional neuroradiology. *J Neuroradiol* 1998;25:251-262
77. Turowski B, Hanggi D, Beck A, Aurich V, Steiger HJ, Moedder U. New angiographic measurement tool for analysis of small cerebral vessels: application to a subarachnoid haemorrhage model in the rat. *Neuroradiology* 2007;49:129-137
78. Aleksandrin VV, Aleksandrov PN. Possibility of linear dependence between vascular wall tension and blood flow in precortical arterioles. *Bull Exp Biol Med* 2002;133:344-346
79. Larsen FS, Strauss G, Moller K, Hansen BA. Regional cerebral blood flow autoregulation in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2000;6:795-800
80. Kajita Y, Takayasu M, Dietrich HH, Dacey RG, Jr. Possible role of nitric oxide in autoregulatory response in rat intracerebral arterioles. *Neurosurgery* 1998;42:834-841
81. Ganjoo P, Farber NE, Hudetz A, et al. In vivo effects of dexmedetomidine on laser-Doppler flow and pial arteriolar diameter. *Anesthesiology* 1998;88:429-439
82. Gao E, Young WL, Ornstein E, Pile-Spellman J, Ma Q. A theoretical model of cerebral hemodynamics: application to the study of arteriovenous malformations. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:905-918
83. Takano T, Tian GF, Peng W, et al. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006;9:260-267
84. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2001;94:740-749
85. Krayenbühl. Zerebrale Angiographie für Klinik und Praxis: Physiologie und Pathophysiologie der Hirndurchblutung. In: Yasargil, ed. 3. ed. Stuttgart: Georg Thieme; 1997;253-255
86. Turowski B, du Mesnil de RR, Beck J, Berkefeld J, Zanella FE. Assessment of changes in cerebral circulation time due to vasospasm in a specific arterial territory: effect of angioplasty. *Neuroradiology* 2005;47:134-143

87. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;44:1237-1247
88. Sloan MA, Haley EC, Jr., Kassell NF, et al. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1989;39:1514-1518
89. Assessment: transcranial Doppler. Report of the American Academy of Neurology, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. *Neurology* 1990;40:680-681
90. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;100:12-24
91. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with statins on cerebral autoregulation in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2006;21:E10
92. Vath A, Kunze E, Roosen K, Meixensberger J. Therapeutic aspects of brain tissue pO<sub>2</sub> monitoring after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:307-309
93. Raabe A, Beck J, Keller M, Vatter H, Zimmermann M, Seifert V. Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2005;103:974-981
94. Shimoda M, Takeuchi M, Tominaga J, Oda S, Kumasaka A, Tsugane R. Asymptomatic versus symptomatic infarcts from vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage: serial magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2001;49:1341-1348
95. König M, Klotz E, Heuser L. [Cerebral perfusion CT: theoretical aspects, methodical implementation and clinical experience in the diagnosis of ischemic cerebral infarction]. *Rofo* 2000;172:210-218
96. König M, Klotz E, Heuser L. Zerebrale Infarktdiagnostik mittels Perfusion CT: Stand der Technik. *electromedica* 2000;68:

97. Konig M, Banach-Planchamp R, Kraus M, et al. [CT perfusion imaging in acute ischemic cerebral infarct: comparison of cerebral perfusion maps and conventional CT findings]. *Rofo* 2000;172:219-226
98. Kirchhof K, Schramm P, Klotz E, Sartor K. [The value of multi-slice computed tomography for early diagnosis of focal cerebral ischemia]. *Rofo* 2002;174:1089-1095
99. Galvez M, York GE, Eastwood JD. CT perfusion parameter values in regions of diffusion abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1205-1210
100. Bohner G, Forschler A, Hamm B, Lehmann R, Klingebiel R. [Quantitative perfusion imaging by multi-slice CT in stroke patients]. *Rofo* 2003;175:806-813
101. Grieser C, Knollmann F, Seidel M. Vergleich von computertomographischen Perfusionsmustern mit CT-Angiographien des Circulus arteriosus Willisii bei Patienten mit zerebraler Ischämie. *Rofo* 2005;177
102. Seitz RJ, Meisel S, Weller P, Junghans U, Wittsack HJ, Siebler M. Initial ischemic event: perfusion-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient for stroke evolution. *Radiology* 2005;237:1020-1028
103. Wintermark M, Thiran JP, Maeder P, Schnyder P, Meuli R. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:905-914
104. Imielinska C, Liu X, Rosiene J, et al. Toward objective quantification of perfusion-weighted computed tomography in subarachnoid hemorrhage: quantification of symmetry and automated delineation of vascular territories. *Acad Radiol* 2005;12:874-887
105. Harrigan MR, Magnano CR, Guterman LR, Hopkins LN. Computed tomographic perfusion in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: new application of an existent technique. *Neurosurgery* 2005;56:304-317
106. Wintermark M, Maeder P, Verdun FR, et al. Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1881-1884

107. Petrik M, Weigel C, Kirsch M, Hosten N. [No detectable nephrotoxic side effect using a dimer, non-ionic contrast media in cerebral perfusion computed tomography in case of suspected brain ischemia]. *Rofo* 2005;177:1242-1249
108. Silvennoinen HM, Hamberg LM, Valanne L, Hunter GJ. Increasing Contrast Agent Concentration Improves Enhancement in First-Pass CT Perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1299-1303
109. Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology* 2002;222:227-236
110. 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;36:715-725
111. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, 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;37:979-985
112. Turowski B, Haenggi D, Wittsack HJ, Beck A, Aurich V. [Computerized analysis of brain perfusion parameter images]. *Rofo* 2007;179:525-529
113. Nabavi DG, LeBlanc LM, Baxter B, et al. Monitoring cerebral perfusion after subarachnoid hemorrhage using CT. *Neuroradiology* 2001;43:7-16
114. Tukey JW. Box-and-Whisker Plots. In: Reading MA, ed. *Exploratory Data Analysis*. Addison-Wesley; 1977;39-43
115. 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;179:847-854
116. Rasmussen M, Ostergaard L, Juul N, Gyldensted C, Poulsen PV, Cold GE. Do indomethacin and propofol cause cerebral ischemic damage? Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients undergoing craniotomy for brain tumors. *Anesthesiology* 2004;101:872-878

117. Rasmussen M, Tankisi A, Cold GE. The effects of indomethacin on intracranial pressure and cerebral haemodynamics in patients undergoing craniotomy: a randomised prospective study. *Anaesthesia* 2004;59:229-236
118. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339
119. Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT, Dillon WP. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:26-34
120. Kanazawa R, Kato M, Ishikawa K, Eguchi T, Teramoto A. Convenience of the computed tomography perfusion method for cerebral vasospasm detection after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 2007;67:604-611
121. Schaefer PW, Roccatagliata L, Ledezma C, 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;27:20-25
122. Brisman JL, Eskridge JM, Newell DW. Neurointerventional treatment of vasospasm. *Neurol Res* 2006;28:769-776
123. Numaguchi Y, Zoarski GH, Clouston JE, et al. Repeat intra-arterial papaverine for recurrent cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 1997;39:751-759
124. Weidauer S, Lanfermann H, Raabe A, Zanella F, Seifert V, Beck J. Impairment of cerebral perfusion and infarct patterns attributable to vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective MRI and DSA study. *Stroke* 2007;38:1831-1836
125. Longo M, Blandino A, Ascenti G, Ricciardi GK, Granata F, Vinci S. Cerebral angiography in the rat with mammographic equipment: a simple, cost-effective method for assessing vasospasm in experimental subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 2002;44:689-694

126. Luedemann W, Brinker T, Schuhmann MU, von Brenndorf AI, Samii M. Direct magnification technique for cerebral angiography in the rat. *Invest Radiol* 1998;33:421-424
127. Reese T, Bochelen D, Sauter A, Beckmann N, Rudin M. Magnetic resonance angiography of the rat cerebrovascular system without the use of contrast agents. *NMR Biomed* 1999;12:189-196
128. Ono S, Date I, Nakajima M, et al. Three-dimensional analysis of vasospastic major cerebral arteries in rats with the corrosion cast technique. *Stroke* 1997;28:1631-1637
129. Delgado TJ, Brismar J, Svendgaard NA. Subarachnoid haemorrhage in the rat: angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries. *Stroke* 1985;16:595-602
130. Kopp W. Bestimmung von Gefäßdurchmessern in Angiographiebildern. Bachelorarbeit . 2007. Institut für Informatik, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf.  
Ref Type: Thesis/Dissertation

**Danksagungen:**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Mödder für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeiten, seinen hochgeschätzten Rat, Anregungen, Hilfestellung und kritische Diskussionen.

