

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Radiologie und Endoskopie
Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Prof. Dr. med. Jens Fiehler

Die CT-Thermometrie als Biomarker beim akuten Schlaganfall

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Elisabeth Cornelia Wendel

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.06.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Ulrich Grzyska

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Thomas Lindner

Die CT- Thermometrie als Biomarker beim akuten Schlaganfall

1. ABSTRACT	5
1.1. ABSTRACT	5
2. EINLEITUNG	7
2.1. DIE TECHNIK DER COMPUTERTOMOGRAPHIE	7
2.1.1. AUFBAU EINES COMPUTERTOMOGRAPHEN.....	7
2.1.2. FUNKTION EINES COMPUTERTOMOGRAPHEN:	8
2.1.3. WICHTIGE MEILENSTEINE IN DER TECHNISCHEN ENTWICKLUNG DER COMPUTERTOMOGRAPHIE.....	9
2.1.4. BILDREKONSTRUKTION	9
2.1.5. DIE CT-ZAHL BZW. DIE HOUNSFIELDSCALA.....	11
2.2. CT-THERMOMETRIE	13
2.2.1. THEORETISCHE GRUNDLAGEN DER CT- THERMOMETRIE	13
2.2.2. DATENLAGE ZUR CT-THERMOMETRIE.....	15
2.3. DER SCHLAGANFALL	16
2.3.1. ÄTIOLOGIE DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLES	16
2.3.2. DIE GEFÄßVERSORGUNG UND DURCHBLUTUNG DES GEHIRNES	17
2.3.3. FOLGEN EINER MINDERDURCHBLUTUNG.....	18
2.3.5. EINTEILUNG DES SCHWEREGRADES EINER ZEREBRALEN ISCHÄMIE	18
2.3.6. DIE RADIOLOGISCHE DIAGNOSTIK BEIM AKUTEN SCHLAGANFALL.....	20
2.3.7. DER ASPECT SCORE (ALBERTA STROKE PROGRAM EARLY CT).....	23
3. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	26
4. MATERIAL UND METHODEN	27
4.1. PHANTOMMESSUNG	27
4.1.1. PHANTOMAUFBAU	27
4.1.2. CT-SCAN DES WASSERPHANTOMS.....	28
4.1.3. REKONSTRUKTION.....	28
4.1.4. BESTIMMUNG DER CT-ZAHL DER MESSFLÜSSIGKEIT.....	28
4.1.5. KORRELATION DER MESSWERTE	29
4.2. HUMANSKANS	30
4.2.1. AUSWAHL DES BILDMATERIALS	30
4.2.2. CT-PROTOKOLL.....	30
4.2.3. NACHVERARBEITUNG DER CT-BILDER.....	30
4.2.4. ZUSATZINFORMATIONEN.....	30
4.2.4. TEMPERATURMESSUNG IN DEN WEITERVERARBEITETEN BILDERN	30

5. ERGEBNISSE	32
5.1. ERGEBNISSE DER PHANTOMMESSUNG	32
5.2 ERGEBNISSE DER HUMANSkans	36
6.1. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	37
6.2. INTERPRETATION	37
6.3. VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT DER LITERATUR.....	38
6.4. LIMITATIONEN	38
6.5. MÖGLICHKEITEN DER CT-THERMOMETRIE INNERHALB DER CT-GESTÜTZTEN DIAGNOSTIK	39
7. ZUSAMMENFASSUNG	40
7.1 ZUSAMMENFASSUNG DEUTSCH	40
7.2 SUMMARY	40
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS:	41
9. LITERATURVERZEICHNIS.....	43
10. VERÖFFENTLICHUNGEN	45
11. DANKSAGUNG	46
12. LEBENSLAUF	47
13.EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	47

1. Abstract

1.1. Abstract

Die Computertomographie ist in der klinischen Routine das Mittel der Wahl zur Schlaganfall-diagnostik, da sie meist rund um die Uhr verfügbar ist und eine schnelle, sichere Diagnostik ermöglicht. Die CT-Thermometrie ist ein Verfahren, mit dem nicht invasiv eine Temperaturänderung in einer definierten CT-Schicht nachgewiesen werden kann. Die Temperaturmessung erfolgt indirekt über die Beobachtung einer CT-Zahl-Änderung in Abhängigkeit von der Temperatur.

Ziel dieser Arbeit ist es einerseits, den Zusammenhang zwischen CT-Zahl und Temperatur darzustellen, und andererseits zu untersuchen, ob die CT-Thermometrie eine geeignete Methode sein kann um ischämische Regionen im Hirnparenchym zu erkennen.

Mithilfe eines Wasserphantoms wurde die Abhängigkeit der CT-Zahl von Wasser von der Temperatur untersucht. Beide Kammern des Phantoms wurden mit verschiedenem warmem Wasser befüllt und während des Abkühlens in unterschiedlichen Zeitabständen mit einem Routine Stroke Protokoll gescannt und mit klinisch genutzten Kernels (HR36 und HR 69) weiterverarbeitet. Die Temperatur wurde hierbei kontinuierlich gemessen. Anschließend wurden mit dem Programm ImageJ (<https://imagej.nih.gov/ij/>) auf verschiedenen Schichten mit ROI die entsprechenden Hounsfield Units ermittelt. Die in verschiedenen Schichten des Wasserphantoms ermittelten CT-Zahlen (HU) wurden mit den zum Scanzeitpunkt gemessenen Temperaturen ins Verhältnis gesetzt und die Änderung der CT-Zahl (HU) pro Grad C Temperaturänderung errechnet und als Kalibrierungsfaktor für die weiteren Untersuchungen festgelegt. Im Anschluss wurden mit klinischen Stroke Parametern gefahrene Schädel CTs von Schlaganfallpatienten ausgewertet. Mit dem Programm ImageJ (<https://imagej.nih.gov/ij/>) und ROI wurden die CT-Zahlen (HU) im Ischämiegebiet und auf der gesunden kontralateralen Seite gemessen und die Differenz gebildet. Es erfolgte die Konversion der CT-Zahl Differenz (HU) in Temperaturwerte unter Verwendung des durch die Wasserphantommessung gewonnenen Kalibrierungsfaktors und dem Programm MATLAB.

Die Messungen mit dem Wasserphantom ergaben einen linearen Zusammenhang zwischen CT-Zahl und Temperatur. Je höher die Temperatur desto niedriger zeigte sich die CT-Zahl von Wasser. Dieser Zusammenhang stellte sich unabhängig vom gewählten Weiterverarbeitungskernel dar. Es konnte ein Kalibrierungsfaktor von $0,38 \text{ HU/C}^\circ$ ermittelt werden.

Bei der Auswertung der Schädel-CTs wurden Dichteunterschiede (delta CT) im Bereich von $-1,444$ HU bis $-7,465$ HU zwischen krank und gesund gemessen, was einem Temperaturabfall von $0,54$ C° bis $2,83$ C° im ischämischen Areal entspricht.

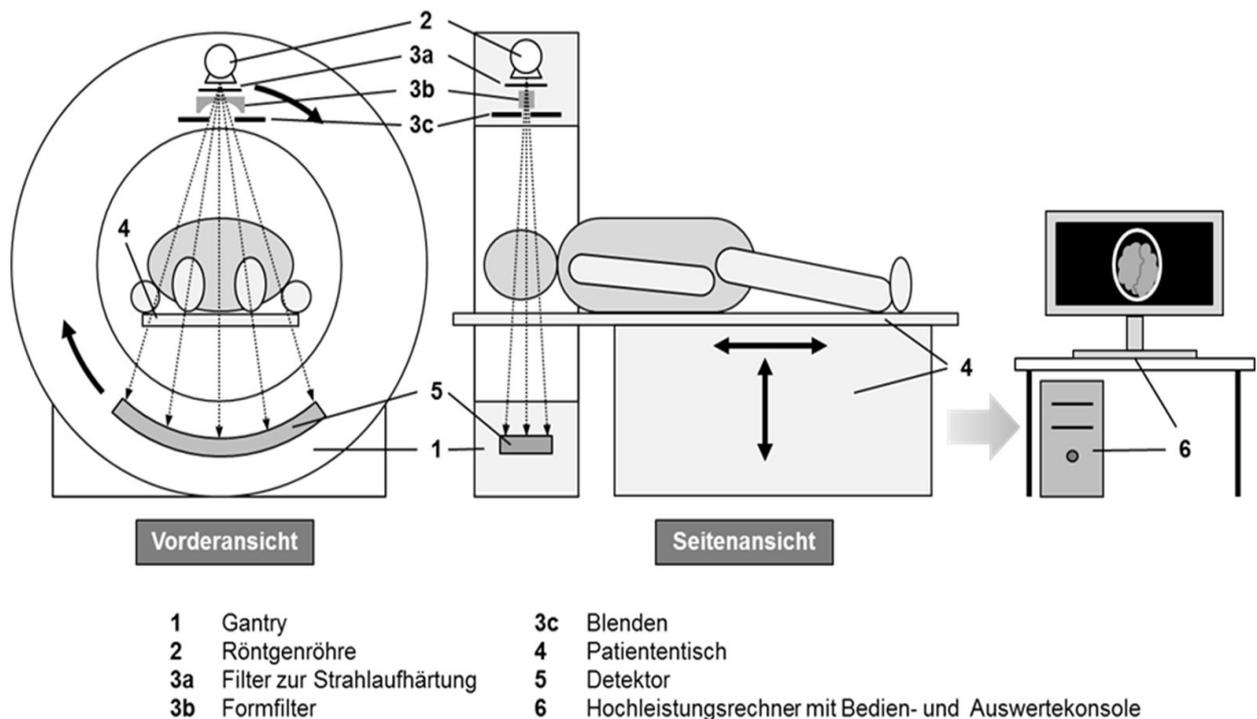
Es konnte in dieser Arbeit ein linearer Zusammenhang zwischen der CT-Zahl (HU) von Wasser und der Wassertemperatur gezeigt werden. Je höher dabei die Temperatur, desto niedriger ist die CT-Zahl (HU). Dieser Zusammenhang besteht unabhängig vom verwendeten Rekonstruktionskernel.

Ein Kalibrierungsfaktor von $0, \text{HU/C}^\circ$ konnte ermittelt werden und wurde anschließend für die Konversion von Dichtewerten (HU) einiger Schädel-CTs in Temperaturprofile verwendet. Dabei zeigte sich ein Temperaturabfall in ischämischen Regionen des Hirnparenchyms.

2. Einleitung

2.1. Die Technik der Computertomographie

2.1.1. Aufbau eines Computertomographen



Quelle: Technische Hochschule Mittelhessen

Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines Computertomographen

1. Die Scaneinheit (Gantry) enthält den Hochspannungsgenerator, die Röntgenröhre, das Detektorsystem, ein Blendensystem und die Kühlung
2. Die Röntgenröhre hat variable Fokusgrößen, vergleichbar mit der Fotografie: Für Bilder mit wenig Kontrast benötigt man große Fokusgrößen, für Hochkontrastaufnahmen kleine Fokusgrößen.

Die Röhren in modernen CT-Geräten arbeiten mit einer Leistung von 20-80 kW bei einer Spannung von 80-120 kV. (Siemens, 2021, Siemens Healthineers Historisches Institut, 2021)

3. Die Abschirmung eines Scanners besteht aus Blenden, Kollimatoren und Filtern. So soll Streustrahlung vermindert, die Scanschicht festgelegt und die energiearmen

Anteile des Röntgenspektrums absorbiert werden, um den Strahlenschutz von Patienten und anwendendem Personal zu erhöhen.

4. Der Patiententisch dient der Lagerung des Patienten und bewegt diesen kontinuierlich mit definiertem Tischvorschub durch die Gantry.
5. Der Detektor wandelt die auftreffenden Röntgenstrahlen, die alle von verschiedener Intensität sind, in elektrische Signale um. Diese analogen Signale werden durch nachgeschaltete elektronische Komponenten verstärkt und in digitale Impulse konvertiert. (Siemens, 2021, Siemens Healthineers Historisches Institut, 2021)
6. Der Hochleistungsrechner mit Bedien- und Auswertekonsolle dient der Bildrekonstruktion und erlaubt die Steuerung des Geräts durch das Personal.

2.1.2. Funktion eines Computertomographen:

Prinzipiell beruht die Computertomographie auf der indirekten Messung der Schwächung von Röntgenstrahlung.

Röhre und Detektoren sind einander gegenüber in der Gantry positioniert und kreisen um den Patienten. Die emittierten Röntgenstrahlen durchdringen den Patienten und werden hierbei unterschiedlich geschwächt. Die Detektoren messen die entstehenden Schwächungsprofile an zahlreichen Positionen. (Hofer, 2014) Aus den detektierten Absorptionsprofilen wird hinterher die Volumenstruktur rekonstruiert.

Die gemessenen Absorptionsprofile sind anders als klassische zwei-dimensionale Röntgenaufnahmen ein-dimensional. Erst durch computergesteuerte Bildrekonstruktion kann für jedes Volumenelement (Voxel) des durchstrahlten Körpers der Absorptionsgrad ermittelt und das Bild errechnet werden. Das so entstandene Bild ist ein Transversalschnitt durch das untersuchte Objekt. Mit mehreren aufeinanderfolgenden Umläufen der Röntgenröhre lassen sich angrenzende Schichten erstellen. (Der Patient wird hierbei jeweils etwas weiter durch die Gantry bewegt)

Um ein bestimmtes Volumen grafisch darzustellen werden bis zu mehreren Hundert Einzelschnitte zusammengesetzt. Bei der CT entsteht anders als beim konventionellen Röntgen kein unmittelbares Bild, weshalb ein Computer für die CT-Technik unerlässlich ist, muss das Bild doch erst aus den akquirierten Daten errechnet werden. Für die Erstellung eines CT-Bildes müssen Projektionen gemessen werden, die mindestens eine Rotation von 180° um das Objekt abdecken. (Wikipedia, 17.06.21, Maximilian Reiser, 2011)

2.1.3. Wichtige Meilensteine in der technischen Entwicklung der Computertomographie

Die Computertomografie (CT) stellt die zentrale Bildgebung im klinischen Alltag dar. Sie ist ein Verfahren zur Schnittbilddiagnostik, das in den meisten Krankenhäusern schnell zur Verfügung steht. Die Diagnostik von Krankheiten und die Therapie von Patienten konnte mit ihrer Hilfe deutlich beschleunigt und optimiert werden. (Hofer, 2014)

Rasante Entwicklungen in der CT-Technologie seit der ersten klinischen Nutzung eines CT im Jahre 1972 durch G. Hounsfield und J. Ambrose haben dies möglich gemacht (Geyer, 2018). Wichtige Stufen auf der Erfolgsleiter dieser Technologie waren die Einführung der Elektronenstrahl-CT Mitte der 1980er Jahre, der Spiral-CT (SCT) im Jahr 1989 und der Multidetektor-CT (MDCT) 1998. Darauf folgte eine stetige Erhöhung der Anzahl der Detektorreihen von vier über 16 und 64 bis heute 320 Zeilen, was die diagnostischen Möglichkeiten der CT weiter verbesserte und die Basis für die heutige vielfältige radiologisch-klinische Nutzung der CT schuf (Geyer, 2018). Auch gibt es heute neben Ein-Röhren-CTs (Single Source CT) auch zwei-Röhren CTs (Dual Source CT), die besonders schnelle Rotationszeiten und eine sehr gute räumliche und zeitliche Auflösung, sowie eine breite Darstellung entlang der Längsachse des Patienten anbieten. (Rubin, 2014)

Diese stetige Weiterentwicklung der CT-Hardware ging einher mit größeren Anforderungen an die Software. Erst durch Fortschritte in der Bildrekonstruktion konnten die diagnostischen Möglichkeiten der Computertomographie voll ausgeschöpft werden. (Geyer et al., 2015)

2.1.4. Bildrekonstruktion

Durch die Datenakquisition und Bildrekonstruktion einer Computertomographie soll in erster Linie jedem Voxel in einem dreidimensionalen Raum ein Schwächungswert zugeordnet werden.

Die Akquisition der Rohdaten erfolgt, indem ein Photonenstrahl ein Objekt aus mehreren Winkeln durchdringt und anschließend auf eine Reihe von Detektoren trifft. Die auf allen Detektoren ermittelten Schwächungswerte entsprechen hierbei der Summe der Schwächungen, die der Photonenstrahl auf dem Weg durch die verschiedenen Gewebe des durchstrahlten Objektes erfahren hat. Die Rekonstruktionsalgorithmen nutzen nun den Rohdatensatz, um jedem Voxel (Volumenelement in einem Gitter), einen Schwächungswert zuzuweisen. Verschiedene Rekonstruktionstechniken unterscheiden sich darin, wie die Schwächungswerte im fertigen Bild

zugeordnet werden. Man unterscheidet in erster Linie zwei Hauptgruppen von Rekonstruktionsalgorithmen, die für die moderne Computertomographie von großer Bedeutung sind, die analytische und die iterative Rekonstruktion.

a) Die analytische Bildrekonstruktion FBP (Filtered Back Projection)

Für die FBP wird angenommen, dass sowohl der Messvorgang, als auch die Projektionsdaten in einer kontinuierlichen Funktion abgebildet werden können. Zugrunde gelegt wird auch die vereinfachte Annahme, der emittierte Photonenstrahl sei bleistiftförmig (pencil beam) und der verwendete Strahlenfokus unendlich klein. Außerdem wird davon ausgegangen, dass genau in der Mitte einer Detektoreinheit gemessen wird.

Die auf dem Detektor gemessenen Schwächungswerte aus verschiedenen Winkeln (Projektionen) werden durch den Computer logarithmiert und nach einer Hoch- und Tiefpassfilterung mit verschiedenen Faltungskernen (Kernel) nach Art eines Linienintegrals zurückprojiziert. Die Hochpassfilterung dient hierbei der Nachschärfung von Kanten, die Tiefpassfilterung gleicht Unschärfen aus, die durch die verschiedene Anzahl von Projektionen die das Zentrum bzw. die Peripherie des Objektes durchqueren, entstehen. Mit Hilfe der verwendeten Filter können in der klinischen Anwendung spezielle Bildeindrücke entstehen. So werden je nach verwendetem Kernel entweder Weichteilgewebe oder Hochkontrast-Strukturen optimal dargestellt. Die Wahl des Filters beinhaltet jedoch immer einen Kompromiss zwischen räumlicher Auflösung und Bildrauschen. Je mehr die Tiefpass-Unschärfe ausgeglichen wird, desto schärfer ist der Bildeindruck aber auch das Bildrauschen. (Geyer et al., 2015, Hünerbein, 2017)

b) Iterative Bildrekonstruktion

Bei der iterativen Bildrekonstruktion wird aus dem aus verschiedenen Projektionen akquirierten Rohdatensatz mit Hilfe der gefilterten Rückprojektion ein erstes Rohbild errechnet. Dieses Bild weist aber noch ein ungünstiges Signal zu Rausch-Verhältnis auf. Das Rohbild wird nun mit den gemessenen Rohdaten verglichen und ein neues, korrigiertes Bild errechnet. Dieser Vorgang wird nun so oft wiederholt (iterative circle), bis das Bild den durch den Algorithmus festgelegten Bedingungen entspricht.

Die zugrunde liegende Mathematik ist schon lange bekannt, jedoch konnte die iterative Bildrekonstruktion in den Anfängen der CT-Technik aufgrund mangelnder Rechenleistung der Computer nicht angewendet werden. Heute wird jedoch mit Hilfe der iterativen Bildrekonstruktion die Bildqualität der Computertomographien entscheidend verbessert und die Strahlenbelastung der Patienten erheblich verringert. Bei gefilterter

Rückprojektion alleine führt eine Dosisreduktion zu einem erhöhten Bildrauschen, bei der iterativen Bildrekonstruktion jedoch kann die Dosis erheblich reduziert werden ohne Einbußen bei der Bildqualität. Ein weiterer Vorteil bei der iterativen Rekonstruktion liegt in der Unterdrückung von störenden Artefakten. (Hünerbein, 2017, Geyer et al., 2015)

2.1.5. Die CT-Zahl bzw. die Hounsfieldscala

Die Gewebe eines bei einer CT durchstrahlten Objektes unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung, das heißt sie haben eine unterschiedliche Dichte und absorbieren die Röntgenstrahlen verschieden stark. Die Röntgenstrahlen werden also je nach Gewebeart und Strahlenenergie unterschiedlich abgeschwächt, bis sie auf den Detektor treffen. Diese Abschwächung lässt sich mit Hilfe des Schwächungsgesetzes ausdrücken:

$$N(d) = N_0 \cdot e^{-\mu \cdot d}$$

Dabei bedeuten $N(d)$ die Intensität der Strahlung nach der Durchdringung der Materialdicke d , N_0 die Intensität der Strahlung bei Auftreffen auf das Material und μ der Schwächungskoeffizient. (Jäkel and Karger, 2017, Kachelrieß, 2018)

Der lineare Schwächungskoeffizient μ ist abhängig von der Dichte und der atomaren Zusammensetzung (Ordnungszahl) des durchstrahlten Gewebes sowie von der Energie der verwendeten Strahlung. (Jäkel and Karger, 2017)

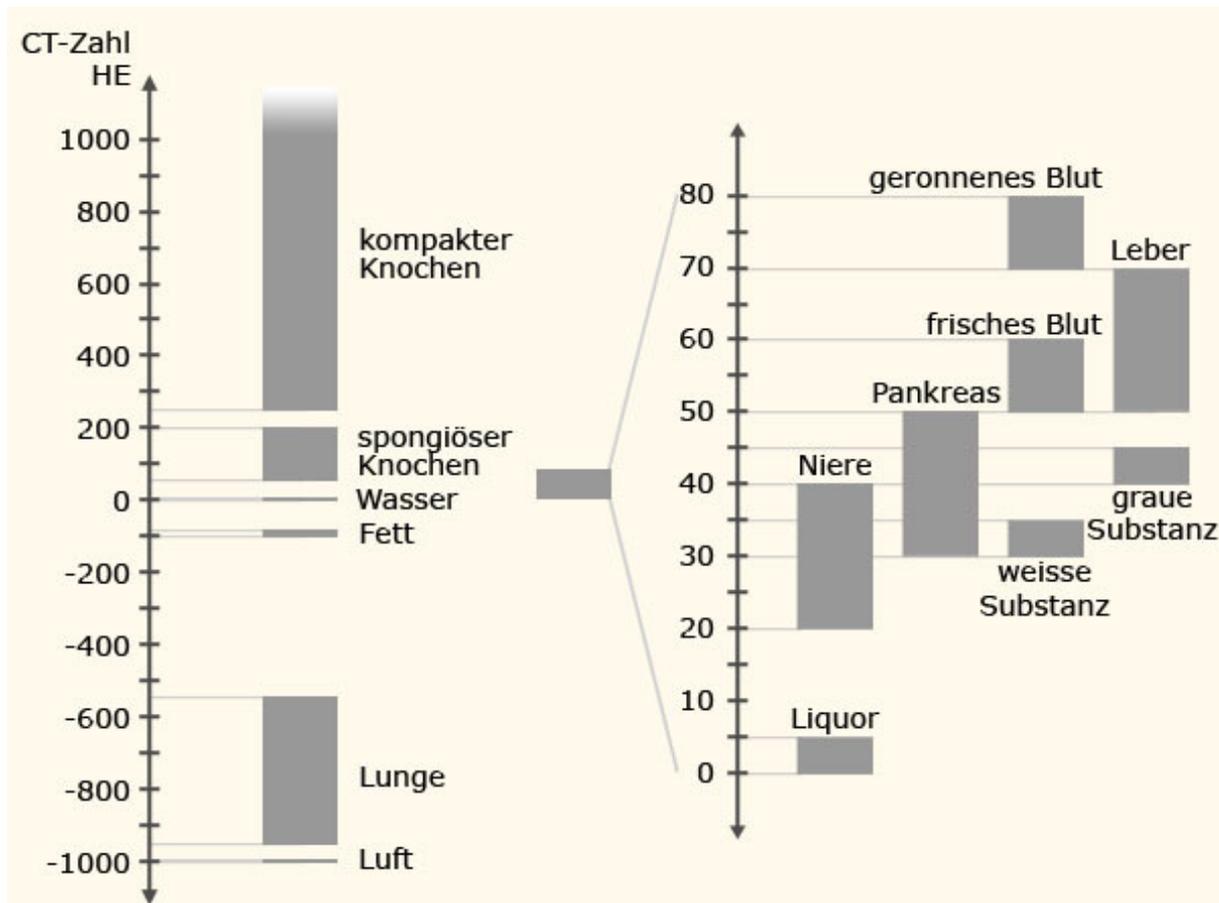
Eine Computertomographie besteht aus der Darstellung von Graustufen, die sich aus der räumlichen Verteilung des linearen Schwächungskoeffizienten ergeben.

Da der Mensch hauptsächlich aus Wasser besteht, werden die Schwächungskoeffizienten in Bezug zum Material Wasser dargestellt. Dies wird möglich durch den CT-Wert, der aus dem linearen Schwächungskoeffizienten in einer linearen Umwandlung errechnet werden kann.

$$CT(r) = \frac{\mu_r - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O}} \cdot 1000 \text{ HU}$$

In der CT-Scala wird Luft ein Wert von -1000 zugeordnet, Wasser hat hingegen einen CT-Wert von 0 . Zur Diagnostik genutzte CT-Systeme sind auf diesen Bereich kalibriert.

Der CT-Wert lässt sich auch als Dichtewert interpretieren, da sich der lineare Schwächungskoeffizient proportional zur Massendichte des durchstrahlten Objektes verhält. Die menschlichen Organe haben typische CT-Werte, so kann im CT-Bild z.B. durch das legen einer ROI (Region of Interest) zwischen verschiedenen Gewebetypen differenziert werden. (Kachelrieß, 2018)



© Abt. für Unterricht und Medien AUM, Institut für Medizinische Lehre IML, Universität Bern

Abbildung 2: Typische CT-Werte verschiedener Gewebetypen

Bei modernen CT-Geräten gibt es nach Definition 4096 CT-Grauwerte, die die unterschiedlichen Dichtewerte in Hounsfield-Einheiten (HU) repräsentieren. Am Monitor werden nur maximal 256 Graustufen dargestellt, das menschliche Auge kann je nach Betrachter und Helligkeit im Raum 20-100 Grautöne unterscheiden. Um den Kontrast der Aufnahmen an das Sehvermögen des Betrachters anzupassen, werden die Bilder gefenstert. Die Dichtewerte des menschlichen Gewebes beschränken sich auf einen engen Bereich, deshalb kann die sog. Ausspielung des gewählten Fensters an die im zu betrachtenden Bereich vorherrschenden Dichtewerte angepasst werden. Der mittlere Dichtewert des ausgespielten Fensters sollte möglichst nahe am Dichtewert des zu untersuchenden Gewebes liegen. Im CT-Bereich wird das ausgewählte Fenster durch sein Centrum C und die Weite W beschrieben.

Ein Graustufenfenster mit $C = 200$ HU; und $W = 600$ HU; meint ein Fenster zwischen -100 HU und 500 HU, indem die CT- Werte linear als Graustufen zwischen schwarz und weiß dargestellt werden. Werte unter -100 HU werden schwarz und Werte oberhalb 500 HU werden weiß abgebildet. Je nach Dichteunterschied im zu betrachtenden Gewebe sollte die Fensterbreite angepasst werden. Graue und weiße Hirnsubstanz unterscheidet sich z.B. in ihrer Dichte nur sehr wenig, deshalb kann mit einer schmalen Fensterbreite ($80-100$ HU um die mittlere Dichte des Hirngewebes von 35 HU) ein besserer Kontrast erzielt werden. (Hofer, 2014)

2.2. CT-Thermometrie

Die CT- Thermometrie ist ein Verfahren, mit dem nicht invasiv Temperaturdaten aus einer in einem CT-Scan dargestellten Schicht erhoben werden können. Man misst hierbei indirekt mit Hilfe der CT-Zahl des zu untersuchenden Gewebes (Fani et al., 2014). Besonders bei den zahlreichen thermalen Ablationsverfahren wie z.B. Radiofrequenzablation, Laserinduzierter Thermotherapie, Mikrowellenablation oder Kryotherapie ist ein nicht invasives Verfahren zur Temperaturmessung in vivo von großer Bedeutung. Es gibt bereits ein breites Spektrum von Thermometrie Verfahren, z.B. Ultraschall- oder Infrarot -gestützte Thermometrie. Bis jetzt ist die MR-Thermometrie allerdings das geläufigste Verfahren. Hierbei sind die Abhängigkeit der T1 Relaxation oder der Protonenresonanzfrequenz von der Temperatur am besten untersucht.

Ein großer Nachteil der MR-Thermometrie ist jedoch der hohe Kostenaufwand und die geringe Verfügbarkeit MR-fähiger Instrumente. Bei der CT-Thermometrie fallen diese Nachteile nicht ins Gewicht, hier ist eher die Anwendung ionisierender Strahlung ein Problem. Dennoch hat die CT-Thermometrie sicher großes Potential für die Temperaturmessung bei thermalen Therapieinterventionen (Fani et al., 2014), möglicherweise aber auch für die Diagnostik bestimmter Erkrankungen, die mit Temperaturänderungen des betroffenen Gewebes einhergehen.

2.2.1. Theoretische Grundlagen der CT- Thermometrie

Die Schwächung der Röntgenstrahlen bei einer Computertomographie entsteht durch Wechselwirkung der Strahlung mit der durchdrungenen Materie. Im für eine CT genutzten Energiebereich von ca. 75 kV kommt vor allem der Compton-Effekt zu tragen. Zu einem wesentlich geringeren Anteil wird die Röntgenstrahlung durch Rayleigh- und Photoeffekt geschwächt. In diesem Photonenenergiebereich ist der durch oben genannte Streuungseffekte resultierende Energieverlust proportional zur elektronischen Dichte:

$\rho_\epsilon = \frac{Nz}{A}$ hier ist N die Avogadrozahl, Z die Ordnungszahl, und A die Massenzahl eines Elements. Der Wert von ρ_ϵ variiert mit der physikalischen Dichte ρ eines gegebenen Materials $\rho = \frac{M}{V}$.

Die Abhängigkeit des linearen Schwächungskoeffizienten von der Temperatur T kann wie folgt beschrieben werden:

$$\mu(T) = \mu_m \cdot \rho(T)$$

Wobei μ_m der Massenschwächungskoeffizient eines Materials m und $\rho(T)$ die Dichte eines Materials bei der Temperatur T. Wie hinreichend bekannt nimmt die Dichte eines Materials mit zunehmender Erwärmung ab. Diese Dichteminderung resultiert aus der Wärmeausdehnung des Materials und lässt sich wie folgt darstellen:

$$\rho(T) = \frac{\rho(T_0)}{1 + \alpha \cdot \Delta T}$$

T_0 ist hierbei die CT-Kalibrierungstemperatur, ΔT ist die Temperaturänderung und α ist der charakteristische Volumenausdehnungskoeffizient eines Materials.

So kann man sagen, dass die thermische Ausdehnung eines Materials bei zunehmender Temperatur zur Verminderung der Dichte führt. Also führt eine Temperaturerhöhung zu einer Verringerung der CT-Zahl (HU).

Aus einer Dichteänderung resultiert eine Veränderung der CT-Zahl:

$$CT(T) \approx CT(T_0) - 100 \cdot \frac{\mu(T_0) \cdot \alpha \cdot \Delta T}{\mu_{H_2O}(T_0)}$$

Die so dargestellt werden kann:

$$CT(T) \approx -[1000 + CT(T_0)] \cdot \alpha \cdot \Delta T$$

Obige Gleichung ist korrekt, wenn man eine Linearisierung im Sinne einer Taylor-Reihe für $\alpha \cdot \Delta T$ annimmt. Sie zeigt, dass man die Temperaturänderung in einem Gewebe messen kann, indem man die CT-Zahl betrachtet. Das Minuszeichen in der Gleichung zeigt an, dass die CT-Zahl eines Gewebes mit steigender Temperatur abnimmt.

Um das Zutreffen der Gleichung $CT(T) \approx -[1000 + CT(T_0)] \cdot \alpha \cdot \Delta T$ die einen Zusammenhang zwischen CT Zahl und Temperatur feststellt, experimentell zu beweisen, wurde die lokale Temperatur separat bestimmt und mit den für die gemittelte Fläche gemessenen CT-Zahlen synchronisiert. Anschließend wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt.

In der wissenschaftlichen Literatur wird vor allem diese lineare Gleichung verwendet, um den Zusammenhang zwischen Temperaturveränderung und Änderung der CT-Zahl darzustellen. Es gibt aber durchaus Arbeiten, in denen nachgewiesen wurde, dass α (der charakteristische

Volumenausdehnungskoeffizient eines Materials) bei starken Temperaturänderungen im Gewebe nicht mehr konstant ist. In diesen Arbeiten werden quadratische oder kubische Gleichungen für die Änderung der CT-Zahl in Abhängigkeit von der Temperatur aufgestellt, die diesen Zusammenhang vielleicht besser darstellen. (Fani et al., 2014)

Auf jeden Fall zeigt die Steigung der passenden Kurve, wie empfindlich, die Methode der CT-Thermometrie ist und dass sie von der Art des untersuchten Materials abhängt. Eine höhere Steigung resultiert vor allem aus einem größeren Ausdehnungskoeffizienten, welcher zu einer größeren Änderung der CT-Zahl in Abhängigkeit von der Temperatur führt. (Fani et al., 2014)

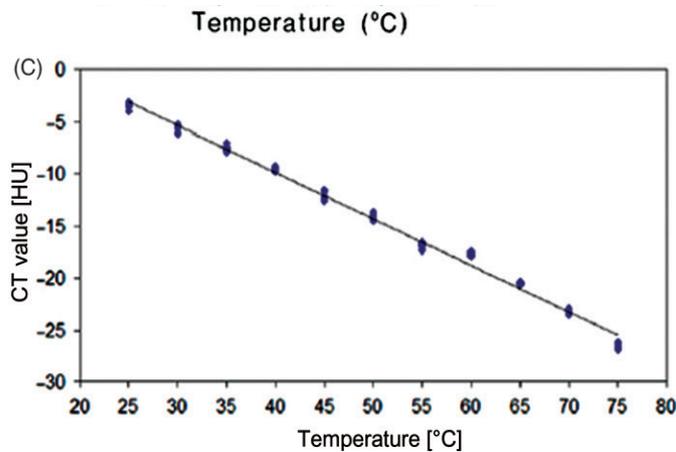
2.2.2. Datenlage zur CT-Thermometrie

Im Review-Artikel „CT based Thermometry An Overview“ von Fani et al (12) werden einige Studien beschrieben, die sich mit der Temperaturabhängigkeit der CT- Zahl von Wasser und anderen Materialien beschäftigen. Beispielhaft sei hier die Arbeit von Bruners et al (Bruners et al., 2010b) erwähnt, die die Auswirkungen einer Temperaturerhöhung auf verschiedene Flüssigkeiten in einer MSCT untersucht. NaCl 0,9%, Sonnenblumenöl, und wasserlösliches Röntgenkontrastmittel in verschiedenen Verdünnungen wurden jeweils in einem Phantomkörper erhitzt und die CT- Zahl in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen. In einer ersten Anordnung wurden Wasserproben in einem definierten Temperaturbereich (25-75°C in 5°-Schritten) mithilfe eines im Klinikbereich genutzten CTs gescannt. Dabei wurden die Scan-Parameter systematisch verändert (Röhrenstrom-Zeit-Produkt, Röhrenspannung, Kollimation und Schichtdicke).

In einer zweiten Anordnung wurden schließlich Proben der oben genannten Flüssigkeiten mit folgenden Parametern gescannt: 250 mAs; 140 kV; Kollimation von 1,2 mm und 9,6 mm Schichtdicke. Der oben genannte Temperaturbereich wurde beibehalten. Anschließend wurden die CT-Zahlen in rekonstruierten axialen Schichten gemessen. Der Zusammenhang zwischen CT-Zahl und Temperatur wurde schließlich in einer Regressionsanalyse untersucht. Die Autoren kamen zu folgenden Ergebnissen:

Die Standardabweichung der CT-Zahlen fiel bei steigendem Röhrenstrom-Zeit-Produkt, steigender Kollimation und Spannung, sowie zunehmender Schichtdicke. Es wurde ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen Temperatur und CT-Zahl für alle Flüssigkeiten nachgewiesen mit folgenden Regressionskoeffizienten: NaCl 0,9% = -0,41; Sonnenblumenöl = -0,679; Wasser = -0,447; Kontrastmittel 1:32 = -0,420; Kontrastmittel 1:64 = -0,414; Kontrastmittel 1:128 = -0,441;

Multislice Computertomographie kann also temperaturabhängige Dichteveränderungen in verschiedenen Flüssigkeiten abbilden (siehe Abbildung 3)



Übernommen aus Bruners et al in Fani: CT-Thermometry An overview(Fani et al., 2014)

Abbildung 3: Lineare Darstellung der CT-Zahlen von Wasser in Abhängigkeit von der Temperatur

2.3. Der Schlaganfall

270.000 Menschen pro Jahr erleiden in Deutschland einen Schlaganfall. Der Schlaganfall ist somit eine der häufigsten Erkrankungen in Deutschland. Weltweit nimmt der Schlaganfall als Ursache für Mortalität und Morbidität einen führenden Platz ein (Ringleb P., 2021). Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit, an einem Schlaganfall zu erkranken, wobei bis zum Alter von 75 Jahren Männer häufiger betroffen sind. Ab dem 75. Lebensjahr jedoch erkranken mehr Frauen als Männer (Mattle and Fischer, 2021).

Unter einem Schlaganfall oder Hirnschlag versteht man eine symptomatische Durchblutungsstörung des Gehirns. Als Folge treten fokale neurologische Defizite auf.

Die Ursache eines Schlaganfalles kann sowohl eine Ischämie, als auch eine Blutung sein. Die ischämische Genese ist jedoch deutlich häufiger (5 von 6 Fällen) als eine Blutung (1 von 6 Fällen) (Mattle and Fischer, 2021).

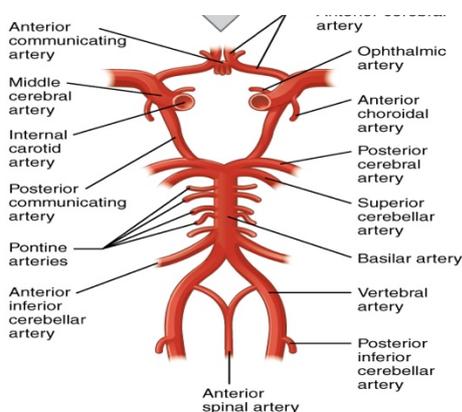
2.3.1. Ätiologie des ischämischen Schlaganfalles

Verschiedene Ursachen können zu einer zerebralen Ischämie führen, so sind embolische Ereignisse, verengte Hirngefäße auf dem Boden einer Arteriosklerose oder eines arteriellen Hypertonus, Mikroangiopathien, Koagulopathien, Vaskulopathien, Dissektionen, paradoxe Embolien

infolge eines rechts-links-Shunts oder auch kryptogene Ereignisse zu nennen (Mattle and Fischer, 2021).

2.3.2. Die Gefäßversorgung und Durchblutung des Gehirnes

Die arterielle Blutversorgung des Gehirns erfolgt durch die paarige Aa.carotis internae sowie durch die Aa vertebrales mit ihren zahlreichen Ästen und Anastomosen. Der Circulus arteriosus cerebri, an der Gehirnbasis gelegen, schafft eine Verbindung zwischen Carotis und Vertebral- isstromgebiet einerseits und rechter und linker Gehirnhälfte andererseits (siehe Abbildung 4).



Quelle:lecturio.de

Abbildung 4: Circulus arteriosus cerebri

Den oben gezeigten Hirnarterien sind bestimmte Versorgungsgebiete zugeordnet, so werden Frontal und Parietallappen, der Temporallappen anterolateral, die Basalganglien, der anterolaterale Teil des Thalamus und der Hypothalamus durch die Aa.Carotis versorgt. Im vertebrobasilären Stromgebiet liegen der Hirnstamm, das Kleinhirn, der mediobasale Anteil des Temporallappen und der Okzipitallappen. (Mattle and Fischer, 2021)

Obwohl das Gehirn nur 2 % der Körpermasse ausmacht, benötigt es zur Aufrechterhaltung seiner Funktion ca.12 % des Herzminutenvolumens. Die Regulation des zerebralen Blutflusses (CBV) gelingt durch zahlreiche Mechanismen, bestehend aus zerebraler Autoregulation, neurovasculärer Kopplung, und die zerebrovasculäre Reaktivität auf Kohlendioxid und Sauerstoff (Meng et al., 2015).

Sinkt der Blutdruck, werden die zuführenden Arterien weit gestellt. Erst ab einem systolischen Blutdruck von 70 mmHg oder 70 % des Ausgangswertes nimmt die Durchblutung des Gehirns merklich ab. Ein erhöhter Partialdruck von Kohlendioxid steigert die Durchblutung, ein erniedrigter CO₂ Partialdruck, oder ein erhöhter Hirndruck vermindert sie. (Mattle and Fischer, 2021)

2.3.3. Folgen einer Minderdurchblutung

Das Blutangebot im Gehirn beträgt normalerweise 58 ml / 100 g Hirngewebe pro Minute. Sinkt das Blutangebot unter eine Schwelle von 22 ml / 100 g pro Minute treten Symptome auf. In diesem Bereich ist der Stoffwechsel des betroffenen Areals zwar eingeschränkt, die Infarzierungsschwelle jedoch noch nicht erreicht. Man spricht in diesem Stadium von einer relativen Ischämie. Wenn der Blutfluss wieder ein normales Niveau erreicht, kann sich das betroffene Hirngewebe wieder regenerieren. Die Möglichkeit der Erholung nimmt jedoch mit der Dauer der Minderdurchblutung ab. Das Areal das sich in einem Bereich zwischen Funktions- und Infarzierungsschwelle befindet, wird als Penumbra (Halbschatten) bezeichnet, das Gewebe im Areal der Penumbra als „tissue at risk“. Das Gebiet der Penumbra ist bei einem akuten Schlaganfall im bestmöglichen Fall wiederherstellbar, die Identifikation des „tissue at risk“ also maßgeblich für die Therapieentscheidung.

Im Gebiet der Penumbra findet keine Regulierung der Durchblutung mehr statt, die Durchblutung ist nun abhängig vom Blutdruck. (Mattle and Fischer, 2021)

2.3.4. Die totale Ischämie

Findet z.B. bei einem Schlaganfall in einem Abschnitt des Gehirns keine Durchblutung mehr statt, wird dieser irreversibel geschädigt. Zunächst entsteht in den ersten 6 Stunden ein zytotoxisches Hirnödem, da durch den fehlenden Zellstoffwechsel die energieabhängigen Na/K-Pumpen ihre Funktion einstellen. In Folge strömt Flüssigkeit aus dem Interstitium in das Innere der Zellen, sie schwellen an. In einer späteren Phase des Infarktes ist auch die Blut-Hirn-Schranke in ihrer Funktion gestört. Durch das Eintreten von osmotisch aktiven Stoffen (Plasmabestandteile) in das Hirngewebe, kommt es zum Einstrom von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen in das Interstitium, aber auch in den Intrazellularraum, das sog. vasogene Hirnödem entsteht. Durch die Schwellung kommt es zu einer Komprimierung des Hirnparenchyms, die Durchblutung nimmt noch weiter ab.

2.3.5. Einteilung des Schweregrades einer zerebralen Ischämie

Anhand der klinischen Symptome bzw. fokalen neurologischen Ausfälle des Patienten kann eine Abschätzung des Schweregrads mit Hilfe von standardisierten Scores vorgenommen

werden. Weltweit ist die National Institute of Health Stroke Scala (NIHSS) am meisten verbreitet (siehe Abbildung 5)

	Klinischer Befund	0	1	2	3	4	Punkte
1a	Bewusstseinsgrad	wach	somnolent	soporös	Komatös	-	
1b	Orientierung: Alter? Monat?	2 richtig	1 richtig	0 richtig	-	-	
1c	Aufforderungen: 1.Augen und 2.nicht gelähmte Hand öffnen	2 richtig	1 richtig	-	-	-	
2	Blickparese	keine	partielle	komplette		-	
3	Gesichtsfeld	normal	partielle Hemianopsie	komplette Hemianopsie	bilaterale Hemianopsie/Blindheit	-	
4	Gesichtslähmung	keine	gering	komplette untere Gesichtshälfte	komplette obere und untere Gesichtshälfte	-	
5a	Motorik li. Arm	kein Absinken in 10 s	Absinken ohne Unterlage zu berühren	Absinken auf Unterlage	Keine Überwindung der Schwerkraft	Keine Bewegung	
5b	Motorik re. Arm	kein Absinken in 10 s	Absinken ohne Unterlage zu berühren	Absinken auf Unterlage	Keine Überwindung der Schwerkraft	Keine Bewegung	
6a	Motorik li. Bein	kein Absinken in 10 s	Absinken ohne Unterlage zu berühren	Absinken auf Unterlage	Keine Überwindung der Schwerkraft	Keine Bewegung	
6b	Extremitätenataxie	kein Absinken in 10 s	Absinken ohne Unterlage zu berühren	Absinken auf Unterlage	Keine Überwindung der Schwerkraft	Keine Bewegung	
7	Sensibilität	keine	1 Extremität betroffen	2 Extremitäten betroffen	-	-	
8	Sprache	normal	Partielle Verminderung	Schwerer od. kompletter Verlust	-	-	
9	Dysarthrie	normal	mäßige Aphasie, Kommunikation möglich	Schwere Aphasie, Kommunikation unmöglich	globale Aphasie, Patient stumm	-	
10	Neglect, Unaufmerksamkeit	keine	verwaschen, verständlich	unverständlich, Patient stumm			
11	Gesamtpunktzahl= NIHSS-Score	keine	in einer Modalität	in >1 Modalität	-	-	

Quelle: Kurzlehrbuch Neurologie. 5., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.

Abbildung 5: National Institute of Health Score (NIHSS)

Patienten mit einem NIHSS größer 15 haben ohne adäquate Behandlung eine schlechte Prognose. Haben die Patienten in jeder Kategorie nicht mehr als einen Punkt und liegt die Gesamtpunktzahl bei höchstens 4, spricht man von einem „minor stroke“. Die betreffenden Patienten haben eine gute Prognose.

2.3.6. Die radiologische Diagnostik beim akuten Schlaganfall

Ca. 80 % der ischämischen Schlaganfälle resultieren aus einer kritischen Minderdurchblutung eines Gehirnabschnittes. 25-30 % dieser Fälle zeigen einen ausgedehnten Verschluss einer Hirnarterie mit entsprechend ausgeprägten klinischen Symptomen. Ohne zügige Behandlung ist die Prognose für ein gutes Outcome der Patienten schlecht. Jede Minute ohne Behandlung bedeutet den Verlust von ungefähr 1,8 Millionen Nervenzellen, die Aussage „time is brain“ ist also sehr zutreffend. (El-Koussy et al., 2014)

Für die zügige Diagnose und daraus resultierende Therapie ist eine schnelle und standardisierte radiologische Bildgebung entscheidend. Mögliche Verfahren sind hier die Computertomographie oder die Kernspintomographie. In den meisten Kliniken steht ein CT rund um die Uhr zur Verfügung, schnell kann durch eine CT eine akute zerebrale Blutung ausgeschlossen werden. Durch die technischen Fortschritte in der CT-Technologie und die kurze Untersuchungszeit hat die CT gewisse Vorteile, auch wenn man natürlich die miteinhergehende Strahlenbelastung, besonders bei zusätzlichen Untersuchungen wie CT-Angiographie oder CT-Perfusion berücksichtigen muss. Die MRT, wenn verfügbar bietet zusätzliche Informationen und kann besonders sehr frühe Infarkte besser detektieren als die CT.

Vor der Bildgebung benötigt der Radiologe noch weitere Informationen über, z.B. den Beginn der Symptome, den Schweregrad der Klinik (NIHSS) oder relevante Vorerkrankungen des Patienten.

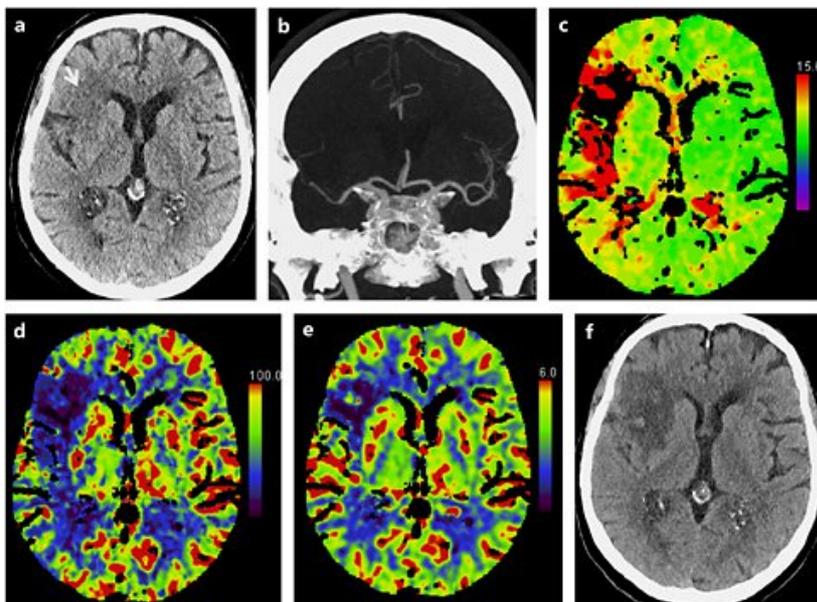
Die Hauptziele der radiologischen Diagnostik bestehen darin, eine intrakranielle Blutung auszuschließen, das Ausmaß des ischämischen Defektes festzulegen, zwischen Infarktkern und Penumbra (tissue at risk) zu unterscheiden, sowie eine Aussage über den Gefäßstatus zu treffen. Passend zum Thema dieser Arbeit soll hier in erster Linie auf die Möglichkeiten der CT-gestützten Diagnostik eingegangen werden.

Intrakranielle Blutungen können mit einer Computertomographie mit hoher Sensitivität erkannt werden. Sie stellen sich klassischerweise hyperdens (60-90 HU) zum Hirnparenchym dar.

Der Infarktkern offenbart sich durch das cytotoxische Hirnödem, das durch die mangelnde Durchblutung und den resultierenden Funktionsverlust des Gewebes entsteht. In den

ödematösen Regionen befindet sich mehr Wasser im Gewebe, die Dichte nimmt ab. Im CT-Bild stellt sich der Infarktkern hypodens dar. Für jedes zusätzliche Prozent Wasser im Gewebe nimmt die Dichte um 2,6 HU ab (El-Koussy et al., 2014). Frühe Infarktzeichen durch das Ödem sind auch die Aufhebung der Mark-Rinden Grenze und die schlechtere Abgrenzbarkeit der Basalganglien von der Capsula interna und der ipsilateralen Inselrinde. Die genannten Zeichen haben in den ersten 3 Stunden nach Infarktbeginn eine Sensitivität von 40-60 % und eine Spezifität von 85%.

Frühestens 45 Minuten nach Infarktbeginn lassen sich in der CT die beschriebenen Dichteminderungen nachweisen. Hier ist die MRT mit Diffusionsgewichteten Sequenzen überlegen, sie ist in der Lage, Ischämien bereits 12 Minuten nach Infarktbeginn mit einer höheren Sensitivität zu erkennen.



Quelle: El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of acute ischemic stroke. Eur Neurol. 2014;72(5-6):309-16.

Abbildung 6: CT beim akuten Schlaganfall 3,5 Stunden nach Infarktbeginn: Patient mit akut aufgetretener, linksseitiger Hemiparese und Neglect, NIHSS von 13 Subtile Dichteminderung (weißer Pfeil) im vorderen Teil des Medialstromgebietes

- a) Die CT-Angiographie zeigt einen Verschluss im M2 Segment der linken A.cerebri media
- b) Die time to peak map zeigt das Ausmaß der Minderperfusion im betroffenen Medialstromgebiet ähnlich wie in der
- c) cerebral blood flow map

- d) Das Gebiet mit reduziertem cerebralen Blutvolumen gibt einen guten Überblick über den irreversibel geschädigten Infarktkern
- e) Verlaufskontrolle 4 Tage später nach erfolgreicher intrakranieller Thrombektomie

Um die Penumbra (tissue at risk) deren Funktion durch die Wiederherstellung der Durchblutung gerettet werden kann, vom Infarktkern und vom „tissue not at risk“ abzugrenzen, ist eine CT oder MR-Perfusionsbildgebung wichtig. Beide Techniken sind dynamische Untersuchungen, die eine i.v. Applikation von Kontrastmittel mit relativ hoher Flussrate (CT) erfordern. In der interessierenden Region wird durch mehrere Messungen die An- und Abflutung des Kontrastmittels im Hirnparenchym und in den Gefäßen untersucht, und ein zeitlich aufgelöster 3D Datensatz erzeugt. Mit Hilfe dieses Datensatzes können folgende Parameter errechnet werden:

Der zerebrale Blutfluss (CBF) in ml/g/min gibt an, wieviel Volumen Blut pro Masse Gewebe pro Minute fließt.

Das Blutvolumen (CBV) in ml/g zeigt, wieviel Volumen Blut pro Masse Gewebe zu finden ist. Die Time to Peak (TTP) ist die Zeit bis zur maximalen Hyperdensität.

Die mean transit time (MTT) gibt an wie lange ein Kontrastmittelbolus benötigt, um von einer Arterie in eine Vene überzutreten.

Die Gewebe-Permeabilität (P) in ml/min/g gibt an wieviel Blutvolumen pro Zeit pro Masse in das interessierende Gewebe gelangt.

Diese Parameter werden als Color Maps dargestellt und ausgewertet.

In der Perfusions-CT definiert ein Mismatch zwischen CBV und MTT die Penumbra. Nahezu alle Fälle mit einem Schlaganfall im vorderen Stromgebiet weisen in den ersten 3 Stunden ein Mismatch auf. Dieser Wert sinkt auf 75 % in den ersten 6 Stunden und 50 % nach 12-14 Stunden. (El-Koussy et al., 2014)

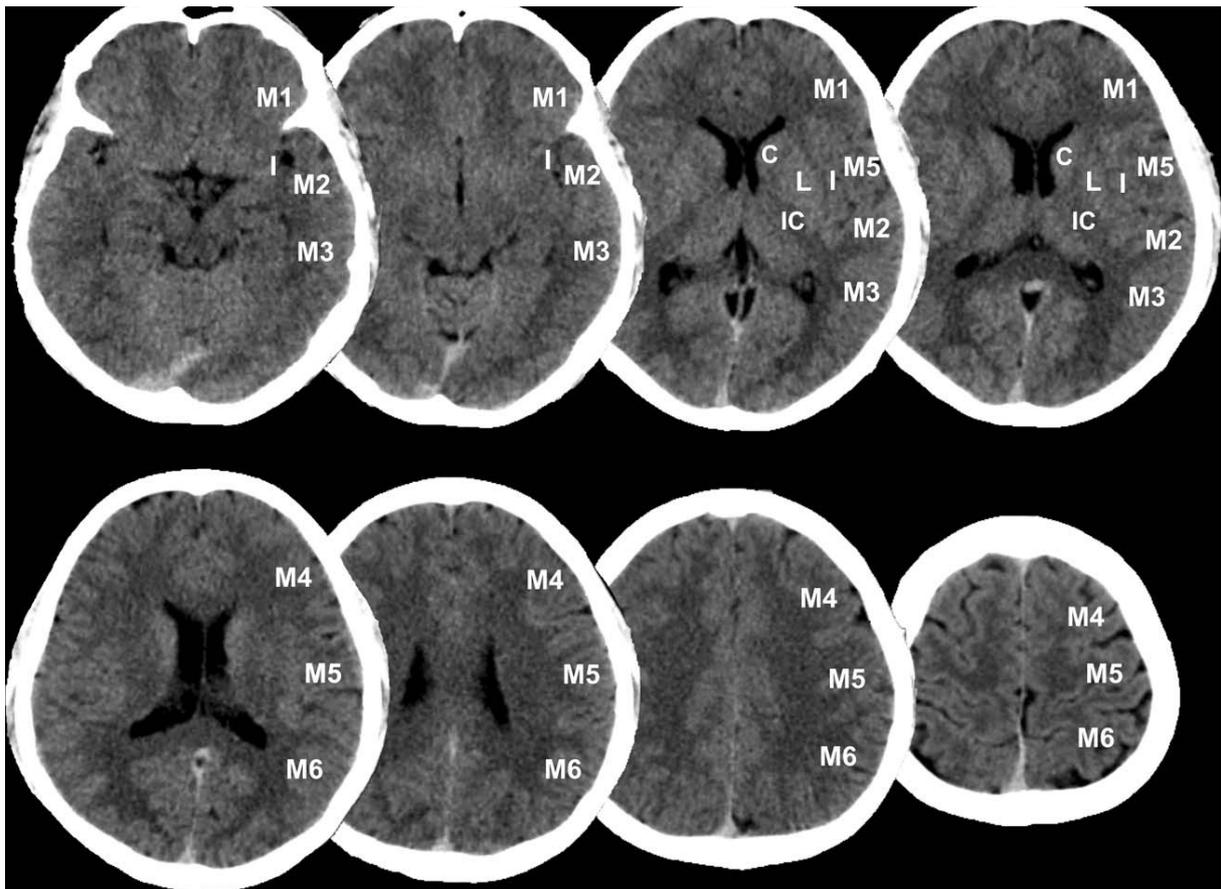
Ein weiterer Punkt in der Bildgebung des akuten Schlaganfalls, ist die Gefäßdarstellung, entweder durch die nicht invasive MR- oder CT-Angiographie. Die S2 Leitlinie zur Akut-Therapie des ischämischen Schlaganfalls der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfiehlt allen Patienten, die für eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie infrage kommen zeitgleich zur initialen Parenchymbildgebung eine nicht invasive Gefäßdarstellung mittels kontrastmittel-gestützter CT oder MRT. Diese sollte den Bereich vom Aortenbogen bis zum Vertex abbilden.

Durch die Angiographie können Aussagen zur Lokalisation und zur Länge von vorliegenden Gefäßverschlüssen getroffen werden, wichtige Informationen für die Prognose des Patienten, da große Gefäßverschlüsse mit einem schlechtem Outcome und hoher Mortalität einhergehen

(El-Koussy et al., 2014). Etwaige Kollateralkreisläufe und deren Ausprägungen sind ebenfalls von Interesse bei der Gefäßdarstellung, sind sie doch Prädiktoren für das Outcome des Patienten und das letztendliche Ausmaß des Schlaganfalls. Es ist bekannt, dass der Untergang von Nervenzellen in direktem Zusammenhang zur Effektivität von Kollateralkreisläufen steht, da sie eine stabile Penumbra auch Stunden nach dem Gefäßverschluss aufrechterhalten können. Ein weiterer wichtiger Punkt bei der Gefäßdarstellung ist die Detektion sog. Tandem Okklusionen oder Stenosen, hier ist ein Gefäß sowohl extrakraniell, als auch intrakraniell betroffen. Für die Planung einer Intervention ist auch die Darstellung von anatomischen Gegebenheiten eine wichtige Information. (El-Koussy et al., 2014)

2.3.7. Der ASPECT Score (Alberta Stroke Program Early CT)

Der ASPECT Score ist ein semi-quantitativer, topographischer Score mit 10 erreichbaren Punkten. Er wurde entwickelt, um frühe ischämische Veränderungen im nativen CT von Patienten mit Schlaganfällen im Media-Segment zu bewerten. Von der Höchstpunktzahl 10 wird ein Punkt für jede gefundene CT-Veränderung in einer ASPECT Region abgezogen. Höhere Ergebnisse im Score sind vergesellschaftet mit einem besseren Outcome und einem geringeren Risiko für eine symptomatische intrakranielle Blutung. Wie gut der ASPECT Score tatsächlich geeignet ist, Patienten für eine intravenöse Therapie oder arterielle Thrombektomie auszuwählen, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. (Prakkamakul S, 2017)



Quelle: Prakkamakul S YA. ASPECTS CT in Acute Ischemia. Topics in Magnetic Resonance Imaging 2017

Abbildung 7: Die ASPECT Regionen

Der ASPECT Score teilt das Territorium der A. cerebri media in 10 Regionen auf:

Nucleus caudatus (C), Inselrinde (R), der hintere Schenkel der Capsula interna (IC), Nucleus lentiformis (L), anteriorer inferiorer Frontalcortex (M1), anteriorer Temporalcortex lateral der Inselrinde (M2), posteriorer Temporalcortex (M3), anteriorer superiorer A.cerebri media Cortex (M4), posteriorer Frontalcortex (M5), Parietalcortex (M6);

Die Regionen M4, M5 und M6 liegen direkt über den Regionen M1, M2 und M3.

Für den ursprünglichen Score wurden lediglich 2 repräsentative Schichten auf Höhe der Basalganglien bzw. darüber ausgewertet, heute wird empfohlen, alle Schichten des nativen CCT einzubeziehen. Von 10 erreichbaren Punkten wird für das Vorkommen von Ischämiezeichen in genannten Regionen ein Punkt abgezogen. Oft sind Strukturen nur teilweise betroffen, da sie wie der Nucleus Caudatus eine doppelte Blutversorgung haben. Sind beide Hemisphären betroffen, wird der Score für jede Seite getrennt angewendet. Die bildmorphologischen Zeichen für eine Ischämie in einer ASPECT Region müssen auf mindestens 2 Schichten des Nativ-CTs zu sehen sein, um nachzuweisen, dass sie echt sind und nicht auf Artefakten beruhen.

Der ASPECT Score wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, so sind die Anzeichen einer Ischämie in den ersten 90 Minuten so subtil, dass die Interobserver -Zuverlässigkeit gering ist. Auch führen verschiedene Parameter des zugrundeliegenden nativ-CTs, wie z.B. die Akquisitionstechnik, die Bildrekonstruktion, die Schichtdicke, Fenstereinstellungen oder Artefakte zu einer unterschiedlichen Darstellung von frühen Infarktzeichen.

Trotz oben genannter Schwierigkeiten kann der ASPECT Score sicherlich hilfreich sein, um das Outcome der Patienten einzuschätzen und so eine gute Therapieentscheidung treffen zu können.

Der ASPECT Score wird als Einschlusskriterium verwendet, um Patienten für klinische Studien auszuwählen, z.B. für randomisierte endovaskuläre Behandlungsstudien.

3. Zielsetzung und Fragestellung

In der Literatur wurde von verschiedenen Forschern der Zusammenhang zwischen der Temperatur und der CT-Zahl von Wasser untersucht (Bruners et al., 2010b). Ein Ziel dieser Arbeit ist, den Zusammenhang zwischen CT-Zahl und Temperatur erneut zu zeigen. Dieser Zusammenhang soll im Anschluss genutzt werden um mit Hilfe der CT-Thermometrie eine Temperaturänderung im ischämischen Areal beim Schlaganfall nachzuweisen.

Es ergeben sich also folgende Fragen, die mit dieser Arbeit beantwortet werden sollen:

1. Kann ein Zusammenhang zwischen Wassertemperatur und CT-Zahl bewiesen werden?
2. Kann die CT-Thermometrie durch den Nachweis einer Temperaturänderung im ischämischen Hirnareal als Biomarker beim akuten Schlaganfall dienen?

4. Material und Methoden

4.1. Phantommessung

4.1.1. Phantomaufbau

Für das Experiment wurde ein Kunststoffphantom mit zwei Messkammern verwendet. Jede Messkammer enthielt Warmwasser mit unterschiedlicher Temperatur. Temperaturfühler des HOBO MX203 Temperaturmessgerätes (HOBO MX2303 <https://www.datenloggerstore.de/hobo-mx2303-bluetooth-logger-2-temperatur-ext.html>) wurden in die beiden Messkammern eingebracht und so eine kontinuierliche Temperaturmessung im Versuchszeitraum durchgeführt. Das Wasserphantom wurde auf dem Untersuchungstisch platziert (siehe Abbildung 7).



eigene Abbildung

Abbildung 7: Wasserphantom mit Temperatursonden

Dargestellt ist ein Querschnitt durch das verwendete 2-Kammer-Wasserphantom, aufgenommen mit einem Routine Stroke-CT-Protokoll und nachbearbeitet mit einem in der Klinik verwendeten Kernel (HR36). Die zu sehenden Metallartefakte entstehen durch die in den Messkammern platzierten Sonden des Temperaturmessgeräts.

4.1.2. CT-Scan des Wasserphantoms

Das Wasserphantom wurde in einem Zeitraum von 17 Minuten an 6 unterschiedlichen Zeitpunkten in unregelmäßigen Abständen gescannt. Verwendet wurde hier ein Siemens Somatom Force CT Scanner mit einer Kollimation von 96×0.6 , Pitch 0.55, Rotationszeit 1s, Field of View 270 mm, 100 kV Röhrenspannung und 406 mAs mit 1.0 und 4.0 mm rekonstruierter Schichtdicke. Dieses Protokoll entspricht dem in der Routinediagnostik verwendeten, klinischen Stroke-Protokoll. Die Temperaturwerte in beiden Messkammern zum jeweiligen Scan wurden aufgezeichnet.

4.1.3. Rekonstruktion

Die Scanrohdaten wurden mit klinischen Kernels (HR 36 und HR 69) weiterbearbeitet und in 1mm bzw. 4 mm Schichtdicke rekonstruiert.

4.1.4. Bestimmung der CT-Zahl der Messflüssigkeit

Mit Hilfe des Programmes ImageJ (<https://imagej.nih.gov/ij/>) wurden auf verschiedenen Schichten mit ROI die entsprechenden Hounsfield Units ermittelt.

Dabei wurden die ROIs nicht in Schichten gelegt, in denen die Messfühler abgebildet waren. So konnten die Messwerte nicht durch Metallartefakte verfälscht werden. Die Genauigkeit der Messung wurde dadurch nicht eingeschränkt, da es sich bei der verwendeten Messflüssigkeit um homogenes Material handelte (siehe Abbildung 7 und 8).

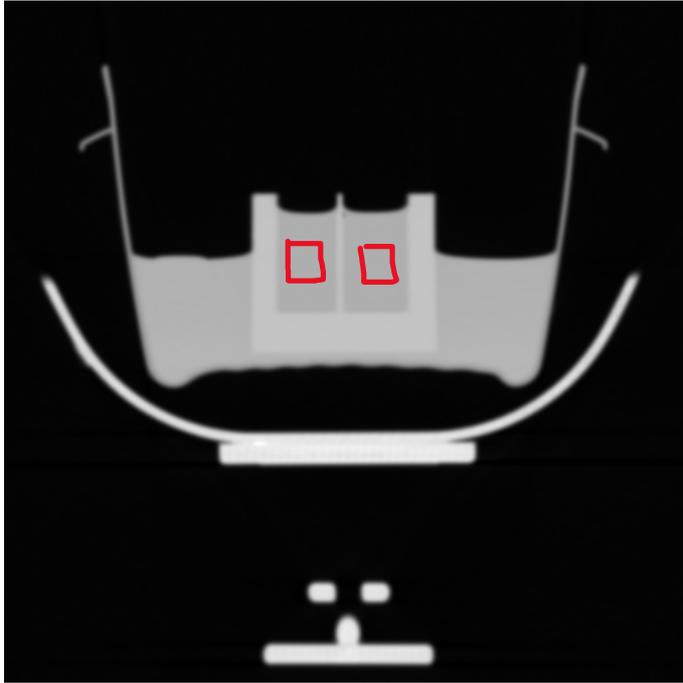


Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung der ROIs zur Ermittlung der Hounsfield Units
Der CT-Querschnitt zeigt das 2-Kammer Wasserphantom mit eingezeichneten ROIs (eigene Bearbeitung). Es wurde eine Schicht ohne Temperatursonde ausgewählt.

4.1.5. Korrelation der Messwerte

Die in verschiedenen Schichten des Wasserphantoms ermittelten CT-Zahlen wurden mit den zum Scanzeitpunkt gemessenen Temperaturen ins Verhältnis gesetzt. Dazu wurden die Hounsfield Units über die entsprechenden Temperaturwerte in einem Koordinatensystem aufgetragen. Mit Hilfe von Excel wurde anschließend eine Trendlinie eingezeichnet und die Funktionsgleichung der Geraden dargestellt. Diese Geradengleichung wurde als Kalibrierungsgleichung für die weiteren Untersuchungen verwendet. Durch Einsetzen in die Geradengleichung wurde die Änderung der CT-Zahl pro Grad C Temperaturänderung errechnet und als Kalibrierungsfaktor für die weiteren Untersuchungen festgelegt.

4.2. Humanscans

4.2.1. Auswahl des Bildmaterials

Für diese Arbeit wurden CCTs von Patienten verwendet, die mit Verdacht auf einen Schlaganfall in die Notaufnahme eingeliefert worden waren. Das Bildmaterial wurde ohne jeden Einfluss auf die Diagnostik oder die Weiterbehandlung der Patienten ausgewertet.

4.2.2. CT-Protokoll

Die CCTs wurden mit dem standardmäßig verwendeten Stroke-Protokoll gefahren. Verwendet wurde hier ein Siemens Somatom Force CT Scanner mit einer Kollimation von 96×0.6 , Pitch 0.55, Rotationszeit 1s, Field of View 270 mm, 100 kV Röhrenspannung und 406 mAs mit 1.0 und 4.0 mm rekonstruierter Schichtdicke. Auch die Weiterverarbeitung und Rekonstruktion erfolgte mit den Routineparametern.

4.2.3. Nachverarbeitung der CT-Bilder

Jedes Pixel der CT-Aufnahmen wurde zusätzlich mit der aus den Ergebnissen der Wasserphantommessungen gewonnenen Kalibrierungsformel nachbearbeitet. D.h. den Dichtewerten wurde unter Verwendung von MATLAB jeweils ein Temperaturwert zugeordnet.

4.2.4. Zusatzinformationen

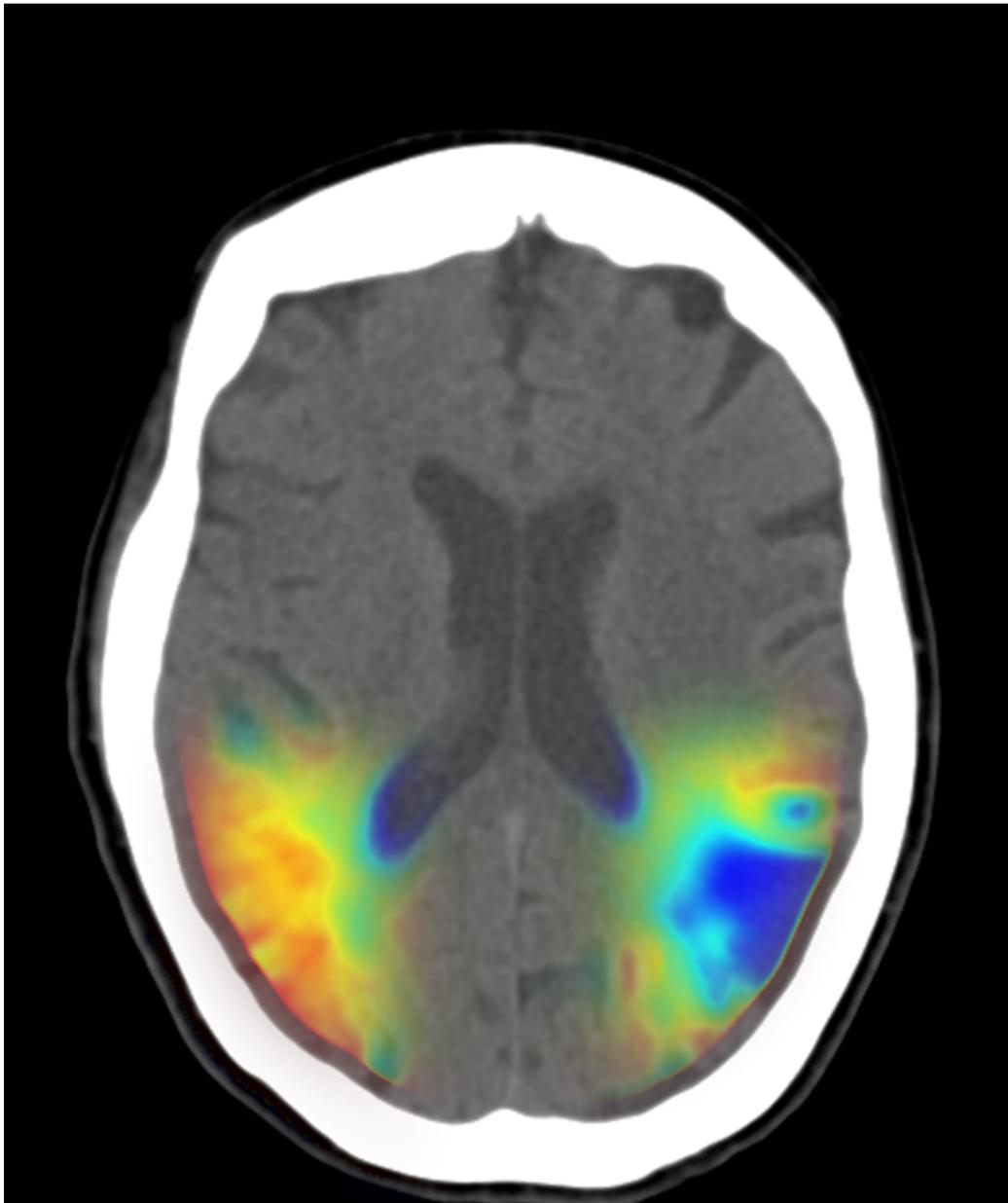
Zu jedem verwendeten CT-Scan lagen Informationen über die durch den Schlaganfall betroffene Seite des Gehirns und das Ausmaß der Ischämie (ASPECT) vor.

4.2.4. Temperaturmessung in den weiterverarbeiteten Bildern

Mittels ROI (region of interest) wurden die CT-Zahlen in von Ischämie betroffenen Hirnarealen ermittelt. Auch wurden jeweils ROIs in der kontralateralen, gesunden Hirnhälfte platziert und die Differenz der CT-Zahlen zwischen ischämischem und gesundem Hirngewebe errechnet. Anschließend wurde die Differenz der CT-Zahlen mit Hilfe des durch die

Wasserphantommessungen definierten Kalibrierungsfaktors in eine Temperaturdifferenz konvertiert. Die Temperaturunterschiede wurden anschließend graphisch dargestellt (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10: Temperaturunterschiede in ischämischen und gesunden Hirnregionen



Weiterverarbeitetes Thermometriebild. Mit Hilfe des Kalibrierungsfaktors $0,38 \text{ HU}/\text{C}^\circ$ wurden die Dichtewerte dieser CT-Schicht konvertiert.

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnisse der Phantommessung

Das Zwei-Kammer-Phantom wurde mit Wasser unterschiedlicher Temperatur befüllt und in verschiedenen zeitlichen Abständen gescannt. Die Wassertemperatur wurde dabei kontinuierlich gemessen.

Der gemessene Temperaturbereich lag hier zwischen 20,16 °C und 36,93 °C in der rechten Kammer und zwischen 20,03 °C und 36,68 °C in der linken Kammer (siehe Abbildung 11).

Die gemessenen Hounsfieldunits des verwendeten Wassers bewegten sich zwischen -1,385 HU und -7,633 HU rechts bzw. -0,032 HU und -9,582 HU links (siehe Abbildung 11).

Kernel	Schicht- dicke	Schicht	Kammer re		Kammer li (HU)		Temperatur C°	
			Mess- wert	σ	Mess- wert	σ	re	li
HR36	1mm	70	-4,812	1,783	-3,900	1,991	25,39	28,61
HR36	1mm	70	-3,587	2,092	-3,083	2,134	25,09	27,45
HR36	1mm	70	-3,976	2,255	-4,077	2,058	24,36	25,78
HR36	1mm	70	-2,572	2,422	-1,109	2,227	20,16	20,03
HR36	1mm	70	-6,921	2,024	-9,582	2,356	36,39	36,68
HR36	1mm	70	-3,721	2,290	-7,696	1,668	33,33	33,20
HR69	1mm	70	-3,808	22,510	-3,304	19,741	25,39	28,61
HR69	1mm	70	-3,010	20,355	-2,705	20,195	25,09	27,45
HR69	1mm	70	-3,280	20,762	-3,200	20,875	24,36	25,78
HR69	1mm	70	-1,285	21,603	-1,388	21,427	20,16	20,03
HR69	1mm	70	-6,670	20,152	-7,823	20,241	36,93	36,68
HR69	1mm	70	-2,827	21,851	-6,245	20,309	33,33	33,20
HR36	4mm	22	-1,087	5,535	-0,861	1,395	25,39	28,61
HR36	4mm	22	-0,047	7,842	-0,541	1,269	25,09	27,45
HR36	4mm	22	1,533	11,690	-0,940	1,488	24,36	25,78
HR36	4mm	16	-1,181	2,020	-0,032	2,211	20,16	20,03
HR36	4mm	15	-7,633	2,196	-6,235	1,892	36,93	36,68
HR36	4mm	15	-3,997	1,988	-4,062	1,543	33,33	33,20

Abbildung 11: Messung mit dem Wasserphantom:

Aufgelistet sind die jeweils in beiden Messkammern ermittelten Dichtewerte (HU) mit Standardabweichung (σ) des verwendeten Warmwassers in Abhängigkeit von der Temperatur ($^{\circ}\text{C}$). Berücksichtigt werden hierbei auch die Schichtdicke der Rekonstruktion (1mm bzw. 4mm), die für die ROI ausgewählte Schicht und der Kernel (HR36 bzw. HR69) für die Nachbereitung der CT-Bilder.

Alle CT-Zahlwerte und Temperaturwerte bei Kernel HR36 wurden ausgewählt (siehe Abbildung 12) und als Wertetabelle für eine graphische Darstellung der CT-Zahlen über die Temperatur verwendet (siehe Abbildung 13).

Temperatur	HU HR 36
25,39	-4,812
25,09	-3,587
24,36	-3,976
20,16	-2,572
36,93	-6,921
33,33	-3,721
25,39	-1,087
25,09	-0,047
24,36	1,55
20,16	-1,181
36,93	-7,633
33,33	-3,997
28,61	-3,900
27,45	-3,083
25,78	-4,077
20,03	-1,109
36,68	-9,528
33,20	-7,696
28,61	-0,861
27,45	-0,541
25,78	-0,940
20,03	-0,032
36,68	-6,235
33,20	-4,062

Abbildung 12: Tabelle mit Werten für Temperatur und CT-Zahl (HU) bei Kernel HR36

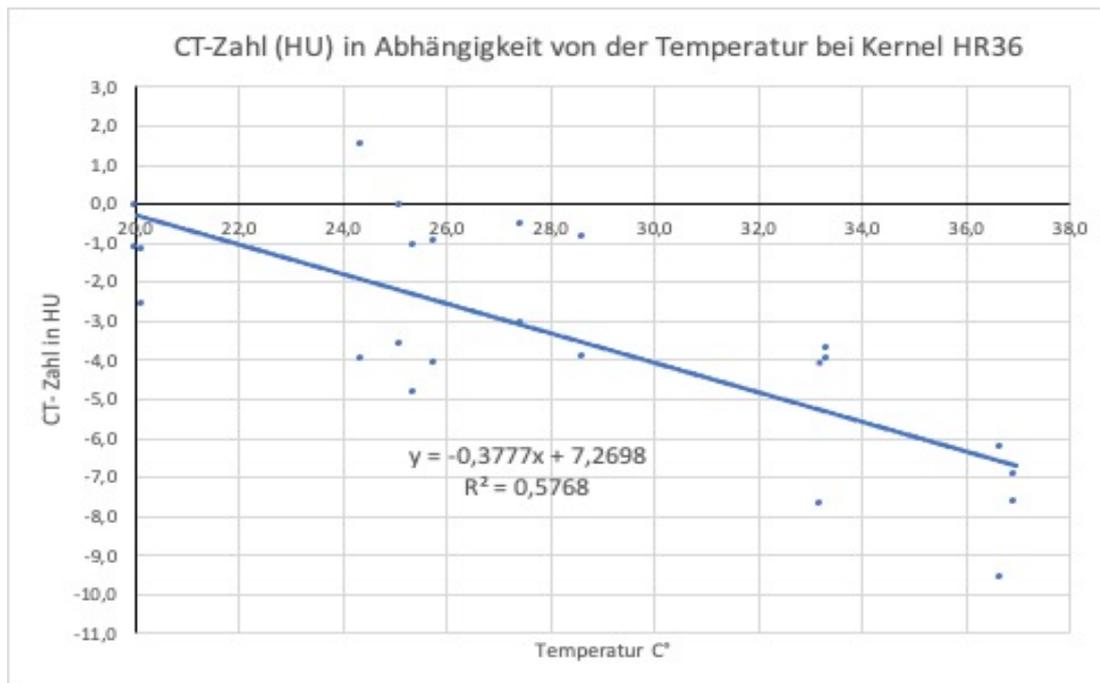


Abbildung 13: Abhängigkeit von HU und Temperatur: Auftragung der gemessenen HU über die entsprechende Temperatur bei Verwendung des Kerns HR36 (siehe Abbildung 12). Eine Trendgerade wurde eingezeichnet, das Bestimmtheitsmaß angegeben.

So kann ein linearer Zusammenhang zwischen der Temperatur und der CT-Zahl von Wasser gezeigt werden (siehe Abbildung 13).

Je höher die Temperatur, desto niedriger ist Die CT-Zahl (HU) von Wasser (Abbildung 13).

Weiterhin wurde die Gleichung der Trendgeraden und Kalibrierungsgeraden für die weiteren Untersuchungen aufgestellt (Abbildung 13):

$$y = -0,3777x + 72698$$

Mit Hilfe dieser Gleichung wurde durch Einsetzen von Temperaturwerten im Abstand von 1°C der Kalibrierungsfaktor von 0,38 HU pro °C ermittelt.

Ebenso wurden die mit Kernel HR69 ermittelten CT-Zahlen (HU) in einem Diagramm dargestellt.

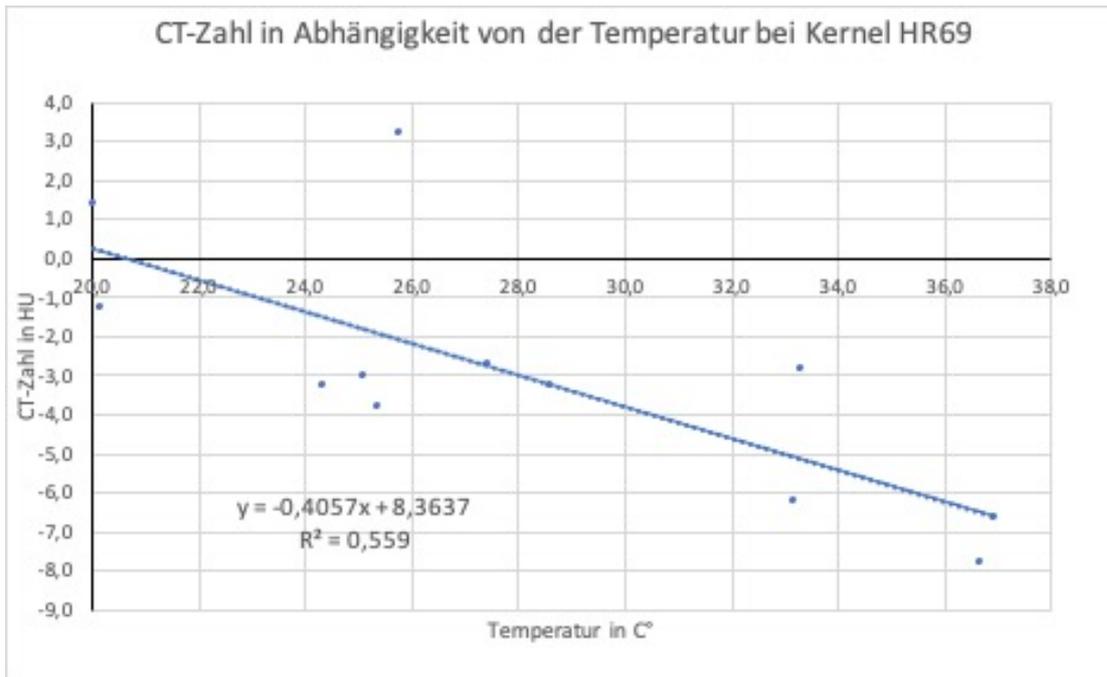


Abbildung 14: Abhängigkeit von HU und Temperatur: Auftragung der gemessenen HU über die entsprechende Temperatur bei Verwendung des Kernels HR69 (siehe Abbildung 11). Eine Trendgerade wurde eingezeichnet, das Bestimmtheitsmaß angegeben.

Unter Berücksichtigung aller gemessener Werte mit beiden Kernels ergibt sich folgendes Diagramm:

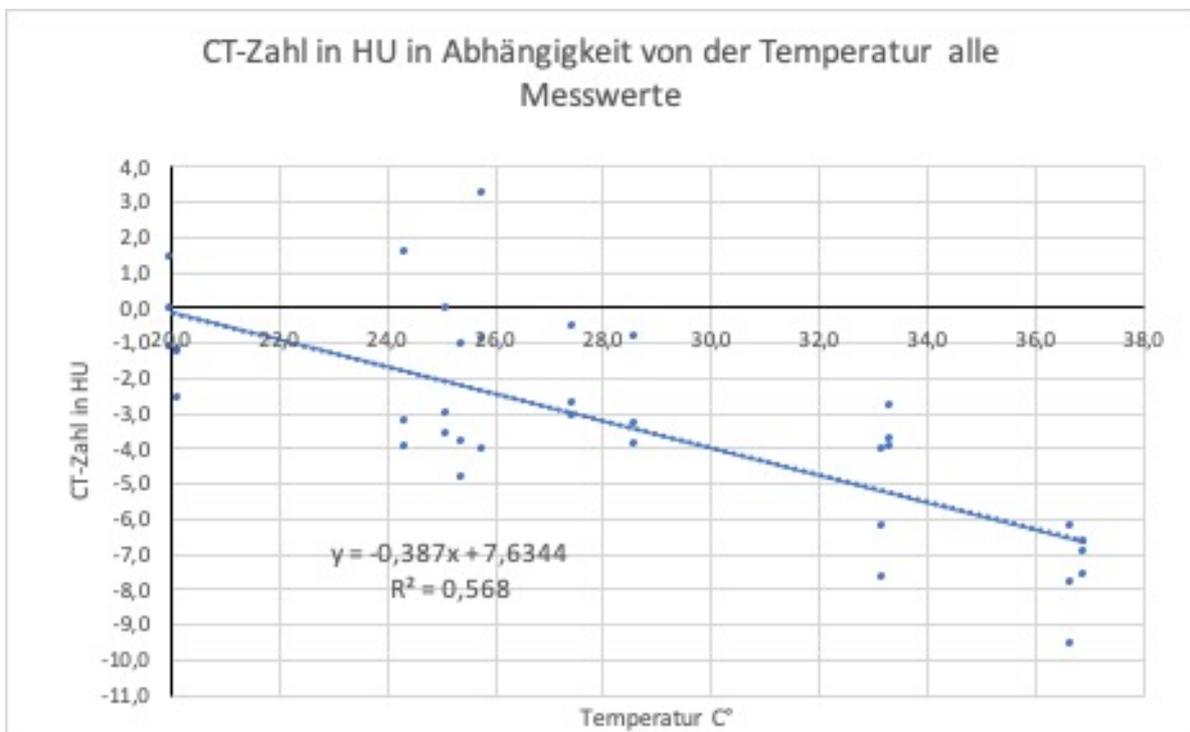


Abbildung 15: Abhängigkeit von HU und Temperatur: Auftragung der gemessenen HU über

die entsprechende Temperatur bei Verwendung der Kernel HR36 und HR69 (siehe Abbildung 11). Eine Trendgerade wurde eingezeichnet, das Bestimmtheitsmaß angegeben.

Auch hier lässt sich der lineare Zusammenhang zwischen Wassertemperatur und CT-Zahl (HU) nachweisen.

5.2 Ergebnisse der Humanscans

Die weiterverarbeiteten Schädel-CT-Bilder wurden mit Hilfe des Programms ImageJ weiter untersucht. Mit ROI erfolgte die Messung der Hounsfield-Units im betroffenen und kontralateral im gesunden Hirnabschnitt (siehe Abbildung 16).

Dabei wurden Dichteunterschiede (Delta CT) im Bereich von - 1,444HU bis -7,465 HU zwischen krank und gesund gemessen, was einem Temperaturabfall von -0,54 C° bis -2,83 C° entspricht. Die Konversion von Delta CT in °C erfolgte hierbei mit dem Kalibrierungsfaktor 0,38 HU/°C (Abbildung 16).

Die Auswertung der CT von Patient Nr.10 fällt aus der Reihe: hier wird ein Delta CT von - 16,845 HU gemessen, was einer Temperaturdifferenz von -6,4011 °C entspricht (siehe Abbildung 16)

Patient	HU ROI	σ	HU kontralateral	σ	Delta CT	Konvertiert zu Temperatur
1	27,723	3,786	32,436	5,75	-4,713	-1,7904
2	26,717	5,64	33,513	1,781	-6,796	-2,58284
3	29,126	5,214	32,918	7,268	-3,792	-1,44096
4	28,481	3,333	35,946	3,142	-7,465	-2,8367
5	31,404	1,879	32,848	1,522	-1,444	-0,54872
6	33,384	7,07	34,854	6,22	-1,47	-0,5586
7	29,43	5,037	34,968	3,409	-5,538	-2,1044
8	29,199	2,906	31,617	6,715	-2,418	-0,91884
9	27,113	2,931	31,805	3,795	-4,692	-1,78296
10	19,878	5,242	36,723	4,143	-16,845	-6,4011

Abbildung 16: Auswertung der CCTs: Gezeigt werden hier die mit ROI gemessenen Dichtewerte (HU) im ischämischen Hirnareal und auf der nicht betroffenen Gegenseite sowie die Standardabweichung (σ). Angegeben sind auch die resultierende Differenz zwischen Stroke und gesund (Delta CT), sowie die Konversion dieser Dichtedifferenz in einen entsprechenden Temperaturwert (verwendet wurde der Faktor 0,38 HU/°C).

6. Diskussion

6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Mithilfe der Phantommessung konnte ein linearer Zusammenhang zwischen Wassertemperatur und CT-Zahl ermittelt werden. Je höher die Temperatur, desto geringer die Dichte und CT-Zahl (HU). Über die graphische Darstellung gelang die Berechnung des Kalibrierungsfaktors $0,38 \text{ HU}/^\circ\text{C}$. In den Humanscans konnte durch ROI und die anschließende Konversion der gemessenen HUs in Temperaturwerte eine Temperaturdifferenz zwischen ischämischem und gesundem Hirnparenchym nachgewiesen werden. Das ischämische Hirnparenchym zeigte sich dabei kälter als das gesunde Gewebe.

6.2. Interpretation

Der Zusammenhang zwischen Temperatur und CT-Zahl von Wasser zeigte sich unabhängig davon ob die Scans des Wasserphantoms mit dem Kernel HR36 oder HR 69 weiterverarbeitet worden waren (siehe Abbildung 13, 14, und 15). Die linearen Modelle haben hierbei eine gute Qualität, die einzelnen Parameter können jedoch unterschiedlich sein, je nach verwendetem Kernel. Die verwendete Schichtdicke (1mm oder 4mm) hatte keinen nennenswerten Einfluss auf das Modell.

In den Human CT-Scans ließ sich ein Temperaturabfall im Infarktgebiet von $0,54 \text{ }^\circ\text{C}$ bis $-2,38 \text{ }^\circ\text{C}$ in Relation zur gesunden Seite darstellen. Jedoch fehlte ein Goldstandard ermittelt aus invasiv gemessenen Temperaturwerten zum Vergleich. CT-Scan Nr. 10 fiel aus der Reihe (siehe Abbildung 16), hier war der Temperaturabfall mit $-6,4 \text{ }^\circ\text{C}$ auffällig groß. Möglicherweise lässt sich dies durch eine starke Ödembildung im gemessenen Areal erklären. Auch könnten alte Infarktareale die exakte Einzeichnung der ROI in frisches Ischämiegebiet erschwert haben.

Ein Zusammenhang zwischen Größe des Temperaturabfalls und Schwere der Ischämie im untersuchten Gebiet erscheint logisch, müsste jedoch in weiterführenden Arbeiten verifiziert werden. Eventuell könnte dann auch eine Differenzierung des Stroke-Areals in Infarktkern und Penumbra unter Verwendung der CT-Thermometrie gelingen.

6.3. Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

Verschiedene Autoren haben bereits einen linearen Zusammenhang zwischen der Temperatur von Wasser und der CT-Zahl nachgewiesen. Bruners et al. (Bruners et al., 2010a) z.B. verwendeten ein Wasserphantom mit Temperaturen von 25 °C bis 75 °C und ermittelten eine CT-Zahl-Änderung von $0,447 \pm 0,004 \text{ HU/}^\circ\text{C}$, ein Ergebnis dem der in dieser Arbeit ermittelte Faktor von $0,38 \text{ HU/}^\circ\text{C}$ relativ nahe kommt. Auch mit den von Homolka et al. (Homolka et al., 2002) gemessenen Werten für Wasser, $0,29 \text{ HU/}^\circ\text{C}$ gibt es eine Übereinstimmung.

Einige Arbeiten beschäftigen sich mit CT-Thermometrie als Methode zur Temperaturkontrolle bei Interventionen (z.B. Radiofrequenzanalyse) in ex vivo Gewebe, z.B. Schweineleber. So zeigten Pandeya et al. (Pandeya et al., 2011) eine CT-Zahl Änderung im Lebergewebe (Schwein) von $-0,6 \pm 0,02 \text{ HU/}^\circ\text{C}$.

W. Kreß untersuchte in ihrer Arbeit (Kreß, 2021) unter anderem die Korrelation zwischen Temperatur und CT-Zahl in Abhängigkeit von der Dosis im Dual Energy CT (DECT) und testete die Eignung der CT-Thermometrie als Messmethode für die Mikrowellenablation am ex vivo Biophantom (Schweineleber). Interessant ist hier der Vergleich der CT-Thermometrie mit invasiv gemessenen Temperaturen, der eine starke Korrelation zwischen Temperatur und CT-Zahl bei beiden Messverfahren zeigt. In der hier vorliegenden Arbeit war eine gleichzeitige invasive Temperaturmessung leider nicht möglich.

6.4. Limitationen

Bei der Durchführung der Wasserphantommessung wurde ein relativ kleiner Temperaturbereich (20 °C bis 36 °C) abgedeckt, in der zugrunde liegenden Literatur war der gemessene Temperaturbereich deutlich größer. Z.B. bei Bruners et al. (Bruners et al., 2010b) wurde die CT-Zahl Änderung bei Temperaturen zwischen 20 °C und 75 °C gemessen.

Auch durch den technischen Aufbau des Versuchs ergeben sich Limitationen, so müsste z.B. für eine quantitative Untersuchung entsprechende Anforderungen an den Versuchsaufbau berücksichtigt werden.

Das Bestimmtheitsmaß der Messwerte mit dem Wasserphantom liegt bei $r^2 = 0,57$ d.h. es können 57 % der Streuung der Messwerte durch das Modell erklärt werden.

Es wurden für diese Arbeit nur 10 Humanscans untersucht, für belastbarere Werte müsste der Versuch eventuell mit einer größeren Anzahl an Schädel-CTs wiederholt werden.

Sicherlich ist auch der fehlende Goldstandard mit invasiv im Hirnparenchym gemessenen Temperaturwerten als Limitation zu sehen.

6.5. Möglichkeiten der CT-Thermometrie innerhalb der CT-gestützten Diagnostik

In der klinischen Routinediagnostik des akuten Stroke kann die Nativ-CT mit großer Sensitivität intrakranielle Blutungen ausschließen, und somit die rechtzeitige Einleitung einer Lysetherapie ermöglichen. Vor allem das geübte Auge kann auch in der Nativ-CT Infarktfrühzeichen detektieren. Zur Ermittlung des Gefäßstatus stellt die CT-Angiographie nach Ausschluss von Kontraindikationen eine sehr gute Methode dar, zumal sie meist als eine MR-Angio rund um die Uhr durchführbar ist. Bei unklarem Ischämiebeginn und oder fehlenden Infarktzeichen in der CT trotz eindeutiger Klinik ist die Perfusions-CT das Mittel der Wahl, um eventuell rettbares Hirnparenchym (die Penumbra) aufzufinden und dementsprechende Therapieschritte einzuleiten. Eine neuere vielversprechende Technik ist auch die quantitative Bestimmung des Net Water Uptake (NWU) in der akuten Stroke-CT (Broocks et al., 2018). Diese Methode ist in der Lage, Schlaganfallpatienten herauszufiltern, die aufgrund der Entwicklung eines Ödems von einer frühen Dekompression durch eine Hemicranektomie profitieren. Möglicherweise findet auch die CT-Thermometrie ihren Platz in der Diagnostik des akuten Schlaganfalls. Denkbar wäre ihr Einsatz zur Detektion eines frühen Infarkts oder aber auch zur Differenzierung innerhalb eines Infarktareals. Vielleicht könnte die CT-Thermometrie alternativ zur Perfusions-CT ihre Anwendung finden, und somit eine zusätzliche Kontrastmittelgabe und Strahlenbelastung verhindern. Auch in der Abschätzung des Schweregrades eines Schlaganfalls liegt in der CT-Thermometrie sicher noch Potential, was aber wie die anderen genannten Einsatzmöglichkeiten der Inhalt weiterführender Forschung sein müsste.

7. Zusammenfassung

7.1 Zusammenfassung deutsch

Wie schon in anderen Arbeiten (Bruners et al., 2010b, Homolka et al., 2002, Kreß, 2021) beschrieben, konnte auch in dieser Arbeit ein linearer Zusammenhang zwischen der CT-Zahl (HU) von Wasser und der Wassertemperatur gezeigt werden. Je höher dabei die Temperatur, desto niedriger ist die CT-Zahl (HU). Dieser Zusammenhang besteht unabhängig vom verwendeten Rekonstruktionskernel.

Ein Kalibrierungsfaktor von $0,38 \text{ HU}/^\circ\text{C}$ konnte ermittelt werden und wurde anschließend für die Konversion von Dichtewerten (HU) einiger Schädel-CTs in Temperaturprofile verwendet. Dabei zeigte sich ein Temperaturabfall in ischämischen Regionen des Hirnparenchyms.

Die CT-Thermometrie eignet sich somit zum Biomarker beim akuten Schlaganfall, es müssten jedoch weitere Untersuchungen mit einer größeren Probandengruppe durchgeführt werden. Auch könnte ein direkter Vergleich von CT-Perfusion, NWU (Net Water Uptake) und CT-Thermometrie in einem Patientenkollektiv interessante Erkenntnisse bringen.

7.2 Summary

As already described in other works (Bruners et al., 2010b, Homolka et al., 2002, Kreß, 2021), a linear relationship between the CT number (HU) of water and the water temperature was also shown in this work. The higher the temperature, the lower the CT number (HU). This connection exists regardless of the reconstruction kernel used.

A calibration factor of $0.38 \text{ HU}/^\circ\text{C}$ could be determined and was subsequently used for the conversion of density (HU) values from some skull CTs into temperature profiles. There was a drop in temperature in ischemic regions of the brain parenchyma.

CT thermometry is therefore suitable as a biomarker for acute stroke, but further investigations with a larger group of subjects would have to be carried out. A direct comparison of CT perfusion, NWU (Net Water Uptake) and CT thermometry in a patient group could also provide interesting insights.

8. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines Computertomographen.

Quelle: Technische Hochschule Mittelhessen

Abbildung 2: Typische CT-Werte verschiedener Gewebearten

Quelle: Abt. für Unterricht und Medien AUM, Institut für Medizinische Lehre IML, Universität Bern.

Abbildung 3: Lineare Darstellung der CT-Zahlen von Wasser in Abhängigkeit von der Temperatur.

Quelle: Übernommen aus Bruners et al in Fani: CT-Thermometry An overview(Fani et al., 2014).

Abbildung 4: Circulus arteriosus cerebri

Quelle:lecturio.de

Abbildung 5: National Institute of Health Score (NIHSS)

Quelle: Kurzlehrbuch Neurologie. 5., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.

Abbildung 6: CT beim akuten Schlaganfall 3,5 Stunden nach Infarktbeginn: Patient mit akut aufgetretener, linksseitiger Hemiparese und Neglect, NIHSS von 13 Subtile Dichteminderung (weißer Pfeil) im vorderen Teil des Medialstromgebietes.

Quelle: El-Koussy, M., Schroth, G., Brekenfeld, C., Arnold, M.. Imaging of acute ischemic stroke. Eur Neurol. 2014;72(5-6):309-16.

Abbildung 7: Die ASPECT Regionen

Quelle: Prakkamakul, S. YA.. ASPECTS CT in Acute Ischemia. Topics in Magnetic Resonance Imaging 2017.

Abbildung 8: Wasserphantom mit Temperatursonden.

Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 9: Beispielhafte Darstellung der ROIs zur Ermittlung der Hounsfield Units.

Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 10: Temperaturunterschiede in ischämischen und gesunden Hirnregionen

Bild A zeigt ein CT-Bild mit umschriebenem Parenchymschaden links. Bild B ist das weiterverarbeitete Thermometriebild. Das gesunde Hirnparenchym hat wie zu erwarten eine Temperatur von ca. 37 °C, im Infarktgebiet ist die Temperatur deutlich niedriger, ca. 20 °C. Mit Hilfe des Kalibrierungsfaktors 0,38 HU/°C wurden die Dichtewerte dieser CT-Schicht konvertiert.

Abbildung 11: Messung mit dem Wasserphantom

Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 12: Tabelle mit Werten für Temperatur und CT-Zahl (HU) bei Kernel HR36.

Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 13: Abhängigkeit von HU und Temperatur: Auftragung der gemessenen HU über die entsprechende Temperatur unter Verwendung des Kernels HR36.

Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 14: Abhängigkeit von HU und Temperatur: Auftragung der gemessenen HU über die entsprechende Temperatur bei Verwendung des Kernels HR69 (siehe Abbildung 11). Eine Trendgerade wurde eingezeichnet, das Bestimmtheitsmaß angegeben.

Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 15: Abhängigkeit von HU und Temperatur: Auftragung der gemessenen HU über die entsprechende Temperatur bei Verwendung der Kernel HR36 und HR69 (siehe Abbildung 11). Eine Trendgerade wurde eingezeichnet, das Bestimmtheitsmaß angegeben.

Quelle: eigene Abbildung

Abbildung 16: Auswertung der CCTs mit ROI gemessenen Dichtewerte (HU) im ischämischen Hirnareal und auf der nicht betroffenen Gegenseite sowie die Standardabweichung (σ). Angegeben sind auch die resultierende Differenz zwischen Stroke und Gesund (Delta CT), sowie die Konversion dieser Dichtedifferenz in einen entsprechenden Temperaturwert (verwendet wurde der Faktor $0,38 \text{ HU}/^\circ\text{C}$).

Quelle: eigene Abbildung

9. Literaturverzeichnis

- BROOCKS, G., FLOTTMANN, F., SCHEIBEL, A., AIGNER, A., FAIZY, T. D., HANNING, U., LEISCHNER, H., BROOCKS, S. I., FIEHLER, J., GELLISSEN, S. & KEMMLING, A. 2018. Quantitative Lesion Water Uptake in Acute Stroke Computed Tomography Is a Predictor of Malignant Infarction. *Stroke*, 49, 1906-1912.
- BRUNERS, P., LEVIT, E., PENZKOFER, T., ISFORT, P., OCKLENBURG, C., SCHMIDT, B., SCHMITZ-RODE, T., GÜNTHER, R. W. & MAHNKEN, A. H. 2010a. Multi-slice computed tomography: A tool for non-invasive temperature measurement? *Int J Hyperthermia*, 26, 359-65.
- BRUNERS, P., LEVIT, E., PENZKOFER, T., ISFORT, P., OCKLENBURG, C., SCHMIDT, B., SCHMITZ-RODE, T., GÜNTHER, R. W. & MAHNKEN, A. H. 2010b. Multi-slice computed tomography: A tool for non-invasive temperature measurement? *International Journal of Hyperthermia*, 26, 359-365.
- EL-KOUSSY, M., SCHROTH, G., BREKENFELD, C. & ARNOLD, M. 2014. Imaging of acute ischemic stroke. *Eur Neurol*, 72, 309-16.
- FANI, F., SCHENA, E., SACCOMANDI, P. & SILVESTRI, S. 2014. CT-based thermometry: An overview. *International Journal of Hyperthermia*, 30, 219-227.
- GEYER, L. L. 2018. *Aktuelle Entwicklungen und Herausforderungen der Computertomographie auf den Gebieten der Notfall- und kardiovaskulären Bildgebung* [Online]. Available: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/23354/1/Geyer_Lucas.pdf [Accessed].
- GEYER, L. L., SCHOEPPF, U. J., MEINEL, F. G., NANCE, J. W., JR., BASTARRIKA, G., LEIPSIC, J. A., PAUL, N. S., RENGO, M., LAGHI, A. & DE CECCO, C. N. 2015. State of the Art: Iterative CT Reconstruction Techniques. *Radiology*, 276, 339-57.
- HOFER, M. 2014. *CT-Kursbuch*.
- HOMOLKA, P., GAHLEITNER, A. & NOWOTNY, R. 2002. Temperature dependence of HU values for various water equivalent phantom materials. *Physics in Medicine and Biology*, 47, 2917-2923.
- HÜNERBEIN, R. 2017. Computertomografie (CT). In: REISER, M., KUHN, F.-P. & DEBUS, J. (eds.) *Duale Reihe Radiologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- JÄKEL, O. & KARGER, C. 2017. Folgen der Wechselwirkung. In: REISER, M., KUHN, F.-P. & DEBUS, J. (eds.) *Duale Reihe Radiologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- KACHELRIES, M. 2018. Computertomographie. In: SCHLEGEL, W., KARGER, C. P. & JÄKEL, O. (eds.) *Medizinische Physik: Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- KRES, W. 2021. Thermometrie mit Dual-Energy-Computertomographie - Einfluss von Strahlendosis und Rekonstruktionen am Biophantom.
- MATTLE, H. & FISCHER, U. 2021. Zerebrale Ischämie und ischämischer Infarkt. In: MATTLE, H. & FISCHER, U. (eds.) *Kurzlehrbuch Neurologie*. 5., überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- MAXIMILIAN REISER, F. P. K., JÜRGEN DEBUS 2011. *Radiologie*, Duale Reihe.
- MENG, L., HOU, W., CHUI, J., HAN, R. & GELB, A. W. 2015. Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. *Anesthesiology*, 123, 1198-208.

- PANDEYA, G. D., GREUTER, M. J., DE JONG, K. P., SCHMIDT, B., FLOHR, T. & OUDKERK, M. 2011. Feasibility of noninvasive temperature assessment during radiofrequency liver ablation on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 35, 356-60.
- PRAKKAMAKUL S, Y. A. 2017. ASPECTS CT in Acute Ischemia. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2017; 26 (3): 103-112. doi: 10.1097/RMR.000000000000122.
- RINGLEB P., K. M., JANSEN O., ET AL. 2021. s2 Leitlinie Akut-Therapie des ischämischen Schlaganfalles [Online]. Available: <https://dgn.org/leitlinien/II-030-046-akuttherapie-des-ischämischen-schlaganfalls-2021/> [Accessed].
- RUBIN, G. D. 2014. Computed tomography: revolutionizing the practice of medicine for 40 years. *Radiology*, 273, S45-74.
- SIEMENS. 2021. *Computertomographie Geschichte und Technologie* [Online]. Available: https://www.radiologie-darmstadt.de/mysite/pdf/Patienteninformation/ctGeschichteTechnologie_DMS.pdf [Accessed].
- SIEMENS HEALTHINEERS HISTORISCHES INSTITUT, I. Z. 2021. *Die Geschichte der Computertomographie* [Online]. Available: https://cdn0.scrvt.com/64628d2f44eceb2321b00f46924a64d0/b4e4a906ae50a30d/4cd79ecf1a72/7610_CC_MedMuseum_History_CT_Buch_dt_FINAL.pdf [Accessed].
- WIKIPEDIA, W. A. 17.06.21. *Computertomographie* [Online]. Available: <https://de.wikipedia.org/wiki/Computertomographie#Funktionsweise> [Accessed].

10. Veröffentlichungen

Wendel, E., Fiehler, J., Lindner, T. Die CT-Thermometrie – ein Biomarker beim ischämischen Schlaganfall? Clin Neuroradiol (2022) (Suppl 1) 32:S1–S125 [Online]. Available: https://www.neurorad.de/files/content/Content%202022/Downloads/neuro-RAD%202022_Abtractband-komprimiert.pdf.

11. Danksagung

Hier möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Arbeit an meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Thomas Lindner für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Christian Saager und Dr. Eric Hars für ihre Unterstützung bei der Suche nach einem geeigneten Thema für die Dissertation bzw. ihre zahlreichen Anregungen für die Arbeit an dieser bedanken.

Meinen ehemaligen MTRA- Kolleginnen Lucie Kettler und Stephan Wiegel danke ich herzlich für geduldige Erklärungen komplizierter, technischer Besonderheiten der Computertomographie.

Vielen Dank auch an meinen Mann Jochen und an meine Söhne Philipp, Anton und Karl sowie an meine ganze Familie und meine Freunde für die liebevolle Unterstützung und Ermutigung während des Studiums.

12. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

13.Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: