Quantifizierung der Mosaikperfusion bei Chronisch Thromboembolischer Hypertension im Vergleich zur akuten Lungenembolie und der gesunden Lunge anhand von objektiven Messwerten in der Computertomographie

> Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

> > vorgelegt von Achim Wiederhold aus Korbach

> > > Gießen 2016

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Gießen

Univ. Prof. Dr. Gabriele A. Krombach

der Justus – Liebig – Universität Gießen

Gutachterin: Prof. Dr. med. G. A. Krombach

Gutachter: Prof. Dr. med. T. Bauer

Tag der Disputation: 13. März 2017

Inhalt

Einleitung	1
Aufgabenstellung	6
Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie	7
Mosaikperfusion	13
Material und Methoden	15
Studiendesigne und Untersuchungsplan	15
Patientenauswahl	15
Computertomographie	17
Computertomographische Angiographie	17
CTA Protokoll	18
Bildverarbeitungsprogramm	18
Lungenanalyse mittels Bildbearbeitungsprogramm	19
Lungen bezogene Dichteparameter	24
Mittlere Lungendichte	24
Halbwertsbreite	24
Low Attenuation Volume und High Attenuation Volume	26
Visuelle Bewertung der Mosaikperfusion	27
Schweregrad der akuten Lungenarterienembolie	35
Rechtsherzbelastungszeichen	38
Statistik	41
Deskriptive Statistik	41
Holm-Adjustierung	41
Multivariate ANOVA	41
Paarweise multivariate ANOVA	42
Korrelationsuntersuchungen zwischen den erhobenen Parametern und dem	
Mosaikperfusions-Score	43
Signifikanztest zwischen den Mosaikperfusions-Scores	45
Welch-Test zwischen den Patientenkollektiven	45
Ergebnisse	46
Deskriptive Statistik	46
Rechtsherzbelastungszeichen	49
Schweregrad der akuten Lungenarterienembolie	51
Multivariate ANOVA	52
Paarweise multivariate ANOVAs zwischen den Patientenkollektiven	53
Korrelationsuntersuchungen zwischen den erhobenen Parametern und dem	
Mosaikperfusions-Score	54

Signifikanztestungen zwischen den Mosaikperfusions-Scores	58
Welch-Test zwischen den Patientenkollektiven	59
Diskussion	62
Mosaikperfusions-Verteilung	63
Schweregrad der Lungenarterienembolien	65
Rechtsherzbelastung	66
Multivariate ANOVA zwischen den Patientenkollektiven	67
Paarweise multivariate ANOVAs zwischen den Patientenkollektiven	67
Korrelationsuntersuchungen zwischen den erhobenen Parametern und dem	
Mosaikperfusions-Score	73
Signifikanztestungen zwischen den Mosaikperfusions-Scores	77
Welch-Test zwischen den Patientenkollektiven	80
Zusammenfassung	86
Schlussfolgerung	92
Conclusion	93
Appendix	94
Parameterwerte der Patientengruppen aufgeteilt nach Lungenlappen	94
Gruppe der akuten Lungenarterienembolie (ALE)	94
Gruppe der Chronisch Thromboembolischen Lungenarterienembolie (CTEP	H) 95
Gruppe der Lungengesunden (Gesunde)	96
Statistische Kenngrößen der erhobenen Parameter in den Patientengrupper	1 97
Abkürzungsverzeichnis	99
Abbildungsverzeichnis	102
Darstellungsverzeichnis	104
Tabellenverzeichnis	105
Literatur	106
Publikationsverzeichnis	116
Erklärung zur Dissertation	117
Danksagung	118

Einleitung

Die Lunge dient als Organ in ihrer Hauptaufgabe dem Gasaustausch und daher der Oxygenierung des Blutes. Dabei wird das aus der Peripherie kommende sauerstoffarme Blut über das rechte Herz in den Lungenkreislauf gepumpt, wo der Gasaustausch ausschließlich durch Diffusion zwischen der Alveolarluft und dem Kapillarblut über das dünne Alveolarepithel und Kapillarendothel stattfindet [1]. Anschließend wird das so oxygenierte Blut über den linken Vorhof in den großen Körperkreislauf zurücktransportiert.

Die Anatomie und Physiologie der Lunge bedingt daher, dass nahezu das gesamte Körperblut innerhalb einer Herz-Kreislauf-Zeit durch den Lungenkreislauf befördert wird.

Eine gefürchtete Komplikation nach Operationen oder beim Vorhandensein einer Thrombophilie ist die akute Lungenarterienembolie. Diese führt durch thromboembolisches Material, das in den Lungenkreislauf geschwemmt wird, zu einem Verschluss oder einer Verlegung der vaskulären Strombahn der Lunge, was wiederum eine Minderperfusion der nachfolgenden Lungenparenchymbereiche, einen Anstieg des Lungengefäßwiderstandes und Abfall des Herzzeitvolumens und letztlich eine Hypoxie zur Folge hat [2].

Eine jedoch weit weniger bekannte Erkrankung im Zuge wiederkehrender embolischer Ereignisse in der Lunge ist die chronische Form der Lungenarterienembolie. Sie tritt bei bis zu 3% aller Patienten mit akuter Lungenarterienembolie auf [3, 4].

Bei 60-70/100.000 Lungenarterienembolien [2] bzw. bei 1-2% aller stationären Patienten in Deutschland [5] kommt es jährlich zu einer Lungenarterienembolie. Durch die z. T. sehr uneinheitlichen und in ihrer Ausprägung sehr individuellen Symptome einer Lungenarterienembolie, bleiben viele Lungenarterienembolien unentdeckt oder werden falsch diagnostiziert. Leuppi et al. vermuten, dass sogar 2/3 aller Lungenarterienembolien nicht diagnostiziert werden [6].

Die Zahlen legen daher den Schluss nahe, dass die genaue Anzahl der Patienten, die chronisch wiederkehrende Lungenarterienembolien erleiden, mit einer hohen Dunkelziffer belegt ist [7, 2, 4, 3].

In der Folge dieser wiederkehrenden thromboembolischen Ereignisse kommt es im Lungengefäßbett zu Verlegungen und/oder Teilverlegungen, die im weiteren Verlauf zu Umbauprozessen und letztlich zu einer Erhöhung des vaskulären Widerstandes und

1

einer damit verbundenen pulmonalen Hypertonie (PH) führen. Die Pulmonale Hypertonie ist definiert als ein pulmonaler Mitteldruck in Ruhe von mehr als 25 mmHg ermittelt durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung [8].

Das Gesamtbild dieser chronischen Erkrankung wird daher auch als Chronische Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH) bezeichnet [9, 10].

Die Venedig-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie von 2003 unterscheidet das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie anhand von fünf Hauptkategorien:

Dazu zählen die pulmonale arterielle Hypertonie, die pulmonale Hypertonie bei Linksherzversagen, die pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, die pulmonale Hypertonie auf Grund von chronischer thrombotischer und/oder embolischer Erkrankungen sowie die pulmonale Hypertonie auf Grund sonstiger Formen [11].

Die CTEPH gehört damit in die Kategorie vier, der in der Venedig Klassifikation beschriebenen Formen der pulmonalen Hypertonie.

Zu der bereits bei der akuten Lungenarterienembolie sehr schwierigen und genauen Diagnostik kommen bei der CTEPH zusätzlich deren chronischer Charakter und der im Vergleich zur akuten Lungenarterienembolie sich häufig über Jahre erstreckende, schleichende Verlauf der Erkrankung hinzu. Das zusammen macht das Erscheinungsbild und demzufolge auch die Diagnose der Erkrankung häufig sehr schwer [12].

Die heutigen technischen Möglichkeiten und Weiterentwicklungen in der Medizin haben dazu geführt, dass sich das Auftreten der Erkrankung von einem ehemals lediglich pathologisch beschriebenen Zufallsbefund nach dem Ableben des Patienten zu einer mehr und mehr zu Lebzeiten diagnostizierbaren Erkrankung mit den Möglichkeiten einer Therapie und Heilung entwickelt hat [13, 14, 12, 15].

Dennoch ist die genaue Pathogenese der Erkrankung bis heute nicht vollständige geklärt [10].

Als mögliche Auslöser oder Ursachen werden einmalige oder wiederkehrende Thromboembolien unterschiedlicher Ätiologie und Genese in der pulmonalen Gefäßbahn angenommen, die im Verlauf einer mangelhaften Lyse unterliegen. Die bestehende Verlegung und Widerstandserhöhung des Gefäßsystems führt in der weiteren Folge zu einer chronischen Druckerhöhung und einem globalen Gefäßumbau, was wiederum eine Hypertonie in der gesamten Lunge hervorruft [16, 17]. Im Gegensatz zur Idiopathischen Pulmonalartierellen Hypertonie (IPAH) besteht bei der CTEPH mit der Durchführung einer Pulmonalen Endarteriektomie die Möglichkeit zur operativen Sanierung von Engstellen und Entfernung von thrombotischem Restmaterial aus einem möglichst großen Teil des pulmonalen Gefäßbettes und damit eine kurative Therapieoption [14, 9, 17].

Essentiell ist dafür jedoch eine möglichst frühzeitige Diagnostik, um eine Progredienz der Erkrankung und eine dauerhafte Rechtsherzbelastung zu vermeiden [18].

Als bildgebendes Verfahren dienen dabei unter anderem die Computertomographie (CT) und die computertomographische Angiographie des Thoraxes [19–23].

Mittels dieser Techniken lassen sich Rückschlüsse über die im Thorax enthaltenen Organe sowie deren Gefäßstatus ziehen und damit zum einen Aussagen über mögliche Gefäßverlegungen treffen und zum anderen gleichzeitig Erkenntnisse über mögliche erkennbare Auswirkungen auf die thorakalen Organsysteme gewinnen [17, 16, 24, 18, 25, 23, 26].

Ein markantes Charakteristikum in der CT von Patienten mit einer CTEPH sind perfusionsbedingte Dichteunregelmäßigkeiten des Lungenparenchyms, die sogenannte Mosaikverschattungen. Diese Dichteunterschiede durch hypo- bzw. hyperdense Lungenparenchymareale werden durch die verschieden starke Perfusion des Lungenparenchyms erzeugt und daher im Fall der CTEPH auch bildlich als Mosaikperfusion bezeichnet [27–31].

Diese charakteristischen Dichteunterschiede im Lungenparenchym sind häufig eines der ersten Zeichen in der Computertomographie, die hinweisgebend auf das Zugrunde liegen einer chronischen thromboembolischen Genese der Beschwerden sind [32].

Die Bewertung und Beurteilung der Mosaikverschattungen in der CT findet bisher durch den Radiologen anhand seiner visuellen Einschätzung statt und ist daher sehr durch dessen Erfahrung und persönlicher Bewertung subjektiv geprägt, weshalb Aussagen über Ausmaß und Umfang der Mosaikverschattung häufig Personen bezogen und ggf. sogar tagesabhängig sind.

Wichtige Verlaufsbeobachtungen hinsichtlich der Mosaikverschattung im Lungenparenchym eines Patienten werden dadurch häufig erschwert bzw. sind dadurch nicht konstant möglich.

3

Die Weiterentwicklung auf dem Gebiet der digitalen Datenakquisition, Datenspeicherung und Datenverarbeitung ermöglicht es heute sehr hochauflösende CT Bilder zu erstellen und diese auch zu speichern. Diese Daten lassen sich heute nicht nur in unveränderter Qualität jederzeit wieder abrufen, sondern auch computergestützt bearbeiten und auswerten.

Damit stehen diverse Möglichkeiten zur Verfügung, mit denen die CT Daten nachvollziehbar, wiederholbar und objektiv bewertet werden können und somit eindeutige Vergleiche und Verlaufsbeobachtungen ermöglichen.

Um objektive Messgrößen für die Mosaikperfusion und deren Verteilung zu ermitteln, bietet sich daher die Nutzung digitaler Bildverarbeitungsprogramme an.

Die technische Weiterentwicklung der Rechnerleistungen als auch das Vorhandensein sämtlicher radiologischer Daten in digitaler Form, sogenannten Picture Archiving and Communication Systems (PACS) über die letzten Jahrzehnte, hat dazu geführt, dass diese technischen Möglichkeiten zur Entwicklung von rechnergestützten Bildverarbeitungsprogrammen geführt haben.

Anhand solcher Programme zur Vorabverarbeitung von CT Serien stehen dem Radiologen unteranderem eine automatische Ermittlung lungenspezifischer Daten (Lungendichte, Lungenvolumen, etc.) zusätzlich zu der eigenen visuellen Beurteilung der CT Bilder zur Verfügung. Sie ermöglichen außerdem die 2-dimensionale (2 D) als auch 3dimensionale (3 D) Darstellung des untersuchten Körperabschnittes.

Der Radiologe hat außerdem die Möglichkeit interaktiv das Programm auf die Patienten bezogene Anatomie sowie etwaige Pathologien individuell anzupassen und sich mittels dieser Daten ein genaueres und objektiveres Bild des Patienten zu verschaffen [33].

In dieser Studie wurde ein solches Programm zur Verarbeitung von CT-Serien herangezogen und Patienten mit einer CTEPH, sowie vergleichend dazu Patienten mit akuter Lungenarterienembolie (ALE) und Patienten ohne pathologischen Befund (Lungengesunde) hinsichtlich unterschiedlicher Kriterien ausgewertet.

Bisherige Studien haben sich bisher lediglich mit dem Auftreten der Mosaikverschattung im Lungenparenchym beschäftigt und diese anhand von unterschiedlichsten Bewertungsformen visuell erfasst und kategorisiert [34, 35, 29, 36, 37, 28, 38–45].

4

Sämtliche Bewertungen hatten dabei gemeinsam, dass sie die Lunge entsprechend ihrer Anatomie und vaskulären Versorgung, Segment oder Lappen bezogen, getrennt betrachtet und für das Vorkommen der Mosaikverschattung bewertet haben.

Die genaue Bewertung reichte von einer einfachen Punktevergabe beim Auftreten einer Mosaikverschattung in einem Lungenabschnitt [34, 35] über die Anwendung diverser Wertungen für das Auftreten, der Art und/oder der Verteilung der Lungenparenchymdichte [29, 28, 38–41] sowie zu komplexen Bewertungsformeln, die eine prozentuale Wertung der Mosaikperfusion am Lungenparenchym mit einer zusätzlichen Gewichtung der betroffenen Lungenareale kombinieren [42–44], bis hin zu einem vereinfachten Erfassen des Vorhandenseins einer Mosaikperfusion im Lungenparenchym [36, 37, 45].

Alle Bewertungsformen haben jedoch gemeinsamen, dass sie auf der Grundlage von einem oder mehreren unabhängigen Untersuchern erstellt wurden und daher einen subjektiven Charakter aufweisen.

Des Weiteren hat bisher keine Studie konkrete Dichtewerte im Lungenparenchym mit dem Auftreten und dem Ausmaß der Mosaikperfusion in Verbindung gebracht und damit ein möglichst objektives Verfahren zur Mosaikperfusionsbewertung bei der CTEPH untersucht.

Das Ziel der Studie war ein objektives Hilfsmittel zur qualitativen und quantitativen Aussage hinsichtlich der Mosaikperfusion zu finden.

Es sollte zusätzlich untersucht werden, in wie weit solche Mosaikverschattungen sichtbar werden und wie sich die unterschiedlichen Patientenkollektive voneinander hinsichtlich dem möglichen Auftreten und der Verteilung der Mosaikverschattung unterscheiden.

Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Computerprogramm [33, 46] zur Quantifizierung der Mosaikperfusion bei der Chronischen Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie in der computertomographischen Angiographie [47, 28, 48, 49, 35] angewendet, um Unterschiede und mögliche Grenzen zwischen lungengesunden Patienten (Gesunde), Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie (ALE) sowie Patienten mit einer Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie (CTEPH) aufzuzeigen.

Es wurden dazu CT Untersuchungen von Patienten mit einer CTEPH hinsichtlich der Lungendichtewerte (maximale und minimale Lungendichte, mittlere Lungendichte, Lungendichteverteilung) und der Verteilung und Ausprägung der Mosaikverschattung ausgewertet und mit CT Untersuchungen von Patienten mit akuter Lungenarterienembolie und Lungengesunden verglichen.

Weiterhin wurde mittels eines visuellen Bewertungs-Scores die Ausprägung und das Ausmaß der Mosaikverschattung bei der akuten Lungenarterienembolie und der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie in den CT Untersuchungen beschrieben und die Verteilung und Ausprägung der Mosaikverschattung zwischen den einzelnen Gruppen verglichen.

Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie

Die Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine Erkrankung der Lungenstrombahn, bei der es nach einer einmaligen oder wiederkehrenden pulmonalen Embolie zum Verschluss pulmonaler Gefäße und einer inkompletten Lyse des thrombotischen Materials kommt [50]. Die anschließende Organisation und Rekanalisation des endothelisierten Thrombus führt zum Totalverschluss oder Teilverlegung der angeschlossenen Lungenstrombahn. Es entsteht im Gegensatz zur akuten Lungenarterienembolie kein linearer Zusammenhang zwischen den mechanisch verschlossenen Lungengefäßabschnitten und der hämodynamischen Kompromittierung, da auch kleine Pulmonalgefäße im Rahmen der CTEPH einem Remodelling hin zu einer klassischen Arteriopathie durchlaufen können [16].

Die Ursache des unzureichenden Abbaus der Lungenarterienembolie ist bis heute nicht geklärt. Fest steht jedoch, dass ein einleitendes Ereignis, z. B. eine pulmonale Embolie, lokale Faktoren freisetzt, die eine mangelhafte Lyse verursachen und einen Ausgangspunkt für die oben beschriebene Kaskade bilden.

Die meisten Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie erkranken in der Folge jedoch nicht an der CTEPH [51].

In der Literatur ist eine kumulative Inzidenz in den folgenden 2 Jahren nach Lungenarterienembolie für eine symptomatische CTEPH von 1,5% [3] bis 3,8% [4] zu finden. Bei der Anzahl an jährlich auftretenden Lungenarterienembolien zumeist als Ursache einer venösen Thrombose, die sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch auftreten können, und dem damit verbundenem Risiko für das Auftreten der Erkrankung, muss bei dem sehr unspezifischen Erscheinungsbild der CTEPH ebenfalls von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden [7, 4, 3, 2].

Dies zeigt sich bereits darin, dass bei bis zu 63% aller Patienten mit einer diagnostisch gesicherten CTEPH keine symptomatische venöse Thrombose in der Anamnese festgestellt werden konnte [52].

Die Pathogenese der Erkrankung ist bis heute nicht endgültig geklärt. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass sowohl Störungen der Blutgerinnung als auch der Fibrinolyse die Krankheitsentstehung begünstigen und zusätzliche weitere Faktoren, wie beispielsweise abnormes Fibrinogen sowie immunologische als auch inflammatorische und infektiöse Auslöser modulatorisch wirksam sind und nach fehlerhafter Lyse des Embolus zu einem Remodelling der Lungengefäße führen [16, 53–56].

Zu den bereits heute bekannten Risikofaktoren der CTEPH zählen eine Häufung des Faktors VIII, der als einziger prothrombotischer Faktor mit der CTEPH in Verbindung gebracht werden konnte, sowie chronisch-entzündliche Erkrankungen, Osteomyelitis, entzündliche Darmerkrankungen, eine stattgehabte Splenektomie sowie ventrikulo-atriale Shunts [16, 10, 50, 57].

Ein Geschlechts bezogener Zusammenhang zum Erkrankungsrisiko konnte bisher nicht nachgewiesen werden [7].

Eine weitere Problematik der Erkrankung ist das unscheinbare und unspezifische Erscheinungsbild der sich äußernden Symptome: Diese reichen von anfänglicher Dyspnoe, Erschöpfung, mangelnder Leistungsfähigkeit bis hin zu Hämoptysen, Synkopen, Palpitation und schließlich einer zunehmenden Rechtsherzbelastung durch eine pulmonale Druckerhöhung mit daran anschließendem Rechtsherzversagen und Tod [2, 54].

Unbehandelt liegt die Fünf-Jahresüberlebensrate aller Patienten mit einem pulmonalarteriellen Mitteldruck >50mmHg bei ca. 10%, bei einem pulmonalarteriellen Mitteldruck >30mmHg bei ca. 30% [2, 58, 59].

Das Ziel muss daher eine frühzeitige Diagnostik sein, die diesen Verlauf verhindert und die eine operative Möglichkeit auf Heilung mittels Pulmonaler Endarteriektomie (PEA) gewährleistet [14, 9, 60, 17].

Die Diagnostik der CTEPH basiert auf einer Stufendiagnostik beginnend mit der körperlichen Untersuchung, die in den meisten Fällen jedoch nur unspezifische Anzeichen liefert. Anfänglich imponieren Kurzatmigkeit, Schwäche, Müdigkeit bis hin zur Zyanose und einer eingeschränkten Gehstrecke [2].

Bei der anschließenden apparativen Diagnostik sind sowohl die Elektrokardiographie (EKG) als auch die Transthorakaleechographie (TTE) Methoden der ersten Wahl. Hierbei zeigt sich bereits, bedingt durch eine pulmonale Druckerhöhung, die damit verbundene Belastung des rechten Herzens: Dabei sind die Veränderungen im EKG unspezifisch und können durch ein p-atriale, Vorhofflimmern, eine Achsendeviation nach rechts, eine Rechtsherzhypertrophie oder Schädigung, sowie durch einen inkompletten oder kompletten Rechtsschenkelblock Ausdruck finden [23, 9, 2]. Diese Veränderungen sind ebenfalls bei der TTE erkennbar und zeichnen sich durch eine Hypertrophie des rechten Herzen bis hin zu einer Verlagerung des Septums nach links (Septumdeviation) aus. Sie entsprechen aber, gleichfalls wie beim EKG, lediglich unspezifischen Anzeichen, die nur hinweisgebend auf eine pulmonale Druckerhöhung sein können, ohne bereits eine klare Aussage über deren Ätiologie liefern zu können. Weiterhin sind das Ausmaß und die Ausprägung dieser Symptome individuell sehr verschieden.

Auf Grund ihrer einfachen und nichtinvasiven Anwendung und zudem noch weiten Verbreitung entspricht die TTE dabei einer guten diagnostischen Methode, die bei der Verdachtsdiagnose CTEPH eingesetzt werden sollte [10].

Als "Goldstandard" der Diagnostik dient die Ventilation-Perfusions-Szintigraphie zusammen mit der Single Photon Emissions Computertomographie (SPECT) [21, 32]. Bei diesen nuklearmedizinischen Untersuchungen wird die Lungenventilation durch die Verabreichung eines radioaktiven Aerosols, sowie die Lungenperfusion mittels eines venös applizierten Radiopharmakons untersucht. Mittels dieser Untersuchungen können Ventilations-Perfusions-Unregelmäßigkeiten in der Lunge sowohl in planarer Ansicht (V/P Szintigraphie) als auch in tomographischer Ansicht (SPECT) beurteilt werden.

Ein normales Verhältnis von Ventilation zu Perfusion in der Szintigraphie und SPECT schließt dabei eine CTEPH mit hoher Sensitivität aus [61, 16, 62].

Laut den aktuellen Leitlinien erfolgt bei einer unspezifischen Ventilation-Perfusions-Szintigraphie als weiteres Diagnostikum eine computertomographische Angiographie (CTA) sowie zur Abklärung einer möglichen Operabilität des Patienten eine zusätzliche selektive Pulmonalisangiographie [12, 21, 8, 63].

Als Zeichen der CTEPH gelten hierbei Gefäßtaschen, Gefäßbänder und Strickleiterthromben, Gefäßerweiterungen, Kalibersprünge und Verschlüsse durch nur teilweise lysiertes oder endothelisiertes thrombotisches Material in der pulmonalarteriellen Strombahn [10, 32].

9



Abbildung 1: W, 74 J – bekannte CTEPH: Strickleiterthromben (\triangleleft), strangförmige, retrahierte Thromben.

Das Ziel der Untersuchungen ist es, erkrankte Patienten schnellst möglich zu erkennen und einer entsprechenden Therapie zu zuführen, da entgegen der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (IPAH) bei der CTEPH mittels der Pulmonalen Endarteriektomie (PEA) ein kurativer Therapieansatz besteht und dadurch eine fortbestehende Rechtsherzbelastung und die damit einhergehenden Folgen und Komplikationen vermieden werden können [17, 18].

Die computertomographische Angiographie (CTA) ermöglicht dabei ein genaues Bild der pulmonalen Gefäßstrombahn sowie eine Beurteilung der thorakalen Organe und einer möglichen Operabilität.

Mit dieser Technik lassen sich sowohl komplette Obstruktionen, Strikturen sowie Unregelmäßigkeiten der Gefäßintima bis auf Segmentniveau beurteilen sowie zusätzlich Aussagen über mögliche hypertrophierte Kollateralkreisläufe der Bronchialarterien machen [16] (Abbildungen 1 – 2).



Abbildung 2: W, 74 J – bekannte CTEPH: Halbmondförmige Kontrastmittelaussparungen, randständig im Gefäßlumen (↑) mit benachbarten chronisch erweiterten Bronchialarterien (◄) als Kennzeichen alter Embolien bei der CTEPH.

Durch die Bildgebung des gesamten Thoraxes, inklusive der darin enthaltenen Organe, können zusätzliche Aussagen über das Lungenparenchym, die Morphologie des Herzes sowie die großen thorakalen Gefäße getroffen werden.

Als wichtige und hinweisgebende diagnostische Punkte auf die Erkrankung dienen dabei der Gefäßdurchmesser des Pulmonalarterienhauptstammes sowie die Größe des rechten Herzens:

Hierbei ist ein Pulmonalarterienhauptstammdurchmesser >28mm [27] sowie eine Vergrößerung des rechten Ventrikels und eine Myokardhypertrophie [64] hinweisgebend auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypteronie.

Darüber hinaus kann das Lungenparenchym sowohl Narben als Ursache alter Lungeninfarkte oder Dichteunterschiede durch Verschlüsse und/oder Teilverlegungen der Lungenstrombahn aufweisen. Diese Dichteunterschiede zeichnen sich bildmorphologisch durch eine sogenannte Mosaikverschattung in der Dichteverteilung des Lungenparenchyms ab: Die unterschiedlichen Dichten des Lungenparenchyms entstehen hierbei durch eine Hypo- bzw. Hyper- oder Normoperfusion des nachstehenden Lungenparenchyms [27, 28] und erzeugen demzufolge einen Bildeindruck aus hypo- bzw. normo- bis hyperdensen Lungenparenchymbereichen.

Die mosaikartige Verschattung und das damit verbundene Mosaikmuster des Lungenparenchyms in der CT ist bisher kein beweisendes Zeichen für eine CTEPH und tritt darüber hinaus auch nicht bei jedem CTEPH Patienten in vergleichbarer Ausprägung in Erscheinung [28]. Des Weiteren finden sich ähnliche Dichteunterschiede auch bei andere Erkrankungen und Prozessen in der Lunge [47].

Die Mosaikverschattungen werden hierbei jedoch nicht wie bei der CTEPH durch Perfusionsunterschiede im Lungenparenchym verursacht, sondern sind Ursache von beispielsweise Airtrapping oder entzündlichen Verdichtungen im Interstitium der Lunge. Den stellenweise sehr ähnlichen Mosaikverschattungen im Lungenparenchym liegt daher je nach Ätiologie eine sehr unterschiedliche Pathogenese zugrunde, weshalb eine klare Differenzierung der zugrundeliegenden Erkrankung essentiell ist.

Diesbezüglich ist der Begriff Mosaikperfusion in der Nomenklatur ausschließlich für die CTEPH zu verwenden [49], da nur hier eine Perfusionsdiskrepanz des Lungenparenchyms ursächlich für die Mosaikverschattung ist. Mosaikartige Dichteunterschiede in der Lunge, die nicht ihre Ätiologie in einer Perfusionsdiskrepanz haben, sondern andere Ursachen aufweisen, sollten daher als Mosaikverschattungen oder Mosaikmuster im Lungenparenchym bezeichnet werden um, eine klare Trennung der zugrunde liegenden Ursachen zu verdeutlichen [49].

Die Verteilung der Mosaikperfusion wird bisher rein deskriptiv und aus der subjektiven Sicht des Radiologen beschrieben, ohne dass ein einheitliches Maß oder eine einheitliche Skala für das Ausmaß oder die Schwere der Mosaikverteilung angewendet wird, noch lässt sich bisher eine qualitative und/oder quantitative Aussage bezüglich der Zugrunde liegenden Krankheit treffen. Durch diese sehr uneinheitliche und nur vom Untersucher und dessen Erfahrung abhängige Bewertung der Mosaikperfusion sind Verlaufs- und Vergleichsbeurteilungen nur sehr eingeschränkt zu treffen.

Mosaikperfusion

Die Mosaikperfusion ist die am häufigsten vorkommende Dichteveränderung im Lungenparenchym bei Patienten mit einer Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie [37].

Sie zeigt sich bildmorphologisch als ein Nebeneinander von hyperdensen, hypodensen und normodensen Lungenbereichen, die von einander scharf abgrenzbar sind [27, 28, 65, 48]. Dabei beschreibt der Begriff Mosaikperfusion bereits sehr anschaulich das entsprechende Vollbild in der CT, welches durch die hypo- und hyper- bzw. normodensen Bereiche ein Cluster aus "hellen" und "dunklen", klar abgrenzbaren Bereichen im Lungenparenchym erzeugt, und damit an ein Mosaik aus schwarzen, grauen und weißen Steinchen erinnert.



Abbildung 3: Klassisches Mosaik, gefertigt aus unterschiedlich hellen und dunklen Steinen.

Ursächlich für die Hypo-, Hyper- bzw. Normoperfusion des Lungenparenchyms sind Verlegungen und Verschlüsse der Lungenstrombahn, die folglich zu einer Minderperfusion oder Perfusionsabbruch des angeschlossenen Lungenparenchyms führen und gleichzeitig durch eine Umverteilung des Herzzeitvolumens eine Überperfusion von nichtbetroffenen Lungenparenchymarealen erzeugen [47, 48, 35, 66, 30, 65].

Daher sollte nach Stern et al. der Begriff Mosaikperfusion lediglich für das Erscheinungsbild der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertension Ver-

wendung finden, da die Pathophysiologie der Erkrankung tatsächlich thromboembolische Verschlüsse des pulmonalen Gefäßkreislaufes aufweist und die Genese daher ganz klar ein vaskulär bedingtes Perfusionsmismatch ist [49].

Ein jeweils sehr ähnliches Verschattungsmuster des Lungenparenchyms in der CT liefern insgesamt drei unterschiedliche Gruppen von Erkrankungen der Lunge: Sowohl Entzündungen der kleinsten Bronchien und Bronchiolen (engl.: small airways disease), als auch infiltrative Erkrankungen (z. B. Pneumocystis jirovecii Pneumonie, Chronische Eosinophile Pneumonie, Hypersensitive Pneumonie und Bronchiolotis Obliterans) und letztlich vaskuläre Erkrankungen der Lungenstrombahn (z. B. akute Lungenarterienembolie und Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie) können zu einer Mosaikverschattung des Lungenparenchyms führen [49, 67, 37].

Stern et al. plädiert dafür den Überbegriff "Mosaikverschattung" (engl.: mosaic attenuation) für das Nebeneinander von hyper-, hypo- und normodensen Lungenarealen im Lungenparenchym zu verwenden um eine eindeutige Beschreibung der Bildmorphologie zu erzielen, ohne bereits eine Aussage über die möglicherweise zugrunde liegende Erkrankung zu machen [49].

Kann jedoch als Ätiologie der Mosaikverschattung die CTEPH sicher differenziert werden, sollte der Terminus "Mosaikperfusion" Verwendung finden um bei der Bildbeschreibung gleichzeitig die perfusionsbedingte Genese hervorzuheben [48, 49].

In dieser Studie wurden daher als Einschlusskriterien lediglich CT Angiographie Serien mit einer sicher zugrunde liegenden Mosaikperfusion herangezogen um ausschließlich perfusionsbedingte Mosaikverschattungen zu untersuchen.

CT Angiographie Serien eines Patienten mit einem "Mischbild" aus mehreren zugrunde liegenden Erkrankungen des Lungenparenchyms wurden trotz des Vorhandenseins einer Mosaikverschattung nicht in diese Arbeit mit einbezogen, da dabei keine klare Trennung zwischen mosaikperfundierten und mosaikverschatteten Bereichen sicher getroffen werden kann.

Material und Methoden

Studiendesigne und Untersuchungsplan

Patientenauswahl

Für die Studie wurden 243 Patienten ausgewählt, die in der Zeit von Juli 2008 bis Januar 2013 in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Gießen untersucht worden sind.

Vor Beginn der Studie wurde ein entsprechender Antrag bei der Ethikkommission im Fachbereich Medizin der Justus-Liebig Universität Gießen eingereicht und vorgestellt (Aktenzeichen 72/12).

Als Einschlusskriterien galt das Vorhandensein einer computertomographischen Angiographie (CTA: 3mm Schichtdicke, Kernel 30, 100kV) sowie entsprechend für die jeweilige Gruppe die gesicherte Diagnose einer Chronischen Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie, der akuten Lungenarterienembolie oder eines Normalbefundes des Lungenparenchyms.

Dabei wurde konsekutiv jeder Patient eingeschlossen, der die entsprechenden technischen Voraussetzungen (Schichtdicke, Kernel, Beleuchtungsparameter) der CT Angiographie Serien aufwies sowie die gesicherte Diagnose der entsprechenden Erkrankung (CTEPH, ALE) bzw. eines gesunden (nicht-patholischen) Lungenparenchyms (Gesunde) besaß ohne dabei auf Ausprägung oder Schwere der Erkrankung zu achten.

Die Ausschlusskriterien umfassten ausgeprägte Pathologien, die eine Analyse mittels Bildverarbeitungssoftware nicht ermöglichten sowie einen unvollständigen Datensatz. Weiterhin wurden Patienten mit Lungenparenchymveränderungen ausgeschlossen, die zu einer Erhöhung oder Verringerung der Lungenparenchymdichte und damit zu einer Verfälschung der erfassten Lungendichtedaten führten:

Dazu zählten die Lungenfibrose, Lungenemphysem, Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), miterfasste solide Raumforderungen, entzündliche und infiltrative Veränderungen, Atelektasen sowie die pulmonalvenöse Stauung als auch die Pulmonalarterielle Hypertonie (PH) ohne thromboembolischer Genese [28, 48, 49, 68].

Dementsprechend wurde in das Kollektiv der Lungengesunden nur solche Patienten eingeschlossen, deren CTA des Thoraxes keine Auffälligkeiten und Pathologien des Lungenparenchyms aufwies, die in irgendeiner Hinsicht auf einen krankhaften Prozess Hinweis gaben bzw. zu einer Verfälschung der Lungen bezogenen Dichteparameter führen konnten.



Abbildung 4: M, 58 J – bekannte CTEPH: Gegenüberstellung der unterschiedlichen Verschattungsmuster. Rechte Lunge mit Mosaikperfusion, links Verdichtungen mit sakiformen Bronchiektasen (Lingula). Nebenbefundlich wandadhärenter Thrombus in der linken Pulmonalarterie (◄).

Insgesamt wurden 98 Patienten in die Gruppe der CTEPH Patienten (CTEPH Kollektiv), 72 Patienten in die Gruppe der akuten Lungenarterienembolien (ALE Kollektiv) und 73 Patienten in die Gruppe der Lungengesunden (Gesunde) aufgenommen.

Die CTEPH Gruppe bestand aus 34 Männer und 64 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 64 +/- 14 Jahren und einer Altersspannweite von 23 bis 89 Jahren (Median 68,31 Jahre).

Die Gruppe der akuten Lungenarterienembolien umfasste 41 Männer und 31 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 59 +/- 17 Jahren und einer Altersspannweite von 17 bis 92 Jahren (Median 62,39 Jahre).

Die Gruppe der Lungengesunden enthielt 24 Männer sowie 49 Frauen mit einem

Altersdurchschnitt von 60 +/- 18 Jahren und einer Altersspannweite von 18 bis 88 Jahren (Median 67,83 Jahre).

Computertomographie

Die Computertomographie (CT) basiert auf einer Röntgenröhre und ihr gegenüber liegenden Röntgendetektor(en), die um den Patienten rotieren. Diese Detektoren befinden sich in der sogenannten Gantry, durch deren kreisförmige Öffnung der liegende Patient während der Untersuchung mittels Untersuchungstisch gefahren wird. Es werden dabei aus jeder Position einzelne Schichtaufnahmen des sich in der Gantry befindlichen Körperteils erstellt. Die Technik mittels sich kontinuierlich drehender Röntgenröhre, durch die der Patienten mittels Tischvorschub bewegt wird und durch die eine spiralförmige Abtastbewegung entsteht, wird als Spiral-CT bezeichnet. Dadurch ist es möglich einen vollständigen Volumendatensatz des Untersuchungsobjektes zu erzeugen [69].

In Abhängigkeit von der Anzahl der Detektorreihen, sogenannten Zeilen des Computer Tomographen können pro Rotation eine bis zu 256 Schichten gleichzeitig erstellt werden. CTs mit mehr als 2 Zeilen werden als Multidetektor-CTs bezeichnet und ermöglichen die gleichzeitige Aufnahme von mehreren Schichten pro Rotation. Derzeit sind Modelle mit 6, 8, 10, 16, 20, 32, 40, 64, 128 und 256 Zeilen auf dem Markt erhältlich [69].

Die Verwendung von Multidetektor-CTs ermöglicht gleichzeitig eine sehr kurze Scandauer verbunden mit einer hohen Auflösung durch die Verwendung von dünnen Schichtdicken. Mittels dünner Schichten ist eine identische (isotrope) Auflösung in allen Raumachsen möglich, wodurch die Erstellung von dreidimensionalen Rekonstruktionen ermöglicht wird [69]. Als isotope Auflösung wird dabei ein Datensatz beschrieben, dessen kleinstes Raumvolumen eine identische Kantenlänge in allen Raumrichtungen besitzt oder vereinfacht ausgedrückt einem dreidimensionalen Quadrat entspricht [69].

Computertomographische Angiographie

Die Computertomographische Angiographie (CTA) basiert auf der Spiral-CT Technik, bei der zusätzlich durch röntgendichtes Kontrastmittel (KM) eine Kontrastierung der Gefäße und parenchymatöser Organe erreicht wird. Das KM wird mittels Venenverweilkanüle während der Untersuchung über eine periphere Vene injiziert und von dort über das rechte Herz und die Lungenstrohmbahn und von dort weiter in das linke Herz und den großen Körperkreislauf verteilt und anschließend renal sezerniert. Durch ein vorab erstelltes Topogramm des zu untersuchenden Köperabschnittes, wird die Scanlänge festgelegt. Eine automatische Bolustriggerung oder die Festlegung eines Startdelays (Startverzögerung) ermöglicht anschließend einen zeitgerechten Start der Untersuchung nach dem Anfluten des KMs im entsprechenden Gefäß- oder Organgebiet und eine dadurch optimale Kontrastierung der im Fokus liegenden Strukturen.

CTA Protokoll

Die Untersuchungen wurden mit einem 64 Zeilen CT Scanner (Somatom Definition, Siemens, Forchheim) mit folgendem Untersuchungsprotokoll erstellt:

Die Röhrenspannung betrug 100 kV bei einer Röhrenstromstärke von 180 mAs, die auf die Anatomie und Größe des Patienten individuell angepasst wurde (Care Dose). Die Kollimation umfasste 24 x 1,2 mm. Mittels Bolustracking wurde die Dichte auf Höhe des linken Atriums bestimmt und bei dem Erreichen von 200 HE der Scan nach 5 sekündigem Delay gestartet. Der Pitch betrug 0,8 und der Patient wurde in Rückenlagen in caudal-cranialer Richtung abgetastet.

Als Kontrastmittel (KM) wurden 80-100 ml Ultravist 370 (Bayer Vital GmbH, Leverkusen) verwendet, welches gewichtsadaptiert über eine periphere Venenverweilkanüle in den Arm des Patienten mit einer Injektiongeschwindigkeit von 4 ml/s gefolgt von 50 ml NaCl Spüllösung mit gleicher Injektionszeit injiziert wurde.

Die axialen Bilderserien wurden mit einer Schichtdicke von 3 mm und einem Increment von 2 mm unter der Verwendung eines Standard CTA Kernels (B30) rekonstruiert.

Bildverarbeitungsprogramm

Die Bildverarbeitung fand mit dem Computerprogramm MeVisPULMO 3D (Version 3.31, Fraunhofer Institut, Bremen, Deutschland) statt. Die Bilder wurden mittels DVD im DICOM Format (Digital Imaging and Communication in Medicine) in das Programm eingelesen. Dabei wurden sie in das TIFF Dateiformat (Tagged Image File Format) konvertiert um später weiterverarbeitet zu werden.

Während der Weiterverarbeitung und Auswertung der Bildinformationen werden aus den CT Daten und deren Rekonstruktionen durch vollautomatische Sequenzierung alle Lungenlappen sowie die Luftwege als auch die Lungenstrombahn bis auf Segmentniveau errechnet und zusätzlich dreidimensionale Rekonstruktionen erstellt. Des Weiteren errechnet das Programm Lungen bezogene Parameter bezüglich Lungenvolumina sowie die Lungendichte und deren Verteilung.

Mögliche Fehlberechnungen, beispielsweise der Lungenlappen, können anschließend vom Untersucher per Hand interaktiv im Programm verbessert werden. Dies ermöglicht es dem Untersucher bereits einen Überblick zu bekommen und gleichzeitig die Bildanalyse an patientenspezifische Pathologien oder Normvarianten anzupassen [33, 46].

Dem Untersucher steht damit zusätzlich zur Auswertung der originalen zweidimensionalen Rekonstruktion ein Hilfsmittel zur Verfügung, das sowohl Daten zu einzelnen Lungenparametern als auch weitere zwei- und dreidimensionale Visualisierungen liefern kann.

Lungenanalyse mittels Bildbearbeitungsprogramm

Segmentierung und Analyse der Luftwege



Abbildung 5: Dreidimensionale Bronchialbaumdarstellung Die automatische Analyse der Lunge beginnt mit der Erkennung und Berechnung des Bronchialbaumes: Ausgehend von einem Startpunkt in der Trachea werden die Luftwege mit einer Wachstumsmethode nach Selle et al. [70] aus den zweidimensionalen axialen CT Schichten entwickelt [33].

Anhand der errechneten Daten wird ein Graphen erstellt, der den Bronchialbaum darstellt und Daten hinsichtlich der Dicke, Verlauf und Länge der abzweigenden Unteräste beinhaltet [33, 70, 71].

Die Zuordnung der einzelnen Bronchien zu dem entsprechenden Lungensegment erfolgt weiterhin voll automatisch: Das Programm reduziert dafür den errechneten tubulären Brochialbaum auf einen Graphen, der Daten über bronchiale Abzwei-

gungen und Verläufe darstellt [33, 70]. In einem anschließenden Nachverarbeitungsprozess werden durch das Programm falsch berechnete Abzweigungen entfernt, während die Anzahl der pro Abzweigung berechneten Voxel Aufschluss über die Größe der Abzweigung gibt [33]. Im Weiteren werden die Hauptbronchien bestimmt und anhand eines im Programm hinterlegten Algorithmus, das die relative Anzahl und Lage beinhaltet, die Segmentbronchien zugeordnet [33] (Abbildung 5).

Dabei ist eine interaktive Korrektur durch den Bediener des Programmes möglich [33].

Segmentierung der Lunge

Mit Hilfe der Bronchialbaumberechnung werden die daran anhängenden Lungenparenchymbereiche in einem Reverenz Bereich von -1024 bis -400 HE ent-

wickelt: Die Unterteilung in eine linke und rechte Segmentierungsmaske der Lunge wird ebenfalls anhand der Bronchialbaumsegmentierung über die bronchialen Abgänge in die linke und rechte Lunge erstellt. Da es bei gewissen Pathologien zu ausgeprägten Lungenveränderungen kommen kann (z. B. bei einem Lungenemphysem), kann es in der Folge zu einem aneinander Stoßen der linken und rechten Lunge kommen. Dies kann als Konsequenz zu einer Verschiebung des Schwellenbereichs des Pleurasaumes unter -400HE führen auf Grund von Partialvolumeneffekten [72]. Es wird daher eine weitere Segmentierungsmethode angewendet um eine robuste Lungenparenchymanalyse zu gewährleisten; diese Segmentierungsmethode beruht auf einem Marker basierten 3D Wasserscheiden Algorithmus [73, 72]. Die verwendeten Marker unterscheiden gleichzeitig in die linke und rechte Lunge (Abbildung 6).



Abbildung 6: Axiales CT Bild mit Segmentierung in linke und rechte Lungenmaske

Die vorläufige Segmentierung der Lunge schließt durch die verwendeten Schwellenwerte von -1024 bis -400 HE auch die pulmonalen Gefäße aus, da diese eine höhere Dichte aufweisen; mittels verschiedener Kernel basierter Filter werden diese entstandenen Parenchymlücken anschließend geschlossen [33].

Eine detaillierte Darstellung der Lungensegmentierung wird durch Kuhnigh et al. in der Referenz [72] beschrieben.

Segmentierung der Lungenlappen

Die Segmentierung der Lungenlappen erfolgt zunächst anhand des Fehlens von größeren Gefäßen im Lungenparenchym in der Nähe der Lungenlappengrenzen.

Eine Segmentierung nur mittels der Fissuren der Lungenlappen wird häufig durch unvollständige oder fehlende Fissuren erschwert bzw. bei pathologisch verändertem Lungenparenchym, z. B. in der Folge von Atelektasen, Tumore, Emphysem, etc., unzuverlässig oder sogar unmöglich [33].

Für diesen ersten Schritt der Segmentierung wird das Lungengefäßsystem rekonstruiert: Aufbauend auf der Lungenparenchymrekonstruktion wird mittels eines 3D Wachstumsalgorithmus mittels der hohen Dichteunterschiede zwischen Lungengefäßen und Lungenparenchym ein Erfassen aller größeren Gefäße möglich [33]. Die hierfür nötigen Startpunkte werden automatisch durch die Detektion von Regionen mit sehr hoher Dichte im Bereich des Lungenhilus gefunden [33].

Anschließend wird für jeden Voxel des Lungenparenchyms der Abstand zu dem nächstgelegenen Voxel des pulmonalen Gefäßsystems mittels der Euklidischen Abstandsformel errechnet, so dass eine Abstandskarte des Lungenparenchyms entsteht, die jeden Parenchym-Voxel dem nächstgelegenen Gefäß-Voxel zuweist [33]. Daraus lassen sich nun Rückschlüsse über den Verlauf der Lungenlappengrenzen schließen.



Abbildung 7: Darstellung der Lungenfissurensegmentierungsmethoden:

Links: Vaskuläre Abstandsdarstellung. Rechts: Originaldatensatz mit errechneten Lungengefäßen. Mitte: Kombination beider Verfahren mit genauer Darstellung der Lungenlappengrenzen. Abbildung aus Kuhnigk et al. [33] Die heutigen, hochauflösenden CT Scanner lassen zusätzlich eine geringfügig höhere Dichte der Lungenfissuren zum umliegenden Lungenparenchym erkennen.

Die Informationen aus Abstandskarte der Lungenparenchym-Voxel und aus Dichteunterschieden zwischen Lungenfissuren und Lungenparenchym werden abschließend miteinander kombiniert, so dass eine möglichst genaue Darstellung der Lungenlappengrenzen generiert wird (Abbildung 7).

Zu dieser bisher vollautomatischen Vorermittlung der Lappengrenzen wird mittels einer von Hahn und Peitgen entwickelten multidimensionalen, interaktiven Wasserscheidentransformation [73] die Möglichkeit gegeben interaktiv durch eine unbegrenzte Anzahl an Markern die Segmentierung der Lungen in ihre Lappen interaktiv und in Realzeit durch den Nutzer weiter anzupassen und damit auf die spezielle Lungenanatomie bzw. individuelle Lungenpathologie einzugehen [46].

Es entsteht schließlich eine vollständige und individuell auf den Patienten angepasste Segmentierung der Lunge (Abbildung 8).



Abbildung 8: Darstellung der interaktiven Benutzeroberfläche zur Lungenlappenanpassung in MeVisPULMO 3D. Dabei werden in der sagittalen (links), coronaren (mitte) und axialen (rechts) Darstellung die Lungenlappen farblich getrennt hervorgehoben und können mittels Markern an individuelle Anatomien durch den Anwender angepasst werden.

Nach der Segmentierung und Individualisierung der Lungenlappen und Lungengrenzen ermittelt das Programm automatisch sämtliche Informationen bezüglich der Lungenvo-

lumina und der Lungendichte sowohl bezogen auf die gesamte Lunge als auch auf deren Lungenlappen.

Lungen bezogene Dichteparameter

Die nachfolgenden Parameter zur Bewertung der Lunge wurden mit Hilfe des Bildverarbeitungsprogrammes (MeVisPULMO 3D, Version 3.31, Fraunhofer Institut, Bremen, Deutschland) aus der Bildanalyse der Computertomographie Daten ermittelt. Dabei wurden diese Parameter jeweils für die gesamte Lunge als auch für die jeweiligen Lungenlappen berechnet.

Mittlere Lungendichte

Die Mittlere Lungendichte (MLD [HE]) entspricht dem arithmetischem Mittel der Dichteverteilung im Lungenparenchym und wird sowohl für die gesamte Lunge als auch getrennt für jeden Lungenlappen ermittelt.

Mit ihr lassen sich Rückschlüsse auf die durchschnittliche Höhe der Dichte in einem Lungenlappen bzw. der gesamten Lunge ziehen.

Durch den Charakter des arithmetischen Mittels bleiben jedoch mögliche feine bzw. feinste Dichteunterschiede im Lungenparenchym unerkannt, da sie im Gesamtbild der mittleren Dichte einen zu geringen Einfluss haben und daher den absoluten Wert der MLD unbeeindruckt lassen.

Gleichfalls können Extremwerte und Ausreißer, die in die Berechnung mit einbezogen werden, zu einer deutlichen Veränderung des arithmetischen Mittels und daher zu einer Verzerrung des Wertes führen.

Extremwerte bzw. Ausreißer sind Werte, die mehr als den 1,5 -fachen Quartilsabstandes außerhalb des Streuungsbereichs (1. – 3. Quartil) liegen [74]. Sie liegen daher außerhalb der erwarteten Messwerte und führen dementsprechend bei der Berechnung des arithmetischen Mittels zu einer Verschiebung des Ergebnisses in Richtung der Extremwerte bzw. Ausreißer.

Halbwertsbreite

Die Halbwertsbreite, im Englischen Full Width at Half Maximum (FWHM [HE]) genannt, entspricht einem statistisch robustem Streuungsparameter um den höchsten Punkt der Verteilung. Der höchste Punkt (engl. Peak) der Dichteverteilung im Lungenparenchym entspricht dem Dichtewert (HE), der in der Dichteverteilung am häufigsten auftritt.

Die FWHM errechnet sich aus der histographischen Dichteverteilung der einzelnen Dichtewerte der Lunge (siehe Graphik 1). Hierbei bezieht sich die x-Achse auf die Dichtewerte der Lunge in Hounsfield Einheiten (HE) und die y-Achse entspricht der relativen Anzahl der Voxel, die diese Dichtewerte im Lungenparenchym aufweisen.

Ein Voxel entspricht in der CT dem Volumendatensatz eines Bildpunktes (Pixel) und setzt sich aus dem Volumen eines dreidimensionalen Koordinatensystems (x-y-z-Achse) zusammen. Dabei sind die x- und y-Achse durch die zweidimensionale Bildauflösung bestimmt und die z-Achse entspricht der Schichtdicke in der CT [69]. Die Dichte eines Voxel entspricht dem Dichtedurchschnitt der enthaltenen Dichtewerte in dem jeweiligen Voxel [75].

Mathematisch betrachtet bezeichnet die FWHM die Differenz der beiden Argumente (HE₁ und HE₂), deren Funktionswerte (f(HE₁) und f(HE₂)) der halben Höhe des Peaks entsprechen. Vereinfach ausgedrückt entspricht die FWHM der Breite des glockenförmig verteilten Graphen um den Peak der Verteilung in dessen halber Höhe. Sie beschreibt dadurch eine festgelegte Streuung der Verteilung um den Peak, die abhängig von der Höhe des Peaks und dem Verlauf des Graphen ist.



Graphik 1: Graphische Darstellung der Halbwertsbreite (FWHM)

Verglichen mit der Standardabweichung, die die Streuung der Verteilung über den

gesamten Verlauf beschreibt, betrachtet die FWHM lediglich die relevante Streuung des Graphen in unmittelbarer Nähe zum Peak. Sie gibt daher in Abhängigkeit zur Höhe des Peaks an, wie breit bzw. schmal der Graph um diesen höchsten Punkt ist.

Der FWHM-Wert ist damit ein statistisch sehr robuster Wert, auf den Ausreißer und Extremwerte keinen Einfluss nehmen.

Im Gegensatz dazu zeigt die Standardabweichung wesentlich größere Anfälligkeit gegenüber Ausreißern und Extremwerten und kann bei weit auslaufenden Verteilungen, und den darin enthaltenen sehr weit vom Peak entfernt liegenden Randbereichen, schlecht verwertbare bzw. vergleichbare Ergebnisse liefern.

Da die Dichteverteilungen des Lungenparenchyms häufig eine sehr große Ausdehnung besitzt, wurde in dieser Studie die FWHM als Streuungsparameter gewählt, um eine möglichst exakte Aussage über die Streuung im Bereich des Hauptvorkommens der Dichteverteilung treffen zu können.

Low Attenuation Volume und High Attenuation Volume

Zusätzlich zu den Lungen bezogenen Dichtewerten ermöglicht das Programm die Ermittlung prozentualer Angaben von Lungenbereichen außerhalb eines gewählten Schwellenwertes:

Dabei wird durch den Nutzer eine obere und untere Grenzschwelle in Houndsfield Einheiten (HE) definiert. Das Programm ermittelt mittels dieser Schwellenwerte den Prozentsatz an Voxeln im Lungenparenchym, die jeweils darüber bzw. darunter liegen.

Der untere Schwellenwert bestimmt die Grenze für das Low Attenuation Volume (LAV [%]); dieses bezeichnet den prozentualen Anteil aller Voxel, die jene Dichte aufweisen, die gleich und/oder geringer ist als der entsprechende Schwellenwert.

Ähnliches gilt für den oberen Schwellenwert, der das High Attenuation Volume (HAV [%]) kennzeichnet: Voxel mit einer Dichter gleich und/oder größer dieses Schwellenwertes werden in der HAV prozentual erfasst.

Beide Werte werden sowohl getrennt nach Lungenlappen als auch für die gesamte Lunge angegeben.

Der Dichtebereich des Lungenparenchyms, der sich zwischen den Schwellenwerten befindet, wurde in dieser Studie als Dichtebereich eines gesunden Lungenparenchyms definiert:

Anhand der nach Webb et al. [76] beschriebenen Grenzwerte, wurde dieser Schwellenwert für die HAV bei -700 HE und für die LAV bei -850 HE festgelegt.

Webb et al. untersuchten zur Ermittlung dieser Werte mittels der CT die Lungen-

dichtewerte von lungengesunden Männern sowohl in Rücken- als auch in Bauchlage, und weiterhin in In- und Exspirationslage [76]. Dabei zeigte sich, dass die Lungendichte bei gesunden Erwachsenen in einem Bereich von -850 bis -700 HE liegt [76].

Visuelle Bewertung der Mosaikperfusion

Um die mittels Bildverarbeitungsprogramm errechneten Parameter in Bezug zu der visuellen Bewertung der Mosaikperfusion zu setzen, wurde ein visueller Bewertungsscore (Mosaikperfusions-Score/MPS) zur Bestimmung der Mosaikperfusion erstellt: Sämtliche Lungenlappen der Patienten aller drei Kollektive wurden durch einen erfahrenen Radiologen, ohne das Wissen über die Gruppenzuordnung des jeweiligen Patienten, hinsichtlich des Vorkommens und der Ausprägung der Mosaikperfusion bewertet.

Dabei wurde die Mosaikperfusion durch eine Skala von 0 bis 3 klassifiziert (Abbildungen 9 – 15):

- 0 = keine Mosaikperfusion vorhanden
- 1 = Mosaikperfusion schwach erkennbar
- 2 = Mosaikperfusion deutlich erkennbar
- 3 = Mosaikperfusion in der stärksten/maximalsten Ausprägung/Form

Die verwendete Skala wurde entgegen vergleichbarer Skalen anderer Autoren [30, 28, 38–40, 66, 41] nicht nur in drei Kategorien (keine Mosaikperfusion, leichte Mosaikperfusion, schwere Mosaikperfusion) unterteilt, sondern zusätzlich um die Kategorie 1 (Mosaikperfusion schwach erkennbar) ergänzt um eine möglichst genaue Unterteilung des Schweregrades der Mosaikperfusion zu erzielen.

Weiterhin wurde auf eine Segment bezogene Unterteilung des Lungenparenchyms verzichtet, sondern lediglich eine Lungenlappen bezogene Unterteilung vorgenommen. Ursächlich dafür war die angestrebte Vergleichbarkeit mit den erhobenen Parametern, die mittels des Bildverarbeitungsprogrammes ebenfalls getrennt nach Lungenlappen berechnet wurden.



Abbildung 9: W, 72 – Ausgeprägte CTEPH: Mosaikperfusions-Score 3 (MPS), ausgeprägte Densitätsdifferenzen in allen Lungenlappen; Hyperperfusion (\Leftrightarrow), Hypoperfusion (\bigstar), hyperperfusionsbedingt erweiterte Pulmonalarterien (\blacktriangleleft) (Fensterung: Zentrum -524; Weite 1500)



Abbildung 10: W, 71 J – Akute Lungenarterienembolie: Mosaikperfusions-Score 3 (MPS), ausgeprägte Densitätsdifferenzen in allen Lungenlappen; Hyperperfusion (\Leftrightarrow), Hypoperfusion mit Gefäßrarefizierung (\bigstar), hyperperfusionsbedingt erweiterte Pulmonalarterien (\blacktriangleleft) (Fensterung: Zentrum -524; Weite 1500)



Abbildung 11: W, 79 J – Bekannte CTEPH: Mosaikperfusions-Score 2 (MPS), deutliche Densitätsunterschiede, mit Betonung in der linken Lunge; Hyperperfusion (\Leftrightarrow), Hypoperfusion mit Gefäßrarefizierung (\bigstar), hyperperfusionsbedingt erweiterte Pulmonalarterien (\blacktriangleleft) (Fensterung: Zentrum -524; Weite 1500)



Abbildung 12: M, 66J – Akute Lungenarterienembolie: Mosaikperfusions-Score 2 (MPS), deutliche Densitätsunterschiede, vornehmlich in der rechten Lungen. Hyperperfusion (☆), Hypoperfusion mit Gefäßrarefizierung (★), hyperperfusionsbedingt erweiterte Pulmonalarterien (◄), Zentraler Thrombus in der linken Arteria pulmonalis (Fensterung: Zentrum -524; Weite 1500)



Abbildung 13: M, 77 J – Bekannte CTEPH: Mosaikperfusions-Score 1 (MPS), leichte Densitätsdifferenzen beidseits basal betont. Hyperperfusion (\Leftrightarrow), Hypoperfusion mit Gefäßrarefizierung (\bigstar), hyperperfusionsbedingt erweiterte Pulmonalarterien (\blacktriangleleft), (Fensterung: Zentrum -524; Weite 1500)


Abbildung 14: M, 48 J - Akute Lungenarterienembolie: Mosaikperfusions-Score 1 (MPS), leichte Densitätsdifferenzen mit Betonung im rechts ventralen Lungenanteil. Hyperperfusion (☆), Hypoperfusion mit Gefäßrarefizierung (★), hyperperfusionsbedingt erweiterte Pulmonalarterien (◄). "Reitender" Thrombus, zentral im Truncus Pulmonalis gelegen (Fensterung: Zentrum -524; Weite 1500)



Abbildung 15: W, 71 J – Lungengesunde: Mosaikperfusions-Score 0 (MPS), unauffälliges Lungenparenchym (Fensterung: Zentrum -524; Weite 1500)

Schweregrad der akuten Lungenarterienembolie

Beim Auftreten einer Lungenarterienembolie kann es zu unterschiedlichen Verschlussarten der Lungengefäße und demzufolge verschiedenen Ausprägungen der Lungenarterienembolie kommen. Dabei können zumeist vier unterschiedliche Verschlussarten unterschieden werden:

Die fulminanteste Form der Lungenarterienembolie beschreibt den proximalen Verschluss; der Thrombus liegt zentral in der Aufzweigung des Truncus pulmonalis bzw. in dessen unmittelbarere Nähe und hat einen Totalverschluss bzw. Teilverschluss eines oder beider Lungenflügel zur Folge (Abbildung 16).



Abbildung 16: M, 60 J - Akute Lungenarterienembolie mit "reitendem" Thrombus im Bereich des pulmonalarteriellen Truncus

Weiterhin besteht die Möglichkeit eines Verschlusses von einer oder mehrerer Pulmonalarterien, so dass der oder die nachfolgenden Lungenlappen von der Perfusion getrennt oder minderperfundiert werden.

Letztlich kann es noch zu einer Verlegung bzw. Verschluss von segmentalen und subsegmentalen Gefäßen kommen, wodurch die nachfolgenden Lungensegmente oder das subsegmental angeschlossene Lungenparenchym von einer Minderperfusion betroffen sind (Abbildung 17).



Abbildung 17: M, 69 J – Akute Lungenarterienembolie mit subsegmentalem Thrombus. Das Gefäß ist im Vergleich zu vergleichbaren peripheren Gefäßen vergrößert.

Derartige Verschlüsse haben zur Folge, dass es je nach Verschlusstyp zu einer unterschiedlich großen Beeinträchtigung der nachgeschalteten vaskulären Strombahn kommt und dies zu einem unterschiedlich starken Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes und pulmonalvaskulären Drucks führt. Demzufolge ist die Minderperfusion des angeschlossenen Lungenparenchyms von der Kompromittierung durch die Embolie im Lungengefäßbett abhängig und damit verbunden auch das Bild der Mosaikperfusion im Lungenparenchym.

Es wurden daher bei sämtlichen Patienten in der Gruppe der akuten Lungenarterienembolien anhand ihrer CT Serien das Ausmaß der Lungenarterienembolie(n) in jedem Lungenlappen bestimmt und dies anhand einer Kategorien von 0 bis 4 bewertet:

- 0 = keine Lungengefäßverschlüsse/Lungengefäßbett offen
- 1 = subsegmentaler Pulmonalarterienverschluss
- 2 = segmentaler Pulmonalarterienverschluss
- 3 = proximaler Pulmonalarterienverschluss
- 4 = Zentraler Verschluss des Truncus Pulmonalis

Bewertet wurde hiermit zum Einen die gesamte Lunge mit ihren jeweils fünf Lungenlappen sowie ihre Gefäßstruktur im Hinblick auf die vorkommende Gefäßverlegung in jedem einzelnen Lungenlappen, als auch des Weiteren der jeweils ermittelte Höchstwert der vorherrschenden Lungenarterienembolie im pulmonalarteriellen Gefäßbett des Patienten.

Damit konnte erfasst werden, welche unterschiedlichen Verschlussarten in den jeweiligen Lungenlappen eines Patienten vorkamen, und zusätzlich eine Höchstwertung vorgenommen werden, die als Anhaltspunkt für die globale Beeinträchtigung der Lunge dienen sollte.

Rechtsherzbelastungszeichen

Als Folge einer akuten Lungenarterienembolie ist ein Druckanstieg im Lungengefäßbett durch eine Umverteilung des Herzzeitvolumens auf das noch perfundierte Lungengefäßsystem zu verzeichnen; je nach Schwere und Umfang der Gefäßverlegung kommt es außerdem zu einer Druck- und Volumenbelastung des rechten Herzens [77, 78] mit der Möglichkeit eines akuten bzw. chronischen Cor Pulmonale [2].

Daher wurde zusätzlich zu der Bestimmung der vorhandenen Art und Schwere der Lungenarterienembolie in der Patientengruppe der akuten und auch der chronischen Lungenarterienembolien das Auftreten einer möglichen Rechtsherzbelastung ermittelt.

Es wurden dazu in den CT Serien der beiden Patientengruppen (mit akuten sowie chronischen pulmonalen Thromboembolie) nach Anhalten für das Auftreten von akuten sowie chronischen Rechtherzbelastungszeichen gesucht:

Als Maß für das Vorhandensein einer möglichen Rechtsherzbelastung wurde das durch Schöpf et al. [79] beschriebene Verfahren zur Bestimmung des Quotienten aus rechter Ventrikel- (RV) und linker Ventrikelbreite (LV) herangezogen (Abbildung 18). Eine akute Rechtsherzbelastung wurde ab einem RV/LV-Quotienten von \geq 0,9 angenommen [80, 81].



Abbildung 18: RV/LV-Quotient

Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass eine akute sowie chronische Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf zu einer derartigen Druckerhöhung im rechten Ventrikel führt, dass dieser den linksventrikulären Druck übersteigt und eine Verschiebung (Deviation) des Septums in den linken Ventrikel die Folge ist [32, 23]. Auf Grund der Darstellung sämtlicher intrathorakaler Organe in der CT wird diese Septumdeviation CTmorphologisch sichtbar (Abbildung 19) und wurde bei einem nachweislichen Vorkommen als ein weiteres Indiz für eine akute bzw. chronische Druckerhöhung erfasst.



Abbildung 19: W, 74 J – Deutliche Kardiomegalie mit Septumdeviation bei ausgeprägter CTEPH Als weiteres Kriterium für eine chronische Rechtsherzbelastungssituation wurde in beiden Patientengruppen mit thromboembolischen Ereignissen die rechtsventrikuläre Myokarddicke bewertet. Eine durchschnittliche rechtsventrikuläre Myokarddicke von ≤ 4,0 mm lässt dabei auf eine dauerhaft normale Druckbelastung des rechten Ventrikels und daher auch des pulmonalen Gefäßbettes schließen [82].

Die Dicke des rechten Ventrikelmyokards wurde dazu an drei Stellen retrosternal in der CT gemessen (Abbildung 20). Ab einer durchschnittlichen Dicke \geq 4,5 mm wurde von einer chronischen Rechtsherzbelastung ausgegangen [82].



Abbildung 20: Rechtsherzhypertrophie und retrosternale, rechtsventrikuläre Messung der Myokarddicke

<u>Statistik</u>

Sämtliche statistischen Auswertungen wurden mittels des Statistik Programmes ,R' [83] durchgeführt.

Deskriptive Statistik

Anhand einer einfaktoriellen ANOVA wurden die drei Patientengruppen (Gesunde, akute Lungenarterienembolie und CTEPH) auf signifikante Unterschiede in den Patientenaltern untersucht.

Weiterhin wurden die beiden Patientengruppen mit einer möglichen Rechtsherzbelastung (akute Lungenarterienembolie und CTEPH) auf signifikante Unterschiede in den relativen Häufigkeiten des RV/LV-Quotienten, der durchschnittlichen rechtsseitigen Myokarddicke sowie in dem Vorhandensein einer Septumdeviation nach links mittels eines jeweils durchgeführten Chi-Quadrat-Tests untersucht.

Holm-Adjustierung

Die durchgeführten statistischen Tests wurden jeweils nach der Methode von Holm [84] adjustiert um der Problematik des multiplen Testens und der damit einhergehenden Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art entgegenzuwirken [85]. Der Fehler 1. Art beschreibt die Problematik, dass bei der Anwendung von mehreren Hypothesen auf einen Datensatz die Wahrscheinlichkeit steigt, dass eine dieser Hypothesen fälschlicherweise als wahr angenommen wird, obwohl diese nicht zutrifft.

Durch die jeweils nach Holm adjustierten p-Werte sind die damit ermittelten Signifikanzen nicht einer möglichen zufälligen Natur geschuldet.

Das Signifikanzniveau wurde in dieser Studie auf \leq 0,05 festgelegt.

Multivariate ANOVA

Mittels einer multivariaten ANOVA (multivarianten Inferenzstatistik) wurden die drei Patientenkollektive Gesunde, akute Lungenarterienembolie (ALE) und Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH) hinsichtlich der Unterschiede in den Verteilungen der erhobenen Parameter MLD, FWHM, LAV und HAV untersucht: Die erhobenen Parameter wurden vorher komponentenweise mit log_{10} (x + Konstante) transformiert um einen vergleichbaren Wertebereich zu schaffen und einzeln pro Lungenlappen ermittelt. Anschließend wurden sie statistisch so zusammengefasst, dass sie einem fünfdimensionalen Vektor entsprachen, der dadurch eine Lunge mit jeweils fünf Lungenlappen widerspiegelte.

Darauf folgend wurde für jeden einzelnen Lungenlappen eine univariate ANOVA erstellt, so dass für eine Patienten Lunge insgesamt fünf univariate ANOVAS erstellt wurden. Diese Berechnungen für eine vollständige Lunge entsprechen in ihrer Gesamtbetrachtung daher einer multivariaten ANOVA (MANOVA). Eine solche MANOVA wurde für jeden erhobenen Parameter durchgeführt.

Mittels der MANOVA konnten die drei Patientengruppen in jedem erhobenen Parameter hinsichtlich eines Unterschiedes verglichen werden. Die Nullhypothese beschreibt hierbei, dass alle Patientengruppen sich jeweils in den erhobenen Parametern nicht unterscheiden.

Ein signifikanter Unterschied besteht daher bereits, wenn zwischen einer Patientengruppen und den beiden anderen ein Unterschied in dem zu vergleichenden Parameter errechnet wurde.

Demnach besagt die Alternativhypothese, dass mindestens zwischen zwei Kollektiven die Mittelwerte des zu vergleichenden Parameters verschieden sind.

Aus dem Ergebnis der MANOVA kann daher nicht erkannt werden, zwischen welchen und zwischen wie vielen Gruppen signifikante Unterschiede bestehen, sondern lediglich, dass mindestens ein statistisch signifikanter Mittelwertsunterschied in dem verglichenen Parameter vorliegt.

Die genaue Differenzierung zwischen welchen Patientenkollektiven diese signifikanten Mittelwertsunterschiede bestanden, wurde im Nachfolgenden mit einer paarweisen multivariaten ANOVA durchgeführt.

Paarweise multivariate ANOVA

Die explizite Differenzierung der Unterschiede zwischen den Patientengruppen wurde mittels einer paarweisen multivariaten ANOVA durchgeführt, ähnlich der bereits weiter oben beschriebenen multivariaten ANOVA.

Hierbei wurden allerdings nicht alle drei Patientengruppen in die Untersuchung inkludiert, sondern jeweils nur zwei Gruppen paarweise mit einander verglichen.

Die daraus resultierenden Ergebnisse zeigten eindeutig, zwischen welchen der verglichenen Patientengruppen tatsächlich signifikante Mittelwertsunterschiede in den erhobenen Parameter vorlagen.

Korrelationsuntersuchungen zwischen den erhobenen Parametern und dem Mosaikperfusions-Score

In den Patientengruppen mit akuter und chronischer Thromboembolie wurden Korrelationsuntersuchungen zwischen dem visuellen Mosaikperfusions-Score (MPS) und den gemessenen vier Parametern (MLD, FWHM, HAV und LAV) mittels des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten durchgeführt.

Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) ist dabei ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens ordinal skalierten Größen und kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen (-1 $\leq r_s \leq$ +1) [86].

Ist der Rangkorrelationskoeffizient größer Null ($r_s > 0$) besteht eine positive Korrelation zwischen den beiden untersuchten Größen, ist dieser kleiner Null ($r_s < 0$) besteht eine negative Korrelation. Im Fall einer positiven Korrelation ($r_s > 0$) bedeutet dies, dass die untersuchten Messgrößen ein gleichläufiges Verhalten aufweisen, beispielsweise beide ansteigen oder beide abfallen. Im Fall einer negativen Korrelation ($r_s < 0$) verhalten sich die beiden untersuchten Größen dementsprechend gegenläufig, so dass ein Abfall der einen Größe mit einem Anstieg der zweiten Größe einhergeht und umgekehrt.

Nimmt der Rangkorrelationskoeffizient den Wert Null an ($r_s = 0$) besteht kein Zusammenhang zwischen den betrachteten Größen.

Demzufolge ist die Korrelation umso stärker je größer der Wert des Rangkorrelationskoeffizienten von Null differiert [86].

Dennoch gibt es in der Literatur keine einheitlichen Richtlinien zur Bewertung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman; die Grenzen sind vielmehr variabel und es sollte stets der sachliche Zusammenhang in die Betrachtungsweise mit einfließen [86].

Eine häufig anzutreffende Bewertung des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten, die auch in dieser Studie Anwendung fand, ist die Nachfolgende [86]:

$0,0 \le r_s \le 0,2$ kein bzw. geringe Korrelation
$0,2 \leq r_{s} \leq 0,5$ schwach bis mäßige Korrelation
$0.5 \le r_s \le 0.8 \dots$ deutliche Korrelation
$0.8 \le r_s \le 1.0 \dots$ hohe Korrelation

Die jeweils anschließende Signifikanzprüfung der ermittelten Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten hat zum Ziel, die beobachteten Werte (r_s) gegen Null zu prüfen und damit einen signifikanten Unterschied der Rangkorrelationskoeffizienten zum Wert Null zu bestätigen.

Die Korrelationsuntersuchung nach Spearman entfiel im Patientenkollektiv der Lungengesunden, da hier einheitlich der Mosaikperfusions-Score 0 ermittelt wurde.

Für die Korrelationsuntersuchung wurden in den beiden Patientenkollektiven der akuten und chronischen Embolieform die erhobenen Parameter jedes Lungenlappens nach den visuellen Mosaikperfusions-Scores geordnet und zusammengefasst: In jedem Patientenkollektiv wurden daher für jeden erhobenen Parameter vier Untergruppen gebildet, die der Einteilung des Mosaikperfusions-Scores 0-3 entsprachen. In diese Untergruppen wurden sämtliche erhobene Parameter der jeweiligen Lungenlappen gemäß des Mosaikperfusions-Scores zugeordnet.

Mittels des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizenten wurden dann für jedes Patientenkollektiv zwischen den einzelnen Mosaikperfusions-Scores und den Parametern die möglichen Korrelationen errechnet.

Diese Korrelationsuntersuchung ist ein rein exploratives Vorgehen, da durch das Zusammenfassen der Lungenlappen in die Untergruppen 0-3 für jeden erhobenen Parameter zum Teil ein Patienten mit bis zu fünf Lungenlappen in einer der einzelnen Untergruppe auftauchen kann. Das entspricht einer Mehrfacherfassung pro Patient und einer damit einhergehenden statistischen Abhängigkeit der erhobenen Daten.

Diese Mehrfacherfassungen pro Patient erschließen sich jedoch logisch aus dem Aufbau der Studie heraus, die dadurch zum einen den anatomischen Aufbau der Lunge mit ihren fünf Lungenlappen berücksichtigt, als auch die medizinische Betrachtung bzw. das pathologische Auftreten der hier untersuchten Krankheiten berücksichtigt:

Beiden Erkrankungen ist gemein, dass sowohl die akute Lungenarterienembolie als auch die chronische thromboembolische Lungenarterienembolie nicht nur die Lunge global betreffen können, sondern viel häufiger ein unheitliches Bild zeigen, welches sich in einem oder mehreren Lungenlappen darstellt.

Eine Mehrfacherfassung pro Patient ist daher nicht nur unumgänglich, sondern viel mehr zwingend erforderlich um der medizinischen und anatomischen Wirklichkeit gerecht zu werden.

Signifikanztest zwischen den Mosaikperfusions-Scores

Die Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den Mosaikperfusions-Scores (0-3) wurde mittels des Student-t-Tests für jedes Patientenkollektiv und den erhobenen Parametern paarweise durchgeführt.

Es wurde damit paarweise getestet, ob sich die Mosaikperfusions-Scores jeweils in den erhobenen Parametern signifikant zu allen anderen Mosaikperfusions-Scores unterschieden und damit auch, ob ein objektiv erfassbarer Unterschied zwischen den einzelnen Score-Stufen bestand.

Welch-Test zwischen den Patientenkollektiven

Abschließend wurde mittels des Welch-Tests ermittelt, ob zwischen den Parameter-Werten der jeweils gleichen Score-Stufe des Mosaikperfusions-Scores zwischen den beiden Patientengruppen mit thromboembolischen pulmonalarteriellen Verschlüssen (ALE und CTEPH) ein signifikanter Unterschied bestand.

Dafür wurden jeweils die erhobenen Parameter aus der Gruppe der akuten Lungenarterienembolie mit denen der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie im gleichen Mosaikperfusions-Score gegeneinander auf signifikante Unterschiede verglichen.

Auf Grund der Varianzheterogenität in den Stichproben wurde die Welch-Modifikation des Student-t-Tests für zwei unabhängige Stichproben gewählt.

Die Patientengruppe der Lungengesunden konnte nicht in den Vergleich einbezogen werden, da in dieser Gruppe einheitlich der Mosaikperfusions-Score 0 vorlag.

Ergebnisse

Deskriptive Statistik

In diese Studie wurden insgesamt 243 Patienten, verteilt auf drei Patientengruppen, eingeschlossenen, bei denen kein signifikanter Unterschied im Patientenalter zwischen den drei Patientengruppen festgestellt werden konnte (p=0,11).

Von den gesamt 243 eingeschlossenen Patienten und den davon ausgewerteten 243 Lungen, konnten insgesamt 1148 Lungenlappen in die Wertung aufgenommen werden: Für die drei Patientenkollektive ALE (akute Lungenarterienembolie), CTEPH (Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie) und Gesunde (Lungengesunde) ergab sich folgende Verteilung:

	ALE	CTEPH	Gesunde	Gesamt
Anzahl Patienten	72	98	73	243
Gewertete Lungenlappen	347	477	365	1148
Ausgeschlossene Lungenlappen	13	13	0	26

Tabelle 1: Gewertete Lungenlappen aufgeschlüsselt nach Patientenkollektiv

In den Patientenkollektiven ALE und CTEPH wurden jeweils 13 Lungenlappen aus der Bewertung genommen:

Gründe dafür waren im ALE Kollektiv Atelektasen (n=7), pulmonale Infiltrate (n=2) und Infarkte (n=2) sowie das Vorhandensein einer Lungenfibrose (n=2).

In dem CTEPH Kollektiv waren Bronchiektasen (n=3), Lungenfibrose (n=2), pulmonale Infarkte (n=2) und Infiltrate (n=2), pulmonale Entzündungen (n=2), Raumforderungen im Lungenparenchym (n=1) sowie Atelektasen (n=1) die Ausschlussgründe. Die Bewertung der Lungenlappen anhand des Mosaikperfusions-Scores zeigte im ALE Kollektive die folgende Verteilung:

Mosaikperfusions-Score	Anzahl der	Prozentsatz [%]
	Edingenhappen	
0	218	63
1	76	22
2	29	8
3	24	7

Tabelle 2: Verteilung des Mosaikperfusions-Scores im ALE Kollektiv



Graphik 2: Graphische Verteilung des Mosaikperfusions-Scores im ALE Kollektiv

Bezogen auf die einzelnen Lungenlappen in der Patientengruppe mit einer akuten Lungenarterienembolie konnte folgende Verteilung des Mosaikperfusions-Scores beobachtet werden:

ALE		ROL	-	ML		RUL	-	LOL		LUL	
MPS	Anzahl gesamt	Anzahl	[%]								
0	218	33	15	56	26	41	19	41	19	47	22
1	76	23	30	9	12	15	20	18	24	11	15
2	29	9	31	4	14	4	14	7	24	5	17
3	24	6	25	2	8	6	25	5	21	5	21

Tabelle 3: Verteilung des Mosaikperfusions-Scores (MPS) in der Patientengruppe der akuten Lungenarterienembolie (ALE)

Im	CTEPH	Kollektiv	zeigte	sich	die	nachfolgende	Verteilung	des	Mosaikperfusions-
Sco	ores:								

Mosaikperfusions-	Anzahl der	Prozentsatz [%]	
Score	Lungenlappen		
0	97	20	
1	90	19	
2	131	28	
3	159	33	

Tabelle 4: Verteilung des Mosaikperfusions-Scores im CTEPH Kollektiv



Graphik 3: Graphische Verteilung des Mosaikperfusions-Scores im CTEPH Kollektiv

Die Bewertung der einzelnen Lungenlappen anhand des Mosaikperfusions-Scores ergab in der Gruppe der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie die folgende Verteilung:

CTEPH		ROL		ML		RUL		LOL		LUL	
MPS	Anzahl gesamt	Anzahl	[%]								
0	97	9	9	29	30	22	23	10	10	27	28
1	90	16	18	25	28	15	17	16	18	18	20
2	131	31	24	18	14	25	19	32	24	24	18
3	159	42	26	25	16	29	18	37	23	27	17

Tabelle 5: Verteilung des Mosaikperfusions-Scores (MPS) in der Patientengruppe der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie (CTEPH)

Das Patientenkollektiv der Lungengesunden zeigte, entsprechend den weiter oben beschriebenen Einschluss- und Auswahlkriterien, in 100% der Fälle keine Veränderungen in den Lungenlappen, so dass sämtliche Lungen der Lungengesunden einen Mosaikperfusions-Score 0 aufwiesen.

Die deskriptive Statistik zeigt damit eine deutliche Diskrepanz in dem Auftreten, in den relativen Häufigkeiten und in den Verteilungen des Mosaikperfusions-Scores zwischen den drei beobachteten Patientengruppen (Tabelle 2-5 und Graphik 2-3).

Rechtsherzbelastungszeichen

Die Berechnung des Quotienten aus den Ventrikulären-Durchmesser (RV/LV) der Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie ergab bei 48 von 72 Patienten (66%) einen Wert ≥ 0.9 (MW= 1.14; SD= 0.36; Median= 1.00; Min.=0.64; Max.= 2.11).

Im Kollektiv der CTEPH Patienten wurde der Grenzwert von 0,9 von insgesamt 91 der 98 Patienten (93%) erreicht bzw. überschritten (MW= 1,22; SD= 0,32; Median= 1,15; Min.= 0,63; Max.= 2,15).

Es konnte damit in beiden Patientengruppen mehrheitlich eine deutliche Rechtsherzbelastung festgestellt werden (ALE=66%; CTEPH=93%).

Die Gruppe der chronisch Kranken wies mit 93% der Patienten ein signifikant höheres relatives Vorkommen eines pathologischen RV/LV-Quotienten auf im Vergleich zu den akut Kranken (p<<0,01). Damit zeigte sich bei den CTEPH Patienten eine signifikant häufigere Rechtsherzbelastungssituation im Vergleich zu den ALE Patienten.

Die Ergebnisse für das Vorhandensein einer Septumdeviation in den linken Ventrikel bei den Patienten mit akuter bzw. chronischer Lungenarterienembolie zeigten, dass bei 24 von 72 Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie eine Septumdeviation beobachtet werden konnten. Dies entspricht 33% der ALE Patienten.

Bei den CTEPH Patienten zeigten 31 von 98 Patienten eine Septumdeviation. Dies entspricht 32% der CTEPH Patienten.

Beide Gruppen zeigten damit keine signifikanten Unterschiede in den relativen Häufigkeiten einer Septumdeviation in den linken Ventrikel (p=0,95).

Der Hinweis auf eine chronische Rechtsherzbelastung und eine damit einhergehende

myokardiale Hypertrophie des rechten Ventrikels (retrosternal durchschnittlich \geq 4,5 mm) konnte bei den Patienten mit akuter Lungenarterienembolie bei keinem Patienten (0%) mittels der retrosternalen Myokarddicken-Messung ermittelt werden.

Im Kollektiv der chronisch kranken Patienten wurde eine durchschnittliche retrosternale Myokarddicke von gleich oder mehr als 4,5 mm bei insgesamt 54 von 98 Patienten ermittelt. Dies entspricht 55% der CTEPH Patienten (MW= 4,69 mm; SD= 0,7 mm; Median = 4,58 mm; Min.= 2,93 mm; Max.= 6,47 mm).

Die Ergebnisse zeigten ein signifikantes relatives Mehrvorkommen einer chronischen, rechtsseitigen Myokardhypertrophie bei Patienten mit einer CTEPH im Vergleich zu Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie in dieser Studie (p<<0,01).

Damit zeigte sich deutlich, dass die Mehrheit der Patienten mit einer CTEPH nicht nur eine pulmonalbedingte kardiale Belastungssituation aufwiesen, sondern diese auch bereits zu einer chronischen Rechtsherzhypertrophie geführt hatte.

Das in dieser Studie vollständige Fehlen einer chronischen Myokardhypertrophie bei den Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie belegte überdies, dass die kardiale Belastungssituation dieser Patienten am ehesten auf Grundlage des akuten Embolieereignisses zu werten ist.

Schweregrad der akuten Lungenarterienembolie

Die Auswertung der jeweils vorkommenden maximalsten Verschlussart im pulmonalen Gefäßbett der Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie ergab die folgende Verteilung:

ALE	Proximaler Verschluss, nahe/am Truncus pulmonalis	Pulmonal- arterieller Verschluss	Segmentaler Verschluss	Subsegment aler Verschluss	Kein Verschluss
Patienten (n=72)	34	19	13	6	0
Prozentsatz [%]	47	26	18	8	0

Tabelle 6: Verteilung der pulmonalarteriellen Verschlussarten im ALE Kollektiv

Die anschließende detailierte Aufschlüsselung der jeweils vorkommenden Verschlussarten in den betroffenen Lungenlappen zeigte folgende Verteilung:

ALE	Proximaler Verschluss, nahe/am Truncus pulmonalis	Pulmonal- arterieller Verschluss	Segmentaler Verschluss	Subsegment aler Verschluss	Kein Verschluss
Lungenlappe	151	60	41	43	52
n (n=347)					
Prozentsatz	44	17	12	12	15
[%]					

Tabelle 7: Deskriptive Verteilung der pulmonalarteriellen Verschlussarten getrennt nach Lungenlappen im ALE Kollektiv

Die Daten zeigten daher sowohl generell betrachtet als auch auf die jeweiligen betroffenen Lungenlappen bezogen, dass die in dieser Studie konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie mehrheitlich einen proximalen Verschluss nahe bzw. am Truncus pulmonalis oder einen Verschluss von mindestens einer Pulmonalarterie aufwiesen.

Es konnte damit in der Mehrheit der Fälle (61%) ein massiver Verschluss eines Großteils des pulmonalarteriellen Gefäßbettes beobachtet werden, so dass die in dieser Studie gewerteten Lungenarterienembolien im Großteil als ausgeprägt zu beurteilen sind.

Multivariate ANOVA

Die Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven in den erhobenen Parametern ergab für alle vier Parameter signifikante Unterschiede. Dabei zeigten sich folgende signifikante p-Werte für die jeweiligen Parameter:

MLD	FWHM	HAV	LAV
0,04	<< 0,01	0,04	0,04

Tabelle 8: p-Werte der multivariaten ANOVA zwischen den Patientenkollektiven

Diese Ergebnisse zeigten, dass zwischen mindestens einem der drei Patientenkollektiven in dem erhobenen Parameter ein signifikanter Unterschied besteht.

Die Ergebnisse geben jedoch keine Rückschlüsse darüber, zwischen welchen und wie vielen Patientenkollektiven tatsächlich signifikante Mittelwertsunterschiede in den erhobenen Parametern bestanden. Das heißt, es ließ sich damit keine Aussage treffen, ob sich ein, zwei oder alle Mittelwerte der erhobenen Parameter signifikant zwischen den Patientenkollektiven unterschieden.

Dazu wurde im Folgenden eine paarweise multivariate ANOVA jeweils zwischen zwei Patientengruppen durchgeführt: Dadurch konnte darüber Aufschluss erhalten werden, zwischen welchen Patientengruppen und in welchem der erhobenen Parameter tatsächlich signifikante Unterschiede bestanden.

Paarweise multivariate ANOVAs zwischen den Patientenkollektiven

Anknüpfend an die multivariate ANOVA wurden paarweise Vergleiche zwischen den Patientenkollektiven mittels einer paarweisen multivariaten ANOVA für jeden erhobenen Parameter erstellt.

Mittels dieser paarweisen Vergleiche in den ermittelten Parametern ließen sich Rückschlüsse ziehen, zwischen welchen der drei Patientenkollektive und in welchem der erhobenen Parameter signifikante Unterschiede bestanden.

MLD	ALE	СТЕРН
СТЕРН	0,116	-
Gesunde	0,405	0,019

FWHM	ALE	СТЕРН
СТЕРН	0,11	-
Gesunde	<< 0,01	<< 0,01

HAV	ALE	СТЕРН
СТЕРН	0,366	-
Gesunde	0,366	0,002

LAV	ALE	СТЕРН
СТЕРН	0,033	
Gesunde	0,800	0,024

Tabelle 9: p-Werte der multivariaten ANOVAs zum paarweisen Vergleichen der Patientenkollektive

Die Ergebnisse zeigten, dass in allen erhobenen Parametern signifikante Unterschiede zwischen Lungengesunden und Patienten mit einer CTEPH bestanden.

Die Lungengesunden unterschieden sich von den Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie nur in dem Parameter der Halbwertsbreite (FWHM) signifikant voneinander; sämtliche anderen Parameter zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Beide Patientengruppen mit einer pathologischen Perfusion des Lungenparenchyms (ALE und CTEPH Kollektiv) zeigten lediglich in dem Parameter LAV signifikante Unterschiede. Alle anderen erhobenen Parameter zeigten zwischen den Patienten mit einer akuten und chronischen Lungenarterienembolie keinen statistisch nachweislichen Unterschied in ihren Mittelwerten.

Korrelationsuntersuchungen zwischen den erhobenen Parametern und dem Mosaikperfusions-Score

Die mittels des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizenten ermittelten Korrelationen zwischen den erhobenen Parametern und dem Mosaikperfusions-Score ergaben für die beiden Patientenkollektive mit einer akuten und chronischen Lungenarterienembolie (ALE und CTEPH Kollektiv) folgende Rangkorrelationskoeffizienten (r_s):

<u>r</u> s	ALE	СТЕРН
MLD	0,286	0,369
FWHM	0,415	0,509
HAV	0,292	0,368
LAV	-0,283	-0,364

Tabelle 10: Gegenüberstellung der Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten (rs) in dem ALE und CTEPH Kollektiv

Die anschließende Testung auf Unabhängigkeit der untersuchten Korrelationen ergab folgende hochsignifikante p-Werte:

<u>p-Werte</u>	ALE	СТЕРН
MLD	<< 0,01	<< 0,01
FWHM	<< 0,01	<< 0,01
HAV	<< 0,01	<< 0,01
LAV	<< 0,01	<< 0,01

Tabelle 11: p-Werte der Unabhängigkeitstestung für die Rangkorrelation nach Spearman in dem ALE und CTEPH Kollektiv

Die Ergebnisse zeigten für alle erhobenen Parameter jeweils eindeutige Korrelationen zwischen der Höhe des Mosaikperfusions-Scores und dem Parameter-Wert. Dabei wies als Einziger der LAV Parameter eine negative Rangkorrelation auf, sämtliche anderen erhobenen Parameter zeigten positive Rangkorrelationen (Graphik 4 und 5). Die Korrelationsuntersuchungen wiesen zwar mehrheitlich numerisch schwache bis mäßige Korrelationskoeffizienten auf ($r_s \le 0.5$), diese Korrelationskoeffizienten erwiesen

sich jedoch in allen Fällen als hoch signifikant (p<<0,01).



Graphik 4: Box Plot-Darstellung der Korrelationsuntersuchungen zwischen den Parametern (Ordinate) und dem visuellen Mosaikperfusions-Score (Abszisse) des ALE Kollektives. Rot markiert der jeweilige Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (rs).



Graphik 5: Box Plot-Darstellung der Korrelationsuntersuchungen zwischen den Parametern (Ordinate) und dem visuellen Mosaikperfusions-Score (Abszisse) des CTEPH Kollektives. Rot markiert der jeweilige Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (rs).

Signifikanztestungen zwischen den Mosaikperfusions-Scores

Mittels des Student-t-Tests ergaben sich die nachfolgend gegenübergestellten p-Werte aus den paarweisen Vergleichen zwischen den Mosaikperfusions-Scores in den jeweiligen Parametern für das ALE (links) sowie das CTEPH Kollektiv (rechts).

MLD	ALE			ľ
	0	1	2	
1	0,271	-	-	1
2	0,0014	0,025	-	2
3	<<0,001	<<0,001	0,001	3

MLD	CTEPH		
	0	1	2
1	0,197	-	-
2	<0,001	0,018	-
3	<<0,001	<<0,001	<0,001

FWHM	ALE		
	0	1	2
1	0,004	-	-
2	0,001	0,035	-
3	<<0,001	<0,001	0,004

<u>FWHM</u>	CTEPH		
	0	1	2
1	0,04	-	-
2	<<0,001	<<0,001	-
3	<<0,001	<<0,001	<<0,001

HAV	ALE			HAV	CTEPH		
	0	1	2		0	1	2
1	0,428	-	-	1	0,403	-	-
2	0,031	0,1	-	2	<0,001	0,002	-
3	<<0,001	<<0,001	0,001	3	<<0,001	<<0,001	0,002

LAV	ALE			LAV	CTEPH		
	0	1	2		0	1	2
1	0,143	-	-	1	0,095	-	-
2	0,001	0,028	-	2	<0,001	0,047	-
3	<<0,001	<<0,001	0,016	3	<<0,001	<<0,001	0,001

Tabelle 12: Gegenüberstellung der p-Werte aus den paarweisen Vergleichen zwischen den Mosaikscores in den Parametern der Patientenkollektive ALE und CTEPH

Anhand der Signifikanztestungen zeigte sich ein nahezu einheitliches Bild der erhobenen Parameter:

Zwischen den Scores 1 bis 3 konnte für alle erhobenen Parameter in beiden Patienten-

gruppen ein jeweils signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Score Stufen ermittelt werden. Einzige Ausnahme bildet hierbei der HAV-Wert, bei dem kein signifikanter Unterschied zwischen dem Score 1 und 2 im Patientenkollektiv mit akuter Lungenarterienembolie festgestellt werden konnte.

Weiterhin konnte zwischen dem Score 0 und 1 nur der FWHM-Wert einen signifikanten Unterschied in beiden Patientengruppen aufweisen. Alle anderen Parameter (MLD, HAV, LAV) wiesen zwischen dem Mosaikperfusions-Score 0 und 1 in keiner der beiden Patientengruppen einen statistisch signifikanten Mittelwertsunterschied auf.

Welch-Test zwischen den Patientenkollektiven

Die Ergebnisse des Welch-Tests zwischen den Patientenkollektiven ALE und CTEPH in den erhobenen Parametern pro Mosaikscore-Wert zeigten die folgenden p-Werte:

ALE vs. CTEPH	MLD	FWHM	HAV	LAV
0	0,06	0,18	0,06	0,07
1	0,23	0,03	0,21	0,23
2	0,23	0,25	0,25	0,08
3	0,007	0,08	0,007	0,01

Tabelle 13: p-Werte des Welch-Tests zwischen den Patientenkollektiven ALE und CTEPH getrennt nach dem Mosaik-Score

Die Ergebnisse zeigten anschaulich, dass sich die jeweiligen Parameterwerte in einem Score nicht signifikant zwischen den beiden Patientengruppen mit einer pathologischen Perfusion des Lungenparenchyms (ALE und CTEPH) unterschieden (Graphik 6). Das heißt, die Parameterwerte lieferten in beiden Patientenkollektiven in jedem Score die gleichen Mittelwerte ohne statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 14).

Ausnahmen bildeten hierbei nur die erhobenen Parameter MLD, HAV und LAV, die in ihren Mittelwerten im Score 3 einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Gleiches galt für den FWHM-Wert, der in dem Score 1 ebenfalls einen signifikanten Unterschied in den Mittelwerten zwischen den beiden Patientenkollektiven aufwies.



Graphik 6: Welch-Test zwischen den Kollektiven ALE (A) und CTEPH (C) (angegeben p-Wert ohne Holmadjustierung)

ALE										
	Min.	1. Qu.	Median	MW	3. Qu.	Max.	SD	0,025 KG	0,975 KG	Anzahl
MLD										
0	-874	-808	-779	-770	-745	-542	55,27	-777	-762	218
1	-853	-794	-779	-763	-738	-600	52,99	-775	-751	76
2	-811	-773	-738	-739	-723	-602	47,36	-757	-721	29
3	-810	-727	-656	-661	-625	-444	87,71	-698	-624	24
FWHM					407	0.40	~~~~		400	040
0	58	80	94	98	107	243	26,20	94	102	218
1	65	89	107	108	124	209	23,62	103	114	76 00
2	67	104	126	122	135	183	29,53	111	133	29
3	88	123	159	173	216	348	05,51	145	200	24
нал										
0	0.07	0 121	0 156	0 187	0 206	0.816	0 1 1	0 17	0.20	218
1	0.083	0,121	0,150	0,107	0,200	0,614	0,11	0,17	0,20	76
2	0,000	0,164	0,102	0.248	0,220	0,691	0.13	0.20	0.30	29
3	0 134	0 239	0,222	0 458	0,200	0,966	0.24	0.36	0.56	24
	0,101	0,200	0,110	0,100	0,010	0,000	0,2 .	0,00	0,00	- ·
LAV										
0	0,001	0,164	0,392	0,361	0,554	0,829	0,22	0,33	0,4	218
1	0,002	0,145	0,307	0,317	0,458	0,757	0,20	0,27	0,36	76
2	0,001	0,100	0,198	0,218	0,294	0,595	0,16	0,16	0,28	29
3	0,000	0,010	0,035	0,100	0,128	0,575	0,15	0,04	0,16	24
<u>CTEPH</u>										
	Min.	1. Qu.	Median	MW	3. Qu.	Max.	SD	0,025 KG	0,975 KG	Anzahl
MLD										
0	-869	-816	-785	-786	-763	-655	41,48	-794	-777	97
1	-847	-809	-781	-778	-749	-670	41,91	-787	-769	90
2	-841	-807	-/6/	-759	-721	-619	57,44	-767	-749	130
3	-835	-768	-743	-735	-712	-572	53,35	-744	-121	160
EW/HW										
	59	79	88	92	104	182	21.63	87	96	97
1	63	84	00 07	92	104	1/0	10.86	07 Q4	90 102	97 Q()
2	68	91	109	112	126	232	29 36	107	102	130
3	62	109	126	134	151	275	40.62	128	140	160
	02	100	.20			2.0	10,02	120	110	100
HAV										
0	0,066	0,115	0,146	0,159	0,183	0,448	0,064	0,146	0,172	97
1	0,086	0,119	0,156	0,166	0,2	0,397	0,065	0,153	0,180	90
2	0,084	0,120	0,168	0,210	0,248	0,558	0,119	0,189	0,230	130
3	0,098	0,167	0,224	0,258	0,303	0,738	0,132	0,237	0,279	160
LAV										
0	0,010	0,279	0,436	0,431	0,59	0,797	0,202	0,390	0,471	97
1	0,013	0,223	0,376	0,381	0,558	0,742	0,212	0,336	0,425	90
2	0,004	0,102	0,288	0,315	0,529	0,709	0,226	0,276	0,355	130
3	0,003	0,085	0,190	0,225	0,319	0,675	0,167	0,199	0,251	160
Tabelle	14: Geg	enübers	stellung de	er Parame	eter in de	en Mosa	nkperfusio	ons-Scores	ım ALE un	d CTEPH
Kollektiv										

Diskussion

Ein wesentlicher Unterschied zwischen der idiopathischen Form der pulmonalen Hypertonie und der pulmonalen Hypertonie auf Grund von chronischen thromboembolischen Verschlüssen liegt in der Möglichkeit einer kurativen Therapie Letzterer; hierbei können durch eine Pulmonale Endarteriektomie (PEA) operativ Engstellen und thrombotisches Restmaterial aus einem Großteil des pulmonalen Gefäßbettes entfernt werden [9, 14, 27]. Daher ist eine frühzeitige Diagnostik essentiell [18, 23] um sowohl eine chronische Rechtsherzbelastung als auch ein Remodelling und die Ausbildung einer klassischen Arteriopathie der kleinen und für die PEA nur noch schwer erreichbaren pulmonalen Gefäßabschnitte zu verhindern [27, 41].

Heinrich et al. konnten in ihrer Studie belegen, dass ein Hinweis auf distale pulmonale Gefäßverschlüsse in der CT mit einem schlechten postoperativen Verlauf nach PEA in Korrelation steht [34]. Weiterhin weisen die Autoren in ihrer Studie darauf hin, dass der Grad der Gefäßverlegung bzw. des Gefäßverschlusses in der CT häufig bei kleinen, distalen pulmonalen Gefäß nur sehr schwer oder gar nicht zu bewerten ist und sich daher die Ausprägung und das Ausmaß der Mosaikperfusion als gutes Kriterium für den postoperativen Verlauf erweist [34].

Demzufolge ist es besonders wichtig für dieses häufigste Erscheinungsmuster der CTEPH im Lungenparenchym [37] einen nachvollziehbaren Bewertungsmaßstab bzw. eine Möglichkeit zur eindeutigen Klassifizierung und Nachvollziehbarkeit in Folgeuntersuchungen zu finden.

Vergleichbare Untersuchungen wurden von Araoz et al. bei Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie gemacht: Dabei konnte bei 173 Patienten mit einem positiven Hinweis auf eine akute Lungenarterienembolie im CT nachgewiesen werden, dass eine verminderte Perfusion der Lunge in der CT mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Intubation bzw. dem Einsatz von vasopressiven Substanzen im stationären Verlauf einhergeht [87].

Derartige Aussagen über Perfusionsverhältnisse des Lungenparenchyms bei Patienten mit akuten und chronischen Verschlüssen der pulmonalen Gefäßstrohmbahn erfordern aber eine möglichst objektive und reproduzierbare Bewertung des Lungenparenchyms. Nur so kann eine bestmögliche Vergleichbarkeit von Folgeuntersuchungen und eine objektive Einschätzung von Perfusionsunterschieden als diagnostisches Werkzeug generiert werden. Ähnliche objektive und zudem vollautomatische Verfahrensweisen zur Detektion von Veränderungen im Lungenparenchym wurden bereits von unterschiedlichen Autoren für diverse andere Fragestellungen in der Lunge beschrieben: Diese fanden unter anderem bei der automatischen Erkennung von Lungenrundherden [88], der objektiven Evaluation von parenchymatösen Lungenveränderungen [89] sowie bei der Bewertung von interstitiellen Lungengerüstveränderungen der rheumatoiden Arthritis [90] oder bei der Klassifizierung eines Lungenemphysems [91] Anwendung.

Sämtliche Autoren konnten dabei nicht nur eine hohe Selektivität und Spezifität nachweisen, sondern zudem eine nahezu 100%ige Reproduzierbarkeit durch die objektiven und vollautomatischen, computergestützten Auswertungsverfahren erreichen [88–91].

Bisherige Untersuchungen der Mosaikperfusion in der Lunge befassten sich lediglich mit der visuellen Bewertung oder Klassifizierung anhand von Scores und Bewertungsschemata [34, 35, 29, 36, 37, 28, 38–45] bzw. mit der Untersuchung von Perfusionsunterschieden in einzelnen Abschnitten der Lunge [23, 65, 92, 48, 93–96]. Damit konnten zwar Aussagen über das unterschiedliche Verteilungsmuster und deren Vorkommen sowie Aussagen über die Perfusionsbedingungen in normo-, hypo- und hyperdensen Lungenbereichen getroffen werden [93–96, 29, 97, 65], objektive Daten und ein visuell erstellter Score der Lungenperfusion wurden jedoch bisher noch nicht miteinander in Bezug gesetzt.

Nach dem derzeitigen Stand der Literatur führte diese Studie nun einen visuellen, durch erfahrene Untersucher erhobenen Score zur Beschreibung der Lungenparenchymverschattung mit objektiven, vollautomatisch mittels eines Bildverarbeitungsprogrammes berechneten Lungendichteparametern zusammen und korreliert diese miteinander.

Mosaikperfusions-Verteilung

Die Verteilungen der Mosaikperfusion zeigte im Vergleich zwischen den drei Patientengruppen, dass es einen deutlichen Unterschied in dem Vorkommen und dem Ausmaß der Mosaikperfusion bei Gesunden, Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie und Patienten mit einer Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie gab. Bei keinem der gesunden Patienten konnte im Lungenparenchym eine mosaikartige Verschattung beobachtet werden. Die Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie zeigten mehrheitlich keine Mosaikperfusion. Bei dem Vorhandensein einer Mosaikperfusion im Lungenparenchym war wiederum hauptsächlich nur eine schwache Mosaikverschattung erkennbar. Lediglich bei 7% aller gewerteten Lungenlappen aller eingeschlossenen Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie konnte in der Lunge die Maximalform der Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 3) festgestellt werden.

Die Ergebnisse decken sich daher sehr gut mit den aktuellen Aussagen in der Literatur, die ein weniger gehäuftes Auftreten von Dichteunregelmäßigkeiten im Zusammenhang mit akuten embolischen Lungengefäßverschlüssen beschreiben [47, 98, 99, 30, 37, 100].

Demgegenüber konnte bei Patienten mit einer chronisch thromboembolischen Ursache der Mosaikperfusion mehrheitlich (33%) die Maximalform der Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 3) beobachtet werden. Die weniger deutliche sowie die leichte Form der Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 1 und 2) konnte in absteigender Häufigkeit in den gewerteten Lungenlappen der CTEPH Patienten ermittelt werden. In dem geringsten Anteil der gewerteten Lungenlappen bei Patienten mit einer CTEPH wurde kein Hinweis auf eine Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 0) festgestellt.

Ausschlaggebend für diese sehr unterschiedliche Verteilung in den Gruppen scheint die unterschiedliche Pathophysiologie der akuten und chronischen Lungenarterienembolie zu sein:

Im Fall der akuten Lungenarterienembolie ist lediglich ein Teil der Lungenstrombahn vollständig oder teilweise akut verschlossen. Bei anfänglich gleichbleibender Pumpleistung des Herzen kommt es in der Folge zu einer Umverteilung des Herzzeitvolumens auf die nicht betroffenen Lungenparenchymabschnitte [65, 55, 30, 66, 35, 47, 100, 68, 29, 36, 29] mit einer konsekutiven Hyperperfusion bei gleichzeitiger regionaler Minder- oder gerade noch schwacher Normoperfusion der betroffenen Lungenparenchymabschnitte [101, 97, 102, 56].

Der für die visuelle Bewertung der Mosaikperfusion entscheidende Eindruck von hyper-, hypo- und normodensen Bereichen ist im Fall einer akuten Lungenarterienembolie auf einen regional begrenzten Bereich beschränkt und bei einem zumeist nicht vollständigen Lungenarterienverschluss und vergleichsweise großem, kompensatorisch restperfundiertem Lungengefäßbereich gleichfalls nicht sonderlich ausgeprägt. In der Folge führt dies zu einer tendenziell schwach ausgeprägten Mosaikverschattung des Lungenparenchyms.

Demgegenüber handelt es sich im Fall der chronischen Lungenarterienembolie nicht um ein regionales, sondern vielmehr globales Geschehen mit Kompromittierung des

gesamten Lungengefäßsystems durch verstreut liegende, chronische Lungenarterienembolien bis hin zu einer Chronifizierung mit einem generalisierten Remodelling der Lungengefäße im Sinne einer Arteriopathie [16, 53-56]. Dies führt in der Folge zu einem Nebeneinander von teilweise oder vollständig verschlossenen bzw. offenen Lungenbezirken mit entsprechender Hyper-, Hypo- und Normoperfusion in diesen Bereichen. Damit einher geht ein wesentlich heterogenerer Bildeindruck des Lungenparenchyms mit hyper-, hypo- und normodensen Lungenarealen. Durch diese vermehrte Kompromittierung der arteriellen Lungenstrombahn wird gleichfalls ein visueller Mosaikperfusion Sinne stärkerer Bildeindruck der im einer Mosaikverschattung im Lungenparenchym generiert.

Diese grundlegende Erkenntnis bzgl. des Vorkommens der Mosaikperfusion bei akuter sowie chronischer Lungenarterienembolie ist nichts Neues, da bereits vorangegangene Studien diese Effekte aufzeigen konnten [37, 36, 47, 98, 99, 30, 37, 100]. Diese Studien bezogen sich jedoch stets nur gesondert auf eines der beiden Erkrankungsbilder.

In dieser Studie wurde nun vergleichend gezeigt, dass es zwar in beiden Erkrankungen zu ähnlichen Veränderungen in der Dichteverteilung im Lungenparenchym kommt. Diese waren jedoch hinsichtlich der Verteilung, Häufigkeit und der Schwere deutlich voneinander verschieden und zeigten dabei ein deutlich häufigeres Vorkommen einer ausgeprägten Mosaikverschattung im Rahmen der Mosaikperfusion bei der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie.

Damit konnte gezeigt werden, dass sich die beiden Gruppen mit disseminierter, pathologisch veränderter Lungenperfusion (Gruppen mit akuter und chronischer Lungenarterienembolie) geradezu gegensätzlich in dem Auftreten und der Verteilung der Mosaikperfusion im Lungenparenchym verhalten.

Schweregrad der Lungenarterienembolien

Die Analyse der in dieser Studie erfassten akuten Lungenarterienembolieformen zeigte weiterhin, dass die festgestellte Diskrepanz in dem Auftreten und der Ausprägung der Mosaikperfusion zwischen den Patienten mit einer akuten und chronischen Embolieform keinesfalls durch den Einschluss von hauptsächlich leichten akuten Lungenarterienembolieformen bedingt war: Trotz des konsekutiven Einschlusses von Patienten mit diagnostisch bestätigter akuter Lungenarterienembolie waren mehrheit-lich ausgeprägte Formen der Lungenarterienembolie anzutreffen.

Es konnte daher ausgeschlossen werden, dass die Ausprägungs- und Verteilungsunterschiede der Mosaikperfusion zwischen Patienten mit akuter Lungenarterienembolie und Patienten mit einer CTEPH durch ein überproportionales Vorkommen von lediglich kleinsten oder nur schwach ausgeprägten akuten Lungenarterienembolien bedingt war. Mehrheitlich waren in dieser Studie akute Embolien mit proximalen Verschlüssen nahe oder am Truncus pulmonalis bzw. in mindestens einer Pulmonalarterie bei den Studienpatienten anzutreffen.

Dieser Mehranteil an hauptsächlich proximalen Verschlusstypen mag auch sehr wahrscheinlich durch den häufig in der Literatur beschriebenen Umstand begründen sein, dass im Fall der akuten Lungenarterienembolie eine hohe Dunkelziffer von nicht diagnostizierten Lungenarterienembolien angenommen werden muss, auf Grund von oft nur leichten bis fehlenden klinischen Symptomen in Verbindung mit einer radiologisch häufig erschwerten Detektion der Lungenarterienembolien [7, 2, 4, 3].

Dennoch fand sich trotz konsekutiver Einschlusskriterien in dieser Studie mehrheitlich eine ausgeprägte Lungenarterienembolie in der Patientengruppe mit einer akuten Lungenarterienembolie.

Rechtsherzbelastung

Anhand der in dieser Studie untersuchten Kriterien zur Bewertung einer vorliegenden Rechtsherzbelastung (RV_D/LV_D Quotient, Septumdeviation in den linken Ventrikel) konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Patienten mit einer akuten als auch chronischen Lungenarterienembolie eine deutliche Rechtsherzbelastung aufwiesen. Die Ergebnisse deckten sich dadurch mit den in der Literatur beschriebenen Häufigkeitsverteilungen, die mehrheitlich eine ausgeprägte Form der akuten Lungenarterienembolie im Studienkollektiv beschrieben und waren vergleichbar mit den Ergebnissen von Wintersperger et al. sowie Abrahams-van Doorn et al., die gleichfalls ein erhöhtes Auftreten von Rechtsherzbelastungszeichen in der CT bei schweren Lungenarterienembolien beobachten konnten [103, 81].

Zusätzlich konnte anhand der Myokarddickenmessung belegt werden, dass die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie keine Anzeichen einer chronischen Rechtsherzbelastung im Sinne einer chronischen Myokardhypertrophie aufwiesen. Im Umkehrschluss darf davon ausgegangen werden, dass die beobachtete Rechtsherzbelastung dieser Patienten als Folge einer akuten Druckerhöhung im Rahmen der stattgefundenen Lungenarterienembolie gewertet werden kann und daher eine akute kardiale Belastungssituation widerspiegelte. Eine Chronifizierung im Sinne einer chronischen Myokardhypertrophie bestand daher bei

keinem der genannten Patienten.

Vergleichend dazu konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einer chronischen Form der Lungenarterienembolie bereits eine signifikante Myokardhypertrophie nachgewiesen werden, was wiederum auf eine chronische Druckerhöhung im Lungenkreislauf und einen damit einhergehenden chronischen Krankheitsverlauf mit bereits kardialer Beteiligung in dieser Patientengruppe hindeutet.

Multivariate ANOVA zwischen den Patientenkollektiven

Die multivariate ANOVA zeigte, dass in jedem der vier erhobenen Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen (ALE, CTEPH und Gesunden) erkennbar wurden (Tabelle 8).

Die Ergebnisse müssen jedoch mit dem Augenmerk darauf gewertet werden, dass hieraus nicht abgelesen werden konnte, ob sich tatsächlich alle drei Patientenkollektive in ihren Mittelwerten signifikant unterschieden, oder lediglich ein bzw. zwei der Patientenkollektive nur in ihren Mittelwerten zu den Anderen signifikant verschieden waren. Damit konnte trotz einer signifikanten multivariaten ANOVA zwischen ein bzw. zwei der Patientenkollektive kein signifikanter Mittelwertsunterschied bestehen. Somit kann anhand eines statistisch signifikanten p-Wertes in der multivariaten ANOVA keine detaillierte Aussage über die konkreten Unterschiedskonstellationen zwischen den drei Patientenkollektiven getroffen werden.

Für die explizite Differenzierung der möglichen Unterschiede zwischen den einzelnen Patientenkollektiven bedurfte es daher einer paarweisen multivariaten ANOVA für jeden erhobenen Parameter. Somit konnten letztlich erst konkrete Aussagen über die vorliegenden Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven in den erhobenen Parametern durch jeweils paarweise Vergleiche zwischen zwei der drei Patientenkollektive getroffen werden.

Paarweise multivariate ANOVAs zwischen den Patientenkollektiven

Anhand der paarweisen Vergleiche mittels multivariaten ANOVAs zwischen jeweils zwei Patientenkollektiven konnte gezeigt werden, dass sich nicht alle Patientenkollektive in den erhobenen Parametern signifikant voneinander unterschieden, sondern je nach Parameter nur zwischen gewissen Kollektiven signifikante Mittelwertsunterschiede erkennbar wurden (Tabelle 9). Generell ließ sich für alle vier erhobenen Parameter festhalten, dass sich jeweils das Kollektiv der CTEPH Patienten signifikant von den gesunden Patienten unterschied.

Die Ergebnisse erweisen sich gleichfalls deckungsgleich mit den Ergebnissen der deskriptiven Statistik: Darin wiesen die gesunden Patienten, entsprechend den Einschlusskriterien, in der gesamten Lunge ein einheitlich gesundes Lungenparenchym (Mosaikperfusions-Score 0) auf und hatten demzufolge auch keine Lungenbezirke mit vermehrter und/oder verminderter Lungenperfusion.

Die mittlere Lungendichte (MLD) war demzufolge in den Lungenlappen der gesunden Patienten einheitlich niedriger als vergleichbare Lungenlappen von chronisch erkrankten Patienten (CTEPH) mit perfusionsbedingten Dichteunregelmäßigkeiten.

Die CTEPH Patienten zeigten in der deskriptiven Statistik ein wesentlich heterogeneres Bild der Dichteverteilung im Lungenparenchym (Mosaikperfusions-Score: MPS 0=20%; MPS 1=19%; MPS 2=28 %; MPS 3=33%) und besaßen daher das gesamte Spektrum von unveränderten Lungenparenchymbereichen (Mosaikperfusions-Score 0) bis hin zu Bereichen mit ausgeprägter Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 3).

In Folge dessen zeigte das Lungenparenchym der CTEPH Patienten auch eine für die Mosaikperfusion ursächliche Hypo- und/oder Hyperdensität [27–30] mit pathologisch veränderten Dichtewerten im Lungenparenchym der betroffenen Lungenbereiche.

Gleichfalls signifikante Unterschiede ließen sich auch zwischen den gesunden und chronisch kranken Patienten in den erhobenen Parameter FWHM, HAV und LAV erkennen:

Eine Zunahme der Hypo- oder Hyperperfusion führte hierbei zu einer Dichteverringerung oder Dichteerhöhung des Lungenparenchyms [65, 92, 68]. Es kam daher zu einer Verbreiterung der Dichteverteilung des Lungenparenchyms, die sich nicht mehr mehrheitlich in der normalen Spannbreite einer gesunden Lunge bewegte, sondern sich mit zunehmender Mosaikperfusion über die normale Spannweite hinaus verbreiterte und somit zu einer Verschiebung in die hypo- und hyperdensen Randbereiche führte.

Aus dieser pathologisch veränderten Verteilungsbreite resultierte daher auch eine ebenfalls verbreiterte Streuung der Verteilung, da sich das Gesamtbild der Lungenparenchymdichte über die Verteilungsbreite einer gesunden Lunge hinausbewegte.
Die Halbwertsbreite (FWHM), die als Parameter die Streuungsbreite um den Peak der Verteilung auf dessen halber Höhe beschreibt, war entsprechend im Kollektiv der CTEPH Patienten durch den vergleichsweise hohen Anteil von Lungenlappen mit pathologischer Perfusion (Mosaikperfusions-Score 3, 2 und 1) und der damit von der Norm abweichenden Hypo- bzw. Hyperperfusion wesentlich verbreiterter, als das dazu verglichene Kollektiv der Lungengesunden.

Dort wurde auf Grund des Fehlens jeglicher Pathologien einheitlich ein homogenes, normoperfundiertes Lungenparenchym (Mosaikperfusions-Score 0) ermittelt.

Demzufolge war die Streuung um den Peak der Verteilung geringer und damit auch die Größe der Halbwertsbreite (FWHM).

Ebenso verhielt es sich mit den Parametern HAV und LAV, die jeweils getrennt ein Maß für den prozentualen Anteil von hyperdensen (HAV) und hypo- bzw. schwach normodensen (LAV) Bereichen im Lungenparenchym darstellten.

Es zeigte sich, dass im Fall der pathologisch veränderten Lungenparenchyme von CTEPH Patienten signifikant mehr Bereiche der Lunge einer Hyperperfusion unterworfen waren, als es in gesunden Lungen beobachtet werden konnte (CTEPH: HAV[LOL] = $20 \pm 9,0\%$; Gesunde: HAV[LOL] = $15 \pm 5,4\%$).

Gleichfalls zeigte sich umgekehrt, dass signifikant weniger Lungenparenchymbereiche mit einer schwachen Normo- bzw. Hypoperfusion bei CTEPH Patienten anzutreffen waren, als dies im Lungenparenchym von lungengesunden Patienten beobachtet werden konnte (CTEPH: LAV[LOL] = $32 \pm 20\%$; Gesunde: LAV[LOL] = $38 \pm 21\%$).

Die Ergebnisse bestätigen damit die bereits von Schwickert et al. beschriebene Hyperperfusion in hyperdensen Lungenbezirken mit Mosaikperfusion [29] und konnten zusätzlich eine gleichzeitige Abnahme von schwach normo- bzw. hypoperfundierten Lungenparenchymbereichen bei Patienten mit einer nachweislichen CTEPH aufzeigen. Schwickert et al. konnten bei ihren Untersuchungen mittels CT Angiographie Serien zeigen, dass die regional hyperdensen Lungenparenchymbereiche von CTEPH Patienten maßgeblich durch eine relative Hyperperfusion des nicht vaskulär kompromittierten Lungenparenchyms erzeugt werden [29].

Das gleiche Bild einer Hyperdensitätszunahme mit gleichzeitiger Zunahme der Mosaikperfusion konnte in dieser Studie festgestellt werden und erscheint ursächlich für den Unterschied zwischen dem Patientenkollektiv der Gesunden und CTEPH Patienten in den erhobenen Parametern.

Weiterhin konnte ebenfalls zwischen den Gesunden und Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie mittels der paarweisen multivariaten ANOVAs ein signifikanter Unterschied in der Halbwertsbreite (FWHM) ermittelt werden.

Ursächlich für diese Differenz der beiden Patientengruppen im FWHM-Wert erscheint, dass die Gruppe der gesunden Patienten mit ihrem einheitlich gesunden und daher homogenen, normoperfundiertem Lungenparenchym ein geradezu charakteristisches Bild einer gesunden Lunge mit einer sehr schmalen bzw. eng zusammenliegenden Verteilung der Dichtewerte um den Peak der Lungendichteverteilung sowohl in den einzelnen Lungenlappen als auch in der gesamten Lunge aufwies.

Die Streuung und damit auch verbunden die Halbwertsbreite (FWHM) war bei dieser Patientengruppe signifikant schmaler, als in den dazu vergleichsweise heterogenen, durch akute Verschlüsse pathologisch perfundierten Lungen der Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie.

Diese wiesen zwar auch im Großteil des Lungenparenchyms keine Mosaikperfusion auf, zeigten aber in etwa mehr als einem Drittel der Fälle eine beginnende bzw. deutlich ausgeprägte Mosaikperfusion im Lungenparenchym. Dies führte mit den durch die Hyperdensität einhergehenden z. T. sehr hohen Dichtewerten im Lungenparenchym zu einer deutlichen Verbreiterung der Dichteverteilung des Lungenparenchyms und damit zu einer signifikant größeren Streuung um den Peak der Verteilung. Folglich konnte ein signifikant unterschiedlicher FWHM-Wert zwischen lungengesunden Patienten und Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie festgestellt werden.

Ein tatsächlich messbarer Unterschied in den Mittelwerten der Halbwertsbreite (FWHM) zwischen den CTEPH Patienten und Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie konnte statistisch nicht signifikant belegt werden.

Es zeigte sich, dass in beiden Patientenkollektiven (ALE und CTEPH) zwar ein hochsignifikanter Unterschied der Halbwertsbreite im Vergleich zu Lungengesunden vorlag (p[ALE vs. Gesunde] << 0,01; p[CTEPH vs. Gesunde] << 0,01), dieser aber im Vergleich zwischen den Erkrankten selbst (ALE und CTEPH) nicht signifikant voneinander differierte (p[ALE vs. CTEPH] = 0,11). Dies bedeutet, dass obwohl die Gruppe mit einer akuten Lungenarterienembolie (ALE) deutlich mehr Lungenparenchymbereiche mit einer noch bestehenden schwachen Normoperfusion bzw. Hypoperfusion aufwies (Mosaikperfusions-Score 0) als die damit verglichene Patientengruppe mit einer chronischen Embolieform (Mosaikperfusions-Score 0=20%), erzeugten die restlichen Lungenparenchymbereiche mit der bereits beginnenden bzw. ausgeprägten Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 1-3) ein derartiges Bild, welches sich anhand der Halbwertsbreite (FWHM) nicht signifikant von dem der chronisch kranken Patienten (CTEPH) unterscheiden ließ.

Ursächlich dafür erschien, dass bereits eine deutliche Zunahme der Hyperperfusion im Lungenparenchym, wie es der Vergleich von Lungengesunden und Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie zeigte, zu einer deutlichen Verbreiterung der Dichteverteilung im Lungenparenchym und damit zu einer Erhöhung der Halbwertsbreite (FWHM) führte.

Die Hyperperfusion durch chronische Faktoren bei der CTEPH, wie beispielsweise wiederkehrende Embolie bzw. den pulmonalen Gefäßumbau (Remodelling) [16, 53–56], zeigte zwar eine deutlich ausgeprägtere Heterogenität der Mosaikverschattung im Lungenparenchym (Mosaikperfusions-Score: MPS 0=20%; MPS 1=19%; MPS 2=28%; MPS 3=33%) im Vergleich zu der akuten Form der Lungenarterienembolie (Mosaikperfusions-Score: MPS 0=62%; MPS 1=22%; MPS 2=8%; MPS 3=7%) und ebenfalls rein zahlenmäßig höhere Mittelwerte der Halbwertsbreite (FWHM) in den einzelnen Lungenlappen. Diese Unterschiede waren jedoch zu gering, als dass sie sich statistisch signifikant erwiesen.

Es lässt sich daher festhalten, dass mittels der Halbwertsbreite (FWHM) ein deutlicher Unterschied zwischen pathologisch veränderten Lungenparenchymbereichen, sei es durch die akute Form der Lungenarterienembolien als auch durch die chronische Form, und einem gesunden Lungenparenchym erkennbar wurde.

Gleichfalls konnte aber kein statistisch signifikanter Unterschied in der Halbwertsbreite (FWHM) zwischen akut und chronisch veränderten Lungenparenchymbereichen beobachtet werden.

Der Unterschied in dem erhobenen Parameter LAV zwischen Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie und Patienten mit einer chronisch thromboembolischen Ursache der Mosaikperfusion im Lungenparenchym lässt sich erneut mittels der deskriptiven Statistik und mit Hilfe der genauen Betrachtung der Bedeutungsweise des Low Attenuation Volumes (LAV) in Zusammenhang bringen:

Der Parameter LAV beschreibt zunächst den prozentualen Anteil des Lungenparenchyms, das eine Dichte unterhalb eines vorher definierten Schwellenwertes aufweist [46, 33]. In dieser Studie wurde dieser Schwellenwert auf \leq -850 HE festgelegt, entsprechend einem von Stern et al. beschriebenen hypo- bzw. schwach normoperfundierten Lungenparenchym [48].

Anhand dieser Definition und mit Blick auf die Verteilung der Mosaikperfusion in den beiden Patientenkollektiven der chronisch und akut thromboembolisch Erkrankten lässt sich erkennen, dass die Gruppe mit einer akuten Lungenarterienembolie in einem Großteil des Lungenparenchyms schwach normo- bzw. hypoperfundierte Lungenbereiche aufwies (Mosaikperfusions-Score 0=62%). Die Werte des Low Attenuation Volumes (LAV) waren dementsprechend hoch.

Ein genau gegensätzliche Bild bot die Gruppe der CTEPH Patienten: Hier dominierten klar die Lungenparenchymbereiche mit einer beginnenden bis ausgeprägten Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 1, 2 und 3 gesamt = 80%) und dementsprechend geringer waren die Werte des Low Attenuation Volumes (LAV).

Dieses Bild lässt sich dadurch erklären, dass ein akut auftretender Verschluss der pulmonalen Lungenstrombahn zum einen zu einer Hypoperfusion des nachgeschalteten Lungenparenchyms führt, was wiederum von der Ausprägung und dem Umfang des Verschlusses abhängig ist und zum anderen eine Hyperperfusion des nichtkompromittierten Lungenparenchyms zur Folge hat [56, 102, 97, 101, 65]. Dabei korreliert die Hypoperfusion mit der Größe und dem Ausmaß des Lungengefäßverschlusses [56, 102, 97, 101, 65].

Betrachtet man außerdem die am häufigsten in dieser Studie vorkommenden Embolieformen des pulmonalen Gefäßsystems im Zusammenhang mit einer akuten Lungenarterienembolie (Tabellen 6 und 7), wird erkennbar, dass 73% der Patienten einen proximalen Verschluss am bzw. nahe des Truncus pulmonalis oder einen pulmonalarteriellen Verschluss aufwiesen und dadurch ein Großteil ihres kompromittierten Lungenparenchyms schwach normo- bzw. hypoperfundiert wurde.

Auf Grund dessen konnte in der Gruppe der akuten Lungenarterienembolie in 63% der Fälle der Mosaikperfusions-Score 0, der einem schwach normo- bzw. hypoperfundierten Lungenparenchym entsprach, ermittelt werden. Die Physiologie der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie zeichnet sich hingegen gerade dadurch aus, dass wiederkehrende thromboembolische Verschlüsse zu pulmonalen Gefäßverlegungen in unterschiedlichen Bereichen der Lungenstrombahn führen und die dadurch entstehende chronische pulmonale Druckerhöhung wiederum im gesamten Lungengefäßbett zu globalen Umbauprozessen (Remodelling) führt [16, 53–56]. Daher kommt es nicht wie bei der akuten Lungenarterienembolie zu einer Beeinträchtigung eines Teiles des Parenchyms der Lunge, sondern zu einem breit gefächerten Auftreten von Gefäßverschlüssen und/oder Verlegungen sowie einem Remodelling mit gleichzeitiger kompensatorischer Hyperperfusion der restlichen, (noch) nicht betroffenen Lungenparenchymbereiche [56, 102, 97, 101].

Es zeigte sich daher speziell in der Gruppe der CTEPH Patienten ein wesentlich heterogeneres Bild aus hypo- und hyperperfundierten Lungenparenchymarealen. Die mehrheitlich vorkommende Mosaikperfusion in den Lungenlappen der CTEPH Patienten (Mosaikperfusions-Score: MPS 1, 2 und 3 gesamt=80%) geht gleichfalls mit höheren Dichtewerten des Parenchyms einher. Dadurch erklärt sich der signifikanten Unterschied in den Mittelwerten des LAV-Wertes zu den Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie, da bei dieser Patientengruppe mehrheitlich schwach normobzw. hypoperfundierten Lungenparenchymbereichen anzutreffen waren (Mosaikperfusions-Score 0 = 62%).

Korrelationsuntersuchungen zwischen den erhobenen Parametern und dem Mosaikperfusions-Score

Die Ergebnisse der Korrelationsuntersuchung anhand der Spearman'schen Rangkorrelation (Tabellen 10 – 11, Graphiken 4 – 5) ergaben für alle beobachteten Parameter (MLD, FWHM, HAV und LAV) in beiden untersuchten Patientenkollektiven (ALE und CTEPH) klar erkennbare und vergleichbare Korrelationen, so dass ein deutlicher Zusammenhang von Parametergröße und Höhe des Mosaikperfusions-Scores bei Patienten mit einer Mosaikperfusion im Lungenparenchym gezeigt werden konnte: Es zeigte sich gleichfalls in beiden genannten Patientengruppen, dass für die erhobenen Parameter MLD, FWHM und HAV ein positiver Zusammenhang zwischen der Parametergröße und der Höhe des Mosaikperfusions-Scores vorlag ($r_s > 0$). Damit war eine Zunahme des Mosaikperfusions-Scores mit einem gleichzeitigen Anstieg der Parametergröße verbunden. Für die LAV konnte in beiden Patientengruppen ein negativer Zusammenhang ($r_s < 0$) ermittelt werden, was sich in einem entgegengesetzten Verhalten von Parametergröße und Mosaikperfusions-Score Wert widerspiegelte. Mit steigendem Mosaikperfusions-Score wurde daher eine Abnahme der LAV-Werte verzeichnet (Tabelle 14, Graphik 4).

Die Korrelationen entsprachen zwar in der Mehrzahl mäßigen Korrelationen ($r_s \le 0.5$), zeigten jedoch bei der Untersuchung auf Signifikanz über alle Korrelationen hinweg hochsignifikante p-Werte (p<<0,01).

Eine Ausnahme bildete dabei die Halbwertsbreite (FWHM) in der CTEPH Patientengruppe, in der eine deutliche, hochsignifikante Korrelation festgestellt werden konnte ($r_s = 0,51$; p<<0,01).

Die Ergebnisse belegten damit, dass mit einer zunehmenden Schwere der Mosaikperfusion in der Lunge (hoher Mosaikperfusions-Score) auch eine deutliche Zunahme der beobachteten Parameter MLD, FWHM und HAV erkennbar wurde.

Ähnliche Untersuchungen führten ebenfalls Groell et al. bei densitometrischen Messungen in Teilbereichen des Lungenparenchyms von Patienten mit akuten Lungenarterienembolien durch [97]. Groell et al. untersuchten anhand von einzelnen Dichtemessungen in der CT Unterschiede in der Dichte und Kontrastmittelaufnahme im Lungenparenchym von szintigraphisch minderperfundierten Teilbereichen des Lungenparenchyms bei der akuten Lungenarterienembolien mit normoperfundierten Lungenarealen derselben Lunge [97]. Dabei konnte in den minderperfundierten Lungenbereichen sowohl eine signifikante Minderung der Mittleren Lungendichte (MLD) als auch eine verminderte Kontrastmittelaufnahme nachgewiesen werden [97].

Eine densometrische Messung in konsekutiv hyperperfundierten Bereichen des Lungenparenchyms erfolgte jedoch durch Groell et al. nicht, ebenso wenig wie eine vergleichende Dichtemessung des gesamt betroffenen Lungensegmentes bzw. Lungenlappens [97].

Der negative Zusammenhang zwischen dem LAV-Wert und dem Mosaikperfusions-Score zeigte weiterhin, dass eine Zunahme der Mosaikperfusion (Steigerung des Mosaikperfusions-Scores) mit einer deutlichen Abnahme von schwach normo- bzw. hypoperfundierten Lungenparenchymarealen vergesellschaftet war (Tabelle 10, Graphiken 4 – 5). Demnach war eine Zunahme der Mosaikperfusion in beiden Patientengruppen mit einer Erhöhung der mittleren Dichte (MLD) bei gleichzeitiger Streuungsverbreiterung (FWHM) sowie einer prozentualen Zunahme von hyperdensen Lungenparenchymbereichen (HAV) vergesellschaftet.

Im Gegenzug dazu wurden in beiden Kollektiven mit zunehmender Mosaikperfusion die Lungenbereiche mit einer schwachen Normo- bzw. Hypoperfusion (LAV) deutlich weniger.

Die Ergebnisse der Korrelationsuntersuchung zwischen den erhobenen Parametern und dem Mosaikperfusions-Score bestätigen daher den bereits weiter oben genannten Schluss, dass das Bild der Mosaikperfusion im Fall der akuten Lungenarterienembolie sowie im Fall der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie maßgeblich mit einer Zunahme hyperdenser und damit hyperperfundierter Lungenparenchymareale bei einer gleichzeitigen Abnahme von schwach normo- bzw. hypoperfundierten Arealen des Lungenparenchyms einhergeht.

Die als Folge von Gefäßverschlüssen stattfindende Hyperperfusion von nicht kompromittierten Lungenparenchymbereichen konnte bereits von Schwickert et al. mittels CT und CTA Untersuchungen bei Patienten mit diagnostisch gesicherter CTEPH bewiesen werden [29]. Dabei wurden in der CT vergleichend mit der Einzelphotonen Emissionscomputertomographie (SPECT, engl.: single photon emission computed tomographie) Lungenparenchymbereiche mit vermehrter oder verminderter Lungendichte hinsichtlich der vorhandenen Perfusion untersucht [29]. Es zeigte sich dabei, dass bei CTEPH Patienten in hyperdensen Lungenparenchymbereichen eine relative Hyperperfusion des Gewebes festgestellt werden konnte [29].

Ursächlich dafür erscheint bei einem Verschluss von Gefäßanteilen der Lungenstrombahn bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen eine Umverteilung des Blutes mit konsekutiver Hyperperfusion von nicht verschlossenen Lungenparenchymanteilen zu sein [65, 55, 30, 66, 35, 47, 100, 68, 29, 36, 29], was wiederum bei ausgeprägten Gefäßverlegungen zu einer vermehrten Mosaikperfusion führt.

Diese Pathophysiologie erklärt sehr gut, die in beiden Erkrankungen (ALE und CTEPH) mit Gefäßverschlüssen und Gefäßverlegungen der pulmonalvaskulären Strombahn vorliegende Hyperperfusion in den nicht kompromittierten Lungenparenchymbereichen. Bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen führen pulmonalvaskuläre Gefäßverlegungen zu einer verringerten Gefäßstrombahn intrapulmonal, was wiederum dazu führt, dass sich das Herzzeitvolumen auf einen vergleichsweise geringeren Lungenparenchymanteil verteilt [65, 55, 30, 66, 35, 47, 100, 68, 29, 36, 29]. Die Konsequenz ist eine deutliche Hyperperfusion dieser in ihrer Gefäßversorgung nicht betroffenen Lungenparenchymanteile [97, 65, 29, 36, 30].

Es resultiert daraus sowohl ein prozentualer Anstieg der hyperperfundierten Lungenbezirke (HAV Zunahme) mit gleichzeitiger Erhöhung der mittleren Lungendichte (MLD Zunahme) als auch eine Verbreitung der Dichteverteilung im Lungenparenchym (FWHM Zunahme).

Zusätzlich erzeugt die zunehmende Gefäßverlegung bis hin zum Gefäßverschluss, als Maximalform der thromboembolischen Ereignisse, eine Perfusionsabnahme des nachgeschalteten Lungenparenchyms und führt dadurch in diesen Regionen zu einer in der CT erkennbaren Reduzierung der Normoperfusion bis hin zur Hypoperfusion [23, 65]. Dabei zeigte sich, dass mit zunehmender Ausprägung der Mosaikperfusion eine Abnahme der prozentualen Anteile an schwach normo- bzw. hypoperfundiertem Lungenparenchym erkennbar wurde, was wiederum den Schluss nahe legt, dass das Vollbild einer Mosaikperfusion maßgeblich durch hyperdense Lungenbereiche geprägt wurde.

Die Ergebnisse untermauern damit die in der Literatur beschriebene Pathophysiologie der akuten Lungenarterienembolie und im Besonderen die der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie:

Dabei wird bei einer akuten und ausgeprägten Lungenarterienembolie ein größerer Teil der pulmonalen Gefäßstrombahn massiv verlegt, wodurch es zu einer Umverteilung des Herzzeitvolumens auf das verbliebene, nicht verschlossene Lungenparenchym kommt mit einem folglich deutlichem Dichteanstieg des hyperperfundierten Lungengebietes [65, 29]. Dieser Dichteanstieg bzw. die Umverteilung des Herzzeitvolumens ist proportional zu der Größe der verschlossenen pulmonalen Gefäßstrombahn sowie zu dem Ausmaß der Perfusionsbeeinträchtigung dieser Region [102, 101, 97, 56].

Bei der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie (CTEPH) sind im Extremfall nicht nur einzelne Lungenbezirke durch chronische Gefäßverschlüsse nicht perfundiert, sondern es liegt zumeist eine klassische Arteriopathie im Sinne von Umbauprozessen (Remodelling) der gesamten pulmonalen Gefäßstrombahn vor [16, 53–56]. Damit kommt es vornehmlich zu distalen Verschlüssen von kleinen Gefäßen in der Lunge und einem damit einhergehenden pulmonalen Hochdruck mit einer deutlichen Mehrperfusion und folglichen Hyperdensität von nicht verlegten und perfundierten Lungenarealen [16]. Die Minderperfusion von hauptsächlich kleinen, distalen Gefäßen führt somit im Gesamtbild der CTEPH zu weniger hypoperfundierten Lungenbezirken und deutlich größeren Anteilen eines hyperperfundierten Lungenparenchyms.

Diese global verteilten Veränderungen in der Lungenstrombahn im Fall der CTEPH erklären damit auch, dass bisher kein Zusammenhang zwischen der Schwere einer Mosaikperfusion und dem Ausmaß der Gefäßverlegung getroffen werden konnte [16, 53–56].

Das resultierende Nebeneinander von "hellen" und "dunklen" Bereichen in der CT durch die oben beschriebene Hyper-, Hypo- und Normoperfusion des Lungenparenchyms, das letztlich den optischen Bildeindruck einer mosaikförmigen Lungenparenchymverschattung für den Betrachter entstehen lässt [48], war daher in dieser Studie vornehmlich durch einen "hellen" und damit hyperdensen Bildeindruck bestimmt.

Signifikanztestungen zwischen den Mosaikperfusions-Scores

Die Vergleiche auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Mosaikperfusions-Scores für jeden erhobenen Parameter in den Patientenkollektiven der akuten Lungenarterienembolie und der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie zeigten in beiden Kollektiven und für sämtliche Parameter überwiegend ein identisches Bild (Tabelle 12):

Es konnte nachgewiesen werden, dass ein zumeist hochsignifikanter Unterschied (p<<0,01) in den Parameterwerten zwischen den jeweiligen Mosaikperfusions-Scoren 1-3 vorlag.

Eine Ausnahme bildete hierbei der HAV-Wert in der Patientengruppe mit einer akuten Lungenarterienembolie; hierbei konnte zwischen dem Mosaikperfusions-Score 1 und 2 kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der Parameter-Werte festgestellt werden. Das heißt, im Fall der akuten Lungenarterienembolien zeigten sich zwischen dem Mosaikperfusions-Score 1 und 2 keine signifikanten Mittelwertsunterschiede im HAV-Wert.

Ursächlich für diese Ausnahme scheinen mehrere Faktoren in dieser Studie gewesen zu sein:

Zum einen waren die rein zahlenmäßigen Unterschiede in den HAV-Mittelwerten des Scores 1 und 2 sehr gering, zum anderen sind die Stichprobenumfänge (Anzahl der eingeschlossenen Lungenlappen) in beiden Scores sehr verschieden und besonders im Score 2 deutlich kleiner als im dazu verglichenen Score 1 (Anzahl [Score 1] = 76; Anzahl [Score 2] = 29). Zusammengenommen erscheinen diese beiden Besonderheiten ursächlich für die nicht signifikant unterschiedlichen Mittelwerte des HAV-Wertes im Score 1 und 2.

Bei einem größeren und damit vergleichbareren Stichprobenumfang in den beiden Score Stufen könnte sich daher der möglicherweise vorliegende Unterschied in den HAV-Werten entweder in einem zahlenmäßig größeren Mittelwertsunterschied darstellen, und/oder durch größere Stichprobenumfänge statistisch verifizierbar werden.

Eine weitere Ausnahme bildeten die Mosaikperfusions-Score 0 und 1; hierbei konnte lediglich im FWHM-Wert in beiden Patientengruppen ein statistisch signifikanter Unterschied in den Parametermittelwerten beobachtet werden.

Sämtliche anderen erhobenen Parameter (MLD, HAV sowie LAV) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Mosaikperfusions-Scoren 0 und 1, weder im Kollektiv der akuten Lungenarterienembolie noch im Kollektiv der chronisch Erkrankten (CTEPH).

Das heißt, dass für die Mosaikperfusions-Score 0 und 1 nur in dem FWHM-Wert in beiden Patientengruppen ein messbar signifikanter Unterschied in den Mittelwerten ermittelt werden konnte. Sämtliche anderen erhobenen Parameter zeigten in den beiden Patientengruppen keinen statistisch belegbaren Unterschied in ihren Mittelwerten.

Die Betrachtung der Ergebnisse zeigt, dass die Wahl und die Definition des erstellten Mosaikperfusions-Scores in dieser Studie eine brauchbare Beschreibung und Differenzierung der Mosaikperfusion im Lungenparenchym sowohl in der Gruppe der akuten Lungenarterienembolien als auch in der Gruppe der Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie lieferte.

Weiterhin wurde hier nach dem derzeitigen Stand der Literatur ein Bewertungsscore für die Lungenparenchymdichte nicht nur auf seine Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit durch verschiedene Anwender untersucht und bewertet, sondern vielmehr auf seine signifikante Schweregradunterteilung anhand von objektiven und automatisch erhobenen Dichteparametern überprüft und getestet.

Lediglich bei der Differenzierung zwischen einem gesunden Lungenparenchym (Mosaikperfusions-Score 0) und einer beginnenden Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 1) erschien der hier beschriebene Mosaikperfusions-Score in Verbindung mit den erhobenen Parametern MLD, HAV und LAV zu fein um eindeutig

differenzieren zu können.

Der definitionsgemäße marginale Unterschied zwischen einem pathologisch unauffälligem Lungenparenchym (Mosaikperfusions-Score 0) und einem Lungenparenchym mit beginnender bzw. leichtester Mosaikverschattung (Mosaikperfusions-Score 1) mag für den erfahrenen Betrachter in der CT mit Hilfe von Fensterung und detaillierter Suche nach kleinsten Dichteveränderungen noch visuell möglich sein; diese feinste Differenzierung konnte allerdings nicht in den erhobenen Parametern MLD, HAV und LAV signifikant wiedergespiegelt werden (siehe vergleichend Abbildungen 9 – 15).

Im Gegensatz dazu zeigte sich der FWHM-Wert als der robusteste Parameter in beiden Patientengruppen auch im Hinblick auf das gesamte Spektrum des Mosaikperfusions-Scores.

Der FWHM-Wert zeigte als einziger Parameter zwischen allen Score-Werten signifikante Unterschiede in den Mittelwerten und daher auch zwischen den Mosaikperfusions-Scoren 0 und 1, was einer Differenzierung zwischen einem unauffälligen Lungenparenchym und einem Lungenparenchym mit beginnender Mosaikverschattung entsprach.

Dieser Unterschied der Signifikanztestungen zwischen der Halbwertsbreite und den anderen Parametern kann erneut durch die Charakteristik der Halbwertsbreite (FWHM) erklärt werden:

Die Halbwertsbreite konzentriert ihre Aussagekraft auf einen zentralen Bereich der Verteilung, da sie einer Streuungsbeschreibung um den Peak der Verteilung entspricht. Sämtlich Randbereiche der Verteilung sowie Extremwerte bzw. Ausreißer werden in der Halbwertsbreite (FWHM) nicht berücksichtig und nehmen damit auch keinen Einfluss auf ihre Größe. Dies macht die Halbwertsbreite zu einem statistisch robusten Parameter.

Im Fall der beginnenden Mosaikperfusion im Lungenparenchym kam es zu einer geringfügigen Dichteveränderung mit Zunahme von hyperdensen Lungenbereichen, was zu einer gleichzeitigen Abnahme von normo bzw. schwach hypoperfundierten Lungenarealen führte. Es kam folglich zu einer Verschiebung der Dichteverteilung in einen hyperdensen Wertebereich. Die Voxel des Lungenparenchyms wiesen dadurch keine annähernd homogenen Verteilungen mit einer geringen Streuung um den Peak der Verteilung auf, wie vergleichbares gesundes Lungenparenchym (Mosaikperfusions-Score 0). Vielmehr kam es zu einer Verschiebung und Verbreiterung der Verteilung in den hyperdensen Dichtebereich. Daraus resultierte eine Abnahme der Peakhöhe und Verbreiterung der glockenförmigen Dichteverteilung des Lungenparenchyms mit einer einhergehenden Zunahme der zentralen Streuung um den Peak der Verteilung. Genau

diesen zentralen Bereich der Verteilung beschreibt die Halbwertsbreite (FWHM).

Die geringfügigen Dichteänderungen zwischen einer normal perfundierten Lunge und einer Lunge mit beginnender Mosaikperfusion erscheinen daher durch die Halbwertsbreite (FWHM) bereits detektierbar.

Anhand der mittleren Lungendichte (MLD), die lediglich den Mittelwert (arithmetisches Mittel) der gesamten Verteilung widerspiegelt bzw. mittels der HAV und LAV, die sich auf jeweils definierte Randbereiche der Verteilung beziehen, waren diese ersten und lediglich marginalen Dichteverschiebungen um den Peak der Lungendichteverteilung bei beginnender Mosaikperfusion nicht zu erfassen und zeigten damit keinen signifikanten Mittelwertsunterschied.

Die Dichteveränderungen im Lungenparenchym mit beginnender Mosaikperfusion äußerten sich dabei vielmehr in einer Zunahme der zentralen Verteilungsstreuung.

Es lässt sich zusammenfassend festhalten, dass sich die Halbwertsbreite (FWHM) im Vergleich zu den drei anderen Parametern (MLD, HAV, LAV) in dieser Studie als der statistisch robusteste Parameter in Bezug auf die Erfassung der Dichteänderungen im Lungenparenchym herausstellte.

Die Halbwertsbreite (FWHM) ermöglichte zum einen die anfänglichen Dichteveränderungen im Lungenparenchym beim Auftreten der Mosaikverschattung zu detektieren als auch selektiv zwischen den jeweiligen Schweregraden der Mosaikperfusion zu differenzieren.

Welch-Test zwischen den Patientenkollektiven

Mittels des Welch-Tests wurde abschließend überprüft ob in den beiden Patientengruppen mit vorkommender Mosaikperfusion des Lungenparenchym (akute und chronische Lungenarterienembolie) die gleichen Parameter-Werte in den jeweiligen Mosaikperfusions-Scores gemessen werden konnten:

Die Ergebnisse zeigten, dass es in den gemessenen Mittelwerten der Parameter MLD, FWHM und HAV sowie LAV beider Patientengruppen mehrheitlich keine signifikanten Unterschiede in den jeweiligen Mosaikperfusions-Scores gab (p>0,05).

Lediglich in den Mittelwerten der Parameter MLD, HAV und LAV zeigten sich signifikante Unterschiede im Mosaikperfusions-Score 3 zwischen den Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie und CTEPH Patienten.

Zwischen den Mittelwerten des Parameters FWHM wurde ein signifikanter Unterschied im Mosaikperfusions-Score 1 zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass im Fall einer Maximalform der Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 3) Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie (ALE) im Mittel signifikant höhere Werte in der MLD aufwiesen als CTEPH Patienten.

Diese festgestellte Dichteerhöhung im Lungenparenchym bei einer akuten Lungenarterienembolie zeigte sich ebenfalls in den erhobenen Parametern HAV und LAV. Auf Grund einer deutlichen Hyperperfusion des Lungenparenchyms ergaben sich hierbei signifikant höhere Werte in der HAV bei gleichzeitig niedrigeren Werten der LAV.

Die Gruppe der CTEPH Patienten hingegen zeigte im Fall einer maximalen Ausprägung der Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 3) eine deutlich geringere Dichteerhöhung. Dementsprechend waren die MLD und HAV im Mittel geringer als die vergleichbaren Werte von Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie. Dadurch ergaben sich gleichzeitig mehr Lungenparenchymbereiche mit einer schwachen Normo- bzw. Hypoperfusion in dieser Patientengruppe. Folglich waren die LAV-Werte der CTEPH Patienten im Mittel signifikant größer als die vergleichbaren LAV-Werte der Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie.

Ähnlich verhielt es sich für die signifikanten Mittelwertsunterschiede der Halbwertsbreite (FWHM) im Mosaikperfusions-Score 1 zwischen akut und chronisch Erkrankten. Hierin konnte ebenfalls bei Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie eine deutlich größere Streuung um den Peak der Dichteverteilung im Vergleich zu Patienten mit einer Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie festgestellt werden.

Eine mögliche Erklärung hierfür liefert die unterschiedliche Pathophysiologie der beiden Erkrankungen:

Im Fall einer akuten Lungenarterienembolie handelt es sich um ein vaskuläres Geschehen mit einer akut auftretenden Verlegung bzw. einem akuten Verschluss von pulmonalen Gefäßen und Gefäßanteilen. Dies führt wiederum zu einer akuten Druckerhöhung in den Lungengefäßabschnitten, die von dieser Gefäßverlegung nicht betroffen sind.

Sie werden daher bei einem gleichbleibenden Herzzeitvolumen und der dadurch bedingten, notwendigen Umverteilung pulmonalen Blutvolumens akut hyperperfundiert [65, 55, 66, 35, 47, 100].

Dies macht sich, wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, besonders im Fall eines massiven Verschlusses bemerkbar und führt zu einer deutlichen Erhöhung der mittleren Lungendichte (MLD), sowie der relativen Anteile an hyperperfundierten Lungenparenchymarealen (HAV) bei gleichzeitiger Abnahme von Lungenbezirken mit einer schwachen Normo- bzw. Hypoperfusion (LAV). In dieser Studie wiesen 73% der akuten Lungenarterienembolien einen proximalen Verschluss am oder nahe des Truncus pulmonalis bzw. einen pulmonal-arteriellen Verschluss auf.

Die Ergebnisse zeigten sich damit vergleichbar mit Aussagen der aktuellen Literatur bezüglich einem klaren Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des pulmonalen Gefäßverschlusses und dem Ausmaß der Hypo- und Hyperperfusion im Lungenparenchym im Fall der akuten Lungenarterienembolie [102, 101, 97, 56].

Verglichen dazu zeigt die Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie kein akutes Bild, sondern ist durch ein chronisches Verlaufsbild geprägt, das durch wiederkehrende kleinere Thromboembolien als auch Umbauvorgänge im Sinne eines Remodellings des gesamten Lungengefäßbettes ausgezeichnet ist [16, 53–56].

Es muss daher verglichen mit einem gesunden Lungenparenchym von einer deutlichen Hyperperfusion in Bereichen des Lungenparenchyms ausgegangen werden, die weder verlegt sind noch ein Remodelling der pulmonalen Gefäßstrukturen aufweisen [15] (siehe Ergebnisse der paarweisen ANOVAs). Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass die Perfusionsveränderungen nicht mit einer so großen Änderung der mittleren Lungendichte (MLD) einhergingen, wie es im Fall der akuten Lungenarterienembolien zu beobachten war.

Daraus ist zu schließen, dass trotz eines eindeutigen, visuellen Eindrucks einer hochgradigen Mosaikperfusion im Lungenparenchym (Mosaikperfusions-Score 2 – 3), keine vergleichbare Erhöhung der mittleren Lungendichte (MLD) gemessen werden konnte, wie es bei der akuten Lungenarterienembolie in dieser Studie zu beobachten war.

Als mögliche Ursache gehen einige Autoren der aktuellen Literatur davon aus, dass es im Fall der CTEPH zu globalen, chronischen Umbau- und Umverteilungsvorgängen im pulmonalem Gefäßsystem kommt mit einer heterogenen Verschattung der gesamten Lunge und dadurch ein bildmorphologisch deutlich imponierender Gesamteindruck der Mosaikperfusion entsteht [30, 66]. Des Weiteren findet auf Grund des chronischen Charakters der CTEPH bereits eine teilweise Reperfusion von hypoperfundierten Lungenbereichen durch Ausbildung von Kollateralversorgungen über ipsilaterale Intercostal- und Bronchialarterien statt [104–107]. Diese Reperfusion wirkt einem übermäßigen Anstieg der mittleren Lungendichte (MLD) entgegen und erscheint damit ursächlich für die nicht derart starke Verschiebung in die hyperdensen Bereiche der Dichteverteilung, wie dies im Fall des akuten Geschehens einer akuten Lungenarterienembolie beobachten werden konnte [68].

Die Ergebnisse dieser Studie konnten sehr deutlich aufzeigen, dass auch im Fall der CTEPH kein linearer Zusammenhang zwischen hämodynamischer Kompromittierung und dem Ausmaß des mechanischen Gefäßverschlusses ermittelt werden konnte [16, 56]. Viel mehr zeigte sich ein sehr individuelles, von Patient zu Patient unterschiedlich ausgeprägtes Bild der Mosaikperfusion im Lungenparenchym, das in vergleichbaren Studien ebenfalls beschrieben worden ist [54, 48, 76].

Die nicht signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen in der Halbwertsbreite (FWHM) im Fall des Mosaikperfusions-Scores 3 erklären sich anhand deren Definition (siehe weiter oben). Die Halbwertsbreite ist damit als statistisch robusten Parameter gekennzeichnet.

Die Parameter MLD, HAV und LAV erfüllen auf Grund ihrer Definition diese Kriterien nicht: Im Fall der MLD wird die gesamte Verteilung der Lungendichte betrachtet, so dass Extremwerte und Ausreißer deutlichen Einfluss auf die Endgröße des Parameters nehmen können. Für die Parameter HAV und LAV mit ihren an den Rändern der Verteilung angesiedelten Schwellenwerten verhält es sich ähnlich; hierbei werden gleichfalls Extremwerte und Ausreißer der Verteilung mit einbezogen und können damit je nach Größe und Anzahl einen starken Einfluss auf die Endgröße des Parameters nehmen. Es kann dabei in diesen Fällen zu statistischen Verzerrungen kommen mit der Folge von statistischen Unterschieden zwischen den Parameter-Werten der Patientengruppen.

Im Fall der ausgeprägten Mosaikverschattung ergaben sich derartig signifikante Unterschiede zwischen den Parameterwerten von Patienten mit akuter Lungenarterienembolie und solchen mit Chronisch Thromboembolischer Pulmonaler Hypertonie.

Gegensätzlich dazu verhielt es sich im Fall des Mosaikperfusions-Scores 1: Per definitionem beschreibt der Mosaikperfusions-Score 1 die beginnende Mosaikperfusion, der den Übergang von einem unauffälligen zu einem Lungenparenchym mit schwachen Anfängen einer Mosaikperfusion klassifiziert.

Demnach kam es im Fall des Mosaikperfusions-Scores 1 nicht zu einer extremen Hyper- bzw. Hypoperfusion wie dies bei der Maximalausprägung (Mosaikperfusions-Score 3) beobachtet werden konnte. Somit unterschieden sich die mittlere Lungendichte (MLD) und die prozentualen Anteile des von der Hypo- (LAV) bzw. Hyperperfusion (HAV) betroffenen Lungenparenchyms nicht signifikant zwischen den beiden Patientengruppen, sondern beschrieben lediglich eine Tendenz der Lungenparenchymveränderungen durch die veränderten Perfusionsverhältnisse. Dies führte jedoch zu einer mäßigen Erweiterung und Umverteilung der Dichteverteilungen im Lungenparenchym mit nachfolgender Verbreiterung der Verteilung um den Peak sowie Abnahme desselben. In der Konsequenz daraus resultierten signifikant höhere Werte der Halbwertsbreite.

Das Patientenkollektiv der akuten Lungenarterienembolien wies erneut im Vergleich zu den CTEPH Patienten signifikant höhere Werte der Halbwertsbreite (FWHM) auf, was erneut auf das akute Geschehen der akuten Lungenembolie mit einer vermehrten, zentralen Verbreiterung der Lungendichteverteilung im Vergleich zum schleichenden, chronischen Prozess der CTEPH zurückgeführt werden konnte.

Die statistisch signifikanten Mittelwertsunterschiede der erhobenen Parameter in gewissen Mosaikperfusions-Scoren müssen allerdings vor dem Hintergrund möglicher individuell unterschiedlicher Lungendichteverteilungen betrachtet werden; ähnliche Lungendichteuntersuchungen wurden bereits von Webb et al. durchgeführt und konnten vergleichbare Beobachtungen aufweisen [76]: Mittels CT wurden dabei Lungendichtemessungen an gesunden Patienten in unterschiedlichen Köperlagen sowie an In- und Exspirationsaufnahmen erstellt mit dem Ziel einheitliche Dichteaussagen über eine gesunde Lunge in der CT zu treffen [76]. Die Autoren wiesen darauf hin, dass es häufig zu sehr individuellen Dichteveränderungen der untersuchten Lungenparenchyme kam und sich dadurch Lungendichtemessungen mit festgelegten Maßzahlen für pathologische bzw. gesunde Parenchymdichten als ungeeignet erweisen könnten [76]. Individuelle Lungendichtemessungen bezüglich spezifischer Dichtegrößen des Lungenparenchyms in sich birgt [76, 48].

Eine weitere Einschränkung mag ebenfalls im Design des hier angewendeten Scores liegen, der entgegen vieler anderer Modell-Scores [30, 28, 38–40, 66, 41] eine Einteilung in vier Abstufungen der Mosaikperfusion traf.

Anhand dieser sehr feinen Einstufung der Mosaikperfusion kam es ggf. zu einer unbeabsichtigten Verwischung der einzelnen Übergänge zwischen den Score-Abstufungen. Dies kann dazu geführt haben, dass die Beurteilung erschwert wurde und in Grenzfällen sogar Falscheinstufungen vorgenommen wurden. Weiterhin wurden dadurch möglicherweise Unterschiede bzw. Grenzen gezogen, die in Wirklichkeit so nicht vorliegen. Es lässt sich dennoch zusammenfassend festhalten, dass die erhobenen Parameter (MLD, FWHM, HAV und LAV) in beiden Patientengruppen mit auftretender Mosaikperfusion (ALE und CTEPH) in den Mosaikperfusions-Scores die gleichen Werte ergaben.

Die einzigen Ausnahmen bildeten die Maximalform der Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 3) in den global betrachtenden Dichteparametern MLD, HAV und LAV und im Fall einer beginnenden Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Score 1) in dem diskret betrachtenden Streuungsparameter FWHM.

In diesen Fällen kam es auf Grund der zum Teil unterschiedlichen Pathophysiologien der untersuchten Erkrankungen, sowie auf Grund von möglichen individuellen Unterschieden von Lungenparenchymdichten zu Abweichungen in den Mittelwerten der betrachteten Parameter.

Zusammenfassung

Diese Studie quantifiziert nach dem derzeitigen Stand der Literatur in einem direkten Vergleich von CT Untersuchungen bei Patienten mit akuter Lungenarterienembolie sowie Patienten mit Chronisch Thromboembolischer Pulmonaler Hypertonie und gesunden Patienten das Vorliegen von signifikanten Unterschieden in dem Vorkommen, der Häufigkeit und Verteilung der Mosaikperfusion im Lungenparenchym der drei Patientengruppen.

Des Weiteren zeigten die beiden Patientengruppen mit pathologischer Lungenperfusion im Hinblick auf das Vorkommen der Mosaikperfusion in den Lungenlappen ein nahezu gegensätzliches Bild: Im Lungenparenchym der Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie fand sich in der Mehrzahl keine bzw. nur eine schwach erkennbare Mosaikverschattung. Demgegenüber ließ sich im Lungenparenchym von Patienten mit einer Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie mehrheitlich die Maximalform der Mosaikverschattung erkennen.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass diese Unterschiede nicht durch ein überproportionales Vorhandensein lediglich kleiner oder wenig ausgeprägter Gefäßverschlüsse im Rahmen der akuten Lungenarterienembolien bedingt waren, sondern dass mit einem konsekutiven Patienteneinschluss mehrheitlich ausgeprägte Gefäßverschlüsse im Kollektiv der akuten Lungenarterienembolie anzutreffen waren.

Die beobachteten Zusammenhänge bzw. offensichtlichen Unterschiede zwischen den Gruppen, die die deskriptive Statistik aufzeigte, konnten durch die Ergebnisse der durchgeführten ANOVAs statistisch verifiziert werden:

Die durchgeführten statistischen Tests betrachteten ganz generell die mittels der Parameter erhobenen Dichtedaten in den Lungenlappen der drei Patientenkollektive auf mögliche signifikante Unterschiede und lieferten dadurch statistische belegbare Ergebnisse zu den Beobachtungen der deskriptiven Statistik.

Daraus konnte festgehalten werden, dass sich das überproportionale Vorkommen der Mosaikperfusion zwischen Patienten mit einer CTEPH im Vergleich zu lungengesunden Patienten in einem signifikanten Unterschied in allen erhobenen Parameter widerspiegelte.

Der Parameter der Halbwertsbreite (FWHM) konnte sowohl zwischen Gesunden und akut Kranken sowie zwischen Gesunden und chronisch Kranken signifikante Unterschiede in den gemessenen Werten liefern, zeigte aber im Gegenzug keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden erkrankten Patientengruppen (ALE und CTEPH). Daher konnte der FWHM-Wert als einziger Parameter zur einheitlichen Beschreibung von pathologisch verändertem Lungenparenchym ermittelt werden.

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen chronisch thromboembolisch und akut thromboembolisch erkrankten Patienten nur in dem LAV-Wert: Aufgrund dessen Definition erfasst dieser schwach normo- bzw. hypoperfundierte Lungenparenchymbereiche (Mosaikperfusions-Score 0) und zeigte damit einen deutlichen Mehranteil dieser Lungenparenchymbereiche in der Patientengruppe mit einer akuten Lungenarterienembolie auf.

Die durchgeführten Korrelationsuntersuchungen konnten weiterhin einen Aufschluss über die Zusammenhänge zwischen dem visuellen Mosaikperfusions-Score und den objektiven mittels des Computerprogrammes ermittelten Parametern liefern. Damit wurde ein Bewertungs-Score zur Beschreibung der Mosaikperfusion im Lungenparenchym anhand von objektiv Dichteparametern mittels eines automatischen Bildverarbeitungsprogrammes bewertet und getestet.

Es zeigte sich in dieser Studie, dass ein hoher Mosaikperfusions-Score mit einer deutlichen Zunahme von hyperdensen Lungenparenchymarealen bei gleichzeitiger Abnahme von schwach normo- bzw. hypoperfundierten Lungenbereichen vergesellschaftet war. Demnach wurde das optische Bild von "hellen" und "dunklen" Bereichen der Mosaikperfusion [37, 92], auf dessen Grundlage die Ausprägung der Mosaikperfusion visuell ermittelt wurde, maßgeblich durch die Zunahme der Hyperperfusion bei gleichzeitiger Reduktion der schwach normo- bzw. hypoperfundierten Lungenparenchymbereiche bestimmt.

Daraus ließ sich wiederum schließen, dass die Zunahme der Mosaikperfusion maßgeblich mit einer Zunahme von "hellen" und damit hyperperfundierten Lungenparenchymarealen vergesellschaftet war [92, 97, 65, 29, 36, 30].

Anhand der Signifikanztestungen zwischen den jeweiligen Stufen des Mosaikperfusions-Scores konnte gezeigt werden, dass der in dieser Studie vorgestellte Mosaikperfusions-Score eine suffiziente Skalierung und Bewertung der Mosaikperfusion in Verbindung mit dem erhobenen FWHM-Wert lieferte.

Für die erhobenen Parameter MLD, HAV und LAV konnten ebenfalls über den Großteil des Scores signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Parameter festgestellt werden. Lediglich bei der Unterscheidung zwischen dem Mosaikperfusions-Score 0 und 1 konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden, sowie zwischen dem Mosaikperfusions-Score 1 und 2 bei Patienten mit einer akuten Lungen-

arterienembolie im Fall des HAV-Wertes.

Die Parameter MLD, HAV und LAV zeigten dadurch eine deutliche Schwäche in der Differenzierung zwischen einem gesunden Lungenparenchym und einem Lungenparenchym mit einer beginnenden Mosaikperfusion.

Der FWHM-Wert bewährte sich dabei als der statistisch robusteste und gleichfalls sensitivste aller objektiven Parameter bei der Betrachtung der pathologisch dichteveränderten Lunge als auch bei der Bewertung der gesunden Lunge.

Die Studie zeigte außerdem, dass sich die Parameterwerte in den jeweiligen Mosaikperfusions-Scores aller Patientengruppen nicht signifikant voneinander unterschieden. Daraus wurde geschlossen, dass die erhobenen Parameter zur objektiven Bewertung der Lungendichte in den jeweiligen Score Stufen statistisch vergleichbare Mittelwerte in jeder einzelnen Patientengruppe liefern konnten.

Einzig im Mosaikperfusions-Score 3, der die Maximalform der Mosaikperfusion widerspiegelt, zeigten sich signifikant unterschiedliche Werte der Parameter MLD, HAV und LAV zwischen Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie und CTEPH Patienten.

Des Weiteren zeigten sich im Mosaikperfusions-Score 1, der den Beginn der Mosaikperfusion charakterisiert, Unterschiede in den FWHM-Werten ebenfalls zwischen den beiden Patientengruppen mit einer pathologischen Lungenperfusion.

Hierfür erschien ursächlich, dass es im Fall der akuten Lungenarterienembolie sowohl zu Beginn (Mosaikperfusions-Sore 1) als auch bei maximaler Ausprägung der Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Sore 3) zu einer deutlich stärkeren, nahezu "sprunghaften" Veränderung in der Dichteverteilung kam, als dies im Fall von chronischen Lungenarterienembolien bei der CTEPH beobachtet werden konnte. Dabei stellte sich bei beginnender Mosaikperfusion der FWHM-Wert als der entscheidende Parameter heraus, der die Streuungszunahme zwischen akuten und chronischen Veränderungen im Lungenparenchym erfasste und dadurch zu signifikant unterschiedlichen Parameterwerten in den beiden Patientengruppen führte.

Bei der beginnenden Mosaikperfusion kann man deshalb davon ausgehen, dass es zu einer maßgeblichen Umverteilung der Dichtewerte und damit zu einer vornehmlichen Zunahme der Streuungsbreite bei Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie im Vergleich zu CTEPH Patienten in dieser Studie kam. Dadurch wurde mit dem FWHM-Wert als zentraler Streuungsparameter ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen erfasst.

Im Fall der deutlichsten Ausprägung der Mosaikperfusion (Mosaikperfusions-Sore 3)

wurden signifikante Unterschiede in den Parametern MLD, HAV und LAV zwischen den Patientengruppen mit einer pathologischen Perfusion beobachtet. Die Unterschiede machten sich durch einen verhältnismäßigen Mehranteil an Ausreißern bzw. Extremwerten in der Patientengruppe mit einer akuten Lungenarterienembolie bemerkbar. Demzufolge zeigten sich die Parameter verschieden voneinander, die die gesamte Dichteverteilung im Lungenparenchym mit einbezogen bzw. solche die Aufschluss über die Randbereiche der Funktion gaben und damit von Ausreißern und Extremwerten beeinflusst wurden.

Die Halbwertsbreite (FWHM) als ein zentraler und damit statistisch robuster Streuungsparameter war folglich nicht dadurch tangiert und zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Parametern zwischen den genannten Patientengruppen.

Insgesamt müssen diese statistisch signifikanten Unterschiede in den Parameterwerten zwischen einigen Mosaikperfusions-Scoren aber auch kritisch im Hinblick auf mögliche individuelle Dichteunterschiede im jeweiligen Lungenparenchym von Patienten betrachtet werden, weshalb mögliche Aussagen bezüglich Lungendichteverteilungen anhand von allgemeingültigen Dichtegrenzwerten als nicht sinnvoll erscheinen [48, 76].

Diesbezüglich müssen individuelle Vergleiche von dichtespezifischen Kenngrößen bzw. objektiven Parametern im Verlauf als deutlich praktikabler und nachvollziehbarer gewertet werden [108].

Die computertomographische Angiographie (CTA) bildet nach den aktuellen Leitlinien [12, 21, 8, 63] das diagnostische Mittel der Wahl bei dem Verdacht auf eine akute bzw. chronische Lungenarterienembolie, welches bei einer unspezifischen Ventilations-Perfusions Szintigraphie Anwendung findet und ermöglicht es in einem Arbeitsgang sowohl Aussagen über die Perfusion der Lunge, über das Lungenparenchym und die Lungengefäße als auch bezüglich des Thoraxes an sich und die darin enthaltenen Organe zu machen [17, 16, 24, 18, 25, 23, 26].

Es zeigte sich, vergleichbar mit anderen Erkrankungen des Lungengerüstes, dass Aussagen über das Lungenparenchym und speziell über die Perfusion des Lungenparenchyms häufig sehr stark individuell und subjektiv geprägt sind [109], was wiederum eine klare Nachvollziehbarkeit der Perfusionsbeurteilungen erschwert.

Damit erscheint nachvollziehbar, dass für Dichteveränderungen im Lungenparenchym einheitliche, objektive und reproduzierbare Bewertungstechniken zur Analyse der Parenchymdichte Anwendung finden sollten [110, 89, 111]. Frühe Versuche mit möglichst standardisierten Dichtemessungen in verschiedenen Abschnitten des Lungenparenchym waren ein Versuch objektive Daten zu generieren, um Folgeaussagen Untersucher unabhängig und reproduzierbar zu machen [97, 111– 113]. Diese Versuche enthielten zwar technisch ermittelte Messdaten hinsichtlich der Lungenparenchymdichte, die gleichfalls zeigen konnten, dass es durch embolische Verschlüsse zu messbaren Dichteveränderungen im Lungenparenchym kommt [97], waren aber weiterhin in einem gewissen Maße durch Benutzerinaktionen (z. B. das individuelle Festlegen von Messzonen im Lungenparechym) Untersucher abhängig und blieben zudem sehr zeitaufwendig [114]. Dies lässt solche Verfahren unpraktikabel im klinischen Ablauf erscheinen [108].

Groell et al. wiesen bereits in ihrer Studie darauf hin, dass computergestützte Analysen eine zukünftige Erleichterung in der Bewertung von Lungenparenchymdichten mit sich führen könnten [97].

Dennoch zeigten sich einige Schwierigkeiten bei einer einheitlichen, automatischen Parenchymauswertung, da sich trotz einheitlicher, computertomographischer Algorithmen ein häufig sehr individuelles Dichteverhalten des Lungenparenchyms nach embolischen Gefäßverschlüssen darstellte [48, 76], so dass sich einheitliche Grenzwerte oder vollautomatische Bewertungen der Lungenparenchymveränderung nicht realisieren ließen [108].

Dem gegenüber steht jedoch eine stetige Weiterentwicklung auf dem Gebiet der technischen Möglichkeiten der Computertomographie als auch in den Bereichen der digitalen Datenakquisition, -Speicherung und Datenweiterverarbeitung. Die letzten Jahre konnten zeigen, dass es möglich wurde sowohl eine detailgetreuere Darstellung der untersuchten Strukturen zu liefern, als auch diese größeren Datenmengen entsprechend zu speichern und weiterzuverarbeiten [33].

Es darf daher davon ausgegangen werden, dass dieser technische Fortschritt auch zukünftig anhalten wird und es damit in zunehmendem Maße ermöglicht wird, die Diagnostik und Verlaufsbeobachtungen der chronischen Thromboembolie als auch weiterer Parenchym verändernder Erkrankungen besser, individueller, objektiver und nachvollziehbarer zu gestalten.

Vergleichbare objektive und vollautomatische, computergestützte Diagnostiken finden bereits Anwendung bei anderen Erkrankungen des Lungenparenchyms; dabei sind die Lungenfibrose, das Lungenemphysem sowie tumoröse Veränderungen der Lunge zu nennen [33, 115, 110, 89].

Derartige Verfahren zeigen allerdings gleichfalls, dass auch hierbei stets der individuelle Charakter der Dichteverteilung im Lungenparenchym zu berücksichtigen ist

und demnach die Auswertungen individuell angepasst bzw. interpretiert werden müssen [33, 115, 110, 89].

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Diese Studie konnte einen klaren Unterschied in der Häufigkeit, Auftreten und der Schwere der Mosaikperfusion bei Gesunden, Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie und Patienten mit einer Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie zeigen.

Weiterhin konnte die Studie deutlich machen, dass das optische Erscheinungsbild der Mosaikperfusion hauptsächlich durch eine Zunahme der Hyperperfusion im Lungenparenchym bestimmt wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass eine objektiv messbare Zunahme der Hyperperfusion bei gleichzeitiger Abnahme der Normo- bzw. Hypoperfusion hinweisgebend sind auf eine zunehmende Schwere der Mosaikverschattung im Lungenparenchym.

Mit Hilfe der objektiven Messgrößen/Parameter konnten keine eindeutigen Grenzwerte zwischen den jeweiligen Schweregraden der Mosaikverschattung ermittelt werden, da die Zunahme der Mosaikperfusion einer häufig von Patient zu Patient sehr individuellen, multifaktoriellen und daher fließenden Dichteänderung im Lungenparenchym entsprach, vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen Studien [48, 76].

Dennoch lassen sich die erhobenen Lungenparenchym spezifischen Parameterwerte eines Patienten bei einer CT Verlaufsuntersuchung der Lunge, bei Einhaltung des jeweils gleichen Untersuchungsprotokolles sehr gut als Verlaufsparameter verwenden, um mögliche Dichteveränderungen des Lungenparenchyms frühzeitig zu dokumentieren und um dadurch zusätzliche, objektive Bewertungsgrößen zur rein visuellen Bewertung der CT Bilder zu generieren.

Conclusion

In summary this study showed a significant difference in appearance, frequency and characteristic of mosaic attenuation pattern in patients with acute and chronic pulmonary embolism.

Moreover the results marked that the visual appearance of the mosaic perfusion in lung parenchyma is basically generated due to an increase in hyper perfused lung areas. A measureable increase in hyper perfused areas with a simultaneous decrease in normal or hypo perfused lung areas showed in this study a significant evidence for a decreasing severe form of mosaic perfusion.

The methodically collected parameters of lung parenchyma could not mark a concrete threshold between each mosaic perfusion score. Causative seems to be the individually density performance of the patient's lung parenchyma which is affected by different variable factors from patient to patient. These results a comparable to the findings of other studies [48, 76].

Nevertheless those individual computer obtained values of lung parenchyma seemed to be a good, objective, high quality and reproducible diagnostic tool in patient's follow up examinations.

Appendix

Parameterwerte der Patientengruppen aufgeteilt nach Lungenlappen

Gruppe der akuten Lungenarterienembolie (ALE)

MLD [HU] d	er ALE					FWHM (HU)	der AL	-			
	ROL	ML	RUL	LOL	LUL		ROL	ML	RUL	LOL	LUL
Min.	-847	-874	-827	-853	-844	Min.	65	58	72	72	63
1. Qu.	-797	-829	-784	-809	-788	1. Qu.	89	73	91	89	89
Median	-778	-799	-757	-778	-744	Median	103	82	105	99	104
Mittelwert	-762	-791	-736	-769	-729	Mittelwert	107	90	117	107	116
3. Qu.	-734	-768	-702	-744	-691	3. Qu.	114	100	130	116	126
Max.	-577	-657	-490	-591	-444	Max.	202	158	243	278	348
SD	53,8	45,2	68,2	-53,5	72,5	SD	28,0	23,4	38,6	33,3	45,9
0,025 KG	-775	-802	-752	-782	-746	0,025 KG	101	85	108	99,2	105
0,975 KG	-750	-781	-719	-757	-711	0,975 KG	114	96	127	115	127
Anzahl	71	71	66	71	68	Anzahl	71	71	66	71	68
HAV [%] de	r ALE					LAV [%] der	ALE				
	ROL	ML	RUL	LOL	LUL		ROL	ML	RUL	LOL	LUL
Min.	0,084	0,070	0,096	0,083	0,085	Min.	0,001	0,013	0,0003	0,006	0,00003
1. Qu.	0,127	0,107	0,143	0,127	0,157	1. Qu.	0,106	0,291	0,115	0,158	0,051
Median	0,156	0,141	0,188	0,158	0,206	Median	0,283	0,471	0,208	0,337	0,190
Mittelwert	0,198	0,156	0,254	0,193	0,270	Mittelwert	0,297	0,459	0,256	0,349	0,239
3. Qu.	0,221	0,176	0,292	0,207	0,314	3. Qu.	0,428	0,644	0,410	0,557	0,396
Max.	0,717	0,453	0,937	0,709	0,966	Max.	0,734	0,829	0,641	0,757	0,726
SD	0,123	0,072	0,170	0,119	0,175	SD	0,209	0,217	0,190	0,216	0,202
0,025 KG	0,168	0,139	0,212	0,165	0,227	0,025 KG	0,248	0,408	0,210	0,297	0,190
0,975 KG	0,227	0,173	0,296	0,221	0,312	0,975 KG	0,347	0,511	0,303	0,400	0,288
Anzahl	71	71	66	71	68	Anzahl	71	71	66	71	68

Tabelle 15: Parameter-Werte in der Gruppe der akuten Lungenarterienembolie aufgeteilt nach Lungenlappen

MLD [HU] d	er CTEF	эн				FWHM (HU)	der CTI	EPH			
	ROL	ML	RUL	LOL	LUL		ROL	ML	RUL	LOL	LUL
Min.	-839	-869	-837	-840	-841	Min.	62	59	63	61	68
1. Qu.	-809	-820	-794	-799	-782	1. Qu.	87	79	91	93	92
Median	-771	-790	-757	-763	-743	Median	104	100	109	110	110
Mittelwert	-766	-786	-747	-763	-737	Mittelwert	109	102	118	114	120
3. Qu.	-737	-759	-717	-731	-706	3. Qu.	124	115	130	130	141
Max.	-572	-641	-575	-646	-603	Max.	223	237	267	255	275
SD	51,5	45,4	57,8	46,4	55,7	SD	29,9	31,9	40,3	32,2	38,4
0,025 KG	-776	-795	-759	-773	-748	0,025 KG	103	95	110	108	113
0,975 KG	-756	-777	-735	-754	-725	0,975 KG	115	108	126	121	128
Anzahl	98	97	91	95	96	Anzahl	98	97	91	95	96
HAV [%] de	CTEPH	4				LAV [%] der	CTEPH				
	ROL	ML	RUL	LOL	LUL		ROL	ML	RUL	LOL	LUL
Min.	0,085	0,066	0,089	0,084	0,092	Min.	0,003	0,017	0,003	0,013	0,008
1. Qu.	0,114	0,113	0,132	0,133	0,154	1. Qu.	0,145	0,265	0,103	0,157	0,061
Median	0,154	0,151	0,187	0,180	0,224	Median	0,306	0,440	0,253	0,303	0,219
Mittelwert	0,192	0,164	0,232	0,198	0,252	Mittelwert	0,317	0,432	0,288	0,317	0,247
3. Qu.	0,221	0,195	0,268	0,229	0,319	3. Qu.	0,496	0,619	0,460	0,476	0,408
Max.	0,738	0,511	0,631	0,520	0,554	Max.	0,684	0,797	0,725	0,709	0,707
SD	0,120	0,073	0,130	0,090	0,127	SD	0,210	0,214	0,203	0,204	0,199
0,025 KG	0,168	0,150	0,205	0,180	0,226	0,025 KG	0,275	0,389	0,245	0,276	0,207
0,975 KG	0,216	0,179	0,259	0,216	0,277	0,975 KG	0,359	0,475	0,330	0,359	0,287
Anzahl	98	97	91	95	96	Anzahl	98	97	91	95	96

Gruppe der Chronisch Thromboembolischen Lungenarterienembolie (CTEPH)

Tabelle16: Parameter-Werte in der Gruppe der Chronisch ThromboembolischenPulmonalen Hypertonie aufgeteilt nach Lungenlappen

MLD [HU] d	er Gesu	Inden				FWHM [HU]	der Ges	sunden			
	ROL	ML	RUL	LOL	LUL		ROL	ML	RUL	LOL	LUL
Min.	-836	-863	-851	-841	-846	Min.	64	53	61	58	60
1. Qu.	-811	-831	-793	-816	-793	1. Qu.	77	68	77	73	78
Median	-787	-810	-762	-787	-761	Median	86	79	90	82	87
Mittelwert	-779	-803	-758	-785	-755	Mittelwert	87	81	91	84	89
3. Qu.	-758	-784	-735	-762	-729	3. Qu.	96	89	103	92	96
Max.	-662	-690	-609	-683	-623	Max.	133	133	174	128	132
SD	40,1	36,1	48,6	37,6	48,9	SD	14,6	16,6	18,3	13,9	16,6
0,025 KG	-788	-812	-769	-793	-766	0,025 KG	83	77	87	81	85
0,975 KG	-769	-795	-747	-776	-744	0,975 KG	90	85	95	87	93
Anzahl	73	73	73	73	73	Anzahl	73	73	73	73	73
HAV [%] de	Gesun	den				LAV [%] der	Gesund	den			
	ROL	ML	RUL	LOL	LUL		ROL	ML	RUL	LOL	LUL
Min.	0,087	0,075	0,081	0,087	0,089	Min.	0,005	0,036	0,0001	0,015	0,002
1. Qu.	0,108	0,100	0,129	0,111	0,136	1. Qu.	0,154	0,325	0,112	0,200	0,097
Median	0,135	0,124	0,180	0,138	0,175	Median	0,350	0,537	0,244	0,380	0,234
Mittelwert	0,153	0,129	0,195	0,150	0,203	Mittelwert	0,338	0,490	0,292	0,378	0,285
3. Qu.	0,167	0,140	0,207	0,166	0,216	3. Qu.	0,531	0,677	0,481	0,576	0,468
Max.	0,432	0,297	0,651	0,349	0,596	Max.	0,681	0,791	0,775	0,715	0,754
SD	0,067	0,041	0,104	0,054	0,102	SD	0,210	0,214	0,208	0,213	0,209
0,025 KG	0,137	0,120	0,171	0,138	0,179	0,025 KG	0,289	0,440	0,244	0,328	0,236
0,975 KG	0,169	0,139	0,219	0,163	0,227	0,975 KG	0,387	0,540	0,340	0,428	0,334
Anzahl	73	73	73	73	73	Anzahl	73	73	73	73	73

Tabelle 17: Parameter-Werte in der Gruppe der Lungengesunden aufgeteilt nach Lungenlappen

Pat. Anzahl 72 FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min. -833 73 0,100 0,004 1.Qu. -794 997 0,136 0,187 Median -764 112 0,174 0,213 MW -757 119 0,213 0,413 3.Qu. -741 1313 0,239 0,413 Max. -586 276 0,661 0,683 SD 53,5 36,2 0,123 0,192 0,025 KG -745 127 0,242 0,355 CTEPH Pat. Anzahl 98 0,021 Min. -834 70 0,090 0,021 1.Qu. -796 1000 0,135 0,151 Median -761 118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,3135 J.Qu. -762 286 0,570 0,679 Max -622	ALE				
MLD [HU] FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min. -833 73 0,100 0,004 1. Qu. -794 997 0,136 0,187 Median -764 1112 0,174 0,276 MW -757 119 0,213 0,310 3. Qu. -741 131 0,239 0,473 Max. -586 276 0,661 0,683 SD 53,5 36,2 0,123 0,192 0,025 KG -770 110 0,184 0,265 O,975 KG -745 127 0,242 0,355 CTEPH Pat. Anzahl 98 0,021 Min. -834 70 0,090 0,021 1. Qu. -796 100 0,135 0,151 Median -761 118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,310 3. Qu. -778 137	Pat. Anzahl	72			
Min. 833 73 0,100 0,004 1. Qu. -794 97 0,136 0,187 Median -764 112 0,174 0,276 MW -757 119 0,213 0,310 3. Qu. -741 131 0,239 0,473 Max. -586 276 0,661 0,683 SD 53,5 36,2 0,123 0,192 0,025 KG -770 110 0,184 0,265 0,975 KG -745 127 0,242 0,355 CTEPH Pat. Anzahl 98		MLD [HU]	FWHM [HU]	HAV [%]	LAV [%]
1. Qu. -794 97 0,136 0,187 Median -764 112 0,174 0,276 MW -757 119 0,213 0,310 3. Qu. -741 131 0,239 0,473 Max. -586 276 0,661 0,683 SD 53,5 36,2 0,123 0,192 0,025 KG -770 110 0,184 0,265 0,975 KG -745 127 0,242 0,355 CTEPH Pat. Anzahl 98 Min. -834 70 0,090 0,021 1. Qu. -796 100 0,135 0,151 Median -761 118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,310 3. Qu. -767 117 0,189 0,272 0,025 KG -767 117 0,189 0,272 0,975 KG -749	Min.	-833	73	0,100	0,004
Median -764 112 0,174 0,276 MW -757 119 0,213 0,310 3. Qu. -741 131 0,239 0,473 Max. -586 276 0,661 0,683 SD 53,5 36,2 0,123 0,192 0,025 KG -770 110 0,184 0,265 0,975 KG -745 127 0,242 0,355 CTEPH Pat. Anzahl 98 Min. -834 70 0,090 0,021 1. Qu. -796 100 0,135 0,151 Median -761 118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,310 3. Qu. -767 117 0,189 0,272 0,975 KG -767 117 0,189 0,272 0,975 KG -749 <	1. Qu.	-794	97	0,136	0,187
MW -757 119 0,213 0,310 3. Qu. -741 131 0,239 0,473 Max. -586 276 0,661 0,683 SD 53,5 36,2 0,123 0,192 0,025 KG -770 110 0,184 0,265 0,975 KG -745 127 0,242 0,355 CTEPH 0,0473 0,014 Pat. Anzahl 98 Min. -834 70 0,090 0,021 1. Qu. -796 100 0,135 0,151 Median -761 118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,310 3. Qu. -778 137 0,247 0,459 Max. -662 286 0,570 0,679 SD 46,7 37,0 0,100 0,190 0,025 KG -767 117 0,189 <td>Median</td> <td>-764</td> <td>112</td> <td>0,174</td> <td>0,276</td>	Median	-764	112	0,174	0,276
3. Qu. -741 131 0,239 0,473 Max. -586 276 0,661 0,683 SD 53,5 36,2 0,123 0,192 0,025 KG -770 110 0,184 0,265 0,975 KG -745 127 0,242 0,355 CTEPH Pat. Anzahl 98	MW	-757	119	0,213	0,310
Max. 586 276 0,661 0,683 SD 53,5 36,2 0,123 0,192 0,025 KG -770 110 0,184 0,265 0,975 KG -745 127 0,242 0,355 CTEPH Pat. Anzahi 98 HAV [%] LAV [%] Min. -834 70 0,090 0,021 1. Qu. -796 100 0,135 0,151 Median -761 118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,310 3. Qu. -728 137 0,247 0,459 Max. -662 286 0,570 0,679 SD 46,7 37,0 0,100 0,190 0,025 KG -767 117 0,189 0,272 0,975 KG -749 132 0,229 0,348 Min. -846 65 0,088 0,009 1. Qu. -807 <td< td=""><td>3. Qu.</td><td>-741</td><td>131</td><td>0,239</td><td>0,473</td></td<>	3. Qu.	-741	131	0,239	0,473
SD 53,5 36,2 0,123 0,192 0,025 KG -770 110 0,184 0,265 0,975 KG -745 127 0,242 0,355 CTEPH Pat. Anzahl 98 response response MLD [HU] FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min. -834 70 0,090 0,021 1. Qu. -796 100 0,135 0,151 Median -761 118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,310 3. Qu. -728 137 0,247 0,459 Max. -622 286 0,570 0,679 SD 46,7 37,0 0,100 0,190 0,025 KG -767 117 0,189 0,272 0,975 KG -749 132 0,229 0,348 Min. -846 65 0,088 0,009 1. Qu. -807 82 <td>Max.</td> <td>-586</td> <td>276</td> <td>0,661</td> <td>0,683</td>	Max.	-586	276	0,661	0,683
0,025 KG -770 110 0,184 0,265 0,975 KG -745 127 0,242 0,355 CTEPH Pat. Anzahl 98	SD	53,5	36,2	0,123	0,192
0,975 KG -745 127 0,242 0,355 CTEPH Pat. Anzahl 98 Image: Comparison of the compariso	0,025 KG	-770	110	0,184	0,265
CTEPH Pat. Anzahl 98 Image: constraint of the system of t	0,975 KG	-745	127	0,242	0,355
Pat. Anzahl 98 Image: MLD [HU] FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min. -834 70 0,090 0,021 1. Qu. -796 100 0,135 0,151 Median -761 1118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,310 3. Qu. -728 137 0,247 0,459 Max. -622 286 0,570 0,679 SD 46,7 37,0 0,100 0,190 0,025 KG -767 117 0,189 0,272 0,975 KG -749 132 0,229 0,348 Min. -846 65 0,088 0,009 1. Qu. -887 MS 0,169 0,343 Min. -846 65 0,088 0,009 1. Qu. -887 93 0,154 0,342 MW -773 94 0,169 0,343 3. Qu.	<u>CTEPH</u>				
MLD [HU] FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min. -834 70 0,090 0,021 1. Qu. -796 100 0,135 0,151 Median -761 1118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,310 3. Qu. -728 137 0,247 0,459 Max. -622 286 0,570 0,679 SD 46,7 37,0 0,100 0,190 0,025 KG -767 1117 0,189 0,272 0,975 KG -749 132 0,229 0,348 Min. -846 655 0,088 0,009 Min. -846 655 0,088 0,009 Min. -846 655 0,088 0,009 Median -778 93 0,154 0,343 MW -773 94 0,169 0,343 Max. <th-651< th=""> 1158 0,477<</th-651<>	Pat. Anzahl	98			
Min. -834 70 0,090 0,021 1. Qu. -796 100 0,135 0,151 Median -761 118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,310 3. Qu. -728 137 0,247 0,459 Max. -622 286 0,570 0,679 SD 46,7 37,0 0,100 0,190 0,025 KG -767 117 0,189 0,272 0,975 KG -749 132 0,229 0,348 MLD [HU] FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min. -846 65 0,088 0,009 1. Qu. -807 82 0,123 0,160 Median -778 93 0,154 0,342 MW -773 94 0,169 0,343 3. Qu. -754 102 0,180 0,531 Max. -651 158 0,477<		MLD [HU]	FWHM [HU]	HAV [%]	LAV [%]
1. Qu. -796 100 0,135 0,151 Median -761 118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,310 3. Qu. -728 137 0,247 0,459 Max. -622 286 0,570 0,679 SD 46,7 37,0 0,100 0,190 0,025 KG -767 117 0,189 0,272 0,975 KG -749 132 0,229 0,348 MLD [HU] FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min. -846 65 0,088 0,009 1. Qu. -807 822 0,123 0,160 Median -773 94 0,169 0,343 3. Qu. -754 102 0,180 0,531 Max. -651 158 0,477 0,732 SD 40,5 18,5 0,727 0,200 0,025 KG -783 90 0,152 0,296 0,975 KG -764 99 0,186	Min.	-834	70	0,090	0,021
Median -761 118 0,177 0,296 MW -758 124 0,209 0,310 3. Qu. -728 137 0,247 0,459 Max. -622 286 0,570 0,679 SD 46,7 37,0 0,100 0,190 0,025 KG -767 117 0,189 0,272 0,975 KG -749 132 0,229 0,348 MLD [HU] FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min. -846 65 0,088 0,009 1. Qu. -807 82 0,154 0,342 MW -773 94 0,169 0,343 3. Qu. -754 102 0,180 0,531 Max. -651 158 0,477 0,732 SD 40,5 18,5 0,727 0,200 0,025 KG -783 90 0,152 0,296 0,975 KG -764 99 0,1	1. Qu.	-796	100	0,135	0,151
MW-7581240,2090,3103. Qu7281370,2470,459Max6222860,5700,679SD46,737,00,1000,1900,025 KG-7671170,1890,2720,975 KG-7491320,2290,348 Gesunde FWHM [HU]HAV [%]LAV [%]MLD [HU]FWHM [HU]HAV [%]LAV [%]Min846650,0880,0091. Qu807820,1230,160Median-773940,1690,3433. Qu7541020,1800,531Max6511580,4770,732SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783900,1520,2960,975 KG-764990,1860,390	Median	-761	118	0,177	0,296
3. Qu. -728 137 0,247 0,459 Max. -622 286 0,570 0,679 SD 46,7 37,0 0,100 0,190 0,025 KG -767 117 0,189 0,272 0,975 KG -749 132 0,229 0,348 MLD [HU] 132 0,229 0,348 MLD [HU] FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min. -846 65 0,088 0,009 1. Qu. -807 82 0,123 0,160 Median -773 94 0,169 0,343 3. Qu. -754 102 0,180 0,531 Max. -651 158 0,477 0,732 SD 40,5 18,5 0,727 0,200 0,025 KG -783 99 0,152 0,296 0,975 KG -764 99 0,186 0,390	MW	-758	124	0,209	0,310
Max6222860,5700,679SD46,737,00,1000,1900,025 KG-7671170,1890,2720,975 KG-7491320,2290,348GesundeKMLD [HU]HAV [%]LAV [%]Min8466550,0880,0091. Qu807820,1230,160Median-778930,1540,342MW-773940,1690,3433. Qu7541020,1800,531Max6511580,4770,732SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783900,1520,2960,975 KG-764990,1860,390	3. Qu.	-728	137	0,247	0,459
SD46,737,00,1000,1900,025 KG-7671170,1890,2720,975 KG-7491320,2290,348GesundePat. Anzahl7311MLD [HU]FWHM [HU]HAV [%]LAV [%]Min846650,0880,0091. Qu807820,1230,160Median-778930,1540,342MW-773940,1690,3433. Qu75411020,1800,531Max6511580,4770,732SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783990,1520,2960,975 KG-764990,1860,390	Max.	-622	286	0,570	0,679
0,025 KG -767 117 0,189 0,272 0,975 KG -749 132 0,229 0,348 Gesunde 73 LAV [%] Pat. Anzahl 73 LAV [%] MLD [HU] FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min846 65 0,088 0,009 1. Qu807 82 0,123 0,160 Median -778 93 0,154 0,342 MW -773 94 0,169 0,343 3. Qu754 102 0,180 0,531 Max651 158 0,477 0,732 SD 40,5 18,5 0,727 0,200 0,025 KG -783 90 0,152 0,296 0,975 KG -764 99 0,186 0,390	SD	46,7	37,0	0,100	0,190
0,975 KG -749 132 0,229 0,348 Gesunde 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10	0,025 KG	-767	117	0,189	0,272
Gesunde Pat. Anzahl Image: MLD [HU] FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min. -846 65 0,088 0,009 1. Qu. -807 82 0,123 0,160 Median -778 93 0,154 0,342 MW -773 94 0,169 0,343 3. Qu. -754 102 0,180 0,531 Max. -651 158 0,477 0,732 SD 40,5 18,5 0,727 0,200 0,025 KG -783 99 0,186 0,390	0,975 KG	-749	132	0,229	0,348
Gesunde Pat. AnzahlImage: MLD [HU]FWHM [HU]HAV [%]LAV [%]Min846650,0880,0091. Qu807820,1230,160Median-778930,1540,342MW-773940,1690,3433. Qu7541020,1800,531Max6511580,4770,732SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783990,1860,390					
Pat. Anzahl 73 Image: MLD [HU] FWHM [HU] HAV [%] LAV [%] Min. -846 65 0,088 0,009 1. Qu. -847 882 0,123 0,160 Median -778 933 0,154 0,342 MW -773 94 0,169 0,343 3. Qu. -754 102 0,180 0,531 Max. -651 1158 0,477 0,732 SD 40,5 18,5 0,727 0,200 0,025 KG -764 99 0,186 0,390	<u>Gesunde</u>				
MLD [HU]FWHM [HU]HAV [%]LAV [%]Min846650,0880,0091. Qu807820,1230,160Median-778930,1540,342MW-773940,1690,3433. Qu7541020,1800,531Max6511580,4770,732SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783990,1860,390	Pat. Anzahl	73			
Min846650,0880,0091. Qu807820,1230,160Median-778930,1540,342MW-773940,1690,3433. Qu7541020,1800,531Max6511580,4770,732SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783900,1520,2960,975 KG-764990,1860,390		MLD [HU]	FWHM [HU]	HAV [%]	LAV [%]
1. Qu807820,1230,160Median-778930,1540,342MW-773940,1690,3433. Qu7541020,1800,531Max6511580,4770,732SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783900,1520,2960,975 KG-764990,1860,390	Min.	-846	65	0,088	0,009
Median-778930,1540,342MW-773940,1690,3433. Qu7541020,1800,531Max6511580,4770,732SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783900,1520,2960,975 KG-764990,1860,390	1. Qu.	-807	82	0,123	0,160
MW-773940,1690,3433. Qu7541020,1800,531Max6511580,4770,732SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783900,1520,2960,975 KG-764990,1860,390	Median	-778	93	0,154	0,342
3. Qu7541020,1800,531Max6511580,4770,732SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783900,1520,2960,975 KG-764990,1860,390	MW	-773	94	0,169	0,343
Max6511580,4770,732SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783900,1520,2960,975 KG-764990,1860,390	3. Qu.	-754	102	0,180	0,531
SD40,518,50,7270,2000,025 KG-783900,1520,2960,975 KG-764990,1860,390	Max.	-651	158	0,477	0,732
0,025 KG -783 90 0,152 0,296 0,975 KG -764 99 0,186 0,390	SD	40,5	18,5	0,727	0,200
0,975 KG -764 99 0,186 0,390	0,025 KG	-783	90	0,152	0,296
			00	0.400	0 200

Tabelle 18: Statistische Kenngrößen der erhobenen Parameter in den Patientengruppen

Abkürzungsverzeichnis

2 D Siehe 2-dimensional

3 D Siehe 3-dimensional

Α

3

2

ALE Siehe Akute Lungenarterienembolie ANOVA Siehe engl.: analysis of variance

С

COPD Siehe Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; engl.: chronic obstructive pulmonary disease

CT Siehe Computertomographie

CTA Siehe Computertomographische Angiographie

CTEPH Siehe Chronische Thromboembolische Pulmonale Hypertonie

D

DICOM Siehe Digital Imaging and Communication in Medicine

Е

EKG Siehe Elektrokardiographie

F

FWHM Siehe Halbwertsbreite

Η

HAV Siehe High Attenuation Volume HE Siehe Hounsfield Einheiten

I

IPAH Siehe Idiopathischen Pulmonalartierellen Hypertonie

Κ

KG Siehe Konfidenzgrenze

KM Siehe Kontrastmittel

kV Siehe Kilovolt

L

LAV Siehe Low Attenuation Volume

LOL Siehe Linker Oberlappen

LUL Siehe Linker Unterlappen

LV Siehe Linker Ventrikel

Μ

MANOVA Siehe engl.: multivariate analysis of variance

mAs Siehe Milliamperesekunden

Max. Siehe Maximum

Min. Siehe Minimum

ML Siehe Mittellappen

MLD Siehe Mittlere Lungendichte

MPS Siehe Mosaikperfusions-Score

MW Siehe Mittelwert

Ρ

PACS Siehe Picture Archiving and Communication Systems

PEA Siehe Pulmonale Endarteriektomie

PH Siehe Pulmonalarterielle Hypertonie, Pulmonale Hypertonie

Q

Qu. Siehe Quartil

R

ROL Siehe Rechter Oberlappen

 $r_{\rm s}\,$ Siehe Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

RUL Siehe Rechter Unterlappen

RV Siehe Rechter Ventrikel

S

SD Siehe Standardabweichung; engl.: standard deviation SPECT Siehe ngle Photon Emissions Computertomographie

т

TIFF Siehe Tagged Image File Format

TTE Siehe Transthorakaleechographie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: W, 74 J – bekannte CTEPH: Strickleiterthromben (\blacktriangleleft), strangförmige,
retrahierte Thromben
Abbildung 2: W, 74 J – bekannte CTEPH: Halbmondförmige
Kontrastmittelaussparungen, randständig im Gefäßlumen (↑) mit benachbarten
chronisch erweiterten Bronchialarterien (◀) als Kennzeichen alter Embolien bei der
<i>CTEPH</i> 11
Abbildung 3: Klassisches Mosaik, gefertigt aus unterschiedlich hellen und dunklen
Steinen
Abbildung 4: M, 58 J – bekannte CTEPH: Gegenüberstellung der unterschiedlichen
Verschattungsmuster. Rechte Lunge mit Mosaikperfusion, links Verdichtungen mit
sakiformen Bronchiektasen (Lingula). Nebenbefundlich wandadhärenter Thrombus in
der linken Pulmonalarterie (◀)16
Abbildung 5: Dreidimensionale Bronchialbaumdarstellung
Abbildung 6: Axiales CT Bild mit Segmentierung in linke und rechte Lungenmaske 20
Abbildung 7: Darstellung der Lungenfissurensegmentierungsmethoden:
Abbildung 8: Darstellung der interaktiven Benutzeroberfläche zur
Lungenlappenanpassung in MeVisPULMO 3D. Dabei werden in der sagittalen (links),
coronaren (mitte) und axialen (rechts) Darstellung die Lungenlappen farblich getrennt
hervorgehoben und können mittels Markern an individuelle Anatomien durch den
Anwender angepasst werden 22
Abbildung 9: W, 72 – Ausgeprägte CTEPH: Mosaikperfusions-Score 3 (MPS),
ausgeprägte Densitätsdifferenzen in allen Lungenlappen; Hyperperfusion (\bigstar),
Hypoperfusion ($igstar{}$), hyperperfusionsbedingt erweiterte Pulmonalarterien (\blacktriangleleft)
(Fensterung: Zentrum -524; Weite 1500) 28
Abbildung 10: W, 71 J – Akute Lungenarterienembolie: Mosaikperfusions-Score 3
(MPS), ausgeprägte Densitätsdifferenzen in allen Lungenlappen; Hyperperfusion (\precsim),
Hypoperfusion mit Gefäßrarefizierung ($igstarrow$), hyperperfusionsbedingt erweiterte
Pulmonalarterien (◄) (Fensterung: Zentrum -524; Weite 1500)
Abbildung 11: W, 79 J – Bekannte CTEPH: Mosaikperfusions-Score 2 (MPS), deutliche
Densitätsunterschiede, mit Betonung in der linken Lunge; Hyperperfusion (\precsim),
Hypoperfusion mit Gefäßrarefizierung ($igstar{}$), hyperperfusionsbedingt erweiterte
Pulmonalarterien (◄) (Fensterung: Zentrum -524; Weite 1500)
Abbildung 12: M, 66J – Akute Lungenarterienembolie: Mosaikperfusions-Score 2
(MPS), deutliche Densitätsunterschiede, vornehmlich in der rechten Lungen.

Hyperperfusion (\bigstar), Hypoperfusion mit Gefäßrarefizierung (\bigstar), hyperperfusions bedingt erweiterte Pulmonalarterien (\triangleleft), Zentraler Thrombus in der Abbildung 13: M, 77 J – Bekannte CTEPH: Mosaikperfusions-Score 1 (MPS), leichte Densitätsdifferenzen beidseits basal betont. Hyperperfusion (\Rightarrow), Hypoperfusion mit Gefäßrarefizierung (\bigstar), hyperperfusionsbedingt erweiterte Pulmonalarterien (\blacktriangleleft), Abbildung 14: M, 48 J - Akute Lungenarterienembolie: Mosaikperfusions-Score 1 (MPS), leichte Densitätsdifferenzen mit Betonung im rechts ventralen Lungenanteil. Hyperperfusion (\Rightarrow), Hypoperfusion mit Gefäßrarefizierung (\bigstar), hyperperfusionsbedingt erweiterte Pulmonalarterien (<). "Reitender" Thrombus, zentral im Truncus Pulmonalis gelegen (Fensterung: Zentrum -524; Weite 1500) 33 Abbildung 15: W, 71 J – Lungengesunde: Mosaikperfusions-Score 0 (MPS), Abbildung 16: M, 60 J - Akute Lungenarterienembolie mit "reitendem" Thrombus im Abbildung 17: M, 69 J – Akute Lungenarterienembolie mit subsegmentalem Thrombus. Das Gefäß ist im Vergleich zu vergleichbaren peripheren Gefäßen vergrößert. 36 Abbildung 19: W, 74 J – Deutliche Kardiomegalie mit Septumdeviation bei Abbildung 20: Rechtsherzhypertrophie und retrosternale, rechtsventrikuläre Messung

Darstellungsverzeichnis

Graphik 1: Graphische Darstellung der Halbwertsbreite (FWHM)
Graphik 2: Graphische Verteilung des Mosaikperfusions-Scores im ALE Kollektiv 47
Graphik 3: Graphische Verteilung des Mosaikperfusions-Scores im CTEPH Kollektiv 48
Graphik 4: Box Plot-Darstellung der Korrelationsuntersuchungen zwischen den
Parametern (Ordinate) und dem visuellen Mosaikperfusions-Score (Abszisse) des ALE
Kollektives. Rot markiert der jeweilige Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (rs).
Graphik 5: Box Plot-Darstellung der Korrelationsuntersuchungen zwischen den
Graphik 5: Box Plot-Darstellung der Korrelationsuntersuchungen zwischen den Parametern (Ordinate) und dem visuellen Mosaikperfusions-Score (Abszisse) des
Graphik 5: Box Plot-Darstellung der Korrelationsuntersuchungen zwischen den Parametern (Ordinate) und dem visuellen Mosaikperfusions-Score (Abszisse) des CTEPH Kollektives. Rot markiert der jeweilige Spearman'sche
Graphik 5: Box Plot-Darstellung der Korrelationsuntersuchungen zwischen den Parametern (Ordinate) und dem visuellen Mosaikperfusions-Score (Abszisse) des CTEPH Kollektives. Rot markiert der jeweilige Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (rs)
Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gewertete Lungenlappen aufgeschlüsselt nach Patientenkollektiv
Tabelle 2: Verteilung des Mosaikperfusions-Scores im ALE Kollektiv
Tabelle 3: Verteilung des Mosaikperfusions-Scores (MPS) in der Patientengruppe der
akuten Lungenarterienembolie (ALE) 47
Tabelle 4: Verteilung des Mosaikperfusions-Scores im CTEPH Kollektiv
Tabelle 5: Verteilung des Mosaikperfusions-Scores (MPS) in der Patientengruppe der
Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie (CTEPH)
Tabelle 6: Verteilung der pulmonalarteriellen Verschlussarten im ALE Kollektiv
Tabelle 7: Deskriptive Verteilung der pulmonalarteriellen Verschlussarten getrennt nach
Lungenlappen im ALE Kollektiv
Tabelle 8: p-Werte der multivariaten ANOVA zwischen den Patientenkollektiven 52
Tabelle 9: p-Werte der multivariaten ANOVAs zum paarweisen Vergleichen der
Patientenkollektive
Tabelle 10: Gegenüberstellung der Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten (rs)
in dem ALE und CTEPH Kollektiv 54
Tabelle 11: p-Werte der Unabhängigkeitstestung für die Rangkorrelation nach
Spearman in dem ALE und CTEPH Kollektiv
Tabelle 12: Gegenüberstellung der p-Werte aus den paarweisen Vergleichen zwischen
den Mosaikscores in den Parametern der Patientenkollektive ALE und CTEPH 58
Tabelle 13: p-Werte des Welch-Tests zwischen den Patientenkollektiven ALE und
CTEPH getrennt nach dem Mosaik-Score 59
Tabelle 14: Gegenüberstellung der Parameter in den Mosaikperfusions-Scores im ALE
und CTEPH Kollektiv
Tabelle 15: Parameter-Werte in der Gruppe der akuten Lungenarterienembolie
aufgeteilt nach Lungenlappen
Tabelle 16: Parameter-Werte in der Gruppe der Chronisch Thromboembolischen
Pulmonalen Hypertonie aufgeteilt nach Lungenlappen
Tabelle 17: Parameter-Werte in der Gruppe der Lungengesunden aufgeteilt nach
Lungenlappen
Tabelle 18: Statistische Kenngrößen der erhobenen Parameter in den
Patientengruppen

Literatur

- Benninghoff A., Drenckhahn D. "Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen, 17. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München [u.a.] (2008)
- Herold G. "Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis". *Herold, Köln* (2013)
- Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. et al. "Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After a First Episode of Pulmonary Embolism" *Chest* 130(1): S.172–175 (2006)
- Pengo V., Lensing A.W.A., Prins M.H. et al. "Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism" *The New England journal of medicine* 350(22): S.2257–2264 (2004)
- 5. Stein P.D., Henry J.W. "Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy" *Chest* 108(4): S.978–981 (1995)
- 6. Leuppi J.D., Howarth N., Janssens J.-P., Tamm M. "Lungenembolien bei älteren Menschen" *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 36(2): S.143–148 (2003)
- Moser K.M., Auger W.R., Fedullo P.F. "Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension" *Circulation* 81(6): S.1735–1743 (1990)
- Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. "Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)" *European Heart Journal* 30(20): S.2493– 2537 (2009)
- Iversen S., Hake U., Oelert H. "Die chronische Lungenembolie Klinik, Diagnostik und Möglichkeiten der operativen Therapie" *Deutsches Ärzteblatt* 88(49): S.4367– 4378 (1991)
- 10. Lang I. "Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension (CTEPH)" *DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift* 133: S.206–208 (2008)
- Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. et al. "Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension" *Journal of the American College of Cardiology* 54(1): S.43–54 (2009)

- Olschewski H., Hoeper M.M., Borst M.M. et al. "Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie" *Clinical Research in Cardiology* 96(5): S.301–330 (2007)
- Fedullo P., Kerr K.M., Kim N.H., Auger W.R. "Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension" *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183(12): S.1605–1613 (2011)
- Iversen S., Felderhoff T. "Chirurgie der chronischen pulmonalen Druckerhöhung" Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen 30(4): S.274–280 (2005)
- 15. Moser K.M., Auger W.R., Fedullo P.F., Jamieson S.W. "Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment" *The European respiratory journal* 5(3): S.334–342 (1992)
- 16. Wilkens H., Lang I., Behr J. et al. "Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie" *DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift* 135: S.125–130 (2010)
- Pepke-Zaba J. "Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art" *European Respiratory Review* 19(115): S.55–58 (2010)
- McGoon M. "Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines" *Chest* 126: S.14–34 (2004)
- Pitton M.B., Kemmerich G., Herber S., Schweden F., Mayer E., Thelen M. "Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie: Diagnostische Wertigkeit von Mehrschicht-CT und selektiver Pulmonalis-DSA (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic impact of Multislice-CT and selective Pulmonary-DSA)" *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 174(4): S.474–479 (2002)
- Remy-Jardin M., Pistolesi M., Goodman L.R. et al. "Management of Suspected Acute Pulmonary Embolism in the Era of CT Angiography: A Statement from the Fleischner Society 1" *Radiology* 245(2): S.315–329 (2007)
- Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. "Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension" *Journal of the American College of Cardiology* 62(25): S.42– 50 (2013)
- Bergin C.J., Sirlin C.B., Hauschildt J.P. et al. "Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation" *Radiology* 204(3): S.695–702 (1997)

- Coulden R. "State-of-the-Art Imaging Techniques in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension" *Proceedings of the American Thoracic Society* 3(7): S.577– 583 (2006)
- Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. "Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension" *Journal of the American College of Cardiology* 43(12): S.40–47 (2004)
- 25. Bergin C.J., Hauschildt J.P., Brown M.A., Channick R.N., Fedullo P.F. "Identifying the cause of unilateral hypoperfusion in patients suspected to have chronic pulmonary thromboembolism: diagnostic accuracy of helical CT and conventional angiography" *Radiology* 213(3): S.743–749 (1999)
- Remy-Jardin M., Remy J., Deschildre F. et al. "Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy" *Radiology* 200(3): S.699–706 (1996)
- 27. Castaner E., Gallardo X., Ballesteros E. et al. "CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism" *Radiographics* 29(1): S.31–50 (2009)
- Sherrick A.D., Swensen S.J., Hartman T.E. "Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes" *AJR. American journal of roentgenology* 169(1): S.79–82 (1997)
- 29. Schwickert H.C., Kauczor H.U., Piepenburg R. et al. "CT im Vergleich mit SPECT bei chronisch rezidivierender Lungenembolie: Hyperdensien als Zeichen pulmonalarterieller Hyperperfusion? (CT compared with SPECT in chronic recurrent pulmonary embolism: hyperdensities as signs of pulmonary artery hyperperfusion?)" *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 162(3): S.199–203 (1995)
- Schwickert H.C., Schweden F., Schild H.H. et al. "Pulmonary arteries and lung parenchyma in chronic pulmonary embolism: preoperative and postoperative CT findings" *Radiology* 191(2): S.351–357 (1994)
- 31. Primack S.L., Müller N.L., Mayo J.R., Remy-Jardin M., Remy J. "Pulmonary parenchymal abnormalities of vascular origin: high-resolution CT findings" *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 14(4): S.739–746 (1994)
- Wijesuriya S., Chandratreya L., Medford A.R. "Chronic pulmonary emboli and radiologic mimics on CT pulmonary angiography: a diagnostic challenge" *Chest* 143(5): S.1460–1471 (2013)

- Kuhnigk J.-M., Dicken V., Zidowitz S. et al. "New Tools for Computer Assistance in Thoracic CT - Part 1: Functional Analysis of Lungs, Lung Lobes, and Bronchopulmonary Segments" *Radiographics* 25(2): S.525–536 (2005)
- Heinrich M., Uder M., Tscholl D., Grgic A., Kramann B., Schäfers H.-J. "CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of hemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy" *Chest* 127(5): S.1606–1613 (2005)
- 35. Suga K., Yasuhiko K., Iwanaga H., Tokuda O., Matsunaga N. "Functional Mechanism of Lung Mosaic CT Attenuation: Assessment with Deep-Inspiration Breath-Hold Perfusion SPECT-CT Fusion Imaging and Non-Breath-Hold Technegas SPECT" Acta Radiologica 50(1): S.34–41 (2009)
- 36. Schwickert H., Schweden F., Schild H., Düber C., Iversen S. "Darstellung der chronisch rezidivierenden Lungenembolie mit der Spiral-CT (Detection of chronic recurrent pulmonary emboli using spiral-CT)" *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 158(4): S.308–313 (1993)
- Bergin C.J.R.G.K.M.A.B.E.L.J.A.W.R. "Accuracy of High-Resolution CT Accuracy of high-resolution CT in identifying chronic pulmonary thromboembolic disease" *American Journal of Roentgenology* 166(6): S.1371–1377 (1996)
- Bartalena T., Oboldi D., Guidalotti P.L. et al. "Lung perfusion in patients with pulmonary hypertension: comparison between MDCT pulmonary angiography with minIP reconstructions and 99mTc-MAA perfusion scan" *Investigative radiology* 43(6): S.368–373 (2008)
- Rossi A., Attinà D., Borgonovi A. et al. "Evaluation of mosaic pattern areas in HRCT with Min-IP reconstructions in patients with pulmonary hypertension: Could this evaluation replace lung perfusion scintigraphy?" *European Journal of Radiology* 81(1): S.1–6 (2012)
- 40. Nakazawa T., Watanabe Y., Hori Y. et al. "Lung perfused blood volume images with dual-energy computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation to scintigraphy with single-photon emission computed tomography" *Journal of computer assisted tomography* 35(5): S.590–595 (2011)
- 41. Bergin C.J., Sirlin C., Deutsch R. et al. "Predictors of patient response to pulmonary thromboendarterectomy" *AJR. American journal of roentgenology* 174(2): S.509–515 (2000)
- Ryan K., Fedullo P., Davis G., Vasquez T., Moser K. "Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension" *Chest* 93(6): S.1180–1185 (1988)

- 43. Thieme S.F., Ashoori N., Bamberg F. et al. "Severity assessment of pulmonary embolism using dual energy CT – correlation of a pulmonary perfusion defect score with clinical and morphological parameters of blood oxygenation and right ventricular failure" *European Radiology* 22(2): S.269–278 (2012)
- 44. Hoey E.T.D., Mirsadraee S., Pepke-Zaba J., Jenkins D.P., Gopalan D., Screaton N.J. "Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience" *AJR. American journal of roentgenology* 196(3): S.524–532 (2011)
- 45. Thieme S.F., Johnson T.R.C., Lee C. et al. "Dual-Energy CT for the Assessment of Contrast Material Distribution in the Pulmonary Parenchyma" *American Journal of Roentgenology* 193(1): S.144–149 (2009)
- 46. Kuhnigk J.-M. "Quantitative Analysis of Lung Morphology and Function in Computed Tomographic Images", Dissertation, Universität Bremen (2008)
- 47. Ridge C.A., Bankier A.A., Eisenberg R.L. "Mosaic Attenuation" *American Journal of Roentgenology* 197(6): S.970–977 (2011)
- Stern E.J., Müller N.L., Swensen S.J., Hartman T.E. "CT mosaic pattern of lung attenuation: etiologies and terminology" *Journal of thoracic imaging* 10(4): S.294– 297 (1995)
- Stern E.J., Swensen S.J., Hartman T.E., Frank M.S. "CT mosaic pattern of lung attenuation: distinguishing different causes" *AJR. American journal of roentgenology* 165(4): S.813–816 (1995)
- 50. Lang I.M., Klepetko W. "Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review" *Current Opinion in Cardiology* 23(6): S.555–559 (2008)
- 51. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. "Chronic thromboembolic pulmonary hypertension" *The New England journal of medicine* 345(20): S.1465–1472 (2001)
- 52. Lang I.M. "Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all" *The New England journal of medicine* 350(22): S.2236–2238 (2004)
- 53. Egermayer P., Peacock A.J. "Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis" *The European respiratory journal* 15(3): S.440–448 (2000)
- 54. Fedullo P.F., Rubin L.J., Kerr K.M., Auger W.R., Channick R.N. "The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link" *The European respiratory journal* 15(3): S.435–437 (2000)

- Moser K., Bloor C. "Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension" *Chest* 103(3): S.685–692 (1993)
- 56. Azarian R., Wartski M., Collignon M.A. et al. "Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism" *Journal of Nuclear Medicine* 38(6): S.980–983 (1997)
- 57. Bonderman D., Turecek P.L., Jakowitsch J. et al. "High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension" *Thrombosis and Haemostasis* 90(3): S.372–376 (2003)
- 58. Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. et al. "Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism" *Chest* 119(3): S.818–823 (2001)
- 59. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. "Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data" *Chest* 81(2): S.151–158 (1982)
- Widimsky J. "Acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is there a relationship?" *The European respiratory journal* 4(2): S.137–140 (1991)
- Worsley D.F., Palevsky H.I., Alavi A. "Ventilation-perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension" *Journal of Nuclear Medicine* 35(5): S.793– 796 (1994)
- Stein P.D., Chenevert T.L., Fowler S.E. et al. "Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III)" *Annals of internal medicine* 152(7): S.434-43, W142-3 (2010)
- Auger W.R., Fedullo P.F., Moser K.M., Buchbinder M., Peterson K.L. "Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography" *Radiology* 182(2): S.393–398 (1992)
- 64. Grosse C., Grosse A. "CT Findings in Diseases Associated with Pulmonary Hypertension: A Current Review" *Radiographics* 30(7): S.1753–1777 (2010)
- Diederich S. "Hochauflösende computertomographie der lunge: milchglas und seine differenzialdiagnosen (High resolution computed tomography of the lungs: ground glass opacity and its differential diagnosis)" *Der Radiologe* 50(12): S.1141–1152 (2010)
- 66. King M.A., Bergin C.J., Yeung D.W. et al. "Chronic pulmonary thromboembolism: detection of regional hypoperfusion with CT" *Radiology* 191(2): S.359–363 (1994)
- 67. Worthy S.A., Müller N.L., Hartman T.E., Swensen S.J., Padley S.P., Hansell D.M. "Mosaic attenuation pattern on thin-section CT scans of the lung: differentiation

among infiltrative lung, airway, and vascular diseases as a cause" Radiology 205(2): S.465–470 (1997)

- 68. Martin K.W., Sagel S.S., Siegel B.A. "Mosaic oligemia simulating pulmonary infiltrates on CT" *AJR. American journal of roentgenology* 147(4): S.670–673 (1986)
- 69. Mathias Prokop, Michael Galanski, Cornelia Schaefer-Prokop, Aart J. van der Molen "Ganzkörper-Computertomographie, Spiral- und Multislice-CT", 2. Aufl. *Thieme, Stuttgart* (2007)
- 70. Selle D., Preim B., Schenk A., Peitgen H.-O. "Analysis of vasculature for liver surgical planning" *IEEE transactions on medical imaging* 21(11): S.1344–1357 (2002)
- 71. Selle D., Peitgen H.-O. "Analysis of the morphology and structure of vessel systems using skeletonization" *Proc. SPIE Medical Imaging* 4321: S.271–281 (2001)
- Kuhnigk J.-M., Hahn H., Hindennach M., Dicken V., Krass S., Peitgen H.-O. "Lung lobe segmentation by anatomy-guided 3D watershed transform" *In Proc. SPIE Medical Imaging* 5032: S.1482–1490 (2003)
- 73. Hahn H.K., Peitgen H.-O. "IWT-interactive watershed transform: a hierarchical method for efficient interactive and automated segmentation of multidimensional grayscale images" *In Proc. SPIE Medical Imaging* 5032: S.643–653 (2003)
- Khattree R., Naik D.N. "Andrews plots for multivariate data: some new suggestions and applications" *Journal of Statistical Planning and Inference* 100(2): S.411–425 (2002)
- 75. Novelline R.A., Squire L.F. "Squire's fundamentals of radiology", 5. Aufl. *Harvard University Press, Cambridge, Mass* (1997)
- 76. Webb W.R., Stern E.J., Kanth N., Gamsu G. "Dynamic pulmonary CT: findings in healthy adult men" *Radiology* 186(1): S.117–124 (1993)
- 77. Ghaye B., Ghuysen A., Bruyere P.-J., D'Orio V., Dondelinger R.F. "Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know" *Radiographics* 26(1): S.23–40 (2006)
- Reid J.H., Murchison J.T. "Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism" *Clinical Radiology* 53(9): S.694–698 (1998)
- Schoepf U.J. "Right Ventricular Enlargement on Chest Computed Tomography: A Predictor of Early Death in Acute Pulmonary Embolism" *Circulation* 110(20): S.3276–3280 (2004)
- Bibson N.S., Sohne M., Buller H.R. "Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism" *Current opinion in pulmonary medicine* 11(5): S.380–384 (2005)

- Abrahams-van Doorn P.J., Hartmann I.J.C. "Cardiothoracic CT: one-stop-shop procedure? Impact on the management of acute pulmonary embolism" *Insights into Imaging* 2(6): S.705–715 (2011)
- Prakash R., Matsukubo H. "Usefulness of echocardiographic right ventricular measurements in estimating right ventricular hypertrophy and right ventricular systolic pressure" *The American journal of cardiology* 51(6): S.1036–1040 (1983)
- 83. R Development Core Team "R: A Language and Environment for Statistical Computing. *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria* (2012)
- 84. Holm S. "A simple sequentially rejective multiple test procedure." *Scandinavian Journal of Statistics* 6(2): S.65–70 (1979)
- 85. Victor A., Elsässer A., Hommel G., Blettner M. "Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications" *Deutsches Ärzteblatt international* 107(4): S.50–56 (2010)
- 86. medistat GmbH "Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman", http://medistat.de/statistikberatung-glossarartikel.php?id=Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
- 87. Araoz P.A., Gotway M.B., Trowbridge R.L. et al. "Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism" *Journal of thoracic imaging* 18(4): S.207–216 (2003)
- Marten K., Engelke C. "Computer-aided detection and automated CT volumetry of pulmonary nodules" *European Radiology* 17(4): S.888–901 (2007)
- Uppaluri R., Hoffman E.A., Sonka M., Hartley P.G., Hunninghake G.W., McLennan G. "Computer recognition of regional lung disease patterns" *American journal of respiratory and critical care medicine* 160(2): S.648–654 (1999)
- Marten K., Dicken V., Kneitz C. et al. "Computer-assisted quantification of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: Preliminary technical validation" *European Journal of Radiology* 72(2): S.278–283 (2009)
- 91. Sakai N., Mishima M., Nishimura K., Itoh H.K.K. "An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients." *Chest* 106(5): S.1349-1325 (1994)
- Remy-Jardin M., Remy J., Giraud F., Wattinne L., Gosselin B. "Computed tomography assessment of ground-glass opacity: semiology and significance" *Journal of thoracic imaging* 8(4): S.249–264 (1993)
- 93. Grossman Z.D., Ritter C.A., Tarner R.J. et al. "Successful identification of oligemic lung by transmission computed tomography after experimentally produced acute

pulmonary arterial occlusion in the dog" *Investigative radiology* 16(4): S.275–280 (1981)

- 94. Arnold L.W., Keane J.F., Kan J.S., Fellows K.E., Lock J.E. "Transient unilateral pulmonary edema after successful balloon dilation of peripheral pulmonary artery stenosis" *The American journal of cardiology* 62(4): S.327–330 (1988)
- 95. Genereux G.P. "CT of acute and chronic distal air space (alveolar) disease" *Semi*nars in roentgenology 19(3): S.211–221 (1984)
- Rosenblum L.J., Mauceri R.A., Wellenstein D.E. et al. "Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography" *Radiology* 137(2): S.409–416 (1980)
- 97. Groell R., Peichel K.H., Uggowitzer M.M., Schmid F., Hartwagner K. "Computed tomography densitometry of the lung: a method to assess perfusion defects in acute pulmonary embolism" *European journal of radiology* 32(3): S.192–196 (1999)
- 98. Shah A.A., Davis S.D., Gamsu G., Intriere L. "Parenchymal and pleural findings in patients with and patients without acute pulmonary embolism detected at spiral CT" *Radiology* 211(1): S.147–153 (1999)
- 99. Coche E.E., Müller N.L., Kim K.I., Wiggs B.R., Mayo J.R. "Acute pulmonary embolism: ancillary findings at spiral CT" *Radiology* 207(3): S.753–758 (1998)
- 100. Ley-Zaporozhan J. "Vermehrte Transparenz in der Dünnschicht-CT des Lungenparenchyms" *Der Radiologe* 51(10): S.881–896 (2011)
- 101. Schoepf U.J., Bruening R., Konschitzky H. et al. "Pulmonary embolism: comprehensive diagnosis by using electron-beam CT for detection of emboli and assessment of pulmonary blood flow" *Radiology* 217(3): S.693–700 (2000)
- 102. Wildberger J.E., Niethammer M.U., Klotz E., Schaller S., Wein B.B., Günther R.W. "Multi-slice CT for visualization of pulmonary embolism using perfusion weighted color maps" *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 173(4): S.289–294 (2001)
- 103. Wintersperger B., Stäbler A., Seemann M. et al. "Beurteilung der Rechtsherzbelastung in der Spiral-CT bei Patienten mit akuter Lungenembolie" *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 170(6): S.542–549 (1999)
- 104. Remy-Jardin M., Duhamel A., Deken V., Bouaziz N., Dumont P., Remy J. "Systemic Collateral Supply in Patients with Chronic Thromboembolic and Primary Pulmonary Hypertension: Assessment with Multi-Detector Row Helical CT Angiography" *Radiology* 235(1): S.274–281 (2005)

- 105. Hong Y.J., Kim J.Y., Choe K.O. et al. "Different perfusion pattern between acute and chronic pulmonary thromboembolism: evaluation with two-phase dual-energy perfusion CT" *AJR. American journal of roentgenology* 200(4): S.812–817 (2013)
- 106. Shimizu H., Tanabe N., Terada J. et al. "Dilatation of bronchial arteries correlates with extent of central disease in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension" *Circulation Journal* 72(7): S.1136–1141 (2008)
- 107. Mitzner W., Wagner E.M. "Vascular remodeling in the circulations of the lung" *Journal of applied physiology* 97(5): S.1999–2004 (2004)
- 108. Meinel F., Graef A., Thierfelder K. et al. "Automated Quantification of Pulmonary Perfused Blood Volume by Dual-Energy CTPA in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension" *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 186(2): S.151–156 (2014)
- 109. Hersh C.P. "Interobserver Variability in the Determination of Upper Lobe-Predominant Emphysema" *Chest* 131(2): S.424 (2007)
- 110. Hoffman E.A., McLennan G. "Assessment of the pulmonary structure-function relationship and clinical outcomes measures: quantitative volumetric CT of the lung" *Academic radiology* 4(11): S.758–776 (1997)
- 111.Rienmüller R.K., Behr J., Kalender W.A. et al. "Standardized quantitative high resolution CT in lung diseases" *Journal of computer assisted tomography* 15(5): S.742– 749 (1991)
- 112. Gilman M.J., Laurens R.G., Somogyi J.W., Honig E.G. "CT attenuation values of lung density in sarcoidosis" *Journal of computer assisted tomography* 7(3): S.407– 410 (1983)
- 113. Zagers H., Vrooman H.A., Aarts N.J. et al. "Assessment of the progression of emphysema by quantitative analysis of spirometrically gated computed tomography images" *Investigative Radiology* 31(12): S.761–767 (1996)
- 114. Müller N.L., Staples C.A., Miller R.R., Abboud R.T. ""Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography" *Chest* 94(4): S.782–787 (1988)
- Bornemann L., Kuhnigk J.-M., Dicken V. et al. "New tools for computer assistance in thoracic CT - Part 2: Therapy monitoring of pulmonary metastases" *Radiographics* 25(3): S.841–848 (2005)

Publikationsverzeichnis

Vortrag beim 94. Deutschen Röntgenkongress am 30.06.2013,

Kongresszentrum Hamburg

 "Quantifizierung der Mosaikperfusion bei chronisch thromboembolischer Hypertension im Vergleich zur akuten Lungenembolie und der gesunden Lunge anhand eines objektiven Messwertes in der CT"

A. Wiederhold, D. Litzlbauer, J.-M. Kuhnigk, S. Krass, G. A. Krombach *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 185: S55–S281 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York, ISSN 1433-5972

Veröffentlichung eingereicht bei European Radiology

 "Quantification of pulmonary attenuation in CT scans of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and acute pulmonary embolism by a computer assisted imaging processing"

A. Wiederhold, F. Roller, J.-M. Kuhnigk, S. Krass, G. Eichner, G. A. Krombach

Erklärung zur Dissertation

"Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze quter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden."

Fritzlar, 13.06.2016

hhi fin

Danksagung

Ein herzlicher Dank geht an Frau Professor Dr. Gabriele Krombach für die Unterstützung und die Überlassung des Themas sowie für das stete Interesse an meiner Arbeit und die interessanten Diskussionen, die damit einhergingen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Detlef Litzlbauer sowie der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen für die Einarbeitung und Unterstützung in allen Sachbereichen.

Bedanken möchte ich mich überdies bei den Herren Dr. Jan-Martin Kuhnigk und Dr. Stefan Kraß sowie beim Fraunhofer-Institut für Bildgestützte Medizin MEVIS für die technische Realisierung und Unterstützung sowie persönliche Beratung und Problembehandlung.

Ein weiteres großes Dankeschön geht an Herrn Dr. Gerrit Eichner des Mathematischen Institutes der Justus-Liebig-Universität Gießen für die statistische Unterstützung sowie die interessanten und faszinierenden Einblicke in die Bereiche der medizinischen Statistik.

Zu Letzt gilt mein ganz besonderer Dank meinen beiden Eltern Ilse und Heinrich, die mich maßgeblich nach meinem Studium sowohl moralisch als auch finanziell in der Realisierung meiner Promotion unterstütz haben und dabei nie aufgehört haben an mein Vorhaben zu glauben!