

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Fiehler

Einfluss iterativer Rekonstruktion auf die diagnostische Qualität der Perfusions-Computertomographie bei akuter zerebraler Ischämie

Dissertation

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

vorgelegt von:

Jan Paul Kabath
aus Rostock

Hamburg 2016

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
20.04.2017**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Herr Prof. Dr. Jens Fiehler

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
Herr PD Dr. Götz Thomalla

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Der akute ischämische Schlaganfall.....	5
1.1.1	Definition.....	5
1.1.2	Ätiologie und Klassifikation	6
1.1.3	Zerebrale Blutversorgung.....	7
1.1.4	Epidemiologie	8
1.1.5	Diagnostik.....	9
1.1.6	Therapie	10
1.2	Bildgebung beim akuten Schlaganfall.....	14
1.2.1	Computertomographie	14
1.2.2	Magnetresonanztomographie.....	15
1.2.3	Zerebrale Perfusions-Computertomographie	16
1.2.4	Strahlenbelastung durch die Computertomographie	17
1.3	Bildrekonstruktion in der Computertomographie.....	19
1.3.1	Gefilterte Rückprojektion.....	19
1.3.2	Iterative Rekonstruktion	21
1.3.3	Iterative Rekonstruktionstechnik iDose ⁴	24
1.4	Verfahren zur Berechnung der Perfusionsparameter	25
1.5	Fragestellung	27
2	Material und Methoden	28
2.1	Patienten.....	28
2.2	Bildgebungsprotokoll und Rekonstruktion	29
2.3	Bildbearbeitung	30
2.3.1	Volume Perfusion Computertomography-Neuro.....	31
2.3.2	Perfusion Mismatch Analyzer.....	31
2.4	Quantitative Analyse	32
2.4.1	Bestimmung der finalen Infarktausdehnung	32
2.4.2	Analyse der objektiven Bildqualität.....	33
2.4.3	Untersuchung der fehlerhaft klassifizierten Voxel.....	35
2.5	Qualitative Analyse	35
2.6	Statistische Analyse	36
2.6.1	Bestimmung der Infarkt-Vorhersagegenauigkeit der Perfusionsparameter... ..	36
2.6.2	Statistik	38
3	Ergebnisse.....	39

3.1	Patientenkollektiv	39
3.1.1	Übersicht der Patientenzahlen	39
3.1.2	Zusammenfassung der Patientencharakteristika	40
3.2	Einfluss auf die Vorhersagegenauigkeit für den Infarkt.....	42
3.3	Quantitative Analyse	47
3.3.1	Quantitative Perfusionsparameterwerte	47
3.3.2	Objektive Bildqualität	48
3.3.3	Analyse der Fehler-Voxel.....	50
3.4	Qualitative Analyse	52
3.4.1	Bewertung des subjektiven Gesamteindrucks.....	52
3.4.2	Diagnostische Aussagekraft.....	55
3.5	Beispielfälle.....	57
4	Diskussion	65
4.1	Ergebnisse.....	66
4.2	Einfluss auf die Infarkt-Vorhersagegenauigkeit der Perfusionsparameter.....	66
4.3	Einfluss auf die Perfusionsparameter und die objektive Bildqualität	68
4.4	Einfluss auf die subjektive Bildqualität.....	71
4.5	Limitationen.....	73
4.6	Schlussfolgerung.....	74
5	Zusammenfassung	76
6	Abstract	77
7	Abkürzungsverzeichnis.....	78
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	79
9	Literaturverzeichnis.....	80
10	Danksagung	86
11	Lebenslauf	87
12	Eidesstattliche Versicherung	88
13	Hinweise zur Veröffentlichung	89

1 Einleitung

1.1 Der akute ischämische Schlaganfall

1.1.1 Definition

Der akute Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall. Gemäß Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) beschreibt der akute Schlaganfall eine sich rasch („schlagartig“) entwickelnde klinische Symptomatik aus fokalen oder globalen Störungen der Gehirnfunktion. Die Symptome bestehen mindestens 24 Stunden oder führen zum Tod und haben ihre Ursache im Gefäßsystem des Gehirns [1]. Dabei ist entweder eine Durchblutungsstörung oder eine Blutung ursächlich für die klinischen Symptome, die je nach betroffenem Gehirnareal charakteristischerweise aus motorischen und/ oder sensorischen Halbseitenstörungen bestehen [2].

Die akute zerebrale Minderdurchblutung, die Ischämie, stellt mit einem Anteil von 87 % an allen Schlaganfällen die häufigste Ursache dar, gefolgt von der zerebralen Blutung, der Hämorrhagie, mit einem Anteil von 10 % und der Subarachnoidalblutung mit einem Anteil von 3 % [3].

Bei der akuten zerebralen Ischämie kommt es durch den Verschluss oder die Verengung einer hirnversorgenden Arterie zu einer akuten Minderdurchblutung und entsprechender Minderversorgung des Gehirns mit Blut und Sauerstoff. Daraus folgt zunächst ein Funktionsverlust des betroffenen Gehirngewebes und bei anhaltender Minderversorgung ein irreversibler Untergang von Gehirngewebe [4].

Die Bezeichnung Apoplex ist mittlerweile veraltet und mit der Bezeichnung Hirninfarkt wird das morphologische Korrelat des abgestorbenen Gehirngewebes beschrieben [4].

1.1.2 Ätiologie und Klassifikation

Der akuten zerebralen Ischämie liegen verschiedene Ursachen zugrunde. Die häufigste Ursache stellt mit 50 % die Makroangiopathie durch Atherosklerose dar. In 25 % der Fälle liegt eine Mikroangiopathie intrakranieller Gefäße vor, zu 20 % ist die Ursache kardio-embolisch und weitere 5 % stellen andere Ursachen dar [5].

Im Rahmen der Makroangiopathie kommt es zu krankhaften Veränderungen großer arterieller Blutgefäße. Durch Atherosklerose entstehen fetthaltige Plaques an der Gefäßwand. Diese führen in stabiler Form vor Ort zur Gefäßverengung oder sie rupturieren und verursachen die Bildung eines Gerinnungsthrombus. Der Thrombus oder der Plaque kann sich lösen und nach Verlagerung ein gehirnversorgendes Gefäß verschließen. Von der Plaquebildung bevorzugt betroffen sind hierbei extrakranielle Gefäße wie die Halsschlagader (*Arteria carotis communis*) [6]. Für die Atherosklerose sind mehrere typische Risikofaktoren bekannt. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gehören zum Beispiel eine Störung des Fettstoffwechsels, Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus. Als unbeeinflussbare Risikofaktoren gelten männliches Geschlecht und höheres Alter [7].

Unter einer Mikroangiopathie versteht man die Schädigung kleiner Gefäße. Häufig wird die Schädigung durch Diabetes mellitus und arteriellen Bluthochdruck verursacht und führt im Gehirn zu kleinen lakunären Infarkten [8].

Bei der kardialen Embolie kommt es zur Bildung eines Thrombus im Herzen der nach Ausschwemmung ein peripheres zerebrales Gefäß verschließt. Die häufigste Ursache für die Thrombus-Bildung stellt dabei die absolute Arrhythmie bei einem Vorhofflimmern dar [2].

Je nach zeitlichem Verlauf unterteilt sich die zerebrale Ischämie weiter in verschiedene Krankheitsbilder. Von einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) wurde herkömmlich gesprochen, wenn die neurologische Symptomatik und das ischämische Defizit eine vollständige Reversibilität innerhalb von 24 Stunden zeigten [6]. Durch die moderne diagnostische Bildgebung konnten allerdings im 24-Stunden-Zeitfenster häufig kleinste Hirnläsionen nachgewiesen werden, weshalb sich die neuere Definition auf Patienten mit einer Symptombdauer von weniger als 1 Stunde und ohne strukturellen Schädigungsnachweis beschränkt [9]. Dagegen hält bei dem vollständigen Hirninfarkt (*completed stroke*) ein

vollständiges, frühzeitiges neurologisches Defizit an und zeigt keine Rückbildungstendenz. Dazwischen liegt zeitlich das prolongierte reversible ischämisch neurologische Defizit (PRIND) mit einer reversiblen Ischämie im Zeitraum von 24 Stunden bis sieben Tagen sowie der progressive Hirninfarkt (*progressive stroke*) mit sich verstärkender Symptomatik und ohne komplette Rückbildungstendenz [6].

Morphologisch wird das ischämische Areal abhängig von der Blutversorgung in unterschiedliche Kompartimente unterteilt [10]. Im Zentrum

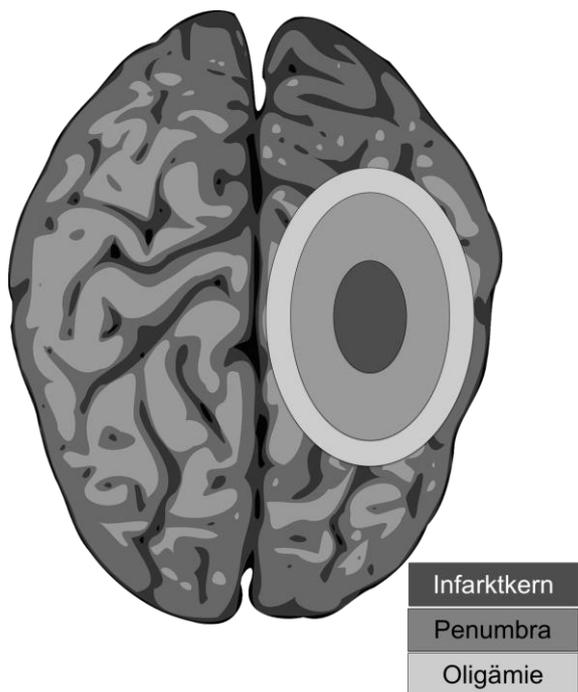


Abbildung 1: Einteilung der Ischämie

befindet sich der Infarktkern, in dem der Blutfluss unter einen kritischen Wert gesunken ist und das Gehirngewebe irreversibel geschädigt ist. An den Infarktkern grenzt die sogenannte Penumbra (Halbschatten, *tissue at risk*), die einem potentiell reversiblen Perfusionsdefizit ausgesetzt ist. Das Gewebe ist hier funktionell eingeschränkt aber strukturell noch intakt. Die Penumbra ist das Ziel jedes kausalen Therapieansatzes. Wenn es zu keiner schnellen, reperfundierenden Therapie kommt, führt die Ischämie auch in der Penumbra innerhalb von drei bis vier Stunden zu einer irreversiblen Gewebeschädigung [11]. An die Penumbra grenzt das leicht minderperfundierte Oligämie-Areal [10].

1.1.3 Zerebrale Blutversorgung

Die Blutversorgung des Groß- und Zwischenhirns wird durch drei Gehirnarterien gewährleistet. Aus der inneren Halsschlagader (*Arteria carotis interna*) zweigen die vordere Hirnarterie (*Arteria cerebri anterior*) und die mittlere Hirnarterie (*Arteria cerebri media*) ab. Die vordere Hirnarterie verläuft mittig zwischen den beiden Gehirnhemisphären zunächst nach frontal und zieht anschließend bogenförmig nach hinten in Richtung Grenzzone von Parietal- und Okzipitallappen. Die vordere

Arterie versorgt vor allem die medialen Anteile von Frontal- und Parietallappen [12]. Die mittlere Hirnarterie stellt den zweiten Ast der inneren Halsschlagader dar und ist als direkte Fortsetzung der inneren Halsschlagader die stärkste Hirnarterie. Die mittlere Hirnarterie zieht nach lateral in Richtung Temporallappen. Sie versorgt die Basalganglien und vorwiegend die lateralen Anteile des Frontal-, Parietal und des Temporallappens. Das Versorgungsgebiet wird auch Mediastromgebiet genannt. Als direkte Fortsetzung der inneren Halsschlagader ist die mittlere Hirnarterie relativ am häufigsten von embolischen Verschlüssen aus vorangehenden Gefäßen oder dem Herzen betroffen. Die typische Symptomatik des sogenannten Mediainfarkts besteht aus einer kontralateralen Halbseitenlähmung, somatosensibler Empfindungslosigkeit und je nachdem ob die dominante Gehirnhemisphäre betroffen ist aus einer schweren Sprachstörung, einer sogenannten globalen Aphasie [12]. Als dritte Hirnarterie entspringt die hintere Hirnarterie (*Arteria cerebri posterior*) aus der unpaaren Basilararterie (*Arteria basilaris*). Die hintere Hirnarterie gibt die sogenannte *Arteria communicans posterior* ab, welche sich mit dem vorderen Gehirnkreislauf verbindet. Zwischen Mittelhirn und Temporallappen zieht die hintere Hirnarterie um den Hirnstamm nach okzipital in Richtung Okzipitallappen und versorgt diesen sowie teilweise den Temporallappen mit Blut [12].

1.1.4 Epidemiologie

Der Schlaganfall zählt mit einem Anteil von 11,1 % an allen Todesursachen zur zweithäufigsten Todesursache auf der Welt [13].

Epidemiologische Daten zum Schlaganfall in Deutschland liefert das Erlanger Schlaganfallregister. Seit 1994 werden regional begrenzt auf die Stadt Erlangen (102 500 Einwohner) alle Schlaganfallpatienten erfasst. Das Register gibt für den Schlaganfall eine jährliche Inzidenzrate von 182 pro 100 000 Einwohner an. Auf die Gesamtpopulation der Bundesrepublik Deutschland mit circa 81 Millionen Einwohnern hochgerechnet, bedeutet dies jährlich circa 150 000 neue Schlaganfallereignisse. 50 % der Schlaganfälle treten dabei bei über 75-Jährigen auf, was den Schlaganfall als eine Erkrankung des höheren Alters zeigt. Außerdem wird die schlaganfall-bedingte Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres auf 37,3 % angegeben [14].

In einer Nachbeobachtungsstudie über 10 Jahre haben Wolfe et al. gezeigt, dass 20 bis 30 % der Patienten nach einem Schlaganfall ernsthaft behindert bleiben und damit langfristig auf fremde Hilfe angewiesen sind. In dieser Studie wurde eine ernsthafte Einschränkung bei grundlegenden und instrumentellen Alltagstätigkeiten gemäß Barthel-Index, dem sogenannten *Frenchay-Activities Index* sowie weiteren Indices als schwere Behinderung definiert. Zu dieser Definition gehörte außerdem eine deutliche kognitive Einschränkung gemäß dem Mini-Mental-Status-Test [15].

Anhand der Daten des Erlanger Schlaganfallregisters haben Kolominsky-Rabas et al. die Gesundheitskosten für einen Patienten mit erstmaligem Schlaganfallereignis im ersten Jahr auf 18 517 Euro beziffert. 37 % der Kosten entfallen dabei auf die Rehabilitation. Die lebenslangen Behandlungskosten belaufen sich dann pro Patient mit ischämischem Schlaganfall auf 43 129 Euro. [16]. In Großbritannien machen die Kosten durch Schlaganfälle 5 % der gesamten Gesundheitskosten aus. Hierunter fallen die direkten Kosten, welche durch die Akutversorgung, den anschließenden Krankenhausaufenthalt und die notwendige ambulante Weiterbehandlung entstehen. Außerdem zählen hierzu die indirekten Kosten, welche durch Erwerbsunfähigkeit und Sozialleistungen an die Patienten entstehen [17].

Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und dem Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung ist mit einem Anstieg der Schlaganfallhäufigkeit und den damit verbundenen Kosten zu rechnen [18].

1.1.5 Diagnostik

Der akute Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall. Da eine Behandlung mit Aussicht auf Heilung nur in den ersten Stunden nach Symptombeginn möglich ist, muss eine zügige Einweisung in ein qualifiziertes Zentrum erfolgen [19].

In den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird ein schnelles und sicheres Vorgehen zur differentialdiagnostischen Abklärung verlangt. In der Notaufnahme sollte eine therapieorientierte neurologische Untersuchung erfolgen. Zur Ersterhebung und Verlaufskontrolle der Schlaganfallsymptomatik sollte hier eine formale Schlaganfall-Skala zum Einsatz kommen - zum Beispiel die *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS).

Unmittelbar darauf sollten die Erhebung einer Basis-Laboruntersuchung, der Sauerstoffsättigung, eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms sowie einer zerebralen Bildgebung folgen [19].

Die NIHSS-Skala besteht aus 13 Abschnitten, welche die Bereiche Bewusstsein, Motorik, Sensibilität, Sprache und weitere abdecken. Auf der Skala kann eine maximale Punktzahl von 42 Punkten erreicht werden, wobei gilt, je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter die Symptomatik [20].

Das *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) hat 1996 das „Time is brain“-Konzept vorgestellt und damit Zeitvorgaben für die Schlaganfallbehandlung angegeben [21]. Die neuroradiologische Bildgebung sollte innerhalb von 25 Minuten nach Klinikeintreffen und die Behandlung nach spätestens sechzig Minuten erfolgen („Door to needle“-Zeit).

Die Behandlung sollte idealerweise auf einer spezialisierten Schlaganfallstation (*stroke unit*) erfolgen. Die Struktur und die Prozesse einer *stroke unit* sind von der Deutschen Schlaganfall Gesellschaft (DSG) definiert. Eine *stroke unit* verfügt über spezialisiertes Fachpersonal, einen in der Schlaganfalltherapie erfahrenen Neurologen, über die Möglichkeit sofort eine Computer- oder Magnetresonanztomographie-Aufnahme vor Ort durchzuführen sowie eine kompetente neurosonologische Diagnostik. Außerdem verfügt eine *stroke unit* über eine digitale Subtraktionsangiographie oder eine vergleichbare Methode zur Gefäßdarstellung [4].

Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung auf einer *stroke unit* die Mortalität relativ um 18 bis 46 % senkt (absolut um 3 %), das Risiko einer Abhängigkeit relativ um 29 % senkt und die Weiterbehandlung im Pflegeheim oder in vollständiger häuslicher Pflege um circa 25 % senkt [22].

1.1.6 Therapie

Die Basistherapie bei einem Schlaganfall besteht aus dem Erhalt der Vitalfunktionen und der Optimierung physiologischer Parameter. Hierzu zählen der Blutdruck sowie der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt. Die Basistherapie ist die Voraussetzung für eine spezifische Therapie, wie zum Beispiel eine rekanalisierende Therapie in Form einer mechanischen oder systemischen Thrombolyse [4].

Das Ziel der spezifischen Therapie ist die Wiederherstellung der Perfusion in der minderdurchbluteten Penumbra. In den aktuellen Leitlinien der DSG wird hierfür die systemische Thrombolyse im Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn empfohlen [4]. Bei dem Verfahren erfolgt eine intravenöse Applikation von rekombinantem Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA), der zur Auflösung des Thrombus führen soll. Dabei kommt die Wirkung über die Hemmung der Blutgerinnung zu Stande, wodurch gleichzeitig das Risiko einer Blutungskomplikation erhöht wird. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten nach einer intravenösen thrombolytischen Therapie mit rt-PA signifikant bessere klinische Ergebnisse bezüglich späterer körperlicher Beeinträchtigung aufwiesen [23].

Die mechanische Rekanalisation stellt eine endovaskuläre Behandlungsoption dar. Hierbei kommen unterschiedliche Rekanalisations-Systeme zum Einsatz. Die sogenannten „Stent-Retriever“-Systeme werden aktuell am häufigsten verwendet. Über die Oberschenkelarterie (*Arteria femoralis communis*) wird ein Katheter ins arterielle Gefäßsystem eingebracht und der Ort des intrakraniellen Gefäßverschlusses sondiert. Dabei wird ein Draht bis in den Thrombus vorgeschoben, ein Stent-Retriever eingebracht und zu einem Käfig aus Draht ausgeweitet. Der Stent wird anschließend inklusive Thrombus über den arteriellen Zugang geborgen [24]. Bei proximalen intrakraniellen Arterienverschlüssen zeigten diese Verfahren gute Rekanalisations-Raten, konnten bis vor kurzem aber keine Überlegenheit gegenüber der standardmäßigen systemischen Thrombolyse zeigen und waren deshalb spezialisierten Einrichtungen vorbehalten [25]. Mit der multizentrischen Studie MR CLEAN (*Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands*) wurden allerdings neue Erkenntnisse geliefert und erstmals der Nutzen einer mechanischen Rekanalisation gezeigt [26]. An dieser Studie nahmen insgesamt 500 Patienten mit einem proximalen Verschluss eines Gefäßes des vorderen zerebralen Kreislaufs teil, von denen 190 zusätzlich zur systemischen Thrombolyse einer mechanischen Rekanalisations-Therapie mit einem „Stent-Retriever“-Katheter unterzogen wurden. Die Patienten dieser Versuchsgruppe erreichten nach 90 Tagen ein signifikant günstigeres Ergebnis hinsichtlich Behinderungen und bleibender Einschränkungen im Alltag. Zur Objektivierung der bleibenden Behinderungen nach einem Schlaganfall wurde

die modifizierte Rankin-Skala herangezogen, welche ein standardisiertes Zahlenmaß entsprechend der körperlichen Beeinträchtigung angibt. Die Skala teilt sich in sechs Schweregrade ein, wobei 0 bedeutet, dass der Patient keine Symptome hat und 6 den Tod infolge des Schlaganfalls angibt [27]. In der Versuchsgruppe der MR CLEAN Studie wiesen 32,6 % der Patienten einen Wert von 0 – 2 auf der modifizierten Rankin-Skala und damit keine oder nur eine geringe funktionelle Beeinträchtigung ohne Hilfsbedürftigkeit auf. In der Kontrollgruppe mit alleiniger systemischen Thrombolyse wiesen dagegen nur 19,1 % einen Wert von 0 – 2 auf der modifizierten Rankin-Skala auf. Die Mortalität und das Auftreten von intrazerebralen Blutungen als Nebenwirkung der kausalen Therapie waren in beiden Studiengruppen gleich [26]. In der randomisiert kontrollierten Studie EXTEND-IA (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial*) nahmen 70 Patienten mit einem proximalen Verschluss im vorderen Kreislauf teil. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit dem Nachweis einer reversiblen Penumbra und einem kleinen Infarktkern in der Perfusions-CT. Die Kontrollgruppe erhielt ausschließlich eine intravenöse Thrombolyse, während der Interventionsarm zusätzlich mit einer mechanischen Rekanalisations-Therapie behandelt wurde. Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen, da auch hier durchweg bessere klinisch-funktionelle Ergebnisse in der Interventionsgruppe erzielt wurden. Patienten mit einem nach 90 Tagen niedrigen Wert auf der Rankin-Skala (Grad 0 bis 2) waren im Interventionsarm mit 70 % vertreten und damit häufiger als in der Kontrollgruppe mit 40 % [28]. Die weltweite, multizentrische ESCAPE-Studie (*Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times*) untersuchte ebenso an insgesamt 316 Patienten den Nutzen der mechanischen Rekanalisation und konnte ein signifikant besseres klinisch-funktionelles Ergebnis, eine niedrigere Mortalitätsrate und keine vermehrten intrazerebralen Blutungen als Nebenwirkung der Rekanalisations-Therapie aufzeigen [29]. Außerdem wurde eine weitere globale multizentrische Studie, die sogenannte SWIFT PRIME-Studie (*Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke*), durchgeführt, welche an bis zu 833 Patienten den Nutzen der mechanischen Rekanalisation untersuchen sollte [30]. Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen, da die Wirksamkeit der mechanischen Rekanalisation gezeigt

werden konnte. Insgesamt nahmen 196 Patienten an der Studie teil. In der Interventionsgruppe wurde eine systemische Thrombolyse und eine mechanische Rekanalisation innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurde eine alleinige systemische Thrombolyse durchgeführt. Die Interventionsgruppe zeigte signifikant bessere klinisch-funktionelle Ergebnisse nach 90 Tagen. In der Interventionsgruppe erreichten 60 % der Patienten einen Wert von 0 bis 2 auf der modifizierten Rankin-Skala, in der Kontrollgruppe hingegen nur 35 % [31]. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Thomalla und Fiehler wird die aktuelle Studienlage zusammengefasst [32]. Die mechanische Rekanalisations-Therapie erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein besseres klinisch-funktionelles Ergebnis um das 1,5 – 3 fache. Der Anteil von Patienten, die keine oder eine niedrige funktionelle Beeinträchtigung aufweisen, nimmt dabei absolut um 14 bis 31 % zu. Die Autoren empfehlen die Verfügbarkeit der Rekanalisations-Therapie flächendeckend umzusetzen [32].

Eine weitere Form der endovaskulären Behandlung stellt die intraarterielle Thrombolyse-Therapie dar. Dabei wird ebenfalls die Oberschenkelarterie (*Arteria femoralis*) punktiert und ein Katheter zum Gefäßverschluss vorgeschoben. Anschließend wird ein Fibrinolytikum wie zum Beispiel Pro-Urokinase lokal appliziert, um den Thrombus aufzulösen [24]. In der „PROCAT-II“ Studie (*prolyse in acute cerebral thromboembolism II*) konnten durch die Kombination von intraarterieller und intravenöser Thrombolyse in einem Zeitfenster von sechs Stunden nach Symptombeginn signifikant bessere klinische Ergebnisse nach neunzig Tagen im Vergleich zur alleinigen intravenösen Thrombolyse erzielt werden [33]. Da die Fallzahl der Studie klein war, wurde das Fibrinolytikum Pro-Urokinase in Deutschland bisher nicht für die akute zerebrale Ischämie zugelassen [24]. Im direkten Vergleich mit der mechanischen Thrombektomie erzielte die intraarterielle Thrombolyse in einer Studie von Möhlenbruch et al. sowohl eine geringere Re-Perfusionsrate (53 % gegen 88 %) als auch ein schlechteres klinisches Ergebnis, gemessen an einem Wert von 0 bis 2 auf der modifizierten Rankin-Skala (40 % gegen 60 %) [34]. Zudem entwickelt sich die mechanische Thrombektomie zum Goldstandard in der kausalen Schlaganfall-Therapie, sodass die intraarterielle Thrombolyse-Therapie aktuell an Bedeutung verliert [35].

1.2 Bildgebung beim akuten Schlaganfall

1.2.1 Computertomographie

Klinisch können die Ursachen für einen Schlaganfall nicht hinreichend sicher unterschieden werden, weshalb eine neuroradiologische Diagnostik zur Differenzierung obligat ist [10]. Mithilfe eines bildgebenden Verfahrens kann zwischen einem hämorrhagischen und einem ischämischen Schlaganfall unterschieden werden. Die Unterscheidung ist wichtig, da nur bei einer Ischämie eine gefäßeröffnende Therapie mittels Thrombolysen oder Thrombektomie in Frage kommt. Laut den Empfehlungen der DSG können hierbei sowohl die native Computertomographie- (CT-) als auch die Magnetresonanztomographie- (MRT-) Untersuchung zum Einsatz kommen [19].

Die native kraniale CT (*native cranial CT*, native cCT) ist breit verfügbar und hochspezifisch zum Blutungsausschluss und stellt derzeit die Standardmethode in der Diagnostik dar [36, 37]. In der Akutphase besitzt die native cCT allerdings nur eine geringe Sensitivität bei der Infarkterkennung, da die Infarktfrühzeichen typischerweise erst nach zwei Stunden im nativen CT erkennbar sind [38, 39]. Zu den Infarktfrühzeichen gehören verstrichene Sulci, Hypodensität des Parenchyms, verminderte Abgrenzbarkeit der Basalganglien oder der Mark-Rinden-Grenze sowie das hyperdense Arterienzeichen. Die Ursache für die Frühhypodensität ist das zytotoxische Ödem, welches bei der Ischämie durch den Gewebeuntergang entsteht [19]. Das späte Auftreten der Infarktfrühzeichen bedingt, dass allein auf Grundlage deren Vorhanden- oder Nicht-Vorhandenseins keine Therapieentscheidung getroffen werden kann [40].

Eine CT-Angiographie (CTA) gibt weitere diagnostische Hinweise. Bei der CTA werden durch Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels extra- und intrakranielle Gefäße dargestellt. Besonders hochgradige Verengungen und Gefäßverschlüsse im extrakraniellen Abschnitt und im proximalen Abschnitt intrakranieller Gefäße können damit zuverlässig erfasst werden [41].

Die Perfusions-CT (PCT) stellt eine weitere ergänzende Maßnahme in der Diagnostik dar. Bei der PCT wird mittels Kontrastmittelgabe und spezieller Software die Gehirndurchblutung berechnet und somit minderdurchblutetes Gehirngewebe sichtbar gemacht [11]. Mit diesem Verfahren kann die für

Therapieziele wichtige Penumbra dargestellt werden. Laut Leitlinien der DSG kann der Nachweis einer Penumbra in der PCT im erweiterten Zeitfenster (länger als 4,5 Stunden nach Symptombeginn) grundsätzlich dazu dienen, einen individuellen Heilversuch mit einer Thrombolyse-Therapie durchzuführen [19].

Die Kombination der nativen cCT, der CTA und der PCT wird als multimodale CT-Untersuchung bezeichnet und stellt eine sichere, gut umzusetzende und gut verfügbare Maßnahme im Rahmen des akuten Schlaganfalls dar [42].

1.2.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie stellt eine Alternative zur Computertomographie dar, steht allerdings in der Notfalldiagnostik nicht so breit zur Verfügung [11]. Eine multiparametrische MRT-Untersuchung liefert unter Verwendung verschiedener Sequenzen schnell und umfassend Informationen über das ischämische Gehirnareal. Die Schlaganfall-MRT umfasst eine diffusionsgewichtete Sequenz (*diffusion weighted imaging*, DWI), eine perfusionsgewichtete Sequenz (*perfusion weighted imaging*, PWI), eine MR-Angiographie (MRA), eine blutungssensitive Sequenz sowie eine konventionelle *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) oder T2-gewichtete Sequenz [41]. Die DWI-MRT kann innerhalb von Minuten mit einer Sensitivität von 80 bis 90 % den hyperakuten Infarktkern darstellen und ist hierbei der nativen cCT überlegen [39, 43]. Mit der PWI-MRT-Aufnahme kann zudem eine Minderperfusion von Hirngewebe nachgewiesen werden. Die Differenz in der Diffusions- und Perfusions-Bildgebung, das sogenannte *DWI-PWI mismatch*, korreliert mit der therapierelevanten Penumbra [11, 44]. Hierzu untersuchten Hacke et al. [44] den Nutzen der intravenösen Thrombolyse in einem erweiterten Zeitfenster von neun Stunden und Thomalla et al. [45] im Zeitfenster von sechs Stunden. Beide Studien führten bei Nachweis eines Diffusions- und Perfusionsmissverhältnisses in der MRT eine intravenöse Thrombolyse durch. Die Studien zeigten ein signifikant günstigeres klinisches Ergebnis der behandelten Patienten, das für den klinischen Nutzen der Perfusions-Bildgebung in Form eines individuellen Heilversuchs spricht. Allerdings ist der Einsatz der MRT durch Kontraindikationen wie beispielsweise einem Herzschrittmacher, einer

eingeschränkter Untersuchbarkeit von instabilen Patienten und einer komplexeren Bildanalyse teilweise eingeschränkt oder mit Nachteilen verbunden [41].

1.2.3 Zerebrale Perfusions-Computertomographie

Die zerebrale Perfusions-CT ist ein Verfahren zur Darstellung von Durchblutungsstörungen und kann beim Schlaganfall als ergänzende diagnostische Maßnahme verwendet werden [19]. Dabei wird die sogenannte „first-pass-tracer“-Methode verwendet. Hierbei wird ein röntgendichter, jodierter Kontrastmittel-Bolus intravenös appliziert und durch dynamische CT-Aufnahmen während der Gehirnpassage verfolgt. Die Aufnahmen der Dichteveränderungen ermöglichen die Darstellung der Gehirnperfusion anhand verschiedener Parameterbilder. Die folgenden Perfusionsparameter werden dabei häufig verwendet:

- Das zerebrale Blutvolumen (*cerebral blood volume*, CBV) gibt das Blutvolumen pro Volumeneinheit Gehirngewebe an (Angabe in mL/ 100g).
- Der zerebrale Blutfluss (*cerebral blood flow*, CBF) gibt das Blutvolumen an, das durch eine Volumeneinheit Gehirngewebe pro Minute fließt (Angabe in mL/ 100g/ min).
- Die durchschnittliche Passagezeit (*mean transit time*, MTT) gibt die durchschnittliche Zeit zwischen arteriellem Einstrom und venösem Ausstrom an (Angabe in s).
- Die Zeitdauer bis zum Erreichen des Kontrastmaximums (*time to peak*, TTP) gibt die Zeit von der Bolusgabe bis zum Kontrastmaximum an (Angabe in s) [46].

Die Perfusionsbilder lassen eine qualitative und quantitative Beurteilung der Ischämie zu und helfen bei der Entscheidung über eine reperfundierende Therapie, indem zwischen Infarktkern und Penumbra differenziert und die Läsionsgröße bestimmt werden kann [47-49]. In einer Metaanalyse haben Biesbroek et al. Studien zur Genauigkeit der PCT für die zerebrale Infarktbestimmung untersucht und eine durchschnittliche Sensitivität von 80 % und Spezifität von 95 % ermittelt [50].

Bei einer Ischämie verlängert sich in der Regel die MTT im Infarktkern und der Penumbra. Im Bereich der Penumbra steigt außerdem das CBV zunächst an

oder bleibt normal, da es durch die Autoregulation der Gefäße zu einer Vasodilatation und Rekrutierung von Kollateralgefäßen kommt. Im Bereich des Infarktkerns kommt es in der Regel zu einem Abfall des CBV und des CBF, da die vaskuläre Autoregulation hier nicht mehr funktioniert [51]. Die Differenz zwischen den Gebieten mit erniedrigter CBV und verlängerter MTT, das sogenannte CBV/MTT-Missverhältnis (*CBV/ MTT mismatch*), korreliert mit der therapielevanten Penumbra [51]. Die Perfusionsdefizite lassen sich bereits 30 Minuten nach Symptombeginn nachweisen [52].

Bei der Beurteilung der Ischämie muss beachtet werden, dass der physiologische Bereich eines Perfusionsparameters interindividuell stark schwanken kann. Deshalb wird neben dem absoluten auch ein relativer Perfusionswert verwendet, indem die Perfusion intraindividuell mit der gesunden Gehirnhemisphäre verglichen wird [46]. Zur Einteilung der zerebralen Ischämie in Infarktkern und Penumbra haben Wintermark et al. an einem Kollektiv von 130 Patienten Schwellenwerte ermittelt. Über- oder unterschreitet ein Parameter den Schwellenwert, wird das Gewebe als ischämisch klassifiziert. Die Penumbra wurde dabei am besten durch eine verlängerte relative MTT von $> 145\%$ dargestellt und der Infarktkern durch ein verringertes CBV von $< 2.0 \text{ mL}/100\text{g}$ [53]. Verschiedene Studien geben allerdings unterschiedliche Schwellenwerte und Perfusionsparameter zur optimalen Charakterisierung der Ischämie an [52, 54]. Zum Beispiel ermittelten McVerry et al. in einer Studie eine relative CBF-Reduktion von $< 45\%$ als besten Parameter zur Infarktkernvorhersage und eine absolute und relative MTT-Verlängerung von $> 7 \text{ s}$ beziehungsweise $> 125\%$ als besten Parameter zur Abgrenzung der Penumbra [55].

Die Unterschiede in den Schwellenwerten sind unter anderem den verschiedenen Perfusionsprotokollen und Berechnungsverfahren der Perfusionsbilder geschuldet [56]. Um den klinischen Nutzen weiter zu verbessern, arbeitet das *International Stroke Imaging Repository* (STIR) derzeit an einer Standardisierung der Perfusions-CT [57].

1.2.4 Strahlenbelastung durch die Computertomographie

Die Zahl der CT-Untersuchungen ist in den letzten Jahren stetig angestiegen. Während in den Vereinigten Staaten von Amerika im Jahr 1980 noch 3 Millionen

CT-Untersuchungen durchgeführt wurden, waren es im Jahr 2007 68 Millionen [58]. Außerdem wurde innerhalb der letzten Jahre eine Zunahme der CT-Untersuchungen um 10 % beobachtet [58]. Mit der zunehmenden Nutzung der Computertomographie steigen in gleichem Maße die Bedenken über das kanzerogene Risiko, welches von der ionisierenden Strahlung ausgeht. In einer Studie zum Risiko der strahleninduzierten Kanzerogenese geben Brenner et al. an, dass schätzungsweise 1,5 bis 2 % aller Krebserkrankungen in den USA durch CT-Untersuchungen verursacht sind [58].

Eine Messgröße zur Bestimmung der Strahlenbelastung für den menschlichen Organismus stellt die effektive Dosis (veraltet: effektive Äquivalentdosis) dar. Die effektive Dosis berücksichtigt die unterschiedliche biologische Wirksamkeit verschiedener Arten ionisierender Strahlung sowie die unterschiedliche Empfindlichkeit der Organe gegenüber ionisierender Strahlung. Sie wird in der Einheit Sievert (Sv) angegeben. Eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax verursacht eine Strahlenbelastung von 0,3 mSv. Durch eine native kraniale CT-Aufnahme wird in Deutschland eine durchschnittliche Effektdosis von 2,6 mSv verabreicht [59]. Die PCT, bei der eine kontinuierliche Aufnahme erfolgt, erhöht die applizierte Strahlendosis je nach CT-Gerät und Aufnahmeprotokoll um den Faktor zwei bis drei [60, 61].

Um die Strahlenexposition für den Patienten zu reduzieren, schreibt das sogenannte „ALARA“-Prinzip (*as low as reasonably achievable* für „so niedrig wie vernünftigerweise erreichbar“) als grundlegende Leitlinie im Strahlenschutz den maßvollen Einsatz ionisierender Strahlung vor. Neben dem Grundsatz des maßvollen Einsatzes der Technik wurden in den letzten zwanzig Jahren Möglichkeiten in der Computertomographie gefunden, die Strahlendosis zu reduzieren. Dazu gehören die Modulation des Röhrenstroms, die Optimierung der Röhrenspannung und der Strahlenkollimatoren sowie die Nutzung effizienterer Röntgendetektoren [62]. Daneben kann die Verwendung neuer Bildrekonstruktionstechniken eine Strahlendosisreduktion zulassen [63].

1.3 Bildrekonstruktion in der Computertomographie

1.3.1 Gefilterte Rückprojektion

In der Computertomographie wird der Patient von einem Röntgenstrahl in kreisförmiger Bewegung kontinuierlich durchstrahlt. Dabei wird an einem gegenüberliegenden Detektor gemessen, wie stark die Röntgenstrahlung abgeschwächt wird. Die Abschwächung hängt von der Dichte des durchstrahlten Gewebes ab und wird in sogenannten Hounsfield Einheiten (*hounsfield units*, HE oder HU) angegeben. Wasser besitzt per Definition den HE-Wert 0. Aus der Abschwächungsmessung entsteht ein Sinogramm aus Rohdaten, das zum Schnittbild rekonstruiert werden muss.

Das älteste Verfahren zur Bildrekonstruktion ist die gefilterte Rückprojektion (*filtered backprojection*, FBP) [64]. Mittels Radon-Transformation erhält jeder Punkt auf der Strecke eines Röntgenstrahls den gleichen vom Detektor gemessenen Abschwächungswert. Erfolgt diese Rückprojektion aus jeder Richtung, entsteht durch die Überlagerung der verteilten Werte und nach der Kodierung in Grauwerte das endgültige Schnittbild. Bei dieser Art der Rückprojektion kommt es allerdings zu starken Verzeichnungen von Kanten, die sich in Form von sternförmigen Streifenartefakten darstellen. Durch die Verwendung eines Hochpassfilters vor der Projektion, auch Faltungskern genannt, werden besonders Änderungen zwischen benachbarten Abschwächungswerten berücksichtigt, wodurch ein abbildungstreues und scharfes Bild entsteht (siehe Abbildung 2) [64].

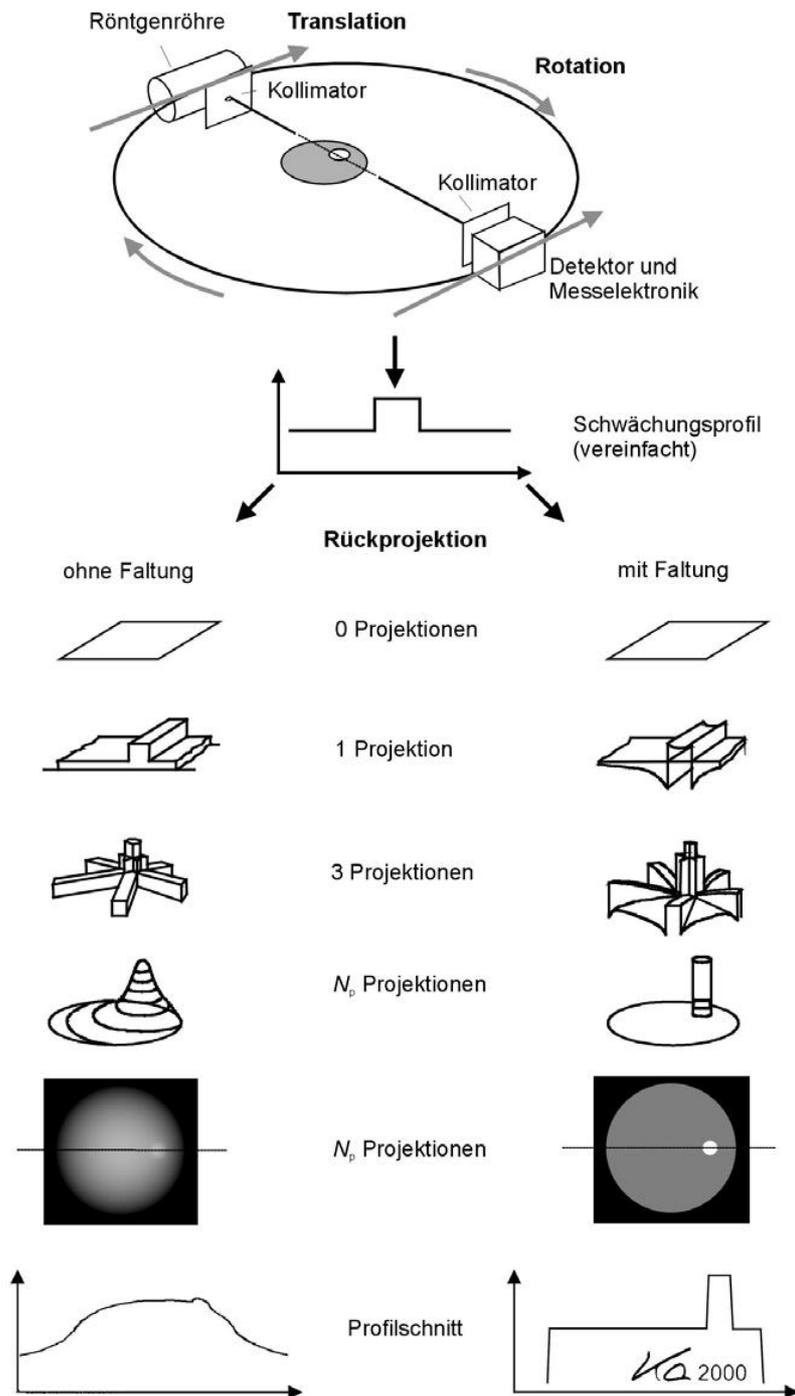


Abbildung 2: Gefilterte Rückprojektion in der Computertomographie. Mit Genehmigung reproduziert aus: Kalender (2000) Computertomographie: Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen [65], Urheberrecht Publicis-MCD-Verlag.

Je nach klinischem Bedarf kann durch unterschiedliche Filter eine hohe beziehungsweise niedrige Bildauflösung erzielt werden. Der Nachteil der hohen Bildauflösung ist die damit verbundene Erhöhung von Störsignalen in Form von

Bildrauschen, welches durch physikalische Zufallsprozesse der Röntgenstrahlung entsteht und die Bildinformation überlagert. Das Bildrauschen σ verhält sich umgekehrt proportional zur Quadratwurzel aus Schichtdicke ST und Photonenzahl N , das der verabreichten Strahlendosis entspricht:

$$\sigma = 1/\sqrt{(ST \times N)}$$

Die Formel lässt erkennen, dass für eine Halbierung des Bildrauschens eine Vervierfachung der applizierten Strahlendosis notwendig ist [66, 67].

1.3.2 Iterative Rekonstruktion

Die iterative Rekonstruktionstechnik (*iterative reconstruction*, IR) ist seit den 1960er Jahren bekannt und findet bereits langjährig Anwendung in der Nuklearmedizin. Eine praktische Anwendung in der Computertomographie findet allerdings erst seit der Verfügbarkeit von höheren Computerrechenleistungen statt. Die Berechnungszeiten des sehr rechenintensiven iterativen Rekonstruktionsverfahrens konnten damit auf ein akzeptables Niveau verkürzt werden [68].

Das Prinzip der iterativen Rekonstruktion beruht auf einer Simulation des CT-Systems durch verschiedene mathematische Modelle, womit in einer Korrekturschleife Störsignale wie Bildrauschen und –artefakte verringert werden. Das Verfahren besteht im Wesentlichen aus zwei Schritten. Im ersten Schritt, der sogenannten Rückprojektion, erfolgt eine Bildrekonstruktion aus den CT-Rohdaten durch die herkömmliche gefilterte Rückprojektion. Im zweiten Schritt, der Vorwärtsprojektion, wird am erstellten Bilddatensatz eine CT-Aufnahme simuliert und ein künstlicher Projektionsdatensatz erzeugt (siehe Abbildung 3). Dabei berücksichtigen mathematische Modelle die physikalischen beziehungsweise geometrischen Eigenschaften der Röntgenstrahlung und des CT-Geräts, um die darauf beruhenden Störsignale wie Bildrauschen und Artefakte zu modellieren und zu korrigieren. Im Anschluss wird der künstliche Datensatz mit dem originalen Datensatz verglichen und korrigiert. Dann werden Schritt 1 und Schritt 2 mit dem korrigierten Datensatz solange wiederholt, bis die gewünschte Bildqualität erreicht ist [63, 68].

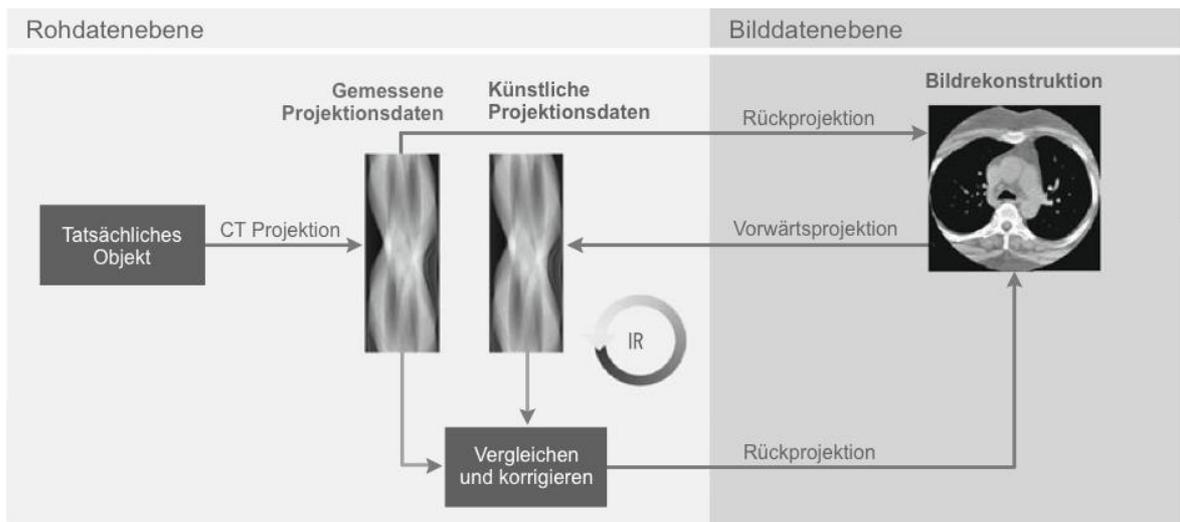


Abbildung 3: Übersicht der iterativen Rekonstruktion. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion. Modifiziert nach und mit Genehmigung reproduziert aus: Willeminck et al. (2013) Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: technical principles [63], Urheberrecht Springer Verlag.

Während bei der herkömmlichen gefilterten Rückprojektion ein Kompromiss zwischen hoher Bildauflösung und hohem Bildrauschen gemacht werden muss, wird dieser Zusammenhang bei der iterativen Rekonstruktion entkoppelt und es kann eine hohe Bildqualität bei gleichzeitiger Rauschreduktion erreicht werden [67].

Verschiedene Studien haben bisher den Nutzen für eine Strahlendosisreduktion oder für die Bildqualitätsverbesserung gezeigt [63, 69-71]. Willeminck et al. zeigten in einer Studie, dass mithilfe der IR eine Strahlendosisreduktion von 23 bis 76 % bei gleichbleibender Bildqualität erzielt werden kann [63]. Korn et al. zeigten, dass durch Verwendung der IR im Vergleich zur FBP die objektive und subjektive Bildqualität signifikant verbessert wird und eine Strahlendosisreduktion von 20 % bei erhaltener Bildqualität zugelassen wird [72].

Alle führenden CT-Gerätehersteller haben heute IR-Verfahren auf dem Markt eingeführt, wobei die CT-Geräte nachträglich mit dem softwarebasierten Verfahren aufgerüstet werden können [63]. Nicht alle Iterationstechniken führen jedes Mal eine Vorwärts- und Rückprojektion durch. Der Korrekturprozess erfolgt entweder in der Bild- oder der Rohdatenebene oder in beiden Ebenen. *Adaptive statistical iterative reconstruction* (ASIR, Firma GE Healthcare) und *Model-based*

iterative reconstruction (MBIR, Firma GE Healthcare) rekonstruieren über die wiederholte Vorwärts- und Rückwärtsprojektion von Rohdaten- zu Bilddatenebene. *Iterative reconstruction in image space* (IRIS, Firma Siemens Medical Solutions) rekonstruiert wiederholt ausschließlich in der Bildebene, ähnlich einer filterbasierten Glättung. *Adaptive iterative dose reduction* (AIDR 3D, Firma Toshiba Medical Systems), *iDose⁴* (Firma Philips Healthcare) und *Sinogram affirmed iterative reconstruction* (SAFIRE, Firma Siemens Medical Solutions) rekonstruieren wiederholt in der Rohdaten- sowie der Bildebene [63].

1.3.3 Iterative Rekonstruktionstechnik iDose⁴

Die vierte Generation der iterativen Rekonstruktionstechnik iDose⁴ von der Firma Philips Healthcare wurde im September 2012 von der *United States Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen [63]. Der iterative Korrekturprozess erfolgt in der Roh- und Bilddatenebene. Zuerst erfolgt in der Rohdatenebene die Korrektur der Projektionsdaten auf starkes Rauschen in einer Wiederholungsschleife. Dazu wird ein auf Photonenstatistik basiertes Modell verwendet, das Messungen erkennt, die am wahrscheinlichsten Bildrauschen darstellen [73]. Die Messungen mit schlechtem Signal-Rausch-Verhältnis und niedriger registrierter Photonenzahl werden entfernt, während die Kantendarstellung erhalten bleibt. Nach der Bildrekonstruktion anhand der korrigierten Projektionsdaten findet in der Bildebene ein weiterer Schritt zur Rauschreduktion statt. Ein passendes rauschärmeres Strukturmodell wird ausgewählt und damit in einem iterativen Prozess abermals Bildrauschen entfernt [74].

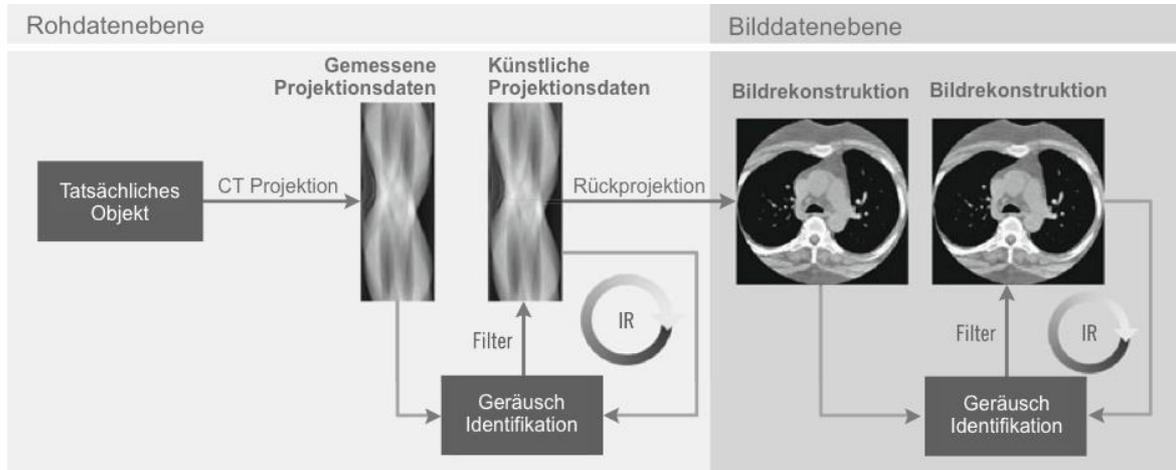


Abbildung 4: Übersicht des iDose⁴-Verfahrens. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion. Modifiziert nach und mit Genehmigung reproduziert aus: Willeminck et al. (2013) Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: technical principles [63], Urheberrecht Springer Verlag.

Mit iDose⁴ können sieben Stufen eingestellt werden. Dadurch kann der Grad der iterativen Rekonstruktion variiert und eine unterschiedlich starke Rauschreduktion erzielt werden. Die iDose⁴-Stufe 0 entspricht der herkömmlichen gefilterten

Rückprojektion. Danach folgt Stufe 1 mit einer Rauschreduktion laut Herstellerangaben von 11 % bis Stufe 7 mit einer Rauschreduktion von 55 %. Die verschiedenen Stufen werden unabhängig von der Strahlendosis eingestellt und können je nach klinischer Zielsetzung genutzt werden, um a) die Bildqualität zu verbessern oder b) die Strahlendosis zu reduzieren oder c) beides zu kombinieren [74]. Laut Herstellerangaben kann mit iDose⁴ eine Dosisreduktion von bis zu 80 % erreicht werden oder eine bessere Bildauflösung von 68 %. In der klinischen Anwendung kann mit iDose⁴ die Strahlendosis um 45 % und gleichzeitig das Kontrast-Rausch-Verhältnis um 29,9 % optimiert werden [74].

1.4 Verfahren zur Berechnung der Perfusionsparameter

Das röntgendichte Kontrastmittel erzeugt in der dynamischen CT ein zeitabhängiges Schwächungsprofil, welches proportional zur Konzentrationsänderung des Kontrastmittels verläuft. Aus der Zeit-Schwächungskurve (*time attenuation curve*, TAC) ergibt sich somit eine Zeit-Dichte-Kurve. Auf Grundlage des Indikator-Verdünnungsprinzips berechnen unterschiedliche mathematische Modellansätze aus der Zeit-Dichte-Kurve die Perfusionsparameter. Die heute hauptsächlich gebräuchlichen Modellansätze sind die Kompartimentanalyse sowie die Dekonvolutionsanalyse [75].

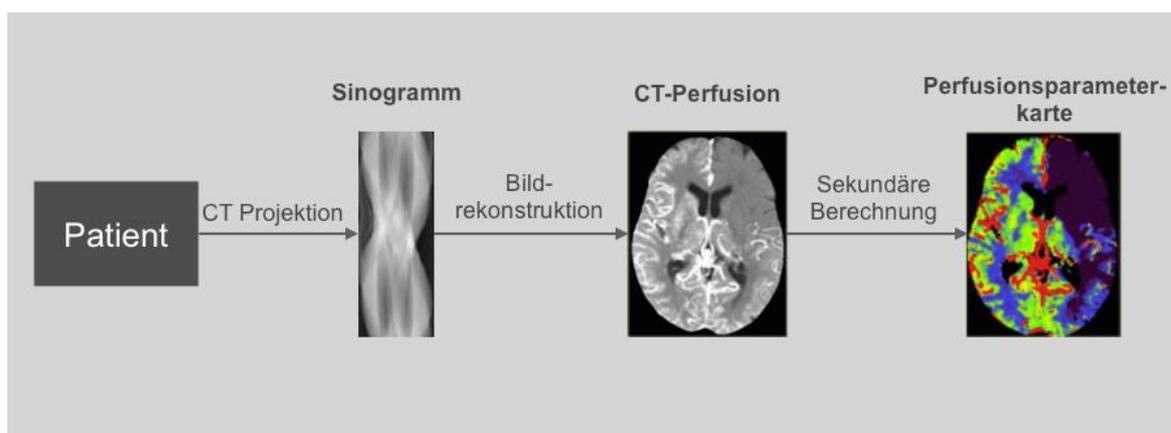


Abbildung 5: Übersicht zur Entstehung der Perfusionsparameterkarte

Bei der Kompartimentanalyse wird das sogenannte maximale Gradientenmodell (*maximum slope model*) verwendet [46, 75]. Das Modell beruht auf der

Beobachtung, dass der CBF umso höher ist, je größer die Steigung in der Zeit-Dichte-Kurve des Kontrastmittels ist (siehe Abbildung 6) [76]. Der CBF wird aus dem Quotient aus maximalem Anstieg der Zeit-Dichte-Kurve im Gehirnparenchym und maximaler Kontrastmitteldichte in der zuführenden Arterie berechnet [77]. Das CBV berechnet sich aus dem Quotient aus maximaler Kontrastmitteldichte im Gehirnparenchym und maximaler Kontrastmitteldichte im venösen Abflussgefäß [77]. Die TTP kann direkt von der Zeit-Dichte-Kurve abgelesen werden.

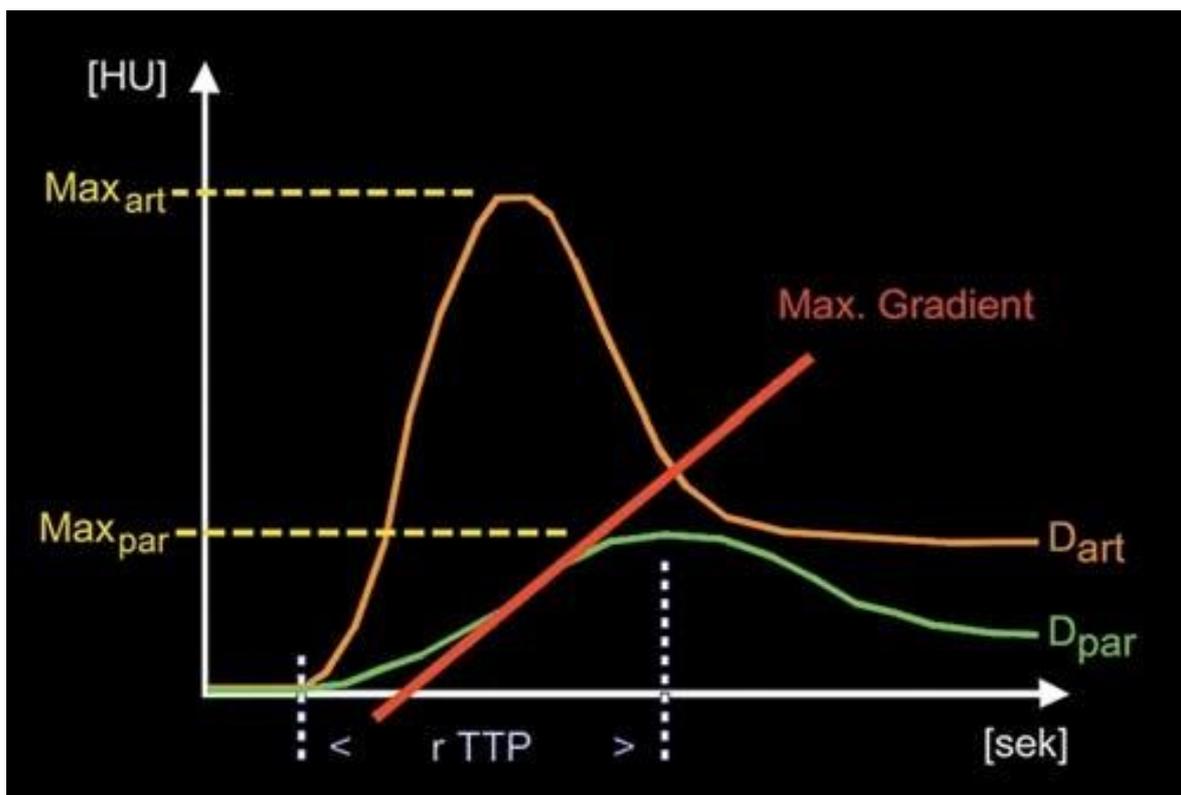


Abbildung 6: Zeit-Dichte Kurve eines Konzentrationsmittel. Anmerkungen. D_{art} = arterielle Zeit-Dichte-Kurve. D_{par} = parenchymatöse Zeit-Dichte-Kurve. Max. Gradient = Maximaler Anstieg der Zeit-Dichte Kurve. Sek = Sekunden. HU = Hounsfield-Einheit. $rTTP$ = relative Dauer zum Kontrastmaximum. Mit Genehmigung reproduziert aus: Wiesmann et al. (2004) Zerebrale Perfusionsbildgebung mittels Mehrschichtspiral-CT [76], Urheberrecht Springer-Verlag.

Die Dekonvolutionsanalyse verwendet das zentrale Volumenprinzip (*central volume principle*) als Grundlage. Es setzt die Perfusionsparameter folgendermaßen in Beziehung: $CBV = CBF \times MTT$ [78]. Um die

Perfusionsparameter zu berechnen, werden die Kontrastmittelkonzentrationskurve des zu untersuchenden Gehirngewebes und der zuführenden Arterie mittels mathematischer Dekonvolution miteinander verglichen. Aufgrund der zerebralen Perfusionsbedingungen unterscheiden sich die beiden Kurven. Darüber erhält man eine Funktion, die die lokalen Perfusionsbedingungen beschreibt, die sogenannte „tissue response function“ (TRF). Daraus lassen sich dann direkt die Parameter CBF, CBV und MTT für jeden Voxel berechnen [76, 78].

1.5 Fragestellung

Die Anwendung von iterativen Rekonstruktionsverfahren in der Computertomographie reduziert unerwünschtes Bildrauschen und Bildartefakte und führt damit zu einer Optimierung der Bildqualität im Vergleich zur herkömmlichen gefilterten Rückprojektion [63]. Außerdem eröffnet sich durch die verbesserte Bildqualität die Möglichkeit, die Strahlendosis zu reduzieren und zugleich eine konsistente Bildqualität zu gewährleisten.

Für die Perfusions-CT bei dem akuten Schlaganfall zeigte bereits eine Studie von Niesten et al. [79], dass der Einsatz von iterativer Rekonstruktion bei reduzierter Strahlendosis einen positiven Effekt auf die Bildqualität hat. Dazu wurde die Strahlendosis um 50 % reduziert. Durch die Verwendung von iterativer Rekonstruktion blieb die objektive Bildqualität auf einem konstanten Niveau und die subjektive Bildqualität wurde zum Großteil beibehalten. Außerdem zeigte sich in einer Studie von Lin et al. [80], dass sich die Perfusionsparameterwerte unter Verwendung der iterativen Rekonstruktion nicht verändern und damit die Bildinformation konsistent bleibt.

Die bisherigen Studien haben zum einen das Potenzial der iterativen Rekonstruktion zur Strahlendosisreduktion untersucht, zum anderen den Fokus besonders auf technische Indices wie das Bildrauschen gelegt und den subjektiven Bildeindruck bewertet. Es wurde allerdings noch nicht untersucht, ob die iterative Rekonstruktion in der Perfusions-CT mit normaler Strahlendosis einen diagnostischen Mehrwert für die Identifikation und Charakterisierung von ischämischen Läsionen im Rahmen eines akuten Schlaganfalls liefert. Außerdem wurden insbesondere für einen Schlaganfall relevante Diagnosekriterien wie das Perfusionsmissverhältnis nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Studie wurde

untersucht, welchen Einfluss die iterative Rekonstruktion auf die diagnostische Qualität der Perfusions-CT bei dem akuten Schlaganfall hat. Es wurde angenommen, dass sich die diagnostische Qualität durch den Einsatz der iterativen Rekonstruktion verbessert. Hierfür wurden folgende Arbeitshypothesen aufgestellt:

- Hypothese 1: Die Vorhersagegenauigkeit der Perfusions-CT für ein Infarktgeschehen verbessert sich durch iterative Rekonstruktion.
- Hypothese 2: Die Perfusionsparameterwerte verändern sich nicht durch iterative Rekonstruktion.
- Hypothese 3: Die objektive Bildqualität verbessert sich unter Verwendung von iterativer Rekonstruktion.
- Hypothese 4: Die subjektive Bildqualität verbessert sich unter Verwendung von iterativer Rekonstruktion.
- Hypothese 5: Klinisch relevante Perfusionsdefizite werden mit iterativer Rekonstruktion häufiger detektiert.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die Patienten wurden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf rekrutiert. Dazu wurde die klinikinterne Datenbank (*picture archiving and communication system*, PACS) durchsucht und für den Zeitraum von September 2012 bis November 2013 insgesamt 75 Patienten für eine retrospektive Analyse eingeschlossen. Eine PCT-, nativ-cCT- sowie CTA-Aufnahme waren Teil des Routineprotokolls für Patienten mit akuter Schlaganfallsymptomatik, die innerhalb von sieben Stunden nach Symptombeginn in die Klinik eingeliefert wurden und für die eine potentiell kausale Therapie möglich gewesen wäre. Die Patienten mit erhaltener Perfusions-CT wurden nach folgenden Kriterien eingeschlossen:

- Erstmalig aufgetretener Schlaganfall

- PCT Bildrekonstruktion mit iDose⁴
- Multimodales Bildgebungsprotokoll bei Aufnahme einschließlich PCT, CTA und nativ-cCT initial sowie als Kontrolluntersuchung nach 48 Stunden bis 7 Tagen
- Ischämienachweis in der PCT
- Finale Infarktdemarkierung in der nativ-cCT Kontrolluntersuchung
- Keine Subarachnoidalblutung
- Zeit zwischen Symptombeginn und Klinikeintreffen von maximal sieben Stunden

Außerdem wurden Patienten bei Zutreffen folgender Kriterien ausgeschlossen:

- Signifikante intrazerebrale Blutung in der Kontrollbildgebung, da das klinische Ergebnis einer Ischämie untersucht werden sollte
- Weiteres Schlaganfallereignis

Die klinischen Patientendaten wurden aus der Krankenakte am klinischen Arbeitsplatzsystem Soarian® (Firma Siemens Healthcare, Deutschland) entnommen und enthielten: Alter, Geschlecht, NIHSS Punktwert bei Aufnahme, durchgeführte Therapiemaßnahmen, vorliegende zerebrovaskuläre Risikofaktoren und Ätiologie des Schlaganfallereignisses. Alle Patientendaten wurden zur Verwendung für die Studie anonymisiert.

2.2 Bildgebungsprotokoll und Rekonstruktion

In der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention bestand die multimodale Bildgebung für den akuten Schlaganfall initial aus einer nativ-cCT, einer PCT sowie einer CTA. Eine Kontrollbildgebung mittels nativ-cCT erfolgte nach 48 Stunden bis sieben Tagen. Die CT-Aufnahmen wurden an einem 256-Zeilen-Multidetektor-CT Gerät durchgeführt (Brilliance iCT, Firma Philips Medical Systems, Deutschland), wobei sich der Patient in Rückenlage befand und die Aufnahmen jeweils in gleicher Reihenfolge akquiriert wurden.

Nativ-CT: 120 kV Röhrenspannung, 300 mA Röhrenstrom, 4,0 mm Schichtdicke, 0,297 s Pitchfaktor, 0,4 s Rotationszeit, 64 x 0,625 Kollimation, 270 mm Erfassungsbereich (*field of view*, FOV).

PCT: 80 kV Röhrenspannung, 140 mA Röhrenstrom, 5 mm Schichtdicke, 1,80 s (Abtaste *sampling rate*), 72 s (maximal 60 s) Aufnahmezeit, 64 x 1,25 Kollimation, 0,5 s Rotationszeit, 220 mm Erfassungsbereich (FOV). Für die Perfusionsbildgebung wurden 40 ml jodiertes Kontrastmittel mit einer Konzentration von 400 mM/ ml und einer Injektionsrate von 6 ml / s appliziert, gefolgt von einem 40 ml Natriumchlorid Bolus.

CTA: 120 kV Röhrenspannung, 300 mA Röhrenstrom, 2,0 mm Schichtdicke, 5 mm Maximumintensitätsprojektion (MIP, *maximum intensity projection*) mit 1 mm Inkrement, 64 x 0,625 Kollimation, 0,985 s Pitchfaktor, 0,4 s Rotationszeit, 220 mm Erfassungsbereich (FOV).

Die PCT Aufnahmen wurden auf ihre Qualität geprüft und Aufnahmen mit starken Bewegungsartefakten im Voraus ausgeschlossen. Nach dem Standardprotokoll der neuroradiologischen Abteilung wurden die Perfusions-CT-Rohdaten mit gefilterter Rückprojektion rekonstruiert.

Für die Studie erfolgte die iterative Bildrekonstruktion (IR) mit der iterativen Rekonstruktionstechnik iDose⁴™ (Firma Philips Healthcare, Deutschland). Diese wurde zusätzlich zur klinischen Routine durchgeführt. Dazu wurden die CT-Rohdaten zur Bildrekonstruktion an einen Prototyp-Rechner gesendet, welcher das iDose⁴-Verfahren unterstützt und anschließend die CT-Bilder mit den IR-(iDose⁴-) Stufen 0, 3, 4 und 5 erstellt. Die IR-Stufe 0 entspricht dabei der gefilterten Rückprojektion (FBP).

2.3 Bildbearbeitung

Die Bildbearbeitung erfolgte in einem zentralen Bildgebungslabor (sogenanntes „Core Lab“) der neuroradiologischen Abteilung. Bei jedem Patienten wurden die gesamten Perfusionsparameterkarten für die IR-Stufen 0, 3, 4 und 5 mit jeweils zwei verschiedenen Programmen berechnet. Zum einen mit dem Programm Volume Perfusion Computertomography-Neuro (VPCT-Neuro, Firma Siemens Healthcare, Deutschland) sowie mit dem Programm Perfusion Mismatch Analyzer (PMA, ASIST Gruppe, Japan) [82]. Die quantitativen Parameterkarten wurden für CBF, CBV und MTT erzeugt.

2.3.1 Volume Perfusion Computertomography-Neuro

Zur Perfusionskartenanalyse mit dem Programm VPCT-Neuro wurde ein spezieller Arbeitsplatz syngo® MultiModality WorkPlace (MMWP) VE52E (Siemens Healthcare) benutzt. Die Parameterkarten wurden mit zwei verschiedenen Berechnungsverfahren erstellt. Zum einen mit der Kleinst-Quadrat Dekonvolutionsmethode (*least mean square deconvolution*, LMSD) sowie dem maximalen Gradientenmodell (*maximum slope-model*, MS) [77, 83].

Das Programm korrigiert den Perfusionsdatensatz zunächst auf Bewegungsartefakte und entfernt zeitlich tief frequentiertes Rauschen. Durch eine zeitaufgelöste Dichte-Schwellenwertbildung werden nicht parenchymatöse Voxel wie Knochen, Gefäße, Verkalkungen sowie Liquor ausgeblendet. Anschließend werden in einem semiautomatischen Prozess das arterielle Einflussgefäß (*arterial input function*, AIF) in der mittleren Hirnarterie (*Arteria cerebri media*) und vorderen Hirnarterie (*Arteria cerebri anterior*) und das venöse Abflussgefäß (*venous output function*, VOF) im *Sinus sagittalis superior* markiert. Danach wird ein räumlich adaptiver Filter ohne Kantenglättung appliziert. Anschließend erfolgt die Parameterberechnung anhand der Kontrastmittelkonzentrationskurve für jeden Voxel mit dem LMSD- beziehungsweise MS-Algorithmus.

Das Verfahren wurde für den LMSD- und MS-Algorithmus komplett identisch durchgeführt. Im Anschluss wurden die Parameterkarten mit dem „Nearest Neighbor“-Interpolationsverfahren zu einer 5 mm Schichtdicke formatiert. Die quantitativen Grauwerte wurden dabei nicht verändert. Perfusionsdatensätze mit unregelmäßiger Kontrastmittelkonzentrationskurve und inkompletter Abdeckung des ischämischen Areals wurden ausgeschlossen.

2.3.2 Perfusion Mismatch Analyzer

Das frei erhältliche Programm Perfusion Mismatch Analyzer (PMA, ASIST Gruppe, Japan) wurde mit dem Ziel entwickelt, Perfusionsmessungen zu standardisieren [82].

Mit dem PMA Programm wurden die Parameterkarten mit mehreren Dekonvolutionsverfahren berechnet, die sämtlich auf dem Prinzip der Singulärwertzerlegung (*singular value decomposition*, SVD) beruhen. Die

Algorithmen benutzen als Basis entweder das zentrale Volumenprinzip (*central volume principle*, VP) oder die Residuumsfunktion (*residue function*, RF).

Die Parameterkarten wurden mit folgenden Algorithmen berechnet: standard SVD (sSVD), block-zirkulierende SVD (*block-circulant SVD*, bSVD), verzögerungskorrigierte SVD durch Ankunftszeit (*delay-corrected SVD by arrival time*, dSVDat) und verzögerungskorrigierte SVD durch T_{max} (*delay-corrected SVD by T_{max}* , dSVDtmax).

Die Bildbearbeitung erfolgte in einem automatischen Prozess. Es wurde eine Basiskurve mit Start- und Endzeit berechnet. Bildrauschen wurde durch einen Gauß-Filter entfernt. Die Basiskarte und das arterielle Einflussgefäß wurden automatisch erkannt. Anschließend wurden die Perfusionsparameterkarten einzeln für jeden Dekonvolutionsalgorithmus berechnet.

Die Perfusionsparameterkarten, die mit diesem Programm erstellt wurden, wurden in der vorliegenden Studie zusätzlich zur Bestimmung der Infarkt-Vorhersagegenauigkeit verwendet.

2.4 Quantitative Analyse

2.4.1 Bestimmung der finalen Infarktausdehnung

Zur Darstellung der finalen Infarktausdehnung wurde eine Karte mit einer binären Antwortvariable erstellt. Final infarziertes Gewebe wurde mit 1, nicht infarziertes Gewebe mit 0 klassifiziert. Dazu wurde das Programm Analyze 11.0 (Firma AnalyzeDirect, Vereinigte Staaten) verwendet. Die finale Infarktausdehnung wurde in der CT-Folgeuntersuchung segmentiert (siehe Abbildung 7). Die CT-Aufnahmen wurden jeweils Schicht für Schicht manuell segmentiert (mit dem semiautomatischem Segmentiermodus „auto-trace“) und durch einen erfahrenen Radiologen kontrolliert. Dabei wurde die CT-Folgeuntersuchung in einem fixen Fenster von 0 bis 80 HE präsentiert. Für die statistische Analyse wurde die CT-Folgeuntersuchung linear affin auf die Perfusionsparameterkartensätze koregistriert (mit sechs Freiheitsgraden).

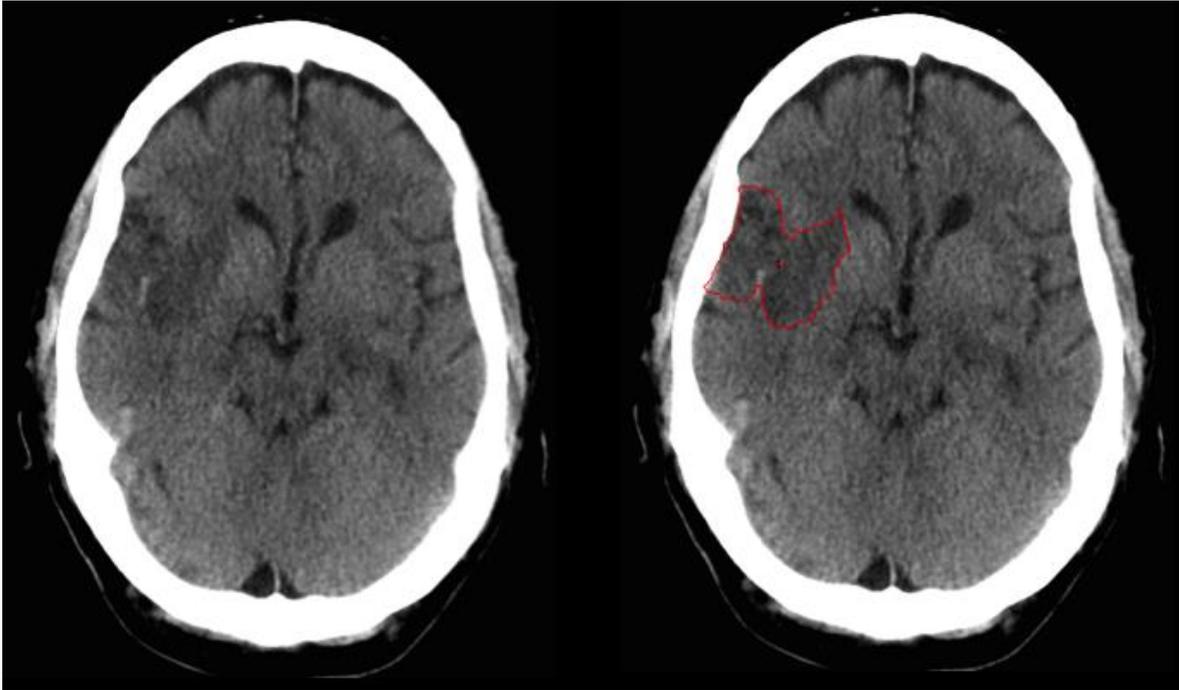


Abbildung 7: Demarkierung der finalen Infarktausdehnung in der CT-Folgeuntersuchung

2.4.2 Analyse der objektiven Bildqualität

Die objektive Bildqualität wurde anhand der mit dem LMSD-Algorithmus berechneten Perfusionsparameterkarten bestimmt.

Hierfür wurde das Programm Analyze 11.0 (Firma AnalyzeDirect, Vereinigte Staaten von Amerika) verwendet. In der Perfusionskarte wurden 100 mm² große Bereiche von Interesse (*region of interest*, ROI) manuell markiert. Für die weiße Substanz (*white matter*, WM) wurde ein ROI im gesunden Stabkranz (*Corona radiata*) platziert. Für die graue Substanz (*grey matter*, GM) wurde ein ROI im normal perfundierten Thalamus platziert. Außerdem wurde ein ROI im Zentrum der ischämischen Läsion platziert (siehe Abbildung 8). Die markierten Bereiche wurden pro Patient abgespeichert, sodass die Lokalisation für jede IR-Stufe identisch war.

Für jede IR-Stufe wurde anschließend in den Bereichen von Interesse die Perfusionsparameter CBV, CBF und MTT bestimmt. Außerdem das Bildrauschen (*image noise*), das Signal-Rausch-Verhältnis (*signal-to-noise ratio*, SNR) sowie das Kontrast-Rausch-Verhältnis (*contrast-to-noise ratio*, CNR). Die hier

untersuchten Parameter stellen dabei bewährte Gütekriterien zur Bestimmung der Bildqualität dar [84].

Das Bildrauschen wird gemessen, indem die Standardabweichung der gemessenen Abschwächung (in HE) in einem ROI bestimmt wird.

Das Signal-Rausch-Verhältnis misst die Qualität der Abschwächungsmessung und wird für einen ROI definiert als der Quotient aus der durchschnittlich gemessenen Abschwächung (*mean attenuation*, in HE) und der Standardabweichung (*standard deviation*, SD) der durchschnittlichen Abschwächung im ROI [63]:

$$\text{SNR} = \frac{\text{mean ROI}}{\text{SD}}$$

Das Kontrast-zu-Rausch Verhältnis ist ein Qualitätsmaß für den Bildkontrast und wird definiert als die Differenz zwischen durchschnittlicher Abschwächung (in HE) in dem ROI_{GM} und ROI_{WM}, geteilt durch die Quadratwurzel der Summe der dazugehörigen mit Exponent 2 Standardabweichungen [69]:

$$\text{CNR} = \frac{\text{mean ROI GM} - \text{mean ROI WM}}{((\text{SD ROI GM})^2 + (\text{SD ROI WM})^2)^{1/2}}$$

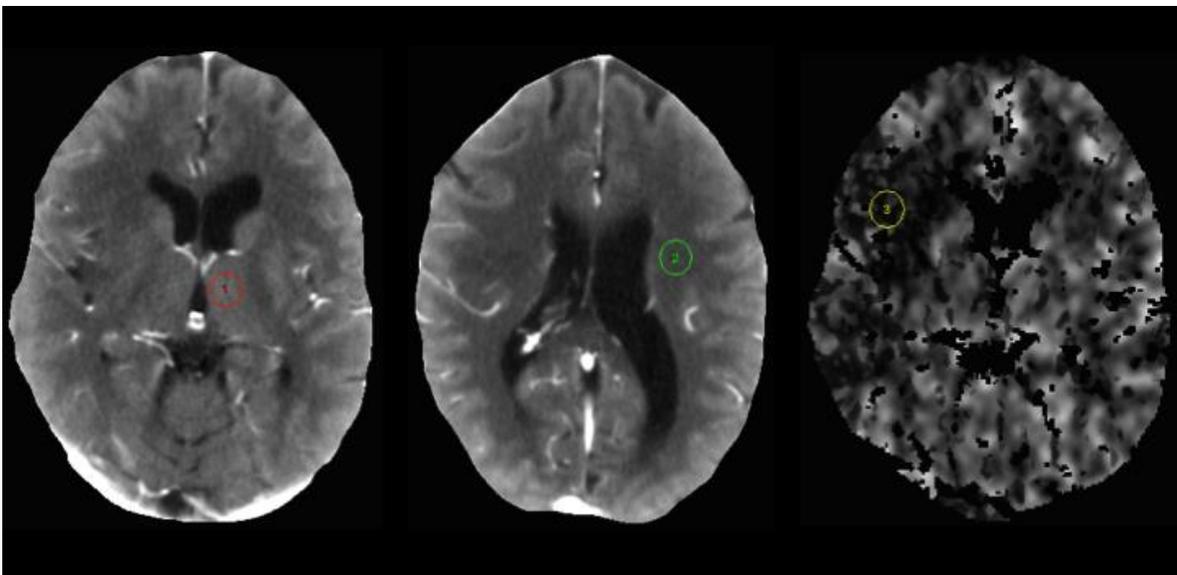


Abbildung 8: Platzierung der Bereiche von Interesse (ROI). Es wurden Bereiche im Thalamus (1, rot), im Stabkranz (*Corona radiata*) (2, grün) und im Zentrum der ischämischen Läsion (3, gelb) markiert.

2.4.3 Untersuchung der fehlerhaft klassifizierten Voxel

Die fehlerhaft klassifizierten Voxel, sogenannte Fehler-Voxel (*error voxel*, EV), wurden in den mit dem LMSD-Algorithmus berechneten MTT-Karten für jede IR-Stufe quantifiziert.

Die Fehler-Voxel treten in den zeitabhängigen Parameterkarten MTT und TTD (*time to drain*) auf. Bei sehr niedrigem zerebralen Blutfluss und niedrigen Kontrastmittelschwächungswerten kann für die zeitabhängige Parameterberechnung kein Zeitwert ermittelt werden, sodass die Voxel einer theoretisch undefinierbaren Verzögerung ausgesetzt sind [85]. Die Fehlervoxelbereiche sind allerdings wichtig für die Klassifikation des Gewebes, da sie häufig im Infarktkern liegen.

Das Perfusionsprogramm VPCT-Neuro markiert diese Voxel automatisch mit einem negativen einheitslosen Wert von -900 in einer separaten binären Karte.

2.5 Qualitative Analyse

Zur Untersuchung der subjektiven Bildqualität und auch der diagnostischen Aussagekraft wurde eine visuelle Bewertung der Perfusionskarten für die IR-Stufen 0, 3, 4 und 5 durchgeführt. Hierfür wurden die mit dem Programm VPCT-Neuro und dem LMSD-Algorithmus berechneten Perfusionsparameterkarten verwendet.

Die visuelle Bewertung wurde von insgesamt drei Radiologen unabhängig voneinander durchgeführt. Ein Radiologe besaß dabei mehr als 7 Jahre radiologische Erfahrung und die anderen beiden weniger als 2 Jahre. Die Bildbeurteilung fand an einer PACS-Befundstation (PACS-IW, Firma GE Healthcare) statt. Für eine verblindete Bewertung wurden die IR-Stufen 0, 3, 4, 5 randomisiert mit den Buchstaben A, B, C, D verschlüsselt und den Beurteilern in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Den drei Radiologen wurde ermöglicht, den gesamten Datensatz zu beurteilen und dabei folgende Kriterien anzuwenden:

- Gesamteindruck anhand der Sichtbarkeit der Läsion in der CBF-, CBV- und MTT-Karte bei IR-Stufe 0, 3, 4, 5 durch Angabe einer Rangfolge von 1 (als schlechteste Bewertung) bis 4 (als beste Bewertung).
- Klinisch relevantes Perfusionsungleichgewicht sichtbar, definiert als CBV-/MTT-Missverhältnis $> 20\%$ in Form einer binären Antwortvariable (Ja/Nein).
- CBV-Läsionsgröße bei Mediainfarkt $> 1/3$ des Versorgungsgebiets in Form einer binären Antwortvariable (Ja / Nein).
- Läsionsgröße in der CBV- und MTT-Karte jeweils als Anteil (in Prozent) an der betroffenen Gehirnhemisphäre.

Das CBV-/MTT-Missverhältnis und die CBV-Läsionsgröße sind von klinischer Relevanz, da sie Auskunft über die weiteren Therapiemöglichkeiten geben können. Ein Perfusions-Missverhältnis $> 20\%$ wurde in einer Studie von Hacke et al. als Einschlusskriterium für eine Thrombolyse-Therapie genutzt [44]. Ein Infarktkern im Medialstromgebiet $> 1/3$ wurde dagegen als Ausschlusskriterium für eine Thrombolyse-Therapie genutzt [44].

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Bestimmung der Infarkt-Vorhersagegenauigkeit der Perfusionsparameter

In der Perfusions-CT sind die Perfusionsschwellenwerte von prognostischer Bedeutung. Sie können Auskunft darüber geben, ob das Gehirngewebe durch die Ischämie irreversibel geschädigt ist oder noch Aussicht auf Besserung besteht [53]. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob sich die prognostische Aussagekraft der Perfusionsschwellenwerte durch iterative Rekonstruktion verbessern lässt. Dazu wurde die Infarkt-Vorhersagegenauigkeit der Perfusionsparameter bestimmt. Hierfür wurde eine Grenzwertoptimierungskurve (*receiver operating characteristic curve*, ROC-Kurve) erstellt, um den prognostisch besten Infarkt-Schwellenwert zu bestimmen. Sinkt der Wert in den CBF- und CBV-Karten unter diese Schwelle, wird das betroffene Gehirngewebe

als irreversibel infarziert klassifiziert. In der MTT-Karte gilt eine Überschreitung des Schwellenwerts als Zeichen für eine irreversible Infarzierung. Um zu zeigen, wie gut der untersuchte Parameter eine korrekte Aussage über die Infarzierung des Gewebes treffen kann, wurde die Fläche unter der Kurve (*area under curve*, AUC) bestimmt. Der AUC-Wert gilt als Qualitätsmaß eines diagnostischen Tests und misst die Güte des untersuchten Parameters [86].

Die Analyse erfolgte für die CBV-, CBF- und MTT-Parameterkarten, die jeweiligen sekundären Berechnungsverfahren LMSD, MS und SVD sowie die entsprechenden IR-Stufen 0, 3, 4 und 5. Dazu wurde die jeweilige Perfusionsparameterkarte mit der Information über die tatsächliche Infarzierung abgeglichen. Diese Information wurde von der binären Antwortvariable-Karte geliefert, welche anhand der CT-Folgeuntersuchung erstellt wurde (siehe Kapitel 2.4.1). Die jeweilige Perfusionsparameterkarte sowie die binäre Antwortvariable-Karte wurden mit dem Programm Matlab (Version 8.4 R2014a, Firma The MathWorks) voxel-weise in eine Datenmatrix konvertiert. Dabei wurden alle Parenchym-Voxel in die Analyse eingeschlossen, die durch die Perfusionsparameterkarte in beiden Gehirnhemisphären abgedeckt und vorher durch die sekundären Berechnungsverfahren nicht ausgeschlossen wurden. Die Datenmatrix wurde in das Statistikprogramm R (Version 3.02, EPI package) exportiert. Die Grenzwertoptimierungskurve wurde ermittelt, indem die Perfusionsschwellenwerte schrittweise erhöht und dabei mit der Infarktläsion der CT-Folgeuntersuchung abgeglichen wurden. Die Infarkt-Vorhersagegenauigkeit wurde konsekutiv über die Ermittlung des AUC-Werts der ROC-Kurve bestimmt [87].

Um die Grenzwertoptimierungs-Kurve zu berechnen, wird für jeden möglichen Perfusionsparameterwert die Richtig-Positiv- (Sensitivität oder Trefferquote) und Falsch-Positiv-Rate ($1 - \text{Spezifität}$ oder Ausfallrate) zur Bestimmung des finalen Infarkts berechnet. In einer grafischen Darstellung kann aus diesen Raten in einem Diagramm die Grenzwertoptimierungs-Kurve dargestellt werden (siehe Abbildung 9). Der optimale Perfusionsparameterwert besitzt den größten Youden-Index ($\text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$) und entspricht dem Kontaktpunkt einer 45° Tangente mit der Kurve [87]. Dieser Perfusionsparameterwert dient als Infarkt-Schwellenwert und besitzt die beste Trennschärfe, also das beste Verhältnis zwischen Sensitivität und Falsch-Positiv-

Rate, um zwischen finalem Infarkt und gesundem Gewebe zu differenzieren. Um die Güte des untersuchten Parameters zu messen, wird der AUC-Wert durch Berechnung der Fläche unter der ROC-Kurve bestimmt (siehe Abbildung 9). Der AUC-Wert gibt an, wie zuverlässig der untersuchte Parameter einen infarzierten von einem nicht infarzierten Voxel korrekt unterscheiden kann [86]. Die AUC nimmt dabei einen Wert zwischen 0 und 1 an. Ein Wert von 0,5 gibt dabei das schlechteste Ergebnis wider und entspricht einer diagonalen ROC-Kurve, bei der die Trefferquoten gleich den Falsch-Positiv-Raten sind und der Parameter damit das Ergebnis rein zufällig vorhersagt [86]. Ein Wert nahe 1 entspricht sehr hohen Trefferquoten bei verhältnismäßig niedrigen Falsch-Positiv-Raten. Ein Wert kleiner 0,5 spricht lediglich für eine Fehlinterpretation, bei der das positive mit dem negativen Ergebnis getauscht werden muss [86].

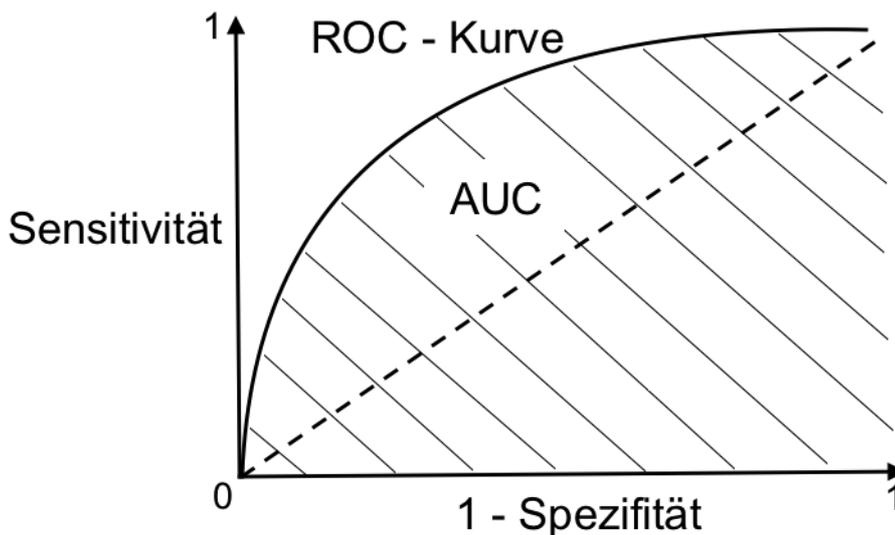


Abbildung 9: ROC-Kurve und AUC. Anmerkungen. ROC = *Receiver operating characteristics*. AUC = *Area under the curve*.

2.6.2 Statistik

Die statistische Analyse der Ergebnisse zur Infarkt-Vorhersagegenauigkeit, der objektiven Bildqualität einschließlich der Fehler-Voxel erfolgte unter Verwendung einer Varianzanalyse (*analyse of variance*, ANOVA) mit dem Programm MedCalc® für Windows (Version 12.7, Firma Medcalc Software bvba). Die

Ergebnisse zur subjektiven Bildqualität wurden mit dem Wilcoxon-Test statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse zur Bewertung eines Perfusionsmissverhältnisses wurden mit dem McNemar-Test miteinander verglichen, ein statistischer Test zur Analyse von verbundenen Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ definiert. Die p-Werte wurden mit der Bonferroni-Methode für wiederholte Messungen korrigiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Übersicht der Patientenzahlen

Im Zeitraum von September 2012 bis November 2013 erhielten 75 Patienten mit Verdacht auf einen akuten Schlaganfall eine multimodale Bildgebungsdiagnostik einschließlich einer PCT-Untersuchung. Im Anschluss an die klinische Routineuntersuchung wurden die PCT-Bilder zusätzlich mit iterativer Rekonstruktion erstellt.

Abbildung 10 zeigt die Entstehung des finalen Kollektivs von 23 Patienten. Bei 40 von 75 Patienten (53,3 %) wurde in Zusammenschau der klinischen Befunde und der zerebralen Bildgebung eine akute zerebrale Ischämie diagnostiziert. 35 Patienten (46,7 %) wiesen eine intrakranielle Blutung oder eine andere Erkrankung auf und wurden ausgeschlossen. Von den 40 Patienten wurde bei 32 Patienten (42,7 %) eine native zerebrale CT-Aufnahme als Verlaufskontrolle durchgeführt. In dieser Patientengruppe wurden bei 25 Patienten (33,3 %) Perfusionsparameterkarten berechnet. Bei 6 Patienten (8 %) kam es aufgrund starker Bewegungsartefakte oder schlechten Kontrastmittelkurven zu fehlerhaften Perfusionskartenberechnungen und bei einem Patienten (1,3 %) kam es zu einem Programmfehler der Berechnungssoftware Perfusion Mismatch Analyzer (PMA). Bei 23 (30,7 %) von den 25 Patienten konnte die finale Läsion in

der Folgeuntersuchung demarkiert werden. Bei 2 Patienten (2,6 %) konnte aufgrund mangelnder Sichtbarkeit keine finale Läsion demarkiert werden.

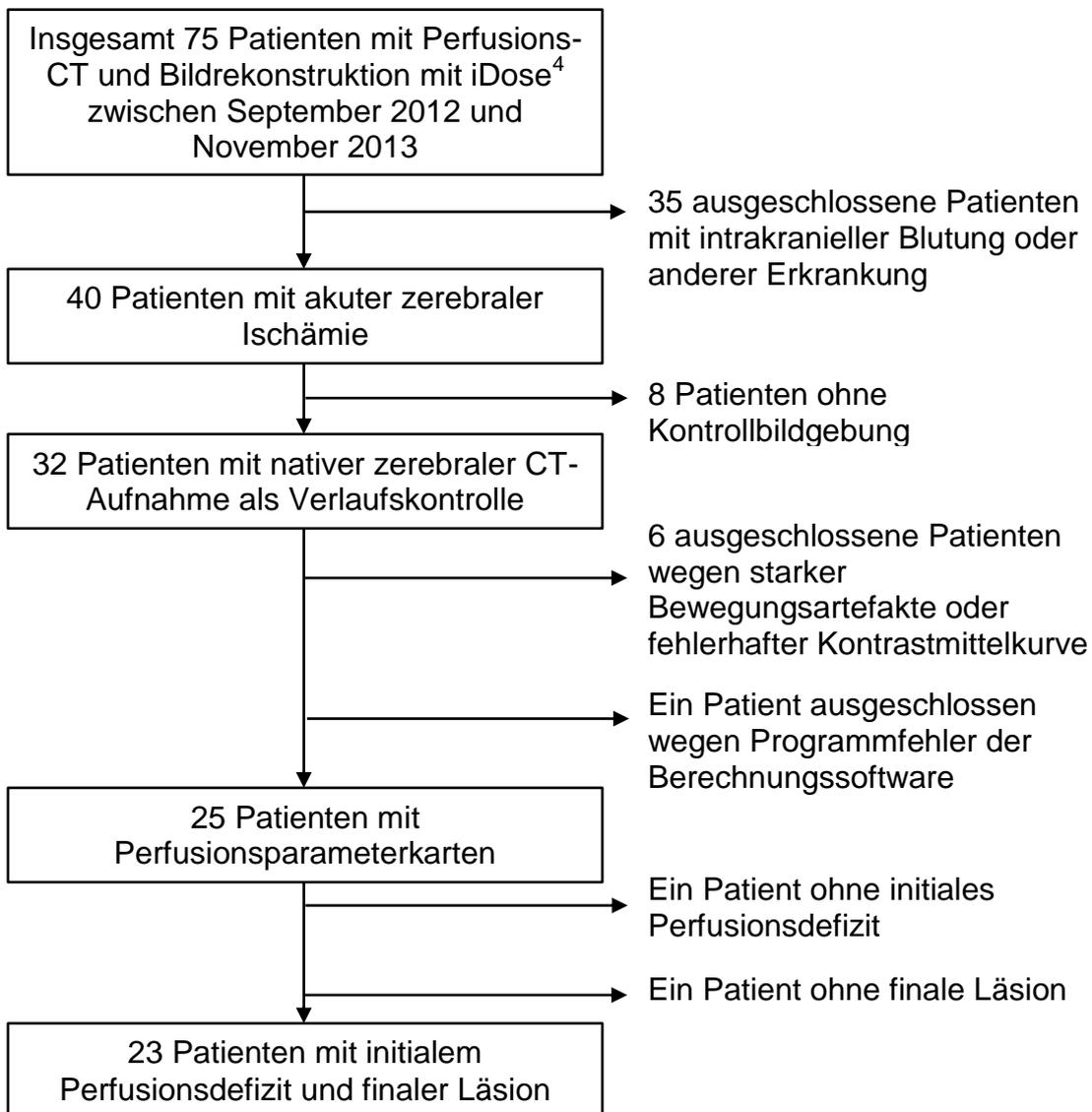


Abbildung 10: Darstellung zur Entstehung der Patientenzahlen

3.1.2 Zusammenfassung der Patientencharakteristika

Tabelle 1 zeigt die Zusammenfassung der wichtigsten Patientencharakteristika. Insgesamt wurden 23 Patienten in die Studiengruppe eingeschlossen von denen 5 Patienten (22 %) männlich waren. Das Durchschnittsalter betrug 73,5 Jahre, wobei der jüngste Patient 21 und der älteste 93 Jahre alt war. Alle Patienten präsentierten sich mit typischen Symptomen für einen akuten Schlaganfall mit

einer durchschnittlichen Punktzahl von 12 auf der *National Institute of Health stroke scale* (NIHSS).

19 Patienten (82,6 %) wiesen in der CT-Angiographie eine Gefäßokklusion auf. Am häufigsten lag hierbei ein Verschluss der mittleren Hirnarterie (*Arteria cerebri media*) vor (n = 11, 47,8 %), gefolgt vom Verschluss der hinteren Hirnarterie (*Arteria cerebri posterior*) bei 4 Patienten (17,4%).

Bei 16 Patienten (69,6 %) wurde eine kausale Therapie durchgeführt. 11 Patienten (47,8 %) wurden mit einer intravenösen Thrombolyse mit rekombinantem Gewebsplasminogenaktivator (*recombinant tissue plasminogen activator*, rt-PA) behandelt. Hiervon erhielten 3 Patienten (13,0 %) zusätzlich eine mechanische Rekanalisations-Therapie. Bei 5 Patienten (21,7 %) wurde ausschließlich eine mechanische Rekanalisations-Therapie durchgeführt.

Als zerebrovaskuläre Risikofaktoren wiesen mehr als die Hälfte der Patienten eine arterielle Hypertonie (n = 12, 52,2 %) und kardiales Vorhofflimmern (n= 14, 60,9 %) auf. Bei 12 Patienten (52,2 %) wurde darüber hinaus von einer kardio-embolischen Genese ausgegangen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Patientencharakteristika

Basischarakteristika	Patienten
Patientenzahl, n	23
Mittleres Alter, Jahre (SD)	73,5 (18,0)
Männer, n (%)	5 (22)
NIHSS bei Aufnahme, Median (IQR)	12 (9)
Gefäßverschluss	
ACI, n (%)	2 (8,7)
Karotis-T, n (%)	2 (8,7)
ACM Hauptast, n (%)	11 (47,8)
ACP, n (%)	4 (17,4)
Andere, n (%)	4 (17,4)
Therapie	
i. v. Thrombolyse, n (%)	8 (34,8)
i. v. Thrombolyse und mechanisch, n (%)	3 (13,0)

Mechanisch, n (%)	5 (21,7)
Keine Therapie, n (%)	7 (30,4)
Zerebrovaskuläre Risikofaktoren	
Arterielle Hypertonie (%)	12 (52,2)
Diabetes mellitus (%)	3 (13,0)
Koronare Herzkrankheit (%)	3 (13,0)
Vorhofflimmern (%)	14 (60,9)
Rauchen (%)	1 (4,3)
Ätiologie	
Atherothrombotisch (%)	1 (4,3)
Kardioembolisch (%)	12 (52,2)
Andere Ursache (%)	6 (26,1)
Ursache unbekannt (%)	4 (17,4)

Anmerkungen. NIHSS = *National Institute of Health Stroke Scale*. SD = Standardabweichung (*standard deviation*). IQR = Interquartilsabstand (*interquartile range*). ACI = innere Halsarterie (*Arteria carotis interna*). Karotis-T = Teilungsstelle der inneren Halsarterie in die vordere Hirnarterie (*Arteria cerebri anterior*) und mittlere Hirnarterie (*Arteria cerebri media*). ACM = mittlere Hirnarterie (*Arteria cerebri media*). ACP = hintere Hirnarterie (*Arteria cerebri posterior*). i.v. = intravenös.

3.2 Einfluss auf die Vorhersagegenauigkeit für den Infarkt

Abbildung 11 zeigt die Vorhersagegenauigkeit der CBV-Schwellenwerte für den Infarkt anhand der AUC-Analyse der vier IR-Stufen mit 10 verschiedenen sekundären Berechnungsverfahren. Der Algorithmus dSVD(AT) (mit RF als Basis) zeigte mit 0,57 (95%-KI: 0,54 – 0,60) bei FBP (gefilterter Rückprojektion) den niedrigsten AUC-Wert. Der Algorithmus MS zeigte mit 0,68 (95%-KI: 0,64 – 0,72) den höchsten AUC-Wert bei IR-Stufe 5. Für FBP wurde bei Algorithmus MS ein AUC-Wert von 0,66 (95%-KI: 0,62 – 0,70) gemessen. Die größte Differenz zwischen FBP (gefilterte Rückprojektion) und IR-Stufe 5 konnte bei Algorithmus MS mit 0,018 (95%-KI: 0,003 - 0,0332) nachgewiesen werden. Im Vergleich zur FBP entsprach das einer Steigerung von + 2,8 % ($p = 0,0119$).

CBV-Karte, Vorhersagegenauigkeit der Perfusionsschwellenwerte für den Infarkt (n = 23 Patienten)

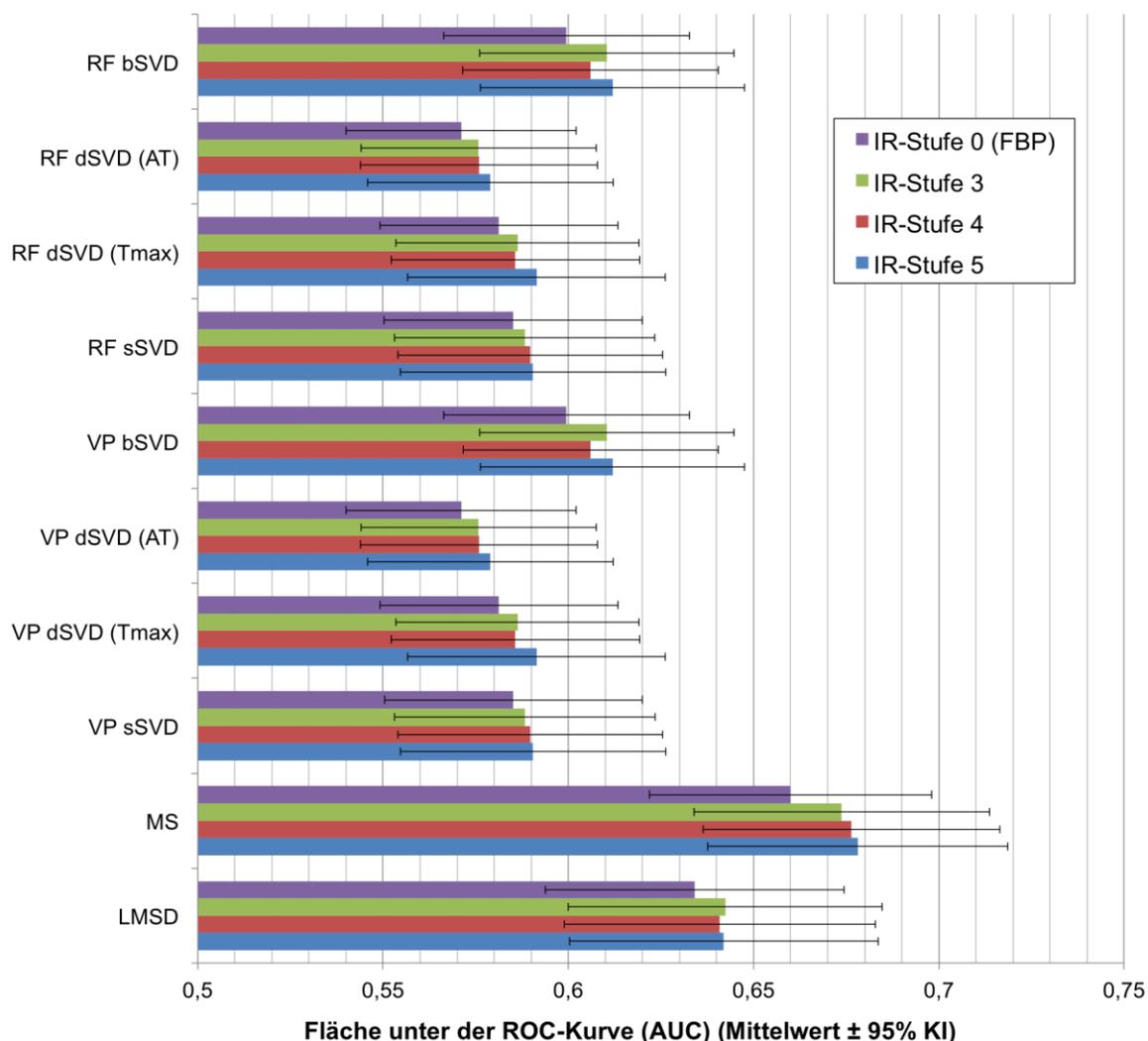


Abbildung 11: Vorhersagegenauigkeit der CBV-Schwellenwerte für den Infarkt. Anmerkungen. KI = Konfidenzintervall. CBV = Zerebrales Blutvolumen. RF = Residuumfunktion Basis (*residue function*). VP = Zentrales Volumenprinzip Basis (*volume principle*). SVD = Singulärwertzerlegung (*singular value decomposition*). sSVD = standard SVD. dSVD(AT) = Verzögerungskorrigierte SVD durch Ankunftszeit (*delay-corrected SVD by arrival time*). dSVD(T_{max}) = Verzögerungskorrigierte SVD durch T_{max} (*delay-corrected SVD by T_{max}*). bSVD = Block-zirkulierende SVD (*block-circulant SVD*). LMSD = Kleinst-Quadrat Dekonvolution (*least mean square deconvolution*). MS = Maximales Gradientenmodell (*maximum slope*). IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*).

Abbildung 12 zeigt die Vorhersagegenauigkeit der CBF-Schwellenwerte für den Infarkt anhand der AUC-Analyse der vier IR-Stufen mit 10 verschiedenen sekundären Berechnungsverfahren. Der Algorithmus dSVD(T_{max}) (mit VP als Basis) zeigte mit 0,62 (95-% KI: 0,58 – 0,66) bei FBP (gefilterter Rückprojektion) den niedrigsten AUC-Wert. Der Algorithmus LMSD zeigte mit 0,74 (95%-KI: 0,70 – 0,78) den höchsten AUC-Wert bei IR-Stufe 5. Für FBP wurde mit LMSD ein AUC-Wert von 0,72 (95%-KI: 0,68 – 0,76) gemessen. Die größte Differenz zwischen FBP (gefilterte Rückprojektion) und IR-Stufe 5 konnte bei Algorithmus LMSD nachgewiesen werden und betrug 0,027 (95%-KI: 0,008 – 0,0453), was einem Zuwachs von + 3,7 % entsprach (p = 0,002).

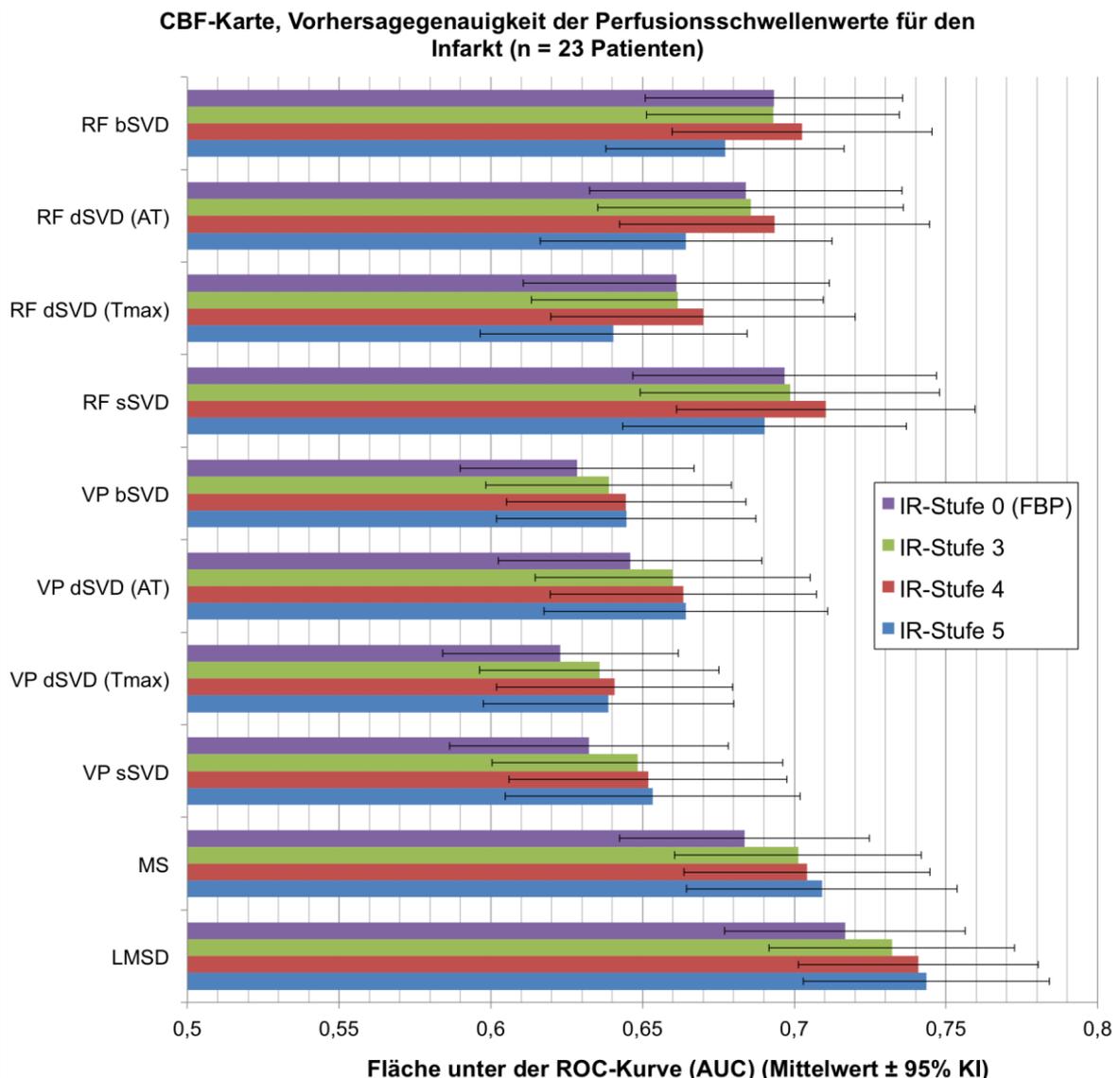


Abbildung 12: Vorhersagegenauigkeit der CBF-Schwellenwerte für den Infarkt. Anmerkungen. KI = Konfidenzintervall. CBF = Zerebraler Blutfluss. RF =

Residuumsfunktion Basis (*residue function*). VP = Zentrales Volumenprinzip Basis (*volume principle*). SVD = Singulärwertzerlegung (*singular value decomposition*). sSVD = standard SVD. dSVD(AT) = Verzögerungskorrigierte SVD durch Ankunftszeit (*delay-corrected SVD by arrival time*). dSVD(T_{\max}) = Verzögerungskorrigierte SVD durch T_{\max} (*delay-corrected SVD by T_{\max}*). bSVD = Block-zirkulierende SVD (*block-circulant SVD*). LMSD = Kleinst-Quadrat Dekonvolution (*least mean square deconvolution*). MS = Maximales Gradientenmodell (*maximum slope*). IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*).

Abbildung 13 zeigt die Vorhersagegenauigkeit der MTT-Schwellenwerte für den Infarkt anhand der AUC-Analyse der vier IR-Stufen mit 9 verschiedenen sekundären Berechnungsverfahren. Der Algorithmus dSVD(T_{\max}) (mit VP als Basis) erzielte mit 0,53 (95%-KI: 0,49 – 0,57) bei IR-Stufe 5 den niedrigsten AUC-Wert. Der Algorithmus LMSD erzielte mit 0,67 (95%-KI: 0,64 – 0,70) den höchsten AUC-Wert bei IR-Stufe 5. Mit FBP erreichte LMSD einen AUC-Wert von 0,65 (95%-KI: 0,62 – 0,67). Die größte Differenz zwischen FBP (gefilterte Rückprojektion) und IR-Stufe 5 wurde bei Algorithmus LMSD nachgewiesen und betrug 0,025 (95%-KI: 0,001 – 0,049), was einem Zuwachs von + 3,9 % entsprach ($p = 0,038$).

MTT-Karte, Vorhersagegenauigkeit der Perfusionsschwellenwerte für den Infarkt (n = 23 Patienten)

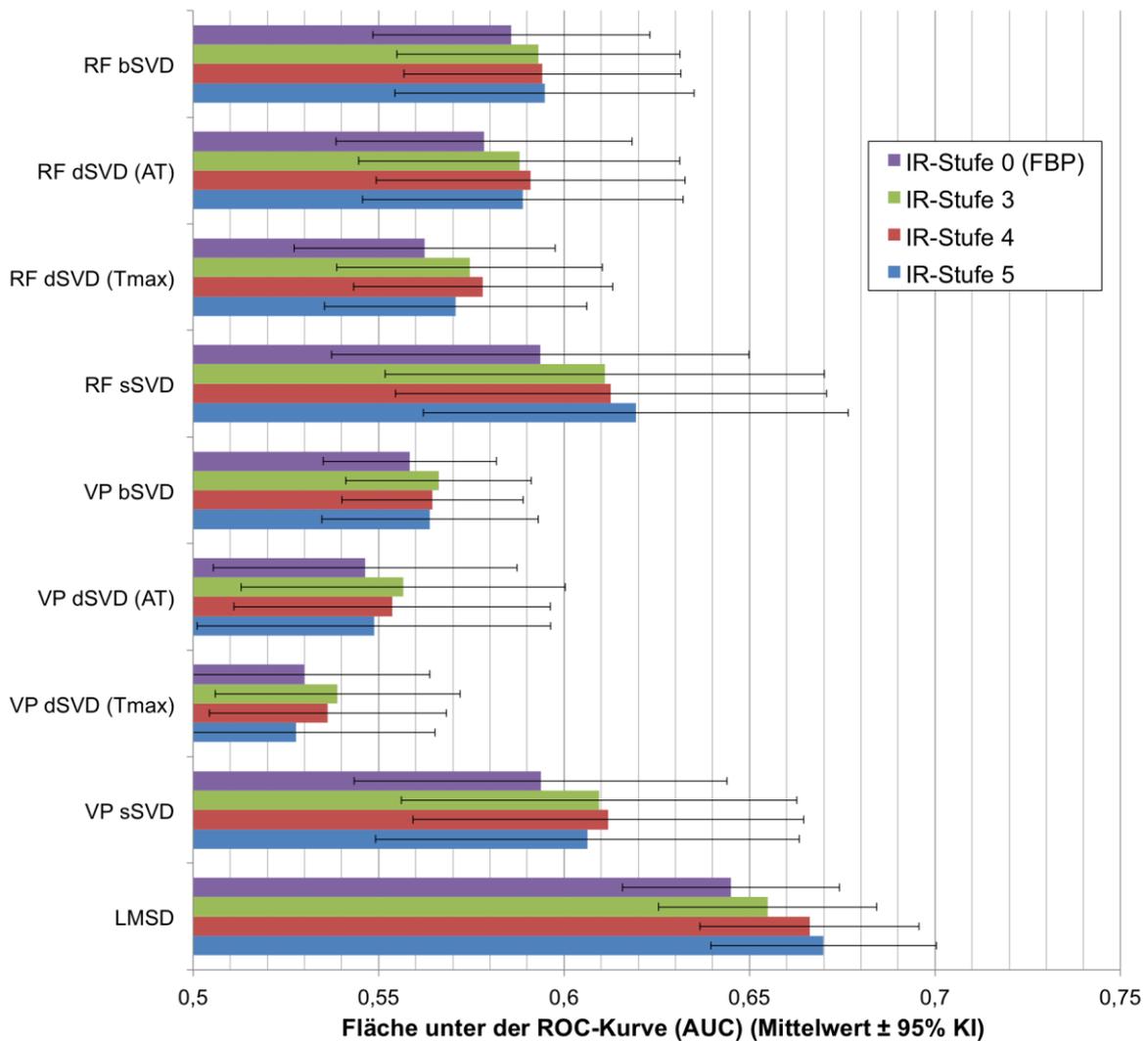


Abbildung 13: Vorhersagegenauigkeit der MTT-Schwellenwerte für den Infarkt. Anmerkungen. KI = Konfidenzintervall. MTT = Durchschnittliche Passagezeit. RF = Residuumsfunktion Basis (*residue function*). VP = Zentrales Volumenprinzip Basis (*volume principle*). SVD = Singulärwertzerlegung (*singular value decomposition*). sSVD = standard SVD. dSVD(AT) = Verzögerungskorrigierte SVD durch Ankunftszeit (*delay-corrected SVD by arrival time*). dSVD(T_{max}) = Verzögerungskorrigierte SVD durch T_{max} (*delay-corrected SVD by T_{max}*). bSVD = Block-zirkulierende SVD (*block-circulant SVD*). LMSD = Kleinst-Quadrat Dekonvolution (*least mean square deconvolution*). IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*).

3.3 Quantitative Analyse

Die Perfusionsparameterkarten für die folgenden Untersuchungen wurden mit dem sekundären Berechnungsverfahren LMSD (*least mean square deconvolution*) erstellt.

3.3.1 Quantitative Perfusionsparameterwerte

Tabelle 2 zeigt die durchschnittlichen Parameterwerte von CBV, CBF und MTT, welche in der grauen Substanz, in der weißen Substanz und in der ischämischen Läsion für alle IR-Stufen gemessen wurden. Sowohl die CBV-, als auch die CBF-Parameterwerte zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied für die verschiedenen IR-Stufen. Ein unveränderter Wert spricht dabei für eine unveränderte Perfusionsinformation der jeweiligen Parameter. Auch die MTT-Parameterwerte blieben im Messbereich der grauen und der weißen Substanz ohne statistisch signifikante Veränderung für die verschiedenen IR-Stufen. Allerdings wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der MTT-Werte in der ischämischen Läsion für die IR-Stufen 3, 4 und 5 im Vergleich zur IR-Stufe 0 (FBP) gemessen ($p = 0,006$, $p = 0,002$ beziehungsweise $p = 0,002$).

Weiterhin sind die MTT-Werte in der grauen und weißen Substanz bei den IR-Stufen 0 und 3 ähnlich und weisen keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,46$ beziehungsweise $p = 0,075$). Bei den IR-Stufen 4 und 5 hingegen veränderte sich der MTT-Wert zwischen grauer und weißer Substanz signifikant ($p = 0,017$ beziehungsweise $p = 0,002$).

Tabelle 2: Quantitative Parameterwerte von CBV, CBF und MTT für die unterschiedlichen IR-Stufen

IR Stufe	Durchschnitt (95 % Konfidenzintervall)				p Wert*
	0 (FBP)	3	4	5	
CBV (ml/100g)					
Graue Substanz	3,7 (3,4-4,0)	3,5 (3,2-3,8)	3,6 (3,3-3,9)	3,9 (3,6-4,2)	0,727
Weiße Substanz	1,8 (1,6-1,9)	1,7 (1,6-1,9)	1,7 (1,6-1,9)	1,8 (1,7-2,0)	0,837
Ischämie	2,5 (2,1-2,8)	2,3 (2,0-2,7)	2,4 (2,0-2,7)	2,6 (2,2-2,9)	1,000
CBF (ml/100g/min)					
Graue Substanz	68,9 (62,8-74,9)	65,0 (59,7-70,4)	66,9 (61,3-72,4)	73,4 (66,9-80,0)	0,458
Weiße Substanz	32,5 (30,0-35,0)	30,6 (28-33,3)	30,8 (28,1-33,5)	32,6 (29,8-35,5)	1,000
Ischämie	25,7 (19,4-31,9)	22,6 (16,4-28,7)	21,8 (15,8 – 27,7)	23,4 (15,8-30,9)	1,000
MTT (sek)					
Graue Substanz	3,6 (3,2-3,7)	3,5 (3,2-3,7)	3,4 (3,2-3,6)	3,4 (3,2-3,5)	1,000
Weiße Substanz	3,6 (3,4-3,8)	3,7 (3,5-4,0)	3,8 (3,6-4,1)	3,9 (3,6-4,2)	0,101
Ischämie	9,4 (8,0-10,7)	10,1 (8,7-11,5)	10,6 (9,2-11,9)	10,6 (9,1-12,0)	0,002

*p Wert: Vergleich von IR-Stufe 0 gegen Stufe 5. Anmerkungen. CBV = Zerebrales Blutvolumen. CBF = Zerebraler Blutfluss. MTT = Durchschnittliche Passagezeit. FBP: Gefilterte Rückprojektion (*filtered back projection*). Modifiziert nach und mit Genehmigung reproduziert aus: Flottmann et al. (2016) Iterative reconstruction improves both objective and subjective image quality in acute stroke CTP [88], Urheberrecht PLOS One Verlag.

3.3.2 Objektive Bildqualität

Tabelle 3 zeigt die Analyse der objektiven Bildqualität. Hierfür wurde für die Parameterkarten CBV, CBF und MTT das Bildrauschen in der grauen Substanz, in der weißen Substanz sowie in der ischämischen Läsion bestimmt. Außerdem wurde für die CBV-Karten das Signal-Rausch-Verhältnis in der grauen Substanz,

der weißen Substanz und in der ischämischen Läsion berechnet. Das Kontrast-Rausch-Verhältnis wurde für die CBV-Karten bestimmt, indem die weiße mit der grauen Substanz verglichen wurde.

Bei den CBV-Karten reduzierte sich das Bildrauschen in der weißen Substanz für IR-Stufe 5 mit 0,44 im Vergleich zur IR-Stufe 0 mit 0,54 (gefilterte Rückprojektion) um - 18,5 % ($p = 0,027$). Ein niedriger Wert spricht hier für eine höhere Bildqualität. Auch im Ischämie-Gebiet der CBF-Karten war das Bildrauschen für IR-Stufe 5 mit 0,79 um - 18,2 % niedriger als für IR-Stufe 0 ($p = 0,022$).

Das Signal-Rausch-Verhältnis in der grauen Substanz zeigte für IR-Stufe 5 im Vergleich zu Stufe 0 mit 7,2 zu 6,4 einen signifikant höheren Wert ($p = 0,026$) und entsprach einem Zuwachs von + 12,5 %. Ein hoher Wert spricht hier für eine bessere Bildqualität. Das Signal-Rausch-Verhältnis in der weißen Substanz zeigte für die IR-Stufen 3, 4 und 5 mit 4,3, 4,4 beziehungsweise 4,6 signifikant höhere Werte als für IR-Stufe 0 mit 3,8 ($p = 0,01$, $p = 0,008$ beziehungsweise $p = 0,0004$). Der maximale Zuwachs zeigte sich hierbei zwischen IR-Stufe 0 und 5 und entsprach + 21,1 %. Das Signal-Rausch-Verhältnis in der ischämischen Läsion zeigte für IR-Stufe 5 mit 3,5 im Vergleich zu Stufe 0 mit 3,1 zwar einen höheren Wert ohne sich jedoch statistisch signifikant zu unterscheiden ($p = 0,069$).

Das Kontrast-Rausch-Verhältnis zeigte für IR-Stufe 5 mit einem Wert von 2,8 ein signifikant höheres Ergebnis als für die IR-Stufe 0 mit 2,4. Das entsprach einem Zuwachs von + 16,7 % ($p = 0,003$). Auch hier gilt ein höherer Wert als Indikator für eine bessere Bildqualität.

Tabelle 3: Objektive Bildqualität anhand verschiedener Parameter für die unterschiedlichen IR-Stufen

IR-Stufe	Durchschnitt (95 % Konfidenzintervall)				
	0 (FBP)	3	4	5	<i>p Wert*</i>
Rauschen (HE) CBV (ml/100g)					
Graue Substanz	0,63 (0,53-0,74)	0,57 (0,49-0,65)	0,57 (0,50-0,65)	0,58 (0,50-0,66)	0,543
Weiße Substanz	0,54 (0,44-0,64)	0,44 (0,37-0,50)	0,43 (0,38-0,49)	0,44 (0,39-0,50)	0,027
Ischämie	0,84 (0,71-0,97)	0,74 (0,62-0,86)	0,76 (0,63-0,88)	0,79 (0,67-0,91)	0,216

CBF (ml/100g/min)					
Graue Substanz	14,3 (12,4-16,1)	13,6 (11,6-15,7)	14,0 (12,2-15,8)	14,0 (12,0-16,9)	1,000
Weißer Substanz	11,1 (9,6-12,7)	9,7 (8,5-10,9)	10,0 (8,9-11,1)	10,3 (9,3-11,4)	1,000
Ischämie	13,2 (11,0-15,4)	10,7 (9,2-12,3)	10,4 (9,0-11,8)	10,8 (8,9-12,6)	0,022
MTT (sek)					
Graue Substanz	9,1 (4,0-14,3)	8,6 (4,7-12,4)	8,2 (4,8-11,6)	7,3 (4,3-10,4)	1,000
Weißer Substanz	59,4 (49,6-69,3)	63,2 (49,2-77,1)	63,5 (49,4-77,5)	57,8 (47,8-67,7)	1,000
Ischämie	12,8 (9,3-16,4)	14,3 (10,6-18,1)	15,4 (12,2-18,7)	14,6 (11,2-17,9)	0,267
Signal-Rausch-Verhältnis (CBV)					
Graue Substanz	6,4 (5,7-7,1)	6,8 (5,9-7,6)	6,7 (6,0-7,6)	7,2 (6,4-8,0)	0,026
Weißer Substanz	3,8 (3,1-4,5)	4,3 (3,6-5,0)	4,4 (3,7-5,2)	4,6 (3,9-5,3)	< 0,001
Ischämie	3,1 (2,6-3,7)	3,5 (2,7-4,3)	3,4 (2,8-4,1)	3,5 (2,8-4,3)	0,069
Kontrast-Rausch-Verhältnis (CBV)					
Weißer gegen graue Substanz	2,4 (2,1-2,8)	2,6 (2,2-3,0)	2,6 (2,2-3,0)	2,8 (2,4-3,2)	0,003

*p Wert: Vergleich von IR-Stufe 0 gegen Stufe 5. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*). FBP = Gefilterte Rückprojektion (*filtered back projection*). HE = Hounsfield-Einheit. CBV = Zerebrales Blutvolumen. CBF = Zerebraler Blutfluss. MTT = Mittlere Passagezeit. Modifiziert nach und mit Genehmigung reproduziert aus: Flottmann et al. (2016) Iterative reconstruction improves both objective and subjective image quality in acute stroke CTP [88], Urheberrecht PLOS One Verlag.

3.3.3 Analyse der Fehler-Voxel

Abbildung 14 zeigt die Anzahl an Fehler-Voxel in den MTT-Karten der 23 Patienten. Die jeweiligen Punktwolken einer IR-Stufe stellen die Fehler-Voxel von allen 23 Patienten dar. Die absolute Anzahl an Fehler-Voxel aller IR-Stufen wird konsekutiv miteinander verglichen. Auf IR-Stufe 0 (Gefilterte Rückprojektion) betrug die durchschnittliche Anzahl an Fehler-Voxel pro Patient 108 099 (95%-KI:

81 954 – 134 246). Unter Verwendung einer höheren IR-Stufe sank diese Fehler-Voxel Anzahl fortlaufend. Während für IR-Stufe 3 die durchschnittliche Anzahl 92 371 (95%-KI: 67 882 - 116 859) betrug, reduzierte sich die Anzahl mit IR-Stufe 4 auf 88 636 (95%-KI: 63 782 - 113 490) und mit IR-Stufe 5 auf 81 317 (95%-KI: 61 608-101 028). Die absolute Differenz zwischen den IR-Stufen 0 und 5 betrug 26 782 (95%-KI: 7 257 - 46 306) und war statistisch signifikant ($p = 0,0038$). Dies entsprach einer Abnahme von - 24,8 %.

Die Fehler-Voxel wurden mit Erhöhung der IR-Stufe durch klassifizierbare Voxel mit Perfusionsinformation ersetzt. Im Ischämie-Areal betrug die durchschnittliche MTT 93,5 Sekunden. Durch eine höhere IR-Stufe wurden Fehler-Voxel zusätzlich in die Analyse einbezogen. Der durchschnittliche MTT-Wert der neu klassifizierten Voxel auf IR-Stufe 3 betrug 52,2 Sekunden, auf IR-Stufe 4 52,6 Sekunden und auf IR-Stufe 5 48,7 Sekunden.

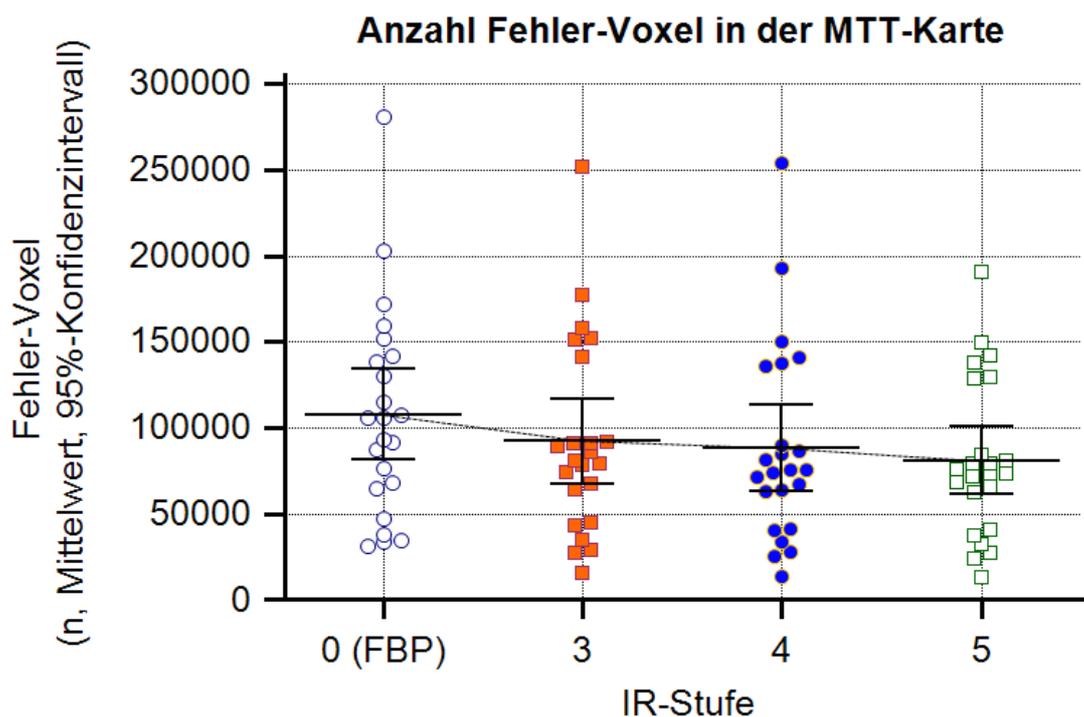


Abbildung 14: Anzahl Fehler-Voxel in den MTT-Karten je IR-Stufe. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*). MTT = Durchschnittliche Passagezeit. FBP = Gefilterte Rückprojektion (*filtered back projection*).

3.4 Qualitative Analyse

Die Perfusionsparameterkarten für die folgenden Untersuchungen wurden mit dem sekundären Berechnungsverfahren LMSD (*least mean square deconvolution*) erstellt.

3.4.1 Bewertung des subjektiven Gesamteindrucks

Abbildung 15, Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigen die subjektive Bewertung der Perfusionskarten aller 23 Patienten durch drei Radiologen. Dabei wurden die IR-Stufen der CBV-, CBF- und MTT-Karten miteinander verglichen. Die Bildqualität wurde danach beurteilt, wie gut die ischämische Läsion sichtbar war. Zur Bewertung wurden die IR-Stufen zueinander in eine Rangfolge gestellt, wobei 1 der schlechteste und 4 der beste Rang war.

Sowohl bei den CBV-, als auch bei den CBF- und MTT-Karten korrelierte die Bewertung durch die drei Radiologen deutlich. In allen Perfusionskarten wurde die IR-Stufe 0 (gefilterte Rückprojektion) durchschnittlich am schlechtesten bewertet. Demgegenüber erzielte IR-Stufe 5 in allen Perfusionskarten und bei allen drei Radiologen den höchsten Rang und somit die beste Bewertung.

In den CBV-Karten (Abbildung 15) erhielt IR-Stufe 0 für alle drei Bewerter einen durchschnittlichen Rang von 1,19 (95%-KI: 1,04 – 1,33), IR-Stufe 3 einen Durchschnittsrang von 2,25 (95%-KI: 2,11 – 2,39), IR-Stufe 4 einen Durchschnittsrang von 2,91 (95%-KI: 2,73 – 3,1) und IR-Stufe 5 einen durchschnittlichen Rang von 3,65 (95%-KI: 3,49 – 3,81). Der Unterschied in der Rangfolge zwischen IR-Stufe 0 und den Stufen 3, 4 und 5 war bei allen drei Bewertern statistisch signifikant (jeweils $p < 0,05$). Die Rangfolge zwischen IR-Stufe 3 und 5 war auch bei allen drei Bewertern statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Rangfolge der IR-Stufen 3 und 4 zeigte allerdings bei zwei von drei Beurteilern keine statistische Signifikanz.

In den CBF-Karten (Abbildung 16) zeigte sich eine ähnliche Rangfolge. IR-Stufe 0 erhielt den durchschnittlichen Rang 1,14 (95%-KI: 1,03 – 1,26), IR-Stufe 3 den Rang 2,25 (95%-KI: 2,11 – 2,39), IR-Stufe 4 den Rang 2,90 (95%-KI: 2,71 – 3,08) und IR-Stufe 5 den Rang 3,71 (95%-KI: 3,57 – 3,85).

Für die MTT-Karten (Abbildung 17) ergab sich bei IR-Stufe 0 der Durchschnittsrang 1,14 (95%-KI: 1,03 – 1,26). IR-Stufe 3 erhielt den Rang 2,24 (95%-KI: 2,11 – 2,39), IR-Stufe 4 den Rang 2,91 (95%-KI: 2,73 – 3,10) und IR-Stufe 5 den Rang 3,69 (95%-KI: 3,56 – 3,83).

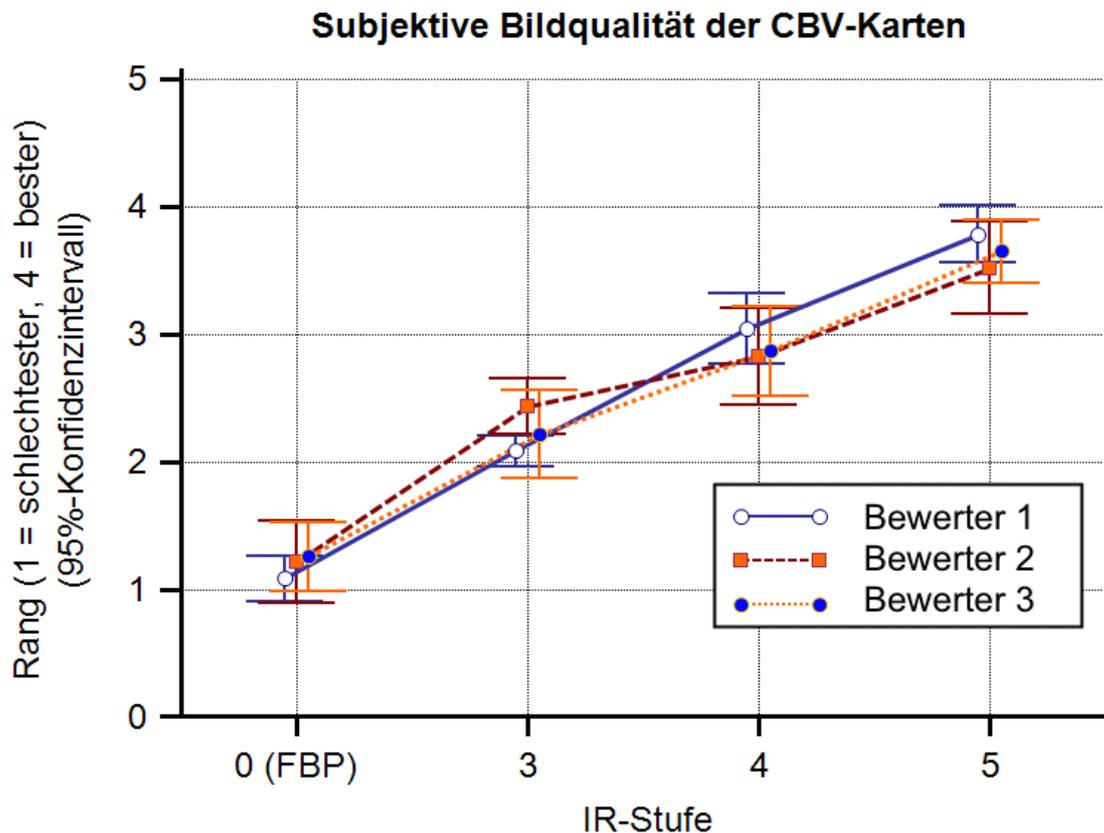


Abbildung 15: Subjektive Bildqualität der CBV-Karten. Einstufung nach Sichtbarkeit der ischämischen Läsion in eine relative Rangfolge. Mit Rang 1 als schlechteste und Rang 4 als beste Bewertung. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*). FBP = Gefilterte Rückprojektion (*filtered back projection*). Modifiziert nach und mit Genehmigung reproduziert aus: Flottmann et al. (2016) Iterative reconstruction improves both objective and subjective image quality in acute stroke CTP [88], Urheberrecht PLOS One Verlag.

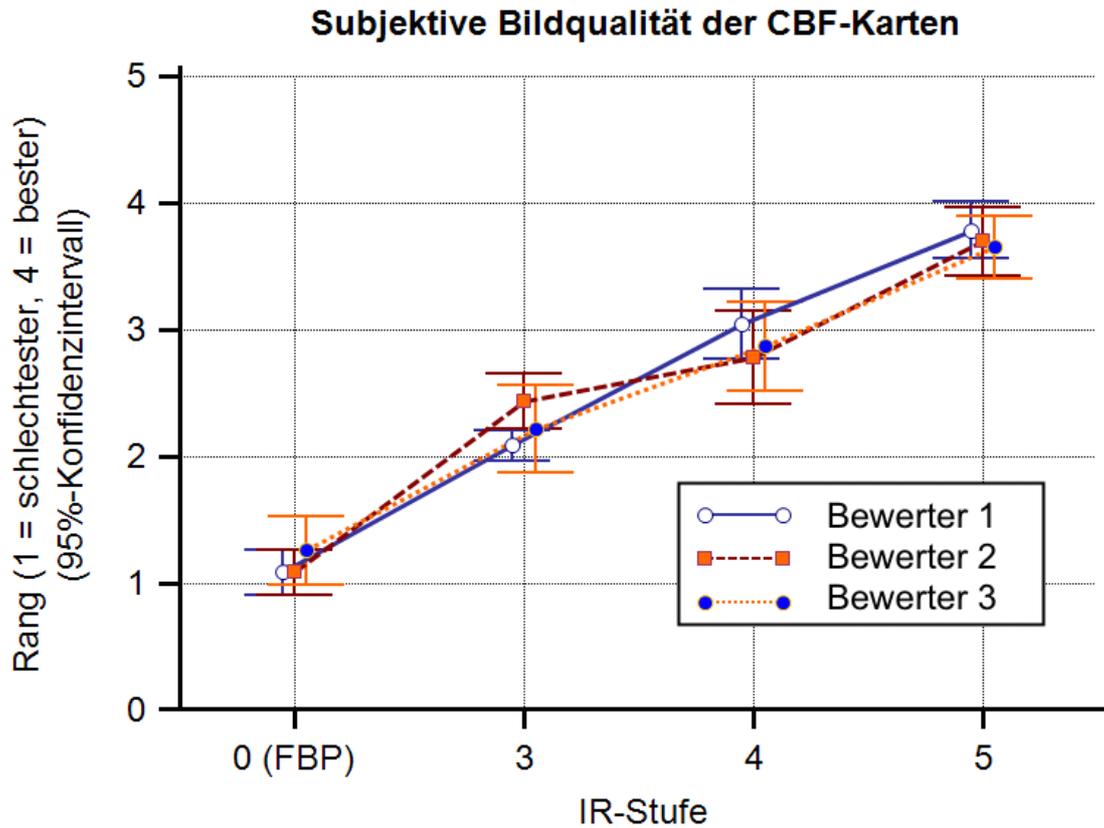


Abbildung 16: Subjektive Bildqualität der CBF-Karten. Einstufung nach Sichtbarkeit der ischämischen Läsion in eine relative Rangfolge. Mit Rang 1 als schlechteste und Rang 4 als beste Bewertung. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*). FBP = Gefilterte Rückprojektion (*filtered back projection*).

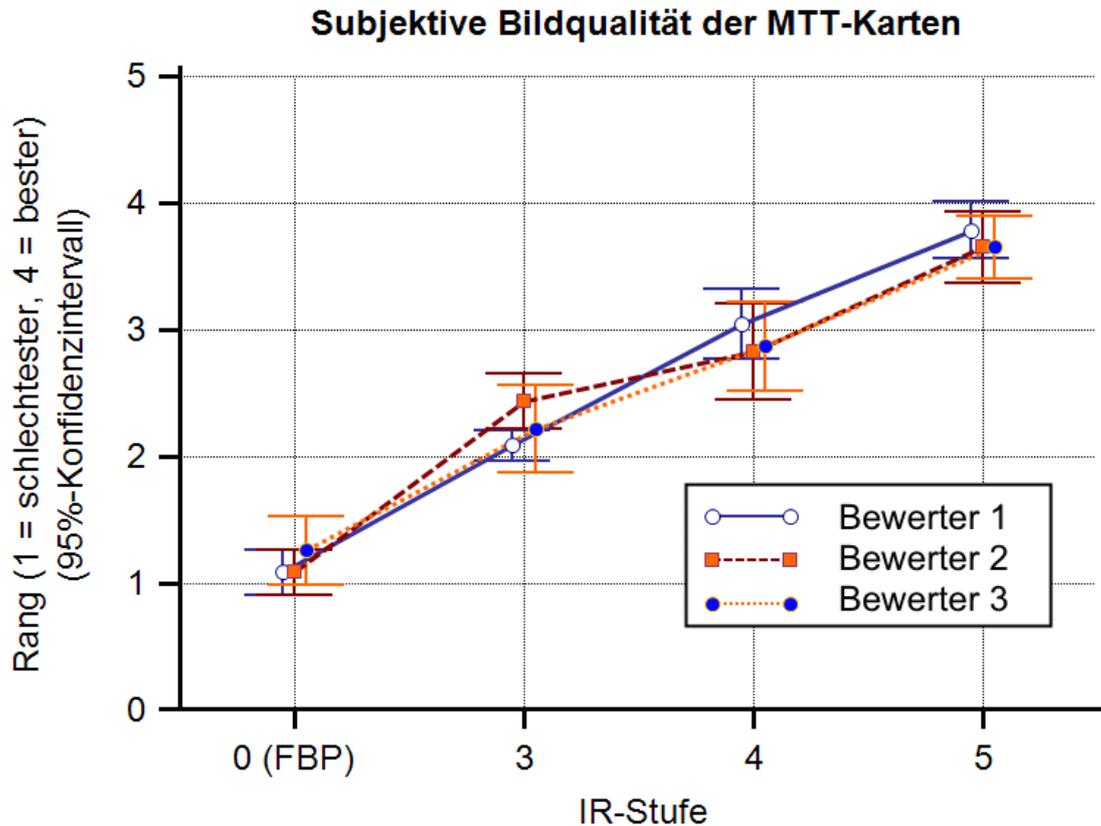


Abbildung 17: Subjektive Bildqualität der MTT-Karten. Einstufung nach Sichtbarkeit der ischämischen Läsion in eine relative Rangfolge. Mit Rang 1 als schlechteste und Rang 4 als beste Bewertung. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*). FBP = Gefilterte Rückprojektion (*filtered back projection*).

3.4.2 Diagnostische Aussagekraft

In 15 von 23 Fällen lag im Patientenkollektiv ein Infarkt im Strömungsgebiet der mittleren Hirnarterie (*Arteria cerebri media*) vor. Anhand der Aufnahmen wurde von drei Radiologen visuell geprüft, ob ein Infarktkern (demarkierte CBV-Läsion) größer als 1/3 des Mediastromgebiets zu erkennen ist. Bei 5 Patienten war ein entsprechender Infarktkern sowohl auf niedrigster, als auch auf höchster IR-Stufe sichtbar. Durch die Verwendung der verschiedenen IR-Stufen kam es hier zu keiner Veränderung in der Sichtbarkeit von Infarktkernen.

Abbildung 18 stellt die Anzahl an Patienten dar, bei denen von allen drei beurteilenden Radiologen ein klinisch relevantes Perfusionsmissverhältnis (> 20 % Unterschied zwischen CBV- und MTT-Läsion) festgestellt wurde. Hier zeigte sich

eine Veränderung unter dem Einfluss der verschiedenen IR-Stufen. Bei IR-Stufe 0 (gefilterte Rückprojektion) wurde in 13 von 23 Fällen ein Perfusionsmissverhältnis erkannt. Bei den IR-Stufen 3, 4 und 5 wurden in 3 beziehungsweise 4 zusätzlichen Fällen ein klinisch relevantes Perfusionsmissverhältnis erkannt (siehe auch Beispielfall 2 in Abbildung 20). Demnach erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit erkanntem Perfusionsmissverhältnis von 13 bei IR-Stufe 0 auf 16 bei IR-Stufe 3 und 17 bei IR-Stufe 4 und 5. Das entspricht bei IR-Stufe 0 im Vergleich zu IR-Stufe 5 einem Zuwachs von + 30,7 %. Dieser Unterschied blieb allerdings ohne statistische Signifikanz ($p = 0,25$ bei IR-Stufe 0 gegen 3; $p = 0,125$ bei IR-Stufe 0 gegen 4 und 5).

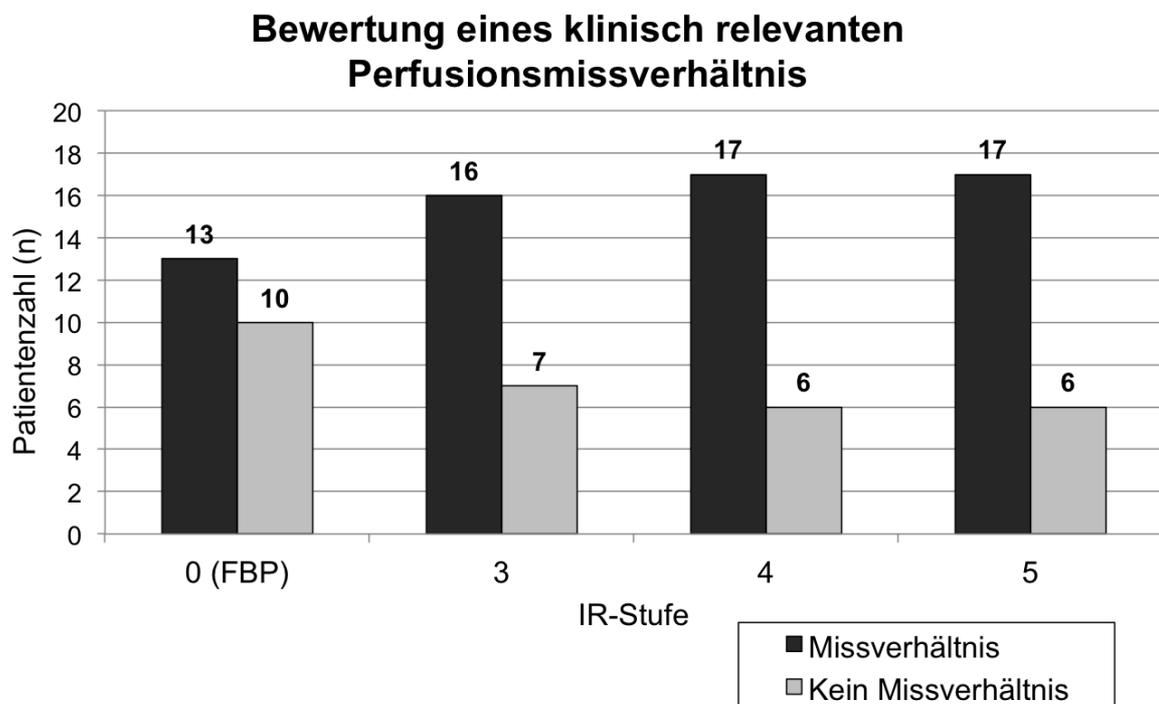


Abbildung 18: Bewertung eines klinisch relevanten Perfusionsmissverhältnis von allen 3 Bewertern. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*). FBP = Gefilterte Rückprojektion (*filtered back projection*).

3.5 Beispielfälle

Abbildung 19 demonstriert als ersten Beispielfall die Perfusions-CT und die native cCT-Folgeuntersuchung eines 77-jährigen Patienten aus dem untersuchten Kollektiv. Bei Aufnahme präsentierte sich der Patient mit einem NIHSS-Punktwert von 11 und wies in der CT-angiografischen Untersuchung eine Okklusion der rechten mittleren Hirnarterie (*Arteria cerebri media*) auf. In der initialen PCT-Bildgebung wies der Patient dementsprechend im Stromgebiet der rechten mittleren Hirnarterie ein großflächiges Perfusionsdefizit in der MTT-Karte und einen abgrenzbaren Infarktkern in der CBV-Karte auf. Die PCT-Aufnahmen wurden von allen drei Bewertern durchschnittlich folgendermaßen eingestuft: Rang 1 (= schlechtest) erhielten die Karten bei IR-Stufe 0, Rang 2 erhielten die Karten bei IR-Stufe 3, Rang 4 erhielten die Karten bei IR-Stufe 5 und Rang 4 (= bester) erhielten die Karten bei IR-Stufe 4. Außerdem lässt sich in den MTT-Aufnahmen erkennen, wie sich die Anzahl an Fehler-Voxel (weiß markiert) mit steigender IR-Stufe reduziert und entsprechend mehr Voxel mit Perfusionsinformation (farblich markiert) sichtbar werden. Die Anwendung der IR-Stufen 3, 4 und 5 führte bei diesem Patienten, wie in 19 von 23 Fällen, zu keiner unterschiedlichen Bewertung eines klinisch relevanten Perfusionsmissverhältnisses.

Der Patient erhielt eine mechanische Rekanalisations-Therapie, welche frustran verlief. In der CT-Folgeuntersuchung demarkierte sich ein Infarkt im Bereich der initialen Läsion.

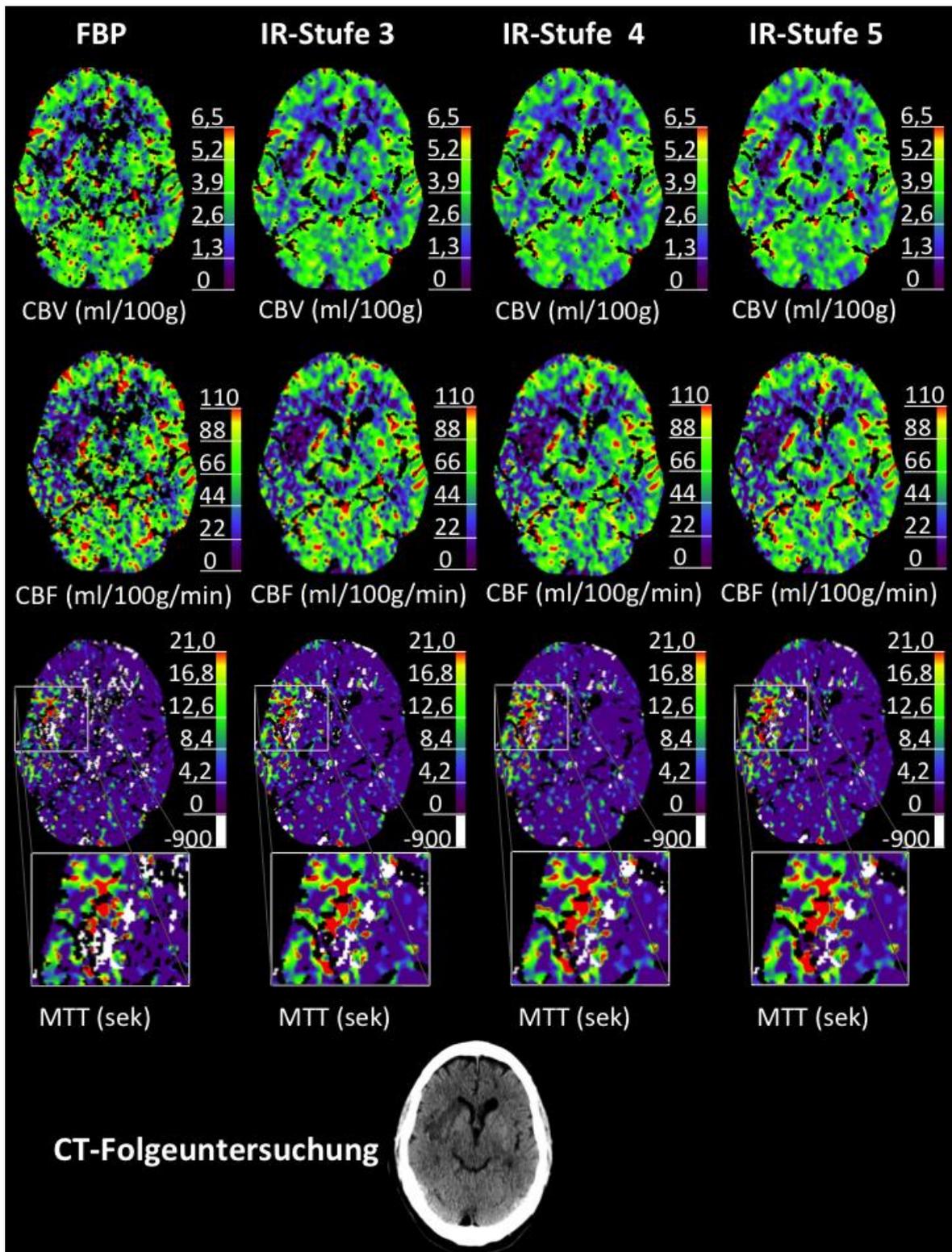


Abbildung 19: Beispielfall 1. Zeigt die Parameterkarten von CBV, CBF und MTT für die jeweiligen IR-Stufen sowie die native CT-Folgeuntersuchung. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*). CBV = Zerebrales Blutvolumen. CBF = Zerebraler Blutfluss. MTT = Durchschnittliche Passagezeit. FBP = Gefilterte Rückprojektion (*filtered back projection*). Modifiziert nach und mit Genehmigung reproduziert aus: Flottmann et al. (2016) Iterative

reconstruction improves both objective and subjective image quality in acute stroke CTP [88], Urheberrecht PLOS One Verlag.

Abbildung 20 demonstriert als zweiten Beispielfall die Perfusions-CT und die native CT-Folgeuntersuchung einer 21-jährigen Patientin aus dem untersuchten Kollektiv. Initial zeigte sich ein Perfusionsdefizit im Strömungsgebiet der linken mittleren Hirnarterie (*Arteria cerebri media*). Der Infarktkern wurde als $< 1/3$ des Stromgebiets der mittleren Hirnarterie eingestuft. Die Einstufung blieb über die IR-Stufen hinweg unverändert. Dagegen veränderte sich bei dieser Patientin unter Verwendung einer höheren IR-Stufe die Bewertung eines klinisch relevanten Perfusionsmissverhältnisses. Während auf IR-Stufe 0 kein Perfusionsmissverhältnis sichtbar war, stellten alle drei Radiologen auf IR-Stufe 3, 4 und 5 ein klinisch relevantes Perfusionsmissverhältnis fest. Wie im vorliegenden Fall veränderte sich im Kollektiv in 4 von 23 Fällen die Beurteilung eines klinisch relevanten Perfusionsmissverhältnisses. Allerdings konnte für diese Veränderung keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Hinsichtlich der subjektiven Bildqualität der CBV-, CBF- und MTT-Karten wurden die IR-Stufen 0, 3, 4 und 5 von allen drei Radiologen mit den durchschnittlichen Rängen 1, 2,33, 3,33 und 3,33 bewertet.

Die Patientin wurde einer mechanischen Rekanalisations-Therapie zugeführt. In der CT-Folgeuntersuchung wies diese Patientin ein demarkiertes Infarktareal im Bereich der CBV-Läsion auf.

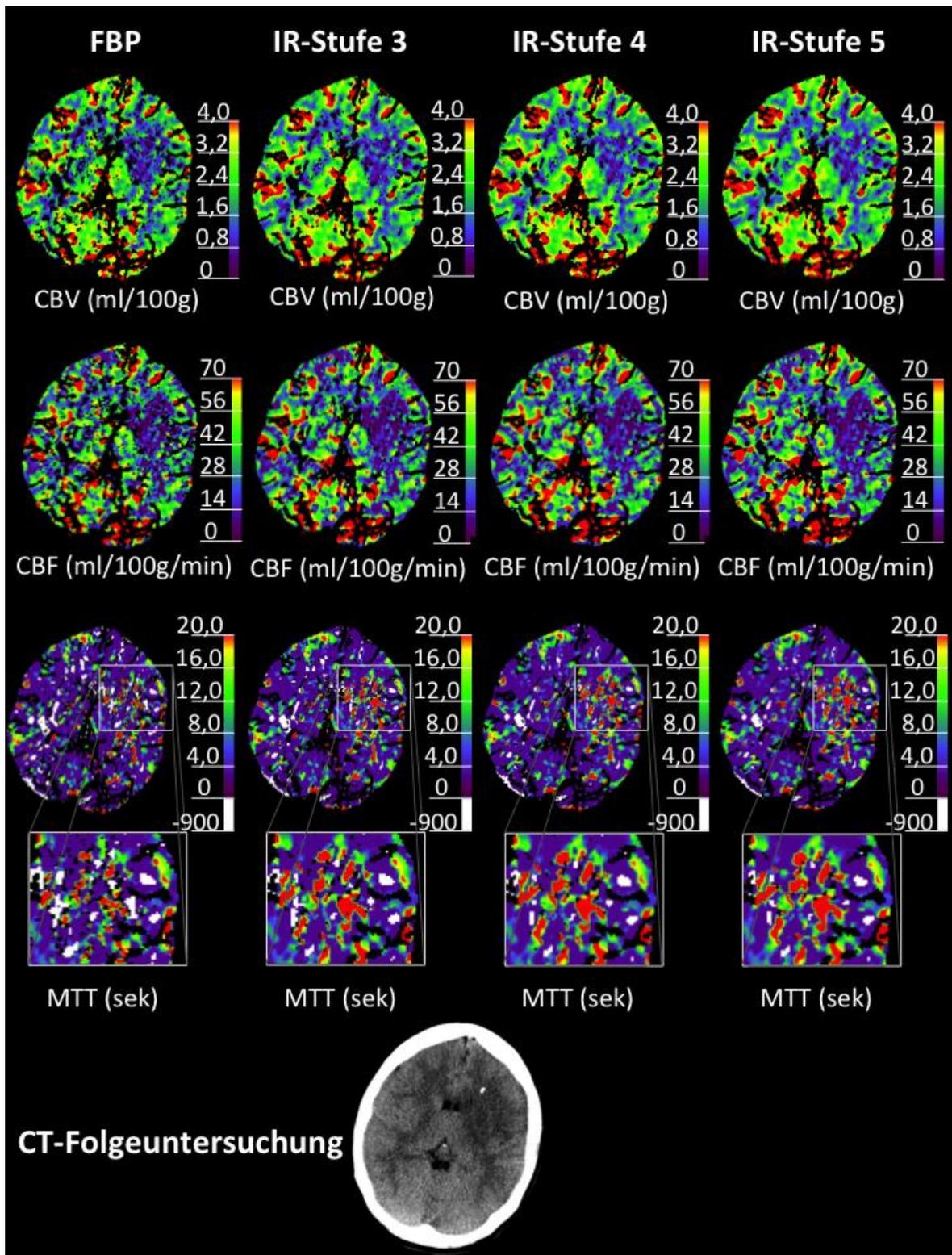


Abbildung 20: Beispielfall 2. Zeigt die Parameterkarten von CBV, CBF und MTT für die jeweiligen IR-Stufen sowie die native CT-Folgeuntersuchung. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*). CBV = Zerebrales Blutvolumen. CBF = Zerebraler Blutfluss. MTT = Durchschnittliche Passagezeit. FBP = Gefilterte Rückprojektion (*filtered back projection*). Modifiziert nach und mit Genehmigung reproduziert aus: Flottmann et al. (2016) Iterative

reconstruction improves both objective and subjective image quality in acute stroke CTP [88], Urheberrecht PLOS One Verlag.

Abbildung 21 demonstriert als dritten Beispielfall die Perfusions-CT und die native CT-Folgeuntersuchung eines 56-jährigen Patienten aus dem untersuchten Kollektiv. Der Patient präsentierte sich mit einem Punktwert von 22 auf der NIHSS-Skala und einem CT-angiografischen Verschluss der linken mittleren Hirnarterie (*Arteria cerebri media*). In der initialen PCT-Bildgebung zeigte sich in diesem Strömungsgebiet ein großflächiges Perfusionsdefizit in der MTT-Karte. Bei diesem Patient wurde die Infarktläsion in der CBV-Karte als $> 1/3$ des Stromgebiets der mittleren Hirnarterie bewertet. Diese Bewertung blieb über die IR-Stufen hinweg konstant. Wie in diesem Fall, wurde bei 5 von 23 Patienten aus dem Kollektiv die CBV-Läsion als $> 1/3$ des Stromgebiets beurteilt. Darüber hinaus blieb die Beurteilung eines klinisch relevanten Perfusionsmissverhältnisses über die IR-Stufen hinweg unverändert. Dagegen verbesserte sich die subjektive Bildqualität mit steigender IR-Stufe. Für die CBV-, CBF- und MTT-Karten wurde die subjektive Bildqualität der IR-Stufen 0, 3, 4 und 5 von allen drei Radiologen aufsteigend mit den durchschnittlichen Rängen 1, 2,33, 2,67 und 4 bewertet.

Der Patient erhielt eine mechanische Rekanalisations-Therapie, welche frustran verlief. In der CT-Folgeuntersuchung zeigte sich eine Infarktläsion, die größer als die ursprüngliche CBV-Läsion war, jedoch nicht die Ausdehnung der MTT-Läsion erreichte.

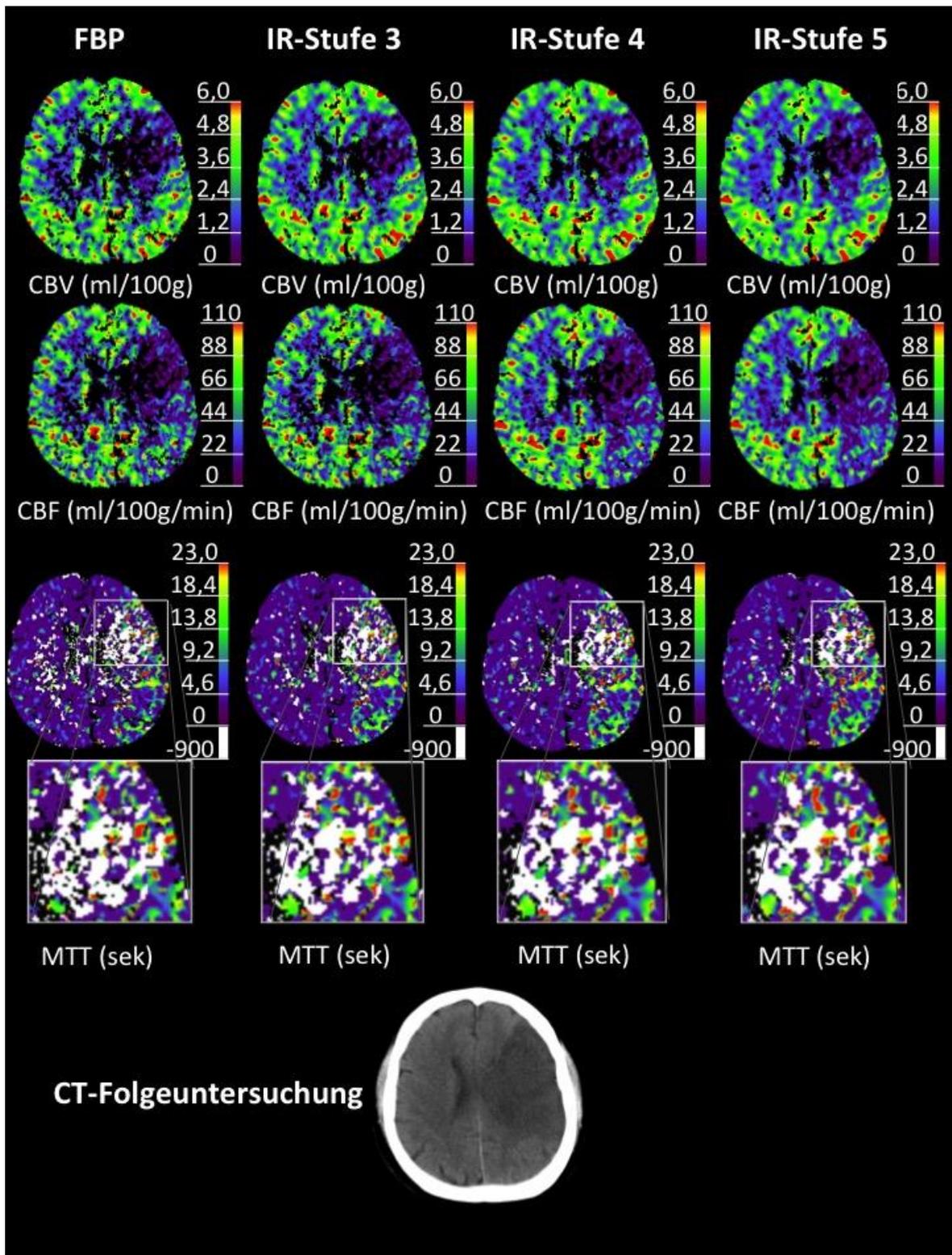


Abbildung 21: Beispielfall 3. Zeigt die Parameterkarten von CBV, CBF und MTT für die jeweiligen IR-Stufen sowie die native CT-Folgeuntersuchung. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*). CBV = Zerebrales Blutvolumen. CBF = Zerebraler Blutfluss. MTT = Durchschnittliche Passagezeit. FBP = Gefilterte Rückprojektion (*filtered back projection*).

Abbildung 22 demonstriert als vierten Beispielfall die Perfusions-CT und die native CT-Folgeuntersuchung einer 79-jährigen Patientin aus dem untersuchten Kollektiv. Die Patientin wurde mit einem Punktwert von 7 auf der NIHSS-Skala aufgenommen und wies in der CT-Angiografie einen Verschluss des proximalen Anteils der rechten mittleren Hirnarterie auf. Bei bekannter atrialer Arrhythmie wurde am ehesten von einer kardioembolischen Ursache ausgegangen. Die Perfusions-CT zeigte bei dieser Patientin ein dezentes Perfusionsdefizit im Stromgebiet der rechten mittleren Hirnarterie mit einer CBV-Läsion < 10 % des Medialstromgebiets. Alle drei Radiologen bewerteten die CBV-Läsion als nicht größer 1/3 des Medialstromgebiets. Dagegen wurde bei allen IR-Stufen ein relevantes Perfusionsmissverhältnis erkannt. Die subjektive Bildqualität wurde in diesem Fall für die IR-Stufen 0, 3, 4 und 5 mit den folgenden durchschnittlichen Rängen bewertet: 1,33, 1,67, 3,67, 3,33.

Als spezifische Therapie erhielt die Patientin eine systemische Thrombolyse-Therapie mit 90 mg rekombinatem Gewebstreptase (rt-PA). In der CT-Folgeuntersuchung demarkierte sich das MTT-Defizit als manifester Infarkt.

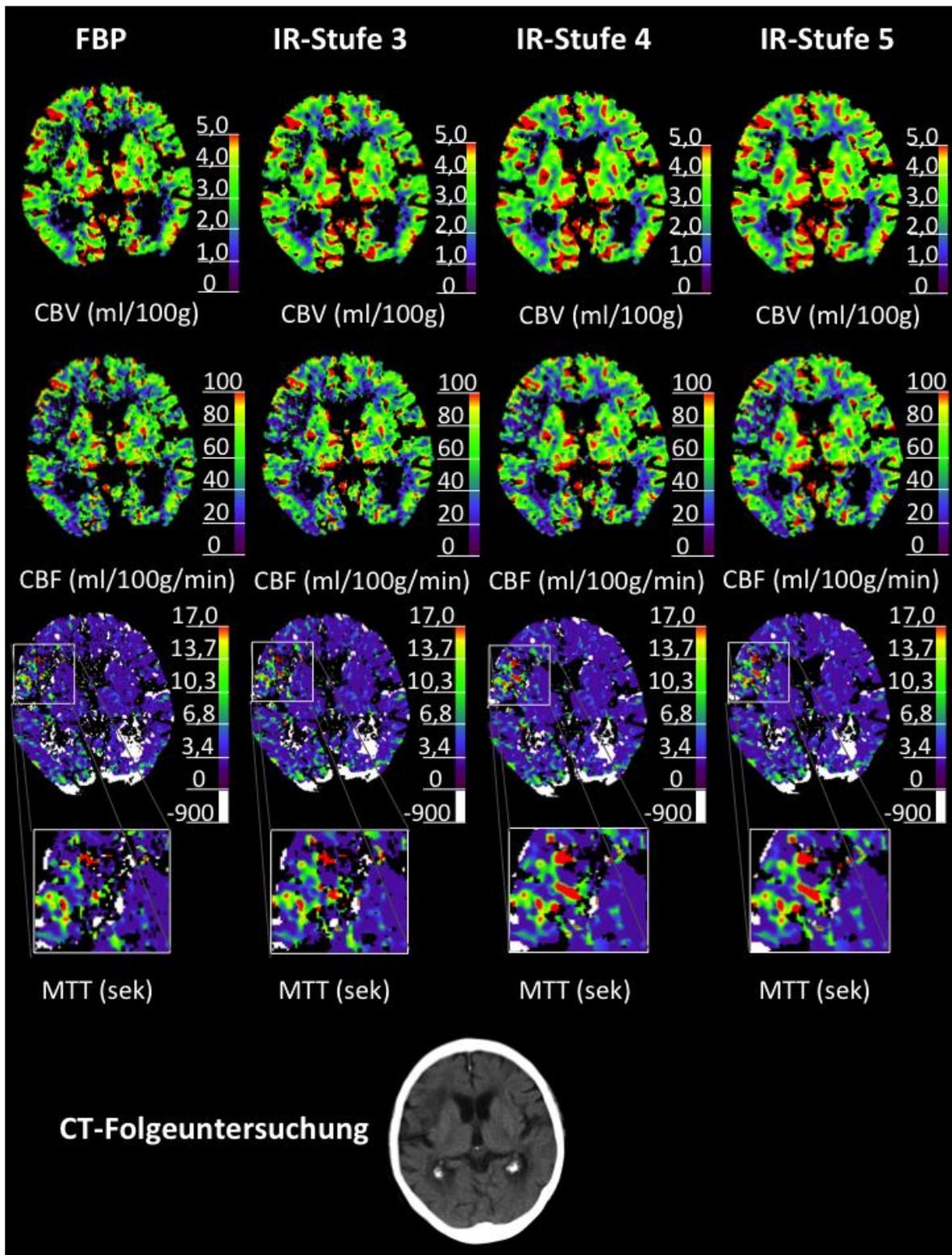


Abbildung 22: Beispielfall 4. Zeigt die Parameterkarten von CBV, CBF und MTT für die jeweiligen IR-Stufen sowie die native CT-Folgeuntersuchung. Anmerkungen. IR = Iterative Rekonstruktion (*iterative reconstruction*). CBV = Zerebrales Blutvolumen. CBF = Zerebraler Blutfluss. MTT = Durchschnittliche Passagezeit. FBP = Gefilterte Rückprojektion (*filtered back projection*).

4 Diskussion

Die Perfusions-CT hat in der Schlaganfalldiagnostik zunehmend an Bedeutung gewonnen, da eine zuverlässige Detektion und Bewertung der Ischämie ermöglicht wird und damit ein wichtiges diagnostisches Werkzeug bei der Therapieentscheidung zur Verfügung steht [89]. Als neues Verfahren zur Berechnung von CT-Bildern verspricht die iterative Rekonstruktion eine bessere Bildqualität und könnte auch in der Perfusions-CT beim akuten Schlaganfall nützlich sein.

Für die native CT-Untersuchung des Kopfes konnte bereits ein Nutzen der iterativen Rekonstruktion hinsichtlich verbesserter Bildqualität und reduzierter Strahlendosis gezeigt werden [69, 70, 72]. Auch für die Perfusions-CT haben Lin et al. und Murphy et al. das Potential iterativer Rekonstruktionsverfahren untersucht und gezeigt, dass eine Reduktion der Strahlendosis um 20 beziehungsweise 50 % möglich ist, ohne die absoluten Perfusionsparameterwerte und die Bildqualität zu verändern [80, 81].

Zur Beurteilung der Bildqualität haben die bisherigen Studien den Fokus auf technische Indices wie das Bildrauschen gelegt und den subjektiven Bildeindruck bewertet. Allein auf dieser Basis ist es allerdings schwierig, den diagnostischen Mehrwert im klinischen Rahmen zu beurteilen. Eine Studie von Niesten et al. hat den Einfluss der iterativen Rekonstruktion auf die diagnostische Bildqualität in der Perfusions-CT untersucht und gezeigt, dass bei halbiertem Strahlendosis die diagnostische Bildqualität und Bewertung von Ischämien verbessert wird, wenn iterative Bildrekonstruktion zum Einsatz kommt [79].

Die bisherigen Studien haben das Potenzial der iterativen Rekonstruktion zur Strahlendosisreduktion untersucht, aber nicht den Einfluss auf den diagnostischen Nutzen bei normaler Strahlendosis behandelt. Außerdem wurden speziell beim Schlaganfall relevante Diagnosekriterien wie die Bewertung eines Perfusionsmissverhältnisses nicht berücksichtigt.

In dieser Studie wurde untersucht, ob die iterative Rekonstruktion bei normaler Strahlendosis einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen für die Perfusions-CT beim akuten Schlaganfall bringt. Hierfür wurden die PCT-Datensätze von 23 Patienten mit akuter Schlaganfallsymptomatik und nachgewiesener zerebraler Ischämie retrospektiv analysiert. Zunächst wurde der

Einfluss der iterativen Rekonstruktion auf die Infarkt-Vorhersagegenauigkeit der Perfusionsparameter ermittelt. Des Weiteren wurden die absoluten Perfusionsparameterwerte sowie Veränderungen in der objektiven und subjektiven Bildqualität untersucht, insbesondere im Hinblick auf klinisch relevante Bildmerkmale in der Schlaganfalldiagnostik.

4.1 Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde beobachtet, dass die iterative Rekonstruktion in der Perfusions-CT einen potentiellen Nutzen für die Diagnostik von zerebralen Ischämien bringt. Neben einer gering verbesserten Infarkt-Vorhersagegenauigkeit (um weniger als 4 %) zeigte sich, dass die Perfusionsparameterwerte größtenteils unverändert blieben. Für die objektive Bildqualität konnte eine deutliche Verbesserung festgestellt werden. Das Signal-Rausch-Verhältnis verbesserte sich um bis zu + 21,1 %, das Kontrast-Rausch-Verhältnis um bis zu + 16,7 % und die für die MTT-Karten spezifischen Fehler-Voxel wurden um fast ein Viertel (- 24,8 %) reduziert. Die subjektive Bildqualität verbesserte sich auch deutlich. Neben der verbesserten Bildqualität wurde, zwar ohne statistische Signifikanz, in der qualitativen Analyse in 4 zusätzlichen Fällen ein klinisch relevantes Perfusionsmissverhältnis erkannt. Bei der Detektion von therapierelevanten größeren Infarktkernen kam es allerdings zu keinem Unterschied und dementsprechend hätte es keine Veränderung in der Therapieentscheidung gegeben.

4.2 Einfluss auf die Infarkt-Vorhersagegenauigkeit der Perfusionsparameter

Es konnte gezeigt werden, dass die iterative Rekonstruktion eine geringfügige Auswirkung auf die Infarkt-Vorhersagegenauigkeit der Perfusionsparameter hat. Der prognostische Wert der Perfusionsschwellenwerte verbesserte sich geringfügig (um weniger als 4 %). Für die klinische Anwendung lässt sich daraus schließen, dass die diagnostische Genauigkeit der PCT zur Infarkt-Charakterisierung geringfügig von der iterativen Rekonstruktion profitieren könnte.

In der Auswertung fiel auf, dass die AUC-Werte zur Infarkt-Vorhersage in Abhängigkeit von den verwendeten sekundären Berechnungsverfahren unterschiedlich ausfielen. In den CBF-Karten erreichte der dSVD(T_{\max})-Algorithmus beispielsweise einen AUC-Wert von 0,62 im Vergleich zum LMSD-Algorithmus mit 0,74. Eine ähnliche Diskrepanz zwischen den sekundären Berechnungsverfahren zeigte eine vergleichende Analyse von Kudo et al. [56]. Dabei wurden die Perfusionswerte anhand identischer Datensätze mit fünf kommerziellen und zwei experimentellen Berechnungsverfahren erstellt. Die resultierenden Perfusionswerte teilten sich je nach Berechnungsverfahren in zwei Gruppen auf. Zu einer Gruppe gehörten unter anderem drei Dekonvolutions-Algorithmen, zur anderen Gruppe gehörte unter anderem der maximale Gradienten-Algorithmus. Dabei korrelierten die Werte in den beiden Gruppen signifikant untereinander, aber nicht miteinander. In Übereinstimmung damit stehen die Ergebnisse einer Studie von Fahmi et al. [90]. Dabei wurde untersucht, welchen Einfluss zwei verschiedene sekundäre Berechnungsverfahren auf die Größenbestimmung des Infarktkerns in der Perfusions-CT haben. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied von 30 % zwischen dem maximalen Gradienten- und einem Dekonvolutions-Algorithmus. Eine Erklärung für diese Unterschiede ist, dass die verschiedenen Algorithmen unterschiedlich auf Verzögerungen des Kontrastmittels reagieren [91].

Bei dem Vergleich der verschiedenen sekundären Berechnungsverfahren zeigte sich, dass die mit dem LMSD-Algorithmus berechneten CBF- und MTT-Perfusionsparameter mit den AUC-Werten 0,74 und 0,67 und die mit dem MS-Algorithmus berechneten CBV-Perfusionsparameter mit 0,68 die beste Infarkt-Vorhersagegenauigkeit erreichten. Währenddessen erzielten die SVD-Algorithmen niedrigere AUC-Werte. Ein ähnliches Ergebnis zeigte eine Studie von Abels et al. [83]. Dabei wurde untersucht, wie stark Läsionen in mit verschiedenen sekundären Berechnungsverfahren erstellten Perfusionskarten mit der finalen Infarktgröße korrelieren. Die klinische Entscheidungsfindung blieb zwar immer gleich, aber der LMSD- und der MS-Algorithmus eigneten sich besser als der SVD-Algorithmus zur korrekten Vorhersage der Infarktgröße. Eine Studie von Austein et al. untersuchte ebenso die Genauigkeit von kommerziellen Berechnungsverfahren zur Infarktkernbestimmung [92]. Hier wurden die Perfusionsdefizite allerdings unterschiedlich bewertet, sodass sich theoretisch eine klinische Konsequenz

ergeben hätte. Mit zwei verzögerungsempfindlichen Algorithmen und einem verzögerungskorrigierten Dekonvolutionsalgorithmus wurden 147 Patienten retrospektiv untersucht. Das Perfusionsdefizit wurde abhängig vom Berechnungsverfahren zum Teil über- beziehungsweise unterbewertet. Je nach verwendetem Berechnungsverfahren wäre einem Patient damit eine mechanische Rekanalisationstherapie entweder verwehrt oder zuteilgeworden [92].

Interessant ist, dass Wintermark et al. [53] in einer Untersuchung zu einheitlichen Schwellenwerten für die Einteilung von Ischämien deutlich höhere AUC-Werte als in der vorliegenden Studie ermittelten. Beispielsweise berechneten sie für den CBV-Parameter einen AUC-Wert von 0,927. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre zum einen, dass Wintermark et al. als Referenz für die finale Läsionsbestimmung eine diffusionsgewichtete MR-Bildgebung verwendeten. Diese als „Goldstandard“ beschriebene Methode ist der Läsionsbestimmung im nativen CT vermutlich überlegen [41]. Zum anderen verwendeten Wintermark et al. ein anderes sekundäres Verfahren zur Perfusionsparameterberechnung und rekrutierten im Vergleich zur vorliegenden Studie 130 Patienten, die zudem nach dem klinischen Ergebnis aufgeteilt wurden.

Die oben beschriebene Variabilität der Perfusionsparameter könnte im klinischen Alltag die zuverlässige Interpretation der Perfusions-CT und damit die Therapieentscheidung erschweren. Um die Unterschiede zwischen verschiedenen Herstellern zu reduzieren und einen besseren klinischen Nutzen zuzulassen, wäre eine Standardisierung wünschenswert. Eine sinnvolle Standardisierung würde das CT-Aufnahmeprotokoll, die Kontrastmittelverabreichung, das sekundäre Berechnungsverfahren und die Bildinterpretation umfassen [57].

4.3 Einfluss auf die Perfusionsparameter und die objektive Bildqualität

Die Perfusionsparameterwerte blieben unter dem Einfluss iterativer Rekonstruktion fast vollständig unverändert. Nur der MTT-Perfusionswert im Ischämiegebiet erhöhte sich leicht. Ein ähnliches Ergebnis lieferte eine Studie von Lin et al. [80] zum Einfluss der iterativen Rekonstruktionstechnik auf die Perfusions-CT beim Schlaganfall. Lin et al. untersuchten 40 Patienten mit einem Verschluss der *Arteria carotis communis* und führten eine Perfusions-CT in zwei Gruppen mit einem Röhrenstrom von 100 mA beziehungsweise 80 mA durch, was

aufgrund der linearen Abhängigkeit einer Strahlendosisreduktion von 20 % entspricht. Unabhängig von einer Veränderung der Strahlendosis variierten die Perfusionswerte durch den Einsatz der iterativen Rekonstruktion nicht. In einer Studie von Murphy et al. [81] konnte außerdem gezeigt werden, dass selbst bei einer Röhrenstromreduktion von 50 % und keiner Anwendung von iterativer Rekonstruktion die Parameter in der Perfusions-CT unverändert blieben. In dieser Studie wurden 37 Schlaganfallpatienten mit zwei Perfusions-CT Aufnahmen untersucht, jeweils mit einem Röhrenstrom von 100, 50 und 20 mA. Die Perfusionsdaten wurden mit und ohne Verwendung von iterativer Rekonstruktion erstellt. In einer Untersuchung zum Einsatz der iterativen Rekonstruktionstechnik in der nativen Computertomographie konnten Noel et al. [73] feststellen, dass sich die Hounsfield-Einheiten der CT-Werte nicht verändern. Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass sich bei unveränderten CT-Werten auch die darauf basierenden Perfusionsparameterwerte nicht verändern. Für den klinischen Gebrauch bedeutet dies, dass sich für den Betrachter die Perfusionsinformation nicht verändert.

Bei IR-Stufe 4 und 5 unterschieden sich die MTT-Werte der grauen und weißen Substanz signifikant voneinander. Dies kann für eine bessere visuelle Abgrenzbarkeit der grauen von der weißen Gehirns substanz sprechen. Ein ähnliches Ergebnis zeigte eine Studie von Mikkelsen et al. [93], in der Strategien zur Verbesserung der Aussagekraft der Perfusions-CT bei der akuten zerebralen Ischämie untersucht wurden. Zum einen konnte durch die Verringerung der Bildauflösung die Ischämie-Demarkation verbessert werden. Zum anderen wurde zur Berechnung der Perfusionsparameter ein spezieller Algorithmus (Gefäßmodell-Algorithmus, *vascular model*) verwendet. Neben einer Verbesserung der Ischämie-Demarkation führte dieser Algorithmus zu einer besseren Abgrenzung der grauen von der weißen Gehirns substanz.

Zur Untersuchung der objektiven Bildqualität wurden als allgemein gebräuchliche Gütekriterien das Bildrauschen, das Signal-Rausch-Verhältnis sowie das Kontrast-Rausch-Verhältnis herangezogen [63]. Durch die iterative Rekonstruktion zeigte sich eine überwiegende Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnis und des Kontrast-Rausch-Verhältnis um bis zu + 21,1 % beziehungsweise + 16,7 %. Zudem reduzierte sich das Bildrauschen um bis zu – 18,5 %. Die gleiche Beobachtung machten Niesten et al. [79] in einer Studie für

das Signal-Rausch-Verhältnis, Kontrast-Rausch-Verhältnis und zusätzlich das Bildrauschen bei konstanter Strahlendosis. Niesten et al. untersuchten hierbei 48 PCT-Datensätze bei einem Schlaganfall, die mit und ohne iterativer Rekonstruktion sowie mit einem Röhrenstrom von 150 mA beziehungsweise 75 mA erstellt wurden. Außerdem blieb die objektive Bildqualität bei einer Strahlendosisreduktion um 50 % und Verwendung der iterativen Rekonstruktion im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion bei normaler Strahlendosis auf einem konstanten Niveau. Auch Lin et al. [80] zeigten eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch iterative Rekonstruktion. Nach Reduktion der Strahlendosis um 20 %, wodurch sich das Signal-Rausch-Verhältnis normalerweise verschlechtert, wurde ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis für die PCT gemessen. Ähnliche Ergebnisse einer Verbesserung der Bildqualität mittels iterativer Rekonstruktion in der Perfusions-CT konnten für weitere Einsatzgebiete wie den Pankreas [94] und das Myokard [95] gezeigt werden.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass die als fehlerhaft klassifizierten Voxel in den MTT-Perfusionskarten durch steigenden Grad an iterativer Rekonstruktion signifikant abnahmen. Diese Fehler-Voxel reduzierten sich bei maximalem Grad an iterativer Rekonstruktion um fast ein Viertel (- 24,8 %). Diesen Fehler-Voxel liegt eine fehlerhafte Berechnung der zeitabhängigen Parameter zugrunde, die wiederum durch einen sehr niedrigen zerebralen Blutfluss und entsprechend niedrigen Kontrastmittelabschwächungswerten verursacht werden. Gleichwohl sind diese Fehler-Voxel-Bereiche für die Interpretation des Gewebes von diagnostischer Bedeutung, da sie unter anderem im Bereich des Infarktareals liegen. Wie man auf den Perfusionsbildern in den Abbildungen Abbildung 19 und Abbildung 20 erkennen kann, trägt die iterative Rekonstruktion durch die Verringerung der Fehler-Voxel zu einer möglicherweise besseren Sichtbarkeit der Läsion bei. Ein homogeneres Erscheinungsbild sowie eine bessere Demarkation der Ischämie durch iterative Rekonstruktion könnten so einen Beitrag zur erhöhten Detektion von relevanten Perfusionsmissverhältnissen geleistet haben. Allerdings lässt sich durch den Zugewinn an klassifizierbaren Voxel nicht die Erhöhung der MTT-Perfusionswerte in der ischämischen Läsion erklären. Die Voxel, welche zusätzlich in die Analyse einbezogen wurden, wiesen durchschnittlich niedrigere Werte auf, als die MTT-Werte im restlichen Ischämie-Areal. Neben einer subjektiv besseren Darstellung der Ischämie-Region könnte

die erweiterte Datenmenge jedoch eine Rolle für die computergestützte automatische Evaluation von PCT-Aufnahmen spielen. Ein Beispiel hierfür ist das Programm RAPID (*RApid processing of Perfusion and Diffusion*) das von Straka et al. entwickelt wurde [96]. Das Programm analysiert vollautomatisch PCT-Aufnahmen hinsichtlich Perfusionsmissverhältnissen und könnte von einer erweiterten Datenmenge profitieren.

Die iterative Rekonstruktion bringt in der Perfusions-CT eine Verbesserung der objektiven Bildqualität bei normaler Strahlendosis. Davon könnte zum einen die klinische Aussagekraft der Perfusions-CT profitieren. Außerdem kann dieser Aspekt den Einsatz von Methoden zur Strahlenreduktion ermöglichen, da eine ausreichende Bildqualität gewährleistet wird.

4.4 Einfluss auf die subjektive Bildqualität

Durch den Einsatz der iterativen Rekonstruktion verbesserte sich der subjektive Gesamteindruck der PCT-Aufnahmen bei allen drei Beurteilern statistisch signifikant. Die Beurteiler ordneten dabei in der relativen Einstufung die IR-Stufen 3, 4 und 5 aufsteigend eindeutig besseren Rängen zu ($p < 0,05$). Der verbesserte subjektive Gesamteindruck steht im Einklang mit den Ergebnissen zur objektiven Bildqualität und könnte durch den rauschreduzierenden Effekt der iterativen Rekonstruktion erklärt werden.

Auch in der Studie von Niesten et al. [79] konnte eine Verbesserung der subjektiven Gesamt-Bildqualität durch iterative Rekonstruktion festgestellt werden. In der Studie war allerdings die subjektive Bildqualität bei iterativer Rekonstruktion und halbiertes Strahlendosis in 25 % der Fälle der Standardmethode (FBP und normale Strahlendosis) unterlegen. Hinsichtlich der subjektiven Bildqualität wird also auch eine Strahlendosisreduktion ermöglicht, deren optimales Ausmaß allerdings noch ermittelt werden müsste.

In der vorliegenden Studie hat sich die Detektion eines Infarktkerns, der größer als ein Drittel des Mediastromgebiets ist, nicht über die IR-Stufen verändert. Ein derart großer Infarktkern kann als Ausschlusskriterium für eine Thrombolyse-Therapie verwendet werden [44]. Die klinische Entscheidungsfindung hätte sich diesbezüglich in keinem Fall verändert. Dagegen wurde in 4 Fällen durch den Einsatz der iterativen Rekonstruktion zusätzlich ein

klinisch relevantes Perfusionsmissverhältnis festgestellt. Dieser Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p = 0,125$). Gegebenenfalls könnte der Trend an einem größeren Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Bezüglich der therapeutischen Konsequenz könnte eine häufigere Detektion von relevanten Perfusionsdefiziten durchaus eine Rolle spielen, da hiervon insbesondere in Grenzfällen (zum Beispiel bei Patienten außerhalb des therapeutischen Zeitfensters) die Indikation für eine Thrombolyse- oder Thrombektomietherapie abhängen kann [19].

In einer Studie von Nishizawa et al. [97] wurde in der nativen zerebralen CT an einem Phantommodell von grauer Gehirnsubstanz untersucht, ob die iterative Rekonstruktion einen diagnostischen Effekt bei der Detektion von frühen Infarktläsionen besitzt. Die Infarktläsionen konnten in der Mehrzahl der Fälle besser detektiert werden, wobei der beobachtete Effekt nicht statistisch signifikant war. Das Ergebnis bezieht sich zwar auf die Diagnostik in der nativen CT, zeigt aber, ähnlich den hier vorliegenden Ergebnissen, einen gewissen diagnostischen Mehrwert durch die iterative Rekonstruktion.

Für die native zerebrale CT zeigten Buhk et al. [98] in einer Untersuchung eine verbesserte subjektive Bildqualität durch iterative Rekonstruktion. Der Vorteil konnte bei Verwendung eines scharfen Filters in der Bildrekonstruktion gezeigt werden, nicht jedoch bei weichem Filter. Während der scharfe Filter ein kontrastreicheres Bild und höheres Bildrauschen bewirkt, verursacht der weiche Filter das Gegenteil. Der Vorteil des scharfen Filters kann durch den rauschreduzierenden Effekt erklärt werden. Der Nachteil bei Verwendung eines weichen Filters könnte mit dem sogenannten Weichzeichnen-Effekt der iterativen Rekonstruktion erklärt werden [99]. Dieser Effekt stellt Kanten unschärfer dar und würde deshalb bei ohnehin kontrastärmeren Bildern einen Nachteil darstellen. Da dieser Effekt einen ungewohnten Bildeindruck erzeugt, limitiert er den Einsatz von iterativer Rekonstruktion in der nativen CT. Die Perfusions-CT ist durch diese Limitation allerdings weniger betroffen, da hier der Fokus eher auf den Perfusionsparameterwerten und weniger auf der Gewebedarstellung liegt.

Eine weitere Studie von Bodelle et al. [100] befasste sich mit dem Einsatz iterativer Rekonstruktionstechnik im nativen zerebralen CT bei Schlaganfall-Patienten. Bodelle et al. benutzten das IR-Verfahren *sinogram-affirmed iterative reconstruction* (SAFIRE) und untersuchten an 51 Patienten mit zerebraler

Ischämie die Auswirkung auf die subjektive und objektive Bildqualität. In dieser Studie wurde die subjektive Bildqualität von zwei Radiologen bewertet und als objektive Parameter das Bildrauschen und Kontrast-Rausch-Verhältnis herangezogen. Die Studie zeigte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Buhk et al. eine verbesserte subjektive und objektive Bildqualität unter Verwendung von iterativer Rekonstruktion. Diese Ergebnisse im Bereich der nativen CT stimmen mit den vorliegenden Ergebnissen für die Perfusions-CT überein.

Hinsichtlich des subjektiven Gesamteindrucks hatte die iterative Rekonstruktion einen positiven Einfluss. Zudem wurden klinisch relevante Perfusionsmissverhältnisse häufiger detektiert. Die diagnostische Sicherheit bei der Auswertung von PCT-Aufnahmen könnte durch eine verbesserte Bildqualität grundsätzlich gestärkt werden.

4.5 Limitationen

Die Bildaufnahme erfolgte mit nur einem CT-Gerät und nur einem Kontrastmittel, sowie wurde die iterative Rekonstruktionstechnik nur eines Herstellers verwendet (iDose⁴, Firma Phillips Healthcare). Dies birgt das Risiko eines systematischen Fehlers in sich und lässt die Ergebnisse eventuell nicht auf Kombinationen von Produkten anderer Hersteller übertragen.

Zur Bestimmung der Infarkt-Vorhersagegenauigkeit wurden die finalen Infarktläsionen in der nativen zerebralen CT-Folgeuntersuchung manuell demarkiert. Hierfür könnte eine diffusionsgewichtete MRT besser geeignet sein. Diese gehörte jedoch beim untersuchten Patientenkollektiv nicht zur Routineprozedur. Möglicherweise hatte dieser Umstand zumindest Einfluss auf die Infarkt-Vorhersagegenauigkeit mittels absoluter AUC-Werte. Die Unterschiede zwischen den IR-Stufen blieben davon vermutlich unbeeinflusst, da pro Patient alle Rekonstruktionen mit der gleichen CT-Folgeuntersuchung verglichen wurden.

Die Beurteilung des subjektiven Gesamteindrucks in der qualitativen Analyse wurde anhand einer relativen Rangliste durchgeführt, was einen relativen Unterschied sehr gut erkennen ließ, eine absolute Differenz jedoch ausschloss. Hinsichtlich der kleinen absoluten Unterschiede in den Ergebnissen zur subjektiven Bildqualität von Niesten et al. [79] wäre der absolute Unterschied

vermutlich sehr klein ausgefallen. Deshalb wurde in dieser Studie eine relative Klassifizierung bevorzugt.

Interessant ist, ob im Gehirngewebe mit zusätzlich diagnostiziertem Perfusionsmissverhältnis tatsächlich eine Perfusionsminderung vorlag. Um das zu überprüfen, wäre eine Kontroll-Bildgebung in Form einer PWI-DWI-MRT-Aufnahme vermutlich sinnvoll gewesen. Das fand in der vorliegenden Studie nicht statt und wäre in zukünftigen Studien gegebenenfalls zu berücksichtigen.

Die Patientenzahl der zugrundeliegenden Studie beschränkte sich auf 23. Mit einem größeren Patientenkollektiv könnten sich beobachtete Trends eventuell als statistisch signifikant erweisen. Ein größeres Patientenkollektiv würde außerdem die Möglichkeit bieten, weitere Ko-Faktoren wie den Rekanalisations-Status sowie das „time-to-needle“-Zeitfenster in die Analyse mit einzubeziehen. Beide Faktoren wurden in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt. Des Weiteren birgt die Patientenauswahl nach bestimmten Kriterien sowie die begrenzte Patientenzahl die Gefahr, dass die Ergebnisse der vorliegenden Stichprobe systematisch verzerrt sind und nicht verallgemeinert werden können.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und ethischer Bedenken hinsichtlich der Strahlendosisexposition wurden keine wiederholten PCT-Aufnahmen am selben Patienten durchgeführt. Damit hätte zusätzlich der positive Effekt bei einer Strahlendosismodulation untersucht werden können, wie es in den Studien von Lin et al. und Niesten et al. berichtet wurde [79, 80].

4.6 Schlussfolgerung

In der Studie wurde untersucht, ob die iterative Rekonstruktion die diagnostische Qualität der Perfusions-CT bei dem akuten Schlaganfall verbessert. Die Infarkt-Vorhersagegenauigkeit verbesserte sich geringfügig, um weniger als 4 %. Damit bestätigte sich Hypothese 1. Die Perfusionsparameterwerte wurden nicht wesentlich durch die iterative Rekonstruktion verändert, womit Hypothese 2 bestätigt wurde und die wesentliche Bildinformation unverändert blieb. Hypothese 3 bestätigte sich ebenfalls, die objektive Bildqualität verbesserte sich deutlich. Hierbei reduzierte sich das Bildrauschen um bis zu – 18,5 %, das Signal-Rauschverhältnis und das Kontrast-Rausch-Verhältnis verbesserten sich um bis zu + 21,1 %, beziehungsweise + 16,7 %. Zudem reduzierten sich die Fehler-Voxel

um fast ein Viertel (- 24,8 %). Die subjektive Bildqualität verbesserte sich deutlich, sodass Hypothese 4 bestätigt werden konnte. Es zeigte sich in der subjektiven Bewertung ein eindeutig besserer Gesamteindruck. Hypothese 5 wurde widerlegt. Klinisch relevante Perfusionsdefizite wurden nicht häufiger detektiert. Die Detektionshäufigkeit eines klinisch relevanten ausgedehnten Infarktkerns (CBV-Läsionsgröße bei Mediainfarkt $> 1/3$) blieb unverändert. Die Therapieentscheidung hätte sich deshalb in keinem Fall geändert. In 4 Fällen wurde zusätzlich ein klinisch relevantes Perfusionsmissverhältnis (CBV-/MTT-Missverhältnis $> 20\%$) festgestellt. Hier erreichte der Unterschied zum herkömmlichen Verfahren jedoch keine statistische Signifikanz.

Zusammenfassend kann die Perfusions-CT durch den Einsatz der iterativen Rekonstruktion von einer verbesserten Bildqualität profitieren. Die diagnostische Sicherheit bei der Auswertung von PCT-Aufnahmen könnte damit grundsätzlich gestärkt werden. Aber auch die geringfügig verbesserte Infarkt-Vorhersagegenauigkeit könnte zu einem potentiellen Mehrwert beitragen.

Es wäre interessant, ob der Trend einer erhöhten Detektion von Perfusionsmissverhältnissen in einer größeren Studie bestätigt werden kann. Außerdem interessant zu untersuchen ist, ob kleinere Infarkte im Sinne kleinerer Perfusionsdefizite besser detektiert werden können. Hierzu ist es vermutlich sinnvoll, in eine Studie vermehrt Patienten mit Verdacht auf eine transitorische ischämische Attacke einzuschließen.

Ein weiterer Aspekt ist das Potenzial zur Strahlendosisreduktion, da die verbesserte Bildqualität eine Reduktion der Strahlendosis in der Perfusions-CT zulässt. Hier wären weitere Studien wünschenswert, die das bestmögliche Ausmaß einer Strahlendosisreduktion ermitteln sollten.

Wichtig für den klinischen Nutzen der PCT erscheint außerdem eine Standardisierung der PCT-Verfahren, die bisher teilweise noch stark unterschiedliche Perfusionsinformationen liefern.

Die iterative Rekonstruktion ist ein Beispiel dafür, wie die Computertomographie von schnell wachsenden Rechenleistungen profitiert. Zukünftig könnten iterative Rekonstruktionstechniken noch effizienter gestaltet werden, wodurch sich der klinische Nutzen potentiell weiter erhöhen würde.

5 Zusammenfassung

Der akute Schlaganfall stellt als neurologischer Notfall die weltweit zweithäufigste Todesursache dar. Neben dem Ausschluss einer Blutung ist die Detektion von ischämischem oder noch zu rettendem Gehirngewebe, der sogenannten Penumbra, von entscheidender Bedeutung und kann mithilfe der Perfusions-CT erfolgen. Die iterative Rekonstruktion ist ein neues rechenintensives Verfahren zur CT-Bildrekonstruktion und stellt eine Alternative zur herkömmlichen gefilterten Rückprojektion dar. Dabei werden Bildrauschen und -artefakte durch eine verbesserte Modellierung des CT-Systems in einer Korrekturschleife reduziert.

Mit dieser Studie wurde untersucht, ob die iterative Rekonstruktion im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion die diagnostische Qualität der Perfusions-CT verbessert. Dazu wurden retrospektiv die Bilddaten von 23 Patienten mit Perfusionsdefizit in der PCT ausgewertet. Die PCT-Daten wurden mit gefilterter Rückprojektion und mit der iterativen Rekonstruktionstechnik iDose⁴ rekonstruiert. Die Infarkt-Vorhersagegenauigkeit wurde anhand der AUC der ROC-Kurve bestimmt. Neben den quantitativen Perfusionsparametern wurde die objektive Bildqualität anhand des Bildrauschens, des Signal-Rausch-Verhältnisses, des Kontrast-Rausch-Verhältnisses und der für die MTT-Karte spezifischen Fehler-Voxel bestimmt. Die subjektive Bildqualität, einschließlich relevanter Diagnosekriterien, wurde mit einer Bewertung der PCT-Aufnahmen durch drei Radiologen untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Infarkt-Vorhersagegenauigkeit geringfügig verbessert wurde (um weniger als 4 %). Die Perfusionsparameterwerte blieben größtenteils konstant. Die objektive Bildqualität verbesserte sich hingegen deutlich. Hierbei verbesserte sich das Signal-Rausch-Verhältnis um bis zu + 21,1 %, die Fehler-Voxel reduzierten sich um fast ein Viertel (- 24,8 %). Die subjektive Bewertung zeigte ebenso eine eindeutig verbesserte Bildqualität. Im klinischen Rating zeigte sich unter Verwendung der iterativen Rekonstruktion in 4 Fällen ein zusätzlich detektiertes klinisch relevantes Perfusionsmissverhältnis, ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Die subjektive und objektive Bildqualität der PCT beim akuten Schlaganfall wurde im vorliegenden Kollektiv durch die iterative Rekonstruktion verbessert. Dies könnte klinisch zu einer verbesserten diagnostischen Sicherheit führen.

6 Abstract

The acute ischemic stroke is a neurological emergency and the second leading cause of death worldwide. Apart from the exclusion of a haemorrhage, it is of vital importance to detect ischemic tissue or tissue at risk, the so called penumbra. This can be performed by using computed tomography perfusion (CTP). Iterative reconstruction (IR) is a new computing-intensive method for CT image reconstruction and represents an alternative to conventional filtered backprojection (FBP) method. Image noise and artefacts are reduced by improved modeling of the CT system in a correction loop.

This study investigated whether IR, compared to FBP, improves diagnostic quality in CTP of acute stroke patients. For this, the image data of 23 patients with perfusion deficit in CTP were evaluated retrospectively. CTP data of those patients were reconstructed with FBP and iDose⁴ iterative reconstruction technique. The predictive power for tissue outcome was determined by the area under the ROC curve (AUC). Objective image quality was assessed by quantitative perfusion values, image noise, signal-to-noise ratio (SNR), contrast-to-noise ratio (CNR) and error voxels (EV) in MTT maps. Subjective image quality was assessed with an evaluation of the PCT images by three radiologists, including relevant diagnosis criteria.

The results showed that predictive power for infarct increased slightly (by less than 4 %). Perfusion parameter values remained mostly unchanged. However, objective image quality improved significantly. SNR was improved by up to + 21.1%, EV were eliminated by almost a quarter (- 24.8 %). Subjective image quality also clearly improved. In clinical rating, a relevant perfusion mismatch was detected in 4 additional cases by using IR. However, this observation was not statistically significant.

IR improved both subjective and objective image quality in CTP for acute stroke patients. In clinical routine, this could lead to an improved diagnostic confidence.

7 Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under Curve (Fläche Unter der Kurve)
bSVD	Block-Circulant SVD (Block-Zirkulierende SVD)
CBF	Cerebral Blood Flow (Zerebraler Blutfluss)
CBV	Cerebral Blood Volume (Zerebrales Blutvolumen)
cCT	Kraniale Computertomographie
CNR	Contrast-To-Noise Ratio (Kontrast-Rausch-Verhältnis)
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTP	CT-Perfusion
DGN	Deutsche Gesellschaft Für Neurologie
DWI	Diffusion weighted imaging (Diffusionsgewichtete Sequenz)
DSG	Deutsche Schlaganfall Gesellschaft
dSVD(AT)	Delay-Corrected SVD by Arrival Time (Verzögerungskorrigierte SVD durch Ankunftszeit)
dSVD(Tmax)	Delay-Corrected SVD by Tmax (Verzögerungskorrigierte SVD durch Tmax)
FBP	Filtered Backprojection (Gefilterte Rückprojektion)
GM	Grey Matter (Graue Substanz)
HE	Hounsfield Einheit
IR	Iterative Rekonstruktion
LMSD	Least Mean Square Deconvolution (Kleinst-Quadrat Dekonvolution)
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Maximum Slope (Maximales Gradientenmodell)
MTT	Mean Transit Time (Durchschnittliche Passagezeit)
NIHSS	National Institute Of Health Stroke Scale
PACS	Picture Archiving And Communication System
PCT	Perfusions-CT
PMA	Perfusion Mismatch Analyzer
PWI	Perfusion Weighted Imaging (Perfusionsgewichtete Sequenz)

RF	Residue Function (Residuumsfunktion)
ROC	Receiver Operating Characteristic (Grenzwertoptimierung)
ROI	Region Of Interest (Bereich von Interesse)
rt-PA	Rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator
SNR	Signal-To-Noise Ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)
sSVD	Standard SVD
Sv	Sievert
SVD	Singular Value Decomposition (Singularwertzerlegung)
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TTP	Time To Peak (Zeitdauer bis zum Erreichen des Kontrastmaximums)
VP	Volume Principle (Zentrales Volumenprinzip)
VPCT-Neuro	Volume Perfusion Computertomography-Neuro
WM	White Matter (Weiße Substanz)

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Ischämie	7
Abbildung 2: Gefilterte Rückprojektion in der Computertomographie	20
Abbildung 3: Übersicht der iterativen Rekonstruktion	22
Abbildung 4: Übersicht des iDose ⁴ -Verfahrens	25
Abbildung 6: Zeit-Dichte Kurve eines Konzentrationsmittel	26
Abbildung 7: Demarkierung der finalen Infarktausdehnung in der CT-Folgeuntersuchung.....	33
Abbildung 8: Platzierung der Bereiche von Interesse (ROI)	34
Abbildung 9: ROC-Kurve und AUC	38
Abbildung 10: Darstellung zur Entstehung der Patientenzahlen.....	40
Abbildung 11: Vorhersagegenauigkeit der CBV-Schwellenwerte für den Infarkt..	43
Abbildung 12: Vorhersagegenauigkeit der CBF-Schwellenwerte für den Infarkt..	44
Abbildung 13: Vorhersagegenauigkeit der MTT-Schwellenwerte für den Infarkt..	46
Abbildung 14: Anzahl Fehler-Voxel in den MTT-Karten je IR-Stufe.....	51
Abbildung 15: Subjektive Bildqualität der CBV-Karten	53
Abbildung 16: Subjektive Bildqualität der CBF-Karten	54
Abbildung 17: Subjektive Bildqualität der MTT-Karten	55
Abbildung 18: Bewertung eines klinisch relevanten Perfusionsmissverhältnis von allen 3 Bewertern	56
Abbildung 19: Beispielfall 1	58
Abbildung 20: Beispielfall 2	60
Abbildung 21: Beispielfall 3	62
Abbildung 22: Beispielfall 4	64

Tabelle 1: Zusammenfassung der Patientencharakteristika	41
Tabelle 2: Quantitative Parameterwerte von CBV, CBF und MTT für die unterschiedlichen IR-Stufen	48
Tabelle 3: Objektive Bildqualität anhand verschiedener Parameter für die unterschiedlichen IR-Stufen	49

9 Literaturverzeichnis

1. Bonita, R., *Epidemiology of stroke*. Lancet, 1992. **339**(8789): p. 342-4.
2. Lichy, C. and W. Hacke, [*Stroke*]. Internist (Berl), 2010. **51**(8): p. 1003-11.
3. Go, A.S., et al., *Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2013. **127**(1): p. e6-e245.
4. *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls*, in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, H.C. Diener, C. Weimar, and K.L.d.D.G.f. Neurologie, Editors. 2012, Thieme Verlag Stuttgart.
5. Warlow, C., et al., *Stroke*. Lancet, 2003. **362**(9391): p. 1211-24.
6. Uhlenbrock, D. and J. Reinartz, *ZNS*, in *Duale Reihe Radiologie*, M. Reiser, F.P. Kuhn, and J. Debus, Editors. 2011, Thieme Verlag Stuttgart. p. 575 - 576.
7. Assmann, G. and H. Schulte, *Ergebnisse der Prospektiven Cardiovaskulären Münster (PROCAM) Studie*. Dtsch Arztebl International, 1993. **90**(42): p. 2764-71.
8. Adams, H.P., Jr., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
9. Easton, J.D., et al., *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 2276-93.
10. Jansen, O. and H. Brückmann, *Ischämische Hirnerkrankungen*, in *Neuroradiologie*, K. Sartor, Editor. 2001, Thieme. p. 139 - 158.
11. Srinivasan, A., et al., *State-of-the-art imaging of acute stroke*. Radiographics, 2006. **26 Suppl 1**: p. S75-95.
12. Trepel, M., *11.3 Die drei großen Gehirnarterien*, in *Neuroanatomie*. 2015, Elsevier, Urban & Fischer Verlag. p. 280 - 284.
13. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.
14. Kolominsky-Rabas, P.L. and P.U. Heuschmann, [*Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke*]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2002. **70**(12): p. 657-62.
15. Wolfe, C.D., et al., *Estimates of outcomes up to ten years after stroke: analysis from the prospective South London Stroke Register*. PLoS Med, 2011. **8**(5): p. e1001033.

16. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project*. Stroke, 2006. **37**(5): p. 1179-83.
17. Saka, O., A. McGuire, and C. Wolfe, *Cost of stroke in the United Kingdom*. Age Ageing, 2009. **38**(1): p. 27-32.
18. Mukherjee, D. and C.G. Patil, *Epidemiology and the global burden of stroke*. World Neurosurg, 2011. **76**(6 Suppl): p. S85-90.
19. *Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen*, in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, H.C. Diener, C. Weimar, and K.L.d.D.G.f. Neurologie, Editors. 2012, Thieme Verlag Stuttgart.
20. Ver Hage, A. *The NIH stroke scale: a window into neurological status*. Nurse.Com Nursing Spectrum (Greater Chicago) 2011 [cited 2015 06-12-15].
21. Stroke, N.I.o.N.D.a., *Stroke Proceedings: Executive Summary*, in *Proceedings of a National Symposium on Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke*. 1996, National Institute of Neurological Disorders and Stroke.
22. *Organised inpatient (stroke unit) care for stroke*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. Cd000197.
23. Hacke, W., et al., *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1317-29.
24. Berlis, A., *Lokale endovaskuläre Therapie auf dem Vormarsch*. NeuroTransmitter, 2011. **2011/11**.
25. Tomsick, T.A., et al., *Endovascular revascularization results in IMS III: intracranial ICA and M1 occlusions*. J Neurointerv Surg, 2014.
26. Berkhemer, O.A., et al., *A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(1): p. 11-20.
27. gGmbH, B.B.Q., *BQS-Bundesauswertung 2005 Karotis-Rekonstruktion Qualitätsindikatoren*. 2005.
28. Campbell, B.C., et al., *Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection*. N Engl J Med, 2015. **372**(11): p. 1009-18.
29. Goyal, M., et al., *Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke*. N Engl J Med, 2015. **372**(11): p. 1019-30.
30. Saver, J.L., et al., *Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke*. Int J Stroke, 2015. **10**(3): p. 439-48.
31. Saver, J.L., et al., *Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke*. N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2285-95.
32. Thomalla, G. and J. Fiehler, *Endovascular stroke treatment following recent positive clinical trials*. Der Nervenarzt, 2016. **87**(4): p. 433-448.
33. Furlan, A., et al., *Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. Jama, 1999. **282**(21): p. 2003-11.
34. Mohlenbruch, M., et al., *Mechanical thrombectomy compared to local-intraarterial thrombolysis in carotid T and middle cerebral artery occlusions: a single center experience*. Clin Neuroradiol, 2012. **22**(2): p. 141-7.
35. Palaniswami, M. and B. Yan, *Mechanical Thrombectomy Is Now the Gold Standard for Acute Ischemic Stroke: Implications for Routine Clinical Practice*. Interv Neurol, 2015. **4**(1-2): p. 18-29.

36. Jauch, E.C., et al., *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2013. **44**(3): p. 870-947.
37. Kidwell, C.S., et al., *Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage*. Jama, 2004. **292**(15): p. 1823-30.
38. von Kummer, R., et al., *Detectability of cerebral hemisphere ischaemic infarcts by CT within 6 h of stroke*. Neuroradiology, 1996. **38**(1): p. 31-3.
39. Fiebach, J.B., et al., *CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke*. Stroke, 2002. **33**(9): p. 2206-10.
40. Hacke, W., et al., *Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators*. Lancet, 1998. **352**(9136): p. 1245-51.
41. Thomalla, G., et al., *Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall*. Aktuelle Neurologie, 2009. **36**: p. 354-367.
42. Smith, W.S., et al., *Safety and feasibility of a CT protocol for acute stroke: combined CT, CT angiography, and CT perfusion imaging in 53 consecutive patients*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(4): p. 688-90.
43. Chalela, J.A., et al., *Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison*. Lancet, 2007. **369**(9558): p. 293-8.
44. Hacke, W., et al., *The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase*. Stroke, 2005. **36**(1): p. 66-73.
45. Thomalla, G., et al., *Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials*. Stroke, 2006. **37**(3): p. 852-8.
46. König, M., E. Klotz, and L. Heuser, *[Cerebral perfusion CT: theoretical aspects, methodical implementation and clinical experience in the diagnosis of ischemic cerebral infarction]*. Rofo, 2000. **172**(3): p. 210-8.
47. Koenig, M., et al., *Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke*. Radiology, 1998. **209**(1): p. 85-93.
48. Schaefer, P.W., et al., *First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(1): p. 20-5.
49. Konstas, A.A., M. Wintermark, and M.H. Lev, *CT perfusion imaging in acute stroke*. Neuroimaging Clin N Am, 2011. **21**(2): p. 215-38, ix.
50. Biesbroek, J.M., et al., *Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis*. Cerebrovasc Dis, 2013. **35**(6): p. 493-501.
51. Wintermark, M., et al., *Comparative overview of brain perfusion imaging techniques*. Stroke, 2005. **36**(9): p. e83-99.
52. Mayer, T.E., et al., *Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(8): p. 1441-9.

53. Wintermark, M., et al., *Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke*. Stroke, 2006. **37**(4): p. 979-85.
54. Bivard, A., et al., *Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra*. Radiology, 2013. **267**(2): p. 543-50.
55. McVerry, F., et al., *Derivation and Evaluation of Thresholds for Core and Tissue at Risk of Infarction Using CT Perfusion*. J Neuroimaging, 2014. **24**(6): p. 562-8.
56. Kudo, K., et al., *Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients*. Radiology, 2010. **254**(1): p. 200-9.
57. Wintermark, M., et al., *Acute Stroke Imaging Research Roadmap II*. Stroke, 2013. **44**(9): p. 2628-39.
58. Brenner, D.J. and E.J. Hall, *Computed tomography--an increasing source of radiation exposure*. N Engl J Med, 2007. **357**(22): p. 2277-84.
59. Wall, B., et al., *European Guidance on Estimating Population Doses from Medical X-Ray Procedures*, E. Commission, Editor. 2008.
60. Brix, G., et al., *Radiation protection issues in dynamic contrast-enhanced (perfusion) computed tomography*. Eur J Radiol, 2014.
61. Diekmann, S., et al., *Dose exposure of patients undergoing comprehensive stroke imaging by multidetector-row CT: comparison of 320-detector row and 64-detector row CT scanners*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(6): p. 1003-9.
62. Kalender, W.A., *Dose in x-ray computed tomography*. Phys Med Biol, 2014. **59**(3): p. R129-50.
63. Willeminck, M.J., et al., *Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: technical principles*. Eur Radiol, 2013. **23**(6): p. 1623-31.
64. Hünnerbein, R., *Radiologische Verfahren*, in *Duale Reihe Radiologie*, M. Reiser, F.P. Kuhn, and J. Debus, Editors. 2004, Thieme Verlag Stuttgart. p. 81 - 82.
65. Kalender, W.A., *Computertomographie: Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen*. 2000: Publicis-MCD-Verlag.
66. Buzug, T.M., *Computertomographie (CT)*, in *Medizintechnik*, R. Kramme, Editor. 2007, Springer Verlag Berlin Heidelberg. p. 257 - 258.
67. Stolzmann, P. and R. Götti, *Protokollparameter und Bildqualität*, in *Wie funktioniert CT?*, H. Alkadhi, et al., Editors. 2011, Springer Verlag Berlin Heidelberg. p. 26-27.
68. Beister, M., D. Kolditz, and W.A. Kalender, *Iterative reconstruction methods in X-ray CT*. Phys Med, 2012. **28**(2): p. 94-108.
69. Rapalino, O., et al., *Cranial CT with adaptive statistical iterative reconstruction: improved image quality with concomitant radiation dose reduction*. AJNR Am J Neuroradiol, 2012. **33**(4): p. 609-15.
70. Kilic, K., et al., *Lowering the dose in head CT using adaptive statistical iterative reconstruction*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(9): p. 1578-82.
71. Wu, T.H., et al., *How far can the radiation dose be lowered in head CT with iterative reconstruction? Analysis of imaging quality and diagnostic accuracy*. Eur Radiol, 2013. **23**(9): p. 2612-21.
72. Korn, A., et al., *Iterative reconstruction in head CT: image quality of routine and low-dose protocols in comparison with standard filtered back-projection*. AJNR Am J Neuroradiol, 2012. **33**(2): p. 218-24.
73. Noel, P.B., et al., *Initial performance characterization of a clinical noise-suppressing reconstruction algorithm for MDCT*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **197**(6): p. 1404-9.

74. Scibelli, A., *iDose4 iterative reconstruction technique*. 2011, Philips Healthcare.
75. Götti, R. and H. Alkadhi, *CT-Perfusion*, in *Wie funktioniert CT?*, H. Alkadhi, et al., Editors. 2011, Springer Verlag Berlin Heidelberg. p. 180.
76. Wiesmann, M., G. Bohner, and R. Klingebiel, *Zerebrale Perfusionsbildgebung mittels Mehrschichtspiral-CT*. *Klin Neuroradiol* 2004;14:92-107, 2004.
77. Klotz, E. and M. König, *Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke*. *Eur J Radiol*, 1999. **30**(3): p. 170-84.
78. Nabavi, D.G., et al., *CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience*. *Radiology*, 1999. **213**(1): p. 141-9.
79. Niesten, J.M., et al., *Radiation dose reduction in cerebral CT perfusion imaging using iterative reconstruction*. *Eur Radiol*, 2014. **24**(2): p. 484-93.
80. Lin, C.J., et al., *Can iterative reconstruction improve imaging quality for lower radiation CT perfusion? Initial experience*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013. **34**(8): p. 1516-21.
81. Murphy, A., et al., *Low dose CT perfusion in acute ischemic stroke*. *Neuroradiology*, 2014. **56**(12): p. 1055-62.
82. ASIST-Japan. *Perfusion Mismatch Analyzer (PMA)*. [Web site] [cited 2014 14.11.2014]; Available from: <http://asist.umin.jp/index-e.htm>.
83. Abels, B., et al., *Acute stroke: a comparison of different CT perfusion algorithms and validation of ischaemic lesions by follow-up imaging*. *Eur Radiol*, 2012. **22**(12): p. 2559-67.
84. Willemink, M.J., et al., *Iterative reconstruction techniques for computed tomography part 2: initial results in dose reduction and image quality*. *Eur Radiol*, 2013. **23**(6): p. 1632-42.
85. Kemmling, A., et al., *Multivariate dynamic prediction of ischemic infarction and tissue salvage as a function of time and degree of recanalization*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015. **35**(9): p. 1397-405.
86. Hanley, J.A. and B.J. McNeil, *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve*. *Radiology*, 1982. **143**(1): p. 29-36.
87. Campbell, B.C., et al., *Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core*. *Stroke*, 2011. **42**(12): p. 3435-40.
88. Flottmann, F., et al., *Iterative Reconstruction Improves Both Objective and Subjective Image Quality in Acute Stroke CTP*. *PLoS One*, 2016. **11**(3): p. e0150103.
89. Bivard, A., et al., *Perfusion computed tomography to assist decision making for stroke thrombolysis*. *Brain*, 2015.
90. Fahmi, F., et al., *Differences in CT perfusion summary maps for patients with acute ischemic stroke generated by 2 software packages*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012. **33**(11): p. 2074-80.
91. Kudo, K., et al., *Difference in tracer delay-induced effect among deconvolution algorithms in CT perfusion analysis: quantitative evaluation with digital phantoms*. *Radiology*, 2009. **251**(1): p. 241-9.
92. Austein, F., et al., *Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy*. *Stroke*, 2016. **47**(9): p. 2311-7.
93. Mikkelsen, I.K., et al., *Biased visualization of hypoperfused tissue by computed tomography due to short imaging duration: improved classification by image down-sampling and vascular models*. *Eur Radiol*, 2015. **25**(7): p. 2080-8.

94. Xie, Q., et al., *Whole-organ CT perfusion of the pancreas: impact of iterative reconstruction on image quality, perfusion parameters and radiation dose in 256-slice CT-preliminary findings*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e80468.
95. Tao, Y., et al., *Low dose dynamic CT myocardial perfusion imaging using a statistical iterative reconstruction method*. Med Phys, 2014. **41**(7): p. 071914.
96. Straka, M., G.W. Albers, and R. Bammer, *Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke*. J Magn Reson Imaging, 2010. **32**(5): p. 1024-37.
97. Nishizawa, M., et al., *Model-based iterative reconstruction for detection of subtle hypoattenuation in early cerebral infarction: a phantom study*. Jpn J Radiol, 2015. **33**(1): p. 26-32.
98. Buhk, J.H., et al., *Intraindividual evaluation of the influence of iterative reconstruction and filter kernel on subjective and objective image quality in computed tomography of the brain*. Rofo, 2013. **185**(8): p. 741-8.
99. Silva, A.C., et al., *Innovations in CT dose reduction strategy: application of the adaptive statistical iterative reconstruction algorithm*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(1): p. 191-9.
100. Bodelle, B., et al., *Iterative Reconstruction Leads to Increased Subjective and Objective Image Quality in Cranial CT in Patients With Stroke*. AJR Am J Roentgenol, 2015. **205**(3): p. 618-22.

10 Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Jens Fiehler, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, für die freundliche Überlassung der wissenschaftlichen Fragestellung, die kontinuierliche fachliche Begleitung und die wertvollen Anregungen während der gesamten Forschungsarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Fabian Flottmann für die hervorragende Betreuung bei dieser Dissertation. Die zeitintensive Auseinandersetzung mit all meinen Anliegen, die kompetente Unterstützung und das kritische Gegenlesen der Manuskripte haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. André Kemmling für die Einweisung und Unterstützung bei der Erhebung der Daten.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Till Illies und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jan-Hendrik Buhk, die mich besonders in der Frühphase der Dissertation betreut und bei der Einarbeitung in die Thematik geholfen haben.

Ich bedanke mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden für den Rückhalt, den sie mir stets gaben. Meiner Mutter Andrea Kabath und meinem Vater Meik Peter Kabath danke ich für die Ermöglichung meines Studiums und für die fortwährende Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg. Meinem Bruder danke ich für die brüderliche Freundschaft und den kritischen Rat, den er mir stets in allen Lebenslagen gab. Zuletzt bedanke ich mich bei Frau Silvana Urbanek für ihre beständige Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Arbeit.

11 Lebenslauf

Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

12 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:

13 Hinweise zur Veröffentlichung

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

- 1) Flottmann F., Kabath J., Illies T., Schneider T., Buhk J., Fiehler J. und Kemmling A. (2016).
„Iterative reconstruction improves both objective and subjective image quality in acute stroke CTP“.
PLoS One. [88]