Herrn Prof. Aurich und Dr. Beck möchte ich für die hervorragende und konstruktive Zusammenarbeit danken, die Grundlage für die strukturierte Auswertung der anfallenden Daten war.

Herrn Prof. Steiger danke ich für Anregungen, Diskussionen und die hervorragende interdisziplinäre Zusammenarbeit, ohne die die Durchführung der klinischen Studie nicht möglich gewesen wäre.

Für die immer angenehme Zusammenarbeit und die stetige Bereitschaft zur Unterstützung im Einzelfall möchte ich mich ausdrücklich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Diagnostische Radiologie und der Neurochirurgischen Klinik bedanken. Dies gilt in besonderem Maße für die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Neuroradiologie und der neurochirurgischen Intensivstation.

Namentlich möchte ich PD Dr. M. Cohnen, Dr. D. Hänggi, PD Dr. A. Saleh und Dr. F. Schellhammer erwähnen, ohne deren tatkräftige Unterstützung die Realisierung klinischer Forschung nicht möglich gewesen wäre.

Frau M. Yong aus dem Institut für Statistik in der Medizin danke ich für hilfreiche Anregungen zur Darstellung und Auswertung der Daten.

Den Mitarbeitern der Feinmechanikerwerkstatt der Universität Düsseldorf danke ich für die Anfertigung der Gefäßphantome.

Nicht zuletzt ist meine Familie die Quelle aus der ich Kraft und Freude für klinische und wissenschaftliche Arbeit erhalte.

## Lebenslauf

**Name:** Bernd Turowski,  
verheiratet, eine Tochter, ein Sohn

**Geburtsdatum:** 20.09.1962

**Geburtsort:** Essen

**Schul Ausbildung:**  
1969-73 Grundschule  
1973-82 altsprachliches Burggymnasium Essen  
18.06.1982 Abitur

**Medizinstudium:**  
1982-88 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
9/1984 Physikum  
8/1985 I. Staatsexamen  
8/9/187 II. Staatsexamen  
1987/88 Praktisches Jahr  
1. Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf  
2. Abt. für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Universität Düsseldorf  
3. Service de Chirurgie Générale à Orientation Thoracique/ Universitätsklinik Nancy (Frankreich)  
11/1988 III. Staatsexamen

**Arzt im Praktikum:**  
2/1989-7/1990 Radiologisch diagnostische Abteilung und radioonkologische Station des Ev. Bethesda-Krankenhauses in Essen

**Promotion:**  
2/1991 Titel der Dissertation: „Messung der „Insertion gain“ von Hörgeräten am Patientenohr durch Auswertung kontralateraler Stapediusreflexe“

**Wehrdienst:**  
8/1990-7/1991 Grundwehrdienst als Arzt

**Assistenzarzt:**  
8/1991-3/1994 Röntgendiagnostisches Zentralinstitut des Universitätsklinikums Essen  
4/1994-9/1995 Neuroradiologie des Universitätsklinikums Essen  
10/1995-09/96 Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Essen  
seit 10/96 Institut für Neuroradiologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

**Funktionsoberarzt:**  
8.1.97 Facharzt für Diagnostische Radiologie  
2.6.99 Schwerpunkt Neuroradiologie

**Oberarzt:**

06/1999-04/2003

Institut für Neuroradiologie des Klinikum der Johann  
Wolfgang Goethe-Universität

04/2003-09/2005

Oberarzt Neuroradiologie im Institut für Diagnostische  
Radiologie der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf

seit 10/2005

Leiter Neuroradiologie im Institut für Diagnostische  
Radiologie der Heinrich Heine-Universität DüsseldorfDr. Bernd Turowski  
Düsseldorf, 17.12.2007