

Aus dem Institut für Neuroradiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Olav Jansen)
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**DIE GENAUIGKEIT DER 3D ROTATIONSANGIOGRAPHIE BEI
DER VERMESSUNG INTRAKRANIELLER GEFÄßSTENOSEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
MARA JOANA VON SCHÖNFELS
aus Berlin

Kiel 2015

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Riedel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karsten Witt

Tag der mündlichen Prüfung: 9.4.2015

zum Druck genehmigt: Kiel, den 3.2.2015

gez.: Prof. Dr. med. Olav Jansen

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	6
2.1 Epidemiologie und klinische Bedeutung intrakranieller Stenosen	6
2.2 Dreidimensionale Darstellung intrakranieller Gefäße	9
2.2.1 Computertomographische Angiographie (CTA) nach Kalender WA (2006)	10
2.2.2 3D-Rotationsangiographie	12
3. Material und Methoden	15
3.1 Allgemeines	15
3.2 Erstellung des Kopfmodells	15
3.2.1 Schädelkalotte	15
3.2.2 Hirngewebe	15
3.2.3 Gefäßmodelle	16
3.2.3.1 Wirkprinzip verschiedener Schrumpfschlauchsysteme	17
3.2.3.1.1 Dipol-Dipol-Wirkungen	17
3.2.3.1.2 Van-der-Waals-Kräfte	18
3.2.3.2 Füllungsmaterial	18
3.2.3.2.1 Polyurethanlack	18
3.2.3.2.2 Wachs-Palmin-Gemisch	19
3.2.3.2.3 Hydrokolloide	19
3.2.3.3 Konzentration des Kontrastmittels	19
3.2.3.4 Herstellung des Füllungsmedium	20
3.2.4 Fertigstellung des Kopfmodells	21
3.3 Angiographie	22
3.3.1 Versuchsaufbau	22

3.3.2 Einstellung und Durchführung	23
3.4 Computertomographie	24
3.4.1 Einstellung	24
3.5 Auswertung	24
3.5.2 Statistische Auswertung	26
4. Ergebnisse	27
4.1 Erstellung des Kopfmodells	27
4.1.1 Simulation des Hirngewebes	27
4.2. Wirkprinzip verschiedener Schrumpfschlauchsysteme	27
4.2.1 Dipol-Dipol-Wirkungen	27
4.2.2 Van-der-Waals-Kräfte	28
4.3 Füllungsmaterial	28
4.3.1 Polyurethanlack	28
4.3.2 Wachs-Palmin-Gemisch	28
4.3.3 Hydrokolloide	28
4.4. Konzentration des Kontrastmittels	29
4.5 Winkelbestimmung der Stenosen	29
5. Diskussion	34
6. Zusammenfassung	38
7. Literaturverzeichnis	39
8. Danksagung	43
9. Lebenslauf	44

1. Einleitung

Ischämische Hirninfarkte zeichnen sich durch eine hohe Inzidenz und erhebliche Morbidität und Mortalität aus. In Deutschland liegt die jährliche Inzidenz der erstmalig aufgetretenen Schlaganfälle bei 196.000 pro Jahr und ist mit circa 63.000 Todesfällen pro Jahr die dritthäufigste Todesursache (Heuschmann PU, 2011). Da die Inzidenz der Atherosklerose im höheren Lebensalter zunimmt, sind im Rahmen der demographischen Entwicklung der westlichen Industrienationen zunehmend mehr Menschen von zerebrovaskulären Erkrankungen betroffen. Für die kommenden Jahre wird somit ein deutlicher Anstieg der Schlaganfallprävalenz erwartet. Nach Angaben der WHO ist weltweit von einem Wachstum des Bevölkerungsanteils der über 65 Jährigen um 9 Millionen Menschen pro Jahr auszugehen (Mukherjee D, 2011). Damit ist nicht nur eine weitere Zunahme der Schlaganfallinzidenz zu erwarten, sondern auch der Folgeschäden wie Invalidität, welche eine zunehmende sozioökonomische Belastung darstellt.

Die Kenntnis des zu Grunde liegenden Pathomechanismus der Schlaganfallentstehung ist für die Therapieplanung entscheidend. Eine Gefäßverlegung durch Thromben oder verschleppte Plaquebestandteile ist die häufigste Schlaganfallsursache. Circa 8-10% der ischämischen Schlaganfälle bei Kaukasiern sind jedoch durch intrakranielle Stenosen bedingt (Külkens S, 2004). In anderen ethnischen Gruppen zeigten sich deutlich differierende Prävalenzen (Gizewski ER, 2011). Bei Asiaten entstehen sogar bis zu 50% der Schlaganfälle durch eine Atherosklerose der intrakraniellen Gefäße. Somit stellen intrakranielle Gefäßstenosen insgesamt weltweit eine häufige Schlaganfallursache dar (Gizewski ER, 2011).

Weiterhin zeigte sich bei Patienten mit einer symptomatischen intrakraniellen Stenose trotz medikamentöser Sekundärprophylaxe ein deutlich erhöhtes Reinsultrisiko im zugehörigen Gefäßterritorium. Es erleiden 12% der Patienten innerhalb eines Jahres einen erneuten Insult, bei einem Stenosegrad von über 70% sind sogar 19% der Patienten von einem Reinsult betroffen (Gizewski ER, 2011).

Durch die technologischen Fortschritte der letzten 10 Jahre wurde die endovaskuläre Therapie intrakranieller Gefäßpathologien wie Gefäßstenosen ermöglicht und gewinnt seither zunehmend an Bedeutung. Zum einen besteht hierbei die Möglichkeit, die Gefäßstenose durch einen Katheter mit Dilatationsballon zu behandeln. Zum anderen kann auch durch die

Implantation eines Stents eine längerfristige Aufweitung des stenosierten Gefäßes erreicht werden.

Als grundlegendes bildgebendes Verfahren bei der endovaskulären Behandlung intrakranieller Gefäße wird bislang die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) eingesetzt. Sie ist ein Röntgenverfahren, bei dem lokal, d.h. üblicherweise aus den vorgeschalteten hirnversorgenden Halsarterien über einen Katheter Kontrastmittel injiziert wird. Das Kontrastmittel flutet damit in sehr viel höherer Konzentration an als bei der venösen Kontrastmittelgabe und ermöglicht eine wesentlich kontrastreichere Gefäßdarstellung.

Durch Erstellung eines Maskenbildes vor der Kontrastmittelapplikation kann dieses nach der Kontrastmittelgabe subtrahiert werden. Somit ist eine selektive Gefäßdarstellung mit hohem Kontrast bei hoher räumlicher Auflösung möglich. Die Digitale Subtraktionsangiographie gilt damit als Goldstandardverfahren bei der Darstellung von Gefäßpathologien.

Zum anatomisch korrekten Verständnis auch komplexer Gefäßpathologien wird die 3D-Rotationsangiographie (3DRA) eingesetzt. Die 3DRA basiert auf dem Prinzip der DSA. Zusätzlich zur hochaufgelösten Gefäßdarstellung vermag dieses Spezialverfahren ein dreidimensionales Abbild des Gefäßbaumes durch die Aufnahme multipler Ansichten der kontrastierten Gefäße zu erstellen. Zur optimalen Darstellung einer Gefäßpathologie werden damit die vielen Einzelprojektionen der DSA hinfällig, die normalerweise genutzt würden, um eine optimale Ansicht bzw. Darstellung der Pathologie zu finden. Daraus resultiert eine Reduktion sowohl der Strahlenbelastung als auch der benötigten Kontrastmittelmenge. Infolgedessen wird die Behandlungszeit deutlich verkürzt, welches einen entscheidenden Sicherheitsfaktor darstellt (Anxionnat R, 1998; Bridcut RR, 2007).

Ein deutlich größerer Detektor als bei der CT-Angiographie macht die Erfassung des gesamten Kopfes mit nur einer Umdrehung um die Körperachse des Patienten möglich und bildet damit das gesamte relevante Volumen in noch kürzerer Zeit ab als die Computertomographie. Als wesentlich invasiveres Verfahren hat die 3DRA jedoch hauptsächlich im Rahmen der endovaskulären Therapie ihre Berechtigung, während zur primären Diagnostik von Gefäßpathologien die CT-Angiographie oder Magnetresonanztomographie (MRA) bevorzugt Anwendung findet (Romijn M, 2008).

Bildgebende Verfahren wie die CT-Angiographie (CTA) sind durch die Entwicklung immer schneller arbeitender Computertomographen, die zusätzlich eine immer höhere Ortsauflösung liefern, genauer geworden (Piotin M, 2003) und bieten zusätzlich den Vorteil, dass bei der Verlaufsbeobachtung nach einer Stentimplantation die Lage des Stents zur Gefäßwand und beispielsweise zum Aneurysmalumen (Benndorf G, 2005) besser beurteilt werden kann. Bei der Detektion von Aneurysmen mit Durchmessern unter 4 mm zeigt die 3D-Rotationsangiographie durch ihre höhere räumliche Auflösung hingegen eine größere Sensitivität im Gegensatz zur CT-Angiographie (64CTA) (McKinney AM, 2008).

Dennoch ist bisher nicht geklärt, ob die 3DRA im Vergleich zum optimal eingestellten DSA - Projektionsbild über eine äquivalente Genauigkeit in der räumlichen Darstellung von Gefäßpathologien verfügt. Nur durch eine vergleichbare Präzision in der Darstellung und quantitativen Analyse von Gefäßpathologien könnte die 3DRA die beste Lösung zur Optimierung der Untersuchungszeit bei zuverlässiger dreidimensionaler Darstellung der Hirngefäße sein.

Dieser Sachverhalt ist von großer klinischer Bedeutung, da die exakte Darstellung der Gefäßstenose die Voraussetzung für die richtige Auswahl eines Stents und somit für eine erfolgreiche und vor allem risikoarme endovaskuläre Therapie ist. Durch die Wahl eines zu großen Stents besteht die Gefahr einer Gefäßruptur mit konsekutiver Subarachnoidalblutung, die zu Invalidität aber auch zum Tod des Patienten führen kann.

In der Literatur gibt es wiederholt Hinweise darauf, dass die 3D Rotationsangiographie ungenau sein kann. Diese Ungenauigkeiten wurden in unterschiedlichen Einsatzszenarien der 3DRA-Technik berichtet.

So wird beispielsweise in einer Studie von Hirai T et al. (2004) in circa 34% der 3D-Rotationsangiographien das Pseudostenosenphänomen beobachtet; das bedeutet in diesen Fällen offenbart sich eine in der 3DRA dargestellte Stenose in DSA-Aufnahmen als nicht existent. Dabei zeigte sich eine Winkelabhängigkeit dieses Phänomens zur Achse der Rotationsangiographie, insbesondere bei rechtwinkligem Verlauf der Gefäßachse zur Rotationsachse wurde ein vermehrtes Auftreten des Pseudostenosenphänomens beobachtet.

Hinweise auf Ungenauigkeiten der 3D-Rotationsangiographie in der Literatur wurden bisher insbesondere anhand geometrisch sehr komplexer Modelle wie Aneurysmen untersucht (Piotin M, 2003). Aneurysmen haben jedoch sehr uneinheitliche Formen und Größen, sodass

streng genommen eine Aussage zur Genauigkeit nur für eine untersuchte Gefäßgeometrie gemacht werden kann und alle anderen Geometrien gesondert untersucht werden müssten. Eine Gefäßstenose hat vereinfacht betrachtet hingegen nur wenige Parameter wie den maximalen Stenosegrad und die Länge der Stenose. Die Abbildungsgenauigkeit und -reproduzierbarkeit der 3DRA lässt sich daher leichter in Hinblick auf den Einfluss der geometrischen Parameter anhand von Modellen von Gefäßstenosen untersuchen.

Dass die 3DRA auch diese geometrisch einfachen Gefäßpathologien nicht notwendigerweise ideal abbildet, wird durch die eigene Beobachtung gestützt, dass Gefäßstenosen des proximalen Hauptstammes der Arteria cerebri media (M1-Segment) in 3DRA und DSA häufig verschiedene Ergebnisse zeigen, hierzu lassen sich keine weiteren Literaturhinweise finden. Beispielsweise zeigt die Abbildung 1 eine filiforme Gefäßstenose mit Hilfe der 3D-Rotationsangiographie, welche in der Digitalen Subtraktionsangiographie (Abbildung 2) wesentlich geringgradiger dargestellt wird. Dabei sind jedoch die Durchmesser der umgebenden Gefäßäste in beiden Darstellungen im Verhältnis gleich. Solche Differenzen werden an Gefäßen mit anderem Verlauf der Gefäßachse wie der Arteria basilaris normalerweise nicht beobachtet.

Es liegt daher die Vermutung nahe, dass die Genauigkeit der Vermessung von Gefäßstenosen anhand der Rotationsangiographie abhängig von dem Winkel des Verlaufs der Gefäßachse zur Rotationsachse des bildgebenden Systems ist.

Die Aufdeckung und genaue Analyse einer solchen winkelabhängigen Ungenauigkeit der 3D-Rotationsangiographie bietet die Möglichkeit der Steigerung der Sicherheit dieses Verfahrens. Damit könnte die endovaskuläre Therapie nicht mehr nur medikamentenrefraktären Hochrisikopatienten vorbehalten sein, sondern einer größeren Patientenzahl nützen.

Da in unseren Beobachtungen vor allem Stenosen der A. cerebri media häufig ungenau dargestellt werden, gilt es zu überprüfen, ob die Genauigkeit der Rotationsangiographie eine Richtungsabhängigkeit aufweist.

Ziel dieser Arbeit ist es somit, Ursachen für Ungenauigkeiten in der 3D-Rotationsangiographie zu ermitteln und damit neue Ansatzpunkte für die Präzisierung des Verfahrens zu schaffen.



Abbildung 1: 3D-Rotationsangiographie einer Stenose im proximalen Drittel des Hauptstammes der Arteria cerebri media (dieser wird auch als M1-Segment bezeichnet)

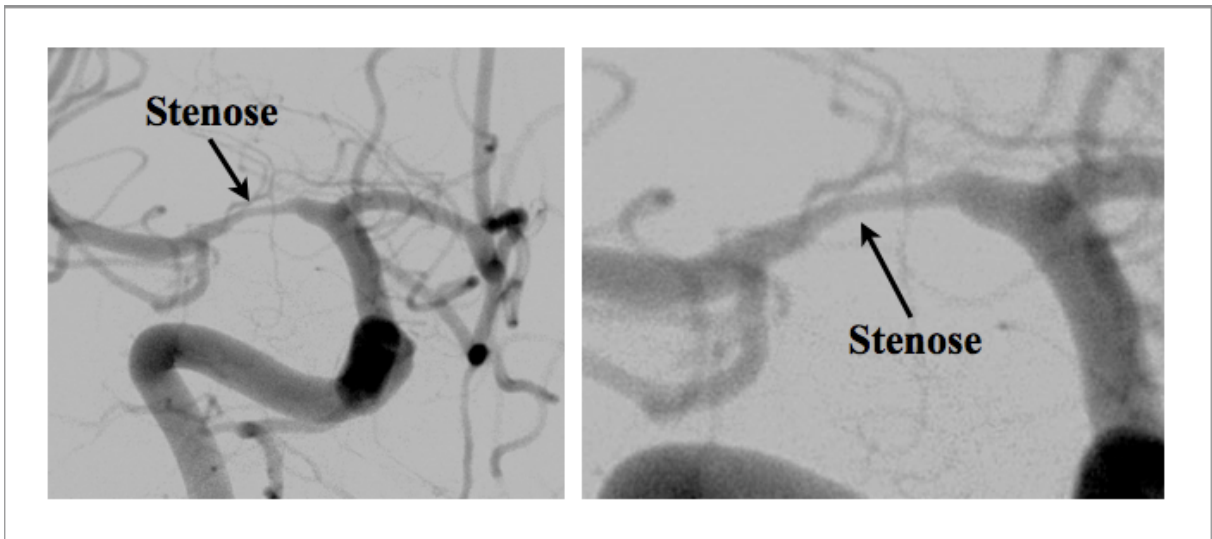


Abbildung 2: Digitale Subtraktionsangiographie der gleichen Gefäßstenose wie in Abb.1; die Gefäßstenose wird geringgradiger dargestellt als in der 3D Rotationsangiographie

2. Grundlagen

2.1 Epidemiologie und klinische Bedeutung intrakranieller Stenosen

Zerebrovaskuläre Erkrankungen zeichnen sich durch eine hohe Inzidenz und eine erhebliche Morbidität und Mortalität aus. In Deutschland liegt die jährliche Inzidenz der erstmalig aufgetretenen Schlaganfälle bei 196.000 pro Jahr und ist mit circa 63.000 Todesfällen pro Jahr die dritthäufigste Todesursache (Heuschmann PU, 2011). Die Inzidenz für Schlaganfälle in den USA liegt bei 795.000 pro Jahr, wobei es sich bei circa 610.000 Fällen um erstmalige Ereignisse handelt (American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics - 2012 Update). Schätzungsweise 40.000 bis 60.000 Schlaganfälle pro Jahr in den USA entstehen auf dem Boden einer intrakraniellen Atherosklerose (Schumacher HC, 2009).

Da die Inzidenz der Schlaganfälle mit höherem Lebensalter steigt, sind im Rahmen der demographischen Entwicklung der westlichen Industrienationen zunehmend mehr Menschen von zerebrovaskulären Pathologien betroffen.

Im Gegensatz zu den Herzinfarkten, bei denen in-situ Thrombosen an präformierten Stenosen am häufigsten vorkommen, sind nur circa 8-10% (Külkens S, 2004) aller ischämischen Schlaganfälle in den westlichen Industrienationen durch intrakranielle Stenosen verursacht. Das Entstehen von arterio-arteriellen bzw. kardialen Embolien ist der häufigere Mechanismus bei der zerebralen Ischämie. Es scheint diesbezüglich jedoch ausgeprägte Unterschiede zwischen verschiedenen Völkergruppen zu geben. Beispielsweise werden in Asien sogar etwa 50% der ischämischen Hirninsulte durch intrakranielle Stenosen hervorgerufen (Weigele JB, 2007). Weltweit sind daher wahrscheinlich intrakranielle Gefäßstenosen die häufigste Schlaganfallursache (Gizewski ER, 2011).

Intrakranielle Stenosen stellen daher einen signifikanten Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle dar. Transitorisch ischämische Attacken (TIA) oder ischämische Schlaganfälle auf dem Boden von intrakraniellen Stenosen können dabei durch vier verschiedene Mechanismen entstehen:

1. Die **Perfusion** eines Hirnareals kann durch die Stenose in der Hirnbasisarterie, die das entsprechende Hirngewebe versorgt und durch eine schlechte Versorgung über leptomeningeale Kollateralgefäße nicht aufrecht erhalten werden (Derdeyn CP, 1998).

2. Durch einen Einriss mit konsekutiver Einblutung in einen atheromatösen Plaque, bzw. durch ein okklusives Plaquewachstum entsteht eine lokale **Thrombose** (Ogata J, 1994).
3. Distal der Stenose einer Hirnbasisarterie oder hirnversorgenden Halsarterie kann eine **Thrombembolie** entstehen (Segura T, 2001).
4. Ein Gefäßast wird direkt durch einen Plaque des Hauptgefäßes verschlossen (Lyrer PA, 1997).

Zur Sekundärprävention von Reinfarkten bei Patienten mit intrakraniellen Stenosen gibt es verschiedene Therapieoptionen. Neben der medikamentösen Behandlung mit Cumarinderivaten oder Thrombozytenaggregationshemmern gibt es die Möglichkeit einer endovaskulären Therapie. Dabei kann sowohl eine reine Ballonangioplastie, als auch eine Kombination aus Angioplastie mit einem Ballon und zusätzlicher Stentimplantation erfolgen. Eine weitere Behandlungsoption ist die intrakranielle Bypassoperation, die jedoch nur sehr selten als Therapieverfahren angewendet wird.

Grundsätzlich sollte allerdings zur Prävention vaskulärer Ereignisse wie eines Schlaganfalls die strikte Behandlung der atherosklerotischen Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonie und Rauchen eine zentrale Rolle spielen (Turan TN, 2008).

Im Vergleich der Arzneistoffe Warfarin und Acetylsalicylsäure zur Sekundärprävention ischämischer Hirninsulte zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Allerdings birgt das Arzneimittel Warfarin als Cumarinderivat ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko (Weigele JB, 2007), weshalb derzeit Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure als Therapie der ersten Wahl bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen Anwendung finden.

Die medikamentöse primäre und sekundäre Schlaganfallsprävention ist jedoch bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Gefäßstenosen häufig nicht zufriedenstellend. In diesem Fall wird von der „Society of Neurointerventional Surgery“, der „Society of Interventional Radiology“ und der „American Society of Neuroradiology“ (2005) bei Stenosen der hirnversorgenden Halsarterien mit einem Stenosegrad von mehr als 50% die endovaskuläre Therapie empfohlen (Schumacher HC, 2009).

Die endovaskuläre Therapie ist eine sich schnell entwickelnde Therapieoption, die einen bahnbrechenden Fortschritt auch in der Behandlung von Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Gefäßstenosen darstellt. Trotz eines bis zu zehnprozentigen prozeduralen

Riskos (Puetz V, 2008; Berkefeld J, 2006) bietet sie bei medikamentenrefraktären symptomatischen Patienten eine gute und sogar die einzige Therapieoption zur intrakraniellen Bypassoperation, welche insbesondere bei kleinen Gefäßen wesentlich geringere Erfolge als die endovaskuläre Therapie zeigt (Mazighi M, 2007).

Da bisher keine vollständig abgeschlossenen prospektiven, randomisierten Phase 3 Studien zum Vergleich der Stent-assistierten Revaskularisation mit der besten medikamentösen Therapie von intrakranieller Atherosklerose existieren, lassen sich nur Aussagen anhand von Fallstudien machen (Schumacher HC, 2009). Es können deshalb momentan nur bei Versagen der medikamentösen Therapie Empfehlungen zur endovaskulären Therapie gegeben werden.

Bei Patienten mit hochgradigen Stenosen zeigten verschiedene Fallstudien eine deutliche Reduktion des Reinfarkttrisikos nach Angioplastie und Stentimplantation (Derdeyn CP, 2007). Dabei gibt es Hinweise darauf, dass der Erfolg der Angioplastie bei intrakraniellen Stenosen unter anderem auch von der Entstehungsgenese einer Durchblutungsstörung abhängig ist (Schumacher HC, 2009). So sollen Patienten mit symptomatischem Perfusionsdefizit (Gruppe 1, s.o.) durch eine intrakranielle Stenose am meisten von einer endovaskulären Therapie profitieren. Hingegen scheinen Patienten mit einer symptomatischen Gefäßstverengung durch ein Atherom des Hauptgefäßes (Gruppe 4, s.o.) sogar eher Schaden von einer Stenttherapie zu nehmen. (Schumacher HC, 2009).

In einer Studie zur Wirksamkeit und zum Langzeiterfolg der interventionellen Therapie zeigte sich, dass nach alleiniger Angioplastie 50% der Patienten innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 7 Jahren eine Restenose erlitten. Hingegen war die Restenoserate nach Stentimplantation mit nur 7,5% deutlich geringer. Damit scheint die intrakranielle Stentimplantation der ausschließlichen Angioplastie überlegen zu sein, allerdings ist noch unklar, welcher Stenttyp am besten geeignet ist (Mazighi M, 2008).

Die MATCH-Studie zur medikamentösen Reinfarktprävention intrakranieller Stenosen zeigte bei der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Aspirin im Gegensatz zur Clopidogrel-Monotherapie ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Hirnblutung (Diener HC, 2004). Da nach Implantation medikamenten-beschichteter Stents die Gefahr einer Thrombose im Stent erhöht und dadurch eine längere Kombinationstherapie zweier Thrombozytenaggregationshemmer nötig ist, werden aus Schutz vor einer lebensbedrohlichen Hirnblutung und auch einer In-Stent-Thrombose ausschließlich unbeschichtete Stents verwendet. Kommt es durch

eine Intimahyperplasie wieder zu einer erneuten Stenosierung im Bereich des implantierten Stents, so dilatiert man heute mit medikamentenbeschichteten Ballons nach.

Trotz der verfügbaren therapeutischen Interventionsverfahren verlaufen immer noch 25% aller Schlaganfälle letal (Touré K, 2008). Folglich wird an einer Risikoreduktion der endovaskulären Therapie geforscht, um sie einem größeren Patientengut zu ermöglichen. Dabei könnte die Verbesserung der Darstellungsgenauigkeit ein möglicher Ansatz sein.

Im Hinblick auf die Risikominimierung der endovaskulären Therapie wird in dieser Arbeit die Genauigkeit der Stenosenvermessung auf der Basis von 3D-Rotationsangiographien genau untersucht.

2.2 Dreidimensionale Darstellung intrakranieller Gefäße

Die neuesten Entwicklungen wie die Mehrschicht-CT-Angiographie und die kontrastverstärkte MR-Angiographie (CE-MRA) haben die Indikation zur konventionellen Angiographie eingeschränkt. Diese ist für Erkrankungen, bei denen der Zustand der kleinen Gefäße diagnostisch relevant ist (z.B. Vaskulitis) oder bei denen eine interventionelle Therapie geplant ist, vorbehalten.

Weil die Computertomographie schnell und breit verfügbar ist, kann sie bei der Erstuntersuchung von Patienten mit akuter Bewusstseinsstörung, Schlaganfalls- oder Blutungsverdacht sowie bei Schädel-Hirn- und spinalen Verletzungen eine pragmatische Lösung sein. Die CT ist empfindlicher in der Darstellung der feinen knöchernen Details als die MRT und deshalb indiziert bei der Abklärung der Schallleitungsschwerhörigkeit sowie bei Läsionen der Schädelbasis und der Kalotte. In Kombination mit einer intravenösen Kontrastmittelapplikation lassen sich zusätzlich Gefäßpathologien darstellen.

Die 3D-Rotationsangiographie bietet dabei die räumlich genauere Gefäßdarstellung, da zum einen mit Hilfe des Subtraktionsverfahren eine überlagerungsfreie Aufnahme erstellt wird und zum anderen eine selektive Darstellung der Gefäßpathologie und seiner Flussdynamik durch die direkte Kontrastmittelapplikation über einen intraarteriellen Katheter erfolgt. Es besteht damit keine wesentliche Kontrastmittelverdünnung wie bei einer intravenösen Kontrastmittelgabe. Da die Katheterangiographie als invasives Verfahren allerdings das größte Morbiditätsrisiko aller diagnostischen radiologischen Verfahren birgt, unterliegt sie

einer strengen Indikationsstellung. Sie ist indiziert zur Abklärung von Patienten mit vaskulären Erkrankungen, insbesondere der kleinen intrakraniellen Gefäße (z.B. Vaskulitis), zur Erfassung vaskulärer Malformationen wie Aneurysmen sowie bei endovaskulären therapeutischen Eingriffen. Die einfache diagnostische Angiographie wurde für viele Indikationen von CT/CTA oder MRT/MRA abgelöst.

2.2.1 Computertomographische Angiographie (CTA) nach Kalender WA (2006)

Die Computertomographie ist ein Schnittbildverfahren, das auf der Auswertung einer Vielzahl von Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Richtungen beruht. In Verbindung mit einer intravenösen Gabe von röntgendichtem Kontrastmittel, lassen sich die Gefäße sowohl der venösen als auch der arteriellen Strombahn beurteilen. Diese Methode wird computertomographische Angiographie (CT-Angiographie, CTA) genannt.

Die Strahlenquelle rotiert dabei kontinuierlich um die Körperachse des Patienten und emittiert Röntgenstrahlen über einen Winkelbereich von 360°. Nach Abschwächung durch den Körper des Patienten werden die Röntgenstrahlen von einem Detektorkranz mit mehreren Detektorreihen (z.B. 64 Zeilen) erfasst. Die Intensität der Röntgenstrahlung wird vor und nach Durchtritt des Messobjektes bestimmt und daraus ein Röntgenstrahlenabsorptionsprofil erstellt.

Da hinter einer röntgendichteren Struktur im Messobjekt auf dem Detektor eine geringere Strahlenintensität detektiert wird, benötigt man eine Rücktransformation um das eigentliche Bild zu rekonstruieren. Diese Rückprojektion wird vom Computer vorgenommen und zur Verbesserung des Kontrastes mit einer Schärfung bzw. Filterung kombiniert. Die Schärfung erfolgt durch Faltung der Schwächungsprofile/Projektionen vor der Rückprojektion mit Hilfe einer mathematischen Funktion. Dabei kann über die Wahl des Faltungskerns die Bildcharakteristik beeinflusst werden – z. B. von weich oder glättend bis scharf oder kantenbetonend.

Die Auflösung des Bildes ist von verschiedenen Faktoren, wie der Strahlendosis, der Schichtdicke, dem Sichtfeld (field of view; FOV) und der Darstellungsmatrix abhängig.

Bei sehr kleinen Gefäßstenosen stößt die Auflösung der Computertomographie an ihre Grenzen. Die von der Matrix- und dem zugehörigem FOV (field of view) abhängige

Voxelgröße bestimmt die örtliche Detailauflösung. Ist eine Gefäßstenose beispielsweise kleiner als ein Voxel, kann sie nicht mehr detektiert und dargestellt werden. Durch diesen Partialvolumeneffekt können Pseudookklusionen oder Pseudostenosen entstehen, weshalb dieses Phänomen auch als Pseudostenosenphänomen bezeichnet wird.

Bei einem Spiral- (Helikal-) oder Mehrschicht-Computertomographen, der heutzutage Standard in den meisten radiologischen Abteilungen ist, wird der Patient auf dem Tisch des Gerätes kontinuierlich durch das ständig rotierende Röntgenstrahlenfeld bewegt. Dabei werden die oben beschriebenen Strahlenabsorptionswerte auf einer um den Patienten verlaufenden Spiralbahn registriert, aus der Schichtbilder unterschiedlicher Dicke rekonstruiert werden können. Die mehrzeiligen Detektorkränze bieten den Vorteil, dass sie während einer einzelnen Rotation mehrere Schichten (derzeit bis zu 256) gleichzeitig erstellen können. Dadurch wird nicht nur die Untersuchungszeit erheblich reduziert, sondern auch die Strahlenbelastung für den Patienten und die Artefakte durch Patienten- oder Organbewegungen verringert.

Somit erlaubt die Spiral-CT auch eine sehr schnelle Erstellung der Bilder während einer intravenösen Kontrastmittelinjektion, was die Darstellung der Gefäßanatomie und der Durchblutungseigenschaften des Hirnparenchyms ermöglicht. Mittels eines mathematischen Verfahrens werden die Daten im Computer zu einem Volumendatensatz zusammengefügt, aus dem man Schnittbilder und dreidimensionale Ansichten in beliebigen Ebenen rekonstruieren kann. Die CTA-Schichten können damit später auch zu dreidimensionalen Bildern der kontrastmittelgefüllten Gefäße zusammengefügt werden, sodass wie bei einer Rotationsangiographie allein der Gefäßbaum dargestellt wird.

Der entscheidende Vorteil der Computertomographie ist, dass auch geringe Unterschiede in der Dichte von Geweben mit erkennbarem Kontrast dargestellt werden können. Anders als bei konventionellen Röntgenbildern, die reine Projektionsbilder bzw. Summationsbilder sind, ist der Kontrast eines computertomographischen Bildes durch die lokale Zusammensetzung des Gewebes bestimmt und angrenzende Strukturen haben keinen Einfluss auf den jeweiligen Dichtewert in einem Bildvolumenelement (Voxel).

Der Kontrast ist dabei abhängig von der physikalischen Dichte des Gewebes, diese ist zum Beispiel größer im Knochen und niedriger in Weichteilgeweben. Der Schwächungskoeffizient wird in Grauwerten dargestellt und quantitativ mithilfe der Hounsfield-Skala angegeben.

Dabei stellen die CT-Werte von Wasser und Luft die Fixpunkte der CT-Werteskala dar, weil sie unabhängig von der Energie der Röntgenstrahlung sind. Luft hat auf dieser Skala einen Absorptionswert von -1000, Wasser von 0 und kompaktes Knochengewebe von ca. 1000 HE. Jedem akquirierten Dichtewert bzw. Schwächungskoeffizienten wird ein Grauwert in der bildlichen Darstellung des CT-Scans zugeordnet. Da das menschliche Auge nicht in der Lage ist, diese insgesamt etwa 4000 Grauwerte zu differenzieren, wird jeweils dem für eine gegebene Fragestellung interessierenden CT-Werteintervall, dem so genannten Fenster, die gesamte Grauskala zugeordnet. Für die Darstellung sehr kleiner Schwächungsunterschiede, beispielsweise zwischen grauer und weißer Substanz des Gehirns (hier beträgt der Dichteunterschied nur etwa 4 HE), wird ein enges Fenster gewählt. Bei großen Unterschieden, wie zum Beispiel in Lunge oder Skelett, wird ein weites Fenster gewählt.

Die Computertomographie ist ein sicheres und schnelles diagnostisches Verfahren, sodass es als Untersuchungsmethode der Wahl bei akut auftretender Bewusstseinsstörung, Schädel-Hirn-Traumata und z.B. Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung gilt. Zu bedenken ist jedoch die mit 3 bis 5 cGy bei einer Standard-Schädel-Untersuchung relativ hohe Strahlenbelastung.

2.2.2 3D-Rotationsangiographie

Die 3D-Rotationsangiographie ist ein relativ neues bildgebendes Verfahren, welches am häufigsten für eine genaue dreidimensionale Darstellung von komplexen Pathologien der Hirngefäße, z.B. Aneurysmen, verwendet wird. (Missler U, 2000). Es wurde entwickelt, um in einem kurzen Zeitintervall angiographisch unter Minimierung der Strahlen- sowie Kontrastmitteldosis hochaufgelöste dreidimensionale Gefäßdarstellungen zu erstellen, um diese als Grundlage für eine endovaskuläre Behandlung zu verwenden.

Dabei werden 2D Angiographiebilder aus verschiedenen Projektionen erstellt, während das System aus Strahlenquelle, Detektor und Bildverstärker in Form eines C-Armes um 180° um den Kopf des Patienten rotiert. Die Projektionsbilder eines Durchlaufes werden während einer einzigen intraarteriellen Kontrastmittelgabe angefertigt, wodurch der Kontrastmittelbedarf bedeutend geringer im Vergleich zur CTA oder wiederholten DSA-Serien ist (Bridcut RR, 2007). Zur arteriellen Kontrastmittelgabe wird ein Katheter in das Blutgefäß eingeführt und bis zur gewünschten Lokalisation vorgeschoben. Dadurch ist die Katheterangiographie mit dem größten Morbiditätsrisiko aller diagnostisch-radiologischen Verfahren behaftet: Das

prozedurale Risiko für eine zerebrale Ischämie liegt bei 0,14%, die Letalität bei 0,06% (Kaufmann TJ, 2007).

Mittels eines Bildverarbeitungsprogrammes kann - ähnlich wie in der 3D-Rekonstruktion von CT-Bildern - aus den zweidimensionalen angiographischen Projektionsbildern ein 3D Bilddatensatz rekonstruiert werden. Die Volumenrekonstruktion ermöglicht die Drehung und Betrachtung des Gefäßbaumes von allen Seiten, womit die optimale Darstellung der entsprechenden Anatomie gewährleistet ist. Dies erlaubt nicht nur die bessere Veranschaulichung der Gefäßstrukturen, sondern auch das Auffinden der optimalen Bildprojektion zur Intervention. Mittels Flachbilddetektorsystemen ist eine schnelle Akquisition von Volumendaten mit der sekundären Rekonstruktion CT-ähnlicher Schnittbilder auch unmittelbar im Angiographieraum möglich. Prozedurale Komplikationen wie Einblutungen können damit ohne Zeitverlust durch Umlagern oder Patiententransport direkt im Angiographieraum dargestellt werden, wodurch das Komplikationsmanagement deutlich verbessert wird (Dörfler A, 2008).

Als weiteren Vorteil erwies sich in einer prospektiven Studie (Bridcut RR, 2007), dass die Strahlenbelastung durch die 3DRA wesentlich geringer ist als die der DSA. In der Rotationsangiographie lag die Strahlendosis bei einer einmaligen Rotation des C-Armes um 180° bei 0,2mSv. Bei der DSA hingegen wurden entsprechend Bildserien aus verschiedenen Projektionen erstellt und die Strahlenbelastung lag bei 3,4mSv.

Bislang gilt die Angiographie mit Projektionsbildern unumstritten als der Goldstandard für die Quantifizierung von intrakraniellen Gefäßpathologien wie Aneurysmen oder Gefäßstenosen.

Das relativ neue Verfahren der Rotationsangiographie zur dreidimensionalen Visualisierung komplexer Gefäßpathologien entwickelte sich daher schnell zum Goldstandard der 3D-Bildgebung von Gefäßen. Es zeigte sich sogar, dass die 3D-Rotationsangiographie in der Detektion sehr kleiner Aneurysmen (≤ 3 mm) der DSA überlegen ist (van Rooij WJ, 2008). Dennoch gibt es auch Fallbeispiele (Abb. 3), bei denen Gefäßstenosen nicht sehr genau dargestellt werden. Gelegentlich erhält man sogar innerhalb einer Rotationsangiographie widersprüchliche Informationen. Zum Beispiel zeigt Abb. 4 die gleiche Gefäßstenose erst im Projektionsbild, welches vor Beginn der Rotation erstellt wird und dann in einem Projektionsverfahren, der sogenannten „Maximum Intensity Projection“ (MIP). Im Projektionsbild wird die Stenose als geringgradig und kurzstreckig sichtbar, während sie sich

in der MIP als hochgradig und langstreckig einstufen lässt. Zusätzlich häufen sich - vor allem bei Stenosen im Hauptstamm der A. cerebri media (dem sogenannten M1-Segment) - Unstimmigkeiten mit den Ergebnissen anderer bildgebender Modalitäten wie der Dopplersonographie.

Um die Frage zu klären, warum man innerhalb der rotationsangiographischen Untersuchung unterschiedliche Informationen erhält und welche die verlässlichere ist, bedarf es der Untersuchung anhand eines Gefäßmodells.

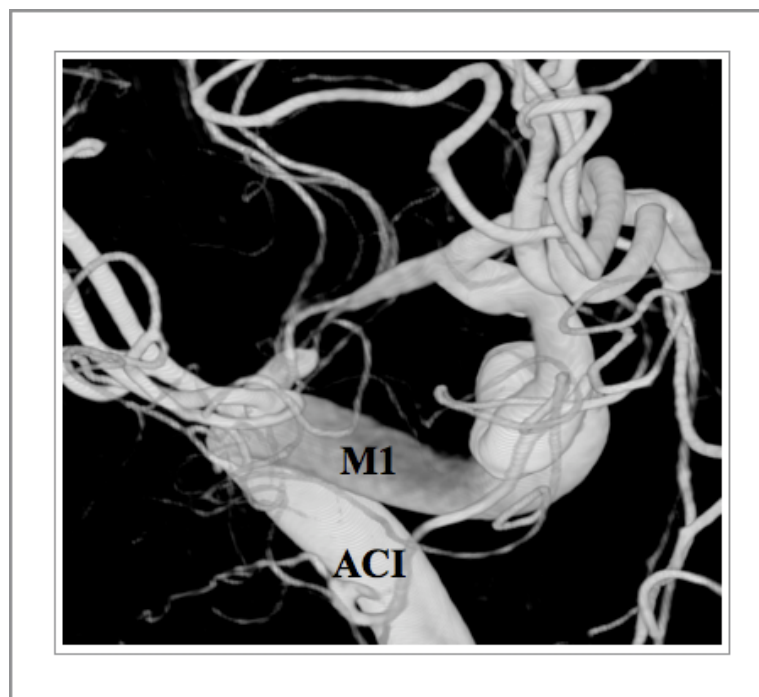


Abbildung 3: 3D-Rotationsangiographie mit verminderter Darstellungsgenauigkeit des M1-Segmentes

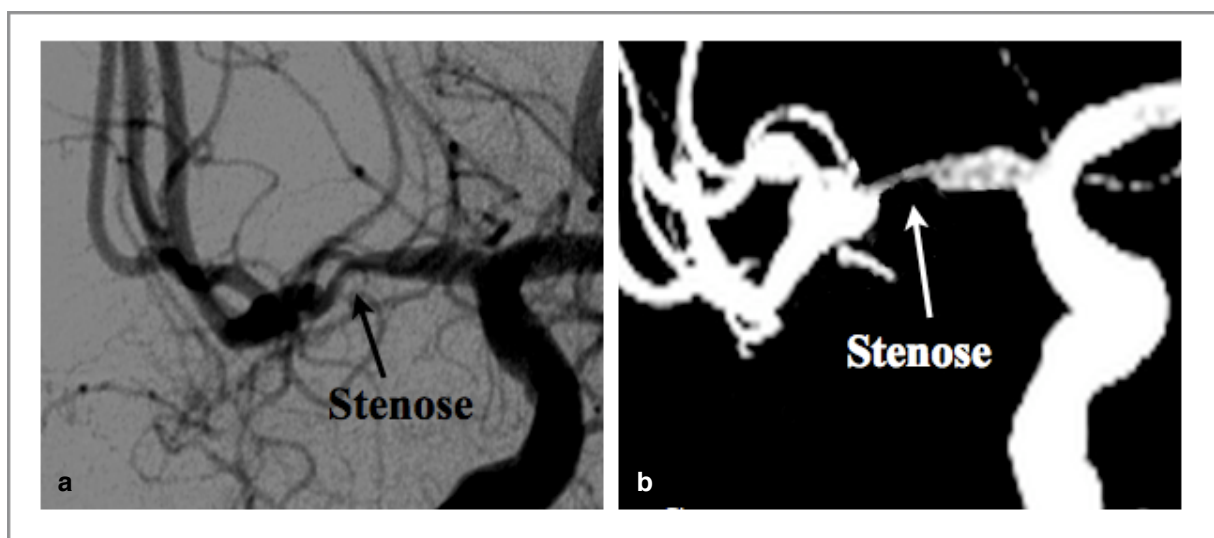


Abbildung 4: a) Gefäßstenose im Projektionsbild und b) gleiche Stenose in der maximalen Intensitätsprojektion (MIP)

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeines

Zur Untersuchung der Messgenauigkeit bei der Quantifizierung von intrakraniellen Gefäßstenosen benötigt man ein möglichst einfaches Modell. Gewisse Voraussetzungen müssen allerdings erfüllt werden um Untersuchungsbedingungen zu schaffen, die der in-vivo-Situation vergleichbar sind. So sollten die Gefäßmodelle eine den realen anatomischen Gefäßen ungefähr gleiche Größe und Form aufweisen, damit Eigenschaften wie Streuung des Röntgenlichts und unterschiedliche Absorption durch verschiedene Weglängen der Strahlung durch das Gewebe berücksichtigt werden. Aus dem gleichen Grund ist auch die adäquate Simulation des Hirngewebes und der Schädelkalotte zum Vergleich mit der in-vivo-Situation sinnvoll. Zusätzlich bedarf es einer etwa gleichen physikalischen Dichte der Bestandteile des Messobjekts, da das spezifische Gewicht über die Absorption der Strahlung pro Weglängeneinheit bestimmt.

3.2 Erstellung des Kopfmodells

3.2.1 Schädelkalotte

Zur Simulation der Schädelkalotte wird eine kugelförmige Keramikvase mit einem Durchmesser von circa 18 cm und einer Wandstärke von circa 8 mm genutzt. Diese bietet nicht nur dem menschlichen Schädel sehr ähnliche Maße, sondern auch eine gut vergleichbare Röntgendichte in der Computertomographie.

3.2.2 Hirngewebe

Das Hirngewebe mit einer Dichte zwischen 30 bis 34 HE wird mit Hilfe von Agar nachgebildet. Dazu wird eine Messreihe verschiedener Mischungsverhältnisse von Wasser zu Agar angefertigt und unter ständigem Rühren bis zum Erreichen eines gelartigen Zustands aufgekocht und in Messkammern gefüllt. Nach dem Abkühlen wird die Messreihe im CCT-Scan dargestellt und computertomographisch die Dichte bestimmt. Aus den jeweiligen Dichtewerten der Messreihe wurde die dem Hirngewebe ähnlichste Mischung von Agar und Wasser gewählt (64g Agar: 500ml Wasser), erneut angemischt und in das Kopfmodell gefüllt.

3.2.3 Gefäßmodelle

Als Gefäßmodell werden so genannte Schrumpfschläuche verwendet, die eigentlich zur elektrischen Isolierung von Stromkabeln dienen. Diese Kunststoffschläuche haben die Eigenschaft, sich unter Hitzeeinwirkung, zum Beispiel durch direkte Erwärmung über einer Flamme, stark zusammen zu ziehen. Somit ist es möglich, durch Wärmezufuhr verschieden geformte Einengungen der Schläuche als Modell für Gefäßstenosen mit unterschiedlicher Länge und verschiedenen minimalen Durchmessern zu erstellen.

Langstreckige fadenförmige Stenosen werden geformt, indem während direkter Wärme- einwirkung durch ein Feuerzeug der Schlauch an beiden Enden auseinander gezogen wird. Kurzstreckige hochgradige Stenosen entstehen durch Eindrücken mit einem erhitzten Messer, durch einseitigen Druck auf den Schlauch lassen sich diese auch exzentrisch konfigurieren.

Um die Länge der Stenose vorher festzulegen, eignen sich zwei Streifen aus leicht biegsamen Metall, die am Anfang und Ende der geplanten Stenose um den Schrumpfschlauch gewickelt werden. Dadurch wird bei der Hitzeeinwirkung durch das Feuerzeug die Wärme im Bereich des Metallmantels abgeleitet und somit die Stenose nur zwischen den Metallstreifen erzeugt. Indem der Schlauch während der Erwärmung gedreht wird, entsteht eine ringförmige Stenose, ohne Drehung entsteht eine einseitige Stenose, vergleichbar mit einem Atherom/ Plaque.



Abbildung 7: Gefäßmodelle mit verschieden geformten Stenosen

3.2.3.1 Wirkprinzip verschiedener Schrumpfschlauchsysteme

Die Eigenschaft der Schrumpfschläuche, sich unter Hitzeeinwirkung zusammenzuziehen, beruht - abhängig von der Herstellungsmethode - auf verschiedenen chemischen Wirkprinzipien.

Um diese Eigenschaft zu generieren, wird bei der Herstellung der dickflüssige Kunststoff unter hohem Druck und hoher Temperatur aus einer formgebenden Öffnung gepresst, so dass sich dabei eine Vernetzung von Molekülketten durch Bildung von Wasserstoffbrücken ergibt.

In noch warmem Zustand wird der Schlauch aufgeweitet und anschließend schlagartig abgekühlt, wodurch dem Material die Energie zur Rückorientierung entzogen wird. Somit bleibt der aufgeweitete Durchmesser erhalten und erst durch Zuführung von Wärme kann sich der Schrumpfschlauch auf einen geringeren Durchmesser zusammenziehen.

3.2.3.1.1 Dipol-Dipol-Wirkungen

Bei hochwertigen Schrumpfschläuchen („Düwi GmbH“, 58339 Brecherfeld, Germany, www.duewi.de, 083016 Schrumpfschlauchset 15 pcs/15cm) bilden sich Wasserstoffbrücken aufgrund von Dipol-Dipol-Wirkungen. In einer computertomographischen Untersuchung kann der Dichtebereich der Gefäßmodelle bestimmt werden und mit den Dichtewerten der preiswerteren Schrumpfschläuche mit Vernetzung durch Van-der-Waals-Kräfte verglichen werden.



Abbildung 5: Schädelmodell aus Keramik

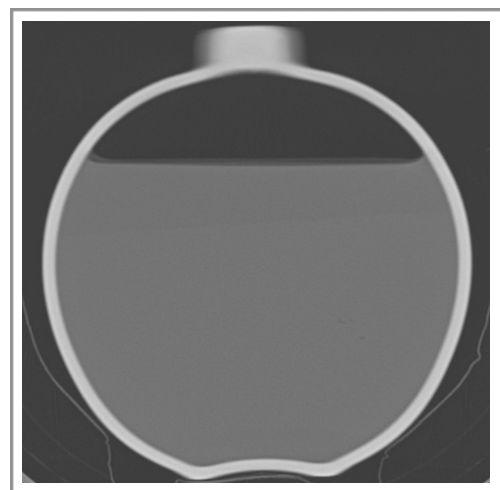


Abbildung 6: CT Bild des Schädelmodells

3.2.3.1.2 Van-der-Waals-Kräfte

Die preiswerteren Schrumpfschläuche („Bestmark“, Wärmeschrumpfschlauchset farblich sortiert, 24294, hergestellt für Intertec, Klaus-von-Klitzing-Str.2, 76829 Landau, Deutschland) bestehen aus Kunststoffen, die mittels Van-der-Waals-Kräften vernetzt sind. Sie werden ebenfalls computertomographisch auf ihre Dichte untersucht, um ein der in-vivo Situation möglichst gut vergleichbares Gefäßmodell zu erstellen.

3.2.3.2 Füllungsmaterial

Ein mit wässrigem bzw. flüssigem Kontrastmittel gefülltes Gefäßmodell ist neben einer erschwerten luftblasenfreien Füllung kompliziert zu handhaben und daher nicht einfach unter identischen Bedingungen zu untersuchen.

Ein aushärtendes Füllungsmaterial ließe eine wesentlich einfachere Handhabung zu, da es unproblematisch gedreht, gewendet oder gekippt werden kann, ohne dass es durch eine Leckage zu einem Kontrastmittelverlust kommen kann. Ein solches Füllungsmaterial hat bestimmte Anforderungen zu erfüllen, um möglichst gleiche Abbildungseigenschaften wie ein mit Blut und Kontrastmittel gefülltes Gefäß in der Rotationsangiographie zu zeigen.

Zum einen benötigt man gute Fließeigenschaften des Materials, damit das Gefäßmodell lückenlos gefüllt werden kann, zum anderen soll es ohne Lufteinschlüsse und Schrumpfeffekt aushärten, sowie mit jodhaltigem, wasserlöslichem Kontrastmittel zu mischen sein. Das jodhaltige Kontrastmittel muss dabei in der Trägersubstanz gleichmäßig verteilt sein.

Allerdings interessiert auch in besonderem Maße die Temperatur des Materials im flüssigen Zustand, da die Schrumpfschläuche sich erst oberhalb einer Temperatur von 125°C (www.duewi.de, hochwertiger Schlauch) verformen können und folglich ein Erreichen dieser Temperatur das Gefäßmodell verändert. Auf diese gewünschten Eigenschaften werden verschiedene Medien untersucht.

3.2.3.2.1 Polyurethanlack

Ein 2-Komponentenklarlack auf Polyurethanbasis („Perfection Klarlack 2K“), den man im Verhältnis 3:1 des Basislackes zum Härter mischt, ist das erste verwendete aushärtende Kontrastmittel. Es werden 15 ml dieses Lackes mit 1 ml Imeron® (iodhaltiges Kontrastmittel) angemischt und anschließend sofort in das Schrumpfschlauchmodell gefüllt. Nach 2 Tagen

werden die Modelle in der Computertomographie insbesondere auf Lufteinschlüsse untersucht.

3.2.3.2.2 Wachs-Palmin-Gemisch

Weiterhin wird ein Wachs-Palmin-Gemisch hergestellt, das auf Grund seiner Lipophilie nicht mit dem hydrophilen jodhaltigen Kontrastmittel Imeron®, sondern mit dem lipophilen Kontrastmittel Lipiodol® vermischt wird.

3.2.3.2.3 Hydrokolloide

Neben dem Polyurethanlack und den Wachs-Palmin-Gemischen werden sogenannte Hydrokolloide als mögliches Füllungsmaterial untersucht. Diese Gruppe aus Polysacchariden und Proteinen geht in Wasser als Kolloid in Lösung und zeigt nach Erhitzen ein hohes Vermögen zur Gelbildung. Da Hydrokolloide elektrische Ladungsträger und große Hydrathüllen besitzen, sind sie nicht nur in der Lage in großen Mengen Wasser in Lösung zu gehen, sondern auch andere Stoffe zu lösen, die sonst ausfallen würden. (Philips GO, 2009). Mit der Funktion des Stabilisators wird zum einen Gelatine und zum anderen Agar in Mischung mit dem wasserlöslichen Kontrastmittel Imeron® auf Fließeigenschaften, Lufteinschlüsse etc. untersucht.

3.2.3.3 Konzentration des Kontrastmittels

Um ein Konzentrationsverhältnis von Kontrastmittel zu Agar zu finden, das in etwa dem eines nativen kontrastmittelgefüllten Gefäßes bei einer Angiographie entspricht, wird vorerst eine Verdünnungsreihe mit definierten Verhältnissen zwischen Wasser und Kontrastmittel erstellt. Da der Dichteunterschied zwischen den einzelnen Kontrastmittelpuben um ein Vielfaches höher ist als der Dichteunterschied zwischen Wasser und Agar, kann diese Differenz vernachlässigt werden. Daher kann aus der Verdünnungsreihe mit Wasser unmittelbar auf die Konzentration von jodhaltigem Kontrastmittel in Agar geschlossen werden.

Für die Verdünnungsreihe werden 8 Spritzen mit verschiedenen Verhältnissen von wasserlöslichem jodhaltigem Kontrastmittel Imeron® zu Wasser (2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:8)

versehen. Diese werden bei der cerebralen Rotationsangiographie direkt mit den kontrastmittelgefüllten Gefäßen einer Patientin verglichen.

3.2.3.4 Herstellung des Füllungsmedium

Das für die Gefäßmodelle gewählte Füllungsmedium Agar, das sowohl als Träger des iodhaltigen Kontrastmittels Imeron® sowie als aushärtendes Füllungsmedium geeignet ist, wird im folgenden nach dem oben genannten Konzentrationsverhältnis gemischt und in die Gefäßmodelle gefüllt.

Agarpulver 24g, Wasser 500 ml, (Agar 70ml), „Imeron 300®“ 100 ml.

Das Agarpulver wird in 500ml kochendes Wasser gegeben und unter Rühren 10 Minuten erhitzt, sodass Luftbläschen leichter aufsteigen können. Anschließend werden in einem Glas 70 ml des Agar mit Imeron® vermischt und weitere 5 Minuten gerührt, bis keine Luftbläschen mehr zu sehen sind. Nach Aufziehen von 4 ml des Gemisches auf eine 10ml Spritze wird der Schrumpfschlauch mit der Spritzenspitze verbunden und durch Wärmezufuhr abgedichtet. Hierauf folgt nach kurzem Abkühlen der Ausguss des Gefäßmodells mit der Spritze. Dabei wird das Modell von unten gefüllt, damit noch eventuell eingeschlossene Luft über die obere Öffnung entweichen kann.

Um das Modell möglichst schnell luftdicht zu verschließen und damit eine Schrumpfung des Agar zu verhindern, wird es im Kühlschrank 5 Minuten abgekühlt und abschließend das offene Ende des Schlauches mit flüssigem Wachs verschlossen. Nach 24 Stunden werden die Gefäßmodelle aus dem Kühlschrank entnommen und eine Angiographie sowie eine hochauflösende Computertomographie durchgeführt.

In diesem Zustand werden noch einige Stenosen durch den Faden eines chirurgischen Nahtmaterialsets („Ethicon Mersilene®“, 2/0 (3 METRIC), Polyester, grün geflochten, nicht resorbierbar, 45cm, sterile R, Manufacturer Johnson-Johnson Intl, Nadel: FS-1 24mm 3/c, CE 0086) verstärkt. Die Nadel des Nahtmaterials wird dazu abgeschnitten und der Faden fest um den Schlauch gewunden und verknotet. Dafür ist vorerst eine grobe Überprüfung der Röntgendichte des Fadens erforderlich, die sich entsprechend der erstellten CT-Angiographiebilder als nicht relevant darstellt.

3.2.4 Fertigstellung des Kopfmodells

Kurz vor kompletter Verfestigung des Agargemisches in der Schädelkalotte werden die Gefäßmodelle mit leicht gebogenem Verlauf in die Agarschicht gedrückt, um dem natürlichen Verlauf möglichst ähnliche Gegebenheiten zu schaffen. Dabei sind alle Gefäßmodelle in jeder Ebene leicht gebogen, sodass sie wie das M1- Segment der Arteria cerebri media maximal über einen Bereich von 2 cm gerade verlaufen (siehe Abb.7)

Anschließend wird eine weitere Lage Agar über die platzierten Gefäßmodelle gegeben. Zur Verhinderung einer sekundären Verformung der Schrumpfschläuche wird der Agar dabei soweit wie möglich abgekühlt, dass er gerade noch flüssig ist.

Nach 24-stündiger Kühlung in einem Kühlschrank ist das Modell fertiggestellt, so dass die im Folgenden dargestellten Messungen vorgenommen werden können.

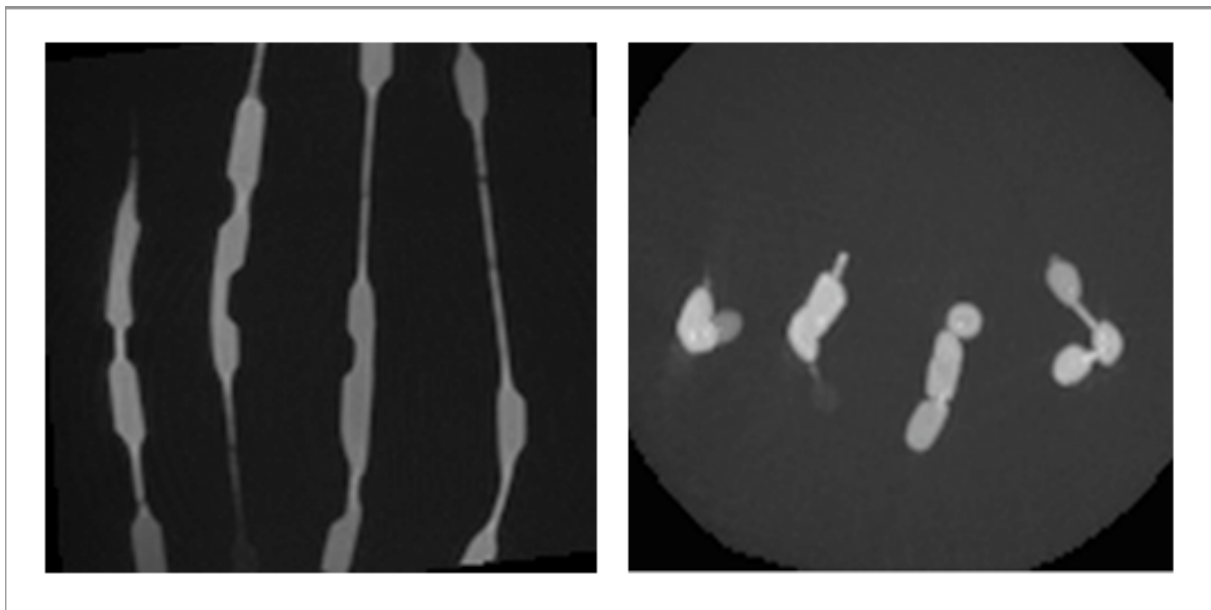


Abbildung 7: Digitale Subtraktionsangiographie der 4 Gefäßmodelle mit insgesamt 12 Stenosen

a) in posterior-anteriorem Strahlengang und b) in kraniokaudalem Strahlengang, die Modelle zeigen in jeder Ebene einen leicht gebogenem Verlauf

3.3 Angiographie

3.3.1 Versuchsaufbau

Das Kopfmodell wird in die Kopfschale des Angiographietisches gestellt und durch Verschiebung des Tisches im Strahlengang zentriert. Die Zentrierung wird durch Übersichtsaufnahmen im posterior-anterioren sowie im seitlichen Strahlengang kontrolliert und die Lage des Modells gegebenenfalls nochmals korrigiert. Durch die Positionskontrollen in den beiden orthogonalen Bildebenen wird das Kopfmodell im Isozentrum der Anlage positioniert, hierunter versteht man den Kreuzungspunkt der Zentralstrahlen der beiden Röntgenröhrenpositionen. Eine solche Zentrierung ist wichtig, da in allen folgenden Messungen eine möglichst unverzerrte Darstellung des Phantoms gewährleistet sein soll, wie sie weit außerhalb des Isozentrums der Anlage nicht mehr gegeben ist.

Zuerst wird die Untersuchung mit Ausrichtung der Gefäßmodelle innerhalb bzw. parallel zur Scanachse (entsprechend der kraniokaudalen Achse des Patientenkörpers) durchgeführt. Diese Ausrichtung des Gefäßphantoms entspricht somit z.B. annähernd dem Verlauf der Arteria basilaris und wird als 0° -Position definiert. Im nächsten Schritt wird das Kopfmodell um 90° gedreht, sodass die Gefäßmodelle orthogonal zur Scanachse liegen und circa dem Verlauf des Hauptstamms der Arteria cerebri media bis in die Fossa lateralis, dem sogenannten M1-Segment entsprechen (Trepel M, 2004).

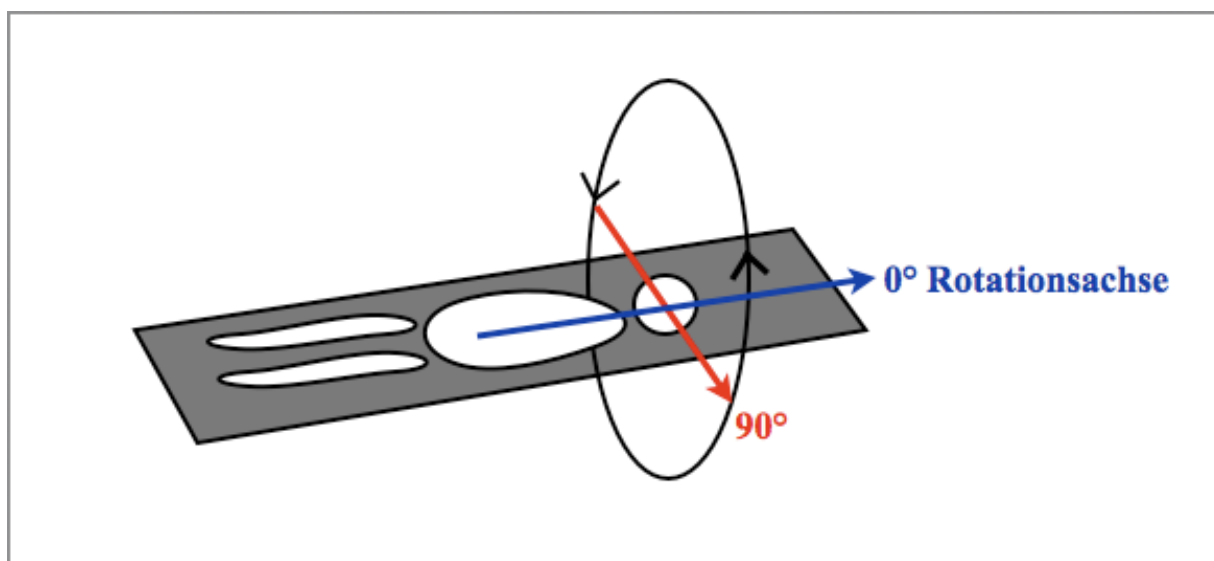


Abbildung 8: Rotationsachse der Rotationsangiographie

3.3.2 Einstellung und Durchführung

Als Aufnahmeprotokoll wird an der Angiographieanlage ein im klinischen Alltag verwendetes cerebrales Angiographieprotokoll verwendet. Man wählt die Anwendung „Kopf“ und eine Bildaufnahme Frequenz von 3 Bildern/Sekunde um einmal beide Endpositionen zu überprüfen. Anschließend wird das Aufnahmeprotokoll „Cerebral Propellor“ als Standardverfahren der 3DRA-Akquisition gewählt und ein Bildverstärkereingangsformat (FD) mit einem Durchmesser von 22 cm eingestellt. Mit dieser Einstellung kann nun die erste Rotationsangiographie des Modells erstellt werden.

Von jedem zuvor angefertigten Stenosenmodell werden im folgenden ebenfalls zwei weitere Aufnahmen mit Bildverstärkereingangsformaten von $FD = 19\text{ cm}$, sowie $FD = 15\text{ cm}$ angefertigt. Hierdurch wird die in der Klinik übliche Situation simuliert, die verwendeten Bildverstärkergrößen sind bei der Untersuchung intrakranieller Gefäße üblich. Dabei kommen die Bildverstärkerformate $FD = 22\text{ cm}$ und $FD = 19\text{ cm}$ am häufigsten zum Einsatz, die Verwendung eines Bildverstärkereingangs mit einem Durchmesser von 15 cm ist aufgrund der Gesamtausdehnung des darzustellenden Gefäßsystems ungewöhnlich, da hierbei Anteile des Gefäßbaumes in der 3D-Aufnahme abgeschnitten werden.

Sobald die Rotationsangiographien für die Ausrichtung der Gefäße zu 0° und 90° mit allen drei Bildverstärkern durchgeführt sind, werden zusätzlich noch Winkel zwischen 0° und 90° mit dem Bildverstärkereingangsformat von $FD = 19$ untersucht. Auf eine Messung dieser Winkel zwischen 0° und 90° mit den beiden anderen Bildverstärkerformaten wird zunächst unter der Annahme verzichtet, dass die Eingangsformate keinen wesentlichen Einfluss auf die zu untersuchenden Messgrößen haben. Diese Hypothese soll an den beiden gemessenen Winkeln überprüft werden.

Insgesamt werden mit dem Bildverstärkereingangsformat von 19 cm 16 Messungen mit unterschiedlichen Winkeleinstellungen zwischen 0 und 90 Grad durchgeführt. Da es in dieser Arbeit insbesondere um die Fragestellung geht, ob Stenosen im M1-Segment der A. cerebri media in der Rotationsangiographie quantitativ beurteilt werden können, wurden die Winkel nicht in gleichmäßiger Schrittweite geändert, sondern in kleineren Schritten im Bereich um 90° .

3.4 Computertomographie

Zum Vergleich der angiographischen Gefäßmodell­darstellung wird eine Computertomographie mittels eines 64-Zeilen Computertomographen (Philips Brilliance 64) in höchst möglicher Auflösung erstellt. Diese Einstellung ist wegen der hohen Strahlenbelastung beim Menschen nicht anwendbar, bietet jedoch für das Kopfmodell eine hervorragende Auflösung. Aus diesem Grunde ist die computertomographische Darstellung der Gefäßmodelle als Goldstandard dieser Arbeit geeignet.

3.4.1 Einstellung

Um eine räumlich besonders hochauflösende Darstellung im CT zu erzielen wird ein sogenanntes Felsenbeinprotokoll (Protokollbezeichnung: IAC temporal bone, Felsenbein helical, HX, ultra high) mit folgenden weiteren Einstellungen gewählt: Röhrenspannung 120 kV; 200 mAs; Schichtdicke 0,55 mm; Increment 0,27 mm; FOV 80 mm; rekonstruierte Bildmatrixgröße 1024 x 1024.

3.5 Auswertung

Um die Volumendatensätze aus CTA und Rotationsangiographie unter gleichen Bedingungen auszuwerten, werden sie auf den Auswertungsrechner auf dem die Analyse der Rotationsangiographien durchgeführt werden geladen. Da der Volumendatensatz der CTA größer als der der Rotationsangiographie ist, ist das direkte Überlagern der beiden Bilder nicht möglich, ohne dass Artefakte durch die Verzerrung entstehen. Deshalb eignet sich der Vergleich der maximalen und minimalen Gefäßdurchmesser der Schlauchmodelle.

Mit Hilfe der Auswertungsworkstation lässt sich exakt die Achse des Gefäßmodells berechnen, indem die dreidimensionale Darstellung des Gefäßbaums durch Entfernung von gleich vielen Voxeln von allen Seiten auf eine Mittelachsendarstellung, ein Skelett des Gefäßbaums reduziert wird. Stehen bleibt dann nur noch der Mittelpunkt jedes Gefäßquerschnitts, bzw. die durch alle Mittelpunkte verlaufende Achse.

Entlang der Achse kann somit der Querschnittsverlauf der Gefäßmodelle graphisch dargestellt werden. Diese Graphik erlaubt die genaue Ermittlung der maximalen und minimalen Gefäßdurchmesser bei gleichzeitiger Angabe der Querschnittsfläche des Gefäßes.

Unklar ist, welche Gefäßdurchmesser eigentlich vom Computersystem angegeben werden, wenn man davon ausgeht, dass der Gefäßquerschnitt in den seltensten Fällen exakt kreisförmig rund ist. Bei den häufig ovalen Querschnitten könnte die Angabe des größeren Gefäßdurchmessers zur Unterschätzung der Stenose führen, während die Angabe des kleineren Durchmessers zur Überschätzung der Stenose führen würde. Diese mögliche Fehlerquelle soll durch die Betrachtung des vom Computersystem angegebenen Gefäßdurchmessers in Bezug auf die entsprechende Querschnittsfläche quantifiziert werden. Die Querschnittsfläche bietet eine größere Aussagekraft bezüglich des vorhandenen Blutflusses, als die Angabe eines von zwei verschiedenen Gefäßdurchmessern. Denn nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille ist der Radius die entscheidende Größe für den Blutvolumenfluss, weil die 4. Potenz des Radius proportional zum Volumenfluss ist. Das heißt, eine Radiuszunahme um 20% könnte damit einen Durchblutungsanstieg auf mehr als das Doppelte des Ausgangswerts bewirken. Dementsprechend führt eine unklare Radius- bzw. Querschnittsangabe zu einer enormen Fehleinschätzung der Blutströmungsverhältnisse und soll nun durch Analyse der Berechnung des Auswertungsprogramms offengelegt werden.

Die Winkelbestimmung jeder Stenose aller Aufnahmen erfolgte mit dem Computerprogramm OsiriX®.

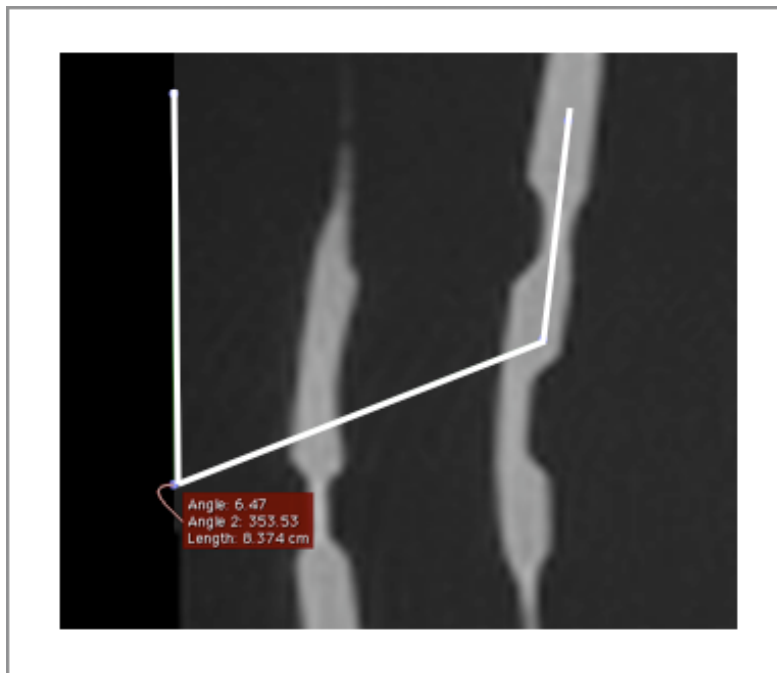


Abbildung 9: Winkelbestimmung der Stenosen

3.5.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die nach dem Goldstandard - also mittels hochauflösendem CT - bei jeder einzelnen Gefäßachsenorientierung gemessenen Durchmesser den mittels Rotationsangiographie gemessenen Durchmessern gegenübergestellt. Hierzu wurden die Orientierungen der Gefäßmodelle in Bezug auf die Scanachse bei der Rotationsangiographie in drei Gruppen eingeteilt (0° - 40° , 40° - 70° , 70° - 90°). Für jede einzelne Gruppe wurde für die Beziehung zwischen der Referenzmessung und der aus der Rotationsangiographie resultierenden Durchmesserbestimmung eine lineare Regressionsgerade nach der Methode der kleinsten Quadrate gerechnet und jeweils der Intercept-Wert und die Geradensteigung angegeben. Um unabhängig von der Skalengröße der Durchmesserbestimmung zu werden, wurde eine Analyse nach Bland-Altman durchgeführt. Die Ergebnisse des Bland-Altman-Verfahrens wurden durch die errechneten Mittelwerte und die Standardabweichungen (d.h. durch die halbe Weite der Grenzen der Übereinstimmung) beschrieben.

4. Ergebnisse

4.1 Erstellung des Kopfmodells

4.1.1 Simulation des Hirngewebes

Die Messreihe verschiedener Mischungsverhältnisse von Agar zu Wasser zeigt eine linear proportionale Abhängigkeit der Agarkonzentration zur Röntgendichte (kein Agar: 0, 5 l Wasser → 0 HE; 8g Agar: 0,5 l Wasser → 11,4 HE; 24 g Agar: 0,5 l Wasser → 14,9 HE; 40g Agar: 0,5 l Wasser → 22 HE). Passt man an die gemessenen Dichtewerte in Abhängigkeit von den Agarmengen/0,5 l Wasser eine lineare Funktion nach der Methode der kleinsten Quadrate an, so ergibt sich ein Intercept-Wert von 3,8 HE und eine Steigung von 0,49 HE/g. Somit ergibt sich die gewünschte Dichte von 32 HE bei der Mischung von 60 g Agar mit 0,5 l Wasser.

4.2. Wirkprinzip verschiedener Schrumpfschlauchsysteme

4.2.1 Dipol-Dipol-Wirkungen

Die Hounsfieldeinheit (HE) der hochwertigen Schrumpfschläuche liegt im Bereich von +2.000 HE und damit weit außerhalb des Dichtebereichs einer humanen Gefäßwand. Diese hat durch den hohen Anteil von Binde- und Muskelgewebe normalerweise eine Dichte zwischen den für Bindegewebe typischen 10 HE und einem für Muskelgewebe typischen Dichteäquivalent von 60 HE.

Grundvoraussetzung für die Erstellung eines Gefäßmodells aus einem Schrumpfschlauch ist nicht unbedingt die der humanen Gefäßwand entsprechende Röntgendichte, aber eine Gefäßmodellwand mit einem geringen Kontrast. Denn um bei Kontrastmittelfüllung ein der in vivo Situation entsprechendes Grauwertprofil zu erhalten, darf der Kontrast der Wand des Schlauchmodells nicht die Größenordnung des Kontrasts im Lumen (Kontrastmittel) erreichen.

Mit den hochwertigen Schrumpfschläuchen als Gefäßmodell wäre auf Grund des sehr hohen Kontrasts die Stenosenvermessung nicht vergleichbar zur in vivo Situation. Deshalb werden weitere Schrumpfschläuche anderer Hersteller mittels Computertomographie auf ihre Dichte untersucht.

4.2.2 Van-der-Waals-Kräfte

Die preiswerteren Schrumpfschläuche stellen sich in der computertomographischen Untersuchung mit Dichtewerten um -25 HE als bedeutend weniger röntgendicht dar.

Diese Dichtewerte sind zwar niedriger als die Dichtewerte von Fett-, Muskel- und Bindegewebe, setzen sich aber nicht wesentlich von den Dichtewerten der Umgebung ab und haben vor allem einen erheblich geringeren Kontrast als das mit Kontrastmittel gefüllte Gefäßlumen. Somit bieten Schrumpfschläuche mit Vernetzung durch Van-der-Waals-Kräfte eine gute Möglichkeit zur Imitation einer humanen Gefäßwand.

Insbesondere die ungefärbten Schrumpfschläuche sind zur Erstellung eines Gefäßmodells geeignet, da sie noch weniger röntgendicht sind als die gefärbten.

Dies lässt die Vermutung zu, dass für die höhere Röntgendichte der gefärbten Schläuche vor allem Chromate, die in vielen Farben enthalten sind, verantwortlich sind.

4.3 Füllungsmaterial

4.3.1 Polyurethanlack

Nach 2 Tagen zeigen sich im Computertomogramm des Modells im hochauflösenden Protokoll viele Lufteinschlüsse, sodass von einer Verfälschung der Messergebnisse bei der Auswertung ausgegangen werden muss. Somit erweist sich der 2-Komponentenklarlack als ungeeignetes Füllungsmedium.

4.3.2 Wachs-Palmin-Gemisch

Das Wachs-Palmin-Gemisch zeigt nach 3 tägigem Aushärten im Kühlschrank ein sehr gutes Ergebnis im Computertomogramm bezüglich der luftblasenfreien Befüllung. Allerdings ist Lipiodol® im Vergleich zum wasserlöslichen Imeron® wesentlich teurer, weshalb es einer umfangreicheren Prüfung weiterer möglicher Füllungsmedien bedarf.

4.3.3 Hydrokolloide

Bei der Untersuchung der Hydrokolloide als mögliches Füllungsmedium stellt sich heraus, dass Gelatine sehr schwer luftblasenfrei in die Gefäßmodelle zu füllen ist, sowie bei Raumtemperatur im Vergleich zu Agar relativ instabil ist (Schmelzpunkt 50°C).

Hingegen erweist sich Agar als sehr gut geeignet, da es besonders bei höheren Temperaturen mehr Stabilität als Gelatine bietet. Agar geht bei 95°C in den flüssigen Aggregatzustand über und erstarrt schon bei 45°C.

Außerdem lässt sich Agar gut luftfrei in die Schrumpfschläuche einfüllen, sowie mit dem wasserlöslichen Kontrastmittel Imeron® vermengen und ist daher als Füllungsmaterial sehr gut geeignet.

4.4. Konzentration des Kontrastmittels

Im Vergleich der verschiedenen Mischungsverhältnisse von Kontrastmittel zu Wasser mit der Kontrastmittelkonzentration im nativen Gefäß bei einer angiographischen Untersuchung stellt sich heraus, dass das Gemisch von 2:1 (Kontrastmittel: Wasser) in guter Näherung den Dichtewerten des kontrastmittelgefüllten Gefäßes entspricht. Ein Verhältnis von 1,5:1 entspricht somit relativ genau den Verhältnissen der Gefäßdarstellung bei der angiographischen Untersuchung.

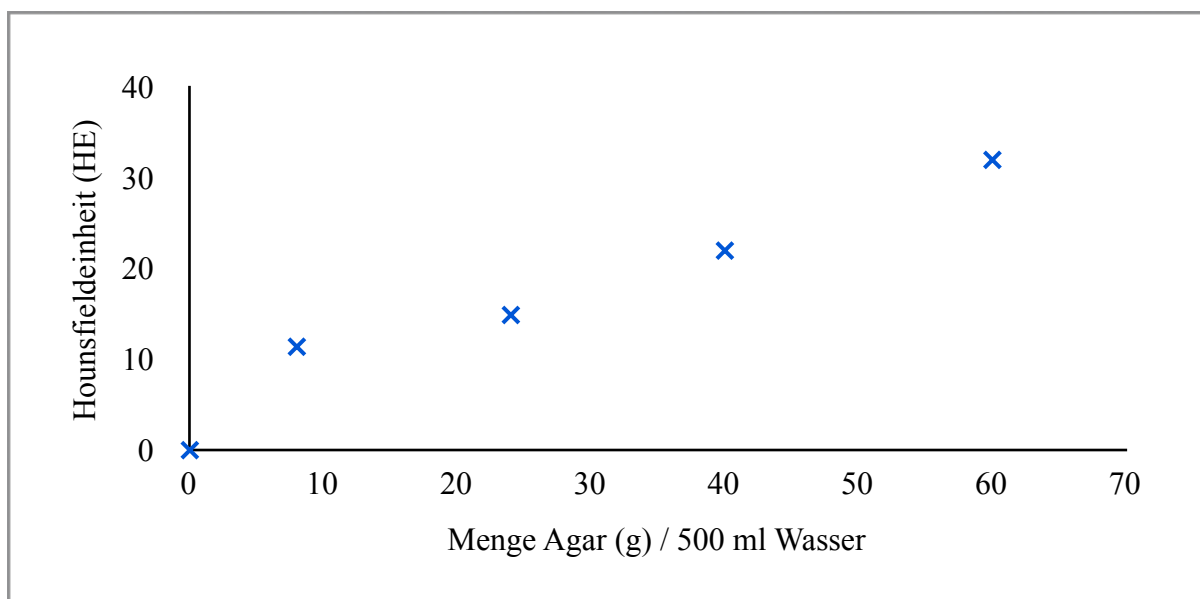


Abbildung 10: Röntgendichte des Agargemisches in Abhängigkeit von der Agarkonzentration

4.5 Winkelbestimmung der Stenosen

Schon die grobe Betrachtung der Gefäßmodellenaufnahmen in verschiedenen Winkelgraden zur Scanachse zeigt eine deutliche Ungenauigkeit im Bereich um 90 Grad.

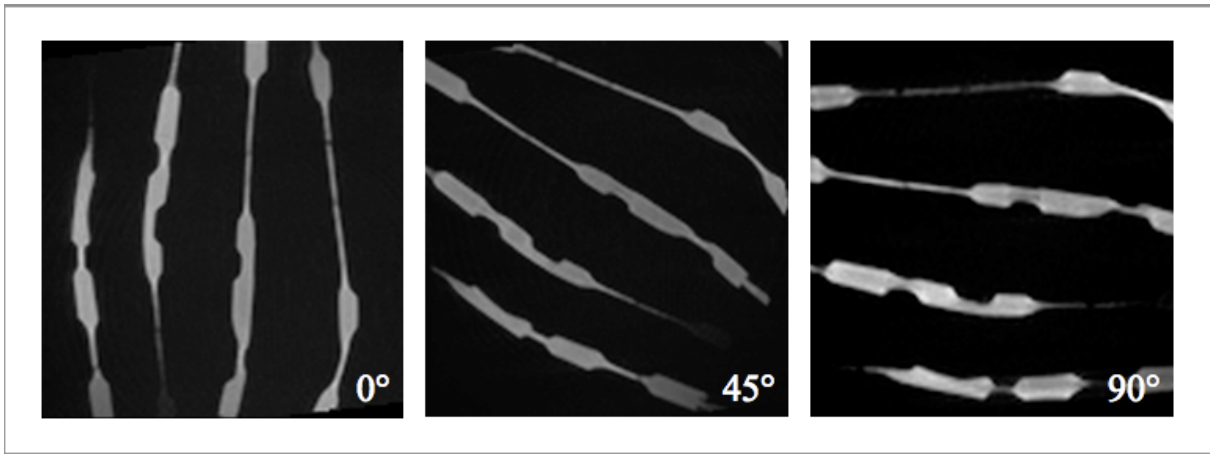


Abbildung 11: Gefäßmodelle in verschiedenen Winkeln zur Achse des Rotationsangiographiegerätes

Auch bei der genauen Analyse jeder einzelnen Stenose in verschiedenen Winkelgraden ergibt sich um 90 Grad eine erhebliche Fehlerstreuung.

Die aus Daten der Rotationsangiographie gemessenen Gefäßdurchmesser werden in Relation zu den computertomographischen Daten - dem Goldstandard dieser Arbeit - gesetzt.

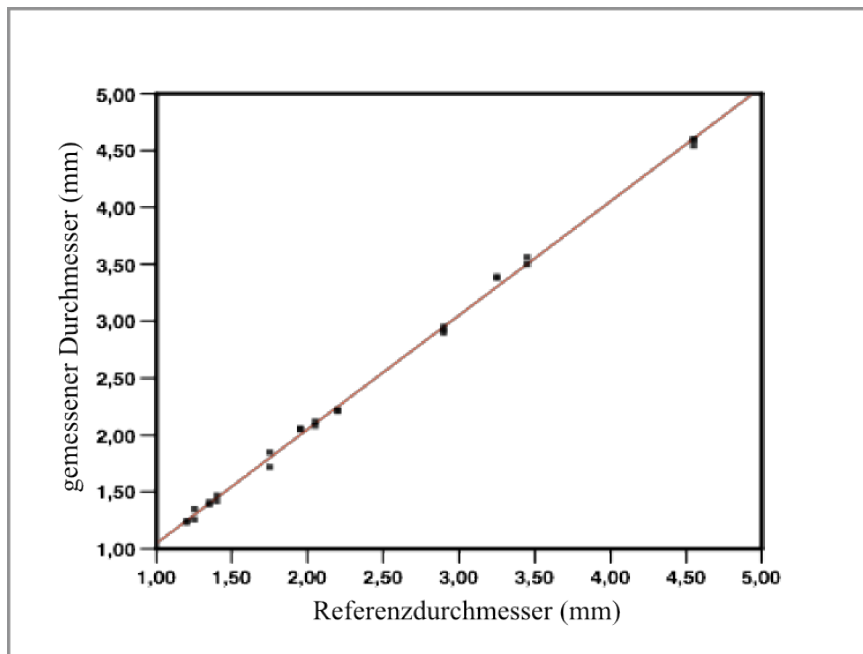


Abbildung 12: Fehlerstreuung bei 0-40°

Bei Lage der Gefäßmodelle in 0°-40° zur Scanachse zeigen sich sowohl bei geringgradigen Stenosen als auch bei sehr hochgradigen Stenosen keine bedeutenden Messungenauigkeiten

(Abbildung 12). Die lineare Regression ergibt einen Intercept-Wert von 0,12 mm bei einer Steigung von 1,015. Aus der Bland-Altman-Analyse ergibt sich ein Mittelwert von 0,04 und eine Standardabweichung von 0,12.

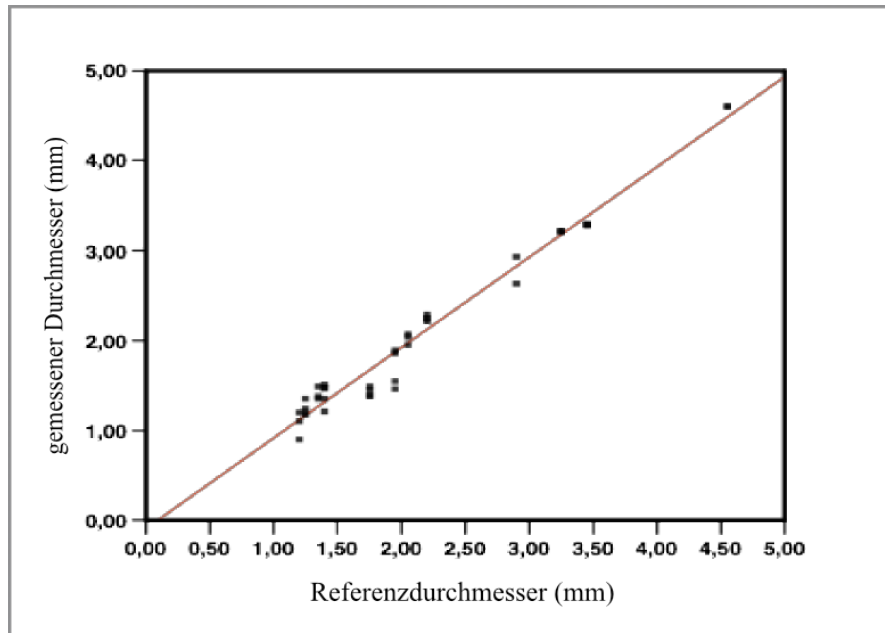


Abbildung 13: Fehlerstreuung bei 40-70°

Im Bereich der Winkel zwischen 40° und 70° zur Scanachse nimmt die Fehlerstreuung leicht zu, wobei alle Stenosegrade gleichermaßen betroffen sind (Abbildung 13). Die lineare Regression ergibt einen Intercept-Wert von -0,21 mm bei einer Steigung von 1,13. Aus der Bland-Altman-Analyse ergibt sich ein Mittelwert von -0,23 und eine Standardabweichung von 1,24.

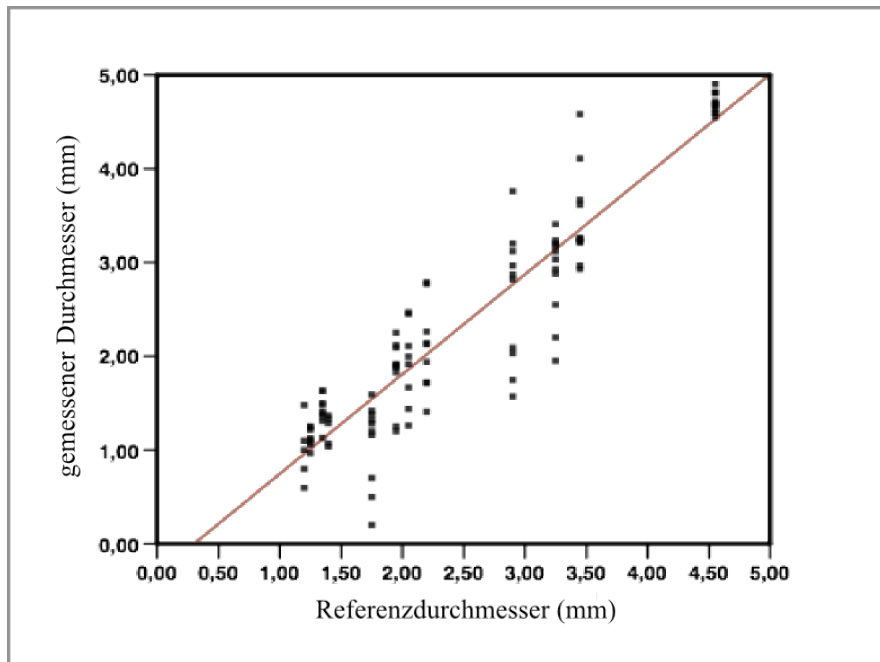


Abbildung 14: Fehlerstreuung bei 70-90°

Die Fehlerstreuung im Winkelbereich von 70° bis 90° nimmt hingegen erhebliche Ausmaße an (Abbildung 14). Hierbei zeigen sich bei Stenosen aller Schweregrade starke Messungenauigkeiten, die auf eine Winkelabhängigkeit der Genauigkeit rotationsangiographischer Untersuchungen schließen lassen. Die lineare Regression ergibt einen Intercept-Wert von 0,63 mm bei einer Steigung von 1,31. Aus der Bland-Altman-Analyse ergibt sich ein Mittelwert von -0,58 und eine Standardabweichung von 2,63.

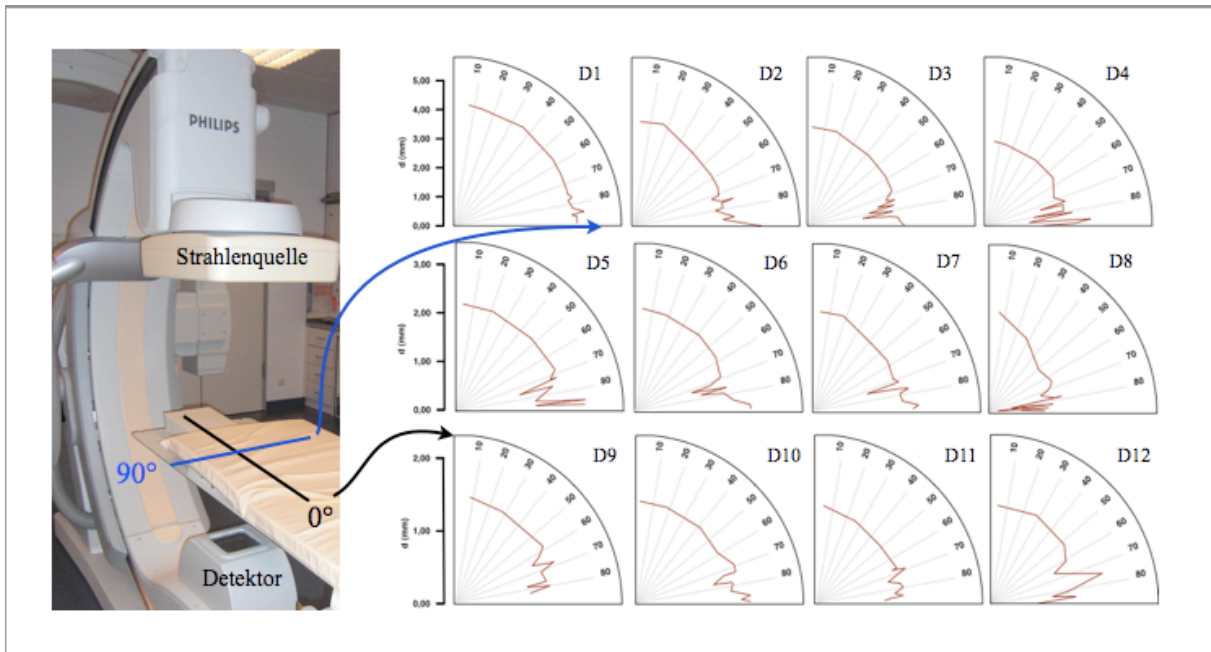


Abbildung 15: D1-D12 abnehmender Gefäßdurchmesser;
 vermehrte Messungenaugigkeit bei Lage des Gefäßes um 90° zur Rotationsachse

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ergab, dass die Genauigkeit der Vermessung eines Gefäßlumens auf Basis der Rotationsangiographie abhängig vom Winkel zwischen der Achse des Gefäßes im Bereich der Stenose und der Rotationsebene des 3D-Scans ist. Dabei sind die auftretenden Fehler der Lumenweitenmessung erst in einem Winkelbereich bei dem die Gefäßachse um mehr als 15° aus der Rotationsebene von Röntgenröhre und -detektor herausragt, d.h. im Winkelbereich von weniger als 75° zur Körperachse, im klinischen Einsatz nicht mehr relevant. Liegt der Winkel zwischen Gefäßachse und Rotationsachse im Bereich von 75° und 90° , dann schwankt der Messfehler unberechenbar.

Konsequenzen:

Daraus ergibt sich die Konsequenz, dass eine Gefäßstenose im Bereich einer Hirnbasisarterie wie der Arteria cerebri media auf Grund der Ausrichtung ihrer Achse zur Rotationsebene in der Rotationsangiographie ungenau dargestellt werden kann. Gefäße wie die Arteria basilaris, die in der Rotationsachse liegen, werden hingegen mit hoher Sicherheit genau abgebildet werden. Folglich ist die Auswahl des Stentkalibers an Hand der 3DRA für eine Gefäßstenose einer Hirnbasisarterie nicht notwendigerweise verlässlich und abhängig vom geometrischen Verlauf der Gefäßachse. Dies stellt ein für den klinischen Alltag erhebliches Problem dar, da Gefäßstenosen der Arteria cerebri media insbesondere im M1-Segment ein sehr ausgedehntes und funktionell bedeutsames vaskuläres Territorium bedrohen.

Auch die rotationsangiographische Beurteilung von Aneurysmen kann bei einer ungünstigen Achslage zu einer Fehleinschätzung des Dom-Hals-Verhältnisses führen. Das Dom-Hals-Verhältnis eines Aneurysmas ist ein wichtiger Vorhersagewert für den Erfolg eines endovaskulären Coilings und damit der entscheidende Faktor für die Wahl einer endovaskulären Therapie (Brinjikji W, 2009). Bei verfälschter Darstellung des Dom-Hals-Verhältnisses kann deshalb eine falsche Therapieindikationsstellung resultieren.

Weiterhin könnten auch kleine Gefäße, die aus dem Aneurysmahals oder gar aus dem Aneurysmadom abgehen der Darstellung entgehen. Ein radiologisch-interventioneller Verschluss mittels Coiling oder ein operativer Verschluss des Aneurysmas würde damit zu einem Infarkt im Bereich des versorgenden Gefäßes führen.

Eine weitere Problematik ist, dass nach der Stentimplantation im Bereich einer Gefäßstenose im problematischen Winkelbereich von 70° bis 90° zur Rotationsebene auch eine Teilthrombosierung im Stent nicht auszuschließen ist. Diese Teilthrombosierung kann unmittelbar nach der Stentimplantation auftreten und ist meist durch eine „Nonresponse“ auf die Antikoagulation mit ASS und Clopidogrel zurückzuführen. Eine fehlende Detektion birgt die große Gefahr eines Infarktes im gefäßversorgenden Gebiet.

Wie verhalten sich diese Ergebnisse zur Literatur?

Da die Rotationsangiographie auf dem Goldstandard der Gefäßbildgebung - der Subtraktionsangiographie - beruht, wurde sie bisher für ein grundsätzlich sehr genaues Verfahren zur Gefäßdarstellung gehalten und nur wenige Studien zur Einstufung der wirklichen Präzision gemacht. Seit einer vergleichend experimentellen Arbeit zur Genauigkeit der CT-Angiographie, MR-Angiographie und Rotationsangiographie in Bezug auf die Vermessung eines Aneurysmmodells wurde die Rotationsangiographie häufig als Goldstandard gewählt. Jedoch zeigte sich die Rotationsangiographie nur im Vergleich zur MRA signifikant genauer ($P < 0,00001$) während die Überlegenheit zur CTA zwar nachweisbar, aber nicht signifikant war ($P = 0,1605$) (Piotin M, 2003; Jou LD, 2007). Dieser nicht signifikante Unterschied kann den Gebrauch der Rotationsangiographie als Goldstandard jedoch nicht rechtfertigen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher insbesondere gestützt durch die klinische Beobachtung, dass Arteria-cerebri-media-Stenosen häufig ungenau dargestellt werden, die Genauigkeit der Darstellung intrakranieller Gefäßstenosen mittels Rotationsangiographie weitergehend geprüft.

An Aneurysmmodellen und geringgradigen Stenosemodellen konnte bereits eine Verschlechterung der räumlichen Auflösung bei größerem Winkel vom Modell zur Achse der Rotationsangiographie gezeigt werden (Yamura M, 2005). Die sehr allgemein gehaltene Arbeit untersuchte allerdings Gefäßmodelle mit relativ großen Durchmessern (3-5 mm) sowie maximal 75 prozentigen Stenosen. Um die Präzision bei der Darstellung intrakranieller Gefäßpathologien zu beurteilen, bedarf es jedoch vor allem der Analyse kleiner Gefäßdurchmesser bzw. sehr hochgradiger Stenosen. Nur dann lässt sich eine verlässliche Aussage darüber machen, ob die Rotationsangiographie in der Darstellung hochgradiger Gefäßverengungen hinreichend genau ist und damit die richtige Auswahl des Stentkalibers möglich ist. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt daher auf der Vermessung besonders kleiner Gefäßdurchmesser (minimaler Gefäßdurchmesser 1,1 mm).

In einer Studie von Hirai T et al. (2004) wurde im Vergleich von Aneurysmen in 3D-Rotationsangiographien und 2D Subtraktionsangiographien in 34 % der insgesamt 68 untersuchten Patienten ein Pseudostenosenphänomen beobachtet. Das heißt, dass insgesamt bei 1/3 der Rotationsangiographien Gefäßstenosen detektiert wurden, die sich in der DSA nicht bestätigen ließen. Dabei waren insbesondere Gefäßabschnitte wie das M1 Segment der Arteria cerebri media oder das A1 Segment der Arteria cerebri anterior betroffen- also erneut Lokalisationen, bei denen die Achse der Gefäßpathologie nahe der Rotationsebene verläuft. Zusätzlich wurde gezeigt, dass die Länge des Gefäßes oder des engen Lumens das Pseudostenosenphänomen verstärkt. Die Untersuchung stützte sich allerdings allein auf die Bildgebung von Aneurysmen.

Die Darstellungsungenauigkeit der Rotationsangiographie wurde auch im Vergleich des Dom-Hals-Verhältnisses von Aneurysmen in 3DRA und DSA gezeigt (Brinjikji W, 2009). Dabei wurde in der 3DRA ein signifikant geringerer Dom-Hals-Quotient als in der 2D DSA ($p < 0,0001$) ermittelt, die Aneurysmen wurden rotationsangiographisch also eher breitbasiger eingestuft. Die Ermittlung des klinisch wichtigsten geometrischen Parameters von Aneurysmen, des Dom-Hals-Quotienten, ist damit in der Rotationsangiographie nicht zuverlässig genau möglich. Da der Quotient als Entscheidungskriterium für oder gegen eine endovaskuläre Therapie herangezogen wird, empfehlen die Autoren sich diesbezüglich nach der Digitalen Subtraktionsangiographie zu richten (Brinjikji W, 2009), gehen jedoch nicht auf mögliche Ursachen ein. Möglicherweise ist auch hier die winkelabhängige Ungenauigkeit verantwortlich, da Aneurysmen der intrakraniellen Gefäße häufig im Bereich der Hirnbasisarterien lokalisiert sind und somit innerhalb oder nahe der Rotationsebene liegen.

Auch zur Therapieplanung arteriovenöser Malformationen ist die exakte angiographische Darstellung eine grundlegende Voraussetzung. Die 3D Rotationsangiographie bietet dabei eine entscheidende Hilfe zum Verständnis der oft komplexen dreidimensionalen Form. Aufgrund der unzureichenden zeitlichen Auflösung ist jedoch die Abgrenzung des Nidus von den drainierenden Venen nur in Kombination mit der Subtraktionsangiographie möglich. Damit ist die 3DRA eine gute Ergänzung zur Bildgebung arteriovenöser Malformationen, sollte jedoch immer mit der digitalen Subtraktionsangiographie kombiniert werden (Berger M-O, 2008).

Als invasives radiologisches Verfahren gilt die Rotationsangiographie mit der intraarteriellen Kontrastmittelgabe als komplikationsbelastete Diagnostik. Eine Fallstudie von Toyota S et al.

(2008) untersuchte deshalb die Genauigkeit der Aneurysmavermessung bei intravenöser Kontrastmittelgabe in der Rotationsangiographie. Dabei zeigte sich, dass die 3DRA mit intravenöser Kontrastmittelapplikation schneller und sicherer ist, allerdings bietet sie eine schlechtere räumliche Auflösung als bei intraarterieller Kontrastmittelgabe.

Die Rotationsangiographie zeigt die oben genannten Grenzen, hat aber den Vorteil, dass sie sowohl im Vergleich zur CT-Angiographie (McKinney AM, 2008) als auch im Vergleich zur 2D Subtraktionsangiographie sensitiver bei der Detektion sehr kleiner Aneurysmata mit einem Durchmesser unter 4 mm ist (Shi WY, 2010). Bei klinischem Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung durch eine Aneurysmaruptur reicht daher häufig eine 2D DSA nicht aus. Van Rooij WJ und Kollegen (2008) konnten sogar bei 78% der Patienten mit negativem Befund in der DSA aber klinischem Verdacht auf eine Aneurysmaruptur ein rupturiertes Aneurysma in der 3D Rotationsangiographie darstellen (van Rooij WJ, 2008). Damit hat die Rotationsangiographie ihre eindeutige Berechtigung, die Limitationen der Genauigkeit sollten jedoch bedacht werden.

Limitationen der Arbeit:

Mögliche Limitationen dieser Arbeit sind die statische Modellkonstruktion und homogene Kontrastmittelfüllung des Gefäßmodells. Auf Grund des pulsatilen Flusses in der in-vivo-Situation ist jedoch die Kontrastmittelfüllung nicht homogen und durch die Verdünnung nicht konstant. Möglicherweise spielen jedoch auch dynamische Aspekte von Blutfluss und Pulsation eine Rolle, die in dieser Arbeit unberücksichtigt bleiben.

Konsequenzen:

Die 3D Rotationsangiographie von Gefäßpathologien birgt Fehlerquellen insbesondere beim Verlauf der Gefäßachse in oder nahe der Rotationsebene. Deshalb sollte man sich nicht allein auf die Ergebnisse der Rotationsangiographie verlassen, sondern zusätzliche Subtraktionsbilder erstellen. Dabei kann insbesondere eine leichte Veränderung der Rotationsachse sinnvoll sein, um die Gefäßpathologie zu verifizieren.

6. Zusammenfassung

Die Darstellung intrakranieller Gefäßpathologien spielt eine bedeutende Rolle in der Diagnostik von Schlaganfällen. Insbesondere im Rahmen der endovaskulären Therapie kommt der Darstellungsgenauigkeit der 3D Rotationsangiographie eine große Bedeutung zu, da sie bei einer Angioplastie und Stentimplantation die Grundlage für die Auswahl des Stentkalibers ist. Bisher galt die 3DRA als präzises Verfahren zur Gefäßdarstellung, da sie auf dem Goldstandard der Gefäßbildgebung - der digitalen Subtraktionsangiographie - beruht. Es gilt jedoch zu überprüfen, ob die 3DRA eine verlässliche Darstellung von Gefäßpathologien ermöglicht, da davon entscheidend der Therapieerfolg abhängig ist.

Im klinischen Alltag zeigten sich Hinweise, dass insbesondere in der Darstellung von Gefäßpathologien im M1-Segment der Arteria cerebri media Limitationen der Darstellungsgenauigkeit der 3DRA vorhanden sind. Diese Beobachtung wurde anhand eines einfachen Gefäßmodells mit Stenosen verschiedenen Kalibers untersucht.

Hierbei zeigte sich, dass Stenosen von Gefäßen, deren Gefäßachse innerhalb der Rotationsachse des C-Arms der 3DRA verläuft sehr genau dargestellt werden, während die Darstellungsgenauigkeit bei Verlauf um 90° zur Rotationsachse deutlich abnimmt. Bei der üblichen Lage des Patienten in der Rotationsachse der 3DRA entspricht der Verlauf um 90° zur Rotationsachse in etwa dem natürlichen Verlauf des M1-Segmentes der A. cerebri media. Es konnte damit der klinische Verdacht einer winkelabhängigen Messungengenauigkeit der 3DRA bestätigt werden. Die Kenntnis dieser Limitation der 3D-Rotationsangiographie bietet die Möglichkeit, dass bei Gefäßpathologien mit einem Achsverlauf senkrecht zur Rotationsachse durch eine flexiblere Handhabung des C-Arms die Gefäßdarstellung präzisiert werden kann. Diese situationsabhängige Messungengenauigkeit sollte daher im klinischen Alltag bedacht werden und kann durch eine Verschiebung des C-Arms kleingehalten werden.

Die 3DRA ermöglicht eine gute Auflösung in der Darstellung intrakranieller Gefäßpathologien, die Darstellungsgenauigkeit zeigt aber Grenzen bei Gefäßverläufen senkrecht zur Rotationsachse wie dem M1-Segment der A. cerebri media. Dies ist von besonderer Relevanz, da in diesem Gefäßabschnitt in der klinischen Beobachtung gehäuft Gefäßpathologien auftreten. Durch Kenntnis dieser Grenzen des Verfahrens und aktivem Gegensteuern ist möglicherweise eine Optimierung der Therapieergebnisse nach einer endovaskulären Behandlung intrakranieller Stenosen möglich.

7. Literaturverzeichnis

1. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, Rudd A, Di Carlo A, Bejot Y, Ryglewicz D, Rastenyte D, Wolfe CD (2011): *Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators*. Neurology. 76(2): 159-65
2. Mukherjee D, Patil CG (2011): *Epidemiology and the global burden of stroke*. World Neurosurg.76(6 Suppl): 85-90
3. Kùlkens S, Ringleb PA, Hacke W (2004): *Recommendations of the European Stroke Initiative (EUSI) for treatment of ischemic stroke--update 2003. I. organization and acute therapy*. Nervenarzt. 75(4): 368-79
4. Gizewski ER, Weber R, Forsting M (2011): *Actual review of diagnostics and endovascular therapy of intracranial arterial stenoses*. Rofo. 183(2): 104-11
5. Anxionnat R, Bracard S, Macho J, Da Costa E, Vaillant R, Launay L, Troussset Y, Romeas R, Picard L (1998): *3D angiography. Clinical interest. First applications in interventional neuroradiology*. J Neuroradiol. 25(4): 251-62.13
6. Bridcut RR, Murphy E, Workman A, Flynn P, Winder RJ (2007): *Patient dose from 3D rotational neurovascular studies*. Br J Radiol. 80(953): 362-6
7. Romijn M, Gratama van Andel HA, van Walderveen MA, Sprengers ME, van Rijn JC, van Rooij WJ, Venema HW, Grimbergen CA, den Heeten GJ, Majoie CB (2008): *Diagnostic accuracy of CT angiography with matched mask bone elimination for detection of intracranial aneurysms: comparison with digital subtraction angiography and 3D rotational angiography*. AJNR Am J Neuroradiol. 2008 Jan; 29(1): 134-9
8. Piotin M, Gailloud P, Bidaut L, Mandai S, Muster M, Moret J, Rùfenacht DA (2003): *CT angiography, MR angiography and rotational digital subtraction angiography for volumetric assessment of intracranial aneurysms. An experimental study*. Neuroradiology 45: 404-409
9. Benndorf G, Strother CM, Claus B, Naeini R, Morsi H, Klucznik R, Mawad ME (2005): *Angiographic CT in cerebrovascular stenting*. Am J Neuroradiol. 26(7): 1813-8
10. McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M (2008): *Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography*. AJNR Am J Neuroradiol. 29(3): 594-602

11. Hirai T, Korogi Y, Ono K, Yamura M, Uemura S, Yamashita Y (2004): *Pseudostenosis phenomenon at volume-rendered three-dimensional digital angiography of intracranial arteries: frequency, location, and effect on image evaluation*. Radiology. 232(3): 882-7
12. American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update
13. Schumacher HC, Meyers PM, Higashida RT, Derdeyn CP, Lavine SD, Nesbit GM, Sacks D, Rasmussen P, Wechsler LR; Society of NeuroInterventional Surgery; Society of Interventional Radiology; American Association of Neurological Surgeons; American Academy of Neurology (2009): *Reporting standards for angioplasty and stent-assisted angioplasty for intracranial atherosclerosis*. J Vasc Interv Radiol. 20 (7 Suppl): S451-73
14. Mazighi M, Yadav JS, Abou-Chebi A (2008): *Durability of endovascular therapy for symptomatic intracranial atherosclerosis*. Stroke. 39(6): 1766-9
15. Weigele JB, Taylor RA, Kasner SE (2007): *Current management of symptomatic intracranial stenosis: medical versus endovascular therapy*. Curr Atheroscler Rep. 9(4): 296-304
16. Derdeyn CP, Powers WJ, Grubb RL Jr. (1998): *Hemodynamic effects of middle cerebral artery stenosis and occlusion*. AJNR Am J Neuroradiol. 19(8): 1463-9
17. Ogata J, Masuda J, Yutani C, Yamaguchi T (1994): *Mechanisms of cerebral artery thrombosis: a histopathological analysis on eight necropsy cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57(1): 17-21
18. Segura T, Serena J, Castellanos M, Teruel J, Vilar C, Dávalos A (2001): *Embolism in acute middle artery stenosis*. Neurology 27;56(4): 497-501
19. Lyrer PA, Engelter S, Radü EW, Steck AJ (1997): *Cerebral infarcts related to isolated middle cerebral artery stenosis*. Stroke 28(5): 1022-7
20. Turan TN, Chimowitz MI (2008): *Treatment of intracranial atherosclerotic stenosis*. Rev Neurol Dis. 5(3): 117-24
21. Weigele JB, Taylor RA, Kasner SE (2007): *Current management of symptomatic intracranial stenosis: medical versus endovascular therapy*. Curr Atheroscler Rep. 9(4): 296-304
22. Puetz V, Gahn G, Becker U, Mucha D, Mueller A, Weir NU, Wiedemann B, von Kummer R (2008): *Endovascular therapy of symptomatic intracranial stenosis in patients with impaired regional cerebral blood flow or failure of medical therapy*. American Journal of Neuroradiology 29: 273-280

23. Berkefeld J, Hamann GF, du Mesnil R, Kurre W, Steinmetz H, Zanella FE, Sitzer M. (2006): *Endovascular treatment for intracranial stenoses. A common statement by neurologists and neuroradiologists*. *Nervenarzt* 77(12): 1444-55
24. Mazighi M, Abou-Chebl A (2007): *Stenting and prevention of ischemic stroke*. *Curr Drug Target* 8(7): 867-73
25. Derdeyn CP, Chimowitz MI (2007): *Angioplasty and stenting for atherosclerotic intracranial stenosis: rationale for randomized clinical trial*. *Neuroimaging Clin N Am*. 17(3): 355-63, viii-ix
26. Mazighi M, Yadav JS, Abou-Chebi A (2008): *Durability of endovascular therapy for symptomatic intracranial atherosclerosis*. *Stroke*. 39(6): 1766-9
27. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators (2004): *Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*. 24-30; 364(9431): 331-7
28. Touré K, Thiam A, Sène Diouf F, Ndiaye M, Coumé M, Seck LB, Diagne NS, Diop MS, Tal Dia A, Diop AG, Ndiaye MM, Ndiaye IP. (2008): *Epidemiology of stroke at the Clinic of Neurology, Fann University Teaching Hospital, Dakar-Senegal*. *Dakar Med*. 53(2): 105-10
29. Kalender WA (2006): *Computertomographie Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen*. Publicis Corporate Publishing, Erlangen, 2. Auflage S.19-33
30. Missler U, Hundt C, Wiesmann M, Mayer T, Brückmann H (2000): *Three-dimensional reconstructed rotational digital subtraction angiography in planning treatment of intracranial aneurysms*. *Eur Radiol*. 10(4): 564-8
31. Kaufmann TJ, Huston J 3rd, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF (2007): *Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients*. *Radiology* 243(3): 812-9
32. Dörfler A, Struffert T, Engelhorn T, Richter G (2008): *Rotational flat-panel computed tomography in diagnostic and interventional neuroradiology*. *Rofo*. 180(10): 891-8
33. van Rooij WJ, Sprengers ME, de Gast AN, Peluso JP, Sluzewski M (2008): *3D rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms*. *AJNR* 29(5): 976-9

34. Philips GO, Williams PA (2009): *Handbook of Hydrocolloids*. Woodhead Publishing Ltd. Cambridge, 2.Auflage S. 10-16
35. Trepel M (2004): *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. Urban&Fischer, München, 3.Auflage: S. 264
36. Brinjikji W, Cloft H, Lanzino G, Kallmes DF (2009): *Comparison of 2D digital subtraction angiography and 3D rotational angiography in the evaluation of dome-to-neck ratio*. AJNR Am J Neuroradiol. 30(4): 831-4
37. Jou LD, Mohamed A, Lee DH, Mawad ME (2007): *3D rotational digital subtraction angiography may underestimate intracranial aneurysms: findings from two basilar aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol. 28(9): 1690-2
38. Yamura M, Hirai T, Korogi Y, Ikushima I, Yamashita Y (2005): *Quantitative evaluation of measurement accuracy for three-dimensional angiography system using various phantoms*. Radiat Med. 23(3): 175-81
39. Berger M-O, Anxionnat R, Kerrien E, Picard L, Söderman M (2008): *A methodology for validating a 3D imaging modality for brain AVM delineation: application to 3DRA*. Comput Med Imaging Graph. 32(7): 544-53
40. Toyota S, Iwaisako K, Takimoto H, Yoshimine T (2008): *Intravenous 3D digital subtraction angiography in the diagnosis of unruptured intracranial aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol. 29(1): 107-9
41. Shi WY, Li YD, Li MH, Gu BX, Chen SW, Wang W, Zhang BL, Li M (2010): *3D rotational angiography with volume rendering: the utility in the detection of intracranial aneurysms*. Neurol India. 58(6): 908-13
42. van Rooij WJ, Sprengers ME, de Gast AN, Peluso JP, Sluzewski M (2008): *3D rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms*. AJNR 29(5): 976-9

8. Danksagung

PD. Dr. med. Christian Riedel möchte ich herzlich für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung meiner Promotionsarbeit danken. Mit viel Begeisterung und Engagement führte er mich an die experimentelle wissenschaftliche Arbeit heran und gab mir auch über den Rahmen dieser Arbeit hinaus einen Einblick in die diagnostische und interventionelle Neuroradiologie.

Prof. Dr. med. Olav Jansen danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit an seinem Institut durchzuführen. Jederzeit durfte ich bei interventionellen Eingriffen assistieren und mir damit die klinische Relevanz meiner Arbeit vergegenwärtigen.

Mein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mir meinen Weg ermöglicht haben und mich in allen Lebenslagen unterstützen sowie meinem lieben Mann, der mich immer liebevoll ermutigt hat diese Arbeit abzuschließen.

9. Lebenslauf

Mara Joana von Schönfels, geborene Müller

Wilhelmshavenerstraße 23

24105 Kiel

mara.mueller@mac.com

geboren am	10.03.1984 in Berlin
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Dr. med. Johann Anton Müller, Facharzt für Augenheilkunde Brigitta Boetzkes-Müller, MTA
06/2003 Berlin	Allgemeine Hochschulreife am Droste-Hülshoff-Gymnasium in Berlin
12/2003 - 03/2006 Hannover	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover
03/2006	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2006 - 01/2009	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrecht-Universität Kiel
02/2009 - 01/2010	Praktisches Jahr
06/2010	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation als Ärztin
07/2010- heute	Assistenzärztin an der Augenklinik des Universitätsklinikums der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel