

Immanuel Dzialowski, Rüdiger von Kummer und Heinz Reichmann

Multimodale Computertomografie: moderne Bildgebung zur Erkennung von Schlaganfällen

1 Einleitung

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache und der häufigste Grund für bleibende Behinderung in den Industrienationen [1]. Die Rate an Neuerkrankungen in Deutschland liegt bei ca. 200 000/Jahr [2]. Patienten mit Schlaganfall werden durch ein plötzliches neurologisches Defizit auffällig, also zum Beispiel durch Halbseitenlähmung, Gesichtsfeldausfall, Sprach- oder Bewusstseinsstörung. Die Differenzialdiagnosen sind Durchblutungsstörung des Gehirns, intrakranielle Blutung (Blutung innerhalb des Schädels), zerebrale (d. h. das Gehirn betreffende) venöse Thrombose, Enzephalitis (Entzündung des Gehirns), Multiple Sklerose, Tumor, Unterzuckerung; Schlaganfälle können aber auch psychogen bedingt sein. Eine bildliche Darstellung des Gehirns ist notwendig, einmal um die exakte Diagnose festzustellen, aber auch um die akute Gefährdung des Gehirns einzuschätzen. Die Bildinterpretation ist entscheidend für die Wahl der Therapie und beeinflusst letztlich die Schwere der resultierenden Behinderung des Patienten. An die Bildgebung beim Schlaganfall sind folgende Anforderungen zu stellen. Sie sollte:

- rund um die Uhr verfügbar und einfach durchführbar sein
- die Ursache des Schlaganfalls klären
- einen arteriellen Verschluss lokalisieren
- das Ausmaß der resultierenden Durchblutungsstörung zeigen und
- das bereits untergegangene und das vom Untergang bedrohte Hirngewebe identifizieren.

Der wissenschaftliche Nachweis, dass eine diagnostische Maßnahme schließlich zu einer besseren Behandlung der Patienten führt, ist nicht einfach zu erbringen. Die klinische Effizienz von diagnostischen Methoden lässt sich nach KENT und LARSON in 5 Stufen unterteilen:

- 1) technische Kapazität
- 2) diagnostische Genauigkeit
- 3) Relevanz für den diagnostischen Prozess
- 4) Relevanz für die Therapieentscheidungen
- 5) resultierende verbesserte Behandlung der Patienten [3].

Dieser Beitrag untersucht die klinische Effizienz der Computertomografie (CT) bei Patienten mit akutem Schlaganfall. Ein gleichwertiges modernes Bildgebungsverfahren stellt die Magnetresonanztomografie dar, die ohne Strahlenbelastung durchgeführt werden kann, jedoch heute noch schlechter praktikabel ist. Die Durchführbarkeit der Magnetresonanztomografie ist dadurch erschwert, dass sie in den meisten Krankenhäusern nicht rund um die Uhr verfügbar ist, die Untersuchung bis zu 30 min in Anspruch nimmt und die Patienten in der sehr engen und lauten Röhre unruhig werden und schlechter überwacht werden können. Zudem darf die Magnetresonanztomografie aufgrund des starken Magnetfeldes zum Beispiel bei Patienten mit Herzschrittmachern nicht durchgeführt werden.

Die moderne multimodale Computertomografie (CT) beinhaltet das Schichtströntgen des Gehirns (native CT), die Darstellung der hirnersorgenden Arterien (CT-Angiografie) und die Messung der Hirndurchblutung (CT-Perfusion). Mit Hilfe dieser Untersuchungstechnik kann bei Patienten mit akutem Schlaganfall rasch die Ursache der plötzlich eingesetzten Symptome beleuchtet werden: Liegt eine Gefäßobstruktion oder eine Blutung in das Gehirn vor? Wie ausgedehnt ist die Durchblutungsstörung und wie viel Hirngewebe ist bereits beschädigt bzw. vom Untergang bedroht? Anhand dieser Informationen kann sofort eine spezifische Therapie eingeleitet werden, die es ermöglicht, die Patienten vor dauerhafter schwerer Behinderung zu bewahren bzw. die Prognose schon früh abzuschätzen.

Computed tomography (CT), including CT perfusion imaging and CT angiography, has the capacity to assess stroke pathology on a functional and morphological level and can thus provide important information about patients with acute stroke. It excludes brain haemorrhage, assesses the extent of perfusion deficit, the extent of ischemic damage, and the site and type of arterial obstruction. Ischemic brain tissue below the blood flow level of structural integrity takes up water immediately and causes a decrease in x-ray attenuation. Computed tomography thus has the specific advantage of being able to identify the brain tissue which is irreversibly injured. If CT can exclude major ischemic damage in acute stroke patients, reperfusion strategies may rescue brain function and prevent disability.

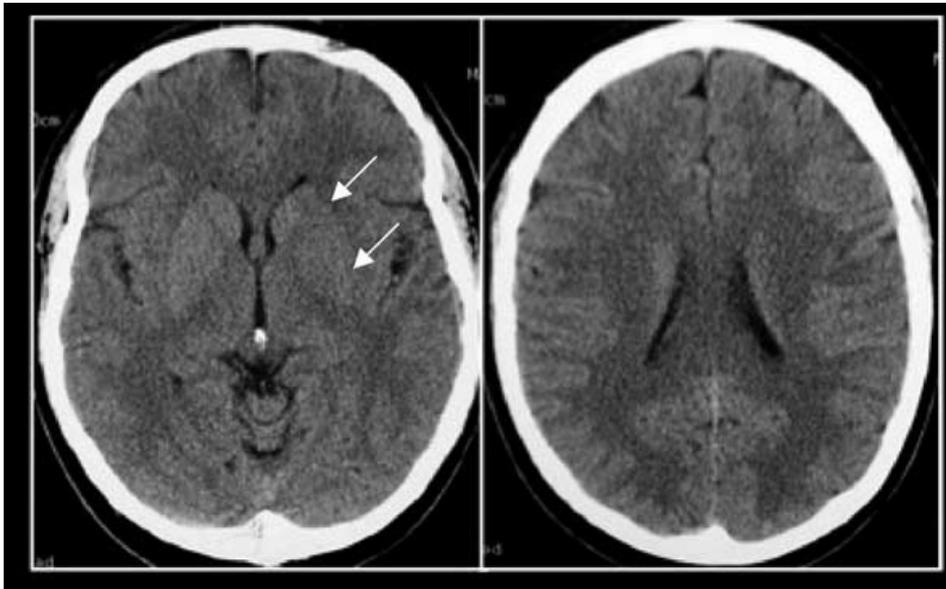


Bild 1. Native Computertomografie (Schichtröntgen) des Schädels auf Höhe der Basalganglien (unterhalb der Großhirnrinde paarig angelegte Kerne zur Regulation der unwillkürlichen Motorik; links) und der Seitenventrikel (im Großhirn gelegene Flüssigkeitsräume; rechts). Die Pfeile markieren ein ischämisches Hirnödem als Vorbote eines Hirninfarktes, das sich in seinem frühen Stadium als subtile Dichteminderung (Hypodensität) zeigt.

2 Technische Kapazität

Eine komplette CT-Untersuchung beim Schlaganfall beinhaltet:

- das Schichtröntgen des Schädels (sogenannte *native CT*, Bild 1)
- die Darstellung der Hals- und Gehirnarterien (*CT-Angiografie*, Bild 2) nach Injektion von Röntgen-Kontrastmittel in Spiral-Technik und
- die Messung der Gehirndurchblutung, indem ein Kontrastmittelbolus auf seinem Weg durch das Hirngewebe verfolgt wird und über eine Zeit-Dichte-Beziehung der zerebrale Blutfluss, das zerebrale Blutvolumen und die Zeit bis zum Kontrastmittelpeak (Time-to-peak) bestimmt werden kann (*CT-Perfusion*, Bild 3).

Mit technischer Kapazität ist die Fähigkeit der Computertomografie gemeint, relevante pathologische Verän-

derungen zuverlässig und deutlich darzustellen, sodass ein Betrachter der CT-Bilder bei wiederholter Auswertung immer zu dem gleichen Ergebnis kommt bzw. verschiedene Betrachter sich leicht auf das gleiche Ergebnis einigen (gute Inter- und Intra-Observer-Reliabilität) [4].

Basierend auf Veränderungen der Röntgenabsorption ist die native Computertomografie in der Lage, eine intrakranielle Blutung (Bild 4), einen arteriellen Verschluss und ein ischämisches Hirnödem (Wassereinstrom in das Gehirn) (Bild 1) zu erkennen. Während die Übereinstimmung für die intrakranielle Blutung exzellent ist, ist sie für den arteriellen Verschluss und das ischämische Hirnödem nur moderat [5]. Mit Hilfe der CT-Angiografie (Bild 2) kann die Reliabilität für einen arteriellen Verschluss jedoch deutlich verbessert werden [6]. Die Übereinstimmung für CT-Perfusions-Parameterbilder (Bild 3) ist ebenfalls hoch [7].

Frühe Erkennung einer irreversiblen Hirnschädigung

Veränderungen der Röntgenabsorption werden üblicherweise mit den Begriffen „Hypodensität“ und „Hyperdensität“ beschrieben, d. h., sie beziehen sich auf die Röntgendichte der pathologisch nicht veränderten, also normalen anatomischen Struktur. Die Röntgenabsorption im Computertomogramm verhält sich linear proportional zum spezifischen Gewicht des untersuchten Gewebes und ist demnach geeignet, den Gewebewassergehalt zu messen [8]. Eine Zunahme des Gewebewassers um 1 % verursacht eine Abnahme der Röntgenabsorption um 1,8 Hounsfield Units (HU) im experimentellen ischämischen Hirnödem [9]. Gleichzeitige Messungen der Röntgenabsorption und des zerebralen Blutflusses zeigten, dass die Röntgenabsorption nur in Gebieten kritisch minderdurchbluteten Hirngewebes abnimmt [10]. Ein zerebraler Blutfluss von 8 bis 12 ml/100 g pro min gilt als die Schwelle der strukturellen Integrität der Gehirnzelle [11]. Fällt die Durchblutung des Gehirns plötzlich unter diese Schwelle ab, so beginnt die graue Substanz sofort Wasser aufzunehmen [12]. Dieser Zustand ist nur für etwa 15 Minuten mit dem Überleben und Funktionserhalt der Zellen vereinbar. Die Menge an Wasser, die sich während einer Ischämie (Mangeldurchblutung) ansammelt, korreliert signifikant mit der Dauer der Ischämie [13]. Das



Bild 2. CT-Angiografie mit regelrechter Darstellung der Hirnbasisarterien. Ein arterieller Verschluss kann mit dieser Methode schnell erkannt und entsprechend behandelt werden.

