

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik
der Universität Würzburg
Abteilung für Neuroradiologie

Leiter: Professor Dr. med. L. Solymosi

**Perfusions-Computertomographie und transkranielle Dopplersonographie
in der Evaluation von Vasospasmen nach
aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Alexandra Kirsten Weigand
aus Würzburg

Würzburg, Oktober 2005

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Bendszus
Korreferent: Prof. Dr. med. L. Solymosi
Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 09. Mai 2006

Die Promovendin ist Ärztin.

FÜR
MEINE ELTERN

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Subarachnoidalblutung	1
1.2. Klinik der Subarachnoidalblutung	1
1.3. Diagnostik der Subarachnoidalblutung	2
1.4. Therapeutische Möglichkeiten	3
1.5. Folgen von Subarachnoidalblutungen	3
1.5.1. Vasospasmen	4
1.5.1.1. Ätiologie und Pathogenese	4
1.5.1.2. Diagnostik	5
1.5.1.3. Therapie	6
2. Perfusions-CT: technische Grundlagen	7
2.1. CBF - zerebraler Blutfluss	7
2.2. CBV - zerebrales Blutvolumen	8
2.3. TTP - Time to Peak	8
2.4. Allgemeine technische Daten	8
3. Methodik	9
3.1. Studienprotokoll	9
3.2. Patientengut	11
3.3. statistische Auswertung	14
4. Ergebnisse	15
4.1. Kreuztabellen; Se, Sp, pV+	15
4.2. logistische Regression (Einschlussmethode)	17
4.3. logistische Regression (Vorwärtsselektion)	18
4.4. Chiquadrat-Test	19
5. Kasuistiken	20
6. Diskussion	28
7. Zusammenfassung	32
8. Literaturverzeichnis	33

1. Einleitung

Die Perfusions-Computertomographie (PCT) ist ein neues Verfahren zur Beurteilung der zerebralen Perfusion. Ziel der Arbeit ist es, das diagnostische Potential des PCT in der Detektion von Vasospasmen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB) im Vergleich mit der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) zu evaluieren. Darüber hinaus soll geklärt werden, ob es Parameter des PCT gibt, die einen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines späteren Hirninfarkts durch die Vasospasmen besitzen.

1.1. Subarachnoidalblutung

Subarachnoidalblutungen werden zu über 80 % durch ein rupturiertes intrakranielles Aneurysma verursacht. Am häufigsten sind diese Aneurysmen in der vorderen Zirkulation (A. communicans anterior, A. cerebri anterior, A. cerebri media) lokalisiert, während in der hinteren Zirkulation 5-15 % der Aneurysmen vorkommen. Multiple Aneurysmen treten bei 14-33 % der Patienten auf. Nicht-aneurysmatische Subarachnoidalblutungen mit einer anderen Ursache sind selten. Ursächlich hierfür können eine vaskuläre Malformation, ein oberflächlicher Tumor oder eine entzündliche Gefäßkrankheit sein. In circa 15 % wird keine Ursache gefunden. Diese Blutungen sind in den meisten Fällen perimesenzephal lokalisiert und kommen im höheren Lebensalter bevorzugt bei Hypertonikern vor (Barth 2000, Rinne et al. 1994).

Die Inzidenz der SAB beträgt ca. 6-8/100.000 Einwohner pro Jahr. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr. Frauen sind häufiger betroffen. Risikofaktoren für eine Aneurysmablutung stellen vor allem arterielle Hypertonie und Nikotinabusus dar (Poeck, Hacke 2001).

1.2. Klinik der Subarachnoidalblutung

Typische klinische Zeichen der SAB sind plötzlich auftretende, massive Kopfschmerzen („Vernichtungskopfschmerz“), die häufig mit Erbrechen, Schwindel und in einigen Fällen mit Bewusstlosigkeit sowie fokalen neurologischen Ausfallsymptomen einhergehen können (Poeck, Hacke 2001; Van Gijin, Rinkel 2001). Der klinische Schweregrad einer SAB wird nach der Hunt & Hess-Skala angegeben.

Gradeinteilung der SAB (nach Hunt & Hess)	
Grad I	Asymptomatisch oder nur leichte Kopfschmerzen, geringer Meningismus
Grad II	Schwere Kopfschmerzen, Meningismus, außer evtl. Hirnnervenpareesen keine neurologischen Ausfälle
Grad III	Somnolenz, hirnorganisches Psychosyndrom, leichte neurologische Ausfälle
Grad IV	Stupor oder Sopor, Hemiparese/ Hemiplegie, vegetative Dysregulation (Herzrhythmusstörungen, Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation und Atemrhythmus)
Grad V	Koma, keine Reaktion auf Schmerzreize

Tab.1.1: Gradeinteilung der SAB nach Hunt&Hess (1968)

1.3. Diagnostik der Subarachnoidalblutung

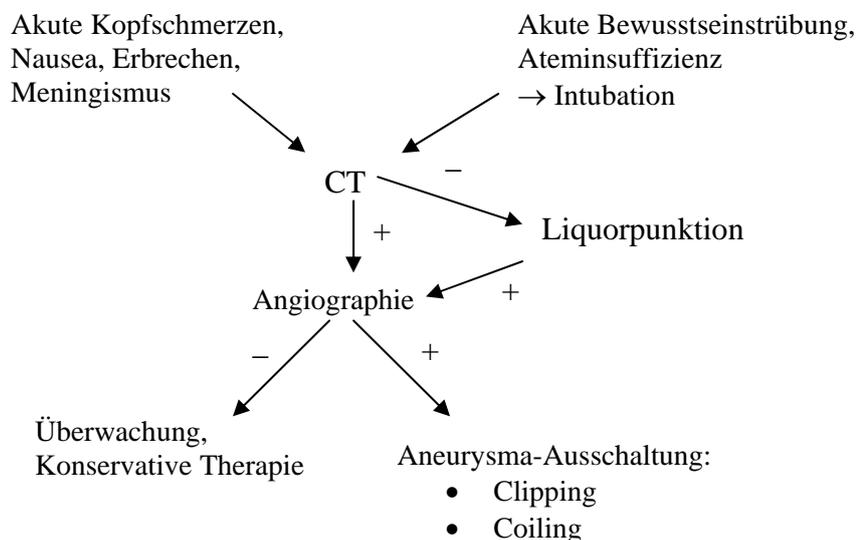
Zur Diagnostik einer SAB wird die Computertomographie (CT) eingesetzt, wobei Lokalisation und Menge der Blutung im CT anhand der Fisher-Skala eingeteilt werden:

Dichte der SAB im CT (Fisher-Skala)	
Grad 1	Kein Blut sichtbar
Grad 2	Diffuse oder vertikale Schichten < 1 mm Dicke
Grad 3	Lokalisierte Clot und/ oder vertikale Schicht ≥ 1 mm
Grad 4	Intrazerebraler oder intraventrikulärer Clot mit diffuser oder keiner SAB

Tab.1.2: Dichteinteilung der SAB mittels der Fisher-Skala (1980)

Bei nicht eindeutiger SAB im CT wird eine Liquorpunktion durchgeführt. Ist die SAB gesichert, erfolgt eine intraarterielle Angiographie der hirnversorgenden Gefäße zur Lokalisation der Blutungsquelle.

In dem nachfolgenden Flußdiagramm wird das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine aneurysmatische SAB schematisch dargestellt (Barth 2000):



1.4. Therapeutische Möglichkeiten

Die therapeutischen Möglichkeiten richten sich wesentlich nach der Form (sackförmig, fusiform, sakkulär), der Größe (klein, groß, riesig) und der Lage des Aneurysmas. Therapeutisch stehen chirurgische und interventionelle Behandlungsmethoden zur Verfügung. Das *Aneurysmaclipping* ist eine mikrochirurgische Therapieoption, wobei das Aneurysma mittels eines Clips am Hals aus dem Blutkreislauf ausgeschaltet wird. Das *Aneurysmacoiling* hat sich in den letzten Jahren als eine alternative Behandlungsmethode entwickelt. Hierbei werden Platinspiralen mit einem Mikrokatheter in das Aneurysma platziert welches hierdurch ausgefüllt wird. In der ISAT (*international subarachnoid aneurysm trail*) Studie wurden die beiden Therapiemöglichkeiten *Coiling* und *Clipping* bei 2143 Patienten mit einem rupturiertem Aneurysma verglichen. Patienten mit gecoilten Aneurysmen zeigten nach einem Jahr einen verbesserten klinischen Outcome sowie eine geringere Mortalität als Patienten mit geclippten Aneurysmen. Im Vergleich mit der chirurgischen Therapie bestand für die interventionelle Behandlung eine absolute Risikoreduktion von 6-8 % (Molyneux et al. 2002).

1.5. Folgen von Subarachnoidalblutungen

Aneurysmatische Subarachnoidalblutungen gehen mit einer 30-Tages-Mortalität von 46 % einher, wobei 15-20 % der Patienten bereits vor Erreichen des Krankenhauses versterben (Broderick et al. 1994). Dies ist zum einen durch die primäre Blutung oder eine frühe Rezidivblutung bedingt. Zum anderen können weitere Komplikationen wie symptomatische Vasospasmen, Hydrozephalus, Sepsis oder Elektrolytstörungen auftreten (Broderick et al. 1994; Poeck, Hacke 2001).

Im Folgenden werden diese Komplikationen näher dargestellt.

10-15 % der Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung sterben an der initialen *Blutung* bevor sie ins Krankenhaus gelangen.

In 20-40 % der Fälle tritt zusätzlich zu der Subarachnoidalblutung eine intrazerebrale Blutung auf, in 15-35 % eine intraventrikuläre Blutung und in 2-5 % eine subdurale Blutung (Broderick et al. 1993).

Eine *Rezidivblutung* tritt bei 8-12 % der Patienten auf. Das Risiko ist mit 15-20 % in den ersten 2 Wochen nach einer SAB am größten. Im Langzeitverlauf liegt das Risiko für eine Rezidivblutung bei 2 % pro Jahr auf.

Ein malresorptiver *Hydrozephalus* besteht in 15 % der Fälle. Von diesen werden ca. 40 % klinisch relevant. Dieser kann durch eine externe Ventrikeldrainage (EVD) in der Akutphase oder durch einen Shunt entlastet werden (Jane et al. 1985; Poeck, Hacke 2001).

Die häufigste *Elektrolytstörung* nach einer SAB ist eine Hyponatriämie, die wahrscheinlich durch eine inadäquate ADH-Ausschüttung und einen renalen Salzverlust bedingt ist (Poeck, Hacke 2001).

1.5.1. Vasospasmen

Vasospasmen treten am häufigsten ab dem 3. oder 4. Tag nach der Blutung auf und dauern selten länger als 10 Tage (Harders, Gilsbach 1987). Vasospasmen kommen bei ca. 70 % aller Patienten nach einer SAB vor. Von diesen entwickeln 36 % klinische Symptome oder einen Infarkt (Biller et. al 1988).

Die Schwere der Vasospasmen korreliert sowohl mit dem Hunt & Hess-Grad als auch mit der Blutmenge im CT (Fisher et al. 1980).

1.5.1.1. Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und *Pathogenese* von Vasospasmen sind noch nicht vollständig geklärt. Verschiedene Einflussfaktoren, insbesondere das im Subarachnoidalraum befindliche Blut und seine Abbauprodukte (Oxyhemoglobin, Eisen, freie Radikale), sollen eine wichtige Rolle für die Konstriktion der Arterien darstellen (Poeck, Hacke 2001).

Zudem sollen vasoaktive Substanzen wie Serotonin, Angiotensin, Endothelin-1, Prostaglandine und Katecholamine in den Subarachnoidalraum freigesetzt werden. Eine abnorme Erregbarkeit der zerebralen Blutgefäße auf Katecholamine sowie eine erhöhte Menge an zirkulierenden Katecholaminen, bedingt durch eine hypothalamische Dysfunktion, konnten gezeigt werden (Heros et al. 1983).

Außerdem ist nach einer Subarachnoidalblutung die Stickstoffmonoxid (NO) induzierte Vasodilatation via cGMP (cyclic guanosine monophosphate) eingeschränkt. In Endothelzellen wird NO durch eine Aktivierung der NO-Synthase freigesetzt, das

anschließend in Gefäßmuskelzellen die zytoplasmatische Guanylylcyclase aktiviert, die GTP in cGMP umwandelt und als second messenger eine Gefäßdilataion auslöst (Heros et al. 1983). Zudem wurde bei SAB eine gesteigerte Aktivität der Proteinkinase C (PKC) nachgewiesen, wodurch eine PKC-abhängige, Calcium-unabhängige Gefäßmuskelkontraktion ausgelöst wird (Sobey et al. 1998).

Auch morphologische Veränderungen konnten experimentell nach einer SAB in den betroffenen Gefäßen beobachtet werden. In der tunica adventitia bestand eine Ansammlung von Entzündungszellen (Lymphozyten, Plasmazellen, Mastzellen). In der tunica media kam es zu einer Nekrose von Muskelzellen. In der tunica intima war ein endotheliales Ödem und eine erhöhte Durchlässigkeit der tight junctions zu beobachten, was schließlich zu einer Lumenverengung des Gefäßes führte (Sasaki et al. 1985; Heros et al. 1983; van Gijin, Rinkel 2001).

Das Auftreten von Vasospasmen kann die Hirnperfusion beeinträchtigen. Eine protrahiert auftretende neurologische Verschlechterung (delayed ischemic neurologic deficit, DIND) bzw. zerebrale Infarkte können hieraus resultieren.

1.5.1.2. Diagnostik

Für eine wirksame Behandlung der protrahiert auftretenden neurologischen Verschlechterung bzw. zerebralen Ischämien ist eine frühzeitige Diagnose der Vasospasmen entscheidend.

Der Goldstandard zur Erkennung von Vasospasmen ist die *intraarterielle Angiographie*. Diese stellt das Gefäßlumen direkt dar, ist jedoch aufgrund der möglichen Risiken (Kontrastmittelallergie, klinisch manifestes Schlaganfallrisiko 0,1-1 %, klinisch stummes Infarktrisiko bis zu 23 %) nur begrenzt einsetzbar (Bendszus et al. 1999).

Eine nicht-invasive diagnostische Möglichkeit stellt die *transkranielle Dopplersonographie* dar. Diese misst den Blutfluss in den basalen Hirngefäßen und beruht auf dem Dopplereffekt. Ein piezoelektrischer Kristall sendet kontinuierliche Ultraschallwellen von konstanter Frequenz aus. Falls die Schallwellen auf einen Schallreflektor (z.B. fließende Erythrozyten) treffen, wird ein Teil der Wellen mit geänderter Frequenz reflektiert. Die Interferenz der Frequenzen des einfallenden und des reflektierten Strahls (Dopplershift) erlaubt die Berechnung bzw. visuelle/ akustische

Darstellung von Geschwindigkeit und Richtung des bewegten Objekts. Somit können pathologische Strömungsgeschwindigkeiten und -richtungen (Vasospasmen/ Spasmusentwicklung, Gefäßverschlüsse, Kollateralverhältnisse, postischämische Hyperperfusion) erfasst werden (Aaslid et al. 1984; Poeck, Hacke 2001).

Die Untersuchung ist nicht invasiv und kann einfach und mit beliebiger Häufigkeit am Bett des Patienten durchgeführt werden. Die Aussagekraft der Untersuchung hängt jedoch stark von dem jeweiligen Untersucher sowie vom Vorhandensein eines kranialen Schallfensters ab und beschränkt sich auf die Beurteilung des Flusses der großen basalen Hirngefäße (Aaslid et al. 1984; Grosset et al. 1993; Ratsep, Asser 2001).

Das *Perfusions-CT* misst über An- und Abflutung eines Kontrastmittelbolus den zerebralen Blutfluss und das zerebrale Blutvolumen. Bisher wurde das Verfahren überwiegend zur Schlaganfalldiagnostik angewendet (König, Klotz et al. 2000; König, Banach-Planhamp et al. 2000; König 2001). Im weiteren Verlauf der Arbeit wird noch näher auf die technischen Grundlagen des PCT eingegangen.

1.5.1.3. Therapie

Im Folgenden sollen kurz die therapeutischen Optionen bei Vasospasmen beschrieben werden. Zur Verbesserung des zerebralen Perfusionsdrucks bei Vasospasmen ist die sogenannte „Triple-H-Therapie“ (Hyperperfusion, Hypervolämie, Hämodilution) eine Therapie der ersten Wahl. Bei Patienten mit unvollständig oder nicht versorgten Aneurysmen ist diese Therapie allerdings nur bedingt anwendbar, um eine erneute Blutung zu vermeiden (Kassell et al. 1982; Lennihan et al. 2000; Mori et al. 1995; Origiano et al. 1990; Shimoda et al. 1993).

Triple-H-Therapie	Klinische Maßnahmen
Hypertension	Blutdruck-systolisch: 160-180 mmHg (adrenerge Substanzen: Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin)
Hypervolämie	Bis zu 10 Liter Flüssigkeit pro Tag
Hämodilution	Hämatokrit-Zielwert ca. 30

Tab.1.3: Triple-H-Therapie (Origiano et al. 1990)

Alternativ können *Calcium-Antagonisten* (z.B. Nimodipin) intravenös oder oral gegeben werden. Calcium-Antagonisten blockieren den durch vasoaktive Substanzen bedingten

Einstrom von Calcium in die Muskelzellen und sollen somit zu einer Gefäßerweiterung führen. Der therapeutische Effekt von Magnesium wird in aktuellen Studien geprüft.

Bei schweren Verlaufsformen mit drohender Infarzierung können auch invasive Therapieformen, wie die perkutane Angioplastie („Ballondilatation“) (Elliott et al. 1998; Eskridge, Song 1997), intraarterielle Papaverin- oder Nimodipininfusion angewendet werden.

Bei raumfordernden Infarkten kann eine Kraniotomie zur intrakraniellen Druckentlastung durchgeführt werden. So kann sekundär die Blutversorgung im Randbereich des Infarkts verbessert werden (Bendszus et al. 2003).

2. Technische Grundlagen

Das PCT erfasst Dichteänderungen im Hirngewebe nach bolusförmiger Kontrastmittelinjektion. Diese werden durch verschiedene Algorithmen in Parameterbildern der Hirnperfusion umgerechnet. Folgende Parameter werden dabei ermittelt: zerebraler Blutfluss (CBF), zerebrales Blutvolumen (CBV), Zeitspanne bis zum lokalen Bolusmaximum („time to peak“ (TTP)).

Im Folgenden sollen Berechnung und Bedeutung dieser drei Parameter CBF, CBV und TTP näher erläutert werden (König 2001; König et al. 2000).

2.1. CBF (zerebraler Blutfluss)

Zur Erfassung des zerebralen Blutflusses dient das Maximum Slope Modell. Diesem liegt die Annahme zugrunde, dass bis zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Eintreffen des Bolus im Gewebe kein Kontrastmittel das Kompartiment auf venösem Weg verlassen hat. Die Anstiegszeit der arteriellen Boluskurve ist somit kürzer als die minimale arteriovenöse Transitzeit des Kontrastmittels.

Zur Bestimmung des CBF wird folgende Gleichung angewendet:

$$CBF = \frac{\max \frac{dc(t)}{d(t)}}{\max v(t)}$$

CBF ist der Quotient aus der maximalen Steigung der Gewebekurve ($dc(t)/d(t)$) und dem maximalen arteriellen Enhancement. Zur Vermeidung von Partialvolumeneffekten

wird anstelle des maximalen arteriellen Enhancement der maximale Dichteanstieg im sinus sagittalis superior ($v(t)$) betrachtet.

2.2. CBV (zerebrales Blutvolumen)

CBV wird als fraktionales CBV (%) angegeben, das als das vaskuläre Partialvolumen innerhalb eines Gewebevoxels definiert ist.

Die Berechnung von CBV erfolgt mittels folgender Formel:

$$CBV = \frac{\int_0^{\infty} c(t) dt}{\int_0^{\infty} v(t) dt}$$

CBV ergibt sich aus dem Verhältnis der Flächen der Zeit-Dichte-Kurve im Gewebe ($c(t)$) und der Zeit-Dichte-Kurve im sinus sagittalis superior ($v(t)$), der als Referenzgefäß gewählt wird.

Anstatt der Verwendung der Integrale ist es auch möglich, anhand des Quotienten aus dem maximalen Enhancement im Gewebe und im sinus sagittalis superior eine erste Näherung von CBV zu erlangen:

$$CBV = \frac{\max c(t)}{\max v(t)}$$

2.3. TTP (Time to Peak)

Time to Peak beschreibt die Zeitdifferenz zwischen dem frühesten Zeitpunkt des arteriellen Dichteanstiegs und dem Moment des lokalen Bolusgipfels. TTP ist somit ein direktes Maß für die relative Flussverzögerung in Arealen reduzierter Perfusion.

2.4. Allgemeine technische Daten

Eine PCT-Untersuchung ist prinzipiell an jedem Spiralcomputertomographen durchzuführen. Ohne Tischvorschub und bei permanenter Röhrendrehung werden bei starkem Kontrastmittelbolus (Flow 8 ml/s) 40 sequentielle Subsekundenscans auf zwei Schichten (Dicke: 10 mm) in Höhe der Stammganglien generiert. In unserem Protokoll beträgt die Kontrastmittelmenge 50 ml (Imeron 400, Bracco, Konstanz), gefolgt von 40 ml Kochsalz. Die Untersuchungszeit liegt unter 2 Minuten.

Die Auswertung erfolgt mittels einer kommerziellen Software (Siemens, Erlangen), welche automatisiert die Parameter zerebraler Blutfluss (CBF), zerebrales Blutvolumen (CBV) und Zeit bis zum lokalen Bolusmaximum („time to peak“ TTP) berechnet. Zusätzlich können die Schichten des Basisdatensatzes zur Auswertung herangezogen werden.

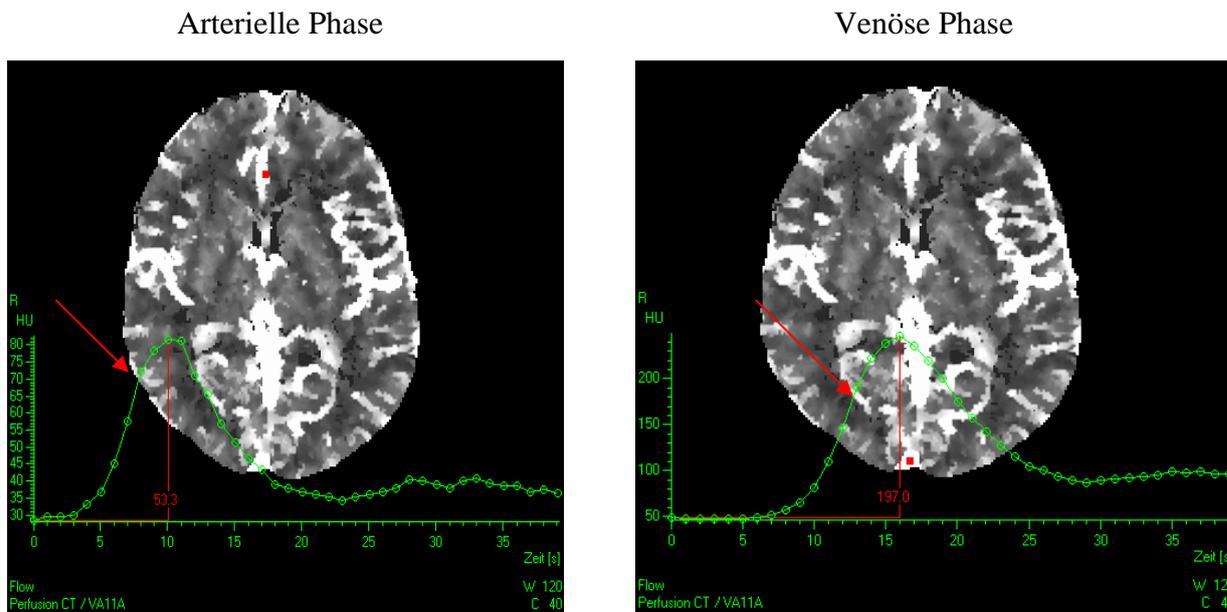


Abb.2. 1: Zeit-Dichte-Kurve in der arteriellen (links) und in der venösen (rechts) Phase

3.1. Methodik

3.1. Studienprotokoll

Initial wurden bei jedem Patienten ein CCT sowie eine Angiographie zum Nachweis der Blutung bzw. der Lokalisation des Aneurysmas durchgeführt.

Klinisch neurologische Untersuchungen sowie transkraniale Dopplersonographie wurden täglich durchgeführt und auf einem gesonderten Auswertezettel dokumentiert. Vasospasmen wurden definiert als Flussbeschleunigungen von über 120 cm/s in der MCA; über 120 cm/s in der ACA; über 80 cm/s in der PCA und über 60 cm/s in der Arteria basilaris (Suarez et al. 2002; Sloan et al. 1989; Wozniak et al. 1996).

Die nachfolgende Graphik veranschaulicht den Zeitablauf der Untersuchungen:

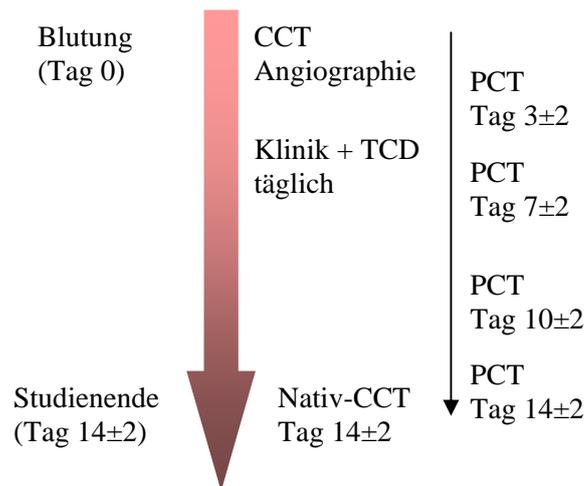


Abb. 3.1: Zeitablauf der Untersuchungen gemäß des Studienprotokolls

PCT-Untersuchungen wurden jeweils am 3±2/7±2/10±2/14±2 Tag nach der Blutung erhoben. Für die Beurteilung der Perfusionsverhältnisse wurden 3 Parameterbilder erstellt:

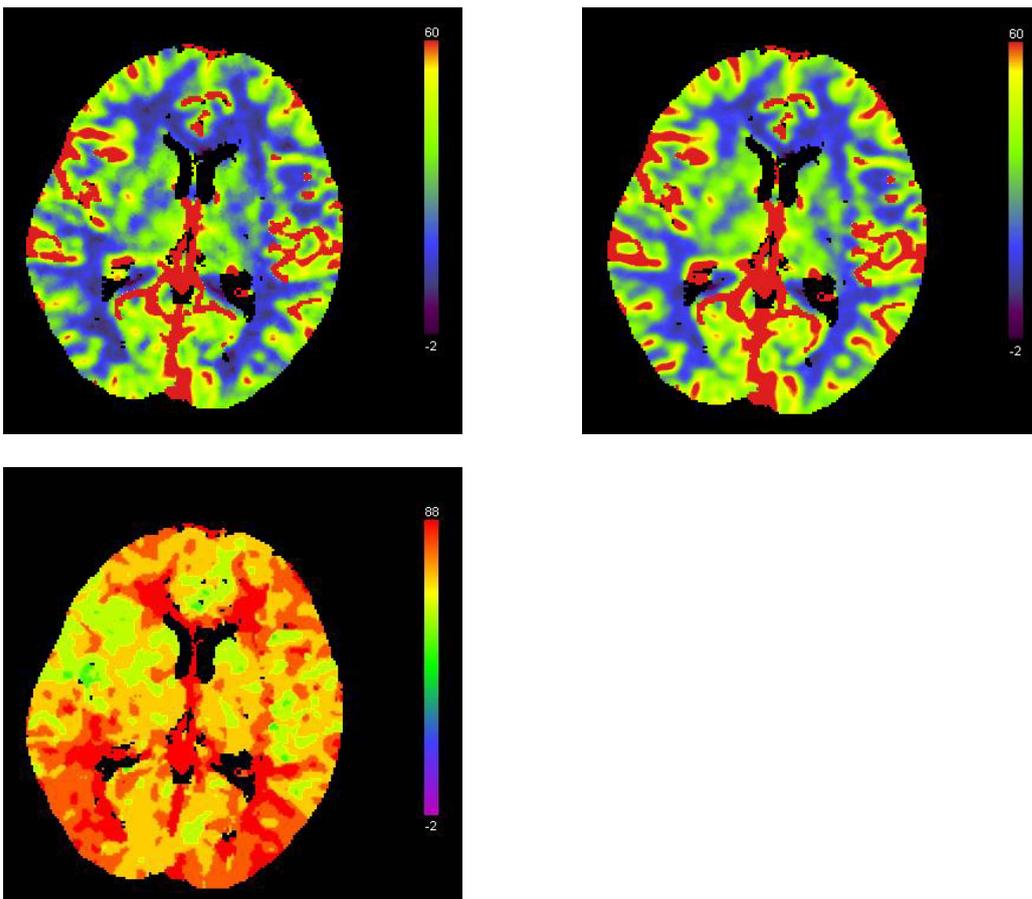


Abb. 3.2.: links oben - zerebraler Blutfluss (CBF), rechts oben - zerebrales Blutvolumen (CBV), links unten - "Time to peak" (TTP)

Die Auswertung der Bilder wurde von zwei Neuroradiologen unabhängig und geblendet für den Patienten und den Zeitpunkt der Untersuchung durchgeführt. Es wurden drei Parameterbilder (CBF, CBV, TTP) für die Hauptstromgebiete (R/L-ACA, R/L-MCA, R/L-PCA) analysiert und Auffälligkeiten eines Stromgebiets jeweils im Seitenvergleich zum kontralateralen Stromgebiet definiert.

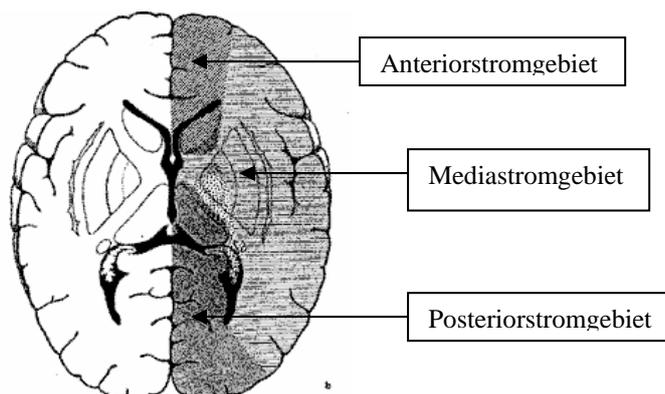


Abb. 3.3: Darstellung der Stromgebiete für die farbkodierte visuelle Auswertung

3.2. Patientengut

Die prospektive Studie umfasst insgesamt 50 Patienten (23-82 Jahre) mit aneurysmatischer SAB (Hunt & Hess I-IV). Ein entsprechender Antrag zur Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen wurde von der Ethikkommission genehmigt. Kontraindikationen stellten Schwangerschaft, Hyperthyreose, eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin $> 1,1$ mg/dl) und Kontrastmittelallergie dar.

11 Patienten mussten aus den folgenden Gründen aus der Auswertung ausgeschlossen werden: 5 Patienten starben vor der 3. PCT-Untersuchung, bei 4 Patienten konnten aus klinischen Gründen nur 2 PCT-Untersuchungen durchgeführt werden, bei einem Patienten waren die Bilder durch Bewegungsartefakte gestört und somit nicht auswertbar und ein Patient hatte eine Kontrastmittelallergie.

Somit wurden 39 Patienten (34-82 Jahre, 12 männlich) eingeschlossen. 3 dieser Patienten (2 Frauen/ 1 Mann) verstarben während des Klinikaufenthaltes.

In Tabelle 3.1 ist die Aneurysmalokalisation ihrer Häufigkeit nach aufgeschlüsselt. 6 Patienten wiesen multiple Aneurysmen auf.

Aneurysmalokalisation	Σ	%
ACoA	15	26,79
ACoP	5	8,93
R-ACA	0	0
L-ACA	1	1,79
R-MCA	9	16,07
L-MCA	6	10,71
R-ICA	8	14,29
L-ICA	2	3,57
AICA	1	1,79
PICA	4	7,14
A. basilaris	1	1,79
R-A. pericallosa	1	1,79
L-A. pericallosa	2	3,57
A. ophthalmica	1	1,79
	56	100

Tab. 3.1: Aneurysmalokalisation des Patientenkollektives; ACoA anterior communicating artery; ACoP posterior communicating artery; MCA middle cerebral artery; ICA internal carotid artery; AICA anterior inferior cerebelli artery; PICA posterior inferior cerebelli artery; R right; L left

In die Studie wurden Patienten mit SAB Hunt & Hess-Grad I bis IV eingeschlossen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Therapieformen (Clipping, Coiling, konservative Therapie) bezogen auf den jeweiligen Hunt & Hess-Grad.

Hunt & Hess	Clipping	Coiling	Konservativ	Σ	%
I	4	6		10	25,64
II	7	5		12	28,21
III	4	9		13	33,33
IV	2	1	1	4	10,26
Σ	17	21	1	39	100
%	43,59	53,85	2,56	100	

Tab.3.2: Hunt & Hess-Grad und Therapie des Patientenkollektives

In Tabelle 3.3 sind die klinischen Daten und Untersuchungszeitpunkte der in die Studie eingeschlossenen Patienten aufgelistet.

Patient	Alter/ Geschlecht	Aneurysma- lokalisierung	H & H	Therapie	P-CT
1	56/M	ACoA	IV	Clipping	3d,5d,7d,10d,14d
2	76/W	ACoA	II	Coiling	3d,4d,5d
3	34/W	R-ICA	III	Clipping	2d,6d,11d
4	42/M	AcoA	III	Coiling	3d,6d,10d
5	50/W	MCA bds, Pericallosa	III	Clipping	2d,5d,13d,18d
6	50/W	R-ICA, AICA, PICA, L-MCA L-A.ophtal.	I	Coiling	3d,7d,11d,14d
7	47/M	AcoA	III	Clipping	3d,7d,14d
8	41/M	A. basilaris	III	Coiling	2d,9d,12d
9	60/W	R-ICA	II	Clipping	2d,5d,11d,17d
10	72/W	AcoA	II	Coiling	3d,8d,9d,13d
11	47/W	AcoA	III	Coiling	4d,7d, 8d
12	46/W	R-ICA	I	Coiling	3d,8d,14d
13	52/W	R-pericallosa AcoP	III	Coiling	2d,3d,5d,9d
14	49/W	AcoA	I	Coiling	3d,5d,9d,13d
15	50/M	MCA bds.	III	Coiling	2d,6d,9d,12d
16	44/W	PICA	I	Coiling	3d,6d,10d,12d
17	40/W	MCA bds., AcoA, L-ACA	III	Clipping	3d,7d,10d,15d,19d
18	38/W	R-MCA	III	Coiling	3d,5d,8d,12d,15d
19	35/W	L-ICA	III	Coiling	3d,5d,10d,15d
20	58/W	PICA bds, R-MCA	II	Coiling	3d,6d, 10d,14d
21	62/W	R-MCA	II	Clipping	2d,7d,10d,14d
22	82/W	AcoP, R-ICA	IV	Konserv.	4d,8d,12d,14d
23	56/W	R-MCA	II	Clipping	4d,8d,17d
24	52/M	L-ICA	IV	Clipping	2d,4d,7d,10d,14d
25	43/M	AcoA	I	Clipping	7d,9d,12d,15d,18d
26	35/M	ACoA	II	Clipping	4d, 6d, 10d, 13d
27	42/M	AcoA	III	Coiling	2d,5d,11d,15d
28	41/M	ACoA	III	Coiling	4d,7d,10d
29	48/W	AcoA	I	Clipping	3d,7d,10d,14d
30	38/W	ACoP	II	Clipping	2d, 8d, 10d (2x)
31	50/W	L-MCA	II	Clipping	4d,8d,11d,15d
32	61/M	AcoA	III	Clipping	2d,7d,14d
33	47/W	AcoP, ICA	III	Coiling	2d,5d,9d,11d,18d
34	57/M	MCA	I	Clipping	5d, 8d, 12d
35	51/W	MCAbds	III	Coil./Clip.	3d,7d,9d,13d
36	38/W	AcoA	I	Coiling	3d,6d, 8d
37	69/W	AcoP	I	Coiling	3d,9d,14d
38	58/W	AcoA	IV	Coiling	2d,3d,8d,11d,14
39	49/W	L-MCA	II	Clipping	2d,8d,14d

Tab.3.3: Klinische Daten der Patienten mit Subarachnoidalblutung

3.3. Statistische Auswertung

Ziel der Auswertung war es, den prädiktiven Wert der PCT und TCD-Untersuchung in Bezug auf Vasospasmen bzw. durch Vasospasmen verursachte Infarkte zu ermitteln. Der Goldstandard hierfür ist die intraarterielle Angiographie, die jedoch auf Grund der Invasivität und der möglichen Komplikationen nicht regelmäßig durchgeführt wurde. Anstelle dessen wurde als klinisch relevante Zielgröße das Eintreten eines Infarktes bzw. klinischer Symptomatik gewählt.

Die Auswertung bezieht sich auf die Gruppe der Patienten, die im Verlauf einen Infarkt bzw. klinische Symptome entwickelten. Die Subgruppen der asymptomatischen Patienten (n = 9) und der Patienten mit ausschließlich Therapie bedingten Infarkten (n = 7) wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 23 Patienten (Infarkt Gruppe + klinisch symptomatische Gruppe) in die Analyse einbezogen und bei jedem Patient jeweils 6 Stromgebiete (ACA re/li, MCA re/li, PCA re/li) analysiert. In diesen 6 Stromgebieten wurden jeweils in der TCD und PCT (TTP, CBF, CBV) die Befunde pathologisch (= 1) bzw. unauffällig (= 0) bis zum Eintritt des Ereignisses (Infarkt/ klinische Symptome) gewertet.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Stromgebiete der 23 betrachteten Patienten dem klinischen Verlauf entsprechend aufgelistet.

Stromgebiete	Anzahl
Asymptomatisch	84
Therapie bdg. Infarkte	10
Klinische Symptomatik	11
Infarkt	33
Σ	138

Tab.3.4: Darstellung der Stromgebiete (klin. Verlauf)

10 Stromgebiete wurden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen, da Infarkte in diesen Stromgebieten bereits vor der ersten PCT-Untersuchung bestanden (Therapie bedingte Infarkte) und somit kein prädiktiver Wert des PCT getestet werden konnte. Es lagen demnach 128 Stromgebiete vor.

Die statistische Auswertung beruht auf verschiedenen Testverfahren: den Kreuztabellen mit der Berechnung der Sensitivität (Se), der Spezifität (Sp) und des prädiktiven Werts

des positiven Tests (pV+), der logistischen Regression mit der Einschlussmethode bzw. Vorwärtsselektionsmethode und dem Chiquadrattest.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS erstellt und bezog sich auf die Gruppen der Infarkt-Patienten und der klinisch symptomatischen Patienten.

4. Ergebnisse

4.1. Kreuztabellen; Sensitivität, Spezifität, prädiktiver Wert des positiven Tests

Im Folgenden sind die Kreuztabellen der einzelnen Parameter dargestellt, die zur Berechnung der Sensitivität (Se), der Spezifität (Sp) und des prädiktiven Wertes des positiven Testes (pV+) dienen.

		Infarkt		
		0	1	Gesamt
TCD	0	52	23	75
	1	32	21	53
	Gesamt	84	44	128

Tab.4.1: Kreuztabelle TCD/ Infarkt

Die Kreuztabelle für die Dopplersonographie zeigt, dass von insgesamt 128 Fällen 21 als richtig positiv und 52 Fälle als richtig negativ erkannt wurden. Bei 23 Fällen wurde ein gesundes Ergebnis angezeigt, es lagen jedoch ein Infarkt bzw. klinische Symptome vor (falsch negativ). 32 Fälle waren falsch positiv.

		Infarkt		
		0	1	Gesamt
TTP	0	60	17	77
	1	24	27	51
	Gesamt	84	44	128

Tab.4.2: Kreuztabelle TTP/ Infarkt

		Infarkt		
		0	1	Gesamt
CBF	0	73	32	105
	1	11	12	23
	Gesamt	84	44	128

Tab.4.3: Kreuztabelle CBF/ Infarkt

		Infarkt		
		0	1	Gesamt
CBV	0	82	35	117
	1	2	9	11
	Gesamt	84	44	128

Tab.4.4: Kreuztabelle CBV/ Infarkt

		Infarkt		Gesamt
		0	1	
PCT	0	60	17	77
	1	24	27	51
	Gesamt	84	44	128

Tab.4.5: Kreuztabelle PCT / Infarkt

		Infarkt		Gesamt
		0	1	
PCT + TCD	0	40	12	52
	1	44	32	76
	Gesamt	84	44	128

Tab.4.6: Kreuztabelle PCT+TCD/ Infarkt

Die Kreuztabellen des PCT zeigen, dass der Parameter TTP in 60 Fällen ein richtig negatives Ergebnis anzeigte, der Parameter CBF in 73 Fällen (richtig negativ) und der Parameter CBV in 82 Fällen (richtig negativ).

Bei Berücksichtigung aller drei Parameter des PCT, wurden 60 Fälle richtig negativ, 27 Fälle richtig positiv, 24 Fälle jedoch falsch positiv und 17 Fälle falsch negativ.

Betrachtet man zusätzlich zum PCT noch die TCD, waren 32 Fälle richtig positiv, es fand sich jedoch bei 44 Fällen ein falsch positives Ergebnis.

Die Sensitivität beschreibt den Anteil der positiven Testresultate an der Gesamtzahl der Kranken. Die Spezifität zeigt den Anteil der Testnegativen unter den Gesunden. Der prädiktive Wert des positiven Tests ist der Anteil der Kranken an den Testpositiven (Zöfel 1992).

$$Se = \text{richtig (+)} / (\text{richtig (+)} + \text{falsch (-)})$$

$$Sp = \text{richtig (-)} / (\text{richtig (-)} + \text{falsch (+)})$$

$$pV+ = \text{richtig (+)} / (\text{richtig (+)} + \text{falsch (+)})$$

Somit ergaben sich für beide Untersuchungsmethoden folgende Werte:

Variablen	Se	Sp	pV+
TCD	0,47727273	0,61904762	0,39622642
PCT TTP	0,61363636	0,71428571	0,52941176
PCT CBF	0,27272727	0,86904762	0,52173913
PCT CBV	0,20454545	0,97619048	0,81818182
PCT gesamt	0,61363636	0,71428571	0,52941176
P-CT+Doppler	0,72727273	0,47619048	0,42105263

Tab. 4.7: Se, Sp, pV+

Die Dopplersonographie zeigt eine Sensitivität von 0,48, eine Spezifität von 0,62 und einen prädiktiven Wert des positiven Tests von 0,39.

Das PCT, bei dem Veränderungen in allen drei PCT-Parametern (TTP, CBF, CBV) betrachtet wurden, weist eine Sensitivität von 0,61, eine Spezifität von 0,71 und einen prädiktiven Wert des positiven Tests von 0,53 auf. Werden TCD und das PCT zusammen betrachtet, gewinnt man in der Sensitivität, verliert jedoch an Spezifität und dem pV+.

Bei der Betrachtung der PCT-Parameter alleine erhält man folgende Werte:

TTP hat eine Sensitivität von 0,61, eine Spezifität von 0,71 und einen prädiktiven Wert des positiven Tests von 0,53. CBF hat eine geringe Sensitivität und einen geringen pV+, zeigt jedoch eine hohe Spezifität von 0,87.

CBV hat ebenfalls eine geringe Sensitivität von 0,20, während die Spezifität mit 0,98 und der prädiktive Wert des positiven Tests mit 0,82 sehr hoch liegen.

4.2. Logistische Regression (Einschlussmethode)

Als weiteres statistisches Verfahren wurde die logistische Regression auf die Zielgröße (Infarkt/ klinische Symptomatik) angewendet. Mittels logistischer Regression wird die Abhängigkeit einer dichotomen Variablen von anderen unabhängigen Variablen untersucht. Die abhängige Variable entspricht dem Infarktereignis bzw. den klinischen Symptomen (1 = Infarkt/ klinische Symptome; 0 = kein Infarkt/ keine klinischen Symptome), während die unabhängigen Variablen TCD, TTP, CBF und CBV darstellen. Die logistische Regression prüft, ob die Variablen TCD, TTP, CBF, CBV einen Einfluss auf die 0/1-Variable (Infarkt/klinische Symptomatik) haben. Es wurden alle Variablen im Einschlussverfahren zusammen betrachtet.

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	21,536	4	0,000
	Block	21,536	4	0,000
	Modell	21,536	4	0,000

Tab. 4.8: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	143,198	0,155	0,214

Tab. 4.9: Modellzusammenfassung

Mittels Tab. 4.8/ 4.9 wird die Modellrelevanz beurteilt – dieses Verfahren wird somit angenommen.

	Regressions-Koeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig. d.h. p-Wert	Exp(B)
TCD	0,363	0,434	0,701	1	0,403	1,438
PCT TTP	1,284	0,488	6,926	1	0,008	3,613
PCT CBF	-1,216	0,769	2,497	1	0,114	0,296
PCT CBV	2,763	1,050	6,920	1	0,009	15,843
Konstante	-1,387	0,319	18,955	1	0,000	0,250

Tab. 4.10: Endtabelle logistische Regression (Einschlussmethode)

An oben stehender Tabelle 4.10 wird gezeigt, dass TTP und CBV in dem Verfahren der logistischen Regression signifikante Größen darstellen ($p < 0,05$) und die Zielgröße Infarkt /klinische Symptomatik vorhersagen können.

Die PCT-Parameter TCD und CBF haben hingegen keinen signifikanten Bezug ($p > 0,05$) zur Zielgröße, es kann somit kein Zusammenhang mit Infarkt/ klinischer Symptomatik nachgewiesen werden.

Für den Regressionskoeffizienten $B > 0$ gilt, dass größere Werte der entsprechenden Variablen das Infarktrisiko bzw. das Risiko klinischer Symptomatik erhöhen. Bei $B = 0$ besteht kein Einfluss der Variablen auf die abhängige Variable. Bei $B < 0$ korrespondieren größere Werte mit niedrigerem Infarktrisiko bzw. klinischer Symptomatik. So haben die Variablen TTP und CBV Regressionskoeffizienten von $B > 0$, das Risiko für eine Entwicklung eines Infarktes bzw. klinischer Symptomatik ist demnach erhöht. Die Werte der Regressionskoeffizienten B sind jedoch untereinander nicht vergleichbar, da die Variablen verschiedene Wertebereiche annehmen können.

4. Logistische Regression (Vorwärtsselektion)

Ein weiteres Verfahren der logistischen Regressionsanalyse ist die Vorwärtsselektion. Diese prüft schrittweise die unabhängigen Variablen (TCD und PCT (TTP, CBF, CBV)) und bestimmt jeweils die Variablen mit der höchsten Korrelation zur abhängigen Variablen (Infarkt/ klinische Symptomatik).

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	12,914	1	0,000
	Block	12,914	1	0,000
	Modell	12,914	1	0,000
Schritt 2	Schritt	5,042	1	0,025
	Block	17,956	2	0,000
	Modell	17,956	2	0,000

Tab. 4.11: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Regressions- koeffizient B	Standardfehl- er	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1	PCT TTP	1,379	0,393	12,331	1	0,000	3,971
	Konstante	-1,261	0,275	21,068	1	0,000	0,283
Schritt 2	PCT TTP	1,060	0,420	6,372	1	0,012	2,888
	PCT CBV	1,705	0,844	4,081	1	0,043	5,500
	Konstante	-1,261	0,275	21,068	1	0,000	0,283

Tab. 4.12: Variablen in der Gleichung (Vorwärtsselektion)

			Wert	df	Sig.
Schritt 1	Variablen	TCD	0,071	1	0,789
		PCT CBF	0,010	1	0,921
		PCT CBV	4,694	1	0,030
	Gesamtstatistik		8,107	3	0,044
Schritt 2	Variablen	TCD	0,851	1	0,356
		PCT CBF	2,771	1	0,096
	Gesamtstatistik		3,452	2	0,178

Tab. 4.13: Variablen **nicht** in der Gleichung (Vorwärtsselektion)

Aus den oben dargestellten Tabellen lässt sich erkennen, dass im ersten Schritt TTP als unabhängige Variable mit der höchsten Korrelation zur abhängigen Variablen gewählt wird. Im zweiten Schritt wird CBV ausgewählt.

Hingegen zeigen die TCD und CBF keine hohe Korrelation zur abhängigen Variablen und werden deshalb nicht in der Gleichung berücksichtigt.

4.4. Chiquadrat-Test

Ein weiteres Testverfahren, der Chiquadrat-Test wurde durchgeführt, um zu ermitteln, ob eine Untersuchung (TCD oder PCT) die Zielgröße (Infarkt/ klinische Symptomatik) signifikant früher anzeigt.

Der Vergleich ist jedoch nur indirekt zu sehen und damit eingeschränkt beurteilbar, da die Untersuchungen nicht zeitgleich stattfanden. Außerdem wurden die Untersuchungen unterschiedlich häufig durchgeführt, woraus sich ein Vorteil für die TCD-Untersuchung ergab, die täglich durchgeführt wurde.

Es wurden insgesamt 23 Patienten (Infarkt + klinisch symptomatische Gruppe) betrachtet, wobei sich in insgesamt 44 Arealen ein Infarkt bzw. klinische Symptome entwickelten.

Die Tabelle 4.14 zeigt die Anzahl der PCT- vor der TCD-Veränderung (16) bzw. der TCD- vor der PCT-Veränderung (13). In 28 Fällen zeigt sich keine PCT-Veränderung vor der TCD-Untersuchung. Dies bedeutet, dass entweder keine Untersuchung ein Ergebnis anzeigt, beide Untersuchungen gleichzeitig (gleicher Tag) ein Ergebnis anzeigen oder die TCD-Untersuchung das Ergebnis früher anzeigt. Analog dazu zeigt sich in 31 Fällen keine TCD-Veränderung vor der PCT-Veränderung.

	Ja	Nein
PCT-Veränderung vor TCD- Veränderung	16 (a)	28 (b)
TCD-Veränderung vor PCT-Veränderung	13 (c)	31 (d)

Tab. 4.14: PCT- und TCD-Verlauf

Freiheitsgrad: $df = n - 1 = 1$

Signifikanzstufe	5%	1%	0.1%
$df = 1$	3.841	6.635	10.828

$$Chi^2 = \frac{(a \cdot d - b \cdot c)^2 \cdot n}{(a + b) \cdot (c + d) \cdot (a + c) \cdot (b + d)} \quad n = a + b + c + d$$

Nach dieser Formel ergibt sich für Chiquadrat ein Wert von 0,46288720. Dieser Wert ist bei einem Freiheitsgrad von $df = 1$ nicht signifikant.

Somit detektiert keine der beiden Untersuchungen (TCD, PCT) die Zielgröße früher.

Die TCD zeigt demnach Flussauffälligkeiten nicht vor Perfusionsalterationen im PCT an, obwohl TCD viel häufiger als das PCT durchgeführt wurde.

5. Kasuistiken

5.1. Erste Kasuistik

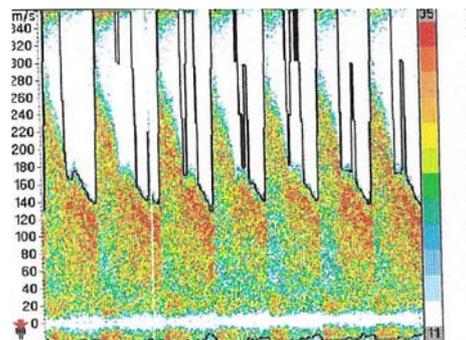
Eine 56 jährige Patientin zeigte bei Einlieferung ins Krankenhaus klinisch einen Meningismus, eine deutliche Bewusstseinsstörung und eine Hemiparese nach links nach einem generalisiertem Krampfanfall (H & H III).

Im CCT wurden eine SAB mit Betonung der rechten Sylvischen Fissur sowie ein kleines temporales lobäres Hämatom nachgewiesen.

nativ-CCT (Tag 0)

Die Angiographie zeigte ein Aneurysma der Arteria cerebri media rechts, das mittels Clip operativ versorgt wurde.

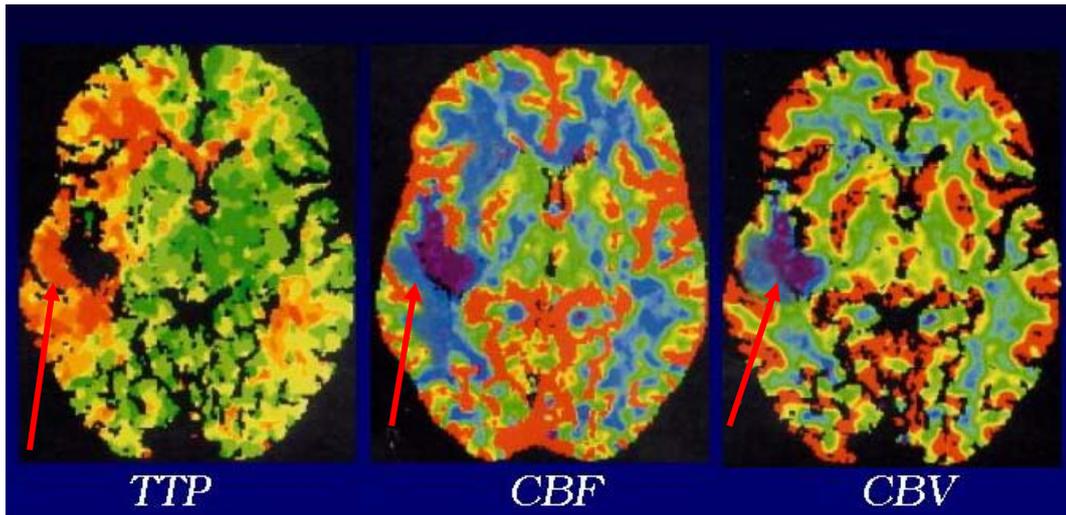
Ab dem 3. Tag zeigten sich Flussbeschleunigungen in der ACA und MCA beidseits.

Flussbeschleunigung der rechten MCA bis 240 cm/s

Klinisch zeigte sich im weiteren Verlauf kein fokalneurologisches Defizit.

Die Nativ-CT-Untersuchungen am 3. und 8. Tag zeigten keine Anzeichen für einen Infarkt.

Das PCT am 8. Tag zeigte im Medialstromgebiet rechts eine Erhöhung von TTP, eine Erniedrigung von CBF sowie in einem umschriebenen Areal eine Erniedrigung von CBV.



2.P-CT (8. Tag): TTP, CBF, CBV

Das Abschluss-CT (14 Tage nach Blutung) demarkierte ein infarziertes Areal im hinteren Mediastromgebiet rechts.



CCT (Tag 14 nach Blutung)

Zusammenfassend lässt sich anhand dieser Kasuistik folgender Verlauf erkennen. Am 8. Tag konnte im PCT eine TTP-Verlängerung im gesamten Mediabereich rechts festgestellt werden. Zusätzlich zeigte sich am 8. Tag ein CBF-Abfall im Mediagebiet rechts sowie in einem umschriebenen Areal im hinteren Mediastrombereich rechts ein CBV-Abfall. Entsprechend dem Gebiet des CBV-Abfalls ließ sich anschließend im CCT (Tag 14) der Infarkt abgrenzen.

5.2. Zweite Kasuistik

Eine 81-jährige Patientin wurde somnolent in ihrer Wohnung durch den Notarzt aufgefunden. Meningismus, Sopor und ein positiver Babinski links waren feststellbar (H & H IV). Im CCT stellte sich eine diffuse SAB mit Ventrikelaufstau dar.



CCT: nativ-CCT (Tag 0)

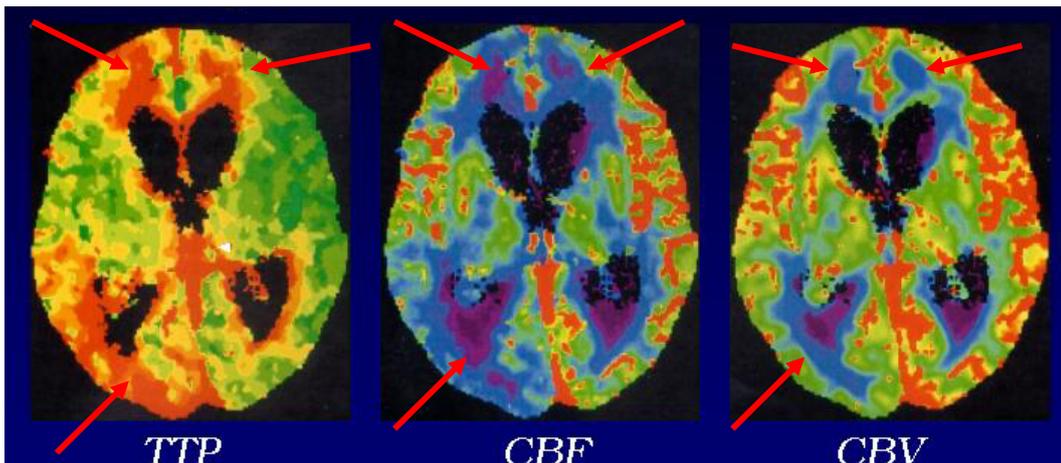
Die zerebrale Angiographie zeigte ein Aneurysma der Arteria communicans posterior. Aufgrund des hohen Alters mit entsprechend hohem Operationsrisiko und dem initial schlechten Allgemeinzustand der Patientin (H&H IV) wurde ein konservatives Vorgehen gewählt.

Bei den TCD-Untersuchungen, die jedoch aufgrund eines schlechten Schallfensters erschwert waren, zeigten sich grenzwertige Flussbeschleunigungen (8. Tag: 95 cm/s MCA rechts).

Der Zustand verbesserte sich zunächst klinisch, ab dem 6. Tag kam es jedoch zu einer erneuten Eintrübung. PCT-Untersuchungen wurden an den Tagen 4/8/12/14 durchgeführt.

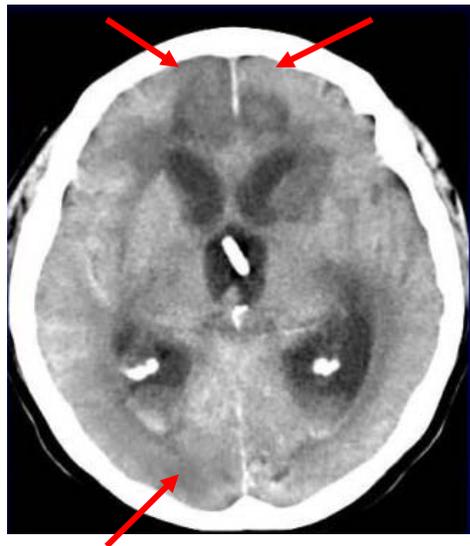
Das PCT am 4. Tag war unauffällig.

Das PCT am 8. Tag zeigte eine Erhöhung von TTP, einen Abfall von CBF und CBV im Anteriorstromgebiet beidseits sowie im Posteriorstromgebiet rechts.



2.P-CT (8. Tag) TTP, CBF, CBV

Das Abschluß-CT (Tag 14) demarkierte infarzierte Arealen (Anteriorgebiet beidseits; Posteriorgebiet rechts).



CCT (Tag 14 nach Blutung)

Dieser Fall zeigt, dass im PCT bereits am 8. Tag Veränderungen in allen drei Parametern im Anteriorgebiet beidseits sowie im Posteriorgebiet rechts zu erkennen waren. TTP-Verlängerung und CBF-Abfall zeigten sich ausgedehnt in den betroffenen Bereichen, ein Abfall von CBV war auf die Bereiche beschränkt, in denen sich anschließend im CCT (Tag 14) die Infarktkernbereiche darstellten.

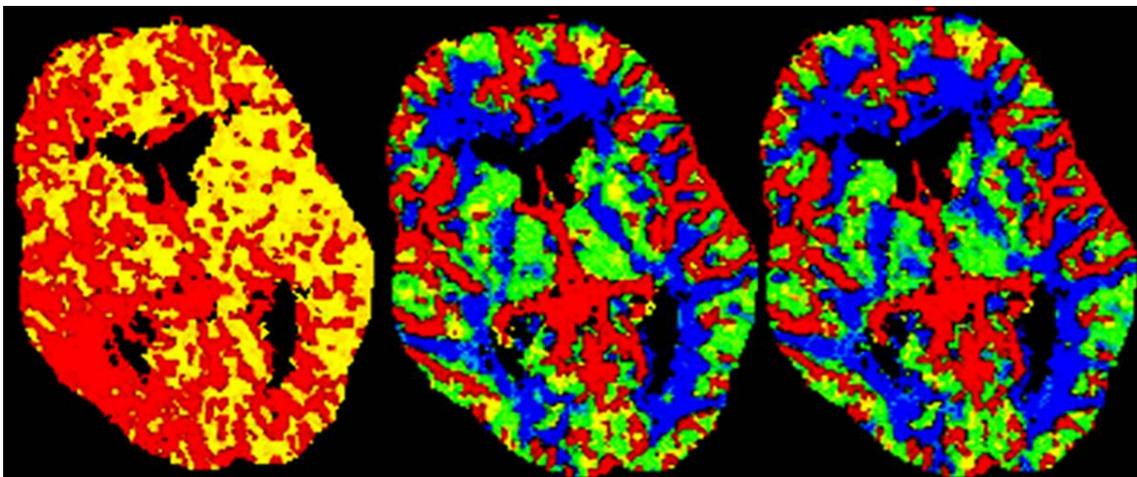
5.3. Dritte Kasuistik

38 jährige Patientin mit heftigem Kopfschmerzereignis und deutlichem Meningismus (H & H II).

Im CCT zeigte sich eine SAB, die Angiographie stellte ein Aneurysma im Bereich der Arteria communicans posterior rechts dar. Daraufhin erfolgte das Clipping des Aneurysmas.

Die TCD-Untersuchungen zeigten ab dem 2. Tag ansteigende Flussgeschwindigkeiten mit bis zu 220 cm/s in der MCA rechts.

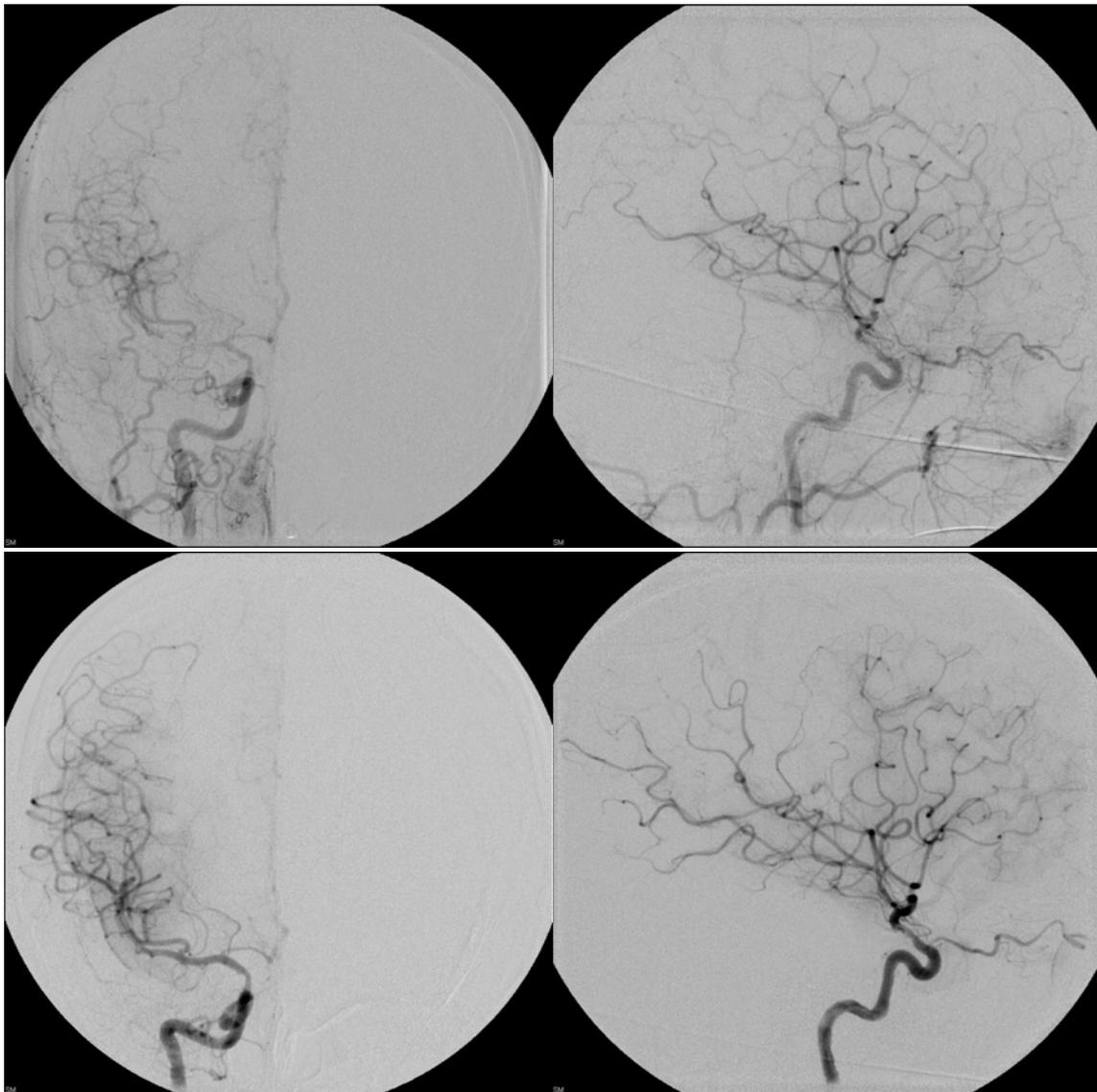
Die PCT-Untersuchung am 8. Tag zeigte im rechten Medialstromgebiet eine Anflutungsverzögerung von TTP, die Parameter CBF und CBV waren dagegen normal.



2.PCT (8. Tag): CBF, CBV, TTP

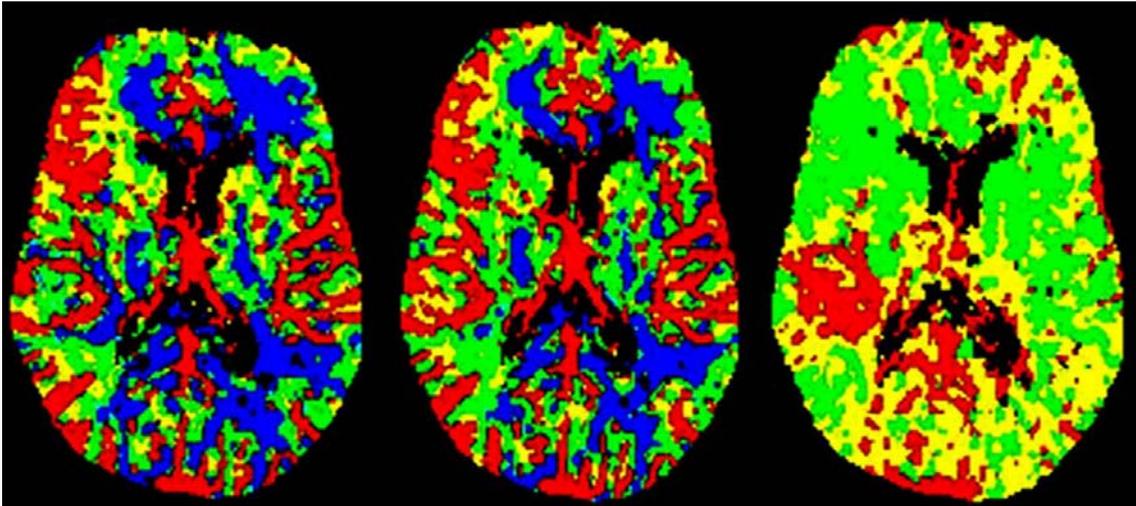
Das PCT (Tag 10 vor Angioplastie) zeigte im Medialstromgebiet rechts eine Verlangsamung von TTP. In diesem Areal bestand auch eine Erniedrigung von CBF und CBV.

Die anschließend durchgeführte Angiographie (Tag 10) zeigte ausgeprägte Spasmen der A. cerebri media rechts, die mittels Dilatation und Papaverininfusion therapiert wurden.



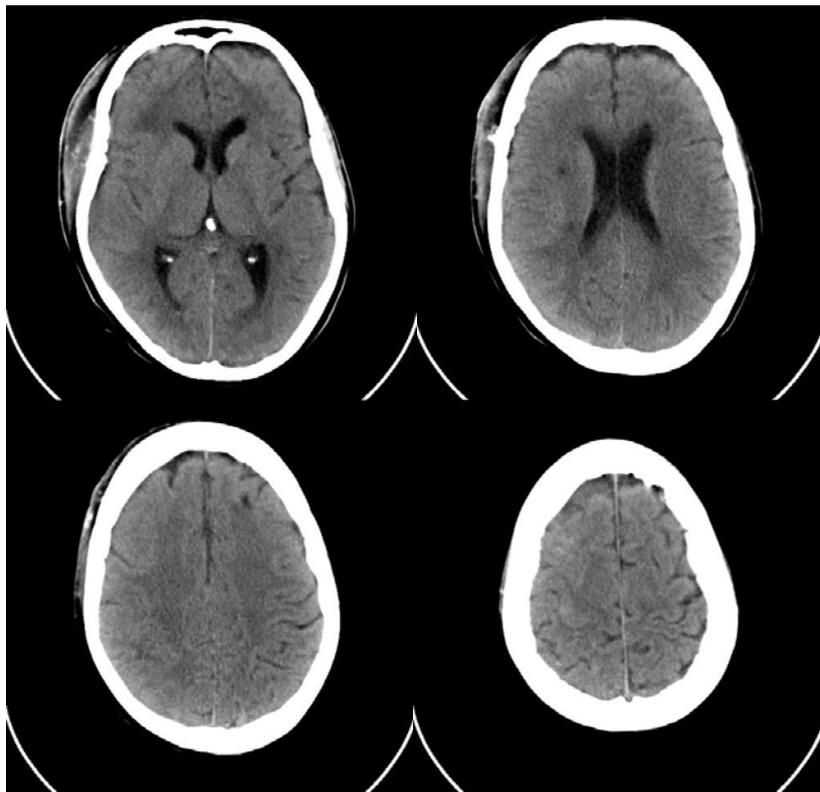
Kranielle DSA und Spasmusdilatation (Tag 10, oben: 14:20/ unten: 14:30)

Das PCT nach Angioplastie (Tag 10) zeigte eine deutliche Erhöhung von CBF und CBV im rechten Medialstromgebiet im Vergleich zur Gegenseite. Im TTP-Bild zeigte sich eine schnellere Anflutung im rechten Medialstromgebiet. Lediglich im hinteren Stromgebiet zeigte sich im unteren Parietallappen ein kleineres Areal mit einer verzögerten Anflutung.



4.PCT (Tag 10, nach Angioplastie): CBF, CBV, TTP

Im CCT am 12. Tag nach der Blutung zeigten sich keine kortikalen Ischämiedemarkationen, sondern lediglich kleine linienförmige Hypodensitäten im Centrum semiovale rechts, die Endstrominfarkten entsprechen dürften.



CCT (Tag 12 nach Blutung)

Diese Kasuistik stellt folgenden Verlauf dar. Das PCT am 8. Tag zeigte eine TTP-Verzögerung im rechten Medialstromgebiet, CBF und CBV waren dagegen unauffällig (Tag 8). Das PCT am 10. Tag vor Angioplastie zeigte zusätzlich einen CBF- und CBV-

Abfall im rechten Medialstromgebiet, wodurch sich das Risiko einer durch Vasospasmen bedingten Ischämie erhöhte. Nach Angioplastie bei Vasospasmen der A. cerebri media rechts besserten sich die PCT-Veränderungen deutlich. Im CCT waren außer kleinen Hypodensitäten im Centrum semiovale rechts keine Ischämien nachweisbar.

6. Diskussion

Trotz großer Fortschritte in der neurochirurgischen und interventionellen Therapie von rupturierten Aneurysmen sind Vasospasmen noch immer eine häufige und ernste Komplikation nach einer aneurysmatischen SAB. 70% der Patienten entwickeln Vasospasmen und von diesen entwickeln 36% klinische Symptome oder einen Infarkt (Biller et. al 1988). Um rechtzeitig eine effektive Therapie einleiten zu können, ist es wichtig Vasospasmen früh zu diagnostizieren.

Bislang gab es zur Diagnostik als mögliche Methoden die intraarterielle Angiographie, die transkranielle Dopplersonographie (TCD) und die ^{99m}Tc -HMPAO Single-photon-emission-computed-tomography (SPECT). In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwieweit der Einsatz des PCT als zusätzliches Verfahren sinnvoll ist. Im Folgenden werden zunächst die verschiedenen Modalitäten dargestellt und im Hinblick auf ihre diagnostische Wertigkeit miteinander verglichen. Es wird an geeigneten Stellen auf vergleichbare Untersuchungen aus der Literatur zurückgegriffen.

Der Goldstandard zur Erkennung von Vasospasmen ist die *intraarterielle Angiographie*. Eine Lumendarstellung, die direkt die Vasokonstriktion der intrazerebralen Gefäße erfasst und gleichzeitig therapeutische Möglichkeiten bei Vasospasmen bietet. Diese invasive Methode weist jedoch ein Komplikationsrisiko von 1,8 % auf (Cloft et al. 1999) und stellt einen erheblichen logistischen Aufwand dar.

Der Stellenwert der *transkraniellen Dopplersonographie (TCD)* in der Diagnostik von Vasospasmen wird in der Literatur kontrovers beurteilt. Die Untersuchung von Lysakowski et al. (2001) zur Erkennung von Vasospasmen ergab für die TCD im Vergleich mit der Angiographie für die A. cerebri media eine Sensitivität von 67 % und eine Spezifität von 99 % und für die A. cerebri anterior eine Sensitivität von 42 % und eine Spezifität von 76 %.

Sloan et al. (1989) zeigten für die TCD zur Erfassung von angiographischen Vasospasmen ebenfalls eine hohe Spezifität, jedoch eine niedrige Sensitivität von

58,6 %, wobei keine falsch-positiven Ergebnisse und in 41,4% falsch-negative Ergebnisse auftraten.

Hingegen wiesen Vora et al. (1999) nach, dass die TCD nur bei sehr niedrigen oder sehr hohen Flussgeschwindigkeiten (d. h. <120 cm/s oder >200 cm/s) zuverlässig die Ab- bzw. Anwesenheit von Vasospasmen anzeigt. Erhöhte Flussgeschwindigkeiten (120-200 cm/s) ohne Nachweis von angiographischen Vasospasmen können mitunter durch die angewandte Therapie (Triple-H-Therapie) oder durch die eingeschränkte Autoregulation bedingt sein.

Die $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ *Single-photon-emission-computed-tomography* (SPECT) wird als weiteres diagnostisches Verfahren bei Subarachnoidalblutung eingesetzt. Hierbei werden ^{99m}Tc -markierte Radiopharmaka wie das HMPAO (Tracer) verwendet. Diese sind lipophil und werden über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn aufgenommen. Intrazerebral entstehen aus diesen Radiopharmaka hydrophile Komplexe, die die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr passieren können, im Hirngewebe zurückgehalten werden („Trapping“) und sich dort entsprechend der regionalen Durchblutung anreichern. Die Extraktionsrate dieser Radiopharmaka ist sehr hoch, so dass mittels einer rotierenden Gammakamera der regionale zerebrale Blutfluss dargestellt und zusätzlich die Gewebeperfusion quantitativ gemessen werden kann.

Die Daten zu Sensitivität und Spezifität der SPECT-Untersuchung werden in der Literatur kontrovers beurteilt (Powsner et al. 1998, Jabre et al. 2002).

Die geringe Verfügbarkeit der SPECT-Untersuchung, der hohe technische Aufwand und die lange Untersuchungszeit sind nachteilig zu bewerten (Powsner et al. 1998; Schicha, Schober 1997). Auch können beispielsweise postoperative Veränderungen wie z.B. Ödeme als Hypoperfusion interpretiert werden (Rosen et al. 1994).

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, eine vierte diagnostische Möglichkeit – das *Perfusions-CT* – hinsichtlich ihrer diagnostischen Wertigkeit zu prüfen. Mittels spezieller Algorithmen werden drei Parameter zur Beurteilung der Hirnperfusion ermittelt: CBF (zerebraler Blutfluss), CBV (zerebrales Blutvolumen) und TTP (Zeitspanne bis zum lokalen Bolusmaximum). Das Perfusions-CT wird bislang in der Schlaganfalldiagnostik eingesetzt (König et al. 2000, König 2001).

Die im Folgenden dargestellten eigenen Daten zeigen, dass die PCT-Untersuchung in Zukunft einen Stellenwert in der Diagnostik von Vasospasmen einnehmen sollte.

Für das Perfusions-CT ergab sich eine hohe Sensitivität und Spezifität, während die TCD nur eine mäßige Sensitivität und Spezifität anzeigte.

Bei zusätzlicher Durchführung der TCD zur PCT-Untersuchung stieg die Sensitivität an, Spezifität und prädiktiven Wert des positiven Tests sanken jedoch.

Zudem ließ sich im Chiquadrattest erkennen, dass die TCD-Untersuchung Veränderungen nicht vor der PCT-Untersuchung anzeigte.

In der vorgestellten Arbeit ergaben sich für die TCD sowohl eine niedrige Sensitivität (0,48) als auch eine niedrige Spezifität (0,62). In 23 Fällen wurden falsch-negative Ergebnisse angezeigt, in 32 Fällen falsch-positive Ergebnisse.

Falsch-negative Ergebnisse können dadurch bedingt sein, dass kleine intrakranielle Gefäße Vasospasmen entwickeln, die nicht mit der TCD-Methode beurteilt werden können. Weiterhin hängen die diagnostischen Möglichkeiten von anderen Faktoren wie dem Vorhandensein eines Schallfensters, dem jeweiligen Untersucher, Clipartefakten, usw. ab (Poeck, Hacke 2001).

Falsch-positive Ergebnisse können dadurch zustande kommen, dass erhöhte Flussbeschleunigungen therapiebedingt nach Triple-H-Therapie auftreten. In der Angiographie kann man in diesem Fall eine Hyperämie anstelle von Vasospasmen nachweisen.

Trotz der geringen Sensitivität und Spezifität der TCD erwies sich die Betrachtung des TCD-Verlauf als Screeningverfahren sinnvoll. TCD ist einfach durchzuführen, als bedside-Test geeignet, was gerade bei intubierten Patienten große Vorteile bietet, und kann beliebig oft wiederholt werden.

Das PCT, bei dem Veränderungen in drei Parametern (TTP, CBF, CBV) betrachtet wurden, wies eine Sensitivität von 0,61, eine Spezifität von 0,71 und einen prädiktiven Wert des positiven Tests von 0,53 auf.

Der Parameter TTP stellte sich als höchst sensitiv heraus. TTP zeigt frühzeitig ein verzögertes Anfluten des Kontrastmittels an und geht Veränderungen der beiden Parameter CBF und CBV meist voraus.

Der Parameter CBF weist durch einen CBF-Abfall auf eine kritische Perfusion, d.h. auf Infarkt-gefährdete Areale hin.

Bei einem zusätzlichen Abfall von CBV kann das Blutvolumen in dem betroffenen Areal nicht mehr konstant gehalten werden und die Entwicklung eines Infarktes wird

wahrscheinlich. Eine massive Störung der Autoregulation liegt vor. In einigen Fällen zeigt sich der Abfall von CBV jedoch sehr spät, so dass sich bereits ein Infarkt manifestiert hat.

Bei der ausschließlichen Berücksichtigung von CBF und CBV ergab sich eine hohe Spezifität (0,87 bzw. 0,98), bei einer jedoch geringen Sensitivität (0,27 bzw. 0,20).

Bei zusätzlicher Durchführung von TCD-Untersuchungen steigerte sich die Sensitivität (0,73), Spezifität und pV+ sanken.

Weiterhin wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests deutlich, dass Flussauffälligkeiten mittels TCD - trotz der häufigeren täglich durchgeführten Untersuchungen - nicht vor Perfusionsalterationen im PCT angezeigt werden. Somit zeigte sich, dass die höheren Sp-, Se- und pV-Werte des PCT im Vergleich zur TCD nicht dadurch zustande kommen, dass das PCT Veränderungen später detektiert als die TCD-Untersuchung.

Perfusionsstörungen mittels PCT zu erkennen bietet viele Vorteile. Computertomographen sind nahezu an allen Kliniken verfügbar, CT-Untersuchungen werden meist ohnehin durchgeführt und die Untersuchungskosten sind im Vergleich zu anderen Untersuchungsverfahren gering. Zudem gibt die Untersuchung zusätzlich Auskunft über andere Komplikationen wie Hirnödem, Hydrozephalus, Rezidivblutung, etc..

Ein Nachteil des PCT ist die Strahlenbelastung, die jedoch ca. um den 6-8 fachen Faktor geringer ist als die eines Routine-Computertomogramms des Schädels. Außerdem weist sie keine Linsendosis auf, da die Schichtposition für das PCT in Höhe der Basalganglien liegt (Wintermark et al. 2000). Die erforderliche Kontrastmittelapplikation ist ein weiterer Nachteil, stellt in der Regel jedoch kein Problem dar.

Auch beschränkt sich die Auswertung der Bilder auf die Ebene der Basalganglien, so dass eventuelle Veränderungen oberhalb oder unterhalb dieser Schnittebenen nicht erfasst werden.

Die eigenen Daten zeigen den diagnostischen Gewinn der PCT-Untersuchung, die mittlerweile im Klinikalltag in das Routineprogramm zur Erfassung von Vasospasmen bei aneurysmatischer SAB aufgenommen wurde. Durch die Betrachtung der drei Parameter TTP, CBF und CBV kann frühzeitig eine Veränderung der Gehirnperfusion festgestellt werden. Der Grad der Einschränkung kann durch die Konstellation von TTP, CBF und CBV eingeschätzt werden. Bei positivem Doppler-Befund bzw. klinischer

Symptomatik sollte eine PCT-Untersuchung durchgeführt werden. Liegt ein auffälliger PCT-Befund vor und sind die konservativen Therapieoptionen erschöpft, ist eine Angiographie gegebenenfalls mit Ballonangioplastie indiziert.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie vergleicht die beiden diagnostischen Verfahren PCT und TCD zur Erfassung von Vasospasmen bei aneurysmatischer SAB. Durch den Einsatz des PCT gewinnt man bei Patienten mit SAB wichtige zusätzliche Informationen, die für die weitere Diagnostik und Therapieplanung außerordentlich hilfreich sind. Im Einzelnen finden sich folgende Ergebnisse:

1. Das Perfusions-CT zeigt eine Sensitivität von 0,61, eine Spezifität von 0,71 und einen prädiktiven Wert des positiven Tests von 0,53. TTP hat eine hohe Sensitivität von 0,61; CBV ist höchst spezifisch (Sp 0,98).
2. Die TCD zeigt nur eine mäßige Sensitivität (0,48) und Spezifität (0,62).
3. Bei zusätzlicher Durchführung der TCD zur PCT-Untersuchung steigt die Sensitivität auf 0,73 an, was sich jedoch auf Kosten der Spezifität (0,48) und des prädiktiven Werts des positiven Tests (0,42) auswirkt.
4. Die TCD-Untersuchung detektiert trotz täglicher Durchführung Vasospasmen nicht früher als die PCT-Untersuchung. Dies wurde mittels des Chiquadrattests (Chiquadrat von 0,46) verdeutlicht.
5. PCT ist ein praktikables Verfahren, das Anhalt für weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen gibt.

8. Literaturverzeichnis

- [1] Aaslid R., Huber P., Nornes H. (1984)
Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound
J Neurosurgery 1984; 60: 37-41
- [2] Barth A.
Die aneurysmatischen Subarachnoidalblutung
EMH, Schweizerische Ärztezeitung 2000; 81, Nr. 23: 1249-1256
- [3] Bendszus M., Müllges W., Goldbrunner R., Weigand A., Solymosi L.
Hemodynamic effects of decompressive craniotomy in MCA infarction:
evaluation with perfusion CT
Eur Radiol 2003; 13(8): 1895-1898
- [4] Bendszus M., Koltzenburg M., Burger R., Warmuth-Metz M., Hofmann,
Solymosi L.
Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional
procedures: a prospective study
Lancet 1999; 354: 1594-1597
- [5] Biller J., Godersky J.C., Adams H.P.
Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage
Stroke 1988; 19: 1300-1305
- [6] Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E., Tomsick T.
Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following
subarachnoid haemorrhage
Stroke 1994; 25: 1342-1347
- [7] Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E., Tomsick T.
Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid
haemorrhage
J Neurosurg 1993; 78: 188-191
- [8] Cloft H.J., Joseph G.J., Dion J.E.
Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage,
cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis.
Stroke 1999; 30: 317-320

- [9] Elliott J.P., Newell D.W., Lam D.J., Eskridge J.M., Douville C.M., Le Roux P.D., Lewis D.H., Mayberg M.R., Grady M.S., Winn H.R.
Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurismal subarachnoid hemorrhage
J. Neurosurgery; 1998; Vol.88: 277-284
- [10] Eskridge J.M., Song J.K.
A Practical Approach to the Treatment of Vasospasm
AJNR; 1997; Vol.18: 1653-1659
- [11] Feigin V.L., Rinkel G.J.E., Algra A., Vermeulen M., van Gijn J.
Calcium antagonists in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage
Neurology 1998; 50: 876-883
- [12] Fisher C.M., Kistler J.P., Davis J.M.
Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage visualized by CT Scanning
Neurosurgery 1980; 6: 1-9
- [13] Greenberg M.S.
Handbook of Neurosurgery; Third Edition
- [14] Grosset D.G., Straiton J., McDonald I., Cockburn M., Bullock R.
Use of transcranial Doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage
J. Neurosurgery 1993; 78: 183-187
- [15] Hansen D., Hannemann L., Specht M., Schaffartzik W.
Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Importance of treatment with calcium antagonists, hypervolaemic haemodilution, and induced arterial hypertension
Der Anaesthetist 1995; Vol. 44, Issue 5: 219-229
- [16] Heros R.C., Zervas N.T., Varsos V.
Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: an update
Ann Neurol 1983; Vol. 14: 599-608
- [17] Hosmer D.W., Lemeshow S.
Applied Logistic Regression
Wiley-Interscience; 13-18, 30-34, 40-47

- [18]Hunt W.E., Hess R.M.
Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms
J Neurosurg 1968; 28: 14-20
- [19]Molyneux A., Kerr R., Stratton I., Sandercock P., Clarke M., Shrimpton J., Holman R
International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial
The Lancet 2002; Vol. 360: 1267-1274
- [20]Jabre A., Babikian V., Powsner R.A., Spatz E.L.
Role of single photon emission computed tomography and transcranial Doppler ultrasonography in clinical vasospasm
J Clin Neuroscience 2002; 9: 400-403
- [21]Jane J.A., Kassel N.F., Tomer J.C., et al.
History of aneurysms and AVMs
J Neurosurg 1985; 62: 321-323
- [22]Jansen O.
Bildgebende Akutdiagnostik der zerebralen Ischämie
Radiologie 2001: 165-184
- [23]Kassell N.F., Peerless S.J., Durward Q.J., Beck D.W., Drake C.G., Adams H.P.
Treatment of Ischemic Deficits from Vasospasm with Intravascular Volume Expansion and Induced Arterial Hypertension
Neurosurgery 1982; Vol. 11, No. 3: 337-343
- [24]Kassell N.F., Sasaki T., Colohan A.R.T., et al.
Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage
Stroke 1985; 16: 562-572
- [25]König M.
CT-Perfusionsbildgebung bei zerebraler Ischämie
Radiologie up2date 2001; 2: 188-200
- [26] König M., Klotz E., Heuser L.

Zerebrale Perfusions-CT- Theoretische Grundlagen, methodische Realisierung und praktische Erfahrungen in der Diagnostik des ischämischen Hirninfarktes

Fortschr Röntgenstr 2000; 172: 210-218

- [27] König M., Banach-Planhamp R., Kraus M., Klotz e., Falk A., Gehlen W., Heuser L.

CT-Perfusionsbildgebung beim akuten ischämischen Hirninfarkt: Vergleich von Parameterbildern der zerebralen Perfusion und Nativ-CT-Befunden

Fortschr Röntgenstr 2000; 172: 219-226

- [28] Lennihan L., Mayer S.A., Fink M.E., Beckford A., Paik M.C., Zhang H., Wu Y.-C., Klebanoff M., Raps E.C., Solomon R.A.

Effect of hypervolemic Therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage

Stroke 2000; 31: 383-391

- [29] Lysakowski C., Walder B., Costanza M.C., Tramèr

Transcranial Doppler versus Angiography in Patients with Vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm; a systematic review

Stroke 2001; 32: 2292-2298

- [30] Meyer C.H.A., Lowe D., Meyer M., Richardson P.L., Neil-Dwyer G.

Progressive change in Cerebral Blood Flow during the First Three Weeks after Subarachnoid Hemorrhage

Neurosurgery 1983; Vol. 12, No. 1: 58-76

- [31] Mori K., Arai H., Nakajima K., Tajima A., Maeda M.

Hemorheological and hemodynamic analysis of hypervolemic hemodilution therapy for cerebral vasospasm after aneurismal subarachnoid haemorrhage

Stroke 1995; Vol. 26, No. 9: 1620-1626

- [32] Ohkuma H., Manabe H., Tanaka M., Suzuki S.

Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Stroke 2000; 31: 1621-1627

- [33] Origitano T.C., Wascher T.M., Reichman H., Anderson D.E.

Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution („Triple-H“ Therapy) after subarachnoid haemorrhage

Neurosurgery 1990; Vol. 27, No. 5: 729-740

[34]Poeck & Hacke

Subarachnoidalblutung

Springer-Verlag 2001; Neurologie; 11. Auflage: 275-288

[35] Powsner R.A., O´Tuama L.A., Jabre A., Melhem E.R.

SPECT imaging in cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage

Journal of Nuclear Medicine 1998; Vol. 39, No. 5: 765-769

[36] Ratsep T., Asser T.

Cerebral hemodynamic impairment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage as evaluated using transcranial Doppler ultrasonography: relationship to delayed cerebral ischemia and clinical outcome

J Neurosurgery 2001; Vol. 95, No. 3: 393-401

[37] Rinne J., Hernesniemi J., Puranen M., Saari T.

Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study

Neurosurgery 1994; Vol. 35: 803-808

[38]Rosen J.M., Butala A.V., Oropello J.M., Sacher M., Rudolph S.H., Goldsmith S.J., Holan V., Stritye P.

Postoperative changes on brain SPECT imaging after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A potential pitfall in the evaluation of vasospasm

Clin Nucl Med. 1994; 19: 595-597

[39]Saito T., Shigeno T., Aritake K., Tanishima T., Sano K.

Vasospasm assessed by angiography and computerized tomography

J. Neurosurgery 1979; 51: 466-475

[40]Sasaki T., Kassell N.F., Yamashita M., et al.

Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage

J Neurosurg 1985; 63: 433-440

- [41] Schicha H., Schober O.
Nuklearmedizin Compact Lehrbuch
Schattauer 1997: 215-230
- [42] Shimoda M., Oda S., Tsugane R., Sato O.
Intracranial complications of hypervolemic therapy in patients with a delayed ischemic deficit attributed to vasospasm
J Neurosurgery 1993; 78: 423-429
- [43] Sloan M.A., Haley E.C., Kassell N.F., Henry M.L., Stewart S.R., Beskin R.R., Sevilla E.A., Torner J.C.
Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid haemorrhage
Neurology 1989; Vol. 39, No. 11: 1514-1518
- [44] Sobey C., Faraci F.
Subarachnoid haemorrhage: what happens to the cerebral arteries?
Clin Exp Pharmacol Physiol. 1998; 25: 867-876
- [45] Suarez J., Qureshi A., Yahia A., Parekh P., Tamargo R., Williams M., Ulatows, Hanley D., Razumovsky A.
Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution
Crit Care Med. 2002; 30(6): 1348-55
- [46] Van Gijin J., Rinkel G.J.
Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management
Brain 2001; 124(Pt2): 249-78
- [47] Vanninen R., Koivisto T., Tapani S., Hernesniemi J., Vapalahti M.
Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils- a prospective randomized study
Radiology 1999; 211: 325-336
- [48] Vora Y.Y., Suarez-Almazor M., Steinke D.E., Martin M.L., Findlay J.M.
Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage
Neurosurgery 1999; 44: 1237-1247

- [49] Yonas H., Sekhar L., Johnson D., Gur D.
Determination of irreversible ischemia by Xenon-Enhanced Computed Tomographic monitoring of cerebral blood flow in patients with symptomatic vasospasm
Neurosurgery 1989; Vol. 24: 368-372
- [50] Yundt K.D., Grubb R.L., Diringer M.N., Powers W.J.
Autoregulatory vasodilatation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm.
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1998; 18: 419-424
- [51] Wardlaw J.M., Offen R., Teasdale G.M., Teasdale E.M.
Is routine transcranial Doppler ultrasound monitoring useful in the management of subarachnoid hemorrhage
J Neurosurgery 1998; 88: 272-276
- [52] Wintermark M., Maeder P., Verdun F. R., Thiran J-P., Valley J-F., Schnyder P., Meuli R.
Using 80kVp versus 120 kVp in Perfusion CT Measurement of Regional Cerebral Blood Flow
AJNR 2000; 21: 1881-1884
- [53] Wozniak M.A., Sloan M.A., Rothman M.I., Burch C.M., Rigamonti D., Permutt T., Numaguchi Y.
Detection of vasospasm by transcranial Doppler sonography. The challenges of the anterior and posterior cerebral arteries.
J Neuroimaging 1996; 6: 87-93
- [54] Zöfel P.
Statistik in der Praxis
Gustav Fischer Verlag 1992; 3. Auflage
- [55] Zöfel P., Bühl A.
SPSS Version 8: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows
Addison-Wesley Verlag 1999; 5. Auflage: 336-344

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Bendszus für die Anregung zu diesem Thema sowie für sein außerordentliches Engagement und die intensive Betreuung während der gesamten Arbeitsphase.

Bei Herrn Prof. Dr. med. L. Solymosi möchte ich mich für das wohlwollende Interesse am Zustandekommen dieser Arbeit, die wertvollen Anregungen und die Übernahme des Korreferates bedanken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H.-P. Schlake danke ich sehr für die hilfreiche Unterstützung bei der Ermittlung und der Erstellung der Patientendaten.

Weiterhin gilt mein Dank den Ärztinnen und Ärzten der neurochirurgischen und neurologischen Intensivstation für ihre freundliche Hilfe.

Meinem Freund, Errick Johnson, möchte ich für seine liebe Unterstützung und Aufmunterung während der Entstehung dieser Arbeit danken.

Schließlich möchte ich ganz besonders meinen Eltern für Ihre vielfältige Hilfe und Unterstützung danken!

CURRICULUM VITAE

Alexandra Kirsten JOHNSON

Persönliche Daten

Geboren 19. August 1978 in Würzburg
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand verheiratet seit 22. 12. 2005, geb. Weigand
Eltern Prof. Dr. rer. nat. Hans-Georg Weigand
(Lehrstuhl für Didaktik der Mathematik,
Universität Würzburg)
Prof. Dr. phil. Gabriele Weigand
(Professur für Allgemeine Pädagogik, Pädagogische
Hochschule Karlsruhe)
Geschwister Christopher Weigand (*1984, Student)

Schule und Studium

Schulbildung 1985 - 1989 Grundschule in Würzburg - Zell am Main
1989 - 1998 Deutschhaus-Gymnasium Würzburg
1998 Abitur
Studium 1998 - 1999 University of Illinois (USA): Studium -
Computer Science
1999 - 2004 Medizinstudium an der Universität Würzburg
2001 Physikum
2002 Erstes Staatsexamen
2004 Zweites Staatsexamen
2004 Wechsel an die Universität München (LMU)
2005 Drittes Staatsexamen

Promotion Thema: „Perfusions-CT und transkranielle Dopplersonographie
in der Evaluation von Vasospasmen nach aneurysmatischer
Subarachnoidalblutung“.
Institut für Neuroradiologie der Universität Würzburg
Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. M. Bendszus,
Prof. Dr. med. L. Solymosi