

Fraktale Geometrie zur Charakterisierung der pulmonalen Hypertonie

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

vorgelegt von Asbach, Jan-Christoph
aus Kassel

Gießen 2018

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach,
des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Frau Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach

Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Georg Bachmann

Tag der Disputation: 27.08.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Pulmonale Hypertonie	2
1.1.1	Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.....	3
1.1.2	Epidemiologie	5
1.1.3	Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH).....	5
1.1.4	Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen	6
1.1.5	Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen mit/ohne Hypoxie.....	6
1.1.6	Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)	7
1.1.7	Pulmonale Hypertonie unklarer und/oder multifaktorieller Genese	7
1.1.8	Diagnostik	8
1.1.8.1	Echokardiografie	8
1.1.8.2	Computertomografie Thorax.....	9
1.1.8.3	Sechs Minuten Gehstest	11
1.1.8.4	Rechtsherzkatheter	11
1.2	Fraktale Geometrie	12
1.2.1	Grundkonzept	12
1.2.2	Konstruktion eines Fraktals.....	14
1.2.3	Dimensionsanalyse.....	17
1.3	Radiomics	20
1.4	Ziel der Arbeit.....	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Patientenkollektiv	22
2.2	Auswahl der Patienten	22
2.3	Computertomografie.....	24
2.4	Analyse der Daten	24
2.4.1	Segmentierung.....	25
2.5	Statistische Auswertung.....	29

3	Ergebnisse	30
3.1	Segmentierung der CT-Bilder.....	30
3.2	Ergebnisse der fraktalen Dimensionsanalyse	33
3.3	Korrelation der klinischen Werte mit der Dimension.....	35
3.3.1	Korrelation der Gehstrecke des 6 min Gehtestes mit der fraktalen Dimension der PH-Gruppe	35
3.3.2	Korrelation des mPAP mit der fraktalen Dimension der PH-Gruppe	37
3.3.3	Korrelation des sPAP mit der fraktalen Dimension der PH-Gruppe	40
3.3.4	Korrelation des Durchmessers des Truncus pulmonalis mit der fraktalen Dimension der PH-Gruppe.....	42
3.4	Korrelation der klinischen Messwerte untereinander	45
4	Diskussion.....	49
4.1	Diskussion der Ergebnisse der fraktalen Dimensionsanalyse	49
4.2	Diskussion der Korrelationsanalysen	52
4.3	Limitationen.....	54
4.4	Schlussfolgerungen und Zukunftsvision	55
5	Zusammenfassung.....	58
6	Abstract	59
7	Abkürzungsverzeichnis	60
8	Literaturverzeichnis.....	61
9	Tabellenverzeichnis	69
10	Abbildungsverzeichnis	70
11	Sonstiges.....	73
11.1	Erklärung zur Dissertation.....	73
11.2	Danksagung	74

1 Einleitung

Der pulmonalen Hypertonie (PH) liegen unterschiedlichste Krankheitsbilder zugrunde. Der Goldstandard in der Diagnosesicherung der PH ist der Rechtsherzkatheter [Galié et al. 2016]. Die Prävalenz wird mit mindestens 97 Fälle/1.000.000 Personen angegeben [Badesch et al. 2010; Galié et al. 2016].

Im Rahmen der Diagnostik erfolgt die Erstellung einer hochauflösenden Computertomografie (HR-CT). Da eine weitere Abklärung der Verdachtsdiagnose einer PH mittels HR-CT erschwert sein kann, ist es von Interesse ein objektivierbares Messverfahren zur Unterstützung der befundenden Radiologen zu entwickeln. Deshalb wurde in der hier vorliegenden Dissertation der Frage nachgegangen, ob es unabhängig von der Betrachtung der Schnittbilder des HR-CT's möglich ist mittels fraktaler Dimensionsanalyse zwischen Patienten mit PH und einer Kontrollgruppe zu unterscheiden. Hierfür wurde das Konzept der fraktalen Geometrie, mit dem unregelmäßige, irreguläre oder raue Strukturen beschrieben werden können, zur Bestimmung der Dimension verwendet.

Zusätzlich zur Dimensionsanalyse wurde untersucht, ob zwischen der im ersten Schritt bestimmten fraktalen Dimension der PH-Gruppe und klinischen Messwerten sowie der klinischen Messwerte untereinander Korrelationen bestehen.

Das Thema der Bildanalyse, beispielsweise mittels fraktaler Geometrie, findet derzeit vermehrt Beachtung in der medizinischen Forschung. So kann ein Bild nicht nur als ein Bild, sondern auch als Datensatz gesehen werden. Dieser Datensatz kann zu klinischen Messwerten in Beziehung gesetzt werden und Rückschlüsse auf die Lebenserwartung ermöglichen [Aerts et al. 2014; Gilles et al. 2016]. Im digitalen Zeitalter ist es von Interesse diese Daten zum Beispiel mit Bilderkennungssoftware automatisiert auszuwerten. Hierzu ist zu prüfen anhand welcher Parameter unterschiedliche Krankheitsbilder in den Bilddaten erkannt werden können. Wenn die Bilderkennung verschiedener Krankheitsbilder zusätzlich mit klinischen Messwerten oder einer Genanalyse kombiniert wird, kann eine Diagnose möglicherweise zuverlässiger und verlässliche Aussagen über die Prognose gestellt werden. Dieses Feld der Verknüpfung von radiologischen, klinischen und genetischen Daten wird unter dem Begriff Radiomics zusammengefasst [Aerts et al. 2014].

Für die Analyse der Daten aus dem HR-CT sind grundlegende Kenntnisse der Anatomie und Physiologie der Lunge notwendig. Ausführliche Erklärungen finden sich bei *Klinke*

et al. und *Schünke et al.* Anatomisch umfasst die Lunge einen rechten und einen linken Lungenflügel, wobei der rechte Lungenflügel aus drei und der linke Lungenflügel aus zwei Lappen besteht [Schünke et al. 2009]. Die arterielle Versorgung erfolgt über zwei Gefäßsysteme. Die Vasa privata sind für die Versorgung des lungeneigenen Gewebes zuständig und in den Vasa publica erfolgt die Sauerstoffanreicherung des Blutes, welches in den übrigen Körperkreislauf gelangt. Die Abtrennung der Lunge zu den umgebenden Geweben erfolgt über den Pleuraspalt. Dieser besteht aus zwei Pleurablättern, zwischen denen sich ein geringer Anteil Flüssigkeit findet, sodass die beiden Blätter aufeinander gleiten können [Schünke et al. 2009].

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die PH wird seit dem 4. Weltsymposium 2008 in Dana Point als eine Erhöhung des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe, gemessen im Rechtsherzkatheter, definiert [Galié et al. 2016; Hoeper et al. 2016; McLaughlin et al. 2015; Opitz et al. 2010; Opitz et al. 2016; Simonneau et al. 2013]. Diese Einteilung wurde beim 5. Weltsymposium 2013 in Nizza beibehalten. Die Diagnosestellung mittels eines mPAP > 30 mmHg unter Belastung ist nicht mehr zulässig [Ewert et al. 2013].

Der Normwert des mPAP beträgt 14 ± 3 mmHg und der des systolischen pulmonal-arteriellen Druckes (sPAP) 15-25 mmHg [Ewert et al. 2013; Galié et al. 2016; McLaughlin et al. 2015]. Eine Erhöhung des mPAP auf 20-24 mmHg wird aktuell als nicht physiologisch und ‚Borderline-PH‘ definiert. Es ist derzeit unklar, ob dieser Bereich als pathologisch angesehen werden sollte [Galié et al. 2016; Hoeper et al. 2013].

Insgesamt ist die PH eine schwere Erkrankung, die die Lebensqualität und -prognose einschränkt [Olschewski et al. 2006; Opitz et al. 2016] und mit verschiedenen Krankheiten und Genmutationen, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer PH nach sich ziehen, vergesellschaftet [Galié et al. 2016; Hoeper et al. 2013; McLaughlin et al. 2009]. Vor allem im Rahmen kardialer und pulmonaler Krankheitsbilder tritt die PH vermehrt auf [Galié et al. 2016].

Bei Verdacht auf eine PH können unterschiedliche Untersuchungsverfahren (Echokardiografie, EKG, Blutgasanalyse, Computertomografie, etc.) wichtige Hinweise auf das Vorliegen der Erkrankung geben. Die sichere Diagnosestellung erfolgt über den Rechtsherzkatheter [Galié et al. 2016; Hoeper et al. 2016; McLaughlin et al. 2015; Opitz et al. 2010; Opitz et al. 2016; Simonneau et al. 2013].

1.1.1 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die PH wird nach der aktuellen Klassifikation, nach dem Stand des 5. Weltsymposiums 2013 in Nizza, in 5 Untergruppen unterteilt:

1.	Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
1.1	idiopathisch
1.2	hereditär
1.2.1	BMPR2-Mutationen
1.2.2	andere Mutationen
1.2.3	unbekannt
1.3	Arzneimittel- und Toxininduziert
1.4	assoziiert mit:
1.4.1	Kollagenosen
1.4.2	Humanes-Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektionen
1.4.3	portaler Hypertonie
1.4.4	angeborenen Herzerkrankungen
1.4.5	Schistosomiasis
1'.	Pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonalkapilläre Häm-angiomasose
1'.1	idiopathisch
1'.2	hereditär
1'.2.1	EIF2AK4-Mutation
1'.2.2	andere Mutationen
1'.3	Arzneimittel-, Toxin- und Strahleninduziert
1'.4	assoziiert mit:
1'.4.1	Kollagenosen
1'.4.2	HIV-Infektionen
1''.	Persistierende PH des Neugeborenen (PPHN)
2.	PH bei Linksherzerkrankungen
2.1	linksventrikuläre systolische Dysfunktion
2.2	linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
2.3	Erkrankungen der Herzklappen
2.4	angeborene/erworbene Linksherzerkrankungen mit Obstruktion des Ausflusstraktes/der Ventrikelfüllung und angeborenen Kardiomyopathien

2.5	angeborene/erworbene pulmonal-venöse Stenose
3.	PH bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
3.1	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
3.2	interstitielle Lungenerkrankung
3.3	andere pulmonale Erkrankungen mit restriktiver und obstruktiver Komponente
3.4	Schlafapnoe-Syndrom oder andere schlafbedingte Erkrankungen
3.5	alveoläre Hypoventilation
3.6	chronische Exposition großer Höhe
3.7	anlagebedingte Lungenerkrankungen
4.	Chronisch thrombembolische PH (CTEPH) und andere pulmonal-arterielle Obstruktionen
4.1	CTEPH
4.2	andere pulmonal-arterielle Obstruktionen:
4.2.1	Angiosarkom
4.2.2	andere intravasale Tumoren
4.2.3	Arteriitis
4.2.4	angeborene pulmonal-arterielle Stenosen
4.2.5	parasitär
5.	PH mit unklaren, multifaktoriellen Ursachen
5.1	hämatologische Krankheiten: chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferatives Syndrom, Splenomegalie
5.2	systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Histiozytose, Lymphangioliomyomatose
5.3	metabolische Erkrankungen: Glykogenosen, Schilddrüsenerkrankungen, Morbus Gaucher
5.4	andere: Tumor-bedingte Obstruktionen, Mediastinalfibrose, chronisches Nierenversagen, segmentale PH

Tabelle 1: Klassifikation der PH, angelehnt an und übersetzt aus [Galié et al. 2016].

1.1.2 Epidemiologie

Die Studienlage zur Inzidenz und Prävalenz der PH ist relativ gering und dadurch geschmälert, dass teilweise alte Definitionen der PH verwendet und nur vorselektierte Patienten dem Rechtsherzkatheter unterzogen wurden [Hoeper et al. 2016].

In Großbritannien wird die Prävalenz mit 97 Fällen auf 1.000.000 Personen bei einem Verhältnis von männlich zu weiblich von 1:1,8 angegeben [Galié et al. 2016]. Andere Quellen vermuten eine Prävalenz von 1% der weltweiten Bevölkerung und einen Anstieg auf bis zu 10% bei >65-jährigen. Hinweise auf eine PH finden sich in der Echokardiografie bei bis zu 2,6% der Bevölkerung [Hoeper et al. 2016].

Die prozentuale Verteilung der Krankheitsfälle der PH auf die einzelnen Untergruppen fällt je nach Quelle unterschiedlich aus. So wird die Verteilung in der Schweiz mit 55,1% für PAH, 3,6% für PH bei Linksherzerkrankungen, 12,8% für PH bei Lungenerkrankungen, 25% für CTEPH und mit 3,5% für Sonstige angegeben [Mueller-Mottet et al. 2015]. Neuere Daten legen ein Überwiegen der PH bei Linksherzerkrankungen (50%) und bei Lungenerkrankungen (30-45%) nahe [Hoeper et al. 2016; Opitz et al. 2016].

Die Überlebensraten für die PAH lagen in der Schweiz für 1, 2, 3 und 4 Jahre bei 87, 77, 57 und 47%. In der USA wurden für 1, 3, 5 und 7 Jahre Raten von 85, 68, 57 und 49% erhoben [Benza et al. 2012; Mueller-Mottet et al. 2015].

Im Rahmen der PH bei Lungenerkrankungen betragen die 1-, 2-, 3- und 4-Jahresüberlebensraten jeweils 79, 62, 52 und 45% [Mueller-Mottet et al. 2015].

Für Patienten mit nicht operierter CTEPH ohne Transplantation lagen die Überlebensraten auf 1, 2, 3 und 4 Jahre betrachtet bei 91, 84, 77 und 73% [Mueller-Mottet et al. 2015]. Eine erhöhte Sterberate konnte bei steigendem sPAP und bei Männern mit zunehmendem Alter festgestellt werden [Strange et al. 2012].

1.1.3 Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

Pathophysiologisch kommt es bei einer PAH zu Gefäßverengung mit nachfolgender Erhöhung des pulmonal-vaskulären Widerstandes in den kleinen pulmonalen Arterien. Dies führt zu einer erhöhten Nachlast des rechten Ventrikels und daraus resultierend zu einem Rechtsherzversagen [McLaughlin et al. 2015]. Die Gefäßverengung entsteht durch Intima- und Mediaproliferation, wobei auch Vasokonstriktion, Thrombosen und Remodelling (Umbauvorgänge) der Gefäße eine Rolle spielen [Galié et al. 2016; McLaughlin

et al. 2015; Tuder et al. 2013].

Klinisch imponiert die PAH unspezifisch und auftretende Symptome sind meistens auf ein Rechtsherzversagen oder anderweitig zugrunde liegende Krankheiten zurückzuführen [Galié et al. 2016].

Die Therapie erfolgt, je nach Zustand des Patienten sowie des Schweregrades der PH, konservativ, medikamentös oder operativ und mittels Transplantation [Galié et al. 2016; Rosenkranz et al. 2016].

1.1.4 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen

Wenn Risikofaktoren wie beispielsweise koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas, Schlafapnoe-Syndrom oder Vorhofflimmern bestehen, sollte an eine der PH zugrunde liegende Linksherzerkrankung gedacht werden [Galié et al. 2016; Opitz et al. 2016]. Im Vergleich zur PAH sind ältere Patienten und vermehrt Frauen betroffen [Galié et al. 2016; Vachiéry et al. 2013].

Eine Behandlung der Herzinsuffizienz und -erkrankung steht im Vordergrund [Opitz et al. 2016].

1.1.5 Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen mit/ohne Hypoxie

Die PH kann als Begleiterkrankung einer chronischen Lungenerkrankung wie z.B. einer COPD, einer idiopathischen Lungenfibrose oder Sarkoidose auftreten [Hoepfer et al. 2016; Nef et al. 2010; Seeger et al. 2013].

Bei COPD-Patienten ist das Fortschreiten der PH typischerweise langsam und beträgt <1mmHg pro Jahr [Seeger et al. 2013]. Die Mortalität von COPD-Patienten wird durch das Vorhandensein einer PH negativ beeinflusst und ist bei erhöhtem mPAP oder pulmonalen Gefäßwiderstand erhöht [Galié et al. 2016; Seeger et al. 2013].

Zur Ausbildung einer PH bei Lungenerkrankungen kommt es durch hypoxische Vasokonstriktionen, mechanischen Stress überblähter Lungen, Entzündungen, Abnahme der Kapillaranzahl und den schädigenden Einfluss von Zigarettenrauch [Galié et al. 2016; Sakkijha 2014]. Pathologisch lässt sich eine Mediahypertrophie und eine Einengung der distalen Lungengefäße durch Intimaproliferation nachweisen [Galié et al. 2016; McLaughlin et al. 2009; Sakkijha 2014]. Außerdem kann es bei emphysematösen oder fibrotischen Arealen zu einer Destruktion des Gefäßbettes kommen [Galié et al. 2016].

Bei einer vorliegenden PH wird zunächst die Lungengrunderkrankung behandelt. In spezialisierten Zentren werden im Rahmen von Studien Therapieinterventionen durchgeführt [Galié et al. 2016; McLaughlin et al. 2009; Opitz et al. 2016; Seeger et al. 2013].

1.1.6 Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Eine CTEPH besteht bei einem mPAP ≥ 25 mmHg und einer Obstruktion oder einem Verschluss segmentaler oder größerer Pulmonalarterien bei gleichzeitig seit mindestens 3 Monaten bestehender effektiver Antikoagulation [Galié et al. 2016; Opitz et al. 2016; Wilkens et al. 2016]. Pathophysiologisch ist die CTEPH durch organisierte Thromben, die mit der Media verbunden sind und die Intima ersetzen bzw. verdrängen charakterisiert. Hieraus resultieren Stenosen und Verschlüsse, die einen erhöhten Druck in den Lungengefäßen verursachen. Es muss beachtet werden, dass nicht jede Lungenembolie zu einer CTEPH führt [McLaughlin et al. 2009; Wilkens et al. 2016].

Zur Diagnosesicherung einer CTEPH erfolgt primär die Durchführung eines Ventilations-/Perfusions-Szintigramms, da hier eine hohe Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf die CTEPH vorliegt [Kim et al. 2013; Olsson et al. 2014; Opitz et al. 2016; Wilkens et al. 2016]. Nachfolgend können zur weiteren diagnostischen Abklärung eine CT-Angiografie und eine Pulmonalisangiografie erfolgen [Galié et al. 2016].

Im Rahmen der Therapie sollte bei allen an CTEPH Erkrankten eine lebenslange Antikoagulation mit einem Ziel-INR von 2,0-3,0 erfolgen und als Therapie der Wahl eine Pulmonalisarteriektomie in einem spezialisierten Zentrum angestrebt werden [Galié et al. 2016; Kim et al. 2013; Opitz et al. 2016; Wilkens et al. 2016].

1.1.7 Pulmonale Hypertonie unklarer und/oder multifaktorieller Genese

Die 5. Gruppe der PH fasst eine Vielzahl unterschiedlichster Grunderkrankungen zusammen, die durch die vorherigen 4 Untergruppen nicht abgedeckt werden. Deshalb wird die Gruppe 5 der PH nochmals in Untergruppen unterteilt, die hämatologische, metabolische und systemische Erkrankungen umfassen. Als letzter Unterpunkt wird 'andere' verwendet. Hier werden z.B. Tumorobstruktionen aufgeführt [Galié et al. 2016; Simonneau et al. 2013; Opitz et al. 2016].

Die Behandlung der PH wird als sekundär eingestuft und primär die Grundkrankheit therapiert [Galié et al. 2016].

1.1.8 Diagnostik

Die körperliche Untersuchung kann erste Anzeichen einer PH aufdecken. Es können z.B. Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz bzw. eines -versagens auftreten [Galié et al. 2016; Hoeper et al. 2010]. Zur weiteren Abklärung erfolgt die Durchführung einer Echokardiografie. Ist die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden PH groß, folgt die Erstellung eines Elektrokardiogramms, eines Lungenfunktionstestes, einer Blutgasanalyse, eines Röntgen-Thorax und eines HR-CT's. Bei Feststellung einer Herz- oder Lungenerkrankung wird diese therapiert. Wenn keine Erkrankung festgestellt werden kann oder eine schwere Form der PH vorliegt, sollte ein Ventilations-Perfusions-Szintigramm zur Abklärung einer CTEPH erfolgen. Zur endgültigen Diagnosesicherung erfolgt eine Rechtsherzkatheteruntersuchung [Galié et al. 2016; Opitz et al. 2016; Rich 2014]. Nachfolgend werden die Untersuchungsmethoden, aus denen Daten für diese Dissertation erhoben wurden, erläutert.

1.1.8.1 Echokardiografie

Die Echokardiografie ist die Methode der Wahl zur ersten Abschätzung der hämodynamischen Parameter bei Verdacht auf eine PH, da die höchste Sensitivität und Spezifität aller nichtinvasiven Untersuchungen erreicht wird [Olschewski et al. 2006; Galié et al. 2016]. Die Aussagekraft der Untersuchung wird dadurch geschmälert, dass leichte Formen der PH bzw. kompensierte Formen übersehen werden können und dass bis zu 50% falsch positive Befunde bei fortgeschrittenen Lungenerkrankungen erhoben werden [Olschewski et al. 2006]. Weiterhin muss beachtet werden, dass die erhobenen Werte zwar mit den realen Werten des pulmonalen Gefäßsystems korrelieren aber mit Schwankungen von ± 30 mmHg als unpräzise anzusehen sind [Rich 2014].

Anhand der in der Echokardiografie erhobenen Werte und deren Konstellation kann die Wahrscheinlichkeit der PH abgeschätzt werden [Hoeper et al. 2009]. So geht beispielsweise ein sPAP > 50 mmHg mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der PH einher [Herold 2014; Opitz et al. 2016].

1.1.8.2 Computertomografie Thorax

Das Prinzip der Computertomografie (CT) ist in der Fachliteratur dargestellt. In den nächsten Abschnitten sollen nur die Begriffe eingeführt werden, die für diese Arbeit relevant sind. Diese sollen im Folgenden grob erläutert werden, um das Verständnis für die bildanalytische Arbeit zu ermöglichen.

Das Grundprinzip eines Computertomografen besteht aus einer um den Patienten rotierenden Röntgenröhre, deren ausgesendeter Röntgenstrahl von einem Detektor erkannt wird. Wenn der Detektor gegen einen stationären Detektorkranz getauscht wird, rotiert nur noch die Röntgenröhre um den Patienten. Wenn mehrere Detektorzeilen nebeneinander eingesetzt werden, entsteht ein Multidetektor-Computertomograf (=Mehrzeilen-CT oder Multislice-CT; MSCT) [Reiser et al. 2011].

Die von den Detektoren gemessenen Abschwächungen der Röntgenstrahlung aus jedem Bild einer Schnittebene werden zu einem Schnittbild verrechnet. „Jedes Element des zweidimensionalen Bildes (Pixel) repräsentiert ein Volumenelement (Voxel)“ [Reiser et al. 2011]. Die Einheit Voxel berechnet sich aus dem Produkt der Schichtdicke und dem Pixel [Reiser et al. 2011].

Wie stark die Abschwächung der Röntgenstrahlung in einem Gewebe ist, hängt von der Zusammensetzung des Gewebes und der Strahlenenergie ab. „Um den Einfluss der Strahlungsenergie zu eliminieren und die Absorption von Gewebearten besser miteinander vergleichen zu können, verwendet man in der Computertomografie die Hounsfield-Einheit“ [Reiser et al. 2011]. Die Definition der Hounsfield-Einheit (HE/HU) lautet wie folgt: „Die Hounsfield-Einheit errechnet sich aus dem linearen Schwächungskoeffizienten μ und ist ein Maß für die Dichte. Sie ist ein relativer Schwächungskoeffizient. Bezugsgröße ist das Wasser (0 HE)“. [Reiser et al. 2011]. Als zweiter Fixpunkt ist die Luft gewählt, die die HE -1000 besitzt. Die Berechnung der der HE erfolgt durch folgende Gleichung [Reiser et al. 2011]:

$$HE = \frac{1000 * \mu(\text{Objekt}) - \mu(\text{Wasser})}{\mu(\text{Objekt})}$$

Aus den so berechneten HE kann eine Tabelle mit den zu den jeweiligen Geweben passenden Einheiten erstellt werden:

Gewebe bzw. Befund	Hounsfield-Einheiten
Luft	-1000 HE
Lunge	-900 bis -500 HE
Fett	-100 bis 0 HE
Wasser	0 HE
Muskel	40 bis 50 HE
Leber (nativ)	40 bis 60 HE
Blut	50 bis 60 HE
Frische Blutung	70 bis 90 HE
Leber (nach Kontrastmittelgabe)	ca. 150 HE
Gefäßverkalkungen	>200 HE
Spongiosa	300 HE
Kompakta	>1000 HE

Tabelle 2: Überblick über die HE der einzelnen Gewebe angelehnt an [Reiser et al. 2011].

Die Auswertung eines HR-CT's ermöglicht eine genaue Begutachtung des Lungengewebes und lässt Rückschlüsse auf die der PH zugrunde liegende Erkrankung zu [Ley et al. 2010; Rich 2014].

Falls ein CT mit Kontrastmittel erstellt wird, ermöglicht dieses ebenso wie die Pulmonalisangiografie eine Abklärung der CTEPH [Rich 2014].

Durch die Erstellung eines HR-CT's, bei dem Schichten der Dicke 1-2mm erstellt werden, kann eine Beurteilung von feingeweblichen Strukturen erfolgen [Reiser et al. 2011].

Im Rahmen der Diagnosestellung einer PH wird die relativ frühe Durchführung eines CT's empfohlen, um interstitielle Lungenerkrankungen oder pulmonal venookklusive Erkrankungen abzuklären [Kovacs et al. 2014].

Weiterhin kann anhand des Größenverhältnisses zwischen Aorta und Truncus pulmonalis und anhand des Durchmessers des Truncus pulmonalis die PH erkannt werden. Hier konnte in einigen Studien sogar die Sensitivität und Spezifität der Echokardiografie übertroffen werden [Galié et al. 2016, Kovacs et al. 2014, Shen et al. 2014].

1.1.8.3 Sechs Minuten Gehstest

Im 6 Minuten Gehstest (6MWT) wird die durch den Patienten zurückgelegte Gehstrecke, bei angenehmer Geschwindigkeit, innerhalb von 6 Minuten gemessen [Olschewski et al. 2006]. Zusätzlich werden die Sauerstoffsättigung und der Grad der Dyspnoe erhoben. Hierdurch lässt sich die Belastbarkeit des Patienten abschätzen.

Der Test ist preiswert, objektiv und einfach wiederholbar [Galié et al. 2016].

Eine Korrelation mit der Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Belastung des Patienten und dem Auftreten von Dyspnoe ist gegeben [Rich 2014].

Wenn die zurückgelegte Gehstrecke bei PAH-Patienten $\leq 300\text{m}$ liegt oder eine Entsättigung des Sauerstoff (O_2)-Wertes $\geq 10\%$ auftritt, ist dies mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [Paciocco et al. 2001]. Auf Grund dieser und anderer Daten wird der 6MWT häufig in randomisierten Studien zur PAH angewandt um die Effektivität z.B. der Therapie herauszufinden [Nef et al. 2010; Rich 2014].

1.1.8.4 Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter ist der Goldstandard um die Diagnose der PH zu sichern [Galié et al. 2016; Hoepfer et al. 2016; McLaughlin et al. 2015; Opitz et al. 2010; Opitz et al. 2016; Saleemi 2014; Simonneau et al. 2013]. Gleichzeitig kann hier die zugrunde liegende Untergruppe der PH und der Schweregrad ermittelt werden [Rich 2014].

Die Untersuchung sollte durch Zentren erfolgen, die Erfahrung mit der Diagnostik und Therapie der PH haben [Galié et al. 2016; Opitz et al. 2010].

Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung sollte durchgeführt werden, wenn alle anderen diagnostischen Maßnahmen erfolgt sind, damit auch spezifische Fragestellungen beantwortet werden können, die aus Voruntersuchungen resultieren [Galié et al. 2016].

Während der Rechtsherzkatheteruntersuchung werden unterschiedliche hämodynamische Werte erhoben wobei der mPAP als Parameter der zweifelsfreien Diagnosesicherung für diese Dissertation von vorrangiger Bedeutung ist [Galié et al. 2016].

1.2 Fraktale Geometrie

1.2.1 Grundkonzept

Die fraktale Geometrie beschreibt nicht regelmäßige bzw. unregelmäßige Strukturen und wurde 1975 durch B.B. Mandelbrot entwickelt [Mandelbrot 1975]. So können mit der bekannten euklidischen Geometrie natürliche und meistens unregelmäßige Objekte nicht hinlänglich beschrieben werden. Hier setzt das Konzept der fraktalen Geometrie an. Im Gegensatz zur euklidischen Geometrie, bei der die Dimension (D)=1 für eine Gerade, $D=2$ für eine Fläche und $D=3$ für ein Volumen stehen, wird bei der fraktalen Geometrie die Dimension als Bruch definiert. Somit entstehen Zahlen wie z.B. 1,358 [Hoffmann 2009; Mandelbrot 1975]. Hierbei gilt: je größer die errechnete Zahl der Dimension, desto raumfüllender ist das Fraktal [Obert et al. 2014].

Da diese Beschreibung sehr abstrakt ist, sollen verschiedene Beispiele zur Veranschaulichung aufgezeigt werden. In der euklidischen Geometrie herrschen Kreise, Quadrate, Würfel, Rechtecke, Linien bzw. Geraden mit „glatten Kanten“ vor. Fraktale sind im Gegensatz hierzu durch ihre Irregularität oder Rauheit gekennzeichnet. Hier kann man eine im Zickzack verlaufende Landesgrenze oder Küstenlinie beispielhaft erwähnen [Barnsley 1988; Mandelbrot 1967; Mandelbrot 1983].

Als Beispiel für ein Fraktal aus der Natur wird häufig der Romanesco-Blumenkohl angegeben (Abb. 1).



Abbildung 1: Romanesco-Blumenkohl. Selbst angefertigtes Bild.

Dieser Blumenkohl weist ein klassisches Merkmal von Fraktalen auf, welches Selbstähnlichkeit genannt wird [Hoffmann 2009; Mandelbrot 1985; Obert et al. 2014]. Wenn ein Stück des Blumenkohls herausgebrochen wird, kann festgestellt werden, dass dieses Teilstück genauso aussieht wie der vormals komplette Blumenkohl. Man betrachtet also eine Miniaturversion des kompletten Blumenkohls. Dieses Prinzip der sogenannten Selbstähnlichkeit lässt sich auf weitere Objekte anwenden, wie z.B. auf die Lunge mit dem verzweigten Bronchialbaum oder das arterielle Gefäßsystem des menschlichen Körpers [Hoffmann 2009].

Die fraktale Geometrie lässt sich in unterschiedlichen Bereichen der Medizin, in der klinischen wie auch in der Grundlagenforschung erfolgreich anwenden. So konnten mittels

Dimensionsanalyse Gefäßveränderungen in der Retina bei diabetischer Retinopathie im Vergleich zu normalen Befunden charakterisiert werden [Talu et al. 2015]. Weiterhin konnte im Rahmen der Untersuchung der DNA von Lungenkarzinomzellen gezeigt werden, dass die Karzinom-DNA eine höhere fraktale Dimension aufwies als die DNA gesunder Zellen [Namazi 2015].

Die Anwendbarkeit der fraktalen Geometrie auf die Lunge und deren unterschiedlichen Erkrankungen wurde in mehreren Studien nachgewiesen. So wurde durch *Boxt et al.* und *Haitao et al.* die Dimensionsänderung des Lungengefäßbaumes bei PH im Vergleich zu Kontrollgruppen untersucht [Boxt et al. 1994; Haitao et al. 2011].

Kido et al. zeigten, dass es möglich sein kann mittels fraktaler Geometrie zwischen gutartigen Lungenraumforderungen, Pneumonien oder Tuberkulose und Karzinomen zu unterscheiden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine Unterscheidung zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen möglich ist [Kido et al. 2002]. Weitere Studien beschäftigten sich mit der fraktalen Geometrie in Kombination mit Lungenemphysem [Schröer 2015], der Trabekelstruktur des Knochens [Fazzalari 1996] und dem Gehirn [Dileva 2012; Obert et al. 2014; Zhao et al. 2016]. Es zeigt sich, dass die fraktale Geometrie zur Beschreibung unterschiedlichster Anteile des menschlichen Körpers, sowie Krankheitsbilder anwendbar ist.

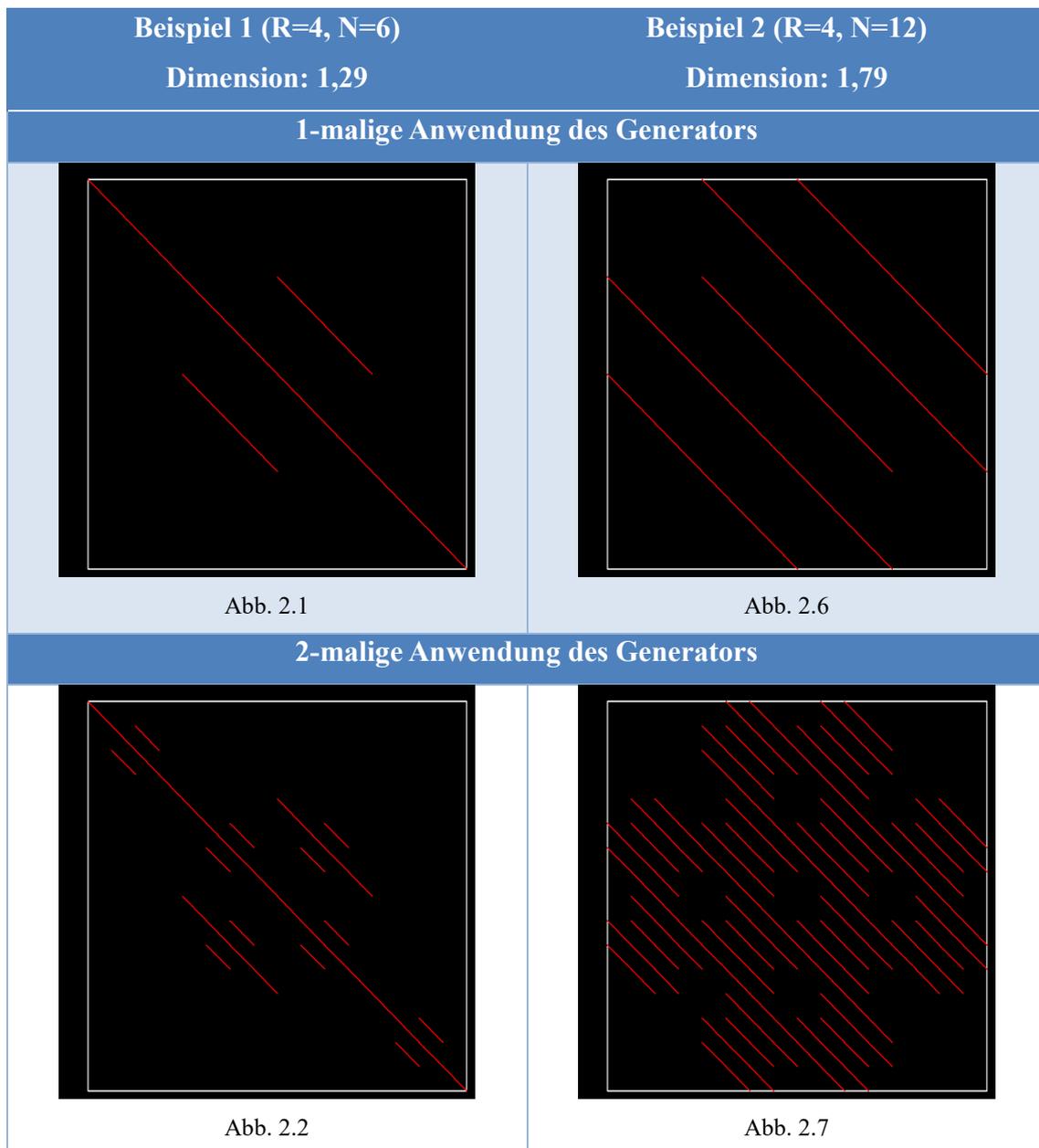
1.2.2 Konstruktion eines Fraktals

Fraktale entstehen nicht nur in der Natur, sondern können künstlich erzeugt werden. Hier soll nun exemplarisch der Ablauf einer solchen Konstruktion aufgezeigt werden.

Das Grundprinzip der Konstruktion eines Fraktals ist, dass eine Formel, Generator genannt, repetitiv auf ein beliebiges Objekt angewendet wird [Hoffmann 2009; Obert et al. 2014], wie dies zum Beispiel in den Abb. 2.1 bis 2.5 oder Abb. 2.6 bis 2.10 zu sehen ist. So kann z.B. ein Quadrat mit dem Faktor R , z.B. 4, an der x - sowie y -Achse unterteilt werden, sodass das Quadrat in insgesamt 16 Felder unterteilt wird. In diese Felder werden nun in diesem Fall willkürlich rote Linien N gelegt. Hier sind dies im linken Fall $N=6$ (Abb. 2.1) und rechts $N=12$ (Abb. 2.6). Aus den bekannten Größen R und N errechnet sich nach folgender Gleichung die Dimension [Obert et al. 2014]:

$$D = \frac{\ln(N)}{\ln \frac{1}{R}}$$

Die so berechnete Dimension kann in Abbildung 2 in der ersten Zeile oberhalb der einzelnen Abbildungen entnommen werden. Wenn nun der Generator repetitiv auf das jeweils neu erstellte Ergebnis angewandt wird, entstehen die Objekte, die in Abbildung 2 jeweils eine Zeile unterhalb aufgelistet sind [Obert et al. 2014]. Hier kann gut gesehen werden, dass die Dimension umso höher ist, je raumfüllender das Fraktal ist.



3-malige Anwendung des Generators

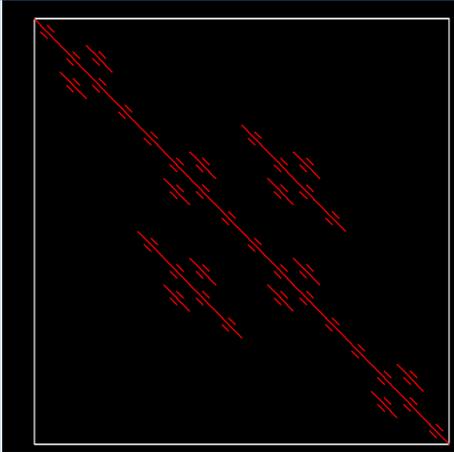


Abb. 2.3

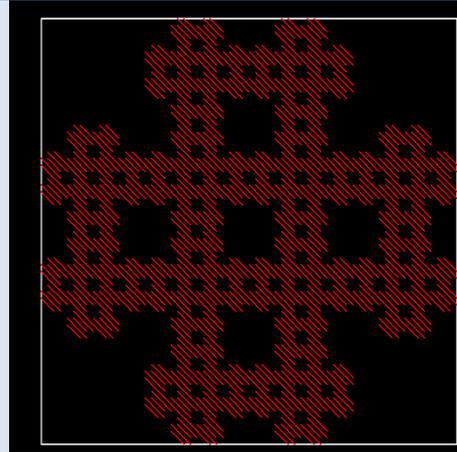


Abb. 2.8

4-malige Anwendung des Generators

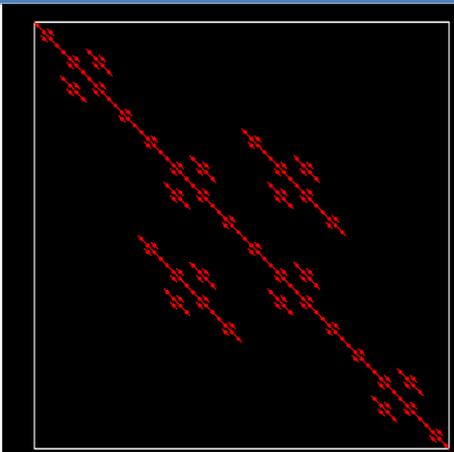


Abb. 2.4

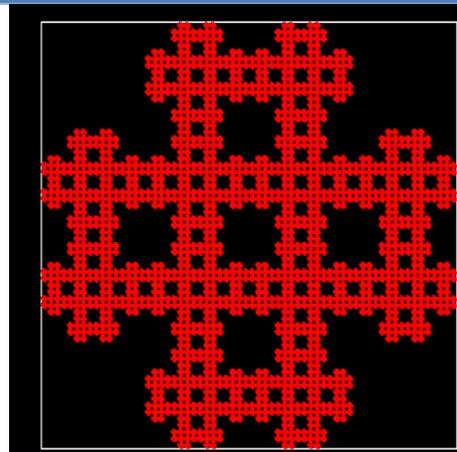


Abb. 2.9

5-malige Anwendung des Generators

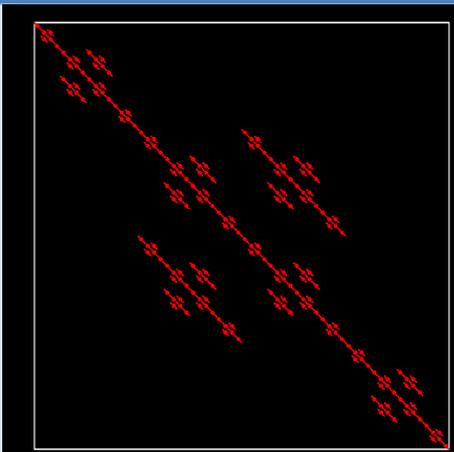


Abb. 2.5

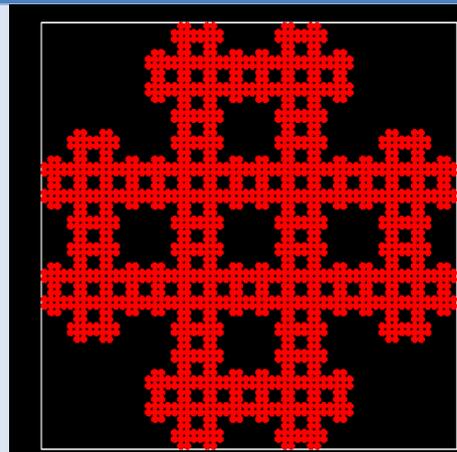


Abb. 2.10

Abbildung 2: zwei numerisch erstellte Fraktale mit mehrfach angewendetem gleichem Generator (die Anzahl der Anwendungen ist jeweils oberhalb der Bilder zu sehen)

1.2.3 Dimensionsanalyse

Da bei nicht selbst erstellten Fraktalen die Dimension bzw. auch der Generator nicht bekannt sind, müssen andere Methoden zur Dimensionsbestimmung angewandt werden. Hier stehen mehrere gleichrangige Methoden zur Verfügung. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Masse-Radius-Methode angewendet. Diese wird am Beispiel der Lunge im HR-CT erläutert.

Im ersten Schritt der Bestimmung der fraktalen Dimension D wählt man willkürlich einen Punkt c innerhalb des Fraktals bzw. hier innerhalb eines Schnittbildes des HR-CT's der Lunge. Von diesem Punkt aus wird in unterschiedlichen Radien die Summe aller Bildpunkte des Schnittbildes innerhalb des jeweiligen Radius berechnet. Es gilt folgendes Potenzgesetz [Obert et al. 2014]:

$$M(r; c) \propto r^{D_c}$$

D_c steht für die lokale Dimension, die von dem willkürlich gewählten Punkt c berechnet wird. Von diesem Punkt c aus wird die Masse M in größer werdenden Radien r ausgezählt [Obert et al. 2014]. Die Masse wäre am Beispiel des Lungenschnittbildes die Bildpunkte des Schnittbildes des HR-CT's. Dies ist in Abbildung 3 veranschaulicht:

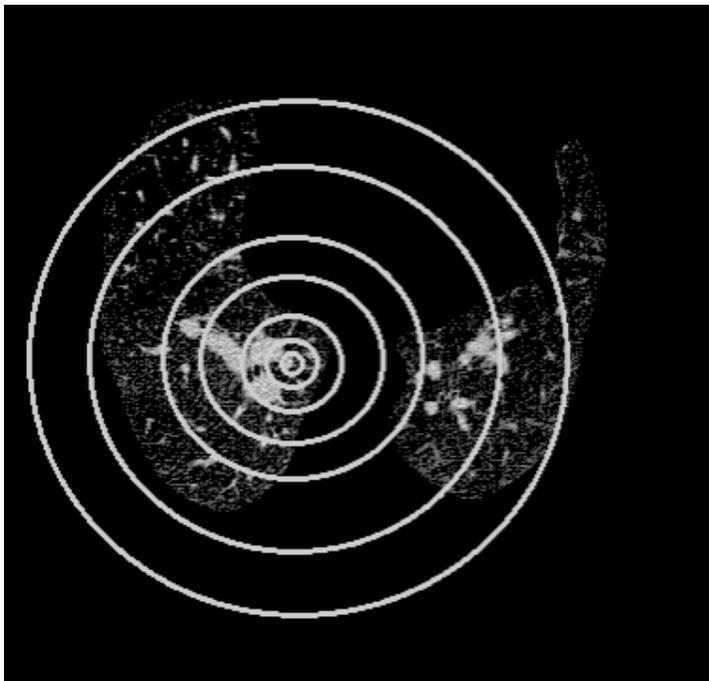


Abbildung 3: Schematische Darstellung der zunehmenden Radien von einem Punkt aus zur Bestimmung der fraktalen Geometrie im Rahmen der Masse-Radius-Methode.

Der Radius kann prinzipiell frei gewählt werden, ist aber nach oben und unten hin limitiert, da reale Objekte immer eine endliche Ausdehnung besitzen und deshalb räumlich begrenzt sind. Die untere Radien-Größen-Grenze (r_{\min}) wird durch das kleinste geometrische Objekt in dem zu untersuchenden Fraktal begrenzt, während die obere Radien-Objekt-Grenze (r_{\max}) durch den Durchmesser des Objektes begrenzt wird.

Da eine Berechnung von nur einem Punkt aus in einem Objekt nur eine Aussage über die fraktale Dimension der Umgebung des ausgewählten Punktes ermöglicht, muss die Berechnung für weitere Punkte mit den weiterhin geltenden r_{\min} und r_{\max} durchgeführt werden. Aus den von den unterschiedlichen Punkten errechneten Dimensionen lässt sich über den Mittelwert die globale Dimension des kompletten Objektes unabhängig von der Position des Ausgangspunktes errechnen. Also gilt [Obert et al. 2014]:

$$D = (D_1 + D_2 + D_3 + \dots + D_N) / N$$

Somit lässt sich Formel 1 umschreiben [Obert et al. 2014]:

$$M(r) \propto r^D$$

Mit dieser Formel lässt sich nun die Dimension des zu untersuchenden Objektes, hier des Schnittbildes der Lunge bestimmen [Obert et al. 2014]. Um nun die Dimension aus der Formel bestimmen zu können, muss diese logarithmiert werden, damit D nicht mehr als Exponent vorliegt. Die so entstehende Formel lautet:

$$\log(M(r)) \propto \log(r) * D$$

Um D nun zu bestimmen, werden der Logarithmus der Masse (r) gegen den Logarithmus des Radius grafisch aufgetragen (Abbildung 4 für einen Zentrumspunkt, Abbildung 5 für 100 verschiedene Zentrumspunkte). Durch diese grafische Auftragung lässt sich D bestimmen indem man die Steigung berechnet. Es muss beachtet werden, dass D nur in dem oben durch r_{\min} und r_{\max} begrenzten Bereich bestimmt werden darf [Schröder 2015].

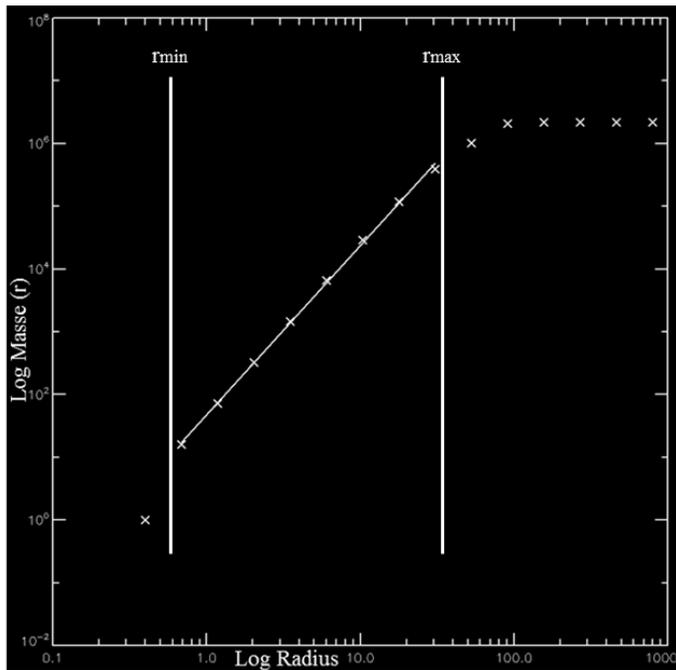


Abbildung 4: Beispiel einer logarithmischen Auftragung des Auszählungsergebnisses der Masse, die von einem Zentrumspunkt der auszuwertenden Struktur aus durchgeführt wurde. Aus der Steigung der eingezeichneten Regressionsgeraden zwischen r_{\min} und r_{\max} kann die Bestimmung der lokalen fraktalen Dimension durchgeführt werden.

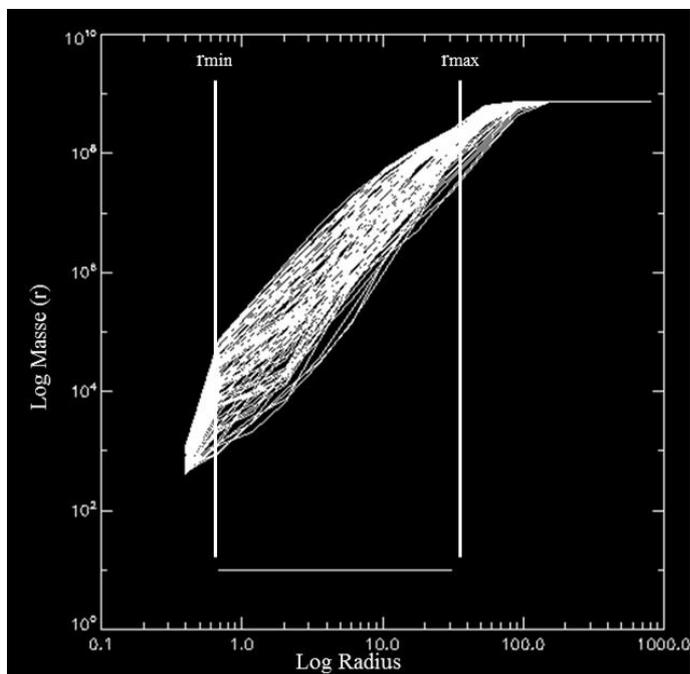


Abbildung 5: Beispiel einer logarithmischen Auftragung von 100 verschiedenen Auszählungsergebnissen berechneter Massen bei definiertem Radius von unterschiedlich gewählten Zentrumspunkten.

1.3 Radiomics

Durch moderne und technisierte Verfahren ist es heutzutage möglich, innerhalb kleiner Zeiträume Patientendaten zu erheben und diese computerbasiert zu bearbeiten. Das Gebiet der Radiomics versucht Bilddaten aus CT, MRT und/oder PET-CT auf Basis unterschiedlichster Parameter, Biomarker genannt, auszuwerten, um eine wahrscheinliche Diagnose, Prognose, das Ansprechen auf die Therapie und die Krankheitsaktivität abschätzen zu können [Gilles et al. 2016; Kumar et al. 2012]. Die Biomarker basieren nicht auf der Betrachtung der erstellten Bilder, sondern auf statistischer Auswertung. Hier sind zum Beispiel die fraktale Geometrie, mengenmäßige Verteilung der HE der Voxel im CT, der Heterogenität der HE im untersuchten Bildabschnitt, der Umriss und die Form des auffälligen Areals Möglichkeiten der Auswertung [Aerts et al. 2014; Kumar et al. 2012]. Diese statistische Auswertung kann durch Genanalysen ergänzt werden und wird dann ‚Radiogenomics‘ genannt. Außerdem werden Kovariablen wie Laborwerte, histologische Ergebnisse und die Patientengeschichte in die Analyse einbezogen [Aerts et al. 2014; Gilles et al. 2016].

Zur automatisierten Auswertung werden mehrere Schritte vollzogen. Zuerst muss ein Bild, z.B. in Form eines HR-CT's, erstellt werden. Dabei ist es wichtig, dass eine Vergleichbarkeit der einzelnen HR-CT's gegeben ist, was im Rahmen von Standardisierungen erreicht werden kann. Aus dem erstellten Datensatz wird das zu untersuchende Organ heraussegmentiert [Aerts et al. 2014; Gilles et al. 2016]. Das in dieser Dissertation verwendete Prinzip wird in Abschnitt 2.4.1 beschrieben.

Welche Biomarker die höchste Korrelation zu den Daten einer spezifischen Krankheit in der Bildauswertung haben, kann durch maschinenbasiertes Lernen herausgefunden werden, sodass eine präzisere und effizientere klinische und histologische Diagnostik erfolgen kann [Gilles et al. 2016].

Im Forschungsbereich Radiomics sind bisher vor allem Tumorerkrankungen untersucht worden. Für Prostatakarzinome konnte eine sichere Unterscheidung zwischen Tumor- und Nichttumorgewebe vorgenommen werden. Weiterhin konnte für Hals-Nasen-Ohren- und Lungenkarzinome anhand der Heterogenität innerhalb des Karzinomgewebes und der Entropie der HE eine Überlebenszeitprognose gegeben werden [Aerts et al. 2014; Gilles et al. 2016]. Zusätzlich konnte bei Kombination der Biomarker mit der TNM-Klassifikation (Tumor/Nodus/Metastase) festgestellt werden, dass eine bessere Abschätzung der Überlebenszeit als bei alleiniger Verwendung der TNM-Klassifikation erfolgte [Aerts et al. 2014].

1.4 Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Dissertation sollte herausgefunden werden, ob die PH durch Bestimmung der fraktalen Dimension im HR-CT von Normalbefunden unterschieden werden kann. Hierbei war die praxisnahe Anwendbarkeit durch Auswahl von nativen HR-CT's aus der Standarddiagnostik der PH und die Dimensionsanalyse im dreidimensionalen Raum wichtig.

Weiterhin sollte eine möglichst automatisierte Berechnung der fraktalen Geometrie möglich sein, damit eine Auswertung der HR-CT's nicht weitere Arbeitskraft bindet. In Kombination mit anderen Dissertationen und Studien zur Charakterisierung weiterer pulmonaler Krankheitsbilder mittels unterschiedlicher Biomarker soll die hier vorliegende Arbeit einen Beitrag hin zur automatisierten Diagnosestellung im Sinne von Radiomics leisten.

Zusätzlich sollte untersucht werden, ob die bestimmten fraktalen Dimensionen der PH nicht nur von denen der Normalbefunde unterschieden werden können, sondern auch ob Korrelationen zu Messwerten aus dem Rechtsherzkatheter, der Echokardiografie, dem 6MWT und aus dem HR-CT bestehen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für die Doktorarbeit wurden zwei Gruppen, eine PH-Gruppe und eine Kontrollgruppe, erstellt. Die PH-Gruppe bestand aus 73 Patienten und die Kontrollgruppe aus 23 Patienten mit Normalbefunden.

Zum Zeitpunkt der HR-CT-Erstellung waren die PH-Patienten im Durchschnitt 66 Jahre (Altersspanne: 25 bis 90 Jahre) und die Patienten der Kontrollgruppe 48 Jahre alt (Altersspanne: 28 bis 79 Jahre). Die Geschlechterverteilung lag bei 36 Männern (49,3%) und 37 Frauen (50,7%) in der PH- und bei 10 Männern (43,5%) und 13 Frauen (56,5%) in der Kontrollgruppe, sodass insgesamt 46 Männer (47,9%) und 50 Frauen (52,1%) in die Studie aufgenommen wurden.

Die Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Universität Gießen erfolgte im März 2012 (Aktenzeichen: 45/12; Sitzung am 08. März 2012).

Die erhobenen Daten wurden bei der Analyse in pseudonymisierter Form auf elektronischen Geräten gespeichert und bearbeitet. Eine Zuordnung der Daten zu Patienten ist nur mittels handschriftlich geführter Listen möglich, die Name, Geburtsdatum, Untersuchungs-ID und Patienten-ID umfassen.

2.2 Auswahl der Patienten

Im Rahmen der Doktorarbeit erfolgte die Datenerhebung über die klinikeigenen Computersysteme.

Hierfür wurden die Arztbriefe, gespeichert im Radiologie-Informationssystem (MEDOS, Version 07/2012, Nexus AG Diagnostic Information System/DIS GmbH, Deutschland) der Universitätsklinik Gießen, für den Zeitraum vom November 2011 bis zum 06. Dezember 2013 durchsucht. Die Suche erfolgte anhand unterschiedlicher Schlagwörter. Für die Gruppe der PH-Patienten wurden die Schlagwörter „PH“, „PAH“, „CTEPH“, oder „pulmonale(n) Hypertonie“ in Verbindung mit „HR-CT“ oder „HRCT“ verwendet. Für die Kontrollgruppe wurden Fälle mit den Schlagwörtern „kein Anhalt für“, „kein Hinweis auf“ oder „ohne pathologischen Befund“ in Verbindung mit „HR-CT“ erhoben. Die Kontrollgruppe wurde von vorherigen Doktorarbeiten zur fraktalen Geometrie und Lungenfibrose bzw. Lungenemphysem übernommen [Franzki 2014; Schröder 2015].

Da diese Schlagwörter allein für eine sichere Auswahl von passenden Fällen für die PH- und Kontrollgruppe nicht ausreichen, wurden alle Befunde durchgelesen und selektiert. Hierbei wurde darauf geachtet, dass in den radiologischen Befunden keine anderweitigen Diagnosen als wahrscheinlicher erachtet wurden bzw. keine Befunde mit PH-Ausschluss übernommen wurden.

Die Begrenzung des Zeitraumes von November 2011 bis zum 06. Dezember 2013 kommt deshalb zustande, weil vor November 2011 lediglich sequentielle CT's erstellt wurden. Hier war nicht gesichert, dass eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen CT's gegeben war, sodass nur HR-CT's nach diesem Stichdatum übernommen wurden. Mit dem 06. Dezember 2013 wurde die Datenerhebung beendet und die Auswertung begonnen.

Die einzelnen HR-CT-Datensätze wurden begutachtet und Datensätze mit (Metall-/Bewegungs-)Artefakten, die die Bildqualität beeinflussten, aus der Doktorarbeit ausgeschlossen.

Da eine zweifelsfreie Diagnose der PH durch das HR-CT nicht möglich ist, wurde auf Daten der Medizinischen Klinik II (Direktor: Prof. Dr. med. W. Seeger) bzw. die angeschlossene Ambulanz für pulmonale Hypertonie (Leitung: Prof. Dr. med. H. A. Ghofrani) des Universitätsklinikums Gießen zurückgegriffen. Zur Sicherung der Diagnose der PH wurde der Rechtsherzkatheter herangezogen und ein mPAP ≥ 25 mmHg vorausgesetzt. Falls Werte unterhalb dieser Schwelle auftraten, wurden die zugehörigen Daten aus der Studie ausgeschlossen.

Der maximale Abstand zwischen dem CT und dem Rechtsherzkatheter lag bei 25 Tagen. Eine Umstellung der Medikation kann eine Änderung der im Rechtsherzkatheter gemessenen Drücke nach sich ziehen. Deshalb wurde darauf geachtet, dass keine Umstellung oder Neueinstellung einer Medikation zwischen den beiden Untersuchungen stattfand. Insgesamt wurden 41 Patienten mit bestehender Medikation (56,2%) und 32 Patienten ohne Medikation (43,8%) in die Studie aufgenommen.

Zur Korrelationsanalyse mit der fraktalen Dimension wurden von den ausgewählten Patienten zusätzlich folgende Werte, falls im Rahmen des klinischen Aufenthaltes erhoben, notiert: mPAP aus dem Rechtsherzkatheter (n=73), sPAP aus der Echokardiografie (n=39), Gehstrecke im 6MWT (n=43), sowie der Durchmesser des Truncus pulmonalis

(n=73). Wenn der Durchmesser des Truncus pulmonalis in der HR-CT-Befundung nicht aufgeführt wurde, erfolgte die nachträgliche Bestimmung. Als maximaler Zeitraum zwischen der Echokardiografie bzw. dem 6MWT und dem HR-CT wurden 40 Tage festgelegt. Die Erhebung der Daten des Rechtsherzkatheters, mPAP, sPAP und der Gehstrecke des 6MWT erfolgte über das klinikinterne System KAOS und die des Durchmessers des Truncus pulmonalis über die Radiologie-Informationen-Systeme MEDOS (Nexus AG; Donaueschingen, Deutschland) und Picture archiving and communication system Infinitt (Infinitt Europe GmbH; Frankfurt (Main), Deutschland).

2.3 Computertomografie

Die in dieser Doktorarbeit verwendeten HR-CT's wurden durch Computertomografen der Serie Siemens Somatom Definition oder Definition AS erstellt (Siemens AG, Healthcare Diagnostics GmbH; Eschborn, Deutschland). Die CT's wurden mit der Schichtdicke 1mm und einer Spannung von 120kV erstellt und es lagen die Stromstärken 45mAs (n=39), 25mAs (n=33) und 63mAs (n=1) an. Näherungsweise wurde die Stromstärke nach dem Patientengewicht festgelegt. So wurden die CT's bei Körpergewichten <75kg mit 25mAs (4 Ausnahmen) und >75kg mit 45mAs (4 Ausnahmen) erstellt.

Zur Rekonstruktion der Rohdaten der CT's wurde der Kernel B50f verwendet.

Die Erstellung der HR-CT's erfolgte im Rahmen klinischer Diagnostik und wurde nicht gezielt für die Dissertation angefertigt.

2.4 Analyse der Daten

Die von den ermittelten Patienten erfassten HR-CT's wurden zur Auswertung mittels Datenträger in pseudonymisierter Form vom klinikinternen System auf einen Windows Vista PC (Intel Core 2Duo CPU mit 3GHz, sowie 6GB RAM) überführt, der ausschließlich für Forschungszwecke genutzt wird. Der PC bietet die Möglichkeit der Bildanalyse und der vorherigen Bearbeitung der Datensätze zum Vorbereiten auf die Dimensionsanalyse bzw. deren Durchführung. Durch die Pseudonymisierung konnte sichergestellt werden, dass eine Verbindung der Bilddateien mit den Patientendaten wiederhergestellt werden konnte für den Fall, dass Bilddaten fehlerhaft waren und erneut eingespeist werden mussten. Eine Zuordnung der anderweitig erhobenen Messwerte, wie z.B. den mPAP war ebenfalls gewährleistet. Zur Erhöhung des Datenschutzes wurde die Bildverarbeitungs-Workstation nicht mit Computernetzwerken verbunden.

2.4.1 Segmentierung

Im HR-CT stellt sich der gesamte Thorax eines Patienten dar. Da in die Dimensionsanalyse nur Voxel der Lunge einfließen durften, musste das Bildmaterial bearbeitet werden. Hierfür wurden per persönlicher Durchsicht die Bilder exakt cranial und caudal der Lunge herausgesucht, sodass die Bilder außerhalb dieser z-Achse aus der Auswertung ausgeschlossen waren (schematisch Abbildung 6).

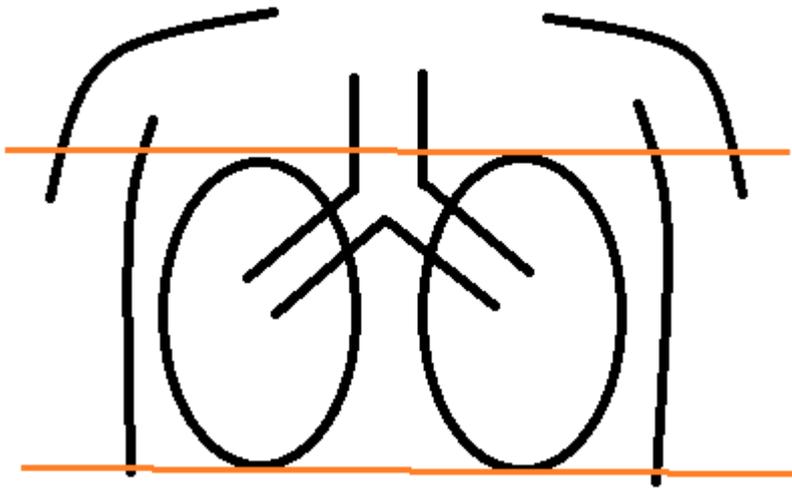


Abbildung 6: Schematische Darstellung der bei der CT des Thorax abgebildeten Organe. Cranial und caudal sind Schnittbilder (orange) ausgewählt, die die Grenzen der Segmentierung darstellen sollen.

Die weitere Segmentierung erfolgte automatisiert anhand eines im Haus, in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen (Direktorin: Frau Prof. Dr. med. G. A. Krombach), entwickelten Programms. Die Basis bildete die Programmiersprache Interactive Data Language (IDL; Version 8.1.0, Exelis Visual Information Solutions, Colorado, USA, 2012). Die inhaltlich gleiche Software wurde auch für weitere Dissertationen wie für *Dietz 2013*, *Franzki 2014*, *Schröer 2016* und *Selcuk 2015* sowie in der Datenauswertung der Publikation *Obert et al. 2015* verwendet. Das Programm basiert auf einem Saatpunktalgorithmus. Dies bedeutet, dass innerhalb eines Bildes ein Punkt markiert wird und das Programm die korrespondierenden x- und y-Koordinaten speichert. Von diesem Ausgangspunkt aus berechnet das Programm anhand festgelegter HE-Schwellenwertbereiche Lungengrenzen. Hierbei wurde ein Bildpunkt in einem HE-Bereich von -1000 HE bis -450 HE als lungenzugehörig definiert,

wenn er mit dem Saatpunkt verbunden war.

Nach der Auswertung eines Bildes erfolgt automatisch der Übergang zum nächst tieferen Schnittbild. Der Saatpunkt des neuen Bildes wird durch die segmentierten x-/y-Koordinaten des vorherigen Bildes festgelegt. Dieser Ablauf wird solange wiederholt bis das vorher definierte caudale ‚Endbild‘ erreicht wird.

Ein Problem des Saatpunktalgorithmus tritt auf, wenn der Saatpunkt, wie in dieser Arbeit, in die Trachea gelegt wird. Da sich von diesem Saatpunkt aus die Saatpunkte der nachfolgenden Bilder definieren und die Hauptbronchien caudal der Lungenspitzen einmünden, würden die Lungenspitzen nicht mitsegmentiert, da sie nicht mit dem Saatpunkt verbunden sind. Um dieses Problem zu umgehen, wurde für die ersten zu analysierenden Schnittbilder ein Algorithmus eingebracht, der das Programm im Umfeld des segmentierten Abschnitts nach weiteren HE im definierten Schwellenbereich suchen lässt, sodass die Lungenspitzen erkannt werden.

Da eine alleinige Definition der Lunge über Schwellenwerte nicht möglich ist, wurde eine sogenannte morphologische Bereichserschließung ergänzt. Hierbei werden kleinere Bereiche mit HE außerhalb der definierten Schwellenwerte, die im segmentierten Lungengewebe liegen, dem Lungengewebe als zugehörig angesehen und mit übernommen.

Die segmentierten x-/y-Koordinaten werden in ein Binärbild umgewandelt. Hierzu wird jeder übernommene Voxel als „1“ (weiß) und alle nicht übernommenen Voxel als „0“ (schwarz) definiert. Diese Binärbilder wurden für die Bestimmung der fraktalen Dimension verwendet.

Weitere Erläuterungen zur Segmentierung und den Binärbildern finden sich in den Quellen [Dietz 2013; Franzki 2014; Schröder 2015; Selcuk 2015].

9	9	8	9	7	8	7	9	6	8	9	8	9	8	7	8	9	8
9	7	8	8	9	8	8	9	7	8	9	7	8	8	8	9	7	7
8	8	9	6	6	6	7	8	8	7	8	6	5	6	9	8	9	7
1	8	5	6	4	5	3	9	7	8	5	6	4	5	5	4	8	7
1	8	5	5	5	4	6	4	9	7	5	6	5	6	4	3	8	8
9	5	3	5	4	3	5	4	4	4	4	3	4	6	5	6	7	9
9	5	5	3	5	6	6	5	3	7	3	2	4	3	4	4	9	8
8	1	4	2	2	9	9	5	8	9	5	2	1	5	4	6	7	7
1	1	3	2	3	9	9	3	7	7	6	4	1	4	4	5	8	9
9	9	8	4	5	6	3	7	7	8	9	6	5	5	4	7	9	8
4	3	8	9	7	5	7	7	9	8	8	9	7	8	9	7	8	8
1	1	7	8	9	8	7	8	9	7	8	9	7	8	8	8	9	9

Abbildung 7: schematische Darstellung eines Schnittbildes des HR-CT mit unterschiedlichen HE der Voxel (beispielhaft als 1-9 bezeichnet).

9	9	8	9	7	8	7	9	6	8	9	8	9	8	7	8	9	8
9	7	8	8	9	8	8	9	7	8	9	7	8	8	8	9	7	7
8	8	9	6	6	6	7	8	8	7	8	6	5	6	9	8	9	7
1	8	5	6	4	5	3	9	7	8	5	6	4	5	5	4	8	7
1	8	5	5	5	4	6	4	9	7	5	6	5	6	4	3	8	8
9	5	3	5	4	3	5	4	4	4	4	3	4	6	5	6	7	9
9	5	5	3	5	6	6	5	3	7	3	2	4	3	4	4	9	8
8	1	4	2	2	9	9	5	8	9	5	2	1	5	4	6	7	7
1	1	3	2	3	9	9	3	7	7	6	4	1	4	4	5	8	9
9	9	8	4	5	6	3	7	7	8	9	6	5	5	4	7	9	8
4	3	8	9	7	5	7	7	9	8	8	2	4	3	9	7	8	8
1	1	7	8	9	8	7	8	9	7	8	9	7	8	8	8	9	9

Abbildung 8: schematische Darstellung eines Schnittbildes des HR-CT mit unterschiedlichen Voxel (beispielhaft als 1-9 bezeichnet), ein Saatpunkt (rot) von dem aus Voxel der Werte 2-6 als lungenzugehörig erkannt werden (blau), die mit dem Saatpunkt verbunden sind.

9	9	8	9	7	8	7	9	6	8	9	8	9	8	7	8	9	8
9	7	8	8	9	8	8	9	7	8	9	7	8	8	8	9	7	7
8	8	9	6	6	6	7	8	8	7	8	6	5	6	9	8	9	7
1	8	5	6	4	5	3	9	7	8	5	6	4	5	5	4	8	7
1	8	5	5	5	4	6	4	9	7	5	6	5	6	4	3	8	8
9	5	3	5	4	3	5	4	4	4	4	3	4	6	5	6	7	9
9	5	5	3	5	6	6	5	3	7	3	2	4	3	4	4	9	8
8	1	4	2	2	9	9	5	8	9	5	2	1	5	4	6	7	7
1	1	3	2	3	9	9	3	7	7	6	4	1	4	4	5	8	9
9	9	8	4	5	6	3	7	7	8	9	6	5	5	4	7	9	8
4	3	8	9	7	5	7	7	9	8	8	2	4	3	9	7	8	8
1	1	7	8	9	8	7	8	9	7	8	9	7	8	8	8	9	9

Abbildung 9: durch morphologische Bereicherschlüßung werden kleinere Bereiche die nicht innerhalb der definierten Werte für „lungenzugehörig“ liegen (grün) mit in den segmentierten Anteil übernommen. Größere Anteile innerhalb der Lunge, die nicht als „lungenzugehörig“ definiert sind (orange) oder Anteile, die als „lungenzugehörig“ definiert sind, aber nicht mit dem Saatpunkt verbunden sind (violett), werden nicht übernommen.

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0
0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 10: Umwandlung des segmentierten Bildes in ein Binärbild, in dem der Wert 1 für einen Voxel steht der übernommen wird und der Wert 0 für einen nicht ins segmentierte Bild übernommenen Voxel.

2.5 Statistische Auswertung

Insgesamt wurden für 4 HE-Bereiche die Dimensionen bestimmt (-1000 bis 1000 HE; -1000 bis -600 HE; -600 bis 1000 HE; -200 bis 1000 HE; veranschaulicht in Abbildung 11) und auf die Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht. Ob die Patienten mit PH von der Kontrollgruppe statistisch signifikant unterschieden werden konnten, wurde mittels t-Tests überprüft [Döring 2016].

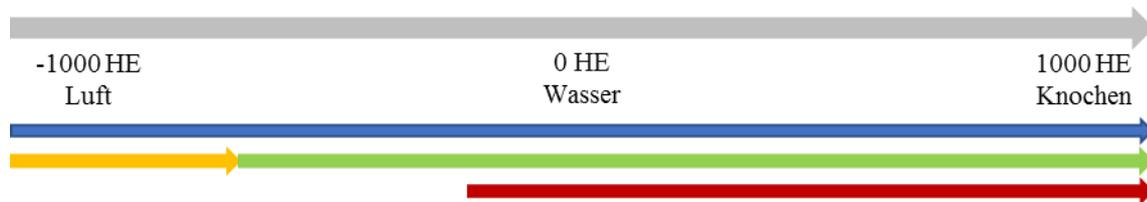


Abbildung 11: Veranschaulichung der unterschiedlichen ausgewerteten HE-Bereiche (-1000 bis 1000 HE (blau), -1000 bis -600 HE (gelb), -600 bis 1000 HE (grün), -200 bis 1000 HE (rot)) im Verhältnis zum gesamten ausgewerteten HE-Bereich (grau).

Eine Bestimmung der Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Minima und Maxima der fraktalen Dimension der Patienten- und Kontrollgruppe sowie der Gehstrecke im 6MWT, des mPAP, sPAP und des Durchmessers des Truncus pulmonalis im HR-CT wurde durchgeführt.

Die Effektgröße wurde mittels Rosenthals r bestimmt [Rosenthal 2003].

Die Überprüfung einer Korrelation zwischen errechneter fraktaler Dimension und zusätzlich erhobenen Messwerten (mPAP, sPAP, Gehstrecke im 6MWT und Durchmesser des Truncus pulmonalis) wurde mittels Pearsons-Korrelationskoeffizienten durchgeführt [Döring 2016].

Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen. Alle Tests wurden zweiseitig geprüft.

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Science; Firma IBM, Version 23, Armonk, USA)

3 Ergebnisse

3.1 Segmentierung der CT-Bilder

Der Ablauf der Segmentierung wurde im vorherigen Abschnitt erläutert. Zur Verdeutlichung wie ein solcher HR-CT-Datensatz vor und nach der Segmentierung aussieht sind in Abbildung 12 und 13 Schnittbilder exemplarisch aufgelistet.

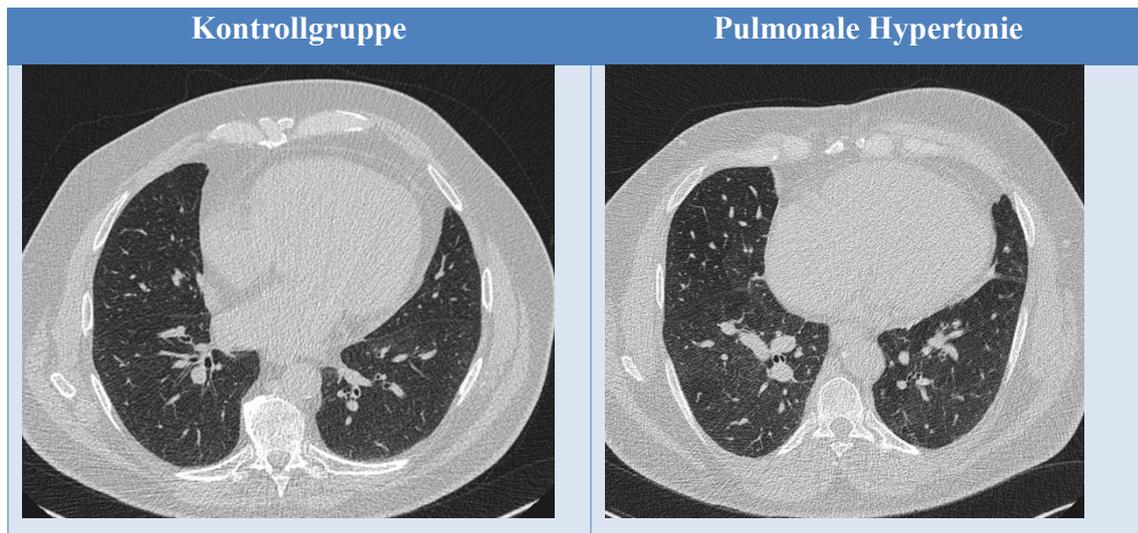
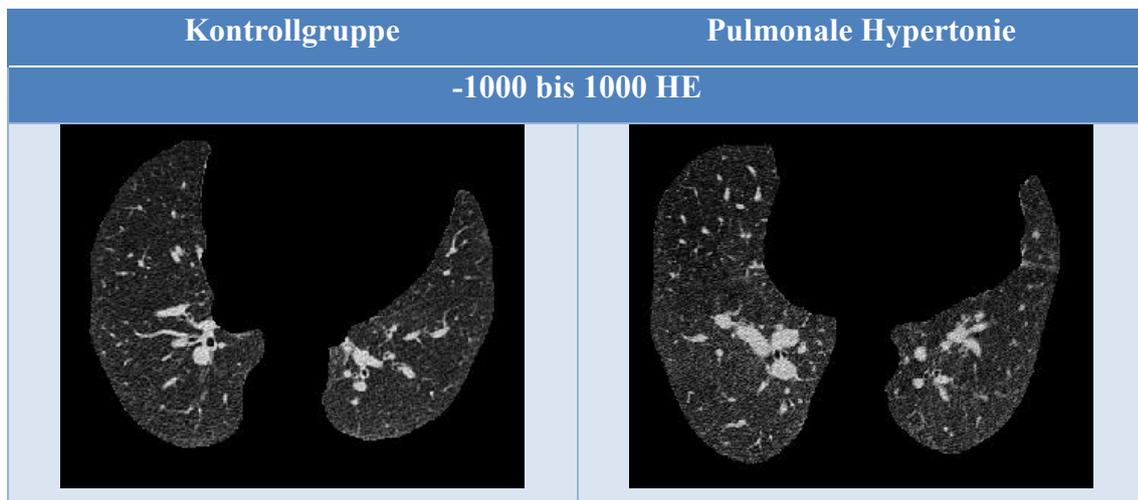


Abbildung 12: Schnittbilder der Lunge im HR-CT vor Segmentierung. Gegenüberstellung der Lungen der Kontrollgruppe (links) und der PH-Gruppe (rechts).



(Abbildung 13: Fortsetzung auf nächster Seite)

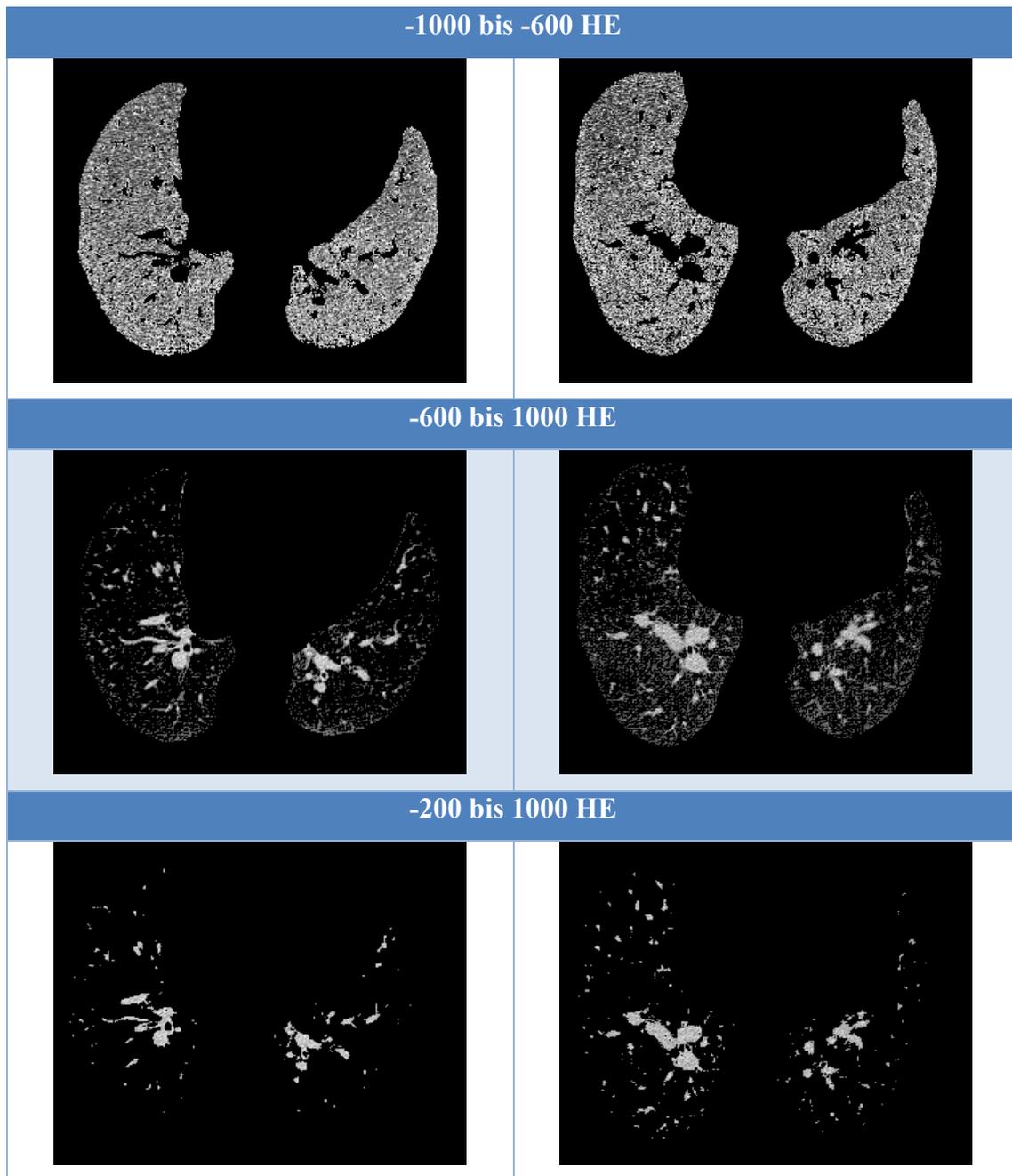


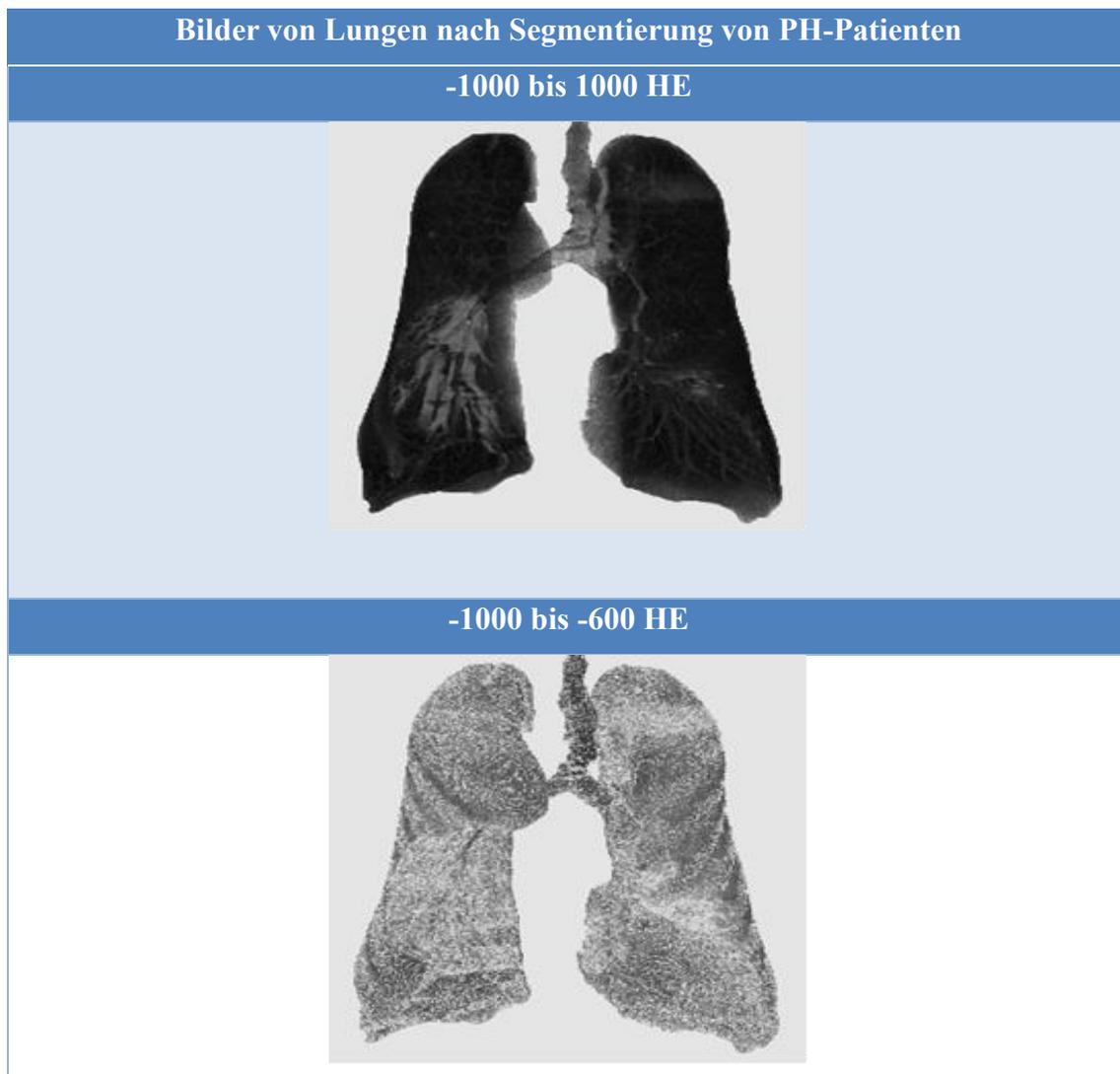
Abbildung 13: Schnittbilder der Lunge im HR-CT nach der Segmentierung. Gegenüberstellung der Lungen der Kontrollgruppe (links) und der PH-Gruppe (rechts) innerhalb der einzelnen Untergruppen mit unterschiedlichen HE-Bereichen.

Wenn alle zweidimensionalen Schnittbilder zusammengesetzt werden, ergeben sich dreidimensionale Bilder, die für die verschiedenen HE-Schwellenwertbereiche in Abbildung 14 dargestellt werden.

Im obersten Bild, das den Bereich von -1000 bis 1000 HE umfasst, sind alle Voxel der Lunge zu sehen, sodass alle Strukturen der Lunge abgebildet werden.

Im Bild des Bereiches -1000 bis -600 HE sind vornehmlich die in der Lunge enthaltene Luft, etwas Lungengewebe aber keine Gefäße abgebildet.

In der Gruppe -600 bis 1000 HE sind Lungengefäße, Restanteile des Lungengewebes und die Wände der luftleitenden Strukturen zu sehen, während in der Gruppe -200 bis 1000 HE fast ausschließlich Lungengefäße sichtbar sind.



(Abbildung 14: Fortsetzung auf nächster Seite)

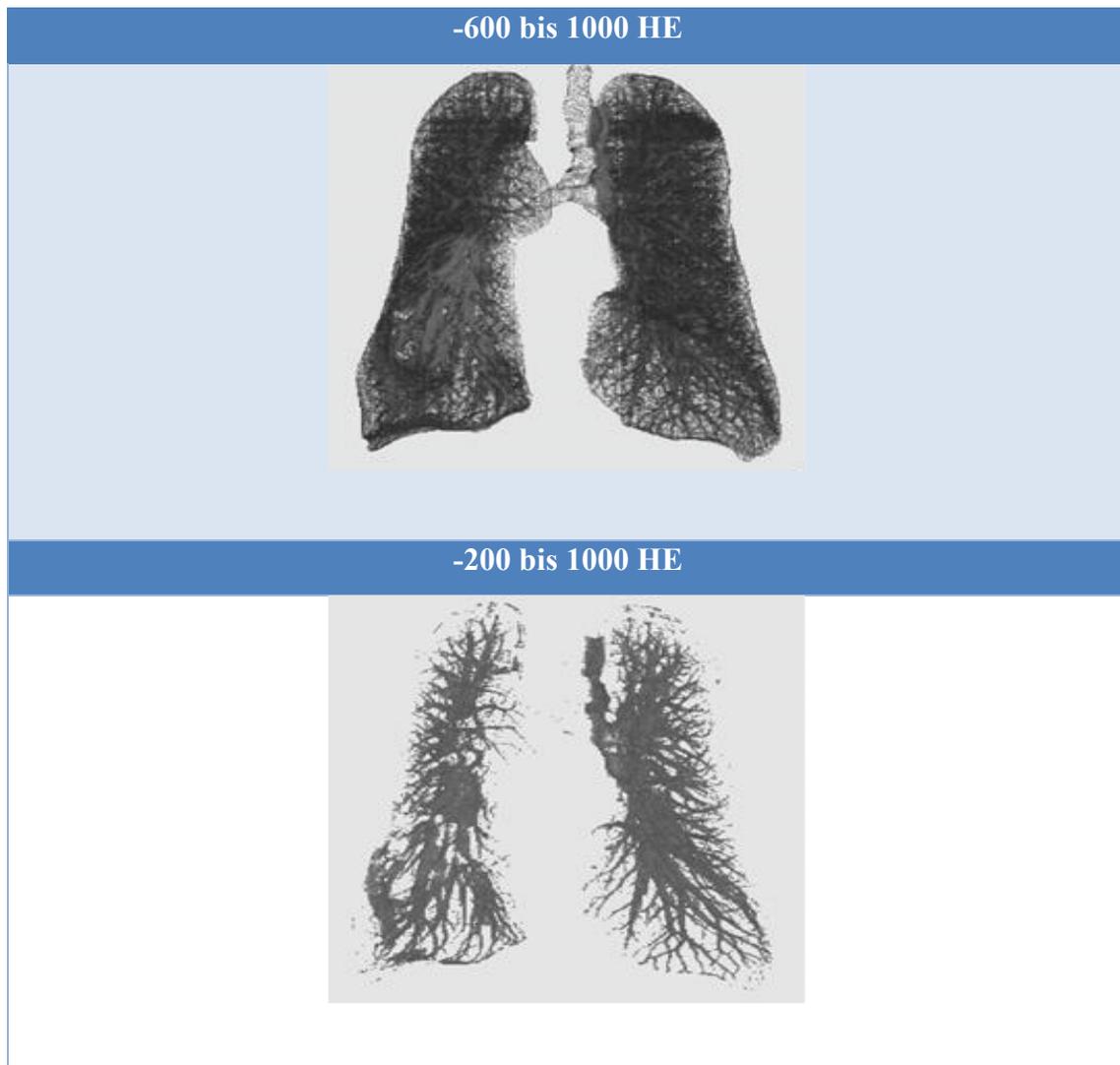


Abbildung 14: Dreidimensionale Bilder der segmentierten Lunge aus zusammengesetzten zweidimensionalen Schnittbildern unterteilt nach den einzelnen Untergruppen mit unterschiedlichen HE-Bereichen.

3.2 Ergebnisse der fraktalen Dimensionsanalyse

Es zeigte sich in allen 4 HE-Schwellenwertgruppen eine Normalverteilung der bestimmten Dimensionen, sodass der t-Test eingesetzt werden konnte. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

<u>PH</u>	-1000 bis 1000 HE	-1000 bis -600 HE	-600 bis 1000 HE	-200 bis 1000 HE
Mittelwert	2,769	2,747	2,538	2,220
Median	2,775	2,752	2,539	2,216
Standard- abweichung	0,041	0,048	0,078	0,082
Minimum	2,658	2,59	2,378	2,075
Maximum	2,864	2,836	2,739	2,514
<u>Kontrollgruppe</u>				
Mittelwert	2,793	2,780	2,450	2,140
Median	2,799	2,780	2,458	2,139
Standard- abweichung	0,026	0,027	0,072	0,037
Minimum	2,732	2,719	2,318	2,05
Maximum	2,826	2,817	2,613	2,197
<u>Signifikanz (p)</u>	0,008	<0,001	<0,001	<0,001
<u>Effektgröße</u>	0,268	0,458	0,445	0,581

Tabelle 3: Auflistung der statistischen Auswertung der Dimensionsanalyse

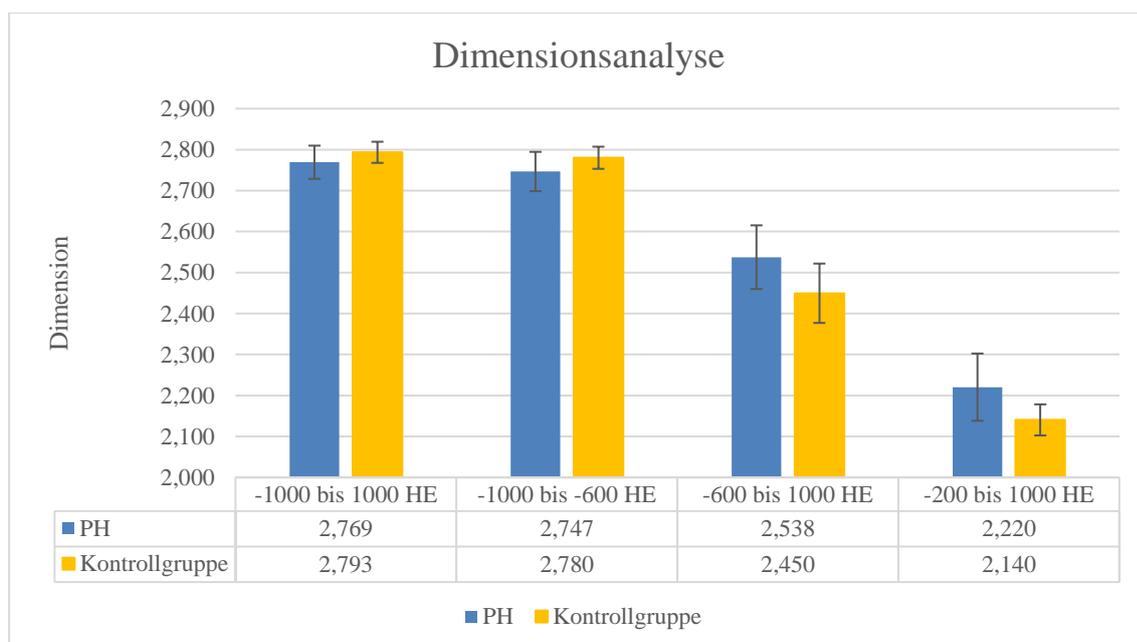


Tabelle 4: Diagramm zur Gegenüberstellung der Dimensionen der PH- und der Kontrollgruppe

3.3 Korrelation der klinischen Werte mit der Dimension

Nachfolgend werden die Korrelationen der zusätzlich erhobenen klinischen Werte, also die Gehstrecke im 6MWT, der mPAP, der sPAP und der Durchmesser des Truncus pulmonalis, zur errechneten Dimension der einzelnen HE-Bereiche der PH-Erkrankten angegeben.

3.3.1 Korrelation der Gehstrecke des 6 min Gehtestes mit der fraktalen Dimension der PH-Gruppe

Die Gehstrecke im 6MWT konnte von 43 Patienten erhoben werden und lag im Durchschnitt bei 300,7m mit einer Standardabweichung von 126,1m. Die erreichte Gehstrecke lag zwischen 50 und 550m. Von den restlichen 30 Patienten wurden keine Werte im Rahmen des Klinikaufenthaltes erhoben oder lagen außerhalb des festgelegten Zeitrahmens. Signifikante Korrelationen wurden nicht festgestellt.

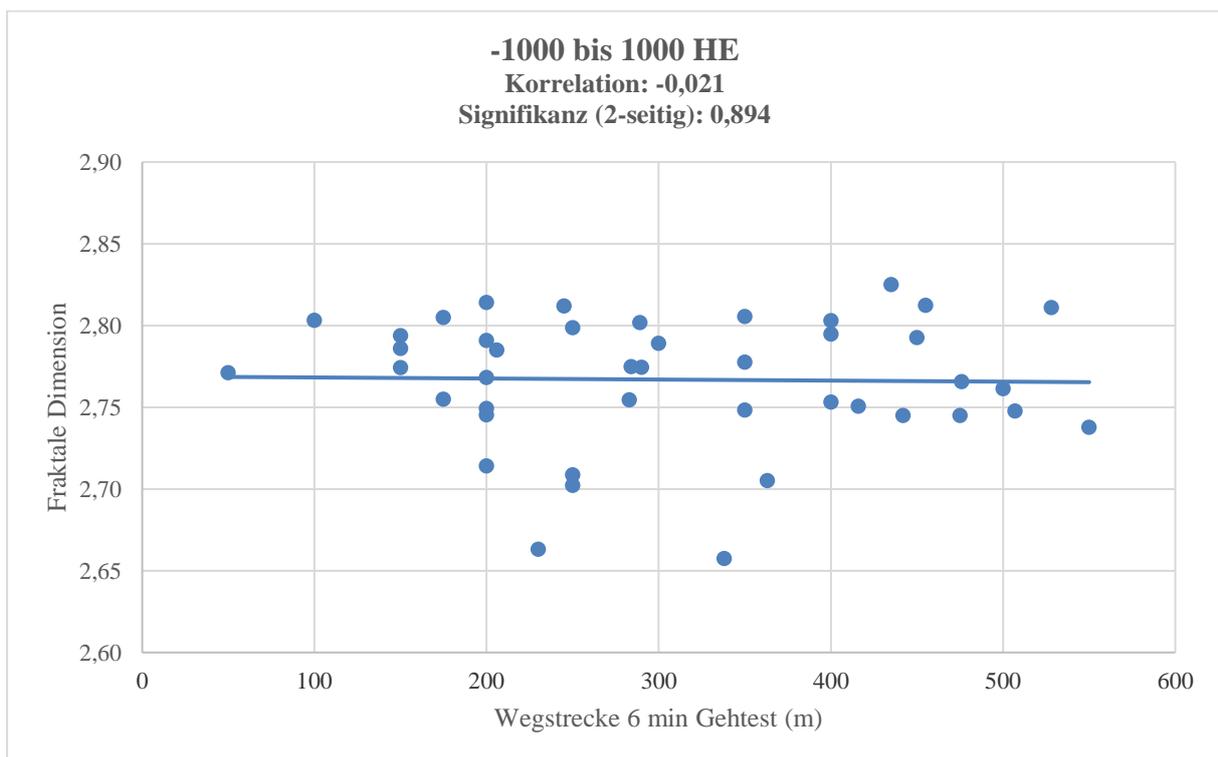


Abbildung 15: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis 1000 HE und der Gehstrecke im 6MWT (m).

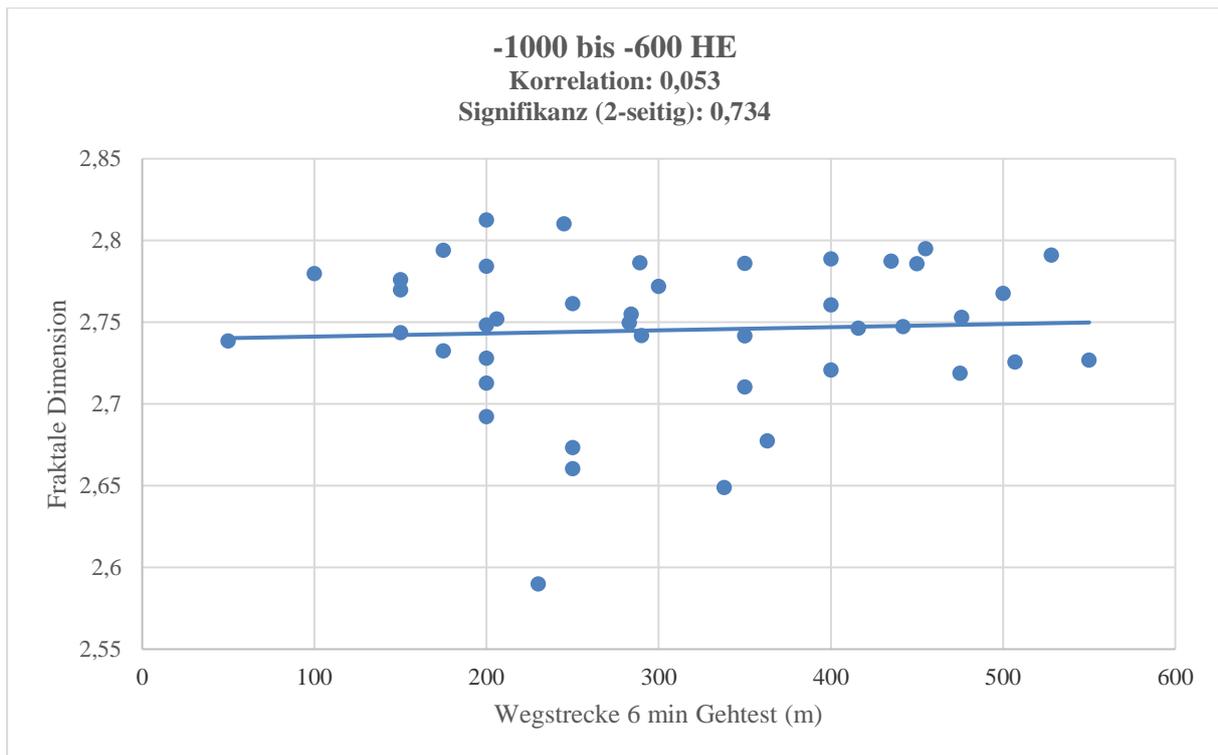


Abbildung 16: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis -600 HE und der Gehstrecke im 6MWT (m).

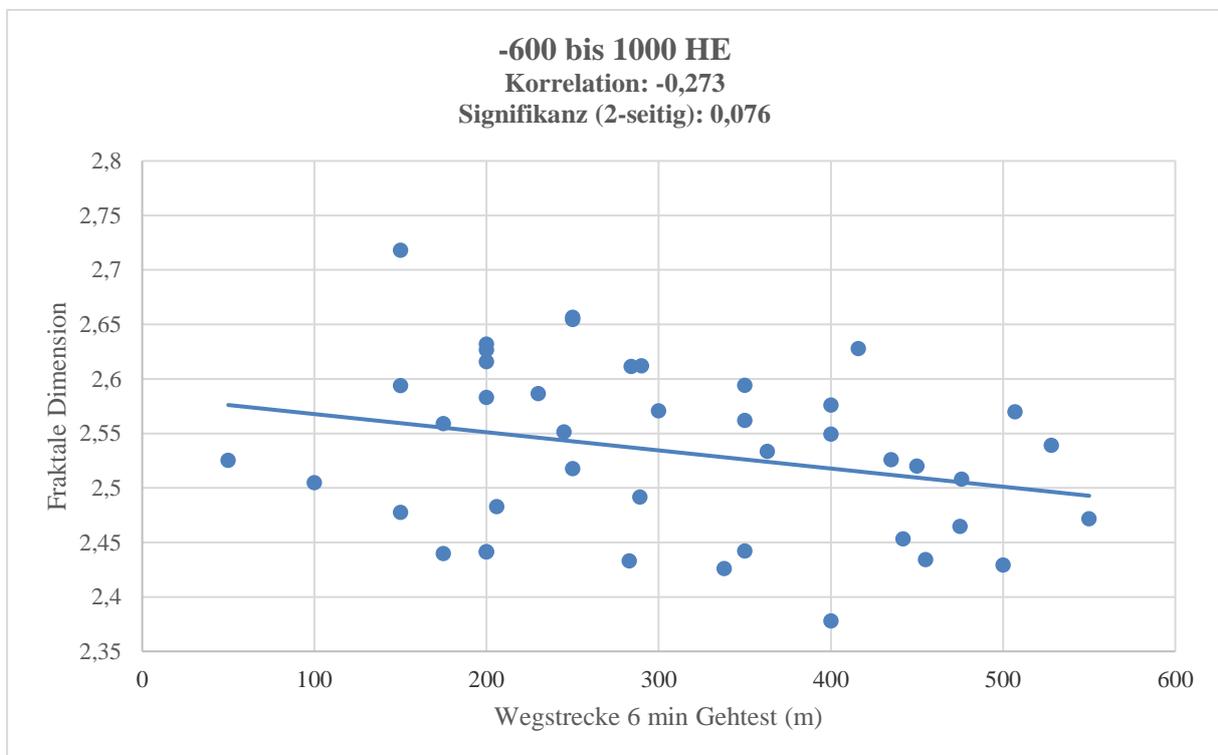


Abbildung 17: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -600 bis 1000 HE und der Gehstrecke im 6MWT (m).

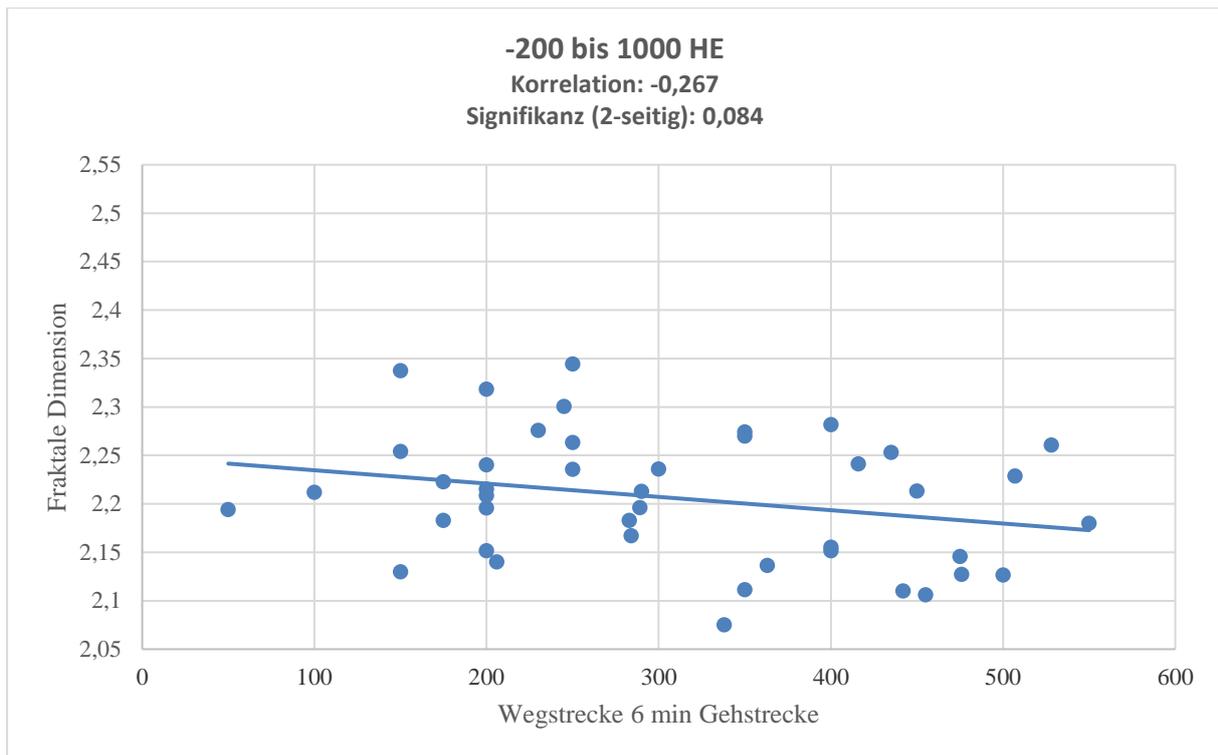


Abbildung 18: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -200 bis 1000 HE und der Gehstrecke im 6MWT (m).

3.3.2 Korrelation des mPAP mit der fraktalen Dimension der PH-Gruppe

Der mPAP lag im Mittel bei 42,6mmHg mit einer Standardabweichung von 10,2mmHg. Insgesamt konnte für alle Patienten mit PH der mPAP erhoben werden. Der niedrigste mPAP lag bei 25mmHg und der höchste Wert bei 79mmHg.

Eine Korrelation des mPAP mit den bestimmten fraktalen Dimensionen der 4 HE-Schwellenwertgruppen konnte nicht gefunden werden. Die höchste bestimmte Korrelation, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,671$, lag bei $r=-0,051$ in der Gruppe von -1000 bis 1000 HE.

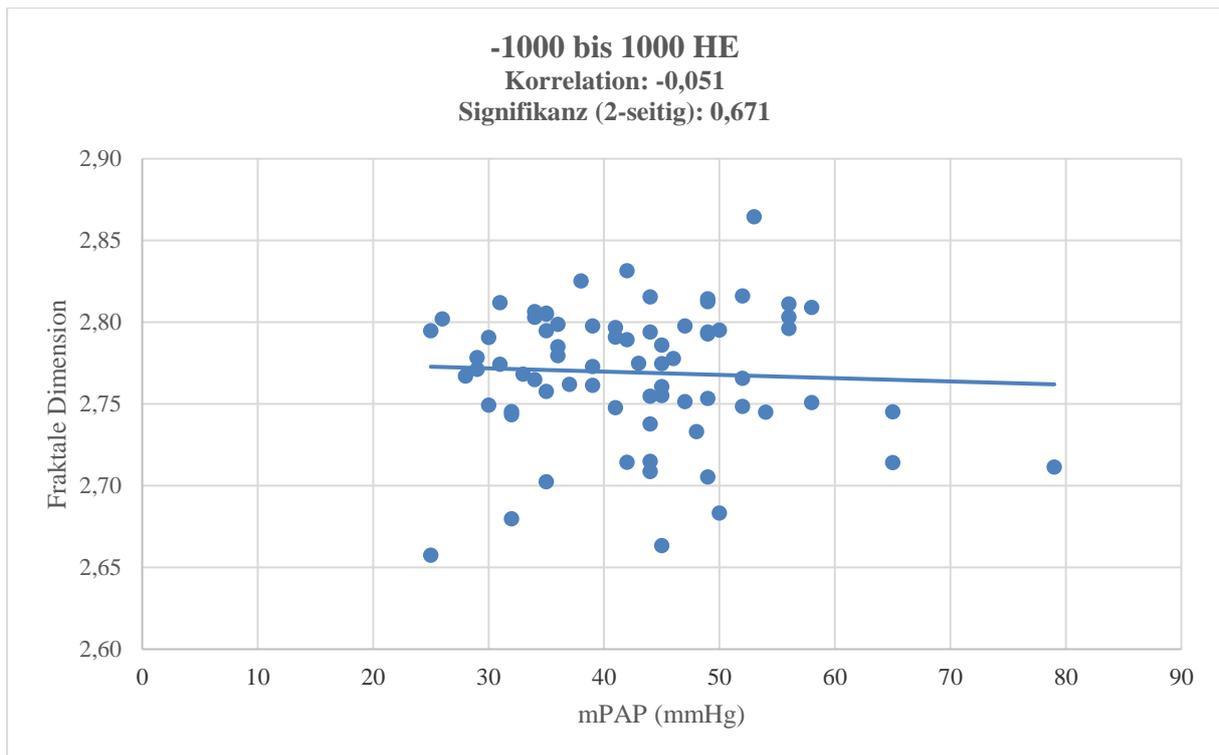


Abbildung 19: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis 1000 HE und dem mPAP (mmHg).

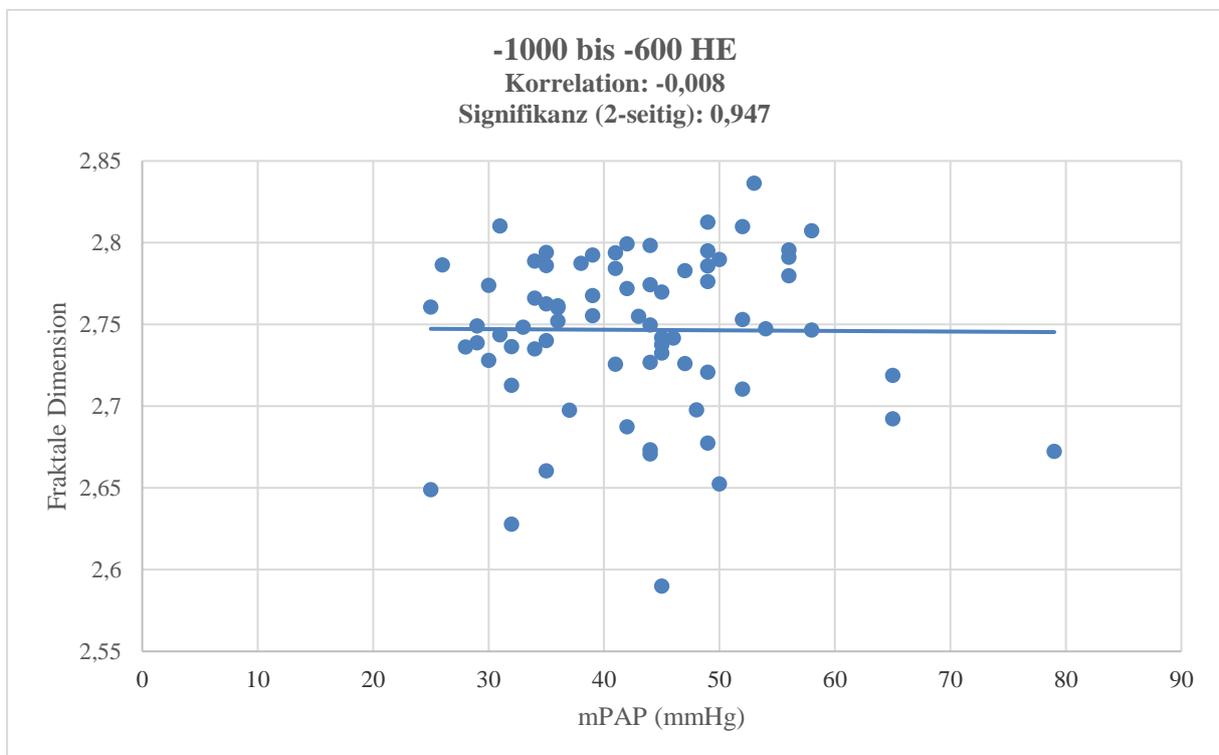


Abbildung 20: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis -600 HE und dem mPAP (mmHg).

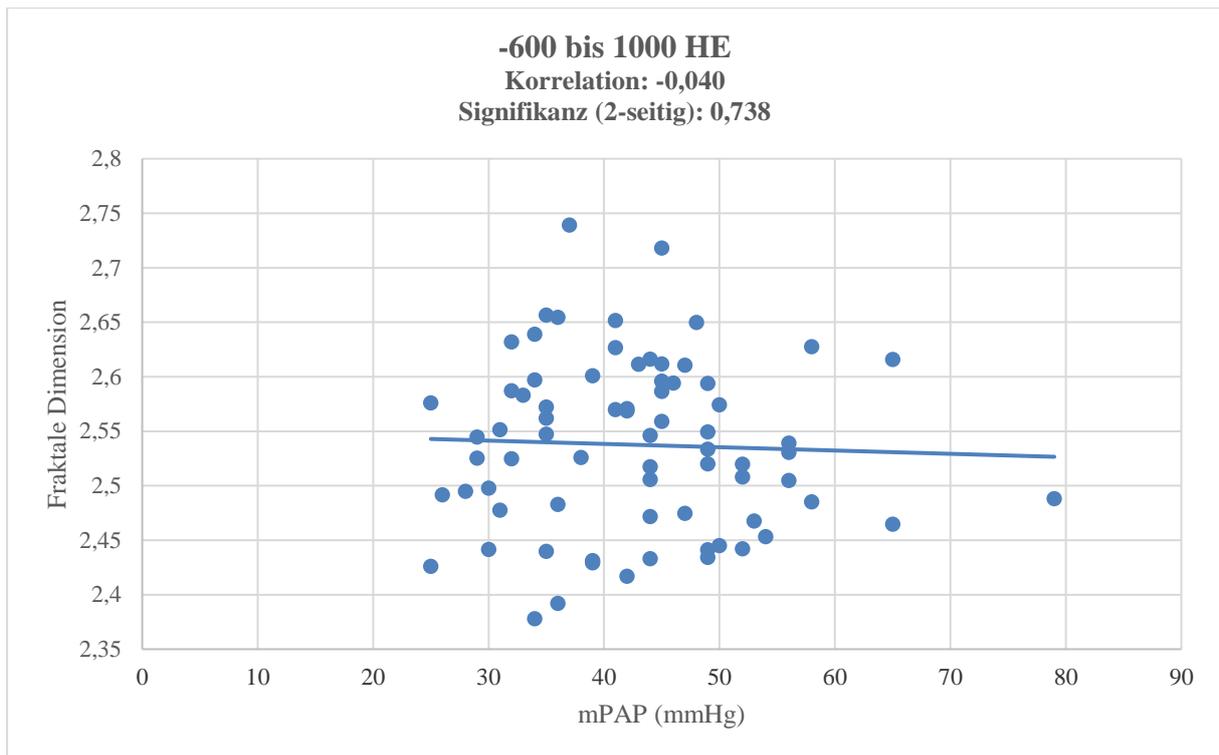


Abbildung 21: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -600 bis 1000 HE und dem mPAP (mmHg).

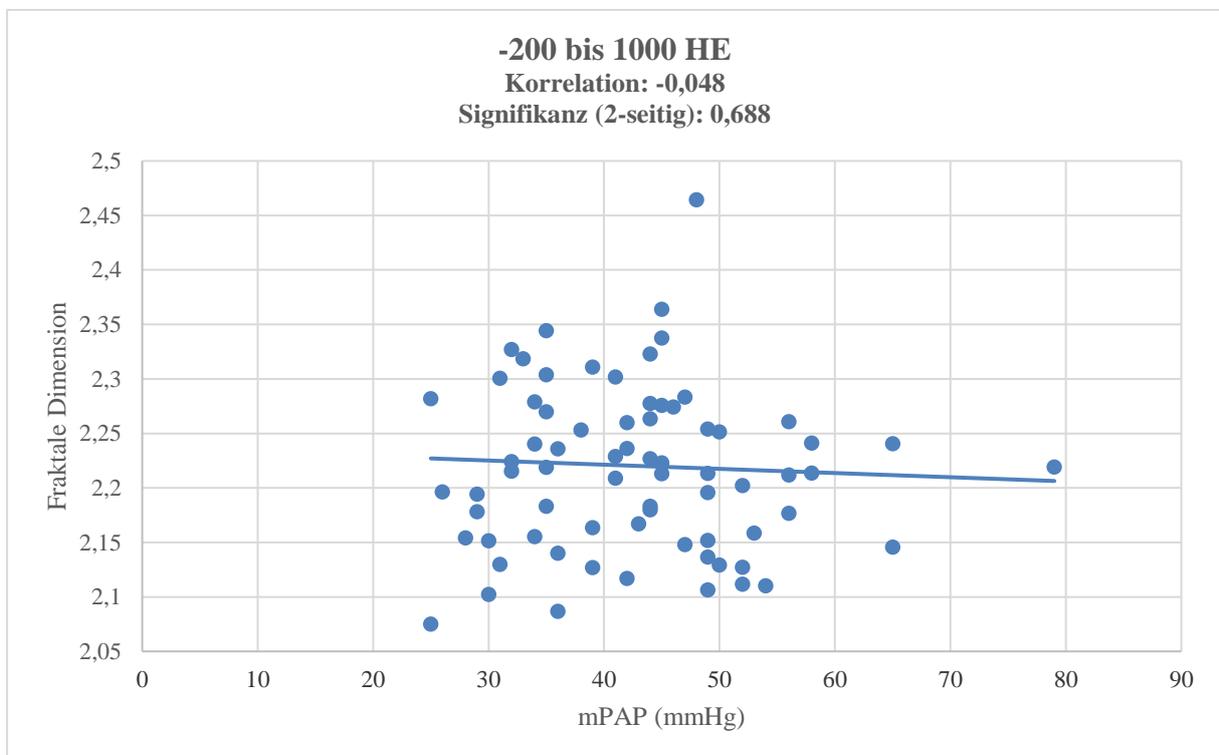


Abbildung 22: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -200 bis 1000 HE und dem mPAP (mmHg).

3.3.3 Korrelation des sPAP mit der fraktalen Dimension der PH-Gruppe

Der sPAP lag im Mittelwert bei 71,7mmHg. Die Standardabweichung betrug 16,5mmHg. Der geringste gemessene Druck lag bei 43mmHg und der höchste gemessene Druck bei 122mmHg. Insgesamt wurden Werte von 39 Patienten aus der Echokardiografie erhoben. Eine Korrelation zwischen dem sPAP und den errechneten fraktalen Dimensionen konnte nicht nachgewiesen werden. Die höchste Korrelation lag bei $r=-0,022$ und wurde in der Gruppe -1000 bis 1000 HE erhoben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei $p=0,895$.

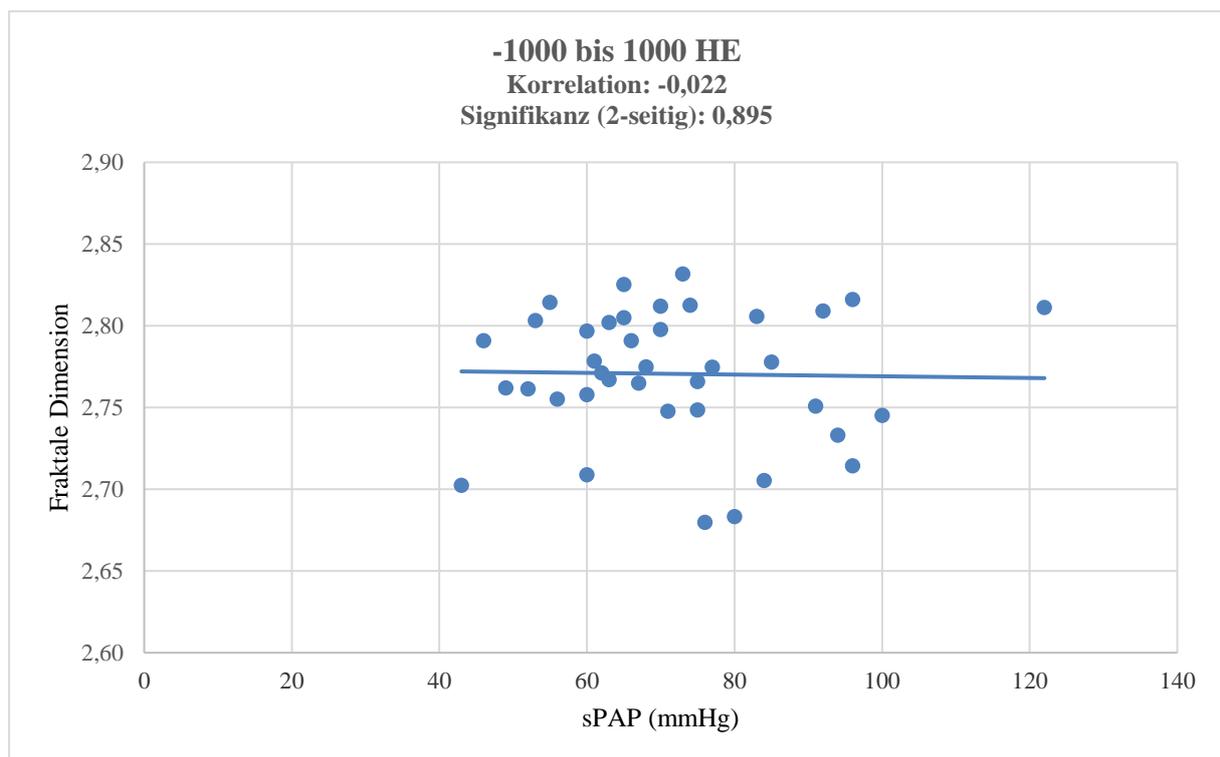


Abbildung 23: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis 1000 HE und dem sPAP (mmHg).

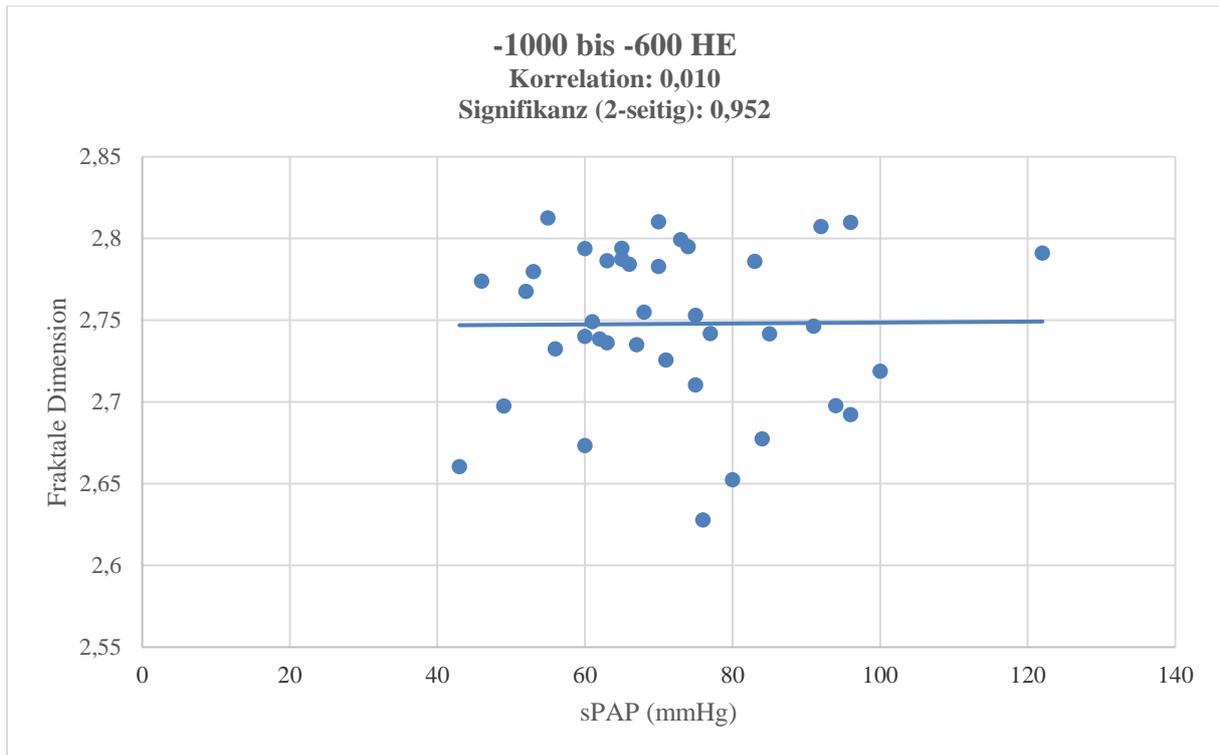


Abbildung 24: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis -600 HE und dem sPAP (mmHg).

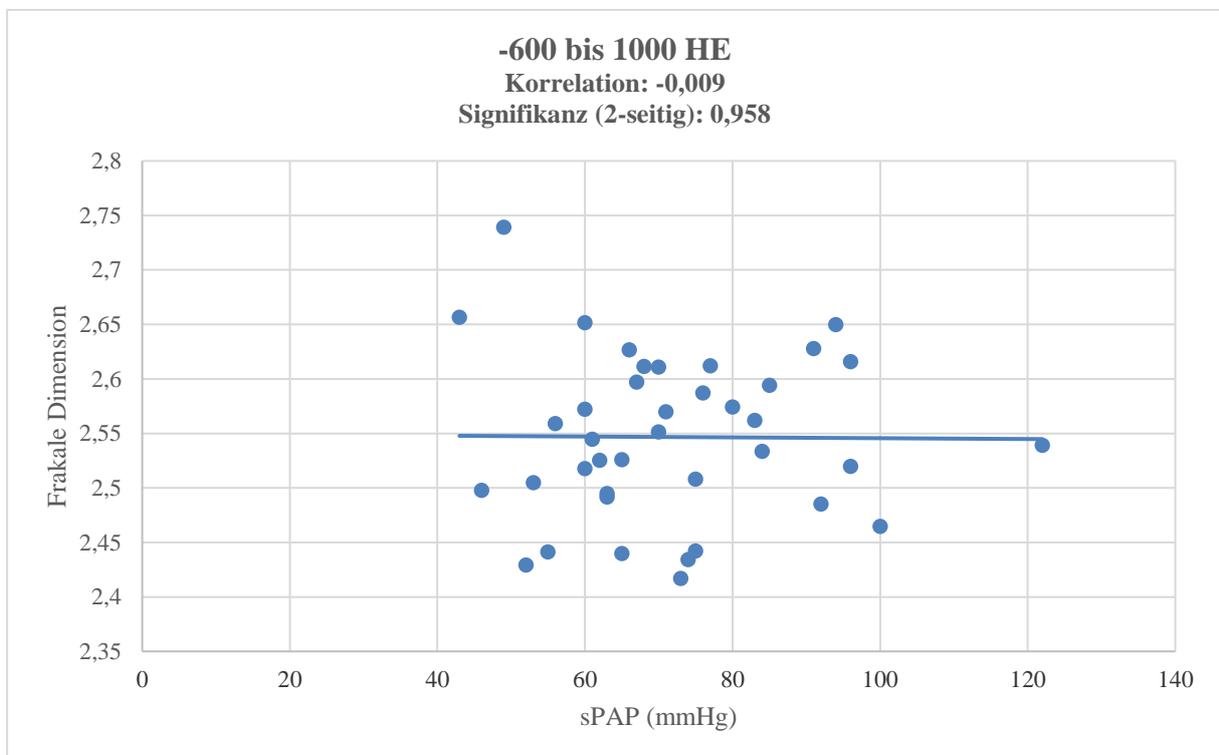


Abbildung 25: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -600 bis 1000 HE und dem sPAP (mmHg).

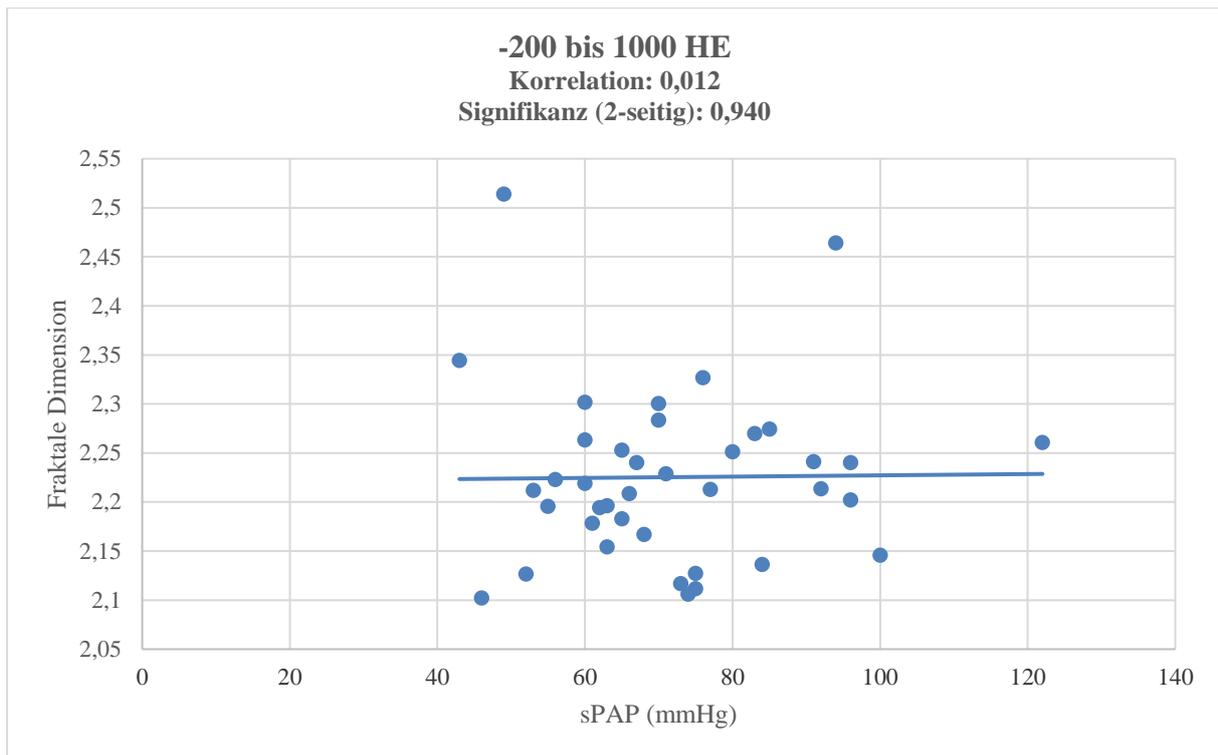


Abbildung 26: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -200 bis 1000 HE und dem sPAP (mmHg).

3.3.4 Korrelation des Durchmessers des Truncus pulmonalis mit der fraktalen Dimension der PH-Gruppe

Der im HR-CT gemessene Durchmesser des Truncus pulmonalis lag im Mittel bei 36,8mm mit einer Standardabweichung von 6,2mm. Insgesamt wurde der Durchmesser von allen Patienten bestimmt. Der geringste Durchmesser lag bei 24mm, während der höchste Durchmesser bei 65mm lag.

Eine Korrelation zur errechneten fraktalen Dimension konnte nicht gefunden werden. Die höchste Korrelation betrug $r=0,56$ in der Gruppe -200 bis 1000 HE bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,639$.

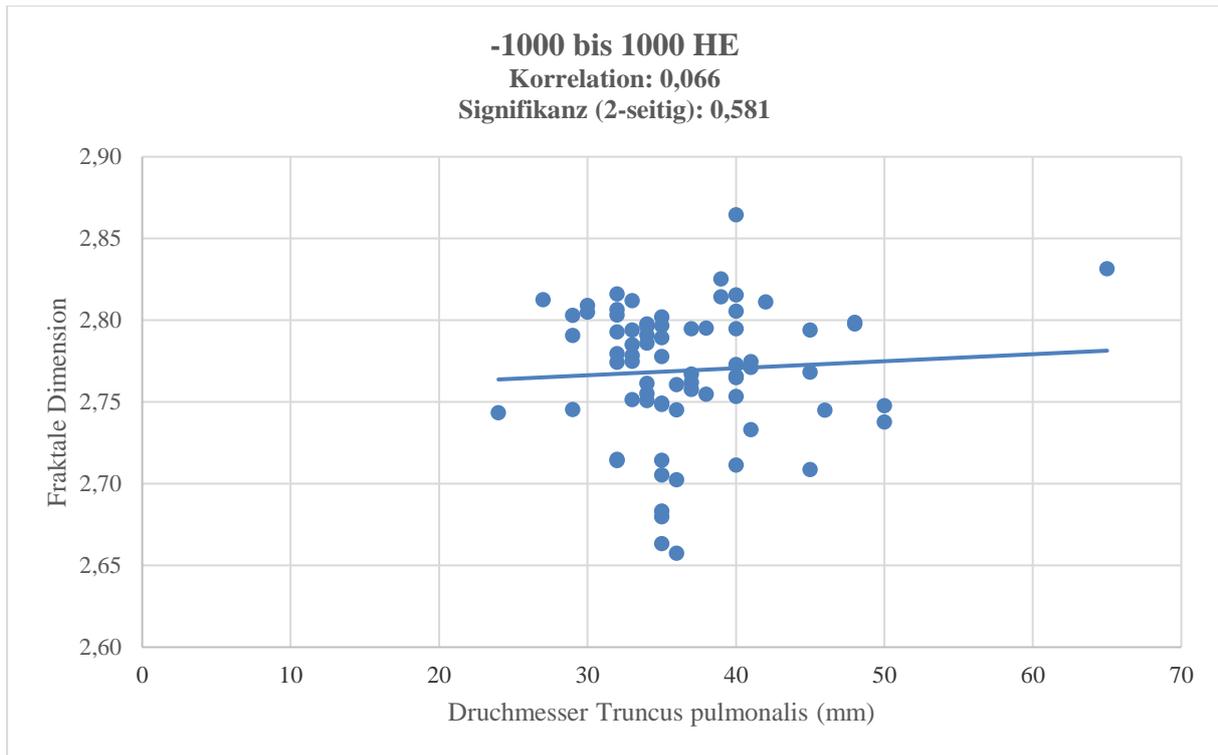


Abbildung 27: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis 1000 HE und dem Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm).

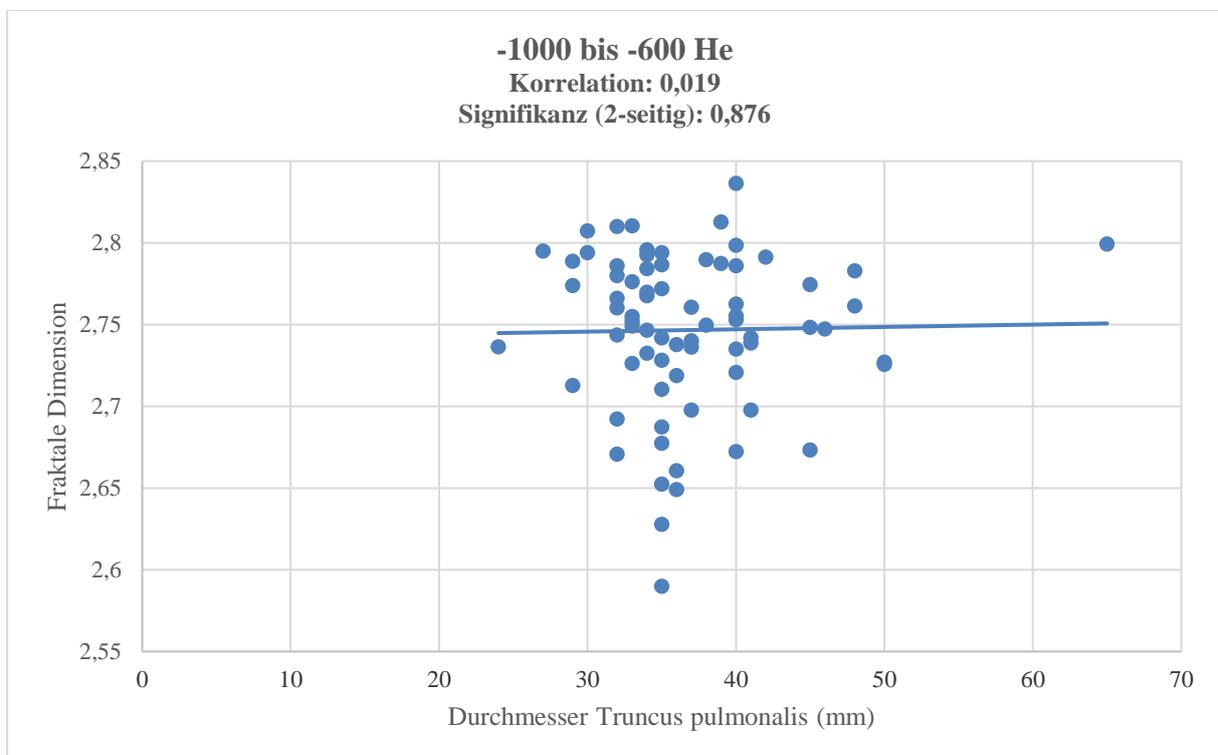


Abbildung 28: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis -600 HE und dem Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm).

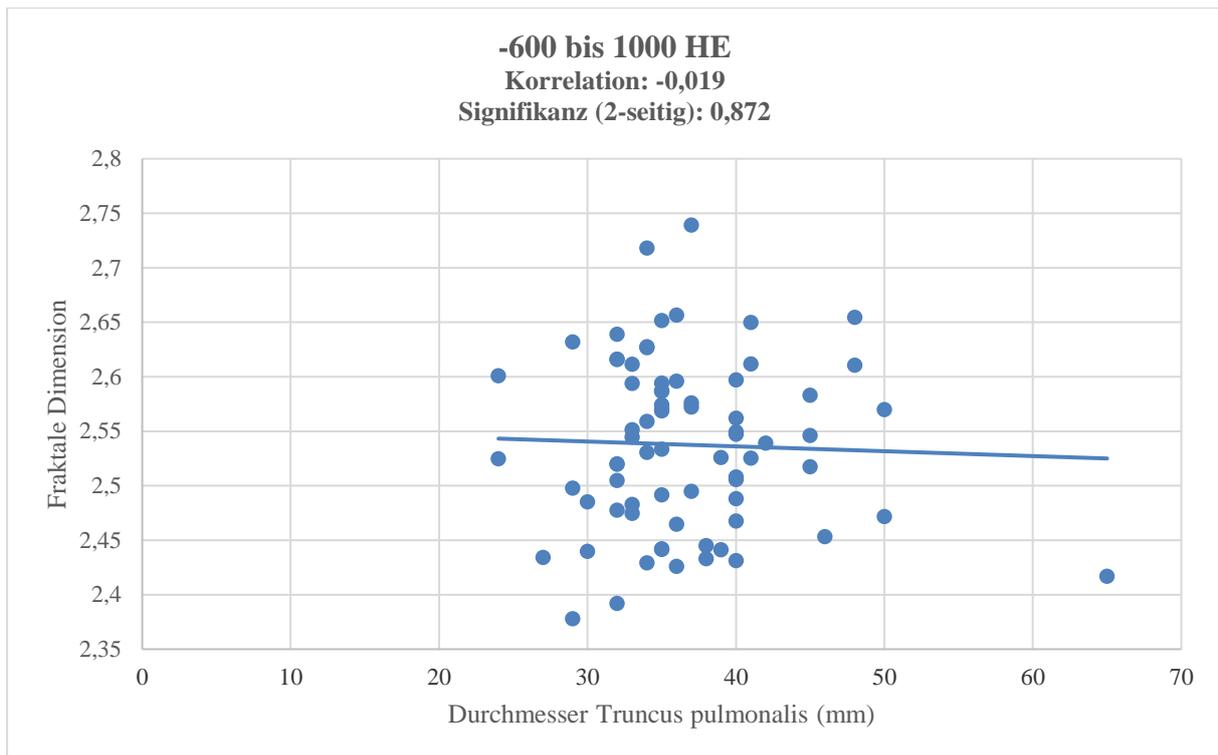


Abbildung 29: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -600 bis 1000 HE und dem Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm).

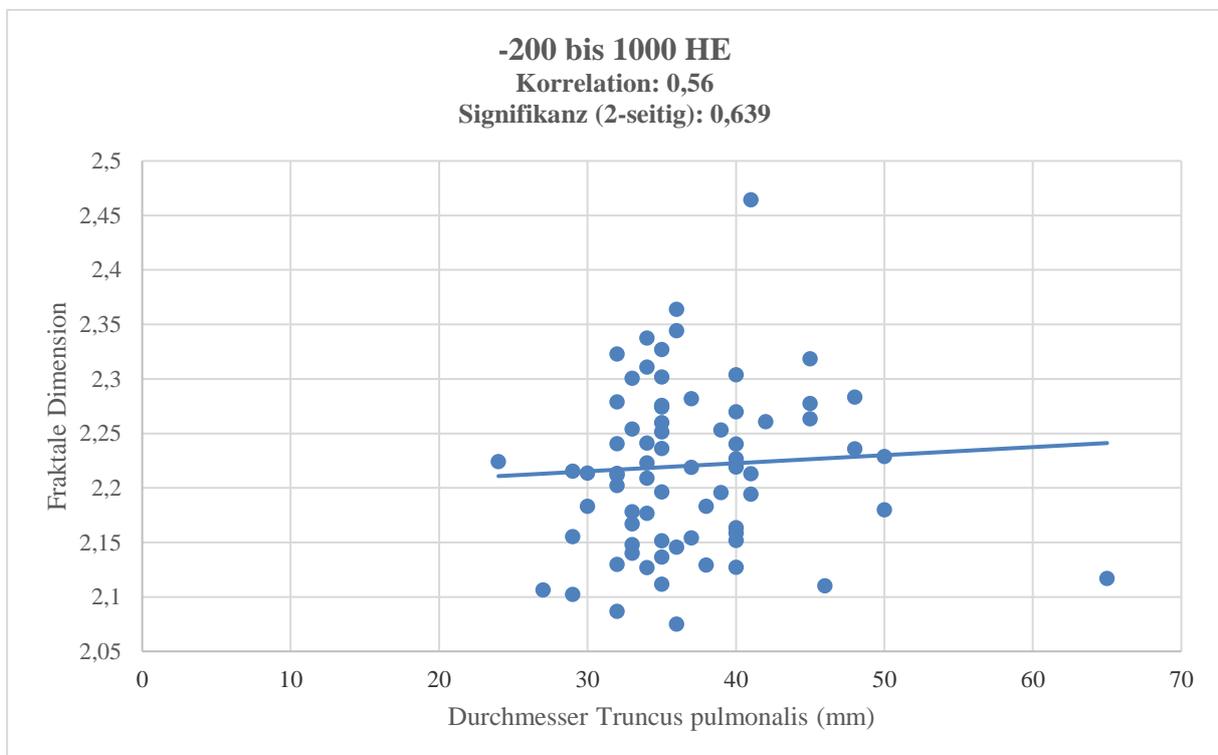


Abbildung 30: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -200 bis 1000 HE und dem Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm).

3.4 Korrelation der klinischen Messwerte untereinander

Korrelationen der klinischen Messwerte untereinander konnten zwischen mPAP und sPAP ($r=0,629$, $p<0,001$, $n=39$) sowie zwischen dem sPAP und der zurückgelegten Gehstrecke im 6MWT ($r=0,490$, $p=0,013$, $n=39$) nachgewiesen werden. Weitere Korrelationen konnten nicht aufgezeigt werden.

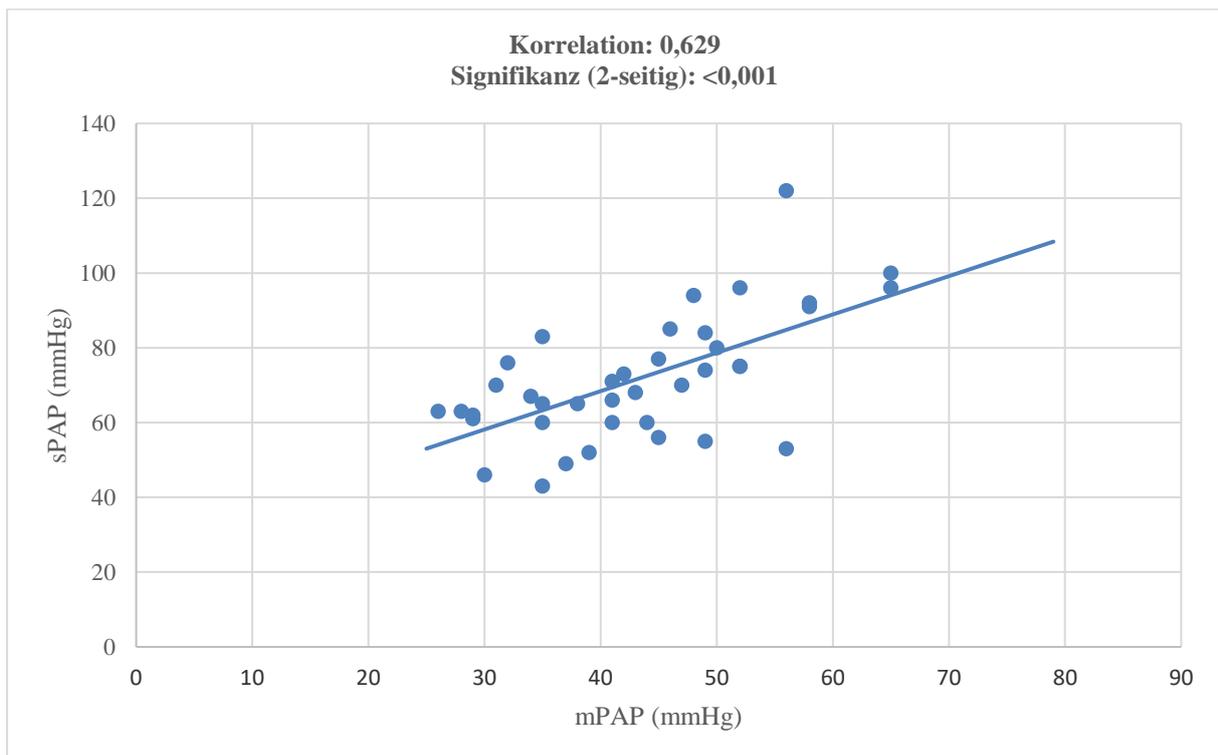


Abbildung 31: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen sPAP (mmHg) und mPAP (mmHg).

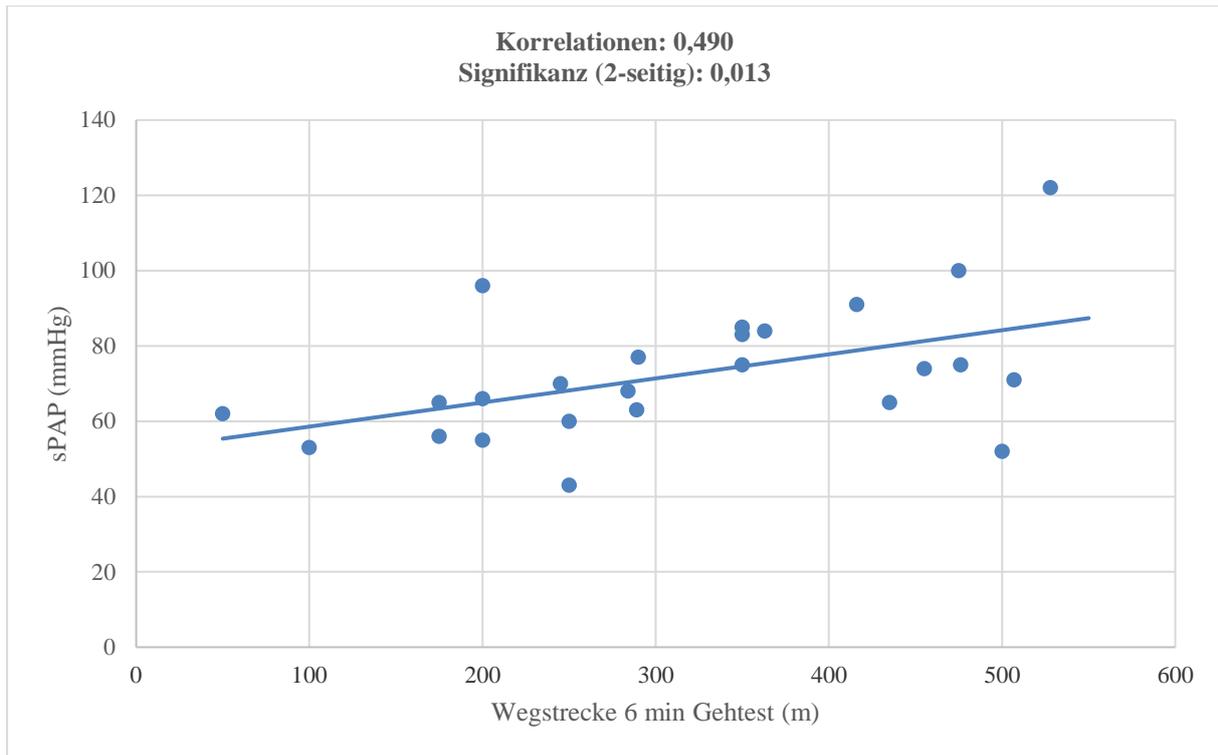


Abbildung 32: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen sPAP (mmHg) und Gehstrecke im 6MWT (m).

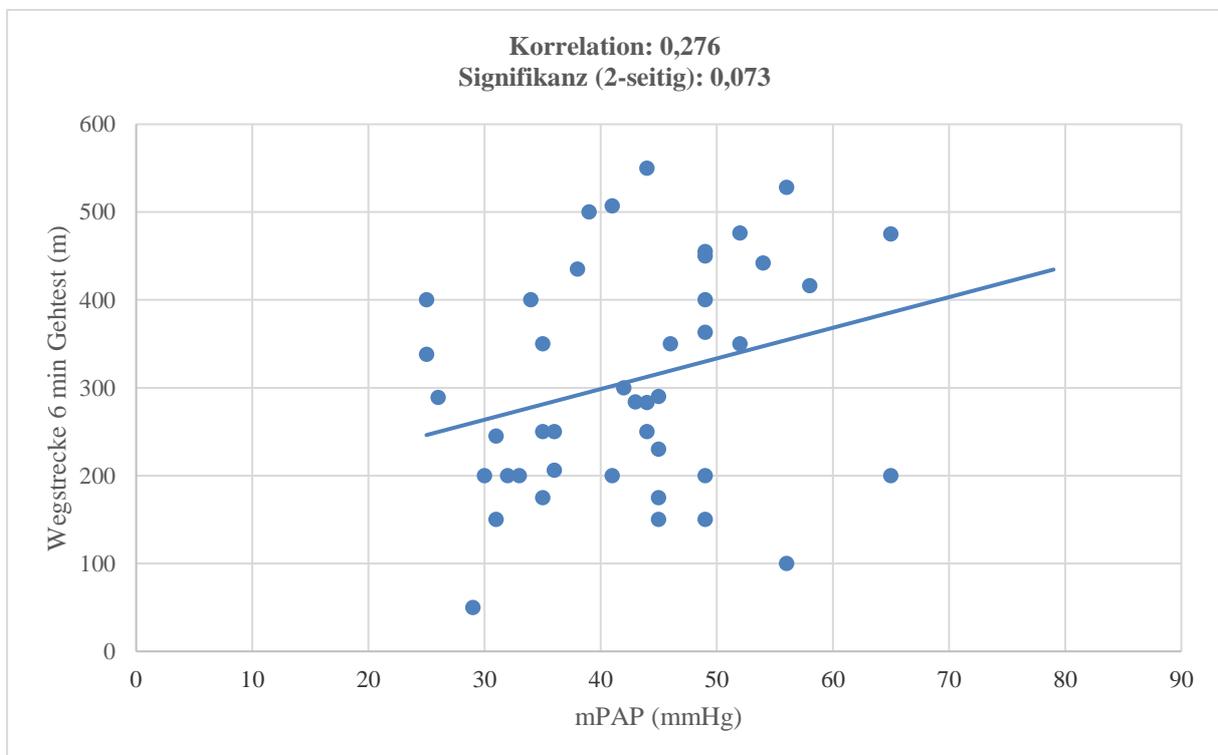


Abbildung 33: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen Gehstrecke im 6MWT (m) und mPAP (mmHg).

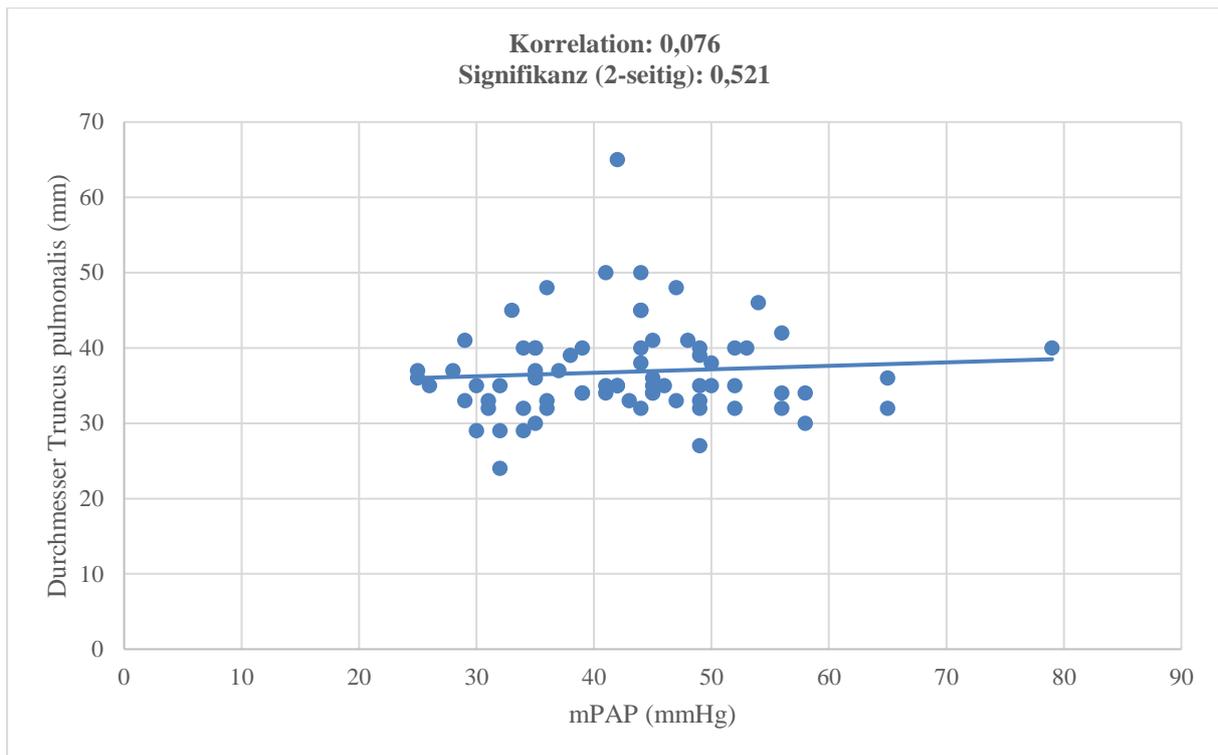


Abbildung 34: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm) und mPAP (mmHg).

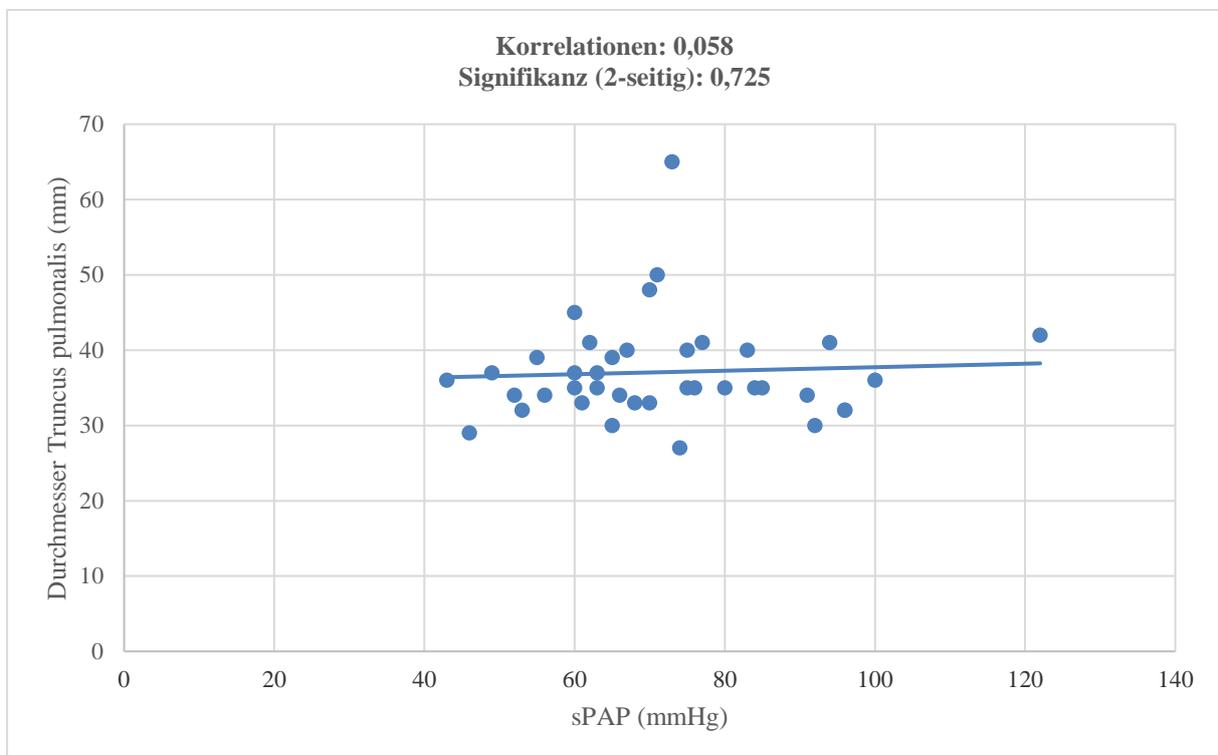


Abbildung 35: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm) und dem sPAP (mmHg).

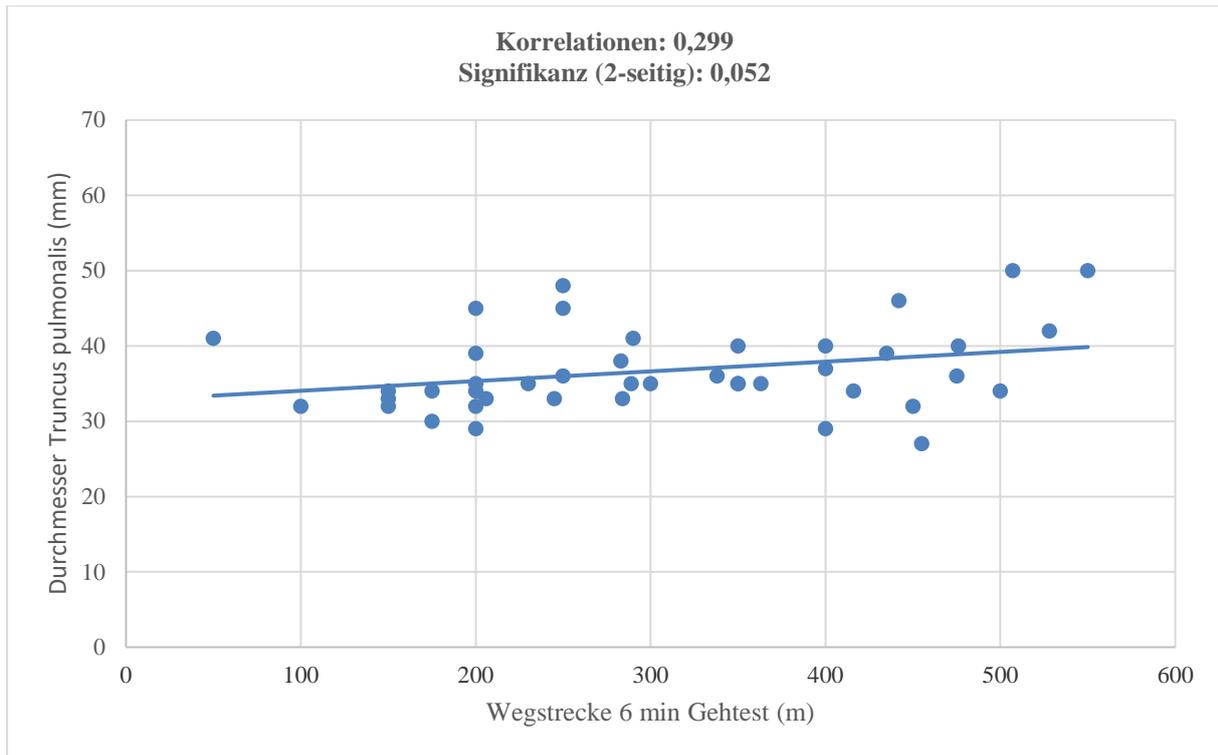


Abbildung 36: Grafische Auftragung der Korrelation zwischen Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm) und der Gehstrecke im 6MWT (m).

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse der fraktalen Dimensionsanalyse

Es wurden innerhalb der PH- und der Kontrollgruppe insgesamt vier Gruppen mit unterschiedlichen HE-Schwellenwerten untersucht. In allen vier HE-Untergruppen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, die aus regelhaften HR-CT's bestand. Die Irrtumswahrscheinlichkeit war hierbei in den drei Untergruppen von -1000 bis -600 HE, -600 bis 1000 HE, und -200 bis 1000 HE mit $p < 0,001$ am niedrigsten. In der Gruppe -1000 bis 1000 HE lag die Signifikanz mit $p = 0,008$ etwas niedriger. Für den Bereich -1000 bis 1000 HE konnte eine geringe Effektgröße festgestellt werden, während die Gruppen -1000 bis -600 HE und -600 bis 1000 HE eine niedrige bis mittlere Effektgrößen aufwiesen. Der Bereich von -200 bis 1000 HE zeigte mit 0,581 von allen 4 Gruppen die höchste Effektgröße.

Somit ergibt sich für die PH-Gruppe, die alle Unterformen der PH umfasst, im HR-CT mittels des t-Tests ein Unterschied zu der Gruppe der Gesunden. Jedoch muss beachtet werden, dass sich die Standardabweichungen der Kontroll- und PH-Gruppe in allen 4 HE-Schwellenwertbereichen überschneiden. Dies bedeutet, dass für einen individuellen Patienten keine sichere Unterscheidbarkeit der PH von der Kontrollgruppe gegeben ist, die für eine klinisch sichere Diagnose von Nöten wäre. Es kann hingegen in der Gruppe -200 bis 1000 HE gesehen werden, dass die berechnete fraktale Dimension der PH-Gruppe durchschnittlich höher ist als die der Kontrollgruppe und die Standardabweichung bei PH vermehrt in höhere Dimensionen vorstößt. Dies bedeutet, dass eine PH wahrscheinlicher wird je höher die berechnete fraktale Dimension ist. Somit kann bei zwar klinisch nicht sicherer Unterscheidbarkeit eine Tendenz zur Wahrscheinlichkeit der PH abgeschätzt werden.

Die durchschnittlich höhere fraktale Dimension der PH-Gruppe -200 bis 1000 HE wie auch der Gruppe -600 bis 1000 HE im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe kommt jeweils dadurch zustande, dass es durch pathophysiologische Umbauvorgänge im Rahmen der PH zu einer Rarefizierung und nachfolgenden Dilatation der Lungengefäße kommt. Hierdurch ergibt sich im Rahmen der fraktalen Geometrie eine jeweils höhere fraktale Dimension. Als Beispiel für einen solchen pathophysiologischen Ablauf könnte die Embolie im Rahmen einer CTEPH erwähnt werden [Galié et al. 2016, McLaughlin et al. 2009]. Durch die Dilatation der Gefäße wird die Anzahl der Voxel innerhalb des segmentierten Datensatzes des HR-CT's größer und somit erhöht sich die errechnete fraktale

Dimension.

Eine erhöhte fraktale Dimension der Patienten mit PH zeigte sich auch bei *Haitao et al.*, wo die fraktale Dimension der PH bei Lungenkarzinompatienten im Vergleich zu Lungen von Lungen- und Ösophaguskarzinompatienten untersucht wurde. Patienten mit einer CTEPH wurden jedoch von der Studie ausgeschlossen [Haitao et al. 2011]. In der genannten Studie wurde im Gegensatz zu der hier vorliegenden die Dimensionsanalyse anhand von zweidimensionalen Bildern durchgeführt, die kontrastmittelgestützt aus einem pulmonalen CT-Angiogramm errechnet wurden. Hier konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Unterscheidung zwischen der PH- und der Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Die dort aufgestellte Vermutung, dass die höhere fraktale Dimension in den verbreiterten zentralen Lungengefäßen begründet liegt, kann durch die hier vorliegende Dissertation gestützt werden [Haitao et al. 2011]. Darüber hinaus konnte jetzt zusätzlich gezeigt werden, dass eine fraktale Dimensionsanalyse der PH aus einem HR-CT ohne zwingenden Einsatz von Kontrastmitteln und im dreidimensionalen Raum, ohne vorherige Berechnung eines zweidimensionalen Bildes, erfolgen kann. Durch eine geeignete HESchwellenwertwahl kann somit eine Kontrastmittelgabe erübrigt werden.

In der hier vorliegenden Studie wurde in den Gruppen von -1000 bis 1000 HE und -1000 bis -600 HE eine erniedrigte fraktale Dimension im Vergleich zur Kontrollgruppe berechnet. In der Gruppe -1000 bis -600 HE könnte das errechnete Ergebnis einer erniedrigten fraktalen Dimension dadurch erklärt werden, dass die Lungengefäße aus dem Datensatz heraussegmentiert wurden und somit weniger Voxel verblieben.

Außerdem zeigte sich, dass die absolute Differenz der errechneten fraktalen Dimension zwischen der PH- und der Kontrollgruppe gering ausgeprägt ist bei gleichzeitig höherer Standardabweichung. Deshalb ist eine Unterscheidung der fraktalen Dimensionen in den Gruppen -1000 bis -600 HE, -1000 bis 1000 HE bzw. -600 bis 1000 HE von den p-Werten her statistisch gesehen ebenfalls möglich, aber im Rahmen der geringen absoluten Unterschiede unsicher und somit im Kontext zu den eher geringen Effektgrößen klinisch nicht für einen einzelnen Patienten zur Diagnose nicht anwendbar.

Eine ebenfalls erniedrigte fraktale Dimension im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe zeigte sich bei *Boxt et al.* in der Untersuchung von Rattenlungen, die eine durch Hypoxie sowie Hyperoxie induzierte PAH aufwiesen [Boxt et al. 1994]. Dort wurde ver-

mutet, dass auf Grund einer geringeren Arterienanzahl die errechnete Dimension niedriger sei. Dies steht im Kontrast zu *Haitao et al.* und der hier vorliegenden Studie innerhalb der Gruppen -600 bis 1000 HE bzw. -200 bis 1000 HE. *Haitao et al.* vermuteten, dass es auf Grund der geringen Lebensdauer der Ratten von 28 Tagen nach Sauerstoffexposition bzw. Verringerung der Sauerstoffmenge nur zu einer Abnahme der peripheren pulmonalen Arterien kam, während die zentralen Arterien noch nicht krankheitsbedingt dilatiert waren [Haitao et al. 2011]. Somit ist eine Vergleichbarkeit der Studien nur eingeschränkt möglich. Die Ergebnisse der HE-Schwellenwertgruppen -600 bis 1000 HE und -200 bis 1000 HE stehen somit nicht notwendigerweise im Widerspruch zu den Ergebnissen von *Boxt et al.*

Das hier angewendete Konzept der Charakterisierung der PH durch die fraktale Geometrie ließe sich in den klinischen Alltag ohne größere Probleme einfügen, da es auf einem nativen HR-CT basiert, das häufig im Rahmen der Routinediagnostik eingesetzt wird [Kovacs et al. 2014]. Es wäre ebenfalls kein zusätzlicher Schritt innerhalb des diagnostischen Algorithmus der PH und weiterer Lungenerkrankungen einzufügen und somit praxisnah. Außerdem wäre die fraktale Geometrie möglicherweise eine gute, objektivierbare Unterstützung des befundenden Radiologen. Nichtsdestotrotz muss auf Grund der Überschneidungen der Standardabweichungen zwischen Kontroll- und PH-Gruppe festgehalten werden, dass eine sichere Unterscheidung klinisch nicht möglich ist. Hier dürfte die fraktale Dimension nicht alleinstehend eingesetzt werden, sondern müsste mit weiteren bildmorphologischen Untersuchungsmethoden kombiniert werden. Wenn beispielsweise mehrere bildmorphologische Untersuchungsmethoden eine Tendenz bzgl. einer Krankheit zeigen würden, könnte die Diagnose einer Krankheit wahrscheinlicher werden und die fraktale Dimensionsbestimmung einen Anteil zur Diagnosestellung beitragen. Jedoch müssten hierfür im Vorfeld weitere Studien erfolgen um herauszufinden ob Überschneidungen der fraktalen Dimensionen unterschiedlichster Krankheitsbilder ausgeschlossen werden können, um Fehldiagnosen vorzubeugen.

Weiterhin sind größere Rechenkapazitäten erforderlich, um die Dimensionsanalyse durchzuführen. So hat die Berechnung eines Datensatzes in allen 4 HE-Schwellenwertgruppen im Rahmen dieser Studie durchschnittlich ca. 1h gedauert. Falls jedoch nur eine Untergruppe der unterschiedlichen HE-Schwellenwertbereiche untersucht würde, könnte die Rechenzeit je nach Umfang der Berechnung bis auf ca. 10min bei kleinen Datensätzen vermindert werden. Dies könnte beispielsweise bei fokussierter

Auswertung des arteriellen Lungengefäßbaumes der Fall sein. Es muss beachtet werden, dass die Rechenzeit bei der Masse-Radius-Methode zum Quadrat der Anzahl der vorhandenen Voxel eines Datensatzes ansteigt.

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass ein Großteil der krankheitsbedingten Veränderungen der Lunge in den Lungenarterien stattfindet und eine auf diesen HE-Schwellenwertbereich fokussierte Auswertung der fraktalen Dimension eine gute Unterscheidbarkeit der PH im dreidimensionalen Raum von der Kontrollgruppe bietet. Dieses Resultat steht im Einklang mit den Ergebnissen von *Haitao et al.*

Ob die 5 einzelnen PH-Unterformen, PAH, PH bei Linksherzerkrankungen, PH bei Lungenerkrankungen, CTEPH und PH mit unklarer und/oder multifaktorieller Genese nochmals untereinander oder für sich betrachtet statistisch signifikant unterscheidbar zur Kontrollgruppe sind, wurde nicht untersucht. Dies wäre gegebenenfalls in einer weiteren Arbeit zu klären.

Falls eine Unterscheidung der einzelnen Subgruppen der PH möglich wäre, könnte eine Differenzierung in die jeweiligen PH-Untergruppen durch das HR-CT erzielt werden, so dass eine zielgerichtete Diagnostik ermöglicht werden könnte.

4.2 Diskussion der Korrelationsanalysen

In dieser Studie wurden die Korrelationen der erhobenen klinischen Messwerte des mPAP aus dem Rechtsherzkatheter, des sPAP aus der Echokardiografie, der Gehstrecke aus dem 6MWT und des im HR-CT gemessenen Durchmessers des Truncus pulmonalis mit den fraktalen Dimensionen der PH-Gruppe und zusätzlich untereinander bestimmt.

Insgesamt wurde für jede fraktale Dimension der vier HE-Schwellenwertgruppen die jeweilige Korrelation mit den klinischen Parametern berechnet. Hierbei zeigten sich keine statistisch signifikanten Korrelationen der fraktalen Dimension mit den erhobenen klinischen Messwerten.

Bei der Korrelationsanalyse der klinischen Messwerte untereinander zeigten sich Korrelationen des sPAP und des mPAP sowie des sPAP und der Gehstrecke im 6MWT.

Die nicht feststellbaren Korrelationen zwischen der fraktalen Dimension und den klinischen Messwerten unterscheiden sich von denen von den Ergebnissen von *Moledina et al.*, wo Korrelationen der fraktalen Dimension mit der Gehstrecke im 6MWT ($r=0,43$,

$p=0,04$, $n=24$), dem pulmonal-vaskulären Widerstandindex ($r=-0,55$, $p=0,01$, $n=21$) und der WHO-Klasse ($p<0,01$, $n=31$) nachgewiesen wurden. Außerdem zeigte sich, dass eine erniedrigte fraktale Dimension mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert war [Moledina et al. 2011].

Haitao et al. konnten eine Korrelation der fraktalen Dimension mit dem sPAP aus der Echokardiografie ($r=0,82$, $p<0,05$, $n=31$) und der auf das Bild projizierten Fläche ($r=0,49$, $p<0,05$, $n=31$) feststellen. Bei der projizierten Fläche handelt es sich um die Fläche, die der Lungengefäßbaum im zweidimensionalen Bild der CT-Angiografie einnahm [Haitao et al. 2011].

In einer weiteren Studie von Helmberger et al. konnte eine moderate Korrelation der arteriellen Sauerstoffsättigung mit der fraktalen Dimension festgestellt werden ($r=0,47$, $p<0,05$, $n=24$). Korrelationen zu mPAP, sPAP, pulmonal-vaskulärem Widerstand venöser und gemischt arteriovenöser Sauerstoffsättigung konnten nicht nachgewiesen werden. Diese wurde als einzige der drei zitierten Studien im dreidimensionalen Raum anhand der Dimensionsbestimmung des arteriellen Lungengefäßbaumes erstellt [Helmberger et al. 2014].

Alle drei Studien wurden anhand kontrastmittelgestützter CT's erstellt. Korrelationen zum mPAP konnten sowohl bei Moledina et al. als auch bei Helmberger et al. nicht nachgewiesen werden [Haitao et al. 2011, Helmberger et al. 2011; Moledina et al. 2014].

Somit passen sich die Ergebnisse dieser Dissertation in das heterogene Bild der aktuellen Forschungslage ein. Einerseits konnten, im Gegensatz zu den zitierten Studien, keine Korrelationen zur fraktalen Dimension festgestellt werden. Andererseits konnten Ergebnisse wie die nicht feststellbare Korrelation des mPAP bestätigt werden.

Unterschiede bestehen in der Verwendung von Kontrastmittel bei der Erstellung der CT's und der selektiven Bestimmung der fraktalen Dimension der Lungenarterien in den drei zitierten Studien und der Verwendung von nativen HR-CT's mit unterschiedlichen HESchwellenwertbereichen in dieser Arbeit. Weitere Unterschiede liegen in den jeweiligen Studiengrößen, die deutlich unter der Größe der Studienpopulation dieser Dissertation lagen. So wurden 24 Patienten (18 mit PH und 6 ohne PH) bei Helmberger et al., 31 Patienten (31 mit PH) bei Moledina et al. und insgesamt 31 Patienten (14 mit PH und 17 ohne PH) bei Haitao et al. in die Studien eingeschlossen [Haitao et al. 2011; Helmberger et al. 2014; Moledina et al. 2011].

Ein weiterer Grund für die fehlenden bzw. nicht klinisch relevanten Korrelationen könnten Begleiterkrankungen und deren aktuelle Krankheitsaktivität sein. Beispielsweise kann die Gehstrecke durch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) so stark verringert sein, dass Einschränkungen seitens der PH nicht zum Tragen kommen.

Eine weitere Beeinflussung der klinischen Messwerte, wie mPAP oder sPAP, kann durch die bei 41 von 73 Patienten bestehende medikamentöse Therapie erfolgt sein. Hierdurch könnten die Drücke so vermindert sein, dass nicht der Grad der Veränderungen des Lungengewebes repräsentiert wird.

Ein Ausschluss von PH-Patienten mit Vorerkrankungen oder bestehender medikamentöser Therapie erfolgte nicht, da die Inzidenz der PH vergleichsweise niedrig ist und eine Rekrutierung der Studienteilnehmer erschwert hätte, sodass die Studienpopulation unnötig klein gewesen wäre.

Insgesamt lässt sich zur Korrelationsanalyse zwischen fraktaler Dimension und den klinischen Messwerten im Vergleich zu anderen Studienergebnissen feststellen, dass wahrscheinlich methodische Unterschiede die unterschiedlichen Ergebnisse bedingen.

Die gefundene Korrelation zwischen mPAP und sPAP ($r=0,629$, $p<0,001$, $n=39$) lässt sich durch die hämodynamische Abhängigkeit der beiden Werte voneinander erklären. Ähnliche Korrelationen finden sich, wenn der sPAP aus dem Rechtsherzkatheter mit dem sPAP aus der Echokardiografie verglichen wird [Ptaszyńska-Kopczńska et al. 2016].

Die Korrelation zwischen dem sPAP und der Gehstrecke im 6MWT ($r=0,490$, $p=0,013$, $n=39$) lässt sich durch darüber erklären kann das der sPAP ein Messwert der Schwere der PH ist und unterstützt bisherige Studien, die die Gehstrecke im 6MWT zur Abschätzung der aktuellen Krankheitsschwere und Prognose verwendeten [Fritz et al. 2013; Galié et al. 2016, Opitz et al. 2016].

4.3 Limitationen

Diese Studie erfolgte im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung. Somit bestehen Limitationen durch das Studiendesign. Dementsprechend besteht die Studienpopulation aus Patienten mit unterschiedlichsten Erkrankungsdauern und Altersgruppen.

Die bei 41 von 73 Patienten bestehende Medikation kann eine Beeinflussung der klinischen Messwerte nach sich gezogen haben, sodass deshalb keine klinisch relevante Korrelation zur fraktalen Dimension hergestellt werden konnte. Falls Einflüsse seitens der

erfolgten Therapie abgeschätzt werden sollen, würde sich ein prospektives Studiendesign empfehlen.

Möglicherweise könnten dann zusätzlich Korrelationen zur fraktalen Dimension gefunden werden, wie dies auch bei *Haitao et al.*, *Helmberger et al.* sowie *Moledina et al.* der Fall war. Falls Korrelationen zwischen fraktaler Dimension und klinischen Messwerten bei nicht vorbehandelten Patienten nachgewiesen werden würden, könnten im Rahmen der Erstellung eines HR-CT's Aussagen über Parameter anderer Untersuchungen getätigt werden. Das Korrelationen der fraktalen Dimension mit klinischen Messwerten bei bestehender Medikation festgestellt werden könnten, erscheint im Kontext dieser Arbeit als eher unwahrscheinlich.

Weiterhin kann es während der Erhebung der klinischen Messdaten im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns ohne Standardisierung zu Untersucher- und Untersuchungsabhängigen Einflüssen der Daten gekommen sein.

Da alle Untergruppen der PH in die Studie aufgenommen wurden und keine genauere Unterscheidung erfolgte, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob einzelne Untergruppen der PH vom Normalbefund unterschieden werden können. Somit kann möglicherweise die für sich betrachtete durchschnittliche fraktale Dimension einer Untergruppe der PH nicht signifikant verschieden sein zur Kontrollgruppe.

4.4 Schlussfolgerungen und Zukunftsvision

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es im Rahmen einer computerbasierten Auswertung eines HR-CT's auf Basis der fraktalen Geometrie zu statistisch unterschiedlichen Dimensionen zwischen CT's von PH-Patienten und von Personen mit unauffälligen Befunden im HR-CT kommt. Jedoch zeigten sich die Ergebnisse bei sich überschneidenden Standardabweichungen für eine alleinstehende Untersuchungsmethode für den klinischen Alltag nicht ausreichend. Insgesamt zeigte der HE-Bereich von -200 bis 1000 HE die beste Effektgröße und somit die besten Ergebnisse. Da dieser Bereich unter anderem die HE umfasst, die den Lungengefäßen entsprechen, würde es sich für weitere Studien im Einklang mit den Ergebnissen von *Haitao et al.* und den Korrelationsanalysen von *Helmberger et al.* und *Moledina et al.* empfehlen, vornehmlich diesen Bereich zu analysieren. Dies kann durch selektive Segmentierung der Gefäße der Lunge wie in dieser Arbeit nachgewiesen oder durch eine CT-Angiografie erfolgen. Ein Vorteil der Verwendung

von nativen HR-CT's liegt in der nicht vorhandenen Kontrastmittelexposition und dem damit verbundenen geringeren Nebenwirkungspotential sowie der breiteren Einsatzmöglichkeit in Bezug auf Begleiterkrankungen. Ein Vorteil der kontrastmittelgestützten CT-Angiografie könnte die erleichterte Segmentierung der Bilddaten bis in die kleinsten Lungenarterien sein, die aber auch im nativen HR-CT im Rahmen einer sorgfältigen Segmentierung erfasst werden können.

Eine Korrelation der unterschiedlichen fraktalen Dimensionen mit klinischen Parametern wie dem mPAP, sPAP oder dem Durchmesser des Truncus pulmonalis wurde nicht gefunden. Prinzipiell wäre es sinnvoll, eine Studie zur Korrelationsanalyse ohne vorherige medikamentöse Therapie durchzuführen. Diese Möglichkeit einer solchen Studie wird aber dadurch geschmälert, dass es zu wenige Patienten mit neu diagnostizierter PH und ohne Vortherapie gibt.

Korrelationen zwischen dem mPAP und dem sPAP einerseits sowie dem sPAP und der Gehstrecke im 6MWT andererseits konnten nachgewiesen werden. Die Korrelation zwischen mPAP und sPAP lässt sich durch die Abhängigkeit der hämodynamischen Parameter untereinander erklären. Die Korrelation zwischen dem sPAP und der Gehstrecke im 6MWT erklärt sich darüber, dass die Gehstrecke im 6MWT ein guter Parameter zum Abschätzen der Krankheitschwere ist und der sPAP die hämodynamischen Werte in den Lungenarterien misst, die die Schwere der PH definieren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die fraktale Dimensionsanalyse im HE-Bereich der Lungengefäße ein objektives und reproduzierbares Mittel sein kann, um den Verdacht auf eine PH zu stärken. Da jedoch noch keine Studien durchgeführt wurden, die untersuchen, ob es potentielle Überschneidungen der fraktalen Dimension unterschiedlichster pulmonaler Krankheitsbilder gibt, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob anhand der fraktalen Dimensionsanalyse pulmonale Krankheitsbilder unterschieden werden können. Falls dies jedoch, in Kombination mit weiteren Bildanalyseparametern im Sinne der Radiomics, möglich ist, könnte die fraktale Dimensionsanalyse ein objektives Instrument im Rahmen der Diagnostik der PH darstellen. So könnte es theoretisch mehrere Untersuchungsmethoden geben, die für sich alleine stehend keine Diagnose ermöglichen würden, jedoch beispielsweise alle die gleich Tendenz aufzeigen und so im Gesamtkontext eine Diagnosestellung ermöglichen.

Ebenfalls könnte, bei gegebener Unterscheidbarkeit anderweitiger pulmonaler Erkrankungen eine computergestützte automatisierte Bildanalyse durchgeführt werden, die befundende Radiologen unterstützt, sodass die Sensitivität und Spezifität des HR-CT gesteigert werden könnte.

5 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Bestimmung der fraktalen Dimension in HR-CT's von Patienten mit im Rechtsherzkatheter gesicherter PH (n=73) und einer Kontrollgruppe (n=23). Für diese zwei Gruppen wurde in 4 HE-Schwellenwertbereichen die fraktale Dimension bestimmt und miteinander verglichen. Hierbei stand der Bereich -1000 bis 1000 HE für den gesamten untersuchten HE-Bereich, der Bereich -1000 bis -600 HE für die HE von Luft und des Lungengewebes, der Bereich -600 bis 1000 HE für alle HE bis auf Luft und geringe Anteile des Lungengewebes und der Bereich -200 bis 1000 HE vornehmlich für dichtere Gewebe wie die Lungengefäße.

In allen HE-Schwellenwertgruppen fanden sich statistisch signifikante Unterschiede, die jedoch bei sich überschneidenden Standardabweichungen nicht alleinstehend klinisch verwendbar sind. Die größten absoluten Unterschiede bei akzeptabler Effektgröße zeigten sich in der HE-Gruppe -200 bis 1000 HE. In dieser fand sich eine erhöhte fraktale Dimension der PH-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, entsprechend einer stattgehabten Lungengefäßverbreiterung, die im Einklang mit der Pathophysiologie der PH steht.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in der Studie von *Haitao et al.*, wo kontrastmittelgestützte CT's verwendet und CTEPH Patienten ausgeschlossen wurden. In der vorliegenden Arbeit konnte zusätzlich gezeigt werden, dass eine Unterscheidung der PH von unauffälligen Befunden anhand der Dimension im dreidimensionalen Raum des nativen HR-CT für die Gesamtgruppe durchgeführt werden kann. Somit können durch geeignete Wahl der HE-Schwellenwerte Kontrastmittelgaben zur Bestimmung der fraktalen Dimension umgangen werden.

Die Charakterisierung der PH im HR-CT anhand der fraktalen Geometrie kann somit einen Mosaikstein hin zur automatisierten Auswertung von Lungen-CT-Bildern im Sinne der Radiomics darstellen, der befundende Radiologen unterstützen könnte.

Korrelationsanalysen von klinischen Messwerten (mPAP, sPAP, Durchmesser des Truncus pulmonalis, Gehstrecke im 6MWT) mit der fraktalen Dimension und untereinander zeigten im Gegensatz zu Studien von *Haitao et al.*, *Helmberger et al.* oder *Moledina et al.* keine Korrelationen [Haitao et al. 2011, Helmberger et al. 2014, Moledina et al. 2011].

Eine Korrelation zwischen mPAP und sPAP konnte hergestellt und kann durch die Abhängigkeit der Werte voneinander erklärt werden ($r=0,629$; $p<0,001$; $n=39$).

6 Abstract

The goal of the study was to determine the fractal dimension in HR-CT's of patients with PH (n=73), which had to have been diagnosed using right heart catheterization, and a healthy control group (n=23). For these two groups the fractal dimension was determined and checked against each other in 4 different Hounsfield unit (HU) threshold ranges. The range of -1000 to 1000 HU illustrates the entire HU range that was tested, the range -1000 to -600 HU the HU of air and the lung tissue, the range -600 to 1000 HU all HU except to air and smaller parts of the lung tissue and the range -200 to 1000 HU mainly for denser tissues such as the pulmonary vessels.

In all HU threshold groups statistically significant differences were found, but these were not clinically useable for an individual patient due to overlapping standard deviations of the corresponding groups. The largest absolute differences with acceptable effect size were found in the HU-group -200 to 1000 HU. In this group there was an increased fractal dimension of the PH group in comparison to the control group, corresponding to a lung vessel widening, which is consistent with the pathophysiology of PH.

Similar results were also found in the study of *Haitao et al.*, who used contrast-enhanced CTs and excluded patients suffering from CTEPH. In the present work, it was shown that a differentiation of the PH from normal findings can be carried out by means of the dimension in the three-dimensional space of the native HR-CT. By sensibly selecting of the HU threshold values in fractal dimension analyses, contrast media administration can be circumvented.

The characterization of the PH in the HR-CT on the basis of fractal geometry hence represents a mosaic stone towards an automated evaluation of lung CT images as used in Radiomics investigations, which could assist radiologists or complement their work.

Correlation analyses between clinical data (mPAP, sPAP, diameter of the pulmonary artery, walking distance in the 6MWT) versus the fractal dimension, and among the different parameters, showed no correlation, which is opposed to findings from *Haitao et al.*, *Helmberger et al.* and *Moledina et al.* [*Haitao et al.* 2011, *Helmberger et al.* 2014, *Moledina et al.* 2011].

A correlation between mPAP and sPAP could be shown, which can be explained by the rather similar meaning of these parameters ($r=0,629$, $p<0,001$, $n=39$).

7 Abkürzungsverzeichnis

COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomografie
CTEPH	chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
D	Dimension
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HR-CT/HRCT	high resolution Computertomografie
HE(HU)	Hounsfieldeinheiten (Hounsfieldunits)
INR	International Normalized Ratio
IDL	interactive data language
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
MSCT	Multislice-Computertomografie
O ₂	Sauerstoff
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PH	pulmonale Hypertonie
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
sPAP	systolischer pulmonal-arterieller Druck
SPSS	Statistical package for the social science
TNM	Tumor, Lymphknoten (Nodus), Metastase
WHO	Weltgesundheitsorganisation
6MWT	6 min walk test (6 min Gehtest)

8 Literaturverzeichnis

Aerts, H J W L, Velazquez, E R, Leijenaar, R T H et al.: *Decoding tumor phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach*. Nature Communications 2014; 5:4006 doi: 10.1038/ncomms5006.

Badesch, D B, Raskob, G E, Elliott, C G et al.: *Pulmonary Arterial Hypertension - Baseline Characteristics from the REVEAL Registry*. Chest 2010; 137(2): S.376-387.

Barnsley, Michael F.: *Fractals everywhere*. Academic Press Professional; San Diego 1988.

Benza, R L, Miller, D P, Barst, R J et al.: *An Evaluation of Long-term Survival From Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension From the REVEAL Registry*. Chest 2012; 142(2): S.448-456.

Boxt, L M, Katz, J, Liebovitch, L S et al.: *Fractal Analysis of Pulmonary Arteries: The Fractal Dimension Is Lower in Pulmonary Hypertension*. Journal of Thoracic Imaging 1994; 8(1): S.8-13.

Dietz, M: *Evaluation eines Computerprogramms zur Bestimmung unterschiedlicher Lungenparameter anhand von Volumen-Computertomographischen Datensätzen aus in vivo Mausuntersuchungen*. Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades an der Fakultät für Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen; Gießen 2013.

Di Ieva, A: *Fractal analysis of microvascular networks in malignant brain tumors*. Clinical Neuropathology 2012; 31(5): S.342-351.

Döring, N und Bortz, J: *Forschungsmethoden und Evaluation*. Springer-Verlag; Berlin Heidelberg 2016.

Ewert, R, Olschewski, H, Ghofrani, H A und Opitz, C F: *Die frühe Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie - Aspekte einer Vision*. Pneumologie 2013; 67(7): S.376-387.

Fazzalari, N L und Parkinson, I H: *Fractal dimension and architecture of trabecular bone*. Journal of Pathology 1996; 178(1): S.100-105.

Franzki, K: *Evaluation eines Computerprogramms zur Differenzierung zwischen gesundem und fibrosiertem Lungengewebe in der hochauflösenden Computertomografie mittels der fraktalen Dimension*. Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades an der Fakultät für Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen; Gießen 2014.

Fritz, J S, Blair, C, Qudiz, R J et al.: *Baseline and Follow-up 6-min Walk Distance and Brain Natriuretic Peptide Predict 2-year Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension*. Chest 2013; 143(2): S.315-323.

Galiè, N, Humbert, M, Vachiery J-L et al.: *2015 ESC/ERC Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. European Heart Journal 2016; 37(1): S.67-119.

Galiè, N, Hoeper M M, Humbert, M et al.: *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. European Heart Journal 2009; 30(20); S.2493-2537.

Galiè, N, Corris, P A, Frost, A et al.: *Updates Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 2013; 62(25): S.60-72.

Gilles, R J, Kinahan, P E und Hricak, H H: *Radiomics: Images are more than pictures, they are data*. Radiology 2016; 278(2): S.563-577.

Haitao, S, Ning, L, Lijun, G et al.: *Fractal Dimension Analysis of MDCT Images for Quantifying the Morphological Changes of the Pulmonary Artery Tree in Patients with Pulmonary Hypertension*. Korean Journal of Radiology 2011; 12(3): S.289-296.

Helmberger, M, Pienn, M, Urschler, M et al.: *Quantification of Tortuosity and Fractal Dimension of the Lung Vessels in Pulmonary Hypertension Patients*. PLoS ONE 9(1): e87515. doi: 10.1371/journal.pone.0087515.

Herold, G: *Innere Medizin 2014*. Herold Verlag; Köln 2014.

Hoepfer, M M, Humbert, M, Souza R et al.: *A global view of pulmonary hypertension*. Lancet Respiratory Medicine 2016; 4(4): S.306-322.

Hoepfer, M M, Bogaard, H J, Condliffe R et al.: *Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 2013; 62(25): S.42-50.

Hoepfer, M M, Ghofrani, H A, Gorenflo, M et al.: *Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinie 2009*. Pneumologie 2010; 64(7): S.401-414.

Hoffmann, C: *Ein Versuch, fraktale Geometrie zu erklären*. PrimaryCare 2009; 9(10): S.197-198.

Kido, S, Kuriyama, K, Higashiyama, M et al.: *Fractal Analysis of Small Peripheral Pulmonary Nodules in Thin-section CT - Evaluation of the Lung-nodule Interfaces*. Journal of Computer Assisted Tomography 2002; 26(4): S.573-578.

Kim, N, Delcroix, M, Jenkins, D P et al.: *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 2013; 62(25): S.92-99.

Klinke, R, Pape, H-C, Kurtz, A et al.: *Physiologie 2010*. Georg Thieme Verlag; Stuttgart 2010.

Kovacs, G, Pienn, M, Grünig, E et al.: *Moderne bildgebende Verfahren im Management der pulmonalen Hypertonie*. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2014; 139(4): S.121-125.

Kumar, V, Gu, Y, Basu, S et al.: *Radiomics: The Process and the Challenges*. Magnetic Resonance Imaging 2012; 30(9): S.1234-1248.

Ley, S, Grünig, E, Kiely, D G et al.: *Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Pulmonary Hypertension: Pulmonary Vessels and Right Ventricle*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2010; 32(6): S.1313-1324.

Lopes, R und Betrouni, N: *Fractal and multifractal analysis: A review*. Medical Image Analysis 2009; 13(4): S.634-649.

Mandelbrot, B: *How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension*. Science 1967; 156(3775): S.636-638.

Mandelbrot, B: *Les objets fractals: forme, hasard et dimension*. Flammarion; Paris 1975.

Mandelbrot, B: *Self-affine fractals and the fractal dimension*. Physica Scripta 1985; 32: S.257-260.

Mandelbrot, B: *The fractal geometry of nature*. W. H. Freeman and Company; New York 1983.

McLaughlin, V V; Archer, S L, Badesch, D B et al.: *ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 2009; 53(17): S.1574-1619.

McLaughlin, V V., Shah, S J S, Souza R und Humbert, M: *Management of Pulmonal Arterial Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 2015; 65(18): S.1976-1997.

Moledina, S, de Bruyn, A, Schievano, S et al.: *Fractal branching quantifies vascular changes and predicts survival in pulmonary hypertension: a proof of principle study*. Heart 2011; 97(15): S.1245-1249.

Montani, D, Günther, S, Dorfmueller, P et al.: *Pulmonary arterial hypertension*. Orphan Journal of Rare Diseases 2013; 8:97.

Mueller-Mottet, S, Stricker, H, Domenighetti, G et al.: *Long-Term Data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry*. Respiration 2015; 89(2): S.127-140.

Namazi, H und Kiminezhadmalaie, M; *Diagnosis of lung cancer by fractal analysis of damaged DNA*. Computational and Mathematical Methods in Medicine 2015; doi: 10.1155/2015/242695.

Nef, H M, Möllmann, H, Hamm, C et al.: *Updated classification and management of pulmonary hypertension*. Heart 2010; 96(7): S.552-559.

Obert, M, Seyfried, M, Schumacher, F et al.: *Aging adult skull vaults applying the concept of fractal geometry to high-resolution computed tomography images*. Forensic Science International 2014; 242: S.24-31.

Obert, M, Hagner, S, Krombach, G A et al.: *Fractal geometry enables Classification of different lung morphologies in a model of experimental asthma*. Fractals 2015; 23(3).

Olsson, K M, Meyer, B, Hinrichs, J et al.: *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Deutsches Ärzteblatt International 2014; 111(50): S.856-862.

Olschewski, H, Hoeper, M M, Borst, M M et al.: *Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie*. Pneumologie 2006; 60(12): S.749-771.

Opitz, C, Rosenkranz, S, Ghofrani, H A et al.: *ESC-Leitlinie 2015: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie*. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2016; 141(24): S.1746-1769.

Opitz, C, Blindt, R, Blumberg, F et al.: *Pulmonale Hypertonie: invasive Diagnostik, Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010*. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2010; 135(3): S.78-86.

Paciocco, G, Martinez, F J, Bossone, E et al.: *Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension*. The European respiratory Journal 2001; 17(4): S.647-652.

Ptaszyńska-Kopczyńska, K, Krentowska, A, Sawicka, E et al.: *The strengths and weaknesses of non-invasive parameters obtained by echocardiography and cardiopulmonary exercise testing in comparison with the hemodynamic assessment by the right heart catheterization in patients with pulmonary hypertension*. *Advances in medical sciences* 2016; 62(1): S.39-44.

Reiser, M, Kuhn, F-P und Debus, J: *Duale Reihe Radiologie 2011*. Georg Thieme Verlag; Stuttgart 2011.

Rich, J D und Rich, S: *Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension*. *Circulation* 2014; 130(20): S.1820-1830.

Rosenkranz, S, Ghofrani, H A, Grünig, E et al.: *Pulmonale Hypertonie: Kölner Konsensus-Konferenz 2016*. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2016; 141(24): S.1778-1782.

Rosenthal, R, Rubin D B: *r equivalent: A simple effect size indicator*. *Psychol Methods* 2003; 8(4): S. 492-496.

Saleemi, S: *Saudi Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension associated with hemolytic anemia*. *Thoracic Medicine* 2014; 9(1): S.67-73.

Sakkijha, H und Idrees, M M: *Saudi Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia*. *Thoracic Medicine* 2014; 9(1): S.56-61.

Satoh, T: *Current practice for pulmonary hypertension*. *Chinese Medical Journal* 2014, 127(19): S.3491-3495.

Selcuk, I: *Differenzierung verschiedener Lungenmorphologien in einem experimentellen Maus-Asthmamodell mittels automatisierter Bildanalyse*. Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Philipps-Universität Marburg; Marburg 2015.

Schröer, H: *Anwendung quantitativer Analyseparameter zur Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems anhand von HR-CT Daten*. Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Medizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen; Gießen 2015.

Schünke, M, Schulte, E Schumacher, U et al.: *Prometheus LernAtlas der Anatomie Innere Organe 2009*. Georg Thieme Verlag; Stuttgart 2007.

Seeger, W, Adir, Y, Barberà, J A et al.: *Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases*. Journal of the American College of Cardiology 2013; 62(25): S.109-116.

Shen, Y, Wan, C, Tian, P et al.: *CT-Base Pulmonary Artery Measurement in Detection of Pulmonary Hypertension*. Medicine 2014; 93(27): e256.

Simonneau, G, Gatzoulis, M A, Adatia, I et al.: *Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 2013; 62(25): S.34-41.

Strange, G, Playford, D, Stewart, S et al.: *Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort*. Heart 2012; 98(24): S.1805-1811.

Talu, S, Calugaru, D M und Lupascu, C A: *Characterisation of human non-proliferative diabetic retinopathy using the fractal analysis*. International Journal of Ophthalmology 2015; 8(4): S.770-776.

Tuder, R M, Archer, S L, Dorfmueller, P et al.: *Relevant Issues in the Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 2013; 62(25): S.4-12.

Vachiéry, J-L, Adir, Y, Barberà, J A et al.: *Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases*. Journal of the American College of Cardiology 2013; 62(25): S.100-108.

Wilkins, H, Konstantinides, S, Lang, I et al.: *Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie*. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2016; 141(1): S.562-569.

Wilkins, H, Lang, I, Blankenburg, T et al.: *Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) 2014 - Ein Positionspapier*. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2014; 139(4): S.155-165.

Zhao, G, Denisova, K, Sehappur, P et al.: *Fractal Dimension Analysis of Subcortical Gray Matter Structures in Schizophrenia*. PLoS ONE 2016; 11(5): e0155415.

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der PH, angelehnt an und übersetzt aus [Galié et al. 2016].

Tabelle 2: Überblick über die HE der einzelnen Gewebe angelehnt an [Reiser et al. 2011].

Tabelle 3: Auflistung der statistischen Auswertung der Dimensionsanalyse

Tabelle 4: Diagramm zur Gegenüberstellung der Dimensionen der PH- und der Kontrollgruppe

10 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Romanesco-Blumenkohl. Selbst angefertigtes Bild.
- Abb. 2:** zwei numerisch erstellte Fraktale mit mehrfach angewendetem gleichem Generator (die Anzahl der Anwendungen ist jeweils oberhalb der Bilder zu sehen)
- Abb. 3:** Schematische Darstellung der zunehmenden Radien von einem Punkt aus zur Bestimmung der fraktalen Geometrie im Rahmen der Masse-Radius-Methode.
- Abb. 4:** Beispiel einer logarithmischen Auftragung des Auszählungsergebnisses der Masse, die von einem Zentrumspunkt der auszuwertenden Struktur aus durchgeführt wurde. Aus der Steigung der eingezeichneten Regressionsgeraden zwischen r_{\min} und r_{\max} kann die Bestimmung der lokalen fraktalen Dimension durchgeführt werden.
- Abb. 5:** Beispiel einer logarithmischen Auftragung von 100 verschiedenen Auszählungsergebnissen berechneter Massen bei definiertem Radius von unterschiedlich gewählten Zentrumspunkten.
- Abb. 6:** Schematische Darstellung der bei der CT des Thorax abgebildeten Organe. Cranial und caudal sind Schnittbilder (orange) ausgewählt, die die Grenzen der Segmentierung darstellen sollen.
- Abb. 7:** schematische Darstellung eines Schnittbildes des HR-CT mit unterschiedlichen HE der Pixel (beispielhaft als 1-9 bezeichnet).
- Abb. 8:** schematische Darstellung eines Schnittbildes des HR-CT mit unterschiedlichen Pixeln (beispielhaft als 1-9) bezeichnet, ein Saatpunkt (rot) von dem aus Voxel der Werte 2-6 als lungenzugehörig erkannt werden (blau), die mit dem Saatpunkt verbunden sind.
- Abb. 9:** durch morphologische Bereicherschließung werden kleinere Bereiche die nicht innerhalb der definierten Werte für „lungenzugehörig“ liegen (grün) mit in den segmentierten Anteil übernommen. Größere Anteile innerhalb der Lunge, die nicht als „lungenzugehörig“ definiert sind (orange) oder Anteile die als „lungenzugehörig“ definiert sind, aber nicht mit dem Saatpunkt verbunden sind (violett), werden nicht übernommen.
- Abb. 10:** Umwandlung des segmentierten Bildes in ein Binärbild, in dem der Wert 1 für einen Voxel steht der übernommen wird und der Wert 0 für einen

nicht ins segmentierte Bild übernommenen Voxel.

- Abb. 11:** Veranschaulichung der unterschiedlichen ausgewerteten HE-Bereiche (-1000 bis 1000 HE (blau), -1000 bis -600 HE (gelb), -600 bis 1000 HE (grün), -200 bis 1000 HE (rot)) im Verhältnis zum gesamten ausgewerteten HE-Bereich (grau).
- Abb. 12:** Schnittbilder der Lunge im HR-CT vor Segmentierung. Gegenüberstellung der Lungen der Kontrollgruppe (links) und der PH-Gruppe (rechts).
- Abb. 13:** Schnittbilder der Lunge im HR-CT nach der Segmentierung. Gegenüberstellung der Lungen der Kontrollgruppe (links) und der PH-Gruppe (rechts) innerhalb der einzelnen Untergruppen mit unterschiedlichen HE-Bereichen.
- Abb. 14:** Dreidimensionale Bilder der segmentierten Lunge aus zusammengesetzten zweidimensionalen Schnittbildern unterteilt nach den einzelnen Untergruppen mit unterschiedlichen HE-Bereichen.
- Abb. 15:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis 1000 HE und der Gehstrecke im 6MWT (m).
- Abb. 16:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis -600 HE und der Gehstrecke im 6MWT (m).
- Abb. 17:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -600 bis 1000 HE und der Gehstrecke im 6MWT (m).
- Abb. 18:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -200 bis 1000 HE und der Gehstrecke im 6MWT (m).
- Abb. 19:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis 1000 HE und dem mPAP (mmHg).
- Abb. 20:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis -600 HE und dem mPAP (mmHg).
- Abb. 21:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -600 bis 1000 HE und dem mPAP (mmHg).
- Abb. 22:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -200 bis 1000 HE und dem mPAP (mmHg).
- Abb. 23:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis 1000 HE und dem sPAP (mmHg).
- Abb. 24:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis -600 HE und dem sPAP (mmHg).

- Abb. 25:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -600 bis 1000 HE und dem sPAP (mmHg).
- Abb. 26:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -200 bis 1000 HE und dem sPAP (mmHg).
- Abb. 27:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis 1000 HE und dem Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm).
- Abb. 28:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -1000 bis -600 HE und dem Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm).
- Abb. 29:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -600 bis 1000 HE und dem Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm).
- Abb. 30:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen fraktaler Dimension der Gruppe von -200 bis 1000 HE und dem Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm).
- Abb. 31:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen sPAP (mmHg) und mPAP (mmHg).
- Abb. 32:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen sPAP (mmHg) und Gehstrecke im 6MWT (m).
- Abb. 33:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen Gehstrecke im 6MWT (m) und mPAP (mmHg).
- Abb. 34:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm) und mPAP (mmHg).
- Abb. 35:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm) und dem sPAP (mmHg).
- Abb. 36:** Grafische Auftragung der Korrelation zwischen Durchmesser des Truncus pulmonalis (mm) und der Gehstrecke im 6MWT (m).

11 Sonstiges

11.1 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig 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 guter 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 die 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 der 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.“

Ort, Datum

Unterschrift

11.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die großzügige und freundliche Unterstützung bei Frau Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach und Herrn Dr. rer. nat. Martin Obert bedanken. Die Anregungen und ihr fachlicher Rat haben diese Arbeit in der vorliegenden Form erst ermöglicht.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Martin Obert für die schnellen Antwortzeiten bei dringenden Fragen und seine Bereitschaft, jederzeit zu helfen, bedanken.

Weiterhin danke ich Herrn PD Dr. Henning Gall für die umfassende Hilfe bei der statistischen Auswertung und darüber hinaus bin ich der Medizinischen Klinik II der Universität Gießen für die Überlassung der Befunde vor allem des Rechtsherzkatheters zu Dank verpflichtet.

Für die Bereitstellung der Daten der Kontrollgruppe aus ihren jeweiligen Doktorarbeiten danke ich Klara Franzki und Hanna Schröer.

Ein letzter Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mir mein Studium ermöglicht haben und die mir jederzeit unterstützend zur Seite standen.