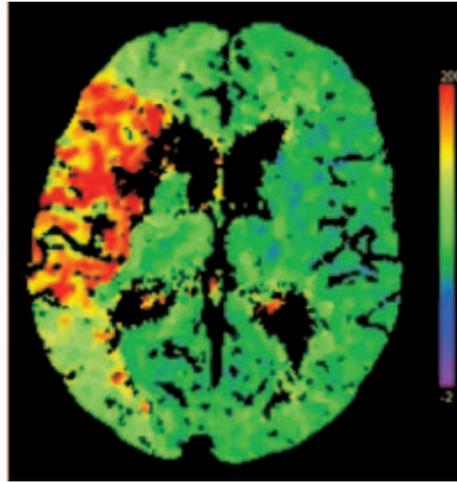
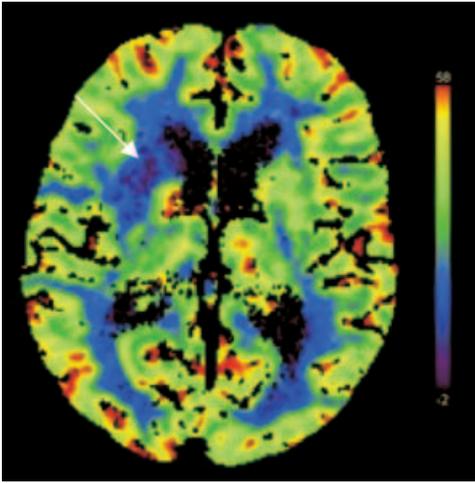


Bild 3. CT-Perfusionsmessung: links farbkodierte Darstellung des zerebralen Blutvolumens (Farbskala: 0,1 ml/100 g Hirngewebe), rechts Time-to-peak-Parameterbild (Farbskala: 0,1 s bis zum Kontrastmittelmaximum im Hirngewebe). Eine Region deutlich verminderten Blutvolumens (Pfeil linkes Bild) zeigt in der Regel untergegangenes Hirngewebe an. Eine schwere Durchblutungsverzögerung (rot farbkodiert, rechtes Bild) hingegen zeigt vom Infarkt bedrohtes Hirngewebe an.

frühe ischämische Ödem zeigt also das Gewebe mit Flusswerten unterhalb der Schwelle der strukturellen Integrität an und ist Vorbote einer ischämischen Nekrose (Absterben der von der Ischämie betroffenen Hirnareale). Der CT-Nachweis des ischämischen Ödems identifiziert somit denjenigen Anteil des ischämischen Hirngewebes, der irreversibel geschädigt ist.

3 Diagnostische Genauigkeit

Diagnostische Genauigkeit ist die Genauigkeit, mit der eine Pathologie entdeckt und klassifiziert wird, gemessen in richtig und falsch positiven sowie richtig und falsch negativen Befunden im Vergleich zu einem Referenzstandard. Mit Sensitivität wird das Maß für die falsch negativen Befunde, mit Spezifität für die falsch positiven bezeichnet. Problema-

tisch ist, dass zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung meist keine Referenzmethode (z. B. Positronen-Emissions-Tomografie) zur Verfügung steht und wir daher auf Verlaufsuntersuchungen als Referenz angewiesen sind.

Nach allgemeiner Erfahrung bestätigt eine Operation oder Autopsie regelmäßig den CT-Befund einer intrakraniellen Blutung (Bild 4), sodass die Sensitivität und Spezifität der Computertomografie für intrakranielle Blutungen als hoch eingeschätzt wird. Sensitivität und Spezifität bei der Beurteilung eines arteriellen Verschlusses anhand der CT-Angiografie (Bild 2) sind ebenfalls hoch [14]. Die Hypodensität, die durch das frühe ischämische Ödem erzeugt wird, ist zunächst subtil (Bild 1) und die Sensitivität für eine irreversible Hirnschädigung damit nicht optimal. Wird jedoch ein hypodenses Areal diagnostiziert, so ist dies hoch spezifisch für einen Gewebsuntergang [15]. Durch CT-Perfusionsmessungen wird die Sensitivität für einen Infarkt verbessert [7].

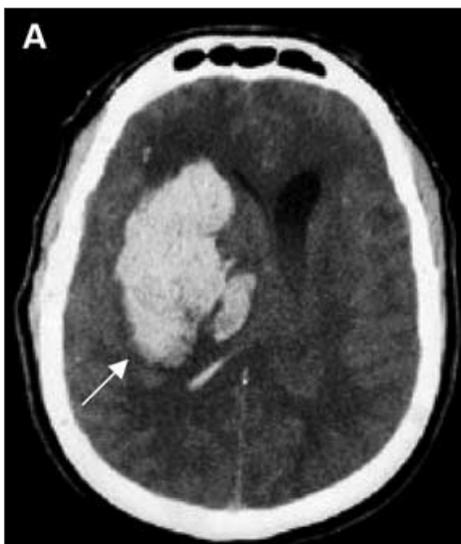


Bild 4. Natives Computertomogramm (Schichtröntgen) mit einer akuten Einblutung in das Gehirn, zu erkennen an einer hyperdensen (Dichte-angehobenen) Raumforderung der rechten (Schichtbilder werden konventionsgemäß immer von unten betrachtet) Hemisphäre (Pfeil). Zu beachten ist die Verdrängung des Seitenventrikels und die Verschiebung der Mittellinie.

4 Relevanz der CT-Diagnostik beim Schlaganfall

Die diagnostische Relevanz der Computertomografie beim Schlaganfall wird im Vergleich mit vorhandenen Alternativen deutlich. Unbestritten ist, dass erst die bildliche Darstellung des Gehirns die pathophysiologische Differenzierung des Schlaganfallsyndroms ermöglichte. Die Relevanz der sicheren Unterscheidung zwischen Hirnblutung und ischämischem Hirninfarkt mit der Computertomografie wurde sehr schnell erkannt und in Therapiekonzepte umgesetzt. Erst diese Unterscheidung ermöglichte es, die Thrombolyse (medikamentöse Zersetzung eines Blutgerinnsels) als einzig kausale Therapie des Schlaganfalls in die klinische Praxis einzuführen. Die Relevanz der Darstellung des ischämischen Hirnödems wurde dagegen erst später erkannt [16]. Die Ausdehnung des ischämischen Hirnödems gilt heute als wichtiger Hinweis auf eine durch eine Thrombolyse ausgelöste Hirnblutung [17] – die am meisten gefürchtete Nebenwirkung einer Thrombolysebehandlung. Die Relevanz der Gefäßdiagnostik durch eine CT-Angiografie liegt darin, Verschlüsse großer Hirnarterien zuverlässig innerhalb von Minuten diagnostizieren zu können. Die diagnostische und therapeutische Bedeutung der CT-Perfusion ist dagegen noch unklar. Inzwischen wurde als zweite, das Hirnparenchym darstellende Modalität die Magnetresonanztomografie (MRT) in die klinische Praxis

eingeführt. Sie wird jetzt als aufkommender Standard bei der Versorgung des akuten Schlaganfalls angesehen [18], auch wenn der wissenschaftliche Beweis der therapeutischen Relevanz noch aussteht.

5 Therapeutische Relevanz der Computertomografie beim Schlaganfall

Mit therapeutischer Relevanz wird der Einfluss eines diagnostischen Tests auf die Patientenversorgung, die prognostische Information, die Wahl der Therapie und die Kosten und Risiken des diagnostischen Prozesses bezeichnet [4]. Zum ersten Mal in der Geschichte ermöglichte es die Computertomografie, Patienten mit Schlaganfall in solche mit Mangeldurchblutung (Ischämie) und solche mit Einblutung ins Gewebe (Hämorrhagie) zu differenzieren. Dadurch konnte eine spezifische Behandlung wie die Thrombolyse getestet und später in die klinische Praxis eingeführt werden. Die Computertomografie hat folglich einen enormen therapeutischen Einfluss, allein indem sie zwischen ischämischem und hämorrhagischem Infarkt unterscheiden kann.

Bei der akuten zerebralen Ischämie ist die einzige Therapie, die bewiesenermaßen die Prognose verbessert, die intravenöse Thrombolyse mit sogenanntem rekombinatem tissue-Plasminogen Aktivator¹, die innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt wird. Die Initiatoren der entsprechenden Zulassungsstudie verwendeten die Computertomografie nur zum Ausschluss von Patienten mit einer Gehirnblutung und konnten unabhängig von der Feststellung des ischämischen Ödems und des Nachweises eines arteriellen Verschlusses die Wirksamkeit der Thrombolyse beweisen [19]. Dies spricht dafür, dass bei sehr früher Einleitung einer systemischen Thrombolyse keine weiteren diagnostischen Informationen außer dem Blutungsausschluss relevant sind. Der Befund einer CT-Angiografie mit Verschluss einer großen Hirnarterie ist insofern relevant, als dass er Patienten identifiziert, die trotz einer frühen Behandlung eine schlechte Prognose haben [20]. Hier wird zurzeit geprüft, ob eine weiterführende, akute Intervention von Nutzen ist.

6 Der Einfluss der CT-Diagnostik auf die Prognose der Schlaganfallpatienten

Der Einfluss der Computertomografie auf die Prognose der Patienten ist das wichtigste Kriterium der klinischen Effizienz, das zeigt, ob die CT-Diagnostik eine Behandlung ermöglicht, die den Krankheitsverlauf nachweislich verbessert. Der Nachweis dieser höchsten Stufe der klinischen Effizienz setzt den kontrollierten Einsatz der CT-Diagnostik in prospektiven, randomisierten und Placebo-kontrollierten Therapiestudien voraus. Die oben genannte Zulassungsstudie für die Thrombolyse in Kanada und den USA ergab, dass Patienten, bei denen eine Thrombolyse durchgeführt wurde, eine dreifach höhere Wahrscheinlichkeit haben, 3 Monate nach einem Schlaganfall ein unabhängiges Leben zu führen [19]. Dabei werden im Gesundheitswesen pro verhindertem schwerem Schlaganfall ca. 90 000 US-Dollar eingespart [21]. Die europäischen Zulassungsstudien stellten

zudem prospektiv definierte Kriterien für das Ausmaß des ischämischen Ödems im Computertomogramm auf, konnten jedoch keinen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis für die Thrombolyse erbringen [22, 23]. Selbst der wissenschaftliche Beweis, dass die Durchführung einer Computertomografie zum Ausschluss einer Blutung vor einer Thrombolysebehandlung die Prognose verbessert, ist letztendlich nicht erbracht. Eine Studie zur Thrombolyse ohne vorherigen Blutungsausschluss wurde bisher nicht durchgeführt, da mit einigem Recht davon ausgegangen wird, dass eine Thrombolyse bei Patienten mit einer intrakraniellen Blutung ethisch nicht zu verantworten ist.

Literatur

- [1] *Truelsen, T.; Ekman, M.; Boysen, G.*: Cost of stroke in Europe. In: *Eur J Neurol* **12** (2005) Suppl 1, S. 78 – 84
- [2] *Kolominsky-Rabas, P. L.; Heuschmann, P. U.*: Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. In: *Fortschr Neurol Psychiat* **70** (2002), S. 657 – 662
- [3] *Kent, D.; Larson, E.*: Disease, level of impact, and quality of research methods; three dimensions of clinical efficacy assessment applied to magnetic resonance imaging. In: *Invest Radiol* **27** (1992), S. 245 – 254
- [4] *Powers, W.*: Testing a test. A report card for DWI in acute stroke. In: *Neurology* **54** (2000), S. 1549 – 1551
- [5] *Wardlaw, J.; Mielke, O.*: Early signs of brain infarction at CT: Observer reliability and Outcome after thrombolytic treatment – systematic review. In: *Radiology* **235** (2005), S. 444 – 453
- [6] *Shrier, D. A. et al.*: CT angiography in the evaluation of acute stroke. In: *AJNR Am J Neuroradiol* **18** (1997) 6, S. 1011 – 1020
- [7] *Parsons, M. W. et al.*: Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. In: *Ann Neurol* **58** (2005) 5, S. 672 – 679
- [8] *Phelps, M.; Gado, M.; Hoffman, E.*: Correlation of effective anatomic number and electron density with attenuation coefficients measured with polychromatic x-rays. In: *Radiology* **117** (1975), S. 585 – 588
- [9] *Dzialowski, I. et al.*: Brain Tissue Water Uptake After Middle Cerebral Artery Occlusion Assessed With CT. In: *J Neuroimaging* **14** (2004), S. 42 – 48
- [10] *Grond, M. et al.*: Early computed-tomography abnormalities in acute stroke. In: *Lancet* **350** (1997), S. 1595 – 1596
- [11] *Hossmann, K. A.*: Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. In: *Ann Neurol* **36** (1994), S. 557 – 565
- [12] *Schüfer, F. J.; Hossmann, K. A.*: Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. In: *Stroke* **11** (1980), S. 593 – 601
- [13] *Todd, N. et al.*: Duration of ischemia influences the development and resolution of ischemic brain edema. In: *Stroke* **17** (1986), S. 466 – 471
- [14] *Wildermuth, S. et al.*: Role of CT angiography in patient selection for thrombolytic therapy in acute hemispheric stroke. In: *Stroke* **29** (1998), S. 935 – 938
- [15] *von Kummer, R. et al.*: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke by computed tomography. In: *Radiology* **219** (2001), S. 95 – 100
- [16] *von Kummer, R. et al.*: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. In: *Radiology* **205** (1997), S. 327 – 333
- [17] *Dzialowski, I. et al.*: Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. In: *Stroke* **37** (2006) 4, S. 973 – 978
- [18] *Chalela, J. et al.*: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. In: *Lancet* **369** (2007), S. 293 – 298
- [19] *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group*: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. In: *N Engl J Med* **333** (1995) 24, S. 1581 – 1587
- [20] *Sims, J. R. et al.*: Arterial occlusion revealed by CT angiography predicts NIH stroke score and acute outcomes after IV tPA treatment. In: *AJNR Am J Neuroradiol* **26** (2005) 2, S. 246 – 251
- [21] *Taylor, T. et al.*: Lifetime cost of stroke in the United States. In: *Stroke* **27** (1996), S. 1459 – 1466
- [22] *Hacke, W. et al.*: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). In: *Lancet* **352** (1998), S. 1245 – 1251
- [23] *Hacke, W. et al.*: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). In: *JAMA* **274** (1995), S. 1017 – 1025

Manuskripteingang: 12.10.2007
Angenommen am: 18.12.2007

¹ Gentechnisch hergestellte Substanz, die in der Lage ist, entstandene Blutgerinnsel aufzulösen.



Dzialowski, Imanuel

Dr. med.

Studium Humanmedizin von 1994 bis 2001 an der Universität Frankfurt/Main, Universität Witten-Herdecke und TU Dresden ♦ 2004 Promotion zum Dr. med. ♦ seit 2002 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden ♦ von 2005 bis 2006 Stroke Fellowship an der University of Calgary, Kanada



Reichmann, Heinz

Prof. Dr. med. habil.

Studium Humanmedizin von 1973 bis 1979 an der Universität Freiburg ♦ 1979 Promotion zum Dr. med. ♦ 1988 Habilitation zum Dr. med. habil. ♦ von 1990 bis 1996 Professor für Neurologie an der Universität Würzburg ♦ seit 1996 Professor für Neurologie und Direktor der Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden ♦ seit 2005 Dekan der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden



von Kummer, Rüdiger

Prof. Dr. med. habil

Studium Humanmedizin von 1966 bis 1971 an den Universitäten Göttingen und Heidelberg ♦ 1971 Promotion zum Dr. med. ♦ 1984 Habilitation zum Dr. med. habil. ♦ von 1991 bis 1996 Professor für Neurologie an der Universität Heidelberg ♦ seit 1996 Professor für Neuroradiologie am Institut für Radiologische Diagnostik, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden