

Beurteilung der Lungenperfusion
vor und nach pulmonaler Ballonangioplastie bei inoperabler CTEPH mittels DECT

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

vorgelegt von Pauline Arzberger
aus Marktredwitz

Gießen, 2024

Beurteilung der Lungenperfusion
vor und nach pulmonaler Ballonangioplastie bei inoperabler CTEPH mittels DECT

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

vorgelegt von Pauline Arzberger
aus Marktredwitz

Gießen, 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Abteilung für Thoraxchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani

Gutachter: PD Dr. Fritz Roller

Tag der Disputation: 26.01.2026

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Klassifikation	1
1.2 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	2
1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	2
1.2.2 Pathophysiologie und Pathomechanismus	3
1.2.3 Diagnose	4
1.2.4 Therapie der CTEPH	6
1.3 Dual-Energy-Computertomographie	8
1.3.1 Verschiedene Varianten zur Erzeugung der DECT	10
1.3.2 Möglichkeiten des Informationsgewinns	10
1.3.3 DECT des Thorax	12
1.3.4 CTEPH im CT und im DECT	12
2 Fragestellung	16
3 Material und Methoden	17
3.1 Standardisiertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen	17
3.2 DECT-Durchführung	18
3.3 Datenerstellung	19
3.4 Auswertung der Daten	21
3.5 Statistische Auswertung	23
4 Ergebnisse	25
4.1 Demographische Daten	25
4.2 Untersuchung auf Veränderungen der Parameter durch die Intervention	26
4.3 Perfusionsveränderungen in den einzelnen Segmenten	29
4.4 Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen	31
4.5 Untersuchung auf mögliche prädiktive Parameter eines günstigen Outcomes	33
5 Diskussion	38
5.1 Aktueller wissenschaftlicher Stand	38
5.1.1 Zusammenhang Perfusionsvolumina und Hämodynamik	38
5.1.2 Veränderung der Perfusionsvolumina	39
5.1.3 Signifikante Zusammenhänge Perfusionsvolumina und Lungenfunktion	39
5.1.4 Veränderung von Spiroergometrie-Parametern	40
5.2 Ergebnisse der vorliegenden Studie	40
5.3 Kritische Betrachtung der DECT	42

5.4 Limitationen.....	44
6 Ausblick.....	45
Zusammenfassung.....	46
Abkürzungsverzeichnis.....	48
Tabellenverzeichnis.....	50
Abbildungsverzeichnis.....	51
Literaturverzeichnis.....	52
Ehrenwörtliche Erklärung.....	64
Danksagung.....	65

1 Einleitung

Die „chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie“ (CTEPH) ist eine spezielle Form der pulmonalen Hypertonie (PH). Dabei führen persistierende Stenosen und Verschlüsse der Lungenarterien häufig nach Lungenembolie zu einer Nachlaststeigerung des rechten Ventrikels und zur Entstehung einer PH. Standardtherapie ist die pulmonale Endarteriektomie (PEA). Sind die zugrundeliegenden pulmonalarteriellen Veränderungen zu weit in der Peripherie der Lungenstrombahn lokalisiert und damit operativ nicht zu erreichen, kann eine pulmonale Ballonangioplastie (BPA) neben einer gezielten medikamentösen Therapie indiziert sein. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung von „Dual-Energy-Computertomographie“ (DECT)-Datensätzen hinsichtlich der Veränderungen in der Lungendurchblutung durch die BPA bei Patient*innen mit inoperabler CTEPH.

1.1 Pulmonale Hypertonie

1.1.1 Definition

Eine PH liegt dann vor, wenn der mittlere pulmonal-arterielle Druck (mPAP) auf ≥ 25 mmHg erhöht ist. Neben dieser Definition wurde im Rahmen des 6. World Symposium on Pulmonary Hypertension vorgeschlagen, unter gewissen Voraussetzungen (pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR) ≥ 3 Wood Units (WU)) bereits ab einem mPAP von > 20 mmHg eine PH zu diagnostizieren (Simonneau et al., 2019). Diese erweiterte Definition wird auch in der Leitlinie der ESC/ESR von 2022 „Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension“ (Humbert et al., 2022) aufgegriffen, in der zudem ein pulmonal-arterieller Wedge-Druck (PAWP) ≤ 15 mmHg als diagnostisches Kriterium für PH mit einem mPAP > 20 mmHg verwendet wird.

1.1.2 Klassifikation

Die PH wird gemäß dem 6. World Symposium on Pulmonary Hypertension aus dem Jahr 2018 in fünf Gruppen eingeteilt. Dabei werden mit PH assoziierte Erkrankungen mit ähnlichen pathophysiologischen Mechanismen, klinischen Erscheinungsbildern, hämodynamischen Charakteristika und Therapien zusammengefasst. Eine grundlegende Differenzierung erfolgt in: prä- (z.B. pulmonal-arterielle Hypertonie) und postkapilläre PH (z.B. Folge von Linksherzerkrankungen). Die CTEPH ist eine präkapilläre PH und Hauptvertreter der Gruppe 4 (Obstruktion der Pulmonalarterien) (Simonneau et al., 2019).

<p>1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)</p> <p>1.1 Idiopathic PAH</p> <p>1.2 Heritable PAH</p> <p>1.3 Drug- and toxin- induced PAH</p> <p>1.4 PAH associated with</p> <p> 1.4.1 Connective tissue disease</p> <p> 1.4.2 HIV infection</p> <p> 1.4.3 Portal hypertension</p> <p> 1.4.4 congenital heart disease</p> <p> 1.4.5 Schistosomiasis</p> <p>1.5 PAH long- term responders to calcium channel blockers</p> <p>1.6 PAH with overt features of venous/capillaries involvement</p> <p>1.7 Persistent PH of the newborn syndrome</p> <p>2 PH due to left heart disease</p> <p>2.1 PH due to heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF)</p> <p>2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF</p> <p>2.3 Valvular heart disease</p> <p>2.4 Congenital/ acquired cardiovascular conditions leading to post- capillary PH</p> <p>3 PH due to lung diseases and/or hypoxia</p> <p>3.1 Obstructive lung disease</p> <p>3.2 Restrictive lung disease</p> <p>3.3 Other lung disease with mixed restrictive/ obstructive pattern</p> <p>3.4 Hypoxia without lung disease</p> <p>3.5 Developmental lung disorders</p> <p>4 PH due to pulmonary artery obstructions</p> <p>4.1 Chronic thromboembolic PH</p> <p>4.2 Other pulmonary artery obstructions</p> <p>5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms</p> <p>5.1 Haematological disorders</p> <p>5.2 Systemic and metabolic disorders</p>
--

Tabelle 1: Einteilung der PH modifiziert nach Simonneau et al., 2019

1.2. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Die Diagnose CTEPH wird anhand mehrerer Kriterien gestellt (Kim et al., 2018):

- Vorliegen einer symptomatischen präkapillären PH
- Ein Missverhältnis zwischen normaler Ventilation und keilförmig gestörter Perfusion in der Lungenszintigraphie. Alternativ ist auch der Nachweis von intraluminalen, pulmonalarteriellen Gefäßläsionen mithilfe der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Pulmonalisangiographie möglich.
- Die Befunde dürfen erst nach mindestens dreimonatiger Antikoagulation erhoben werden.

1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Angaben zur Inzidenz der CTEPH nach akuter Lungenembolie sind unterschiedlich. Laut einer Beobachtungsstudie entwickeln 2,3% der Patient*innen innerhalb von zwei

Jahren nach einer akuten Lungenembolie eine CTEPH; die Mehrheit dieser Patient*innen hat persistierende Beschwerden oder Veränderungen von klinischen, funktionellen oder biochemischen Parametern (Valerio et al., 2022).

Prädisponierende Faktoren sind unter anderem eine Splenektomie, die Blutgruppen A, B und AB (Bondermann et al., 2009) sowie eine Hypothyreose (Krieg et al., 2020). Ein erhöhtes Risiko liegt bei rezidivierenden Lungenembolien, niedrigerem Lebensalter, größerem Perfusionsdefekt oder einer idiopathischen Lungenembolie vor (Pengo et al., 2004). Interessanterweise finden sich bei ca. 25% aller CTEPH-Patient*innen keine Lungenembolie in der medizinischen Vorgeschichte. Das mittlere Alter der Patient*innen bei Diagnosestellung liegt bei 63 Jahren (Pepke-Zaba et al., 2011).

1.2.2 Pathophysiologie und Pathomechanismus

Bei der Pathophysiologie der CTEPH spielen drei Aspekte eine zentrale Rolle: das Ausmaß der chronischen Obstruktion, die Erkrankung kleinerer Blutgefäße (sekundäre Mikrovasulopathie) und die Rechtsherzfunktion (Kim et al., 2016) (Simonneau et al., 2017).

Bei Patient*innen mit CTEPH wird die Okklusion durch wandadhärente Thromben bestehend aus Kollagen, Fibroblasten und Entzündungszellen verursacht, die teilweise rekanalisiert sind, sodass die sogenannten „bands“ und „webs“ entstehen (Lang et al., 2016). Gemäß der Klassifikation der University of California San Diego können die CTEPH-typischen Läsionen in fünf Klassen eingeordnet werden: 0 – keine thromboembolische Ereignisse nachweisbar; I – beginnend im Truncus pulmonalis bzw. der rechten oder linken Pulmonalarterie; II – beginnend auf Ebene der Lobärarterien; III – beginnend auf Ebene der Segmentarterien; IV – beginnend auf subsegmentaler Ebene (Madani et al., 2016).

Die sekundäre pulmonale Mikrovasculopathie („small vessel disease“) entsteht durch eine reaktive Mehrdurchblutung in nicht-okkludierten Lungengefäßen, was zu Scherstress und endothelialer Dysfunktion führt und ein Remodelling vor allem der distalen Lungenarterien zur Folge hat (Simonneau et al., 2017). Daneben kommt es zur Ausbildung zahlreicher bronchopulmonaler Shunts, die durch Vergrößerung und Proliferation der Bronchialarterien sowie durch prä- und postkapilläre Anastomosen entstehen (Dorfmueller et al., 2014).

Als Reaktion auf die Obstruktion der Lungenstrombahn kommt es zu einer erhöhten Nachlast für den rechten Ventrikel, was zu einer exzentrischen Hypertrophie und zu einer

Rechtsherzinsuffizienz führen kann (Delcroix et al., 2013). Der Spiegel des B-type natriuretic peptide (BNP) im Blutplasma ist sowohl als Korrelat für die Schwere des rechtsventrikulären Remodellings als auch zu den hämodynamischen Parametern zu sehen. Bereits ein BNP von 11,5pmol/L ist hoch sensitiv und spezifisch für das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion bei CTEPH-Patient*innen (Reesink et al., 2007).

1.2.3 Diagnose

Klinisches Leitsymptom der CTEPH ist eine belastungsabhängige Dyspnoe (Kim et al., 2018). Weitere Symptome können Ödeme, Fatigue, Thoraxschmerzen oder Synkopen sein (Pepke-Zaba et al., 2011). Anamnestisch ist vor allem auf eine vorangegangene Lungenembolie zu achten.

Bei Verdacht auf Vorliegen einer (CTE)PH wird zunächst eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt (Wilkens et al., 2016). Hinweise auf PH im Zuge einer Echokardiographie können der rechtsventrikuläre systolische Druck ($>35\text{mmHg}$), eine erhöhte Wanddicke des rechten Ventrikels ($>5\text{mm}$) oder eine Erweiterung der zentralen Pulmonalarterie, welche sich dann größer als die Aorta zeigt, sein (Rudski et al., 2010). Weiterhin können bei der Spiroergometrie Zeichen einer pulmonalen Perfusionsstörung wie eine erhöhte kapillär-alveoläre- CO_2 -Differenz den Verdacht auf CTEPH lenken. Insbesondere wenn bei der echokardiografischen Untersuchung keine pathologischen Werte ermittelt werden konnten, beispielsweise bei einer milderen Hypertonie, oder, wenn eine Bestimmung des pulmonalen Widerstands aufgrund einer nicht vorhandenen Trikuspidalklappeninsuffizienz nicht möglich ist, kommt der Spiroergometrie eine besondere Bedeutung bei der Diagnosefindung zu. Sie erlaubt das Messen sowohl kardialer auch pulmonaler Variablen und deren Veränderung bei steigender Belastung, sodass eine bessere Differenzierung zwischen normaler und pathologischer Veränderung der Hämodynamik bei Belastung getroffen werden kann (Held et al., 2014).

Bei noch immer bestehendem Verdacht wird im nächsten Schritt eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie durchgeführt. (Wilkens et al., 2016). Zum Nachweis von Perfusionsstörungen bei erhaltener Ventilation („mismatch“) hat dieses Verfahren eine höhere Spezifität und Sensitivität als eine CT-Pulmonalisangiographie (CT-PA) (Tunariu et al, 2007). Ein mögliches Vorliegen einer CTEPH wird in der Szintigraphie durch den Perfusionsausfall von mindestens einem Segment oder zwei Subsegmenten angezeigt. Eine unauffällige Szintigraphie schließt eine CTEPH praktisch aus (Wilkens et al., 2016).

Bei fortbestehendem Verdacht auf CTEPH sollte nach Überweisung des/der Patient*in an ein Fachzentrum eine weiterführende Abklärung mittels Rechtsherzkatheter und

weiteren bildgebenden Verfahren erfolgen (Wilkens et al., 2016). Diese dienen zur Bestätigung der Diagnose sowie zur genaueren Beurteilung der Hämodynamik und werden zur Planung der Therapie verwendet. Die selektive, intraarterielle Pulmonalisangiographie unter Verwendung der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) ist der Goldstandard zur Darstellung der Lungengefäße (Kim et al., 2018). Eine Klassifizierung der dort sichtbaren Läsionen wurde von Kawakami et al. (2016) vorgeschlagen: Läsionen des Typ A erscheinen ringförmig, solche des Typ B als Netz. Subtotale Okklusionen der Pulmonalarterien werden als Typ C, totale Verlegungen als Typ D klassifiziert. Liegen die Stenosen distal der subsegmentalen Arterien, wird von Läsionen des Typ E gesprochen. Häufig wird die Diagnostik durch weitere Verfahren wie CT oder MRT ergänzt (Wilkens et al., 2016). Besonders die DECT und die Verwendung von sogenannten Iodkarten erlaubt eine gleichzeitige Beurteilung von morphologischen Veränderungen und der Lungenperfusion (Perrot et al., 2021).

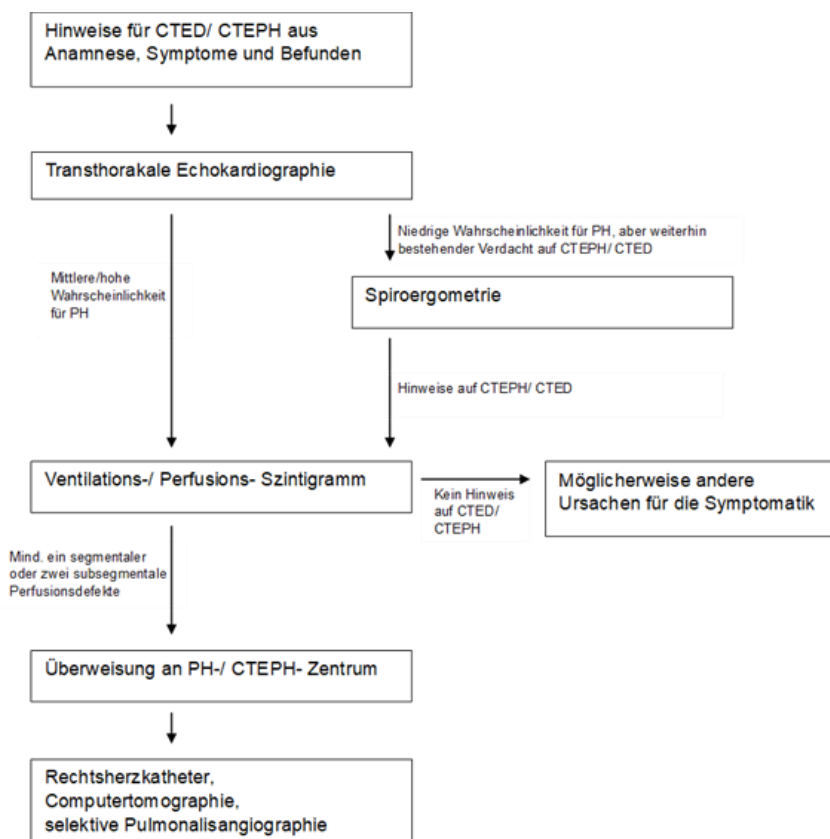


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus der CTEPH modifiziert nach Wilkens et al., 2016; CTED (chronisch thromboembolische Erkrankung), CTEPH (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie), PH (pulmonale Hypertonie)

Differentialdiagnosen können u.a. ein Angiosarkom der Pulmonalarterie, eine Pulmonalarterienarteriitis oder eine fibrosierende Mediastinitis sein (Dartevelle et al., 2004).

1.2.4 Therapie der CTEPH

Therapiealgorithmus

Die Therapie sollte immer in einem CTEPH-Expert*innenzentrum durchgeführt werden und die Therapieentscheidung in einem interdisziplinären Team, bestehend aus PEA-Chirurg*innen, BPA-Interventionalist*innen, PH-Spezialist*innen und auf thorakale Bildgebung spezialisierten und Radiolog*innen, getroffen werden (Humbert et al., 2022).

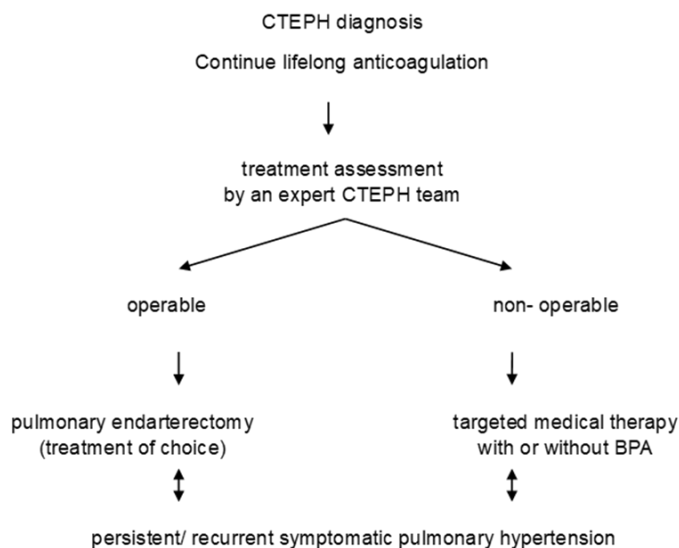


Abbildung 2: Therapiealgorithmus nach Diagnose CTEPH modifiziert nach Kim et al., 2018; CTEPH (chronisch thromboembolische Hypertonie), BPA (pulmonale Ballonangioplastie)

Operative Therapie

Die operative Therapie gilt als Goldstandard in der Behandlung der CTEPH (Dartevelle et al., 2004). Bei der PEA wird das obliterierende Gewebe aus den Pulmonalarterien entfernt. Dadurch kann eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter, insbesondere des PVR, erzielt werden, was sich auch in einer Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt (Mayer et al., 2011). Zudem ist die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patient*innen nach PEA mit etwa 89% nach drei Jahren höher als bei nicht-operierten Patient*innen (70% nach drei Jahren) (Delcroix et al., 2016).

Gezielte medikamentöse Therapie

Auch eine gezielte medikamentöse Therapie der CTEPH ist möglich, wobei die Behandlung der Mikrovaskulopathie die Rationale darstellt. Die Medikation ist bei inoperablen Patient*innen indiziert bzw. bei Patient*innen mit residueller PH nach PEA (Pepke-Zaba et al., 2011). Neben Riociguat ist in Deutschland mittlerweile auch Treprostinil in dieser Indikation zugelassen.

Riociguat führt als Stimulator der löslichen Guanylatcyclase zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und damit zu einer Dilatation pulmonaler Gefäße. Die klinischen Effekte von Riociguat im Sinne von Verbesserungen hämodynamischer Parameter und der körperlichen Belastbarkeit konnten zum einen in der CHEST-1-Studie (Ghofrani et al., 2013) als auch in der CHEST-2-Studie (Simonneau et al., 2015), in der auch die Sicherheit des Medikaments im Langzeitverlauf gezeigt wurde, nachgewiesen werden (Simonneau et al., 2015).

Treprostinil ist ein Prostazyklin-Analogon, welches bei Patient*innen mit WHO-Funktionsklasse III und IV eingesetzt werden kann. In der CTREPH-Studie konnte innerhalb von 24 Wochen neben einer Besserung der pulmonalen Hämodynamik ebenfalls ein Anstieg der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD) beobachtet werden (Sadushi-Kolici et al., 2018).

Pulmonale Ballonangioplastie (BPA)

Der erste Fallbericht zur interventionellen Behandlung der CTEPH stammt aus dem Jahr 1988 (Voorburg et al., 1988). Die ersten Fallserien wurden 2001 (Feinstein et al., 2001) und 2003 (Pitton et al., 2003) veröffentlicht. Aufgrund schwerwiegender Komplikationen und einer hohen Mortalität wurde die Methode jedoch seinerzeit nicht weiter etabliert. Die anfängliche periprozedurale Mortalität von 3,4% (Kataoka et al., 2012) bis 10% (Andreassen et al., 2013) liegt mittlerweile bei unter 2% (Olsson et al., 2017). Das liegt neben einer Optimierung von Bildgebung und verwendetem Material vor allem an einer Änderung des Behandlungskonzeptes hin zu einem sehr vorsichtigen Vorgehen im Rahmen mehrerer Einzelsitzungen. Neben der Senkung der Komplikationsrate konnten so auch die hämodynamischen und klinischen Ergebnisse verbessert werden (Sugimura et al., 2012). In Deutschland wird die BPA seit 2013 angeboten (Olsson et al., 2017). In der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der PH (Humbert et al., 2022) wird die BPA für Patient*innen mit inoperabler CTEPH oder residueller PH nach PEA bei Vorhandensein entsprechender Zielgebiete empfohlen.

Bei der BPA wird ein Ballonkatheter an die subsegmental gelegene Okklusion vorgeschoben, der Ballon aufgedehnt und so das thrombotische Material an die Gefäßwand gedrückt (Delcroix et al., 2020).

Die häufigste Komplikation der BPA ist eine Verletzung der Pulmonalarterien meist durch Perforation des Drahtes, was zu einer Einblutung in das Lungenparenchym führen kann (Olsson et al., 2017). Eine weitere Komplikation liegt in der Pulmonalarteriendisektion (Aoki et al., 2017). Alle diese Komplikationen können sich klinisch in Form von Hämoptysen, Husten und/oder Hypoxie äußern.

Durch die BPA können vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. Es zeigte sich eine Reduktion des mPAP und des PVR. Auch bei der körperlichen Belastbarkeit zeigten sich Verbesserungen hinsichtlich der WHO-Funktionsklasse und der 6MWD (Olsson et al., 2017). Auch kardiale Verbesserungen können erreicht werden; unter anderem sind eine erniedrigte Herzfrequenz und ein erhöhtes linksventrikuläres Schlagvolumen zu beobachten (Yamasaki et al., 2017). Die Plasmaspiegel von NT-proBNP und Troponin T sinken nach der Intervention deutlich (Andreassen et al., 2013).

1.3 Dual-Energy-Computertomographie

Als DECT bezeichnet man eine Computertomographie (CT), in der zwei Photonenspektren benutzt werden.

In der konventionellen CT gibt es eine einzige Quelle einer polychromatischen Röntgenstrahlung, die von einem einzigen Detektor aufgefangen wird. Der Kontrast auf diesem Bild entsteht durch den unterschiedlichen Grad, in dem verschiedene Gewebe die Photonenenergie abschwächen. Diese Abschwächung ist abhängig von der Gewebebeschaffenheit und dem Energielevel der Photonen (Grajo et al., 2016).

Die Abschwächung von Röntgenstrahlung beim Durchdringen von Gewebe wird in dem für die Computertomographie relevanten Energiebereich hauptsächlich durch den photoelektrischen und den Compton-Effekt verursacht. Die Wahrscheinlichkeit der photoelektrischen Abschwächung steigt mit der Ordnungszahl des durchdrungenen Materials an und sinkt mit der Stärke der Photonenenergie der Röntgenstrahlung (Kang et al., 2010).

$$\mu_{\gamma} \sim \rho \cdot \frac{Z^{4-4,5}}{A \cdot E_{\gamma}^3}, (E_{\gamma} \ll 511 \text{ keV})$$

μ_{γ} = Photoabsorptionskoeffizient, ρ = Dichte, Z = Ordnungszahl, A = Atommasse, E_{γ} = Photonenenergie

Da bei den in der humanen CT betrachteten Materialien die Ordnungszahlen nicht allzu hoch sind, lässt sich die Atommasse in der Regel durch $2 \cdot Z$ sehr gut annähern. Damit ergibt obige Formel folgende Abhängigkeit von der Ordnungszahl Z :

$$\mu_{\gamma} \sim \rho \cdot \frac{Z^{3-3,5}}{E_{\gamma}^3}, (E_{\gamma} \ll 511 \text{ keV})$$

Stoffe mit einer hohen Ordnungszahl (beispielsweise Calcium, Iod, Barium, Xenon) haben demnach eine hohe photoelektrische Abschwächung und können einen guten Kontrast bilden zu den körpereigenen Geweben, die aufgrund ihrer niedrigen Ordnungszahl einen geringen photoelektrischen Effekt besitzen. Hinzu kommt, dass der Großteil der Gewebe im Körper eine ähnliche Abschwächung hat (Goo et al., 2017). Bei Verbindungen mit einer niedrigen Kernladungszahl (wie z. B. Wasser) ist die Abschwächung geringer als bei Verbindungen mit einer hohen Kernladungszahl (beispielsweise bei einem Kontrastmittel mit Iod oder Xenon). Dadurch wird der photoelektrische Effekt, also das Freisetzen von Elektronen durch die Absorption von Photoenergie, verstärkt (Grajo et al., 2016).

Da der Absorptionskoeffizient durch die Erhöhung der Photonenenergie zwar in allen Materialien absinkt (dritte Potenz), diese Absenkung aber umso stärker ist, je höher die Ordnungszahl des absorbierenden Materials ist (wiederum im Wesentlichen in der dritten Potenz), sind die Änderungen der Hounsfield-Einheiten in Abhängigkeit von der Photonenenergie bei Geweben mit einer eher niedrigen Ordnungszahl wie beispielsweise Fett oder Muskulatur deutlich geringer als bei Materialien mit einer hohen Ordnungszahlen, wie es bei Iod der Fall ist (Kang et al., 2010).

Durch die Benutzung zweier Energiespektren kann beim DECT die Materialdifferenzierung verbessert werden (Johnson et al., 2007). Verschiedene Stoffe unterschiedlicher Ordnungszahlen können bei einer Photonenenergie den gleichen Absorptionskoeffizienten haben, sodass eine Unterscheidung nicht möglich ist. Wird jedoch eine zweite Photonenenergie appliziert, ist eine Unterscheidung möglich, da sich die Absorptionskoeffizienten nun unterscheiden, die Dichte des jeweiligen Stoffes jedoch gleich bleibt (McCollough et al., 2015).

1.3.1 Verschiedene Varianten zur Erzeugung der DECT

Für die Erzeugung dieser beiden Spektren gibt es verschiedene Möglichkeiten:

Die Variante, die am wenigstens Aufwand benötigt, ist die Erstellung zweier Bilder mit unterschiedlicher Spannung. Der Nachteil hierbei ist jedoch eine zeitliche Verzögerung beider Aufnahmen, was bei Herz- oder Lungenaufnahmen durch die Bewegung der Organe zu Artefakten führen kann (Johnson et al., 2012).

Eine andere Methode ist das sogenannte „Rapid Voltage Switching“. Dabei gibt es nur eine Quelle, deren Spannung stets zwischen einer hohen und einer niedrigen wechselt. Die Daten werden dabei in jeder Position zweimal gewonnen, wenn es nicht ausreichend ist, benachbarte Projektionen zu verwenden. Ein Nachteil ist hierbei, dass die Rotationsdauer und damit die Dauer der Untersuchung länger ist (Johnson et al., 2012).

Eine dritte Methode zur Generierung zweier Bilder ist, gleichzeitig in einem Gantry zwei Quellen und zwei jeweils zugehörige Detektoren rotieren zu lassen; die beiden Quellen stehen dabei im rechten Winkel zueinander. Der Vorteil hierbei ist, dass beide Spannungen und Ströme getrennt eingestellt werden können und so ein optimaler Kontrast erzeugt werden kann. Ein Nachteil hierbei ist, dass es zu Kreuzstreuung kommen kann, die herausgerechnet werden muss (Johnson et al., 2012).

Die vierte Variante des DECTs besteht in einem Detektor, der aus zwei Schichten unterschiedlichen Detektormaterials besteht, wobei in der oberen die niederenergetischen und in der unteren Schicht die hochenergetischen Photonen detektiert werden. Dadurch ergeben sich zwei verschiedene Spektren.

Eine weitere spektrale Auflösung ist bei der fünften Variante des DECTs möglich, die mit einem Quantum-zählenden Detektor arbeitet, der die Energie jedes einzelnen Photons aufzeichnet (Johnson et al., 2012).

1.3.2 Möglichkeiten des Informationsgewinns

Mithilfe der DECT können zunächst materialunspezifische Informationen gewonnen. Dazu gehört die monoenergetische Darstellung einer konventionellen CT zur Darstellung der Anatomie. Zusätzlich ermöglicht die DECT die Gewinnung materialspezifischer Informationen in Form einer besseren Separation von Bereichen mit Gewebs- und Materialzusammensetzungen unterschiedlicher Ordnungszahlen (Goo et al., 2017).

Materialunspezifische Informationsgewinnung

Die monoenergetische oder monochromatische Bilddarstellung kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Monoenergetische Bilder können erzeugt werden, indem die Bilder beider Energielevel linear kombiniert werden. Aus dem DECT-Datensatz kann eine Darstellung zur effektiven Ordnungszahl berechnet werden. Dies ermöglicht eine quantitative Differenzierung der unterschiedlichen Gewebsbestandteile, indem die Abschwächungsänderung als Funktion der Energie gesehen wird. Insbesondere Perfusionsdefekte bei Lungenembolie können so klarer abgegrenzt werden als mithilfe einer Iod-„Karte“. Auch Berechnungen zur Elektronendichte in den Geweben können erstellt werden (Goo et al., 2017).

Materialspezifische Informationsgewinnung

Aus dem entstandenen Datensatz der DECT kann die bereits oben erwähnte „Iodkarte“ berechnet werden. Für jedes Voxel wird die Iodkonzentration unter Verwendung der beiden mit unterschiedlichen Röhrenspannungen aufgenommenen CT-Datensätze berechnet. Subtrahiert man diese „Iodkarte“ von den ursprünglichen CT-Bildern, erhält man ein sogenanntes virtual non-contrast (unenhanced) Bild (Goo et al., 2017). Deutlich verschiedene Strahlungsenergien sind wichtig, um die Iodkonzentration mit hohem Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis möglichst genau bestimmen zu können; außerdem wird eine Unterscheidung von Iod und Calcium ermöglicht (Goo et al., 2017).

So können verschiedene Materialien differenziert werden, da sie unterschiedliche Änderungen des Absorptionskoeffizienten in Abhängigkeit der beiden Energien aufgrund ihres von der Ordnungszahl abhängigen photoelektrischen Effekts aufweisen (Goo et al., 2017). Da verschiedene Stoffe bei verschiedenen Energieniveaus unterschiedliche Absorptionskoeffizienten haben, können bei der Verwendung zweier Energielevel auch mehr Informationen über die Gewebebeschaffenheit erlangt werden (Sedlmair, 2009).

Um das Hintergrundrauschen des DECTs zu senken, kann dieses bereits auf jedem Energieniveau separat (z.B. durch iterative Algorithmen) herausgerechnet werden. Dies gilt für jede Form der Bildberechnung und erlaubt eine bessere Diskriminierung der Materialzusammensetzung, ohne die Strahlendosis für den*die Patient*in zu erhöhen (McCollough et al., 2015).

1.3.3 DECT des Thorax

Bei einer DECT des Thorax sind Iod als Kontrastmittel, Luft und Weichgewebe die drei häufigsten Gewebetypen (Kang et al., 2010).

Nach Aufnahme der beiden Datensätze werden diese miteinander verrechnet. Eine gängige Methode ist es, 70% der mit 150kVp aufgenommenen Daten und 30% der mit 90kVp aufgenommenen Daten zu verwenden. Dadurch kann eine optimale Darstellung der Blutgefäße mit einem geringen Rauschen erzielt werden (Kang et al., 2010).

Für jedes einzelne Voxel kann nun wie oben beschrieben die darin enthaltene Menge an Kontrastmittel (Iod) bestimmt werden. Durch farbliche Markierung ist es möglich, eine „Karte“ zu erstellen, welche das relative Blutvolumen an diesem Punkt darstellt. Wichtig zu beachten ist hierbei, dass es sich um eine Momentaufnahme handelt (Remy-Jardin et al., 2014).

1.3.4 CTEPH im CT und im DECT

Mithilfe einer „high resolution CT“ (HRCT) ist es möglich, das Lungenparenchym darzustellen und strukturelle Lungenveränderungen zu erkennen. Gefäßverschlüsse, Verdickungen der Gefäßwand und Füllungsdefekte geben Hinweise auf eine CTEPH. Des Weiteren lässt sich bei CTEPH eine sogenannte Mosaikperfusion erkennen, die durch Perfusionsunregelmäßigkeiten entsteht. Dabei erscheinen diejenigen Areale, die vermindert perfundiert werden, hypertransparent (Wilkens et al., 2016). Eine echte Mosaikperfusion ist gegen ein Mosaikmuster anderer Genese dadurch abzugrenzen, dass im hypertransparenten Areal die Gefäße kaliberschwächer zur Abbildung kommen als im benachbarten, normal perfundierten Parenchym (Stern et al., 1995)

Bezüglich der Diagnose einer CTEPH mittels CT unterscheidet man zunächst zwischen primären und sekundären Kriterien. Dabei ist die Gabe eines Kontrastmittels notwendig.

Die primären Kriterien beziehen sich auf Veränderungen innerhalb der Pulmonalarterien. Eine komplette Obstruktion des Gefäßes ist daran zu erkennen, dass der Durchmesser des Gefäßes abrupt abnimmt (Castaner et al., 2009) (Remy-Jardin et al., 2001) oder kein Kontrastmittel in die Lungenperipherie gelangt und sich ein konvexer Rand des Kontrastmittelbolus zeigt (Castaner et al., 2009) (Auger et al., 1992). Bei einer inkompletten Okklusion der Pulmonalarterie durch einen Thrombus, der zentral rekanalisiert ist oder der Gefäßwand anliegt, führt dies zu einer vorübergehenden Verengung des Gefäßes oder Unregelmäßigkeiten der Gefäßwand durch Intimaveränderungen (King et al., 1998). Infolge der Rekanalisation kann es zur Bildung

eines sogenannten „Bandes“ kommen, welches sich im CT als lineare, nur an den Enden verankerte Struktur zeigt und meist parallel zur Gefäßwand, also dem Blutstrom folgend, ausgerichtet ist. Mehrere, miteinander verknüpfte Bänder werden als „Netz“ bezeichnet. Beide Pathologien kommen gehäuft in Lobär- oder Segmentarterien vor (Korn et al., 1962).

Auch Veränderungen im Zuge der PH können im CT festgestellt werden und werden zu den primären Kriterien gezählt. Wichtig hierbei ist eine vergrößerte Pulmonalarterie (Durchmesser $\geq 29\text{mm}$) (Tan et al., 1998) (Kuriyama et al., 1984). Ein weiteres Indiz ist das Verhältnis von Pulmonalarterien- zu Aortendurchmesser (größer als 1:1) (Ng et al., 1999). Die Messung des Durchmessers erfolgt dabei idealerweise direkt proximal der Bifurkation senkrecht zur Längsachse des Gefäßes.

Des Weiteren ist oft eine Vergrößerung des rechten Herzens festzustellen; in der CT ist diese erkennbar durch ein in den linken Ventrikel verlagertes Ventrikelseptum sowie ein erhöhtes Verhältnis des Durchmessers von rechtem zu linkem Ventrikel (Capone et al., 2020).

Infolge der verringerten Zirkulation durch die Pulmonalarterien kommt es zu einem größeren Blutfluss durch die Bronchialarterien; im CT erkennbar durch dilatierte Bronchialarterien mit einem Durchmesser über 2mm (Castaner et al., 2009) (Remy-Jardin et al., 2005). Dies kommt bei Patient*innen mit CTEPH häufiger vor als bei anderen Formen der PH (Grosse et al., 2017).

Als sekundäres Kriterium gilt vor allem die Mosaikperfusion. Darunter versteht man das abwechselnde Vorliegen von Regionen mit erhöhter neben solchen mit erniedrigter Röntgenabschwächung und Vaskularisierung bei Patient*innen, bei denen keine infiltrative Lungenerkrankung oder eine „small airway disease“ vorliegt (Grosse et al., 2017). Ursache hierfür ist eine unterschiedlich starke Perfusion in den jeweiligen Regionen (King et al., 1998). Es kann geschlossen werden, dass niedrig perfundierte Areale dunkel erscheinen, während hellere Areale verstärkt perfundiert werden.

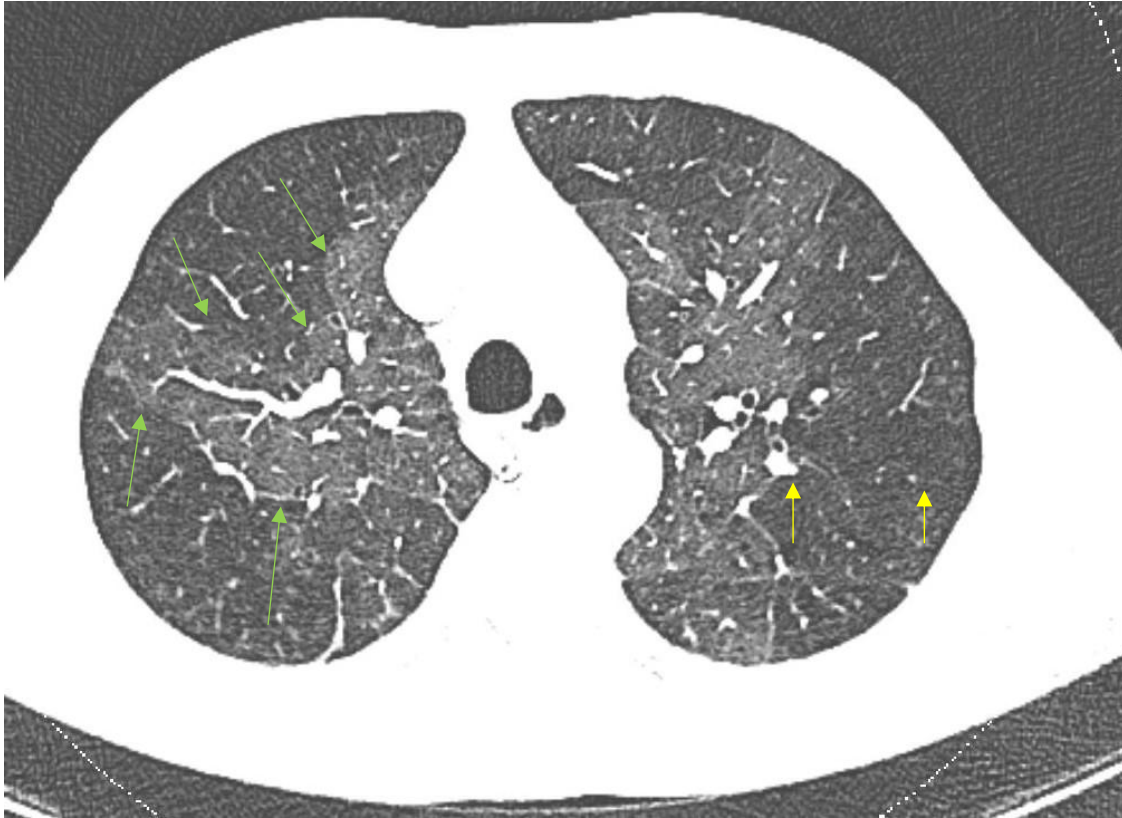


Abbildung 3: Mosaikperfusion im CT. Dargestellt ist eine Rekonstruktion im Lungenfenster aus einer DECT. Deutlich erkennbar ist das Nebeneinander von helleren und dunkleren Bereichen im Sinne einer Mosaikperfusion (grüne Pfeile). Zudem sind in den helleren Bereichen die Pulmonalgefäße deutlich kaliberstärker als in den dunkleren Bereichen, was ebenfalls als Zeichen für einen unterschiedlichen Grad der Perfusion zu werten ist (gelbe Pfeile).

Das DECT erlaubt mithilfe von intravenös verabreichtem Kontrastmittel das sogenannte „Iod Mapping“. Aufgrund der verschiedenen Absorptionsgrade von Iod und dem normalen Lungengewebe kann eine Karte der Lunge entworfen werden. Diese zeigt, wo sich Iod in der Lunge befindet, die Mikrozirkulation also intakt ist, und an welchen Stellen in der Lunge kein Iod vorhanden ist, also ein Abbruch der Lungenperfusion vorliegt. Eine solche verminderte Lungenperfusion zeigt sich im DECT in der pulmonalarteriellen Phase durch keilförmige Aussparungen in der Lungenperipherie und als Flecken in der system-arteriellen Phase (Shimokawahara et al., 2014).

Um eine bessere Visualisierung zu erreichen, können unterschiedliche Iodkonzentrationen in den Blutgefäßen mit verschiedenen Farbabstufungen verknüpft werden. Das DECT spielt vor allem bei der Planung von Interventionen eine wichtige Rolle, da die Schwere der CTEPH und das Interventionsgebiet genauer dargestellt werden können als bei einem normalen CT, besonders in Kombination mit einer ebenfalls erstellten invasiven Pulmonalisangiographie.

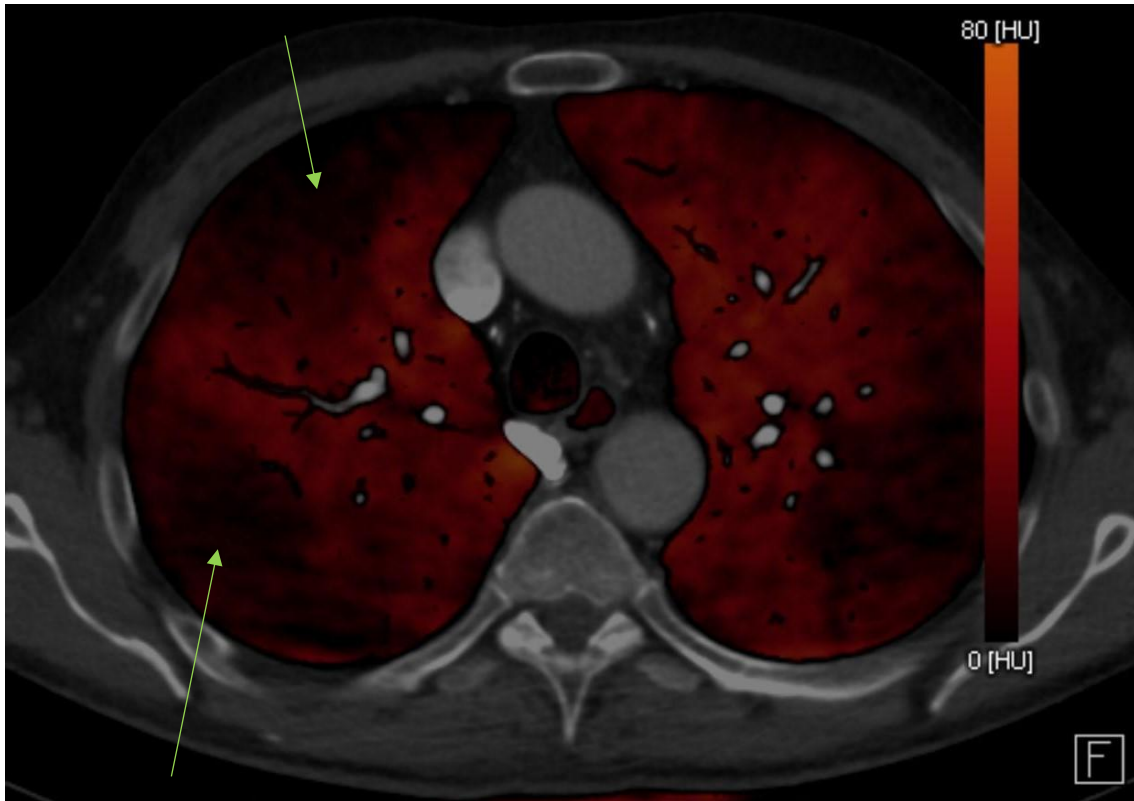


Abbildung 4: „Iod Mapping“. Gezeigt ist dieselbe Schicht des bereits oben gezeigten DECTs. Die Abschwächung der Röntgenstrahlung in HU wird in eine Farbskala umgewandelt; Stellen mit einer niedrigen HU sind dunkler und werden gemäß der Skala rot dargestellt, Stellen mit einer hohen HU sind heller und gemäß der Skala gelb. Deutlich erkennbar sind keilförmige Perfusionsausfälle in der Peripherie des rechten Lungenunterlappens (grüne Pfeile).

2 Fragestellung

In dieser Arbeit soll beurteilt werden, welche direkten und indirekten Veränderungen mittels DECT bei Patient*innen mit inoperabler CTEPH nach interventioneller Behandlung mittels BPA nachgewiesen werden können.

3 Material und Methoden

In die Studie wurden alle Patient*innen mit inoperabler CTEPH eingeschlossen, die zwischen Dezember 2016 und Januar 2021 interventionell mittels BPA behandelt wurden und die vor der ersten Intervention sowie sechs Monate nach der letzten Prozedur eine DECT erhalten haben. Alle Patient*innen wurden vor Beginn der Studie über die Verwendung ihrer Daten aufgeklärt. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission des Justus-Liebig-Universität Gießen lag vor (Aktenzeichen 43/14). Außerdem sind alle Patient*innen in der New International CTEPH Database of the International CTEPH Association (NCT02656238) eingeschlossen; einige zudem im International BPA Registry (NCT03245268). Daneben ist ein Teil der Daten bereits in anderen Studien veröffentlicht (Guth et al., 2016; Kriechbaum, et al., 2020; Kriechbaum et al., 2020; Roller et al., 2018; Wiedenroth et al., 2018; Kriechbaum et al., 2020; Olsson et al., 2017; Kriechbaum et al., 2018; Guth et al., 2021; Kriechbaum et al., 2018; Wiedenroth et al., 2016).

3.1 Standardisiertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

Entsprechend der Leitlinien-Empfehlung wurden alle CTEPH-Patient*innen in einer interdisziplinären CTEPH-Konferenz vorgestellt. Auf der Basis der zuvor erhobenen Befunde (WHO-Funktionsklasse, 6MWD mit Borg-Dyspnoe-Index, Laboranalyse, insbesondere NT-proBNP, CT, Rechtsherzkatheteruntersuchung, Pulmonalisangiographie) wird dort eine Therapieempfehlung hinsichtlich Operabilität ausgesprochen. Bei allen inoperablen CTEPH-Patient*innen wird eine gezielte medikamentöse Therapie eingeleitet. Nach mindestens dreimonatiger Vorbehandlung schließt sich eine erneute Evaluation an; bei Entschluss zur BPA wird die Intervention als „staged procedure“ geplant (Wiedenroth et al., 2018). Bei den Patient*innen in dieser Studie erfolgte die Diagnose der CTEPH gemäß der damaligen Definition mit einem mPAP von mindestens 25 mmHg.

Die bei allen CTEPH-Patient*innen zeitlebens fortzuführende Antikoagulation wird periinterventionell auf niedermolekulare Heparine umgestellt und während der eigentlichen Prozedur durch Heparin sichergestellt (Olsson et al., 2017).

Eine 6F-Schleuse (Johnson & Johnson Vista Brite Tip, Milpitas, CA, USA) wird über einen femoralen oder jugulären Zugang drahtgeführt, unter fluoroskopischer Kontrolle (Siemens Axiom artis zee, Siemens, Erlangen, Germany) in der Pulmonalarterie platziert und ein 6F-Führungskatheter (üblicherweise Medtronic multi-purpose oder Judkins right 4, Medtronic, Dublin, Ireland) in die Ziel-Segmentarterie vorgeschoben. Der

Führungsdraht (überwiegend Runthrough NS-PTCA Guide Wire, Terumo Europe, Leuven, Belgium) wird dann über die Zielläsion vorgeführt. Anschließend erfolgen die Ballondilatationen, wobei semi-compliant Ballons (überwiegend Emerge 2.0/20 mm and 4.0/20 mm, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) verwendet werden. Um eine Ruptur der Pulmonalarterien zu verhindern, unterschreiten die Ballons den Gefäßdurchmesser (Olsson et al., 2017). Wichtig bei der Prozedur ist die Compliance des*r Patienten*in, da diese*r oftmals die Luft anhalten muss, um die Navigation mit Führungskatheter und –draht zu vereinfachen und eine Lageverschiebung bei der Dilatation zu vermeiden (Rivers-Bowerman et al., 2017). In einer abschließenden Angiographie werden die Ergebnisse dokumentiert (Olsson et al., 2017). Positiv wird hierbei eine Besserung der parenchymatösen Perfusion und ein rascher venöser Rückfluss bewertet (Roller et al., 2019).

Sechs Monate nach der letzten Intervention werden die obengenannten Parameter reevaluiert (Olsson et al., 2017).

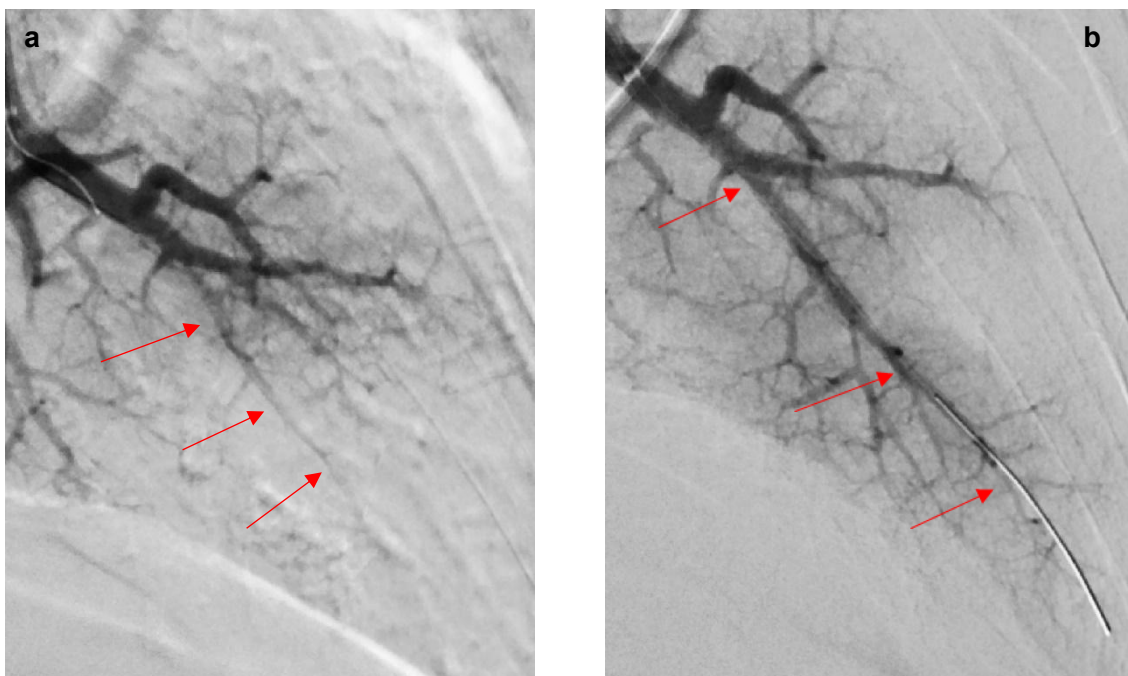


Abbildung 5: BPA im Segment 9 des linken Lungenflügels. (a) vor Intervention. Pfeilmarkiert verschlossene Subsegmentarterien; (b) nach Intervention antegrade Perfusion (pfeilmarkiert)

3.2 DECT-Durchführung

Nach entsprechender Vorbereitung der Patient*innen (Ausschluss von Kontraindikationen für eine CT mit Kontrastmittel, Entfernen von Fremdkörpern und Metall im Untersuchungsgebiet) erfolgte die Lagerung in der CT-Röhre mit senkrecht nach oben gerichtetem Kinn und Armen über dem Kopf. Die Gantry befand sich dabei

auf Höhe der Thoraxmitte, der Laser am Jugulum. Das Untersuchungsprotokoll bestand aus einem Topogramm (Thorax vom Jugulum bis Beckenkamm) und einer bolusgetriggerten Spirale. Der Premonitoring-Scan erfolgte auf Höhe des Pulmonalissegments, wobei sich eine Trigger-ROI (ROI: „region of interest“) in der A. pulmonalis befand. Zur Aufnahme der Datensätze erhielten die Patient*innen 55mL eines iodhaltigen Kontrastmittels, das mit einem Flow von 4,5 mL/sec appliziert wurde gefolgt von einem 40mL großem Bolus Natriumchlorid (NaCl) zum Nachspülen (genaue Auswertung siehe unten). Die CT-Spirale wurde bei 100 HU im Trigger-ROI gestartet. Die Untersuchungsparameter des ablaufenden Programms werden nachfolgend dargestellt. Es wird einerseits mit einer Spannung von 150kVp und andererseits von 90kVp betrieben (Pitch 0,55; Rotationszeit 0,25s, Kollimation 192*0,6mm; Schichtdicke 1mm, 512*512-Matrix, ADMIRE (iterative Rekonstruktion) Stufe 3). Bei der niedrigeren Spannung ist die Abschwächung durch Iod größer. Im Strahlengang mit 150kVp wird zusätzlich ein Zinn-Filter eingeführt, um den niederenergetischen Anteil des Spektrums zu schwächen und somit eine bessere spektrale Trennung zu erhalten. Die Spannungsquellen als auch die Detektoren stehen in einem Winkel von 90° zueinander.

3.3 Datenerstellung

Zur Erstellung wie auch zur weiteren Bearbeitung der Datensätze wurde das Programm syngo.via (VB40B_HF01, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen) verwendet und sich auf die axiale Schnittbildebene beschränkt. Es stehen verschiedene Rekonstruktionsprogramme zur Verfügung; für diese Arbeit bedeutsam war das sogenannte „Lung PBV“-Programm (PBV: Perfused Blood Volume), mit welchem die oben erwähnten „Iod-Karten“ berechnet wurden. Dabei werden perfundierte Lungenanteile angefärbt; nicht perfundierte Areale sind als schwarze Keile erkennbar. Die „virtual-unenhanced“- Funktion des Programms wurde genutzt, um zu verhindern, dass die Kontrastmittelmenge in den Gefäßen in die Berechnungen des Programms mit einfließt. Hierfür wurde eine entsprechende ROI in den Truncus pulmonalis gelegt. Im Anschluss wurde der Datensatz bearbeitet, um eine möglichst genaue Auswertung zu erzielen. Dies umfasste neben dem Verzicht auf sämtlichen Text auch die Darstellung der Iod-Karte in Graustufen. Die anatomische CT wurde durch Deselektion entfernt, sodass nur die Iod-Karte beibehalten und angezeigt wurde und keine anderen Gewebe wie Muskel, Weichteile oder Knochen. Bei den Datensätzen wurden jeweils multiplanare Rekonstruktionen (MPR) verwendet. Mit dieser Technik wurden aus dem dreidimensionalen Datensatz der Iod-Karte zweidimensionale, axial orientierte

Schichten definierter Schichtdicke (2mm) und Auflösung zur weiteren Analyse berechnet.

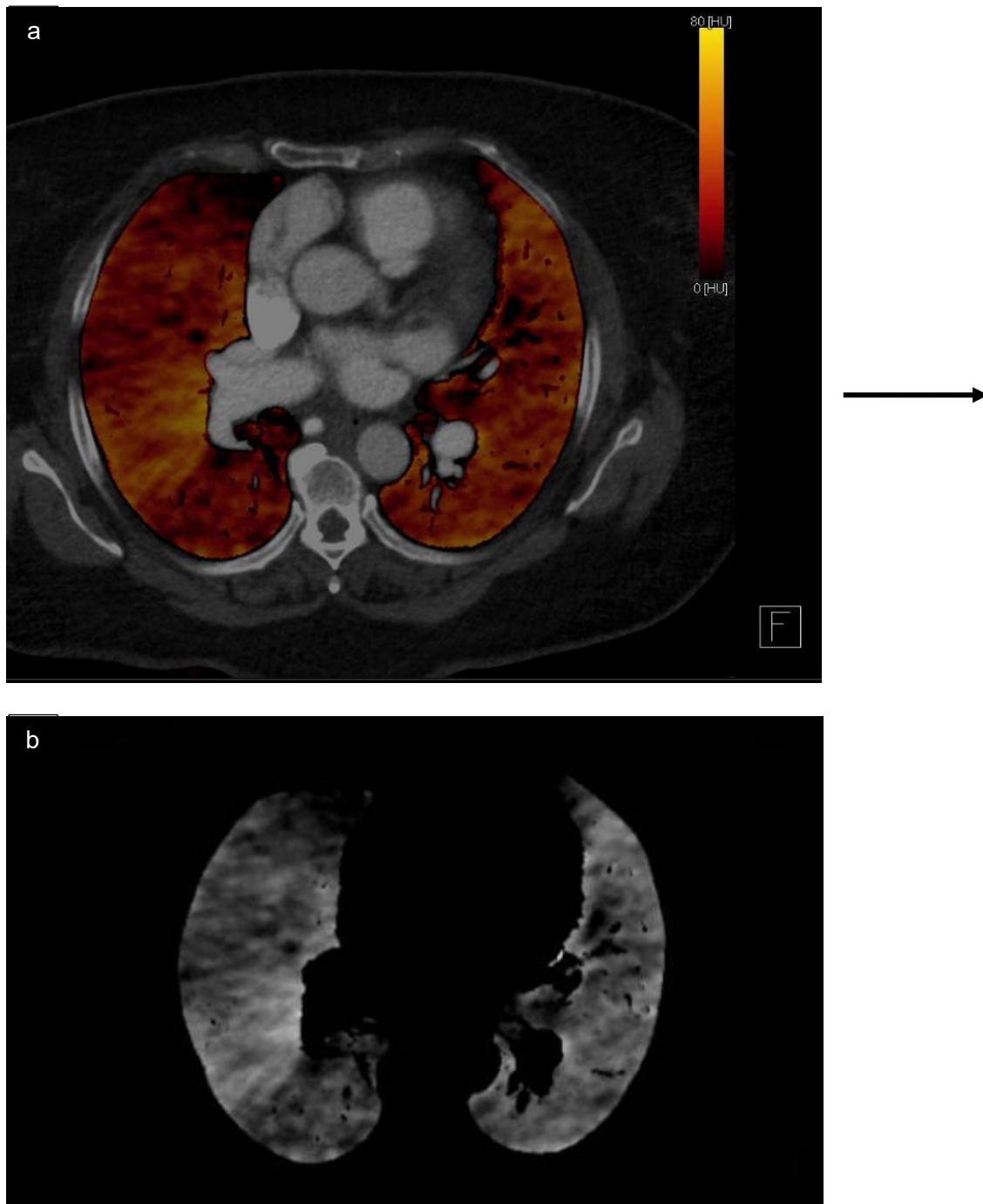


Abbildung 6: Exemplarisch eine Schicht des DECTs. (a) wie von syngo.via ausgegeben (b) nach den oben genannten Rekonstruktionsschritten

Im Anschluss erfolgte der Export des Datensatzes in das Bildbearbeitungsprogramm Fiji (ImageJ 1.52p). Für die weitere Analyse wurde die importierte Datei in eine 8bit-Grayscale umgewandelt. Nach dem Entfernen von noch dargestellten, nicht zur Lunge

gehörenden Bildpunkten wurde mithilfe des Programms die Berechnung der Lungenvolumina durchgeführt.

3.4 Auswertung der Daten

Die Auswertung der Daten erfolgte in drei Schritten: zunächst richtete sich der Fokus auf allgemeine, im DECT-Bild erkennbare Hinweise auf eine CTEPH; im zweiten Schritt erfolgte eine quantitative Volumenbestimmung. Als dritter Schritt folgte eine Auswertung auf Segmentebene. Dabei wurden die Veränderungen qualitativ beschrieben.

Der erste Schritt umfasste zunächst das Erfassen verschiedener Durchmesser. Die maximale Weite der Aorta ascendens wurde senkrecht zur Flussrichtung gemessen, ebenso die des Truncus pulmonalis, wobei hier auf einen Abstand zur Aufteilung in die rechte und linke Pulmonalarterie von etwa 1 cm geachtet wurde. Um einen Vergleich zwischen Größe des rechten und des linken Ventrikels zu ermöglichen, wurde deren maximaler Durchmesser in einer axialen Schicht bestimmt. Des Weiteren wurde das CT-Bild auf das Vorliegen einer Mosaikperfusion betrachtet.

Bei der Berechnung der Lungenvolumina wurde zunächst das Volumen der Gesamtperfusion bestimmt, im Anschluss das Volumen der Hypo-, der Hyper- sowie der Normalperfusion. Dies erfolgte nach vorher festgelegten Grenzwerten der Hounsfield Einheiten (HU) der Original-MPR-Datensätze. Als Grenzwert für die Hypoperfusion wurden 20 HU festgelegt, für die Hyperperfusion ein Grenzwert von 60 HU; Werte dazwischen wurden normal perfundiertem Gewebe zugeordnet. Bis zum Zeitpunkt der Auswertung konnte keine Literatur gefunden werden, in welcher mögliche Grenzwerte für die Einteilung der Lungenperfusion nach Hypo-, Hyper- und Normalperfusion genannt werden. Aus diesem Grund erfolgte die Einteilung pragmatisch anhand der Quartile der maximal angezeigten HU (80 HU). Das erste Quartil bildet hiermit den Grenzwert für die Hypoperfusion; das dritte Quartil den Grenzwert für die Hyperperfusion.

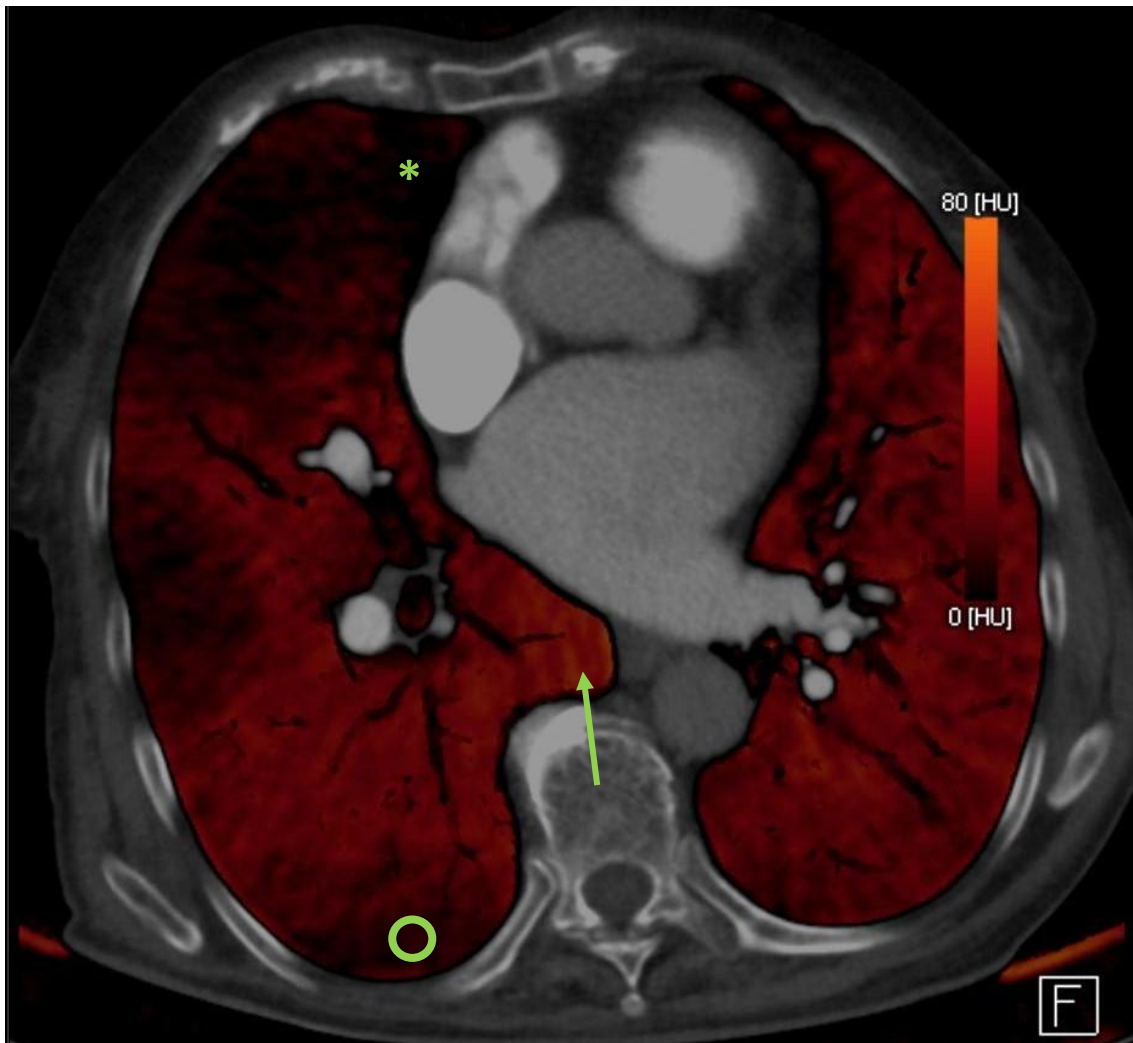


Abbildung 7: Verschiedene Abstufungen der Perfusion: keilförmige Perfusionsausfälle (Stern), hypoperfundierte Areale (Kreis) sowie hyperperfundierte Areale (Pfeil)

Es war keine genaue Übertragbarkeit der HU aus syngo.via (Originaldatensatz) und Fiji möglich, sodass ein für jede*n Patient*in individueller Korrekturfaktor nötig war. Es entstanden für jede*n Patient*in vier Messwerte, welche einen Überblick über die gesamte Lungendurchblutung geben. Die Vorgehensweise war für die DECTs vor und nach BPA identisch.

Die Veränderungen der Perfusion auf Segmentebene wurden qualitativ bestimmt. Dazu wurden die Verbesserungen im DECT nach BPA im Vergleich zu vor BPA beurteilt und entsprechend einer Skala von 1 (keine Verbesserung) bis 4 (Normalisierung) eingeteilt.

Weiterhin sollte die möglichst genaue Position des Kontrastmittelbolus in den Gefäßen beurteilt werden. Hierzu wurde die Iod-Dichte in den herznahen Gefäßen A. pulmonalis, Aorta ascendens und Aorta descendens bestimmt. Auch dies geschah mithilfe von syngo.via. Ist die Iod-Dichte in der Aorta deutlich größer als im Truncus pulmonalis, besteht eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der Lungenperfusion. Dies wird dadurch

begründet, dass bei CTEPH Kollateralen zwischen systemischen Arterien und dem pulmonalen Blutgefäßsystem ausgebildet werden (Dorfmueller et al., 2014). Befindet sich das Kontrastmittel in der DECT bereits in der Aorta, ist davon auszugehen, dass auch diese Kollateralen mit Kontrastmittel gefüllt sind. Dadurch können entsprechende Areale in der DECT durchblutet erscheinen, wobei jedoch eine pathologische Perfusion vorliegt, welche die Auswertung verfälschen würde.

Um eine mögliche Fehlbestimmung der entsprechenden Perfusionsvolumina durch diese pathologische Perfusion zu vermeiden, wurden Patient*innen, bei denen das Verhältnis der Iodkonzentrationen in Aorta und A. pulmonalis über 1,5 lag, aus der Auswertung ausgeschlossen.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von IBM SPSS Statistics für Windows, Version 27. Als Signifikanzniveau wurde $p = 0,05$ festgelegt.

Lagemaße sind als Median mit Interquartilabstand und Spannweite angegeben. Aufgrund einer Inkongruenz zwischen der Veränderung der Mediane und der Differenz ist bei der 6MWD das arithmetische Mittel und die Standardabweichung angegeben. Bei beiden Variablen sind die Werte baseline, im Follow-up und deren Differenz normalverteilt nach dem Kolmogorov-Smirnov- und dem Shapiro-Wilk-Test.

Inwieweit sich eine signifikante Verbesserung der erhobenen Parameter zeigt, ist mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test überprüft worden.

Zur Berechnung möglicher Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient Kendall's τ verwendet. Um auch auf Verhältnisse zwischen den Volumina Bezug nehmen zu können, wurden drei neue Variablen berechnet: $\frac{\text{Volumen der Hypoperfusion}}{\text{Volumen der Gesamtperfusion}}$,

$$\frac{\text{Volumen der Hyperperfusion}}{\text{Volumen der Gesamtperfusion}}, \frac{\text{Volumen der Hypoperfusion}}{\text{Volumen der Hyperperfusion}}$$

Um mögliche prädiktive Parameter für ein günstiges Outcome zu erkennen, wurden folgende Variablen als positive Ergebnisindikatoren herangezogen: Volumen der Gesamt-, Hypo-, Hyper- und Normalperfusion, PVR, mPAP, cardiac index (CI), 6MWD. Je nach Veränderung dieser Parameter wurde eine Gruppierung in „Wert gestiegen“ und „Wert gesunken“ vorgenommen. Zunächst erfolgte eine deskriptive Betrachtung der Frage, indem zunächst die Boxplots verglichen wurden. Bei entsprechenden visuellen Unterschieden erfolgte der Vergleich der Mediane und deren Konfidenzgrenzen beider Gruppen.

Um Prädiktoren für eine günstigere Veränderung hinsichtlich eingangs genannter Variablen zu finden, wurde die Erstellung von Entscheidungsbäumen nach der Methode CRT (Classification and Regression Trees) genutzt. Die auf ein positives Ergebnis hindeutende Variable am Kopf des Baumes wird dabei nach verschiedenen Parametern sortiert. Die Aufteilung erfolgt nach einem vom Programm berechneten Grenzwert und mündet in zwei Knoten. Dies geschieht so lange, bis möglichst homogene Endknoten entstanden sind und alle Patient*innen einbezogen wurden. Gleichzeitig sollte die Aufteilung hinsichtlich der abhängigen Variable möglichst homogen sein. Bei SPSS wird dies mithilfe des Gini-Koeffizienten definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Von den 30 eingeschlossenen Patient*innen waren 16 weiblich (53,3%) und 14 männlich (46,7%). Einen Überblick über die demographischen Daten bietet die nachfolgende Tabelle; die Daten sind entweder als absolute Zahlen (Prozentsatz) angegeben oder als Median mit Interquartilsabstand (IQR).

	n=30
Alter, Jahre	67,5; IQR 57- 77,25
Weibliches Geschlecht	16 (53,3%)
BMI, kg/m ²	25; IQR 22,75- 29,25
Komorbiditäten und Risikofaktoren	
Anamnestisch Tumorerkrankung	6 (20%)
Diabetes mellitus	4 (13,3%)
Koronare Herzerkrankung	6 (20%)
COPD	1 (3,3%)
Anamnestisch VTE	23 (76,7%)
Thrombophilie	11 (36,7%)
Intravaskuläres Device	3 (10%)

Tabelle 2: Demographische Daten. BMI (body mass index), COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), VTE (venöse Thromboembolie)

Sieben Patient*innen waren splenektomiert, zum Teil in Komorbidität mit anderen gerinnungsfördernden Erkrankungen wie Faktor V-Leiden-Mutationen. Weiterhin lag bei zwei Patient*innen ein Antiphospholipidsyndrom vor, bei zwei weiteren eine Sphärozytose. Vorbekannte Tumorerkrankungen waren Magen-, Kolon-, Rektumcarcinom, Mammacarcinom, Prostatacarcinom (n=2), Morbus Hodgkin und multiples Myelom. Bei den intravaskulären Devices handelte es sich um Stents, Schrittmacher und Defibrillatoren.

Im Median wurden pro Patient*in fünf Interventionen durchgeführt (IQR: 4,75- 6, range: 3- 7, n=30) und insgesamt jeweils 13 Lungensegmente behandelt (IQR: 9,5- 14, range: 5- 17; n=30).

Im Rahmen der DECT-Untersuchung erhielten die Patient*innen iodhaltiges Kontrastmittel gefolgt von NaCl. Letztlich besteht kein Unterschied zwischen der DECT-Untersuchung prä- und postinterventionell.

4.2 Untersuchung auf Veränderungen der Parameter durch die Intervention

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die erhobenen Parameter und deren prä- und postinterventionelle Verteilung. Um das Ausmaß der Veränderungen bei den verschiedenen Parametern besser quantifizieren zu können, wurde eine Differenz jeweils aus den post- und präinterventionellen Werten für jede*n Patient*in ermittelt. Signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt.

	Prä- interventionell	Post- interventionell	p- Wert	Differenzen
	n= 30	n= 30		n=30
Durchmesser Truncus pulmonalis [mm]	31,5; IQR 27,75- 33	29; IQR 27- 31,25	0,004	-1; IQR -2- 0
Durchmesser RV[mm]	47,5; IQR 41- 50	40; IQR 32,75- 45	<0,001	-6; IQR - 10,25- -2,75
Durchmesser LV [mm]	40; IQR 37- 43,5	42,5; IQR 40- 46	0,03	3,5; IQR-2- 8
Mosaikperfusion vorhanden	13 (43,3%)	7 (23,3%)	0,01	
Volumen Gesamtperfusion [dm³]	4,48; IQR 3,36- 5,6	4,45; IQR 4,06- 6,09	0,006	0,24; IQR - 0,002- 0,6
Volumen Hypoperfusion [dm ³]	1,67; IQR 1,1- 2,08	1,38; IQR 0,89- 1,94	0,086	-0,17; IQR - 0,69- 0,22
Volumen Hyperperfusion [dm ³]	0,03; IQR 0,004- 0,16	0,03; IQR 0,01- 0,13	0,975	0,002; IQR - 0,04- 0,003
Volumen Normalperfusion [dm³]	2,42; IQR 2- 3,35	3,15; IQR 2,45- 3,85	<0,001	0,47; IQR 0,13- 0,89
VO₂max [mL/min]	11, 85, IQR 9,075- 14,65), n=22	15,05; IQR 12,25- 16,58; n=24	0,004	2,3; IQR 0,2- 7; n=19
6MWD [m]	393 ± 155,05	405,4 ± 149,239	0,266	17,71 ± 70,85

mPAP [mmHg]	40; IQR 35,5-45,25	27; IQR 24-36	<0,001	-11; IQR -13,25- -5
CI [(L/min)/m ²]	2,75; IQR 2,155- 3,07, n=29	2,625; IQR 2,3- 3,15	0,665	0,02; IQR -0,27- 0,45; n=29
PVR [WU]	6; IQR 4,04-7,96; n=29	3,81, IQR 2,9- 5,29	<0,001	-1,36; IQR -3,21- -0,52; n=29
NTproBNP [pg/mL]	515,15; IQR 151,43-1723,5	118,9; IQR 83,73- 338,4; n=27	<0,001	-389,03; IQR -1121- -23; n=27
eGFR[mL/min]	83,46; IQR 61,55- 97,65	85,425; IQR 67,94- 102	0,453	-0,04; IQR -7,94- 12,61
pO ₂ [mmHg]	65,7; IQR 57,2- 73); n=24	68,35; IQR 59,43- 75,6; n=25	0,453	0,4; IQR -3,8- 10,5; n=22
pCO₂ [mmHg]	31,7; IQR 29,7- 33,6; n=23	33,7; IQR 31,9- 35,9; n=25	0,006	1,9; IQR -0,28- 5,53; n=21
TLC absolut [L]	5,89; IQR 4,67- 6,65; n=29	6,37; IQR 4,97- 7,11	0,004	0,39; IQR -0,07- 0,81; n=29
TLC relativ [%]	96; IQR 90,5-101; n=29	104; IQR 93,5- 112,5	0,005	6; IQR -1,5-15; n=29
DLCO SB absolut [mmol/min/kPa]	5; IQR 3,87-6,36; n=28	4,74; IQR 3,91- 6,115; n=29	0,776	-0,02; IQR -0,57- 0,57; n=28
DLCO SB relativ [%]	57,5; IQR 50,5- 74,75; n=28	58; IQR 51,5-73,5; n=29	1	0; IQR -5,75-7,5; n=28
Maximal erreichte Watt-Zahl	60; IQR 40-90; n=21	90; IQR 60-100; n=23	0,006	16; IQR 0-25; n=17

VO₂/kg max [ml/min/kg]	12,2; IQR 9,15- 14,7; n=21	14,5; IQR 10,4- 16,6; n=23	0,025	1; IQR -0,1- 3; n=17
Vd/Vt bei Belastung	45; IQR 32,5- 49,5; n=20	32; IQR 25,5- 44; n=17	0,477	-4; IQR -12- 29,65; n=11
PETCO ₂ in Ruhe	22,66; IQR 20,6- 23,75; n=11	25,47; IQR 22,3- 27,95; n=13	0,173	0,87; IQR - 0,08- 2,35; n=6
PETCO ₂ bei Belastung	22,95; IQR 17,6- 24,08; n=11	26,85; IQR 23,78- 29,1; n=13	0,075	4,04; IQR 0,42- 6,37; n=6
VeCO₂	49,94; IQR 41- 64,3; n=19	38,17; IQR 34,6- 42,58; n=23	0,002	-12,39; IQR - 14,47- -3,17; n=15
RERmax	1,065; IQR 1,01- 1,1; n=20	1,09; IQR 0,95- 1,15; n=22	0,629	0,02; IQR - 0,12- 0,13; n=16

Tabelle 3: Ergebnisse der statistischen Auswertung der erhobenen Daten. RV (rechter Ventrikel), LV (linker Ventrikel), VO₂max (maximale Sauerstoffaufnahme), 6MWD (Sechs-Minuten-Gehstrecke), mPAP (mittlerer pulmonal-arterieller Druck), PAWP (Pulmonal-arterieller Wedge-Druck), CI (Cardiac Index), PVR (Pulmonal-vaskulärer Widerstand), NTproBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide), eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), pO₂ (Sauerstoffpartialdruck), pCO₂ (Kohlenstoffdioxidpartialdruck), VC_{max} (maximale Vitalkapazität), TLC (totale Lungkapazität), DLCO SB (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid nach „single-breath“-Methode), VO₂/kg max (maximale Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht), PETCO₂ (endtidaler CO₂-Partialdruck), VeCO₂ (ventilatorisches Äquivalent für CO₂), BR FEV1 (Breathing Reserve), RER max (Respiratorischer Quotient, IQR (Interquartilsabstand)

Nachfolgend werden die klinisch relevanten, signifikanten Verbesserungen der erhobenen Parameter dargestellt. Eine signifikante Veränderung konnte hinsichtlich der erhobenen Perfusionsparameter nur bei dem Volumen der Gesamtpfusion (p=0,006) sowie der Normalperfusion (p<0,001) festgestellt werden. Bei folgenden klinischen Parametern konnte ebenfalls eine signifikante Veränderung beobachtet werden: Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) (p=0,004), Absinken des mPAP (p<0,001), Verminderung des PVR (p<0,001), Sinken des NTproBNP (p<0,001), Anstieg des pCO₂ (p=0,006), Anstieg der totalen Lungkapazität (TLC) (absolut p=0,004 bzw. relativ p=0,005), Anstieg der erreichten Wattzahl prozentual vom Soll-Wert (p=0,005), Anstieg des VO₂max/kg (p=0,025), Anstieg des ventilatorischen Äquivalents für CO₂ (VeCO₂) (p=0,002).

4.3 Perfusionsveränderungen in den einzelnen Segmenten

Die qualitative Beurteilung der Perfusionsveränderungen erfolgte lediglich für die Segmente, deren Pulmonalarterien Ziel der BPA waren. Untenstehende Tabelle gibt die Anzahl der Patient*innen an, bei denen die Intervention in dem entsprechenden Segment durchgeführt wurde.

	Rechter Lungenflügel	Linker Lungenflügel
Segment I	46,7%	6,7%
Segment II	43,3%	6,7%
Segment III	60%	16,7%
Segment IV	86,7%	66,7%
Segment V	96,7%	90%
Segment VI	50%	13,3%
Segment VII	40%	/
Segment VIII	93,3%	90%
Segment IX	96,7%	90%
Segment X	93,3%	76,7%

Tabelle 4: Prozentuelle Anzahl der Interventionen pro Segment

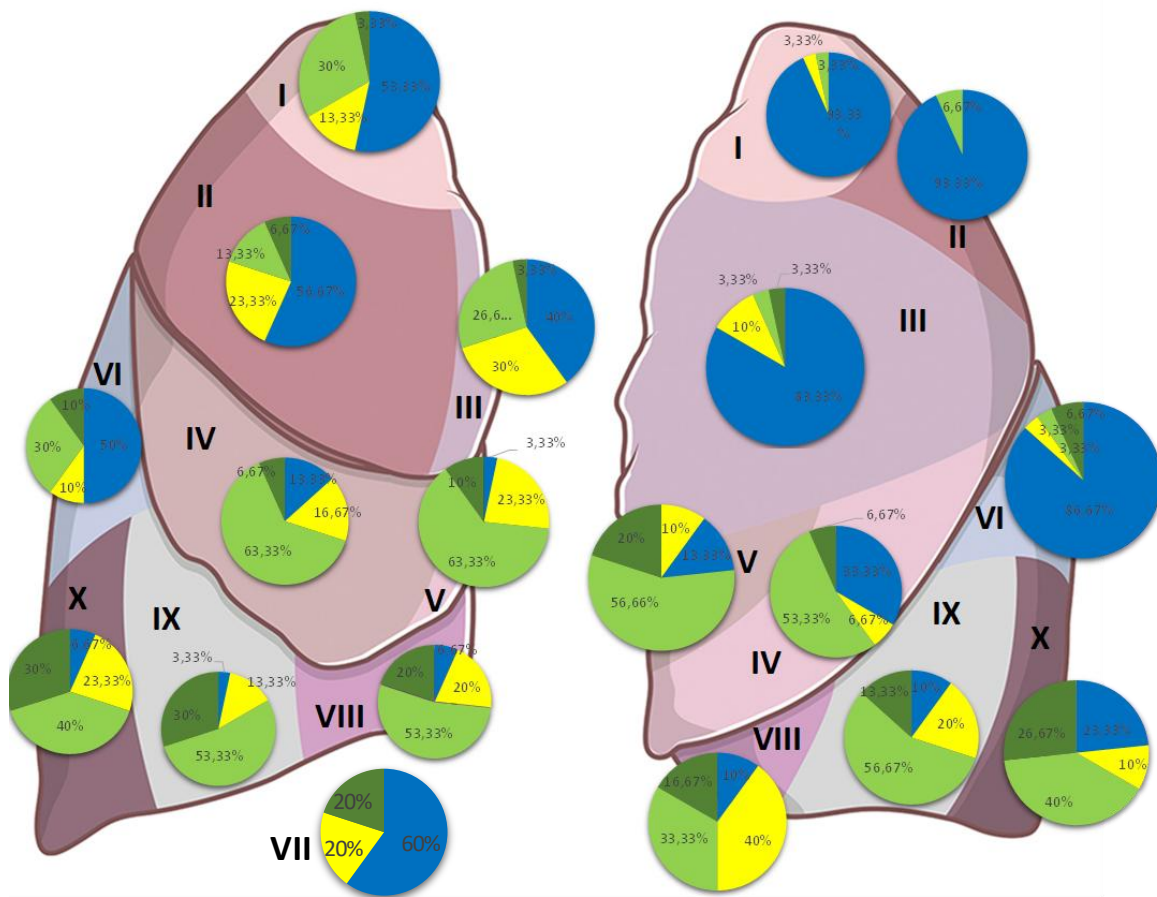


Abbildung 8: Perfusionsänderung der Lungensegmente. Darstellung der Lunge von lateral. Der rechte Lungenflügel ist links im Bild, der linke Lungenflügel rechts im Bild dargestellt. Farbskala zur Beurteilung der Perfusionsveränderung: Verschlechterung (rot), Konstanz (gelb), Verbesserung (hellgrün), Normalisierung (dunkelgrün), keine BPA in diesem Segment durchgeführt (blau).

Eine Zusammenfassung der Perfusionsveränderungen für den rechten und linken Lungenflügel ist in folgender Tabelle darstellt.

	Rechter Lungenflügel	Linker Lungenflügel
Segmente insgesamt	300	270
Davon behandelt	212 (70,7%)	137 (50,7%)
Konstanz	58 (27,3%)	32 (23,4%)
Verbesserung	112 (52,8%)	77 (56,2%)
Normalisierung	42 (19,8%)	28 (20,4%)
Davon unbehandelt	88 (29,3%)	133 (49,3%)

Tabelle 5: Perfusionsveränderungen in den beiden Lungenflügeln

4.4 Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen

Der Zusammenhang zwischen den Perfusionsparametern (Volumen der Gesamt-, Normal-, Hypo-, Hyperperfusion) zu den klinisch erhobenen Variablen sollte untersucht werden.

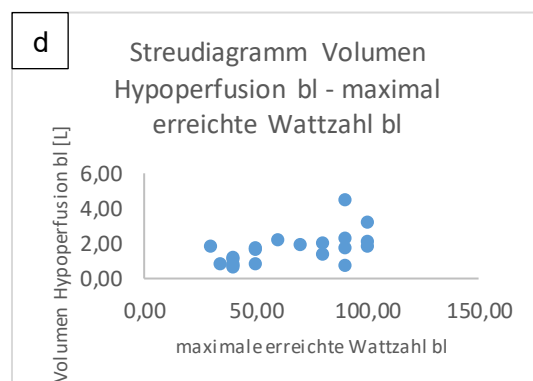
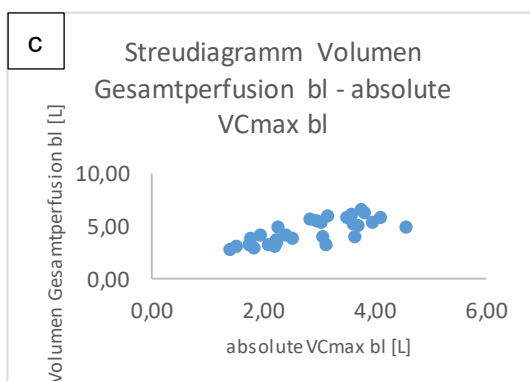
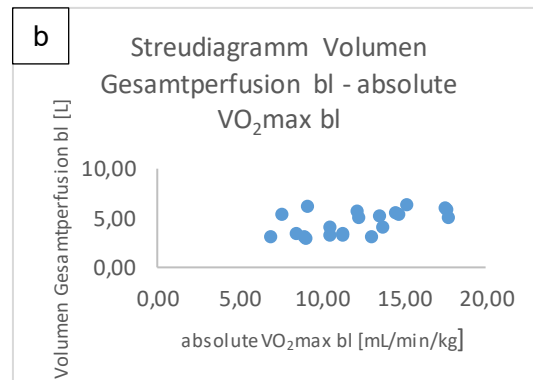
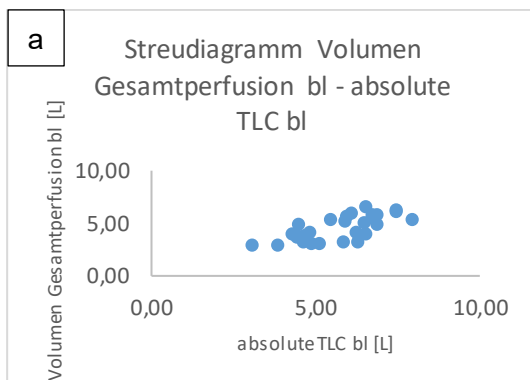
Um die Menge der zu überprüfenden möglichen Korrelationen zu begrenzen, wurden klinisch relevante und für diese Arbeit bedeutsame Variablen genutzt, sodass sich folgende Kombinationen ergaben:

Alter, Differenz klinischer Parameter ($VO_2\max$, 6MWD, mPAP, PAWP, CI, PVR, NTproBNP), Lungenvolumina baseline (Gesamt-, Hypo-, Hyper-, Normalperfusion) und deren Differenzen mit dem follow-up nach sechs Monaten (6mfu), Verhältnisse der Volumina baseline (bl)

Quotienten der Volumina baseline, klinische Parameter baseline (Alter, $VO_2\max$, 6MWD, mPAP, PAWP, CI, PVR, NTproBNP, Kreatinin, EGFR, pO_2 , pCO_2 , Lungenfunktions-, Spiroergometrieparameter)

Lungenvolumina, Lungenfunktions-, Spiroergometrieparameter jeweils baseline, 6mfu und Differenzen.

Nachfolgend sind die Streudiagramme der signifikanten, klinisch relevanten Korrelationen dargestellt.



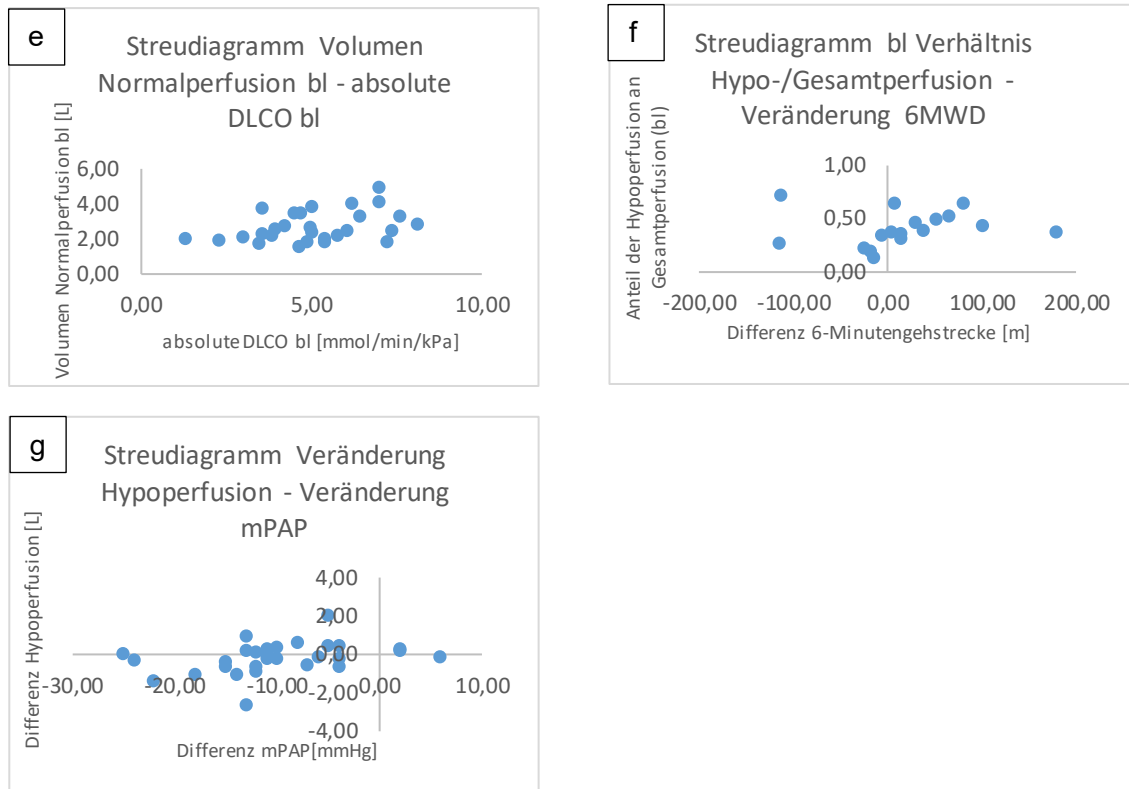


Abbildung 9: Streudiagramme klinisch relevanter Korrelationen. (a) Volumen der Gesamtperfusion bl zur absoluten TLC bl ($\tau=0,492$; $p<0,001$; $n=29$), (b) Volumen der Gesamtperfusion bl zur $VO_2\max$ ($\tau=0,383$; $p=0,016$; $n=21$), (c) Volumen der Gesamtperfusion bl zur absoluten VC_{\max} bl ($\tau=0,557$; $p<0,001$; $n=29$), (d) Volumen der Hypoperfusion bl zur maximal erreichten Wattzahl bl ($\tau=0,449$; $p=0,006$; $n=21$), (e) Volumen der Normalperfusion bl zur absoluten DLCO bl ($\tau=0,265$; $p=0,048$; $n=28$), (f) Verhältnis Hypo-/ Gesamtperfusion bl zur Veränderung der 6MWD ($\tau=0,353$; $p=0,048$; $n=17$), (g) Veränderung Hypoperfusion zur Veränderung mPAP ($\tau=0,296$; $p=0,024$; $n=30$). bl (baseline) 6MWD (Sechs-Minuten-Gehstrecke), mPAP (mittlerer pulmonal-arterieller Druck), VC_{\max} (maximale Vitalkapazität), TLC (totale Lungenkapazität), DLCO (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonooxid), $VO_2\max$ (maximale Sauerstoffaufnahme)

So gibt es signifikante Korrelationen zwischen dem Verhältnis aus Hypo- und Gesamtperfusion präinterventionell zur Veränderung der 6MWD. Besonders hervorzuheben ist die Korrelation der Veränderung in der Hypoperfusion zur Veränderung des mPAPs. Die präinterventionelle Gesamtperfusion korreliert signifikant mit der VC_{\max} , der absoluten TLC und der $VO_2\max$; das präinterventionell normal perfundierte Volumen korreliert mit der absoluten DLCO; das präinterventionell hypoperfundierte Volumen mit der maximal erreichten Wattzahl in der Spiroergometrie.

Für die Korrelationen der Perfusionsparameter mit den Lungenfunktionsparametern sind neben den oben genannten Zusammenhängen ebenfalls signifikant: Volumen der Gesamtperfusion 6mfu – absolute Vitalkapazität 6mfu ($\tau=0,499$; $p<0,001$; $n=30$), Volumen der Gesamtperfusion 6mfu – absolute totale Lungenkapazität 6mfu ($\tau=0,571$;

p<0,001; n=30), Volumen der Normalperfusion 6mfu – absolute DLCO 6mfu ($\tau=0,407$; p=0,002; n=29).

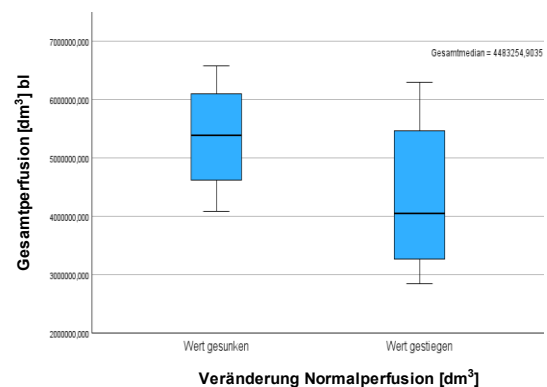
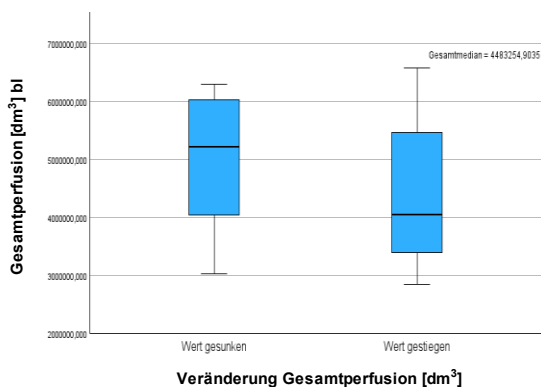
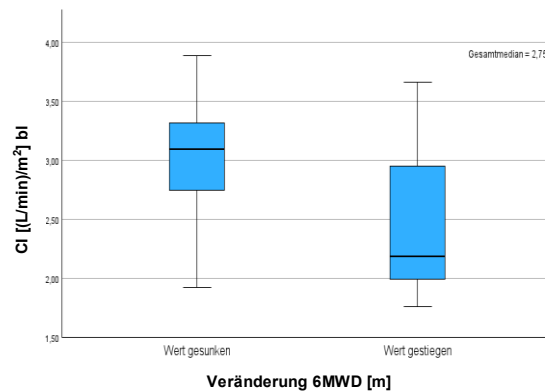
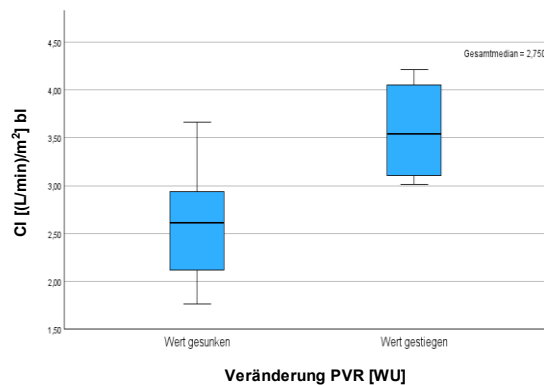
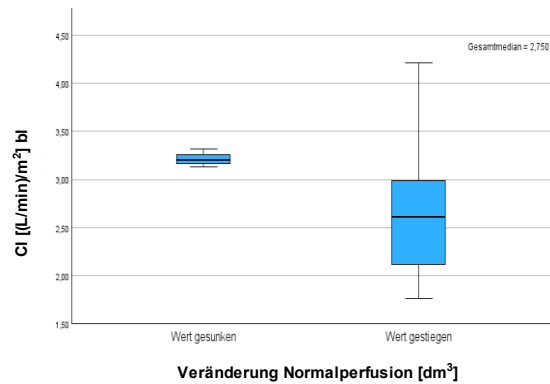
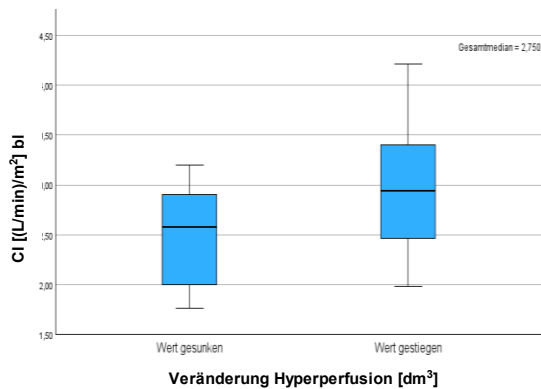
4.5 Untersuchung auf mögliche prädiktive Parameter eines günstigen Outcomes

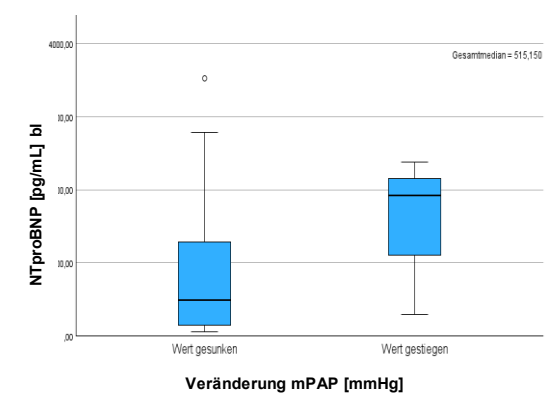
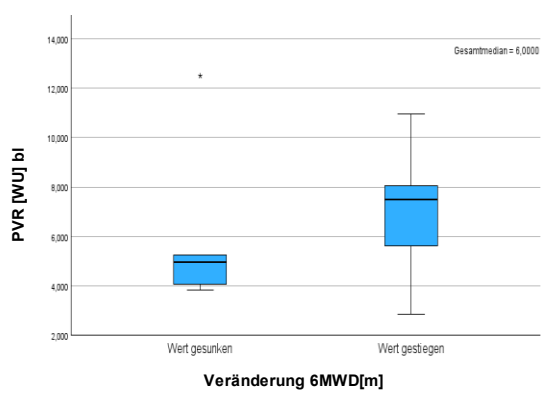
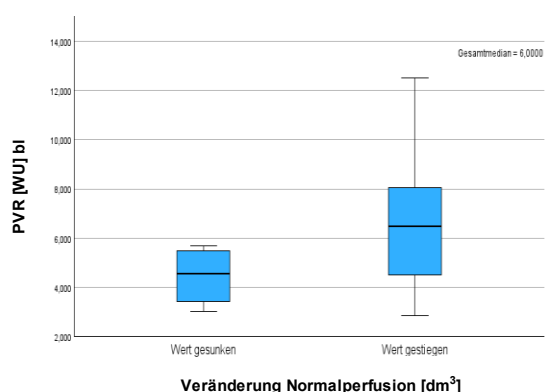
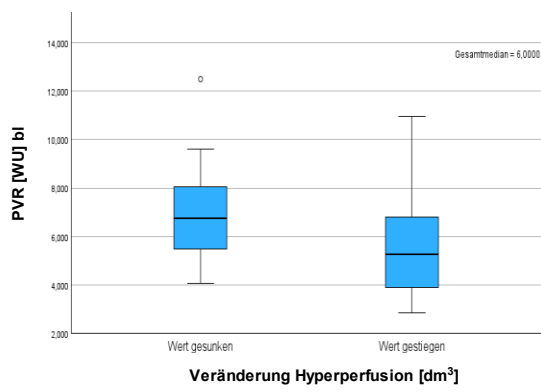
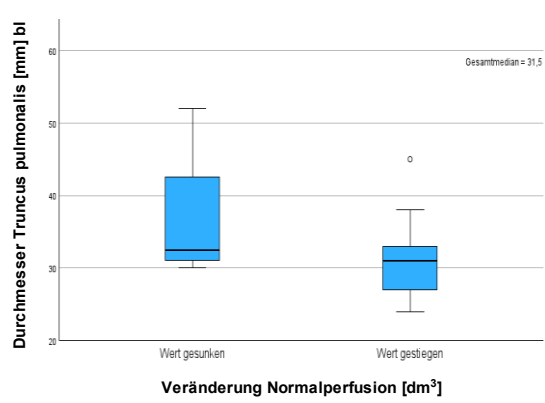
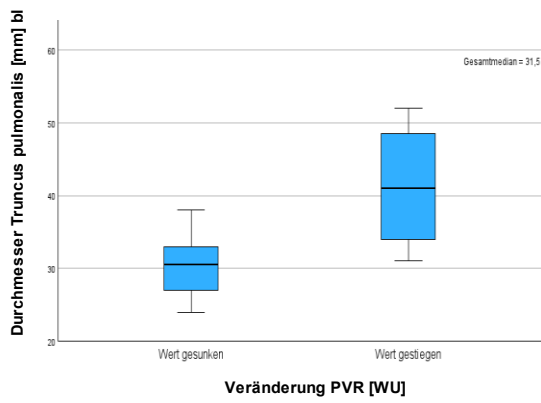
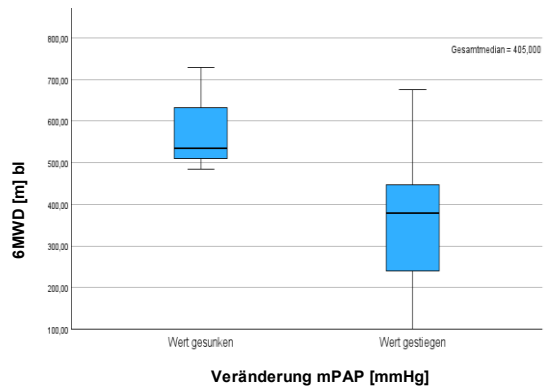
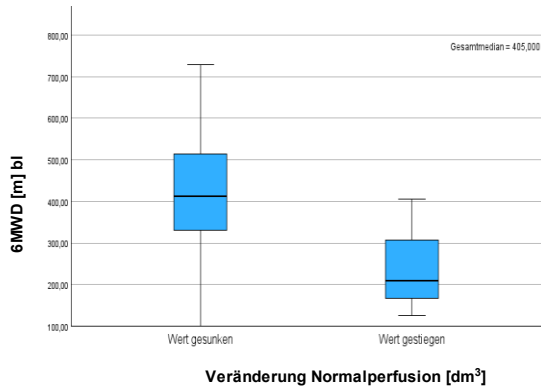
Es stellte sich die Frage, ob es Variablen gibt, die es erlauben, für Patient*innen bereits vor Beginn der BPA eine Vorhersage über deren Benefit von dieser Therapieform zu treffen. Es ergaben sich folgende Verteilungen der ausgewählten Variablen, nach denen eine Differenzierung hinsichtlich Benefits vorgenommen wurden. Die Ausprägung, die als günstiges Outcome gesehen wird, ist kursiv, der jeweils höhere Prozentanteil fett gedruckt.

Veränderung Gesamtperfusion	Wert gesunken	8 (26,7%)
	Wert gestiegen	22 (73,3%)
n=30		
Veränderung Hypoperfusion	Wert gesunken	18 (60%)
	Wert gestiegen	12 (40%)
n=30		
Veränderung Hyperperfusion	<i>Wert gesunken</i>	15 (50%)
	<i>Wert gestiegen</i>	15 (50%)
n=30		
Veränderung Normalperfusion	Wert gesunken	4 (13,3%)
	Wert gestiegen	26 (86,7%)
n=30		
Veränderung PVR (n=29)	Wert gesunken	26 (86,7%)
	Wert gestiegen	4 (13,3%)
n=30		
Veränderung mPAP	Wert gesunken	27 (90%)
	Wert gestiegen	3 (10%)
n=30		
Veränderung CI (n=29)	Wert gesunken	14 (46,7%)
	Wert gestiegen	15 (50%)
n=29		
Veränderung 6MWD (n= 17)	Wert gesunken	6 (20%)
	Wert gestiegen	11 (36,7%)
n=17		

Tabelle 6: Benefit durch BPA hinsichtlich ausgewählter Variablen

Bei der visuellen Betrachtung der erstellten Boxplots erscheinen folgende präinterventionellen Ausprägungen der Variablen als positiv für das Outcome: niedriger CI, geringes Volumen der Gesamt- und der Normalperfusion der Lunge, kleinere 6MWD, kleinerer Durchmesser des Truncus pulmonalis, niedrige geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), hoher PVR, hohes NTproBNP.





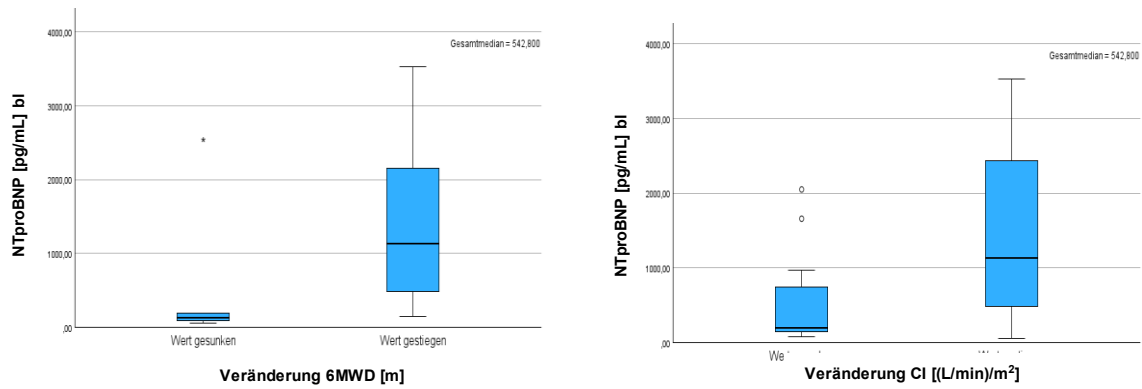


Abbildung 10: Boxplots möglicherweise Outcome-relevanter Variablen. CI (Cardiac Index), PVR (Pulmonal-vaskulärer Widerstand), 6MWD (Sechs-Minuten-Gehstrecke), mPAP (mittlerer pulmonal-arterieller Druck), NTproBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide).

Im Mediantest scheinen in der vorliegenden Stichprobe Patient*innen mit einem geringeren Volumen der Hyperperfusion eher einen Anstieg ihrer 6MWD erlebt zu haben als Patient*innen mit einem größeren hyperperfundierten Areal.

Nachfolgend ist ein Entscheidungsbaum für eine mögliche Verbesserung der pulmonalen Gesamtpfusion dargestellt.

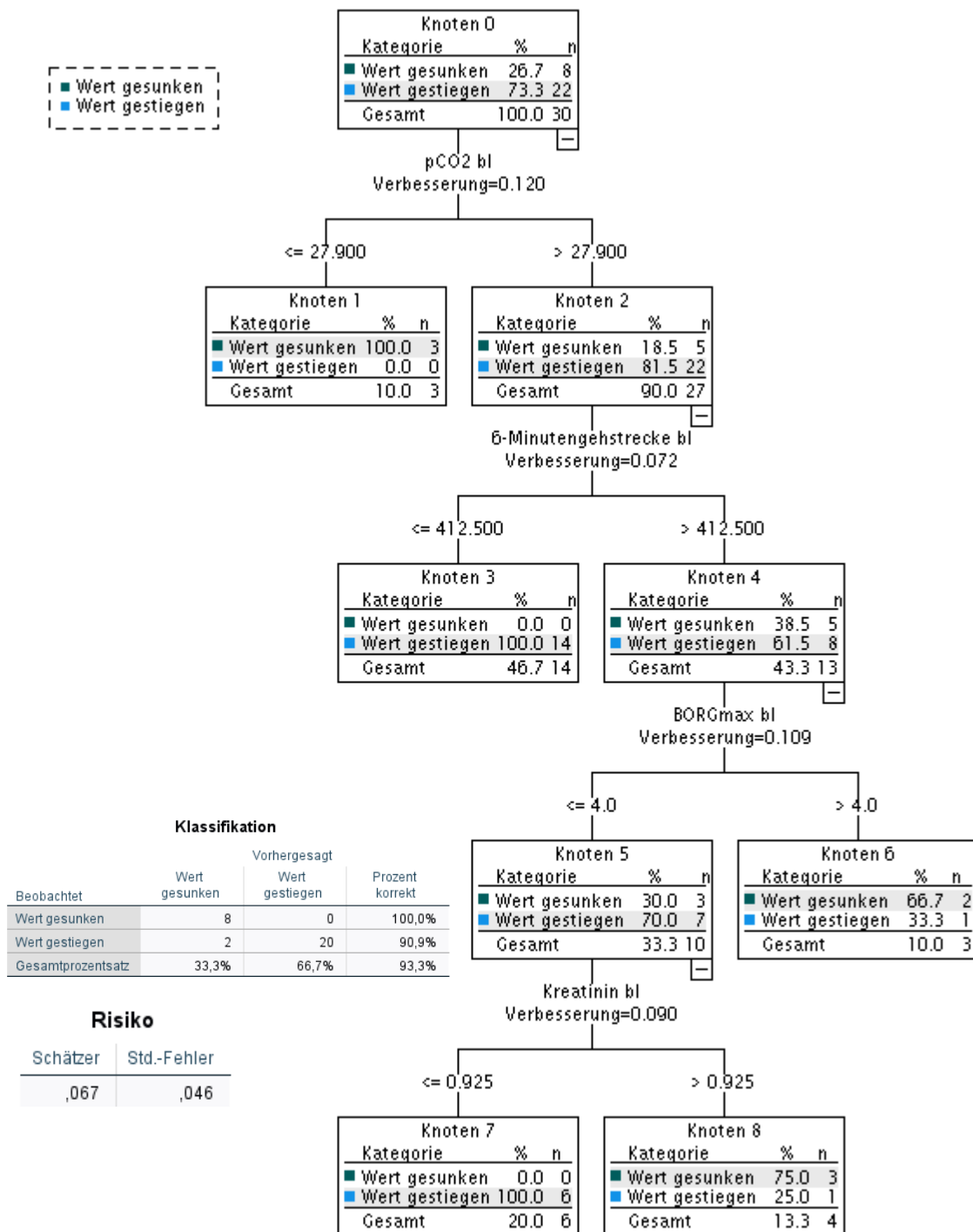


Abbildung 11: Entscheidungsbaum für eine mögliche Verbesserung der pulmonalen Gesamtperfusion. bl (baseline), pCO₂ (Partialdruck von CO₂), BORG (Dyspnoeindex)

Fasst man die drei oben beschriebenen Auswertungen zusammen, so stellt man fest, dass die präinterventionellen Werte PVR, CI und NTproBNP am ehesten als prädiktive Variablen für einen möglichen Benefit für das hyperperfundierte Volumen durch die BPA gewertet werden können.

5 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, zu beurteilen, welche direkten und indirekten Veränderungen mittels DECT bei Patient*innen mit inoperabler CTEPH nach interventioneller Behandlung mittels BPA nachgewiesen werden können.

Die wichtigsten Ergebnisse waren:

- (1) Die in der DECT bestimmten Perfusionsvolumina erlauben Rückschlüsse auf hämodynamische Parameter. Veränderungen dieser Volumina korrelieren mit Veränderungen der Hämodynamik und lassen Rückschlüsse auf den Behandlungserfolg zu.
- (2) Nach erfolgter BPA nimmt der Anteil an normal perfundiertem Lungenvolumen zu.
- (3) Es findet sich ein Zusammenhang zwischen den in der DECT gezeigten Perfusionsvolumina und der Lungenfunktion der Patient*innen.
- (4) Nach erfolgter BPA lässt sich eine Verbesserung von mittels Spiroergometrie erhobenen Daten beobachten.

5.1 Aktueller wissenschaftlicher Stand

5.1.1 Zusammenhang Perfusionsvolumina und Hämodynamik

Die Möglichkeiten der Schnittbildgebung haben sich in den vergangenen Jahrzehnten weiterentwickelt. Mit der DECT sind die Darstellung der pulmonalen Perfusion und die Berechnung des pulmonalen Blutvolumens möglich geworden. Bereits im Jahr 2014 konnten Meinel et al. durch Untersuchung von 25 Patient*innen eine negative Korrelation des pulmonalen Blutvolumens (PBV) mit dem systolischen pulmonalarteriellem Druck (sPAP) ($r=-0,64$; $p=0,0001$) und dem mPAP ($r=-0,57$; $p=0,004$) sowie im Trend auch mit dem PVR ($r=-0,2$; $p=0,35$) zeigen. Hier flossen nur baseline-Werte in die Auswertung ein. Koike et al. (2016) berechneten auf der Basis des PBVs einen Quotienten aus prä- und postinterventionellem Wert. Die Studie umfasste acht Patient*innen. Sie konnten eine positive Korrelation ($R=0,69$, $p=0,005$) zwischen der Verbesserung des mPAPs und der Verbesserung der pulmonalen Perfusion nachweisen. Auch zeigte sich eine positive Korrelation für die Veränderung des PBVs sowohl mit einer Veränderung des PVR ($R=0,56$; $p=0,03$) als auch der 6MWD ($R=0,67$; $p=0,01$). In einer nachfolgenden Studie (Koike et al., 2021) konnte dies mit einer größeren Studiengruppe ($n=33$) gefestigt werden. Neben den erwähnten Korrelationen konnten positive Zusammenhänge der prozentualen Verbesserung des PBVs mit dem CI ($R=0,088$; $p=0,63$) und dem BNP

($R=0,25$; $p=0,16$) gezeigt werden; eine Signifikanz konnte bei Einbezug der ermittelten Standardabweichung zwischen den einzelnen Lungenfeldern erreicht werden.

In einer Studie von Takagi et al. (2016) wurde das PBV anhand eines Scores quantifiziert; ein höherer Score steht für eine höheres Maß Hypoperfusion. Die Studie beschränkt sich auf die Untersuchung von baseline-Werten; es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem PBV-Score und dem mPAP (Spearman's $\rho=0,48$; $p>0,01$) sowie dem PVR (Spearman's $\rho=0,47$; $p<0,01$) ($n=46$).

In einer weiteren Studie konnte hingegen keine Korrelation aus Hypoperfusion und mPAP ($r=0,034$; $p>0,95$; $n=20$) festgestellt werden (Hoey et al., 2011). Das Ausmaß der Hypoperfusion wurde hier prozentual angegeben.

5.1.2 Veränderung der Perfusionsvolumina

Bislang gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Veränderung der mittels DECT bestimmten Perfusionsvolumina durch eine Therapiemaßnahme beschäftigt haben. Bereits bekannt ist, dass der prozentuale Anteil der Perfusionsdefekte, dargestellt in einer Ventilations-/Perfusionsszintigraphie, durch die BPA verbessert werden kann ($50,1 \pm 13,6$ vs $35,6 \pm 14,2$; $P<0,001$; $n=120$), wobei dies in den Unterlappen besonders ausgeprägt war. Dabei war das Ausmaß der Verbesserung positiv mit dem Ansprechen der Patient*innen auf die BPA assoziiert (Wang et al., 2022). Zudem wird dort postuliert, dass sowohl die NYHA-Funktionsklasse (Klasse I und II) und die Anzahl der BPA-Sitzungen (>3) Prädiktoren für das Ansprechen auf die BPAs sind. Im Hinblick auf die DECT konnten Koike et al. (2021) zeigen, dass sich das PBV der gesamten Lunge durch die BPA signifikant verbesserte.

5.1.3 Signifikante Zusammenhänge Perfusionsvolumina und Lungenfunktion

Es existiert nur eine Studie, die explizit die Veränderung von Lungenfunktionsparametern durch BPA untersucht hat. Hier wurde beschrieben, dass es im Rahmen der Intervention bei 25 Patient*innen zu einem Anstieg der forcierten Vitalkapazität, der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) ($p=0,038$) und des maximalen Atemvolumens (MVV) ($p<0,005$) kommt (Jin et al., 2019).

5.1.4 Veränderung von Spiroergometrie-Parametern

Bereits 2014 analysierten Held et al. mittels Spiroergometrie erhobene Daten von 42 Patient*innen mit CTEPH. Dabei schlossen sie nur baseline-Werte ein und konnten hierbei zeigen, dass folgende Parameter sich signifikant ($p < 0,001$) von Gesunden unterschieden: ventilatorische Effizienz (V_E/V_{CO_2}) (erhöht), ventilatorisches Äquivalent für O_2 (EQ_{O_2}) (erhöht), ventilatorisches Äquivalent für CO_2 (EQ_{CO_2}), endtidaler Partialdruck für CO_2 ($PETCO_2$) (reduziert). Anand et al. konnten 2019 mit 31 Patient*innen zeigen, dass im Zuge der BPA die VE/VCO_2

signifikant ($p=0,03$) abfällt. Zudem untersuchten sie den maximalen Sauerstoffverbrauch, der postinterventionell gegenüber dem präinterventionellen Wert angestiegen war ($p=0,08$). Studien über Zusammenhänge zwischen spiroergometrischen Daten und Perfusionsvolumina konnten aktuell nicht gefunden werden.

5.2 Ergebnisse der vorliegenden Studie

Entsprechend der Ergebnisse unserer Arbeit lassen sich mithilfe der im DECT bestimmten Perfusionsvolumina Rückschlüsse auf hämodynamische Parameter ziehen. Hierbei ist besonders bedeutsam, dass von der Veränderung des hypoperfundierten Volumens auf eine Veränderung des mPAPs rückgeschlossen werden kann ($\tau = 0,296$; $p = 0,024$). Dies gewinnt besondere klinische Bedeutung, da der mPAP als grundlegendes Kriterium zur Diagnostik bei CTEPH dient (Kim et al., 2018) und auch den Schweregrad der Erkrankung mitbestimmt. Daneben konnte ein Zusammenhang zwischen dem präinterventionellen Verhältnis aus Hypo- und Gesamtperfusion und der Veränderung der 6MWD ($\tau = 0,353$; $p = 0,048$) beobachtet werden. Vergleichend konnte nur eine Studie gefunden werden, die prä- und postinterventionelle Daten einschließt (Koike et al., 2016). Allerdings wurde dabei keine Differenzierung in Normal-, Hypo- und Hyperperfusion vorgenommen, sondern der Fokus auf das gesamte PBV gelegt. Trotz dieser Einschränkung weisen die Ergebnisse in dieselbe Richtung. Im Hinblick auf die in unserer Studie verwendete Unterteilung in unterschiedliche Perfusionsbereiche erscheint der PBV-Score (Takagi et al., 2016) am ehesten vergleichbar, da hier das Ausmaß der verschiedenen Perfusionsausprägungen (Gesamt-, Normal-, Hypo-, Hyperperfusion) ausgedrückt wird. Allerdings wurden hier nur baseline-Daten erhoben, was einen Vergleich der Ergebnisse einschränkt. Zudem konnten die als signifikant beschriebenen Korrelationen zwischen Perfusionsvolumina und hämodynamischen Parametern nicht reproduziert werden.

Im Rahmen der BPA kann ein Anstieg des normalperfundierten Volumens beobachtet werden ($p < 0,001$) ebenso wie des gesamtperfundierten Volumens ($p = 0,006$). Dies findet sich im Einklang mit dem bereits beschriebenen Anstieg des Volumens der perfundierten Lunge (Wang et al., 2022; Koike et al., 2021), wobei die Aussagen keine Angaben über die Ausprägung der Perfusion (Hypo-/ Hyperperfusion) machen.

Eine Übersicht über die Effekte auf die einzelnen Segmente zeigte, dass in der Mehrheit durch die BPA eine Verbesserung oder Normalisierung der Perfusion eintrat, in einigen Fällen war der Befund konstant. Bei mehr als 90% der Patient*innen wurde die Intervention in Segment V, VIII und IX (in beiden Lungen) durchgeführt sowie in Segment X im rechten Lungenflügel.

Bei der statistischen Auswertung unserer Daten fiel ein Zusammenhang zwischen den im DECT erhobenen Perfusionsvolumina und Parametern aus der Bodyplethysmographie auf. Dabei korrelierte das präinterventionelle Volumen der gesamten Perfusion sowohl mit der absoluten maximalen Vitalkapazität ($r = 0,557$; $p < 0,001$) als auch mit der absoluten totalen Lungenkapazität ($r = 0,492$; $p < 0,001$). Das normalperfundierte Volumen korrelierte mit der absoluten DLCO ($r = 0,265$; $p = 0,048$). Zudem fiel ein Anstieg der totalen Lungenkapazität nach BPA auf (absolut: $p < 0,004$; relativ: $p < 0,005$). Dieser Eindruck deckt sich mit den Beobachtungen von Jin et al. (2019). Zu möglichen Korrelationen aus Perfusionsvolumina und Lungenfunktionswerten konnten in der Literatur keine Anhaltspunkte gefunden werden.

Eine Auswertung der Daten aus der Spiroergometrie zeigte präinterventionell eine erniedrigte $VO_2\text{kg}/\text{max}$ (im Median 12,2 mL/min/kg KG, entsprechend 56% des Solls), welche sich im Zuge der BPA signifikant auf 14,5 mL/min/kg KG ($p = 0,025$) bzw. 73% des Solls ($p = 0,003$) erhöhte. Zudem beobachteten wir einen signifikanten Abfall der $VeCO_2$ ($p = 0,002$). Dies ist mit den Ergebnissen von Anand et al. (2019) vergleichbar. Das Volumen der Gesamtperfusion korreliert signifikant mit der Differenz der respiratorischen Austauschquotienten (RER_{max}) ($r = 0,377$, $p = 0,043$, $n = 16$). Zudem ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem präinterventionellen Volumen der Hypoperfusion und der maximal erreichten Wattzahl zu diesem Zeitpunkt erkennen ($r = 0,449$, $p = 0,006$, $n = 21$).

Weiteres Ziel dieser Arbeit war, mögliche Prädiktoren für ein günstiges Outcome zu finden. Für die verwendete Methodik erschien die Stichprobe jedoch zu klein. Es zeigte sich, dass ein niedrigeres hyperperfundiertes Volumen mit einer Verbesserung der 6MWD assoziiert ist ($p = 0,05$).

5.3 Kritische Betrachtung der DECT

Die Bildgebung spielt eine große Rolle in der Differenzierung der CTEPH von anderen Formen der PH. Derzeit gilt die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie als Goldstandard-Screening-Methode der Wahl. Ein fehlendes Missverhältnis von erhaltener Ventilation und eingeschränkter Perfusion schließt eine CTEPH praktisch aus (Wilkins et al., 2016). Der ersatzweise Einsatz der DECT im Sinne einer Screening-Untersuchung wird derzeit diskutiert. Hauptziel unserer Arbeit war die Quantifizierung der Lungenperfusionsvolumina anhand der DECT-Datensätze bei bereits gesicherter Diagnose zur Beurteilung des Therapieerfolges. Dennoch sollen im Nachfolgenden diese beiden diagnostischen Methoden kritisch gegenübergestellt werden.

Mithilfe der DECT ist der Nachweis von Veränderungen der Lungengefäße möglich. Perfusionsdefekte können visualisiert und quantifiziert werden. Nachteilig erscheint jedoch eine eingeschränkte Verfügbarkeit der Methode und eine fehlende Standardisierung und Validierung, so ein Artikel der Fleischner Gesellschaft (Remy-Jardin et al., 2021). Interessanterweise liegt eine Studie vor, die die Sensitivität der DECT mit 100% und die Spezifität mit 96,6% angibt, was die korrekte Identifikation eines Segmentes hinsichtlich seiner Perfusion, verglichen mit der Szintigraphie, betrifft (Schüßler et al., 2021).

Die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie weist eine hohe Sensitivität (96-100%) und Spezifität (90-95%) auf und dient zur Differenzierung zwischen CTEPH und pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) (Kligerman et al., 2021). Als Screeningmethode ermöglicht sie, das Vorliegen einer CTEPH auszuschließen oder den Verdacht zu erhärten. In einem zweiten Schritt ist eine konventionelle CT mit Kontrastmittel notwendig, um die Diagnose zu festigen und die Therapie zu planen. Die CT allein kann jedoch nicht zum Ausschluss einer CTEPH dienen (de Perrot et al., 2021).

Beim Vergleich beider Verfahren zeigt sich eine große Übereinstimmung (92% der beurteilten Segmente; $\kappa=0,5938$) (Schüßler et al., 2021). Auch Masy et al. (2018) konnten ähnliche Übereinstimmungen zwischen DECT und Ventilations-/Perfusionsszintigraphie zeigen ($\kappa=0,8$). Zunächst in der DECT falsch-positiv klassifizierte Patient*innen konnten hier mithilfe der CT-Angiographie korrekt diagnostiziert werden. Dagegen zeigte sich nur ein mäßiger Zusammenhang zwischen den Perfusionsdefekten diagnostiziert durch eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie und solchen nachgewiesen durch die DECT in einer Studie von Renapurkar et al (2018). Schüßler et al. (2023) konnten zeigen, dass zur Diagnosestellung der CTEPH die DECT der Lungenszintigraphie (hier als V/Q-SPECT) ebenbürtig ist (Sensitivität 79,2% vs

71,8%, Spezifität 95% vs 86,7%, positiver prädiktiver Wert 91,4% vs 78,4%, negativer prädiktiver Wert 87,2% vs 82%).

Die Darstellung der Lungenperfusion im Rahmen der Perfusionsszintigraphie erfolgt auf Ebene der Arteriolen. Bei der DECT wird hingegen eine systemische Phase des Lungenparenchyms aufgenommen, da hier zusätzlich auch die Perfusion über systemisch-pulmonale Shunts dargestellt wird. Aus diesem Grund ist eine Zusammenschau mit den Befunden aus der Analyse der Standard-CT-Untersuchung nötig (Remy-Jardin et al., 2021). Durch Füllung der pulmonalen Strombahn über systemische Kollateralen (Dorfmueller et al., 2014) mussten drei Patient*innen (9%) von unserer Arbeit ausgeschlossen werden, bei denen der Kontrastmittelbolus bereits zu weit in der Aorta fortgeschritten war. Damit wäre die Aussagekraft im Rahmen einer Screening-Untersuchung eingeschränkt und ein falsch-negatives Ergebnis denkbar.

Die durchschnittliche Strahlendosis im DECT betrug bei Schüßler et al. (2021) 1,892mSv und 1,911mSv ($p=0.6115$) in der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie, sodass kein signifikanter Unterschied bezüglich der Strahlendosis gefunden werden konnte. Einen signifikanten Unterschied in der Strahlendosis konnte Schüßler et al (2023) nachweisen: $2,4\text{mSv} \pm 1,03$ SD in der DECT und $2,74\text{mSv} \pm 0,26$ in der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie ($p=0,0081$). Höhere Strahlendosen werden von Remy-Jardin et al. (2021) angegeben: so lag die durchschnittliche Strahlenbelastung bei 3-5mSV bei der DECT und etwa 2,6-3,5mSV bei der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie (hier zusätzlich einer durchschnittlichen Strahlenbelastung durch ein ergänzendes herkömmliches CT von 2-5mSV). Zusammengenommen zeigen sich beide Untersuchungsmethoden mit einer ähnlichen Strahlenbelastung.

Im klinischen Alltag spielt auch die Dauer einer Untersuchung eine wichtige Rolle. Mit durchschnittlich 25 Minuten (Schümichen et al., 2018) benötigt eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie deutlich mehr Zeit als ein DECT (unter fünf Minuten) (Schüßler et al., 2023).

Als Erweiterung der DECT kann eine Ventilationsstudie mit Edelgasen erfolgen. Patient*innen atmen hierbei nach einer Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff ein Gemisch aus 30% Xenon und 70% Sauerstoff ein, während eine DECT-Aufnahme stattfindet. Dabei kann die pulmonale Ventilation detaillierter als bei herkömmlichen Verfahren beurteilt werden; zudem können die Lungenfunktion als auch der Ablauf der Ventilation analysiert werden (Kong et al., 2014). Eine Kombination aus Ventilations- und Perfusionsanalyse ist ebenfalls möglich; so konnte ein mismatch zwischen Ventilation und Perfusion bei Patient*innen mit Verdacht auf akute Lungenembolie nachgewiesen

werden (Zhang et al., 2013). Bisher erfolgt die Durchführung solcher DECTs mit der Ventilation von Edelgasen hauptsächlich auf Basis von Studien (Kong et al., 2014) und wird klinisch zur Zeit vor allem genutzt, um die Lungenfunktion nach geplanter Lungenresektion vorherzusagen, Erkrankungen der Bronchiolen beispielsweise nach Lungentransplantation zu untersuchen oder die Ventilation bei Patient*innen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung darzustellen (Ozawa et al., 2023). Studien zur Anwendung einer solchen erweiterten DECT bei CTEPH stehen derzeit noch aus.

Auch wenn eine fortwährende Weiterentwicklung der einzelnen bildgebenden Verfahren zu verzeichnen ist, sind bei der Evaluation von Patient*innen mit CTEPH einander ergänzende Modalitäten notwendig: mit herkömmlichen Kontrastmittel-CTs können für CTEPH typische Befunde erhoben werden wie Mosaikperfusion, dilatierte Bronchialarterien, intraluminale Läsionen (Grosse et al., 2017). Zur Beurteilung der kardialen Funktion ist die Magnetresonanztomographie (MRT) in besonderem Maße geeignet (Jardin-Remy et al., 2021). Mittels Angiographie und 3D-Rekonstruktionen können Obstruktionen und Stenosen nachgewiesen und exakt lokalisiert werden (Kiely et al., 2019). Dabei ist eine möglichst optimale Qualität anzustreben. Die DECT erscheint als denkbare Alternative zur Ventilations-/Perfusionsszintigraphie; jedoch fehlen standardisierte Aufnahmeprotokolle zur Generierung der Bilder sowie Studien zur Validierung als diagnostische Methode. Auch die technische Verfügbarkeit stellt heutzutage noch eine Herausforderung dar (Delcroix et al., 2021).

5.4 Limitationen

Einschränkend ist die relativ geringe Fallzahl mit lediglich 30 eingeschlossenen Patient*innen zu nennen. Dabei gilt es zu beachten, dass die CTEPH insgesamt eine seltene Erkrankung darstellt und nicht alle Patienten zu einer Nachuntersuchung im Zentrum erschienen sind. Weiterhin mussten 9% der Patient*innen aufgrund unzureichender Qualität (bei bereits zu weit fortgeschrittenen Kontrastmittel-Bolus) von der Auswertung ausgeschlossen werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer weiteren Optimierung und letztlich strikten Standardisierung der Untersuchung.

6 Ausblick

Diese Arbeit zeigt, dass sich die in der DECT erhobenen Perfusionsparameter im Rahmen der BPA verändern und die klinische Verbesserung der Patient*innen abbilden können. Hierfür ist die zeitgenaue Applikation des Kontrastmittelbolus sicherzustellen und zu optimieren. Eine größere Patient*innenzahl könnte ermöglichen, aktuell noch nicht signifikante Ergebnisse, beispielsweise eine Abnahme des hypoperfundierten Volumens, zu erhärten. Zudem könnte es möglich sein, genauere Aussagen über prädiktive Faktoren für ein günstiges Outcome der BPA zu treffen. Eine weitere Verlaufskontrolle könnte die Stabilität der erreichten Verbesserungen abbilden. Es ist vorstellbar, dass ein Re-Remodelling der Lungengefäße erst nach einem längeren Zeitraum auftritt. Die Erhebung von Perfusionsvolumina aus der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie könnte für einen Vergleich mit den im DECT erhobenen Daten ausgeführt werden, um die Rolle des DECTs für die Verlaufskontrolle zu festigen. Beim Vergleich der klinischen Parameter mit den quantifizierten Lungenperfusionsvolumina zeigt sich, dass auch bei Patient*innen mit deutlich verbesserter Symptomatik und Hämodynamik im DECT noch Perfusionsdefekte nachweisbar sind. Es ist unklar, ob Patient*innen von erneuten Interventionen in diesen, vom DECT identifizierten Bereichen profitieren können.

Zusammenfassung

Ziel

Die Rolle der Dual-Energy-Computertomographie (DECT) im Rahmen des Screenings bzw. der Diagnostik chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) wird derzeit intensiv diskutiert. Therapeutisch kommt für etwa 2/3 der Patient*innen eine chirurgische Desobliteration der Lungenarterien in Betracht. Für inoperable CTEPH-Patient*innen besteht neben einer gezielten medikamentösen Therapie ggf. die Möglichkeit einer interventionellen Versorgung mittels pulmonaler Ballonangioplastie (BPA). Hierbei werden in mehreren Sitzungen subsegmental gelegene Läsionen der Lungenarterien dilatiert. Die Verlaufsbeurteilung der auf diese Weise behandelten Patient*innen erfolgt üblicherweise mittels invasiver Bestimmung der pulmonalen Hämodynamik. Ziel dieser Arbeit war es, die direkten und indirekten Veränderungen der Lungenperfusion durch die BPA mittels DECT zu untersuchen.

Methoden

Zwischen Dezember 2016 und Januar 2021 wurde bei 30 Patient*innen im Rahmen der Diagnostik eine prä- und postinterventionelle DECT durchgeführt. Die Veränderungen der Lungenperfusionsvolumina wurden den Änderungen der klinischen Parameter gegenübergestellt.

Ergebnisse

Durch die BPA konnte ein Anstieg des normal- ($p < 0,001$) und des gesamtperfundierten ($p = 0,006$) Lungenvolumens beobachtet werden. Klinisch besonders relevant erscheint der Zusammenhang zwischen einer Reduktion des hypoperfundierten Volumens und einer Verbesserung des mPAPs ($\tau = 0,296$; $p = 0,024$). Es zeigten sich Korrelationen der Perfusionsvolumina mit Parametern aus der Bodyplethysmographie, unter anderem zwischen dem Volumen der Gesamtpfusion und der absoluten maximalen Vitalkapazität ($\tau = 0,557$; $p < 0,001$). Des Weiteren fiel ein Anstieg der absoluten totalen Lungenkapazität nach BPA auf ($p < 0,004$).

Schlussfolgerung

Die DECT bietet als bildgebendes Verfahren zur postinterventionellen Verlaufskontrolle bei inoperabler CTEPH verschiedene Vorteile im Vergleich zur konventionellen CT-Angiographie. So ist die Quantifizierung von Veränderungen der dargestellten Lungenperfusionsvolumina möglich. Dabei bestehen Zusammenhänge zu hämodynamischen Verbesserungen. Kritisch zu sehen ist das Fehlen standardisierter Aufnahmeprotokolle und die derzeit noch geringe Evidenz.

Summary

Objective

The use of dual- energy computed tomography (DE- CT) in the diagnostic work- up in patients with chronic thromboembolic pulmonary (CTEPH) is of great interest and a challenging subject in today's medical field. Treatment of CTEPH is usually a surgical domain. However, around one third of all CTEPH patients are not amenable for pulmonary endarterectomy. These patients are treated with pulmonary hypertension- targeted drugs, and with balloon pulmonary angioplasty (BPA) in selected cases. Usually, follow- up is performed by invasive measurement of pulmonary hemodynamics. The aim of this study was to evaluate whether changes in lung perfusion volumes before and after BPA can be revealed by using DECT.

Methods

DECT was performed in 30 inoperable CTEPH patients before and six months after BPA. We evaluated the lung perfusion volume in terms of normally, hypo- and hyperperfused areas. Furthermore, relationships between improvement in lung perfusion volumes and changes of clinical parameters were investigated.

Results

As a consequence of BPA an increase of normally perfused lung volume could be observed ($p < 0,001$). There was a significant positive correlation between the pre- post- BPA improvements of reduced lung perfusion volume and mPAP ($r = 0,296$; $p = 0,024$). Interestingly, correlations of perfusion volumes and parameters of the bodyplethysmography were found. Furthermore, an increase of the absolute total lung capacity could be shown after BPA ($p < 0,004$).

Conclusion

DE-CT in patients with inoperable CTEPH treated with BPA allows quantification of changes in lung perfusion volumes, which are corresponding with several hemodynamic and clinical parameters. It is important to maintain an optimal and standardized procedure for best analysis. By now, standardized protocols for acquisition are lacking and evidence remains scarce.

Abkürzungsverzeichnis

bl	baseline
BNP	B-type natriuretic peptide
BPA	Pulmonale Ballonangioplastie
CI	cardiac index
CT	Computertomographie
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CT-PA	CT-Pulmonalisangiographie
DECT	Dual-Energy-Computertomographie
DLP	Dosis-Längen-Produkt
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EQ _{O₂}	ventilatorisches Äquivalent für O ₂
EQ _{CO₂}	ventilatorisches Äquivalent für CO ₂
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
HRCT	high-resolution Computertomographie
HU	Hounsfield-Einheiten
IQR	Interquartilsabstand
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
MPR	multiplanare Rekonstruktionen
MRT	Magnetresonanztomographie
MVV	Maximales Atemvolumen
NaCl	Natriumchlorid
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
PAWP	pulmonal-arterieller Wedge-Druck
PBV	perfused blood volume, pulmonales Blutvolumen
PEA	pulmonale Endarteriektomie
PETCO ₂	endtidaler Partialdruck von CO ₂
PH	pulmonale Hypertonie
PVR	pulmonal vaskulärer Widerstand
RER _{max}	respiratorischer Austauschquotient
ROI	region of interest
sPAP	systolischer pulmonal-arterieller Druck
TLC	totale Lungenkapazität
VC _{max}	maximale Vitalkapazität
VeCO ₂	ventilatorisches Äquivalent für CO ₂

V_E/V_{CO_2}	ventilatorische Effizienz
$VO_2\text{max}$	maximale Sauerstoffaufnahme
V/Q-SPECT	Ventilation-/Perfusion-Single-Photon-Emissionscomputertomographie
WHO	World Health Organisation
WU	Wood Units
6mfu	follow-up nach sechs Monaten
6MWD	Sechs-Minuten-Gehstrecke

Tabellenverzeichnis

	Beschreibung	Seite
1	Einteilung der PH	2
2	Demographische Daten	25
3	Ergebnisse der statistischen Auswertung der erhobenen Daten	26-28
4	Prozentuelle Anzahl der Interventionen pro Segment	29
5	Perfusionsveränderungen in den beiden Lungenflügeln	30
6	Benefit durch BPA hinsichtlich ausgewählter Variablen	33

Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Beschreibung und Quelle	Seite
1	Diagnostischer Algorithmus der CTEPH	5
2	Therapiealgorithmus nach Diagnose CTEPH	6
3	Mosaikperfusion im CT	14
4	„Iod Mapping“	15
5	BPA im Segment 9 des linken Lungenflügels	18
6	Exemplarisch eine Schicht des DECTs	20
7	Verschiedene Abstufungen der Perfusion.	22
8	Perfusionsänderung der Lungensegmente	30
9	Streudiagramme klinisch relevanter Korrelationen	31-32
10	Boxplots möglicherweise Outcome- relevanter Variablen	34-36
11	Entscheidungsbaum für eine mögliche Verbesserung der pulmonalen Gesamtperfusion	37

Literaturverzeichnis

1. Anand, V.; Frantz, R. P.; DuBrock, H.; Kane, G. C.; Krowka, M.; Yanagisawa, R.; Sandhu, G. S.: Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Initial Single-Center Experience. In: Mayo Clinic Proceedings 2019: 3: 3: 311- 318; DOI10.1016/j.mayocpiqo.2019.06.006.
2. Andreassen, A. K.; Ragnarsson, A.; Gude, E.; Odd Geiran, O.; Andersen, R.: Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: Heart 2013: 99: 1415–1420; DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303549.
3. Aoki, T.; Sugimura, K.; Tatebe, S.; Miura, M.; Yamamoto, S.; Yaoita, N.; Suzuki, H.; Sato, H.; Kozu, K.; Konno, R.; Miyata, S.; Nochioka, K.; Satoh, K.; Shimokawa, H.: Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications. In: European Heart Journal 2017: 38: 3152–3159; DOI: 10.1093/eurheartj/ehx530.
4. Auger, W.R.; Fedullo P. F.; Moser K. M.; Buchbinder, M.; Peterson, K. L.: Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. In: Radiology 1992: 182: 393–398; DOI: 10.1148/radiology.182.2.1732955.
5. Bonderman, D.; Wilkens, H.; Wakounig, S.; Schäfers, H-J.; Jansa, P.; Lindner, J.; Simkova, I.; Martischnig, A. M.; Dudczak, J.; Sadushi, R.; Skoro-Sajer, N.; Klepetko, W.; Lang, I. W.: Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: European Respiratory Journal 2009: 33: 325-331; DOI: 10.1183/09031936.00087608.
6. Capone, C.; Valentini, A.; Spinillo, S. L.; Klersy, C.; Celentano, A.; Pin, M.; Monterosso, C.; Dore, R.; Bassi, E. M.; Zacchino, M.; Rodolico, G.; Corsico, A. G.; Preda, L.; Ghio, S.; D'Armin, A. M.: Radiological differences between chronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). In: European Radiology 2020; DOI: 10.1007/s00330-020-07556-4.
7. Castañer, E.; Gallardo, X.; Ballesteros, E.; Andreu, M.; Pallardó, Y.; Mata, J. M.; Riera, L.: CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism. In: RadioGraphics 2009: 29: 31- 53; DOI: e 10.1148/rg.291085061.
8. Dartevelle, P.; Fadel, E.; Mussot, S.; Chapelier, A.; Hervé, P.; de Perrot, M.; Cerrina, C.; Ladurie, F. L.; Lehouerou, D.; Humbert, M.; Sitbon, O.; Simonneau, G.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: European Respiratory Journal 2004: 23: 637–648; DOI: 10.1183/09031936.04.00079704.

9. Delcroix, M.; Torbicki, A.; Gopalan, D.; Sitbon, O.; Klok, F. A.; Lang, I.; Jenkins, D.; Kim, N. H.; Humbert, H.; Jais, X.; Noordegraaf, A. V.; Pepke-Zaba, J.; Brénot, P.; Dorfmüller, P.; Fadel, E.; Ghofrani, H.-A.; Hoeper, M. M.; Jansa, P.; Madani, M.; Matsubara, H.; Ogo, T.; Grünig, E.; D'Armini, A.; Galie, N.; Meyer, B.; Corkery, P.; Meszaros, G.; Mayer, E.; Simonneau, G.: ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal* 2020: 57; DOI: 10.1183/13993003.02828-2020.
10. Delcroix, M.; Lang, I.; Pepke-Zaba, J.; Jansa, P.; D'Armini, A. M.; Snijder, R.; Bresser, P.; Torbicki, A.; Mellekjaer, S.; Lewczuk, J.; Simkova, I.; Barberà, J.A.; de Perrot, M.; Hoeper, M. M.; Gaine, S.; Speich, R.; Gomez-Sanchez, M. A.; Kovacs, G.; Jais, X.; Ambroz, D.; Treacy, C.; Morsolini, M.; Jenkins, D.; Lindner, J.; Darteville, P.; Mayer, E.; Simonneau, G.: Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. In: *Circulation* 2016: 133: 859- 871; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
11. Delcroix, M.; Noordegraaf, A. V.; Fadel, E.; Lang, I.; Simonneau, G.; Naeije, R.: Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal* 2013: 41: 224- 232; DOI: 10.1183/09031936.00047712.
12. Dorfmüller, P.; Günther, S.; Ghigna, M.-R.; de Montpréville, V. T.; Boulate, D.; Paul, J.-F.; Jais, X.; Decante, B.; Simonneau, G.; Darteville, P.; Humbert, M.; Fadel, E.; Mercier, O.: Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. In: *European Respiratory Journal* 2014: 44: 1275-1288; DOI: 10.1183/09031936.00169113.
13. Feinstein, J. A.; Goldhaber, S. Z.; Lock, J. E.; Ferndandes, S. M.; Landzberg, M. J.: Balloon Pulmonary Angioplasty for Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Circulation* 2001: 103: 10–13; DOI: 10.1161/01.cir.103.1.10.
14. Ghofrani, H.A.; D'Armini, A. M.; Grimminger, F.; Hoeper, M. M.; Jansa, P.; Kim, N. H.; Mayer, E.; Simonneau, G.; Wilkins, M.R.; Fritsch, A.; Neuser, D.; Weimann, G.; Wang, C.: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The New England Journal of Medicine* 2013: 369: 319- 329; DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
15. Goo, H. W.; Goo, J. M.: Dual-Energy CT: New Horizon in Medical Imaging. In: *Korean Journal of Radiology*: 2017: 18 (4): 555-569; DOI: 10.3348/kjr.2017.18.4.555.
16. Grajo, J. R.; Patino, M.; Prochowski, A.; Sahani, D. V.: Dual energy CT in practice: Basic principles and applications. In: *Applied Radiology* 2016: 45: 6- 12.

17. Grosse, A.; Grosse, C.; Lang, I. M.: Distinguishing Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension From Other Causes of Pulmonary Hypertension Using CT. In: American Journal of Roentgenology 2017: 209: 6: 1228- 1238; DOI: 10.2214/AJR.17.17871.
18. Guth, S.; D'Armini, A. M.; Delcroix, M.; Nakayama, K.; Fadel, E.; Hoole, S. P.; Jenkins, D. P.; Kiely, D. G.; Kim, N. H.; Lang, I. M.; Madani, M. M.; Matsubara, H.; Ogawa, A.; Ota-Arakaki, J. S.; Quarck, R.; Sadushi-Kolici, R.; Simonneau, G.; Wiedenroth, C. B.; Yildizeli, B.; Mayer, E.; Pepke-Zaba, J.: Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. In: ERJ open research 2021; DOI: 10.1183/23120541.00850-2020.
19. Guth, S.; Wiedenroth, C. B.; Kramm, T.; Mayer, E.: Pulmonary endarterectomy for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: Expert review respiratory medicine 2016: 10: 673- 648; DOI: 10.1080/17476348.2016.1176915.
20. Held, M.; Grün, M.; Holl, R.; Hübner, G.; Kaiser, R.; Karl, S.; Kolb, M.; Schäfers, H. J.; Wilkens, H.; Jany, B.: Cardiopulmonary Exercise Testing to Detect Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Patients with Normal Echocardiography. In: Respiration 2014: 87: 379–387; DOI: 10.1159/000358565.
21. Hoey, E. T. D.; Mirsadraee, S.; Pepke-Zaba, J.; Jenkins, D. P.; Gopalan, D.; Screaton, N. J.: Dual-Energy CT Angiography for Assessment of Regional Pulmonary Perfusion in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Initial Experience. In: American Journal of Roentgenology 2011: 196: 524- 532; DOI: 10.2214/AJR.10.4842.
22. Humbert, M.; Kovacs, G.; Hoeper, M. M.; Badagliacca, R.; Berger, R. M. F.; Brida, M.; Carlsen, J.; Coats, A. J. S.; Escribano-Subias, P.; Ferrari, P.; Ferreira, D. S.; Ghofrani, H. A.; Giannakoulas, G.; Kiely, D. G.; Mayer, E.; Meszaros, G.; Nagavci, B.; Olsson, K. M.; Pepke-Zaba, J.; Quint, J. K.; Rådegran, G.; Simonneau, G.; Sitbon, O.; Tonia, T.; Toshner, M.; Vachiery, J.- L.; Noordegraaf, A. V.; Delcroix, M.; Rosenkranz, S.; ESC/ERS Scientific Document Group: 2022 ESC/ ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. In: European Respiratory Journal 2023: 61: 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022.
23. Johnson, T. R. C.: Dual-Energy CT: General Principles. In: American Journal of Radiology 2012: 199: 3- 8; DOI: 10.2214/AJR.12.9116.
24. Johnson, T. R. C.; Krauß, B.; Sedlmair, M.; Grasruck, M.; Bruder, H.; Morhard, D.; Fink, C.; Weckbach, S.; Lenhard, M.; Schmidt, B.; Flohr, T.; Reiser, M. F.; Becker, C.R.: Material differentiation by dual energy CT: initial experience. In: European Radiology 2007: 17: 1510- 1517; DOI: 10.1007/s00330-006-0517-6.

25. Kang, M.- J.; Park, C. M.; Lee, C.-H.; Goo, J. M.; Lee, H. J.: Dual-Energy CT: Clinical Applications in Various Pulmonary Diseases. In: *RadioGraphics* 2010; 30: 685- 698; DOI: 10.1148/rg.303095101.
26. Kataoka, M.; Inami, T.; Hayashida, K.; Shimura, N.; Ishiguro, H.; Abe, T.; Tamura, Y.; Ando, M.; Fukuda, K.; Yoshino, H.; Satoh, T.: Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Circulation: Vascular Interventions* 2012; 5: 6: 756- 762; DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390.
27. Kawakami, T.; Ogawa, A.; Miyaji, K.; Mizoguchi, H.; Shimokawahara, H.; Naito, T.; Oka, T.; Yunoki, K.; Munemasa, M.; Matsubara, H.: Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. In: *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2016; DOI: /10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318.
28. Kim, N. H.; Delcroix, M.; Jais, X.; Madani, M. M.; Matsubara, H.; Mayer, E.; Ogo, T.; Tapson, V. F.; Ghofrani, H.- A.; Jenkins, D. P.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal* 2018; DOI: 10.1183/13993003.01915-2018.
29. Kim, N. H.: Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. In: *Cardiology Clinics* 2016; 34: 3: 435- 441; DOI: 10.1016/j.ccl.2016.04.011.
30. Kiely, D. G.; Levin, D. L.; Hassoun, P. M.; Ivy, D.; Jone, P.- N.; Bwika, J.; Kawut, S. M.; Lordan, J.; Lungu, A.; Mazurek, J. A.; Moledina, S.; Olschewski, H.; Peacock, A. J.; Puri, G. D.; Rahaghi, F. N.; Schafer, M.; Schiebler, M.; Sreaton, N.; Tawhai, M.; van Beek, E. J. R.; Vonk-Noordegraaf, A.; Vandepool, R.; Wort, S. J.; Zhao, L.; Wild, J. M.; Vogel-Claussen, J.; Swift, A. J.: Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). In: *Pulmonary Circulation* 2019; 9: 3: 1- 32; DOI: 10.1177/2045894019841990.
31. King, M. A.; Ysrael, M.; Bergin, C. J.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CT findings. In: *American Journal of Roentgenology* 1998; 170: 955- 960; DOI: 10.2214/ajr.170.4.9530043.
32. Kligerman, S.; Hsiao, A.: Optimizing the diagnosis and assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with advancing imaging modalities. In: *Pulmonary Circulation* 2021; 11: 2: 1-12; DOI: 10.1177/20458940211007375.
33. Koike, H.; Sueyoshi, E.; Sakamoto, I.; Uetani, M.; Nakata, T.; Maemura, K.: Quantification of lung perfusion blood volume (lung PBV) by dual-energy CT in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) before and

- after balloon pulmonary angioplasty (BPA): Preliminary results. In: *European Journal of Radiology* 2016: 85: 1607- 1612; DOI: [dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.06.016](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.06.016).
34. Koike, H.; Sueyoshi, E.; Nishimura, T.; Iwano, Y.; Oka, T.; Uetani, M.; Maemura, K.: Effect of Balloon Pulmonary Angioplasty on Homogenization of Lung Perfusion Blood Volume by Dual-Energy Computed Tomography in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Lung* 2021: 199: 5: 475- 483; DOI: [10.1007/s00408-021-00471-5](https://doi.org/10.1007/s00408-021-00471-5).
 35. Kong, X.; Sheng, H. X.; Lu, G. M.; Meinel, F. G.; Dyer, K. T.; Schoepf, U. J.; Zhang, L. J.: Xenon-Enhanced Dual-Energy CT Lung Ventilation Imaging: Techniques and Clinical Applications. In: *American Journal of Roentgenology* 2014: 202: 309- 317; DOI: [10.2214/AJR.13.11191](https://doi.org/10.2214/AJR.13.11191).
 36. Korn, D.; Gore, I.; Blenke, A.; Collins, D. P.: Pulmonary Arterial Bands and Webs: an Unrecognized Manifestation of Organized Pulmonary Emboli. In: *The American Journal of Pathology* 1962: 40: 2: 129- 151.
 37. Kriechbaum, S. D.; Rudolph, F.; Wiedenroth, C. B.; Mielzarek, L.; Haas, M.; Guth, S.; Hamm, C. W.; Mayer, E.; Liebetrau, C.; Keller, T.: Pregnancy-associated plasma protein A - a new indicator of pulmonary vascular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension?. In: *Respiratory research* 2020: 21: 1: 204; DOI: [10.1186/s12931-020-01472-3](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01472-3).
 38. Kriechbaum, S. D.; Scherwitz, L.; Wiedenroth, C. B.; Rudolph, F.; Wolter, J.-S.; Haas, M.; Fischer-Rasokat, U.; Rolf, A.; Hamm, C. W.; Mayer, E.; Guth, S.; Keller, T.; Konstantinides, S. V.; Lankeit, M.; Liebetrau, C.: Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and copeptin as indicators of disease severity and therapy response in CTEPH. In: *ERJ open research* 2020: 6: 4: 00356-2020; DOI: [10.1183/23120541.00356-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.00356-2020).
 39. Kriechbaum, S. D.; Wiedenroth, C. B.; Peters, K.; Barde, M. A.; Ajnwojner, R.; Wolter, J.-S.; Haas, M.; Roller, F. C.; Guth, S.; Rieth, A. J.; Rolf, A.; Hamm, C. W.; Mayer, E.; Keller, T.; Liebetrau, C.: Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals* 2020: 25: 7: 578- 586; DOI: [10.1080/1354750X.2020.1821776](https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1821776).
 40. Kriechbaum, S. D.; Wiedenroth, C. B.; Hesse, M. L.; Ajnwojner, R.; Keller, T.; Wolter, J. S.; Haas, M.; Roller, F. C.; Breithecker, A.; Rieth, A. J.; Guth, S.; Rolf, A.; Hamm, C. W.; Mayer, E.; Liebetrau, C.: Development of renal function during staged balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension. In: *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2019: 79: 4: 268- 275; DOI: 10.1080/00365513.2019.1601765.
41. Kriechbaum, S. D.; Wiedenroth, C. B.; Keller, T.; Wolter, J. S.; Ajnwojner, R.; Peters, K.; Haas, M. A.; Roller, F. C.; Breithecker, A.; Rieth, A. J.; Guth, S.; Rolf, A.; Bandorski, D.; Hamm, C. W.; Mayer, E.; Liebetrau, C.: Dynamics of high-sensitivity cardiac troponin T during therapy with balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *PLoS One* 2018; DOI: 10.1371/journal.pone.0204683.
 42. Kriechbaum, S. D.; Wiedenroth, C. B.; Wolter, J. S.; Hütz, R.; Haas, M.; Breithecker, A.; Roller, F. C.; Keller, T.; Guth, S.; Rolf, A.; Hamm, C. W.; Mayer, E.; Liebetrau, C.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for monitoring after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The Journal of heart and lung transplantation* 2018: 37: 5: 639-646; DOI: 10.1016/j.healun.2017.12.006.
 43. Krieg, V.J.; Hobohm, L.; Liebetrau, C.; Guth, S.; Kölmel, S.; Troidl, C.; Mayer, E.; Konstantinides, S. V.; Wiedenroth, C. B.; Lankei, M.: Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension– Importance of thyroid disease and function. In: *Thrombosis Research* 2020: 185: 20- 26; DOI: 10.1016/j.thromres.2019.10.025.
 44. Kuriyama, K.; Gamsu, G.; Stern, R. G.; Cann, C. E.; Herfkens, R. J.; Brundage, B. H.: CT-Determined Pulmonary Artery Diameters in Predicting Pulmonary Hypertension. In: *Investigative Radiology* 1984: 19: 1; 16- 22; DOI: 10.1097/00004424-198401000-00005.
 45. Lang, I. M.; Dorfmueller, P.; Noordegraaf, A. V.: The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Annals of the American Thoracic Society* 2016: 13: 3: 215- 221; DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS.
 46. Leng, S.; Yu, L.; Wang, J.; Fletcher, J. G.; Mistretta, C. A.; McCollough, C. H.: Noise reduction in spectral CT: reducing dose and breaking the trade-off between image noise and energy bin selection. *Medical Physics* 2011: 38: 9: 4946–4957; DOI: 10.1118/1.3609097.
 47. Madani, M.; Ogo, T.; Simonneau, G.: The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. In: *European Respiratory Review* 2017: 26: 170105; DOI: 10.1183/16000617.0105-2017.
 48. Madani, M.; Mayer, E.; Fadel, E.; Jenkins, D. P.: Pulmonary Endarterectomy- Patient Selection, Technical Challenges and Outcomes. In: *Annals of the American Thoracic Society* 2016: 13: 3: 240- 247; DOI: 10.1513/AnnalsATS.201601-014AS.

49. Masy, M.; Giordano, J.; Petyt, G.; Hossein-Foucher, C.; Duhamel, A.; Kyheng, M.; De Groote, P.; Fertin, M.; Lamblin, N.; Bervar, J.-F.; Remy, J.; Remy-Jardin, M.: Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). In: *European Radiology* 2018; 28; 5100- 5110; DOI: 10.1007/s00330-018-5467-2.
50. Mayer, E.; Jenkins, D; Lindner, J.; D'Armini, A.; Kloek, J.; Meyns, B.; Ilkjaer, L. B.; Klepetko, W.; Delcroix, M.; Lang, I.; Pepke-Zaba, J.; Simonneau, G.; Dartevelle, P.: Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011; 141: 702- 710; DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
51. McCollough, C. H.; Leng, S.; Yu, L.; Fletcher, J. G.: Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. In: *Radiology* 2015; 276: 3: 637- 635; DOI: 10.1148/radiol.2015142631.
52. Meinel, F. G.; Graef, A.; Thierfelder, K. M.; Armbruster, M.; Schild, C.; Neurohr, C.; Reiser, M. F.; Johnson, T. R. C.: Automated Quantification of Pulmonary Perfused Blood Volume by Dual-Energy CTPA in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 2014; 186: 151- 156; DOI: 10.1055/s-0033-1350412.
53. Ng, C.; S.; Wells, A. U.; Padley, S. P. G.: A CT Sign of Chronic Pulmonary Arterial Hypertension: The Ratio of Main Pulmonary Artery to Aortic Diameter. In: *The Journal of Thoracic Imaging* 1999; 14: 4: 270- 278; DOI: 10.1097/00005382-199910000-00007.
54. Olsson, K. M.; Wiedenroth, C. B.; Kamp, J. C.; Breithecker, A.; Fuge, J.; Krombach, G. A.; Haas, M.; Hamm, C.; Kramm, T.; Guth, S.; Ghofrani, H. A.; Hinrichs, J. B.; Cebotari, S.; Meyer, K.; Hoeper, M. M.; Mayer, E.; Liebetrau, C.; Meyer, B. C.: Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. In: *European Respiratory Journal* 2017; 49: 1602409; DOI: 10.1183/13993003.02409-2016.
55. Ozawa, Y.; Ohno, Y.; Nagata, H.; Tamokami, K.; Nishikimi, K.; Oshima, Y.; Hamabuchi, N.; Matsuyama, T.; Ueda, T.; Toyamama, H.: Advances for Pulmonary Functional Imaging: Dual-Energy Computed Tomography for Pulmonary Functional Imaging. In: *Diagnostics* 2023; 13: 2995; DOI: 10.3390/diagnostics13132295.
56. Pengo, V.; Lensing, A. W. A.; Prins, M. H.; Marchiori, A.; Davidson, B. L.; Tiozzo, F.; Albanese, P.; Biasiolo, A.; Pegoraro, C.; Iliceto, S.; Prandoni, P. (2004): Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. In:

- The New England Journal of Medicine 2004: 350: 2257-2264; DOI: 10.1056/NEJMoa032274.
57. Pepke-Zaba, J.; Delcroix, M.; Lang, I.; Mayer, E.; Jansa, P.; Ambroz, D.; Treacy, C.; D'Armini, A. M.; Morsolini, M.; Snijder, R.; Bresser, P.; Torbicki, A.; Kristensen, B.; Lewczuk, J.; Simkova, I.; Barberà, J. A.; de Perrot, M.; Hoeper, M. M.; Gaine, S.; Speich, R.; Gomez-Sanchez, M. A.; Kovacs, G.; Hamid, A. M.; Jaïs, X.; Simonneau, G.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. In: *Circulation* 2011: 124: 1973-1981; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
 58. de Perrot, M.; Gopalan, D.; Jenkins, D.; Lang, I. M.; Fadel, E.; Delcroix, M.; Benza, R.; Heresi, G. A.; Kanwar, M.; Granton, J. T.; McInnis, M.; Klok, F. A.; Kerr, K. M.; Pepke-Zaba, J.; Toshner, M.; Bykova, A.; D'Armini, A. M.; Robbins, I. M.; Madani, M.; McGiffin, D.; Wiedenroth, C. B.; Mafeld, S.; Opitz, I.; Mercier, O.; Uber, P. A.; Frantz, R. P.; Auger, W. R.: Evaluation and management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension - consensus statement from the ISHLT. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2021: 40: 11; DOI: 10.1016/j.healun.2021.07.020.
 59. Pitton, M. B.; Herber, S.; Mayer, E.; Thelen, M.: Pulmonary Balloon Angioplasty of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) in Surgically Inaccessible Cases. In: *Rofo* 2003: 175: 5: 631-634; DOI: 10.1055/s-2003-39206.
 60. Reesink, H. J.; Tulevski, I. I.; Marcus, J. T.; Boomsma, F.; Kloek, J. J.; Noordegraaf, A. V.; Bresser, P.: Brain Natriuretic Peptide as Noninvasive Marker of the Severity of Right Ventricular Dysfunction in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 2007: 84: 537- 43; DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.006.
 61. Remy-Jardin, M.; Ryerson, C. J.; Schiebler, M. L.; Leung, A. N. C.; Wild, J. M.; Hoeper, M. M.; Alderson, P. O.; Goodman, L. R.; Mayo, J.; Haramati, L. B.; Ohno, Y.; Thistlethwaite, P.; van Beek, E. J. R.; Knight, S. L.; Lynch, D. A.; Rubin, G. D.; Humbert, M.: Imaging of Pulmonary Hypertension in Adults: A Position Paper from the Fleischner Society. In: *Radiology* 2021: 00: 1- 19; DOI: 10.1148/radiol.2020203108.
 62. Remy-Jardin, M.; Faivre, J.- B.; Pontana, F.; Molinari, F.; Tacelli, N.; Remy, J.: Thoracic Applications of Dual Energy. In: *Respiratory and Critical Care Medicine* 2014: 48: 193- 205; DOI: 10.1055/s-0033-1363452.
 63. Remy- Jardin, M.; Duhamel, A.; Deken, V.; Bouaziz, N.; Dumont, P.; Remy, J.: Systemic Collateral Supply in Patients with Chronic Thromboembolic and Primary

- Pulmonary Hypertension: Assessment with Multi-Detector Row Helical CT Angiography. In: *Radiology* 2005; 235: 1; DOI: 10.1148/radiol.2351040335.
64. Remy-Jardin, M.; Remy, J.; Mayo, J. R.; Müller, N. L.: Pulmonary hypertension. In: *CT angiography of the chest*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 67–81.
65. Renapurkar, R. D.; Bolen, M. A.; Shrikanthan, S.; Bullen, J.; Karim, W.; Primak, A.; Heresi, G. A.: Comparative assessment of qualitative and quantitative perfusion with dual-energy CT and planar and SPECT-CT V/Q scanning in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 2018; 8: 4: 414-422; DOI: 10.21037/cdt.2018.05.07.
66. Rivers-Bowerman, M. D.; Zener, R.; Jaber, A.; Perrot, M. de; Granton, J.; Moriarty, J.M.; Tan, K. T.: Balloon Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: New Horizons in the Interventional Management of Pulmonary Embolism. In: *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 2017; 20: 206- 215; DOI: 10.1053/j.tvir.2017.07.011.
67. Roller, F. C.; Kriechbaum, S.; A. Breithecker, A.; Liebetrau, C.; Haas, M.; Schneider, C.; Rolf, A.; Guth, S.; Mayer, E.; Hamm, C.; Krombach, G. A.; Wiedenroth. C. B.: Correlation of native T1 mapping with right ventricular function and pulmonary haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty. In: *European Radiology* 2018; 29: 1565- 1573; DOI: 10.1007/s00330-018-5702-x.
68. Rudski, L. G.; Lai, W. W.; Afzal, J.; Hua, L.; Handschumacher, M. D.; Chandrasekaran, K.; Solomon, S. D.; Louie, E. K.; Schiller, N. B.: Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010; 23: 7: 685- 713; DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
69. Sadushi-Kolici, R.; Jansa, P.; Kopec, G.; Torbicki, A.; Skoro-Sajer, N.; Campean, I.-A.; Halank, M.; Simkova, I.; Karlocai, K.; Steringer-Mascherbauer, R.; Samarzija, M.; Salobir, B.; Klepetko, W.; Lindner, J.; Lang, I. M.: Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non- operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double- blind, phase 3, randomized controlled trial. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 2018; 7: 3: 239- 248; DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30367-9.
70. Schümichen, C.; Schmidt, M., Krause, T.: Lungenszintigraphie (Version 3). DGN- Handlungsempfehlung (S1- Leitlinie). In: *Nuklearmedizin* 2018; 57: S. 74 – 90; DOI: 10.1055/s-0038–1649553.
71. Schüßler, A.; Lug, Q.; Kremer, N.; Harth, S.; Kriechbaum, S. D.; Richter, M. J.; Guth, S.; Wiedenroth, C. B.; Tello, K.; Steiner, D.; Seeger, W.; Krombach, G. A.; Roller, F.

- C.: Evaluation of diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension compared to V/Q-SPECT and pulmonary angiogram. In: *Frontiers in Medicine* 2023; 22: 10; DOI: 10.3389/fmed.2023.1194272.
72. Schüßler, A.; Richter, M.; Tello, K.; Steiner, D.; Seeger, W.; Krombach, G. A.; Roller, F. C.: Evaluation of Diagnostic Accuracy and Radiation Exposure of Dual-Energy Computed Tomography (DECT) in the Course of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). In: *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 2021; 193: 1318–1326; DOI: 10.1055/a-1502-7541.
73. Shimokawahara, H.; Ijuuin, S.; Sonoda, K.; Sai, E.; Yamashita, E.; Tanoue, K.; Hiramine, K.; Higashi, K.; Tanaka, H.; Nuruki, N.; Sonoda, M.: The Value of Lung Perfused Blood Volume Computed Tomography in Selecting the Target Lesions for the Effective Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Circulation* 2014; 130: 448- 449; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009633.
74. Simonneau, G.; D'Armini, A. M.; Ghofrani, H.- A.; Grimminger, F. ; Hoeper, M. M. ; Jansa, P.; Kim, N. H. ; Wang, C.; Wilkins, M. R.; Fritsch, A.; Davie, N.; Colorado, P.; Mayer, E.: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). In: *European Respiratory Journal* 2015; 45: 1293-1302; DOI: 10.1183/09031936.00087114.
75. Simonneau, G.; Torbicki, A.; Dorfmüller, P.; Kim, N.: The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Review* 2017; 26; DOI: 10.1183/16000617.0112-2016.
76. Simonneau, G.; Montani, D.; Celermajer, D. S.; Denton, C. P.; Gatzoulis, M. A.; Krowka, M.; Williams, P. G.; Souza, R.: Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal* 2019; 53; DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
77. Stern, E. J.; Swensen, S. J.; Hartman, T. E.; Frank, M. S.; CT mosaic pattern of lung attenuation: distinguishing different causes. In: *American Journal of Roentgenology* 1995; 195: 4: 813-816; DOI: 10.2214/ajr.165.4.7676972.
78. Sugimura, K.; Fukumoto, Y.; Satoh, K.; Nochioka, K.; Miura, Y.; Aoki, T.; Tatebe, S.; Miyamichi-Yamamoto, S.; Shimokawa, H.: Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Circulation Journal* 2012; 76: 2: 485- 488; DOI: 10.1253/circj.cj-11-1217.
79. Takagi, H.; Otaa, H.; Sugimura, K.; Otani, K.; Tominagaa, J.; Aoki, T.; Tatebe, S.; Miura, M.; Yamamoto, S.; Sato, H.; Yaoita, N.; Suzuki, H.; Shimokawa, H.; Takase,

- K.: Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with invasive right heart catheterization. In: *European Journal of Radiology* 2016; 85: 1574- 1580; DOI: [dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.06.010).
80. Tan, R. T.; Kuzo, R.; Goodman, L. R.; Siegel, R.; Haasler, G. B.; Presberg, K. W.: Utility of CT Scan Evaluation for Predicting Pulmonary Hypertension in Patients With Parenchymal Lung Disease. In: *Chest* 1998; 113: 1250- 1256; DOI: [10.1378/chest.113.5.1250](https://doi.org/10.1378/chest.113.5.1250).
81. Türk, T. R.: Mehrschicht-Spiral-Computertomographie: Multiplanare Rekonstruktionen und Maximum Intensity Projections in der Lungendiagnostik. München 2008. (https://edoc.ub.uni-muenchen.de/8014/1/Tuerk_Tobias.pdf; letzter Zugriff am 12.02.2021).
82. Tunariu, N.; Gibbs, S. J. R.; Win, Z.; Gin-Sing, W.; Graham, A.; Gishen, P.; AL-Nahas, A.: Ventilation–Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. In: *The Journal of Nuclear Medicine* 2007; 48: 5: 680- 684; DOI: [10.2967/jnumed.106.039438](https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438).
83. Valerio, L.; Mavromanoli, A. C.; Barco, S.; Abele, C.; Becker, D.; Bruch, L.; Ewert, R.; Faehling, M.; Fistera, D.; Gerhardt, F.; Ghofrani, H.-A.; Grgic, A.; Grünig, E.; Halank, M.; Held, M.; Hobohm, L.; Hoeper, M. M.; Klok, F. A.; Lankeit, M.; Leuchte, H. H.; Martin, N.; Mayer, E.; Meyer, F. J.; Neurohr, C.; Opitz, C.; Schmidt, K.- H.; Seyfarth, H.- J.; Wachter, R.; Wilkens, H.; Wild, P. S.; Konstantinides, S. V.; Rosenkranz, S.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. In: *European Heart Journal* 2022; DOI: [10.1093/eurheartj/ehac206](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac206).
84. Voorburg, J. A. I.; Cats, V. M.; Buis, B.; Brusckhe, A. V. G.: Balloon Angioplasty in the Treatment of Pulmonary Hypertension Caused by Pulmonary Embolism. In: *Chest* 2018; 94: 6: 1249- 1253; DOI: [10.1378/chest.94.6.1249](https://doi.org/10.1378/chest.94.6.1249).
85. Wang L.; Han, X.; Wang, M.; Ma, M.; Zhang, H.; Yan, C.; Fang, W.: Ventilation/perfusion imaging predicts response to balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Annals of Nuclear Medicine* 2022; DOI: [10.1007/s12149-022-01731-x](https://doi.org/10.1007/s12149-022-01731-x).
86. Wensel, R.; Opitz, C. F.; Anker, S. D.; Winkler, J.; Höffken, G.; Kleber, F. X.; Sharma, R.; Hummel, M.; Hetzer, R.; Ewert, R.: Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. In: *Circulation* 2002_ 106: 3: 319- 324; DOI: [10.1161/01.cir.0000022687.18568.2a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000022687.18568.2a).

87. Wiedenroth, C. B.; Ghofrani, H. A.; Adameit, M. S. D.; Breihecker, A.; Haas, M.; Kriechbaum, S.; Rieth, A.; Hamm, C. W.; Mayer, E.; Guth, S.; Liebetau, C.: Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Pulmonary Circulation* 2018: 8; DOI: 10.1177/2045894018783996.
88. Wiedenroth, C. B.; Liebetau, C.; Breihecker, A.; Guth, S.; Lautze, H.-J. F.; Ortmann, E.; Art, M.; Krombach, G. A.; Bandorski, D.; Hamm, C. W.; Möllmann, H.; Mayer, E.: Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The Journal of heart and lung transplantation* 2016: 35: 5: 591- 596; DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.030.
89. Wilkens, H.; Konstantinides, S.; Lang, I; Bunck, A. C.; Gerges, M.; Gerhardt, F.; Grgic, A.; Grohé, C.; Guth, S.; Held, M.; Hinrichs, J.; Hoeper, M. M.; Klepetko, W.; Kramm, T.; Krüger, U.; Lankeit, M.; Meyer, B. C.; Olsson, K. M.; Schäfers, H.-J.; Schmidt, M; Seyfarth, H. J.; Ulrich, S.; Wiedenroth, C. B.; Mayer, E.: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2016: 141: 62- 69; DOI: 10.1055/ s-0042-114529.
90. Yamasaki, Y. Nagao, M.; Abe, K.; Hosokawa, K.; Kawanami, S.; Kamitani, T.; Yamanouchi, T.; Horimoto, K.; Yabuuchi, H.; Honda, H.: Balloon pulmonary angioplasty improves interventricular dyssynchrony in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study. In: *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2017: 33: 229–239; DOI: 10.1007/s10554-016-0985-y.
91. Zhang, L. J.; Zhou, C. S.; Schoepf, U. J.; Sheng, H. X.; Wu, S. Y.; Kreazinski, A. W.; Silverman, J. R.; Meinel, F. G.; Zhao, Y. E.; Zhang, Z. J.; Lu, G. M.: Dual-energy CT lung ventilation/perfusion imaging for diagnosing pulmonary embolism. In: *European Radiology* 2013: 23: 2666- 2675; DOI: 10.1007/s00330-013-2907-x.

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze 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 Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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.“

Frankfurt am Main,

Pauline Arzberger

Danksagung

Großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. H. Ardeschir Ghofrani.

Herrn PD Dr. Christoph Wiedenroth gebührt besonderer Dank für die hervorragende Betreuung und die viele Geduld, die er mir entgegengebracht hat. Herzlich bedanken möchte ich mich auch für die Offenheit für alle Fragen und das sicherlich mühevollen Korrekturlesen.

Weiterhin großen Dank an Herrn Prof. Dr. Georg Bachmann und Herrn Dr. Clemens Müller, die für Fragen rund um die Radiologie und die verschiedenen Programme zur Verfügung standen und bei technischen Problemen immer unterstützt haben. In diesem Zuge auch Dank an Herrn Dr. Andreas Breithecker, der mich als Nachfolger von Herrn Prof. Dr. Bachmann unterstützt hat.

Ebenso möchte ich der gesamten radiologischen sowie der thoraxchirurgischen Abteilung an der Kerckhoff- Klinik in Bad Nauheim danken, die stets einen Arbeitsplatz für mich bereitgehalten haben.

Herrn Jonas Tschammer gilt mein Dank für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ganz besonders danke ich meiner Familie für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung und Motivation. Ohne diesen Rückhalt und das Verständnis aller wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.