

Justus-Liebig-Universität  
Fachbereich Humanmedizin

**Diagnostische Genauigkeit der Dual-Energy CT in der Diagnostik der CTEPH  
verglichen mit der Ventilations- /Perfusions-Szintigraphie und der  
konventionellen pulmonalis Angiographie als Goldstandard**

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

vorgelegt von  
Quirin Alban Lug  
aus Regensburg

Gießen, 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. G. A. Krombach

2. Gutachter: PD Dr. C. B. Wiedenroth

Tag der Disputation: 18.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Einführung und Problemstellung	1
1.2. Ziel der Studie	2
1.3. Pulmonale Hypertonie	3
1.3.1. Definition und Klassifikation	3
1.4. CTEPH	4
1.4.1. Epidemiologie	4
1.4.2. Pathophysiologie	5
1.4.3. Diagnostik der chronisch thromboembolischen Hypertonie	6
1.4.3.1. Echokardiographie	7
1.4.3.2. Ventilations- /Perfusions-Szintigraphie	7
1.4.3.3. Computertomographie	9
1.4.3.4. Pulmonale digitale Subtraktionsangiographie	12
1.4.4. Therapie der chronisch thromboembolischen Hypertonie	13
1.4.5. Prognose	17
1.5. Technik der Computertomographie	18
1.5.1. Physikalische Grundlagen	18
1.5.2. Generationsvergleich	20
1.5.3. Dual-Energy-CT	21
1.5.4. Jodmapping	23
1.5.5. Bildrekonstruktion	23
1.4 Digitale Subtraktionsangiographie - DSA	24
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>25</b>
2.1. Ethikkommission	25
2.2. Methode	25
2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.2.2. Studiendesign	25
2.2.3. Diagnosekriterien für eine CTEPH in der PA	26
2.2.4. Datenerfassung	27
2.2.5. Dosisbestimmung	27
2.2.6. Statistische Analyse	28
2.3. Technik	29
2.3.1. Ventilations- / Perfusions-Szintigraphie	29
2.3.2. Dual-Energy CT	29

2.3.3.	Pulmonale Digitale Subtraktionsangiographie .....	30
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
3.1.	<i>Patienten</i> .....	32
3.1.1.	Demographische Daten .....	32
3.1.2.	Grunderkrankungen .....	33
3.2.	<i>Übereinstimmung</i> .....	34
3.3.	<i>Vergleich der Strahlendosis</i> .....	41
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>43</b>
<b>5.</b>	<b>Fazit und Ausblick.....</b>	<b>48</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>Summary .....</b>	<b>50</b>
<b>8.</b>	<b>Abkürzungen .....</b>	<b>51</b>
<b>9.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
<b>10.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>11.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>12.</b>	<b>Erklärung zur Dissertation .....</b>	<b>64</b>
<b>13.</b>	<b>Publikationsverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>14.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>66</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Einführung und Problemstellung

Die folgende Studie untersucht die klinische Bedeutung eines diagnostischen Verfahrens, in diesem Fall der Dual-Energy Computertomographie (DECT) beim Krankheitsbild der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH). Die CTEPH stellt eine besondere Form der pulmonalen Hypertonie (PH) dar, die unbehandelt, aufgrund ihrer häufig erst späten Symptomatik, zu schwere Krankheitsverläufen, mit einer sehr schlechten Prognose führt (Ruan *et al.*, 2020; Matusov *et al.*, 2021). Da die CTEPH allerdings die einzige Form der PH ist, welche potenziell heilbar ist, besitzt die Erstdiagnostik der CTEPH einen besonderen Stellenwert (Hoepfer *et al.*, 2010a; Stumpf *et al.*, 2021).

Die Ventilations-/ Perfusions-Szintigraphie (V/Q-Szintigraphie) wird in der Primärdiagnostik der CTEPH als Goldstandard erachtet (Galiè *et al.*, 2016). Mit Erneuerung der Leitlinie durch die „European Society of Cardiology“ erfolgte 2022 zudem die Empfehlung in der Primärdiagnostik eine vergleichbaren Perfusionsbildgebung durchzuführen (Humbert *et al.*, 2022). Wenn sich der Verdacht einer CTEPH in der V/Q-Szintigraphie oder einer vergleichbaren Perfusionsbildgebung bestätigt, ist nach der aktuellen Leitlinie eine Überweisung an ein spezielles PH- oder CTEPH-Zentrum für eine weiterführende Diagnostik mittels computertomographischer Pulmonalisangiographie (CTPA) oder pulmonaler digitaler Subtraktionsangiographie (PA) empfohlen (Galiè *et al.*, 2016).

Mit dem rasanten technologischen Fortschritt in den letzten Dekaden, rücken neuere CT-Technologien, wie die DECT, immer mehr in den Vordergrund der Diagnostik. Die DECT ermöglicht, nach Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel eine Visualisierung und Quantifizierung der Jodverteilung in der Lunge durch sogenannte Jodkarten. Dabei ermöglichen es Jodkarten Rückschlüsse auf die Perfusion der Lunge zu ziehen und eignen sich besonders für die Beurteilung von Embolien in den Lungensegmenten und für eine Beurteilung der allgemeinen Lungenperfusion (Hwang *et al.*, 2017). Da diese Methodik allerdings in den letzten Jahren noch unzureichend evidenzbasiert war, werden dringend Studien benötigt, welche die diagnostische Aussagekraft der CT bzw. der DECT überprüfen. Einige Studien bestätigten bereits eine gute Übereinstimmung der V/Q-Szintigraphie und der DECT sowie eine hohe diagnostische Genauigkeit der DECT bei der Verdachtsdiagnose einer CTEPH (Masy *et al.*, 2018; Schüßler *et al.*, 2021). Auch wenn diese Studien bisher vielversprechende Ergebnisse liefern konnten, ist der

diagnostische Vergleich zum Goldstandard – der invasiven PA – bislang noch nicht erforscht.

## 1.2. Ziel der Studie

Daher ist es das Ziel dieser Studie die diagnostische Genauigkeit und die Übereinstimmung der DECT und der V/Q-SPECT bei Patienten mit Verdacht auf eine CTEPH zur PA als Goldstandard zu bewerten.

Darüber hinaus gehen CT-Scans aufgrund des technologischen Fortschritts mit immer geringeren Strahlendosen und -belastungen einher. Aus diesem Grund soll auch ein Dosisvergleich zwischen DECT und V/Q-Szintigraphie erfolgen.

## 1.3. Pulmonale Hypertonie

### 1.3.1. Definition und Klassifikation

Erstmals wurde die Pulmonale Hypertonie (PH) 1971 durch das erste Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie (WSPH) definiert. Anfänglich wurde ein im Rechtsherzkatheter gemessener mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) von  $\geq 25$  Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) als pathologischer Grenzwert festgelegt. Werte unter 15 mmHg werden als physiologisch angesehen (Hatano and Strasser, 1975). Obwohl diese Einteilung nicht auf empirischen Daten basierte, erlaubte sie eine Unterscheidung zwischen schweren Formen der primären PH und sekundärer PH. Sekundäre Formen der PH waren meist Folge von Lungenerkrankungen, welche einen niedrigeren mPAP aufweisen (Simonneau *et al.*, 2019). Aktuelle Studien empfehlen daher den Grenzwert für eine PH bereits bei einem mPAP von  $\geq 20$  mmHg festzulegen, was eine Erhöhung von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert einer gesunden Person entspricht (Kovacs *et al.*, 2009). Zur weiteren Abgrenzung der PH wird der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAWP) und der pulmonal-vaskuläre Widerstand (PVR) bestimmt. Eine Erhöhung des PAWP  $> 15$  mmHg, spricht für eine postkapilläre PH, die meist durch eine Linksherzinsuffizienz oder einen Klappenfehler ausgelöst wird. Bei normwertigem PAWP mit begleitender Erhöhung des PVR  $\geq 240$  dyn\*s\*cm<sup>-5</sup> wird eine präkapilläre PH angenommen (Simonneau *et al.*, 2019)

Auf dem Ersten WSPH erfolgte ebenfalls die erste Einteilung der PH in zwei Kategorien: 1) primäre pulmonale Hypertonie und 2) sekundäre pulmonale Hypertonie (Olschewski *et al.*, 2006). Auf dem zweiten WSPH in Evian wurde dann eine klinische Klassifikation eingeführt, welche sich an Gemeinsamkeiten der Pathophysiologie, Hämodynamik und Therapie orientierte. Die Evian-Klassifikation stellte die Grundlage für die heutige Einteilung der PH in fünf Kategorien dar (siehe Tabelle 1). Die Klassifikation wurde in den kommenden WSPH in Venedig 2003 und Dana Point 2008 immer weiter ergänzt, allerdings blieb die Grundstruktur unverändert. Auf dem fünften WSPH 2013 in Nizza wurde die Klassifikation schließlich überarbeitet und vereinfacht und in die aktuellen Leitlinien übernommen (Simonneau *et al.*, 2019).

Klassifikation der pulmonale Hypertonie	
<b>WHO Gruppe 1</b>	Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)
<b>WHO Gruppe 2</b>	PH aufgrund einer Linksherzerkrankung
<b>WHO Gruppe 3</b>	PH aufgrund einer Lungengerüsterkrankung
<b>WHO Gruppe 4</b>	CTEPH
<b>WHO Gruppe 5</b>	PH mit unklarer und/oder multifaktorieller Genese

Tabelle 1: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie

PH: pulmonale Hypertonie, CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, Angelehnt an (Simonneau et al., 2019)

## 1.4. CTEPH

### 1.4.1. Epidemiologie

Es wird angenommen, dass etwa 1% der Weltbevölkerung und bis zu 10% der über 65-jährigen an einer Form der pulmonalen Hypertonie erkranken, weshalb die PH zu den häufigeren Krankheitsbildern gezählt werden sollte (Hoepfer *et al.*, 2016). Im Median tritt die PH geschlechtsunspezifisch und zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr auf (Hoepfer *et al.*, 2016). Zu den häufigsten Auslösern der Erkrankung zählen Linksherz- und Lungengerüsterkrankungen (Pepke-Zaba *et al.*, 2011; Kramm *et al.*, 2018). Auch wenn genaue Daten zur Inzidenz und Prävalenz der CTEPH bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht vorliegen, legt eine aktuelle Studie aus Deutschland eine Inzidenz von 5,7 Fälle pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr nahe (Kramm *et al.*, 2018). Zusätzlich wird ein starker Zusammenhang zwischen Lungenembolien und dem Entstehen einer CTEPH angenommen. So tritt die Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,1 bis 9,1% innerhalb von 2 Jahren nach einer Lungenarterienembolie auf. Diese durchaus hohe, Varianz erklärt sich erstens dadurch, dass in 25% der Fälle keine akute Lungenarterienembolie (LAE) nachgewiesen werden kann (Kramm *et al.*, 2018), zweitens durch eine fehlende Frühsymptomatik der CTEPH sowie drittens aufgrund der Schwierigkeit im Falle einer akuten LAE eine bereits vorbestehende CTEPH zu diagnostizieren (Klok *et al.*, 2020).

### 1.4.2. Pathophysiologie

Der Auslöser einer CTEPH ist immer eine chronische Obstruktion der Lungenarterien mit der daraus resultierenden erhöhten Druckbelastung des rechten Ventrikels. Um den rechtsventrikulären Auswurf weiterhin gewährleisten zu können, reagiert der menschliche Körper mit verschiedenen Kompensationsmechanismen, unter anderem mit einer Hypertrophie des Myokards und einer zunehmenden Kontraktilität. Dies hat im weiteren Krankheitsverlauf zur Folge, dass aus dem ursprünglichen Niedrigdrucksystem, ein Hochdrucksystem entsteht (Westerhof *et al.*, 2017). Aufgrund der chronischen Druckbelastung und der nicht grenzenlosen Remodellingkapazität des rechten Ventrikels ist eine Dekompensation mit Rechtsherzversagen eine zwangsläufige Folge (Mandras, Mehta and Vaidya, 2020).

Die genaue Pathophysiologie der CTEPH konnte bis heute noch nicht eindeutig geklärt werden, erweist sich allerdings als komplex und multifaktoriell. Eine internationale CTEPH-Datenbankanalyse stellte fest, dass 74,8% der CTEPH Patienten schon einmal unter einer akuten LAE und 56,1% an einer tiefen Beinvenenthrombose erkrankten (Pepke-Zaba, 2010). Dies führte zur generellen Annahme, dass die CTEPH eine seltene und späte Komplikation einer oder mehrerer Lungenembolien ist, die selbst nach monate- oder jahrelangem symptomfreien Intervall und trotz Antikoagulation auftreten kann (Pepke-Zaba *et al.*, 2011; Rosenkranz, 2014).

Risikofaktoren, die mit der Entstehung einer CTEPH assoziiert werden konnten, sind unter anderem hämatologische Erkrankungen wie das Lupus Antikoagulanz/Antiphospholipid-Syndrom, eine Schilddrüsenersatztherapie, eine vorherige Splenektomie, das Vorliegen ventrikuloarterialer Shunts, zurückliegende thrombovenöse Ereignisse, sowie bevorzugt die Blutgruppen A,B und AB (Bonderman *et al.*, 2008).

Darüber hinaus zeigte sich, dass maligne Erkrankungen mit einem erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse und einer daraus resultierenden CTEPH in Verbindung gebracht werden konnten (Karimi and Cohan, 2010). Durch Gefäßobstruktion kommt es zur Umverteilung des pulmonalen Blutflusses in nicht okkludierte Bereiche. Diese Umverteilung hat eine Druckbelastung der Gefäße, endotheliale Dysfunktion mit „small-vessel disease“ und eine weitere Erhöhung des PVR zur Folge (Simonneau *et al.*, 2017). Mittlerweile gibt es jedoch auch zunehmend Hinweise auf Gefäßveränderungen distal der Obstruktion in den Lungenarteriolen. Dabei ist nicht nur das arterielle System betroffen. Auch in postkapillären Venolen oder kleinen Pulmonalvenen kommt es zu Veränderung der Gefäße (Dorfmueller *et al.*, 2014).

### 1.4.3. Diagnostik der chronisch thromboembolischen Hypertonie

Die Erstdiagnostik der CTEPH besitzt einen sehr großen Stellenwert. Die CTEPH ist nicht nur eine Form der PH mit sehr schwerem Krankheitsverlauf, sondern auch die einzige Form der PH, die potenziell heilbar ist (Hoepfer *et al.*, 2010b; Stumpf *et al.*, 2021). Ihre Diagnostik gestaltet sich aber aufgrund der Abwesenheit von spezifischen Frühsymptomen und der Heterogenität der Ätiologie als große Herausforderung. Dies führt dazu, dass die Erkrankung oft übersehen oder sehr spät diagnostiziert wird, was eine negative Auswirkung auf die Prognose der Patienten hat (Ruan *et al.*, 2020; Matusov *et al.*, 2021). Als häufigste Symptome werden Dyspnoe, Ödeme, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen beschrieben (Klok *et al.*, 2020). Die folgende Abbildung 1 bietet einen vereinfachten Überblick über das diagnostische Vorgehen bei der CTEPH, welche in den folgenden Kapiteln erläutert wird.

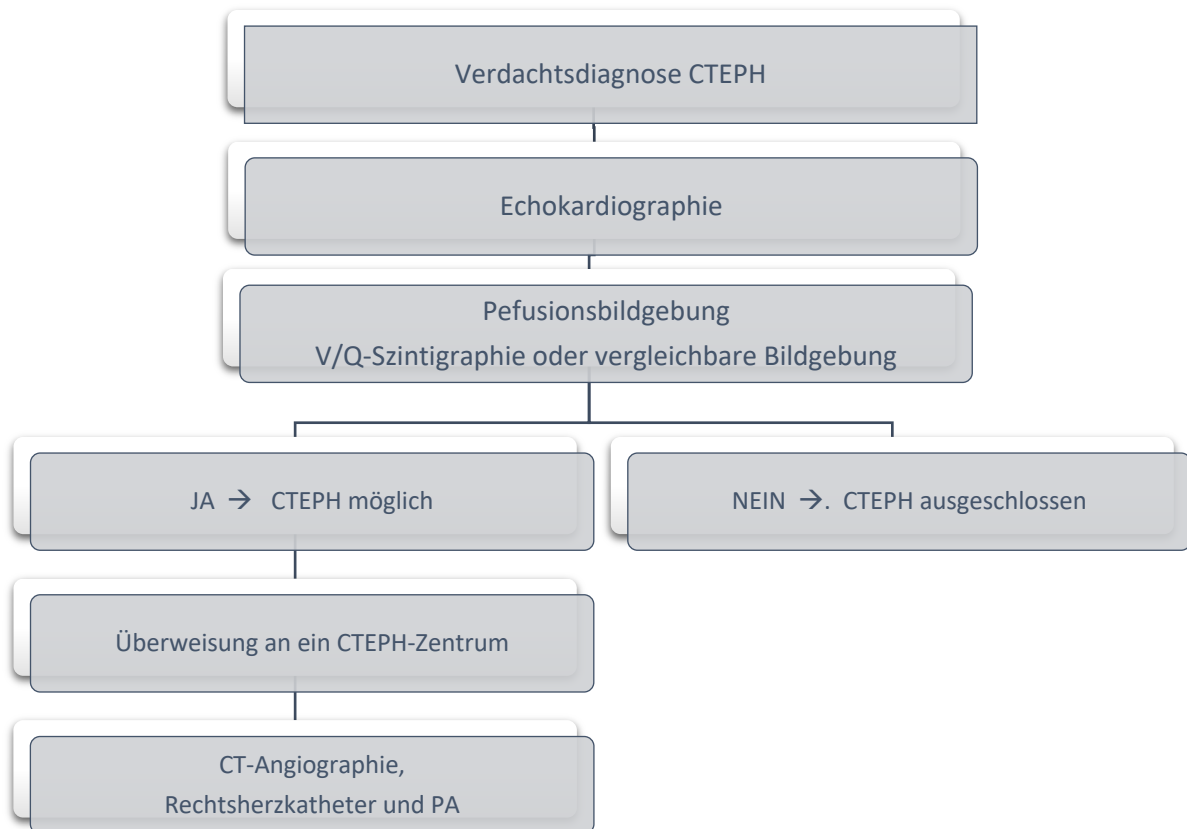


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei der CTEPH

CTEPH: Chronisch thromboembolische Hypertonie, CT: Computertomographie, PA: pulmonale digitale Subtraktionsangiographie, V/Q-Szintigraphie: Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie (angelehnt an Humbert *et al.*, 2022))

#### 1.4.3.1. Echokardiographie

Zu Beginn des diagnostischen Verfahrens sollte nach Feststellung der klinischen Verdachtsdiagnose der PH oder CTEPH initial immer zur Beurteilung eine transthorakale Echokardiographie erfolgen (Mullin and Klinger, 2018). Messgrößen, die zur Beurteilung einer CTEPH oder PH herangezogen werden, sind die rechtsventrikuläre Funktion und Größe, die Bewegung der Trikusbidalklappenebene sowie eine exzentrische Abflachung des intraventrikulären Septums, welches sich „paradox“ während der Systole nach links bewegt (Sadushi 2015). Zusätzlich kann mittels Dopplermessung mit kontinuierlichem Fluss in der kardialen Echographie der systolische pulmonalarterielle Druck, welcher aus der trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit berechnet wird, abgeschätzt werden (Mandras, Mehta and Vaidya, 2020; Ruan *et al.*, 2020). Durch die Ergebnisse in der Echokardiographie lässt sich ein niedriger, mittlerer oder hoher Wahrscheinlichkeitsgrad für das Vorhandensein einer PH oder CTEPH bestimmen. Ein niedriges Risiko für eine CTEPH schließt die Krankheit aus, wohingegen ab einem mittleren Risiko eine weitere Diagnose empfohlen ist (Klok *et al.*, 2020).

#### 1.4.3.2. Ventilations- /Perfusions-Szintigraphie

Die Ventilations- /Perfusions- (V/Q) Szintigraphie (Abbildung 2) stellt gegenwärtig den Goldstandard in der Diagnostik der CTEPH dar. Sie ist ab einem in der Echokardiographie errechnetem mittleren Risiko für eine CTEPH indiziert und eignet sich besonders gut für den Ausschluss der CTEPH. Ein unauffälliger V/Q-Befund schließt eine CTEPH mit einer Sensitivität von 96-97 % und einer Spezifität von 90-95 % aus (Galiè *et al.*, 2016). Der wichtigste Befund in der V/Q Szintigraphie zur Diagnose-sicherung einer CTEPH ist die Identifikation von Missverhältnissen zwischen Ventilation und Perfusion der Lunge, das sogenannte „Mismatch“. Diese „Mismatches“ entstehen durch Perfusionsdefekte bei erhaltener Ventilation (Bajc *et al.*, 2009). Zu beobachten ist ein solches Mismatch zwischen Ventilation und Perfusion, zum Beispiel bei einer akuten LAE. Obwohl sich der Embolus im Krankheitsverlauf normalerweise innerhalb von 30 Tagen fast vollständig auflöst, sind bei über 50 % der Patienten noch 6 Monate nach dem Erstereignis persistierende Perfusionsdefekte zu finden (Gopalan, Delcroix and Held, 2017). Weitere Erkrankungen die ein „Mismatch“ auslösen können sind Lungenarteriensarkome, Vaskulitiden, venöse Verschlusskrankheiten, die fibrosierende Mediastinitis und angeborene pulmonale Gefäßanomalien (Gopalan, Delcroix and Held, 2017). Ein positives Ergebnis bei Verdacht auf eine CTEPH ist durch  $\geq 1$  Mismatch-Befund auf segmentaler oder  $\geq 2$  Mismatch-Befunde auf subsegmentaler Ebene definiert, was eine weitere bildgebende Diagnostik, wie die CT pulmonale Angiographie (CTPA)

oder PA, zur Folge haben sollte (Galiè *et al.*, 2016; Wilkens *et al.*, 2018). Eine Erweiterung der planaren V/Q-Szintigraphie mit einer niedrigdosierte CT-Aufnahme, genannt „single photon emission computed tomography“ (SPECT), ergänzt die Szintigraphie um eine morphologische Aufnahme des Thorax und des Mediastinums und verbessert die Sensitivität und Spezifität der Methode (Delcroix *et al.*, 2021). Zum detaillierten Ausschluss und Erkennen von Lungengerüsterkrankungen, Shuntvitien sowie den Komplikationen einer CTEPH wird allerdings eine CTPA herangezogen (Galiè *et al.*, 2016).

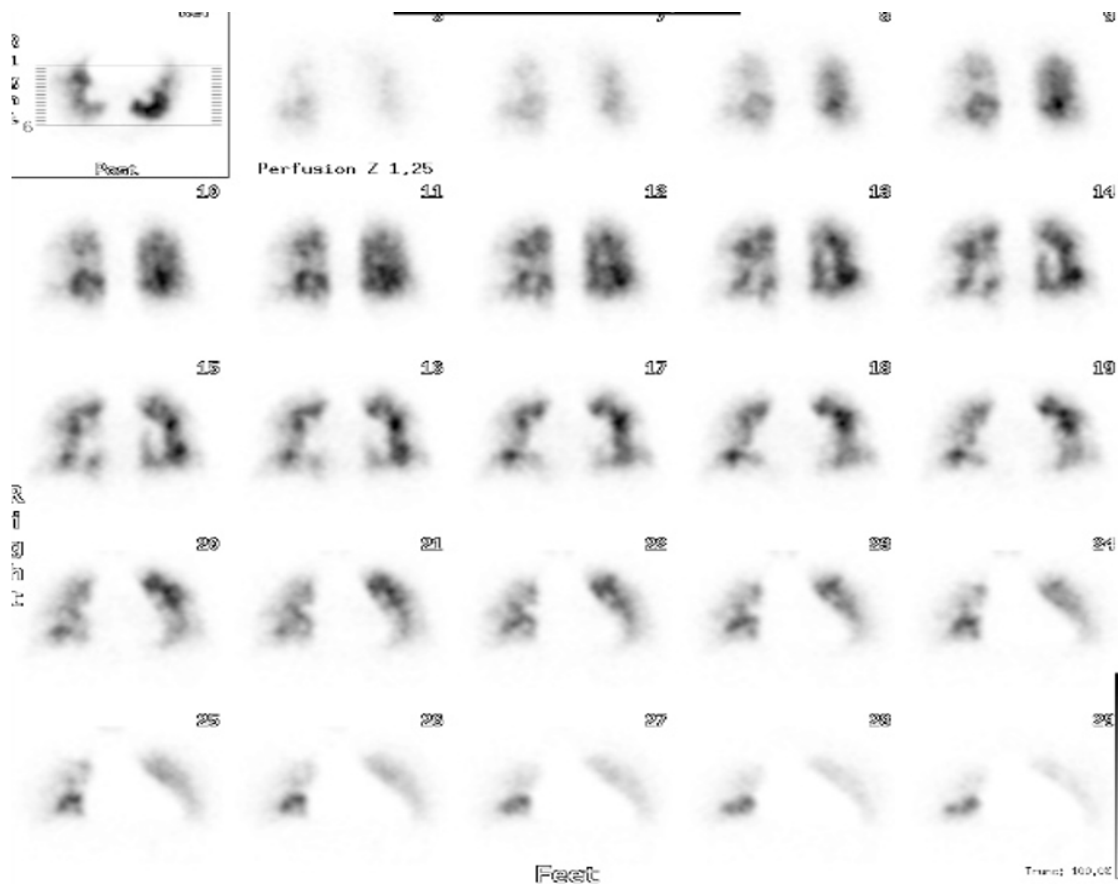


Abbildung 2 V/Q-SPECT eines CTEPH Patienten in coronarer Schnittebene mit segmentalen subsegmentalen und peripheren Perfusionsdefekten

entnommen aus (Schüssler *et al.*, 2023)

#### 1.4.3.3. Computertomographie

Die CTPA hat sich im Laufe der Zeit zu einer aussagekräftigen Methode in der Diagnostik der CTEPH entwickelt (Kröger *et al.*, 2019). Gemäß der aktuellen Leitlinien ist die CTPA die erste Wahl zur Identifikation einer akuten LAE und eignet sich besonders gut, um die Diagnose der CTEPH zu bestätigen (Konstantinides *et al.*, 2014; Galiè *et al.*, 2016). Hierbei erfolgt nach einem positiven Befund in der V/Q-Szintigraphie eine weitere Beurteilung der Pulmonalarterien. Typische CTPA-Befunde, die bei einer CTEPH zu finden sind, sind Stenosen, bandförmige Stenosen, Strickleiterphänomene, stumpfe Gefäßabbrüche, dilatierte Gefäße, Wandunregelmäßigkeiten oder bronchialarterielle Kollateralen (Renapurkar *et al.*, 2017; Ruan *et al.*, 2020; Matusov *et al.*, 2021). Auch wenn frühere Studien belegten, dass die V/Q-Szintigraphie gegenüber der CTPA mit einer Sensitivität von 94,4% zu 51% überlegen war, so verringerte sich der Unterschied signifikant mit der Weiterentwicklung der CT-Technologien und Verbesserung der Befundung (Tunariu *et al.*, 2007). Neuere Studien konnten zeigen, dass sowohl die V/Q-Szintigraphie als auch die CTPA sehr genaue Methoden zum Nachweis einer CTEPH mit ausgezeichneter diagnostischer Genauigkeit sind. So erreichen Untersuchungen an modernen Multidetektor-CT-Geräten (MD-CTs) ähnlich gute Sensitivitäten, Spezifitäten und diagnostische Genauigkeiten wie die V/Q-Szintigraphie (He *et al.*, 2012; Dong *et al.*, 2015). Zwei Vergleichsstudien an 27 und 44 CTEPH Patienten mit der PA als Goldstandard zeigten, dass die MD-CTPA besonders gut geeignet ist thromboembolische Ereignisse in Haupt- und Lappenarterien, mit einer Sensitivität und Spezifität von 97,0–98,3 % und 94,897,1 %, zu erkennen. Segmentale Verschlüsse konnten mit einer Sensitivität und Spezifität von 85,8–94,1 % und 92,0–94,6 % erkannt werden (Reichelt *et al.*, 2009; Sugiura *et al.*, 2013). Aufgrund der hohen diagnostischen Genauigkeit im Bereich der proximalen Gefäße entwickelte sich die MD-CTPA zu einem wichtigen diagnostischen Werkzeug für die Beurteilung der Operabilität von Patienten (Kim, 2006; Wirth *et al.*, 2014). Ein negativer Befund in der MD-CTPA kann eine CTEPH allerdings nicht vollständig ausschließen, da insbesondere distal bzw. subsegmental betroffene Lungenareale, welche Patienten dann als inoperable klassifizieren, nicht gut erkannt werden können (Reichelt *et al.*, 2009; Ruan *et al.*, 2020). Zusätzlich zur Beurteilung der Lungenarterien ermöglicht die MD-CTPA auch eine Analyse des Lungenparenchyms und die Beurteilung der mediastinalen Organe, was weitere wichtige Hinweis auf eine CTEPH und/oder ihren Progress ergeben kann. Pathologische kardiale Veränderungen sind eine Vergrößerung des rechten Ventrikels, die gestörte ventrikuläre Funktion, Septumdeviation sowie eine Dilatation der pulmonalen Hauptstammarterien (Liu *et al.*, 2011). Häufig zu findende pulmonale Befunde sind periphere

Perfusionsdefekte, ausgelöst beispielsweise durch parenchymale Infarkte und Mosaikperfusionen (Wilkens *et al.*, 2018). Mosaikperfusionen sind scharf abgegrenzte hypodense keilartige oder geographische Areale, die durch Minderperfusionen in Lungenbereichen distal von verschlossenen Gefäßen oder einer „small vessel disease“ in nicht verschlossenen Gefäßen verursacht werden (Wirth *et al.*, 2014). Allerdings kommen Mosaikperfusionen nicht nur bei CTEPH vor, sondern zeigen sich ebenso in bis zu 12% der Patienten mit einer PAH (Wilkens *et al.*, 2018).

Mit der Einführung der Dual Energy CT (DECT) (Abbildung 3 und Abbildung 4), die zwei Datensätze mit unterschiedlichen Röhrenspannungen erfasst, eröffnete sich ein neues diagnostisches Verfahren in der Diagnostik der CTEPH. Durch eine quantitative Bestimmung der Jodverteilung können sogenannte Jodkarten erstellt werden, welche das pulmonale Blutvolumen (PBV) repräsentieren, und einen Einblick in die pulmonale Hämodynamik erlauben (Gopalan, Delcroix and Held, 2017). Eine Studie von Takagi *et al.* legt nahe, dass das Ausmaß der in der DECT bestimmten PBV positiv mit den in der Rechtsherzkatheteruntersuchung bestimmten PVR und mPAP korreliert (Takagi *et al.*, 2016). Darüber hinaus besteht eine starke Korrelation zwischen Perfusionsdefekten in der PBV und dem Auftreten einer Mosaikperfusion (Gopalan, Delcroix and Held, 2017). Im Hinblick auf die CTEPH ist die DECT eine hervorragende Ergänzung zur alleinigen CTPA und eignet sich besonders gut für die indirekte Beurteilung von distalen und segmentalen Gefäßverschlüssen und bei der Unterscheidung von akuten und chronischen thromboembolischen Verschlüssen (Dong *et al.*, 2015; Hwang *et al.*, 2017). Zuletzt demonstrierten Schüßler *et al.* eine hohe Übereinstimmung zwischen der DECT mit Erstellung von Jodkarten und der V/Q-SPECT (Schüßler *et al.*, 2021).

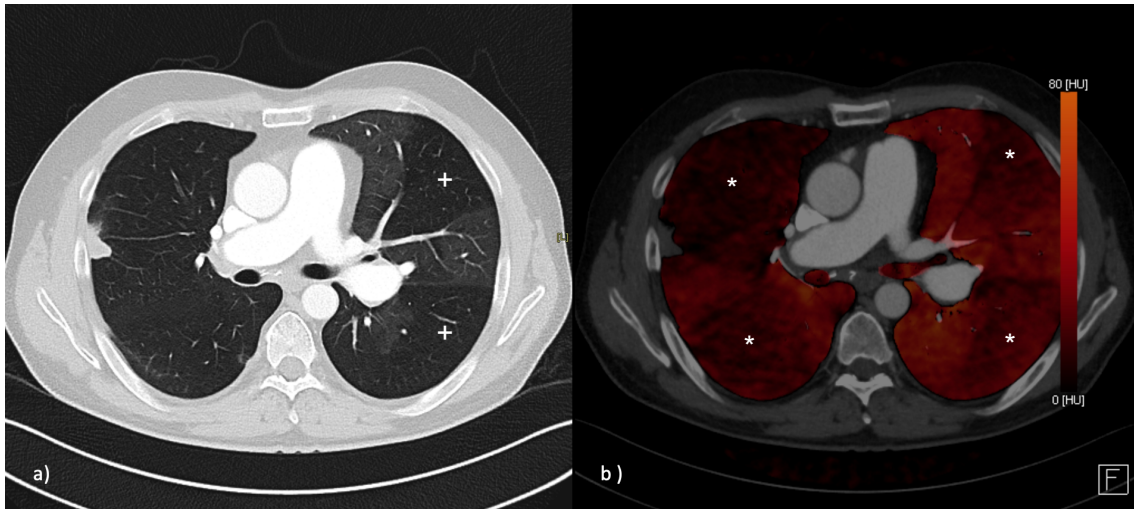


Abbildung 3 DECT eines CTEPH Patienten in axialer Schnittebene

Axiale Schnittebene mit typischer Mosaikperfusion im Lungenfenster (weißes +) (a) und Perfusionsdefekten (weißer Stern) in der Jodkarte (b). DECT: Dual-Energy-Computertomographie, CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

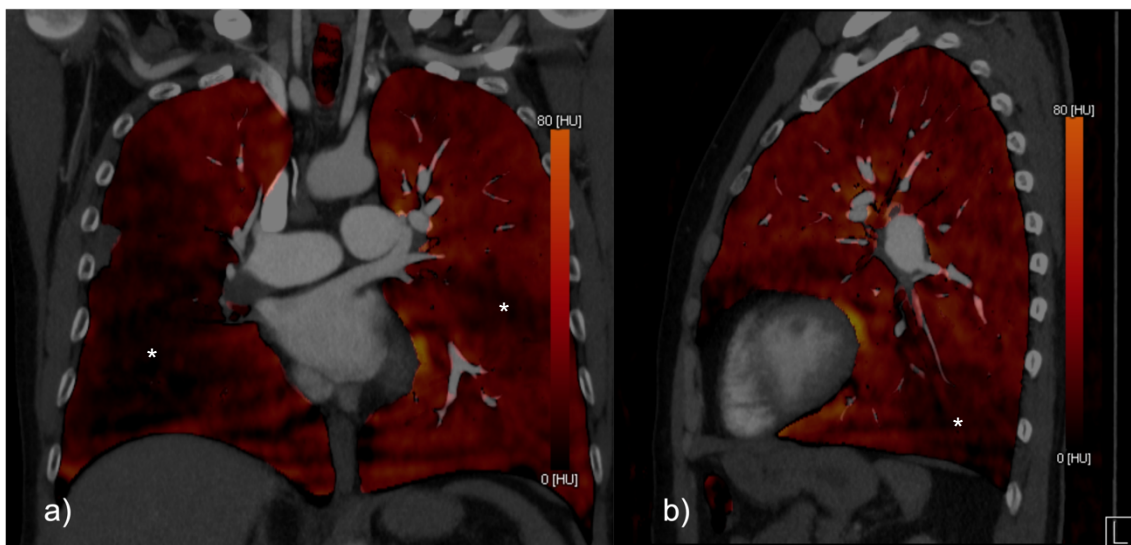


Abbildung 4: Jodkarten CTEPH in sagittaler und coronarer Schnittebene

DECT-Bilder / Jodkarten in coronarer (a) und sagittaler (b) Orientierung einer CTEPH mit klassischen Perfusionsdefekten (weißer Stern). DECT: Dual-Energy-Computertomographie, CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

#### 1.4.3.4. Pulmonale digitale Subtraktionsangiographie

Die pulmonale digitale Subtraktionsangiographie oder kurz pulmonale Angiographie (PA) ist weiterhin der Goldstandard zur Diagnosesicherung der CTEPH sowie der Therapieplanung. Die PA, als dynamisches Verfahren, ermöglicht einerseits eine detaillierte Darstellung des pulmonalen Gefäßsystems und von Kollateralkreisläufen (Abbildung 5), andererseits kann sie aufgrund des gleichen Zugangs sehr leicht mit einer Rechtsherzkatheteruntersuchung ergänzt werden. Dies ermöglicht die Bestimmung von hämodynamischen Parametern, wie dem Mitteldruck im rechten Vorhof, mPAP, Herzindex, PVR und systemischem Gefäßwiderstand (Pitton *et al.*, 2002). Anhand der Bildbefunde kann die Therapie der CTEPH geplant werden. Es kann entweder eine pulmonale Endarteriektomie (PEA), eine pulmonale Ballonangioplastie (BPA) geplant werden oder gar kombinierte Therapieansätze mit und ohne medikamentöse Therapie geplant werden (Pitton *et al.*, 2002; Galiè *et al.*, 2016).



Abbildung 5: PA der rechten Lunge eines CTEPH Patienten

Es zeigt sich das typische Bild eines entlaubten Baumes mit dem typischen Perfusionsdefekten (siehe weiße Sterne)

#### 1.4.4. Therapie der chronisch thromboembolischen Hypertonie

Alle Patienten mit einer PH, die Gruppe der Patienten mit CTEPH eingeschlossen, sollten in einem Fachzentrum mit multidisziplinären Teams untersucht und therapiert werden. Die Therapie der CTEPH besteht aus 3 Säulen: der medikamentösen Therapie, der pulmonalen Endarteriektomie (PEA) und der pulmonalen Ballonangioplastie (BPA) (Galiè *et al.*, 2016). Als Basistherapie sollten alle CTEPH Patienten lebenslang eine Antikoagulation erhalten. Bei an einem Antiphospholipidsyndrom erkrankten Patienten ist eine Therapie mit einem nicht Vitamin-K abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) kontraindiziert und es sollte auf Vitamin-K Antagonisten zurückgegriffen werden. Im Falle

eines akuten Rechtsherzversages ist eine Diuretikatherapie und bei Hypoxie eine Sauerstofftherapie empfohlen (Delcroix *et al.*, 2021).

### **Medikamentöse Therapie:**

Präsentiert sich ein an einer CTEPH erkrankter Patient in einem inoperablen Status, persistierenden Beschwerden nach PEA oder wiederkehrenden Beschwerden, so stellt die medikamentöse Therapie eine alternative Therapiemöglichkeit dar. Als inoperable gelten etwa 30 – 40 % der Patienten, welche entweder nicht erreichbare distale Obstruktionen und/ oder Komorbiditäten aufweisen, weshalb sie nicht mit einer PEA behandelt werden können (Phan *et al.*, 2018; Stumpf *et al.*, 2021).

Aktuell sind für die medikamentöse Therapie zwei Medikamente zugelassen, der Guanylatzyklase-Modulator Riociguat und das subkutane Prostazyklin-Analogen Treprostinil. Beide Medikamente verbessern sowohl das Ergebnis des 6-Minuten-Gehtests als auch den PVR (Ghofrani *et al.*, 2013; Sadushi-Kolici *et al.*, 2019). Eine Phase-2 Studie über den Endothelin Rezeptor-Antagonisten Macitentan wurde im Jahr 2019 veröffentlicht und zeigte ebenfalls seine signifikante Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests und der PVR (van Thor *et al.*, 2019). Eine Zulassung des Medikamentes steht bislang noch aus.

Nach erfolgreicher PEA oder BPA zeigen ein Großteil der an einer CTEPH erkrankten Patienten eine deutliche Verbesserung des klinischen Befundes und kardiopulmonalen Hämodynamik, weshalb in solchen Fällen eine Reduktion der medikamentösen Therapie in Betracht gezogen werden sollte (Ogawa *et al.*, 2017; Brenot *et al.*, 2019).

### **Pulmonale Endarteriektomie:**

Die PEA stellt den Goldstandard und die einzige kurative Methode in der Therapie der CTEPH dar. Alle Patienten sollten daher stets durch ein multidisziplinäres CTEPH-Team beurteilt, auf ihre potenzielle Operabilität überprüft und immer an speziellen PEA-Zentren operiert werden (Galiè *et al.*, 2016; Phan *et al.*, 2018). Für die Feststellung eines operablen Patienten gibt es allerdings weder einen Konsens noch ein standardisiertes Protokoll, was die Auswahl der Patienten durch das Expertengremium erschwert (Mullin and Klinger, 2018). Kriterien, die bei der Auswahl geeigneter Patienten berücksichtigt werden, sind Komorbiditäten, der Schweregrad der Symptome, die Zugänglichkeit des thromboembolischen Materials und ein PVR der proportional zum Grad der Obstruktion ist (Mullin and Klinger, 2018; Ghofrani *et al.*, 2021). Insbesondere die Messung des präoperativen PVR erwies sich als wichtiger Bestandteil des Risikomanagements, da ein präoperativer PVR  $>1000-1200 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  mit einer erhöhten postoperativen Mortalität

korreliert. Allerdings profitieren genau diese Patienten am meisten von der Intervention, weshalb PVR-Werte in diesem Bereich zu keinem automatischen Therapieausschluss führen (Banks *et al.*, 2014). Als einzige absolute Kontraindikation wird eine schwere parenchymale Lungenerkrankung angesehen (Kunihara *et al.*, 2011; Banks *et al.*, 2014). Schlussendlich ist die Entscheidung zur Operation rein subjektiv und hängt von der Erfahrung der Operateure ab, weshalb nach initialer Ablehnung eines Patienten grundsätzlich empfohlen wird, sich eine Zweitmeinung an einem anderen CTEPH-Zentrum einzuholen (Mullin and Klinger, 2018).

Das Ziel der PEA ist eine verringerte rechtsventrikuläre Nachlast, eine verbesserte rechtskardiale Funktion, eine Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik und des V/Q-Matchings. Nach erfolgter Sternotomie und unter extrakorporaler Zirkulation erfolgt die PEA in tiefer Hypothermie. Bei totalem Kreislaufstillstand werden die Lungenarterien zeitlich voneinander getrennt eröffnet und alle krankhaften Verengungen an allen betroffenen Gefäßen bis weit in die Peripherie in der Ebene der Media ausgeschält (siehe Abbildung 6). Eine reine intravasale Entfernung der Obstruktion erzielte hingegen keine heilende Wirkung (Delcroix *et al.*, 2021; Stumpf *et al.*, 2021).

Die PEA erwies sich schon früh als vielversprechende Behandlungsmethode der CTEPH und zeigte die besten postoperativen Ergebnisse mit einer signifikanten Verbesserung der Hämodynamik, Lebensqualität und Lebenserwartung (Archibald *et al.*, 1999; Cannon *et al.*, 2016; Hsieh *et al.*, 2018). Nach erfolgter PEA zeigte sich ebenfalls ein Rückgang des rechtsventrikulären Remodellings, was zu einer Verringerung der rechtsventrikulären Wanddicke und einer Erhöhung der rechts- und linksventrikulären Auswurf-fractionen und der Endvolumina führte (D'Armini *et al.*, 2007). Trotz der vielen Vorteile eines operativen Eingriffs, ist die PEA eine riskante Intervention, mit einer intraoperativen Mortalität zwischen 2,2 - 4,7 % (Mayer *et al.*, 2011; Madani *et al.*, 2012).

Auch wenn es initial fast immer zur einer sofortigen Besserung der Hämodynamik kommt, erleben bis zu 35 % der Patienten postoperativ wiederkehrende oder persistierende Beschwerden, welche dann eine erneute PEA, BPA oder medikamentöse Therapie zur Folge haben (Madani, Ogo and Simonneau, 2017; Hsieh *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2019).



Abbildung 6: Typische resezierte thromboembolische Verschlüsse beidseits nach einer PEA

### **Pulmonale Ballonangioplastie:**

Nach Ausschöpfen der vorherigen Therapiemöglichkeiten stellt die BPA ein interventionelles Verfahren für Patienten mit inoperabler CTEPH dar (Stumpf *et al.*, 2021). Das Ziel der BPA ist die gezielte Aufweitung stenosierter und okkludierter Gefäße, eine Verbesserung der Perfusion der behandelten Lungenabschnitte und die Senkung des pulmonalarteriellen Drucks. Entwickelt wurde die Ballonangioplastie 1980 zur Behandlung einer peripheren Pulmonalarterienstenose und kam erstmals 2001 in der Therapie der CTEPH zum Einsatz (Martin, Diamond and Casarella, 1980; Feinstein *et al.*, 2001). Auch wenn die BPA vielversprechende Ergebnisse lieferte, traten erhebliche Komplikationen wie das Reperfusionsoedem oder Gefäßverletzungen auf, was dazu führte, dass sich die Methode vorerst nicht etablieren konnte (Feinstein *et al.*, 2001). Dies gelang erst als im Jahr 2012 japanische Forschungsteams drei Publikationen, mit einer verfeinerten BPA-Methode vorstellten. Um Gefäßwandrupturen zu vermeiden, verwendeten die japanischen Teams einerseits Ballonkatheter, welche in der Lage sind, dünnere pulmonalarterielle Äste zu erreichen, andererseits intravaskuläre Ultraschall-

messungen, was eine genauere Größenbestimmung der Gefäße ermöglichte. Um das Ausmaß des Reperfusionsoedems zu verringern, wurde zudem die Anzahl der dilatierten Gefäße pro Sitzung verringert und auf mehrere Sitzungen verteilt. Diese Maßnahmen führten zu einer verringerten Komplikationsrate und Mortalität (Kataoka *et al.*, 2012; Mizoguchi *et al.*, 2012; Sugimura *et al.*, 2012). Durch die Verwendung des prädiktiven Scoring-Index PEPSI gelang eine Reduktion der Inzidenz des Reperfusionsoedems auf etwa 2% (Inami *et al.*, 2013). Mittlerweile erreicht die verfeinerte BPA eine gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit für inoperable CTEPH Patienten wie die PEA für operable CTEPH Patienten (Taniguchi *et al.*, 2014). Dies führte dazu, dass auf dem WSPH 2018, die BPA als Therapieoption erstmals empfohlen wurde (Taniguchi *et al.*, 2021). Neuere Leitlinien der „Japanese Circulation Society Joint Working Group“ und der „European Society of Cardiology“ empfehlen ebenfalls die Behandlung einer symptomatischen PH nach PEA mittels BPA (Ito *et al.*, 2021). Darüber hinaus erfolgte 2022 in der aktuellsten Leitlinie der „European Society for Cardiology“ eine IB Empfehlung der BPA für alle nicht operablen CTEPH Patienten (Humbert *et al.*, 2022)

#### 1.4.5. Prognose

Die CTEPH ist eine schwere, erst zu nehmende und lebensbedrohliche Erkrankung, welche früher mit einer sehr schlechten Prognose einherging. Durch spezifische Therapeutika und Interventionen konnte in den letzten 10 Jahren deutliche Fortschritte erzielt werden. Heutzutage betragen die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach BPA 92-95 % bzw. 88-90 %. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate nach PEA beträgt 87 % bzw. 79 % (Delcroix *et al.*, 2023). Ohne jegliche weitere Behandlung sind in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere nur sehr geringe Überlebensraten zu verzeichnen. Als prognostisch wichtiger Faktor für die Überlebensrate zeichnete sich der mPAP zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Je höher der mPAP, desto schlechter ist die Überlebenswahrscheinlichkeit. So beträgt die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten mit einem mPAP von 40 mmHg etwa 30%, wohingegen die Überlebensrate bei einem mPAP von 50 mmHg auf etwa 10% gesunken ist (Riedel *et al.*, 1982). Als Grenzwert für eine schlechte Prognose legte eine Studie von Lewczuk einen mPAP von 30 mmHg fest (Lewczuk *et al.*, 2001).

## 1.5. Technik der Computertomographie

### 1.5.1. Physikalische Grundlagen

Im folgenden Kapitel wird näher auf bildgebende Verfahren, welche auf der Basis von Röntgenstrahlung basieren, eingegangen. Zum besseren Verständnis sollten daher vorab einige der physikalischen Grundlage von Röntgenstrahlung und Computertomographie erläutert werden.

Röntgenstrahlung, welche erstmals 1895 von Wilhelm Conrad Röntgen bei einem Experiment mit beschleunigten Elektronen entdeckt wurde, ist eine Art von elektromagnetischer Strahlung oder elektromagnetischer Welle, welcher Teilcheneigenschaften zugesprochen werden. Diese Teilchen, Photonen genannt, besitzen im Gegensatz zur Teilchenstrahlung weder Ruhemasse noch Ladung, sondern bestehen ausschließlich aus Energie und Strahlung. Die Teilchenstrahlung breitet sich im Vakuum stets mit Lichtgeschwindigkeit im Raum aus und wird durch Elektronenvolt (eV) definiert. Zusätzlich werden elektromagnetische Wellen in ionisierende und nicht ionisierende Strahlung unterteilt, wobei die Röntgenstrahlung zur ionisierenden Strahlung gezählt wird. Schnell wurde W.C. Röntgen klar, dass Röntgenstrahlen nicht alle Materialien durchdringen können und es, durch den sogenannten Schwächungskoeffizienten, zu einer Abschwächung der Strahlung kommt. Dabei hängt die Abschwächung der Strahlung von der Dichte und der atomaren Zusammensetzung des Stoffes, sowie der Strahlungsenergie ab. Die atomare Zusammensetzung eines Stoffes wird Ordnungszahl  $Z$  genannt, welche durch die Anzahl der Protonen definiert ist. Je größer die Ordnungszahl und Dichte der durchstrahlten Materie ist, desto stärker ist die Schwächung der Strahlung. So hat Blei ( $Z=82$ ) im Gegensatz zu Aluminium  $Z=13$  eine 1580 mal bessere Abschirmung von Röntgenstrahlung und eignet sich daher hervorragend zur Abschirmung von Röntgenstrahlung. Zusätzlich eignen sich aufgrund der starken Abhängigkeit von Absorption und Ordnungszahl Stoffe wie Jod  $Z=53$  oder Barium  $Z=53$  hervorragend zur Verwendung von Röntgenkontrastmittel (Buzug, 2004). Zuletzt hängt die Schwächung und Eindringtiefe von Röntgenstrahlen von der Strahlungsenergie ab, welche durch eine Röntgenröhre erzeugt wird. Eine Röntgenröhre besteht aus einem hochevakuierten Glaszylinder, in dem sich eine Glühkathode und eine Anode befinden. Durch Zufuhr von Wärmeenergie können sich Hüllelektronen aus den Atomen der Kathode lösen. Diese werden in einem sogenannten Wehnelt-Zylinder durch das Anlegen einer Hochspannung von der negativ geladenen Kathode zur positiv geladenen Anode gezogen und beschleunigt und mittels eines elektrostatischen Feldes, auf einen Punkt in der Anode fokussiert. Nach dem Aufprall der Elektronen auf der Anode werden die Elektronen abrupt abgebremst und geben 1% der

Energie in Form von der gewünschten Röntgenbremsstrahlung ab. Steuerbar ist diese Röntgenstrahlung durch die Röhrenspannung, welche in Kilovolt (kV) angegeben wird, der Stromstärke (mAs) und dem Anodenmaterial. Höhere Röhrenspannungen führen dabei zu einer Zunahme, niedrigere Röhrenspannungen wiederum zu einer Abnahme energiereicher Strahlung. Da nur ein kleiner Teil der Energie in Röntgenstrahlung umgewandelt wird und der Großteil der Energie in Form von Wärme verloren geht, ist die Anode einer hohen thermischen Belastung ausgesetzt. Dies muss durch einen sich schnell drehenden und abgeschrägten Anodenteller kompensiert werden (Beitzel *et al.*, 2017).

Treffen Röntgenstrahlen nun auf einen Körper, durchstrahlen sie diesen und können auf einem Röntgenfilm aufgefangen werden. Da Röntgenstrahlen von den Geweben verschieden stark absorbiert und abgeschwächt werden, entsteht dadurch ein Negativbild. Dabei werden Regionen mit geringer Absorption Aufhellung und Regionen von stärkerer Absorption Verschattung genannt. Auf dem Bild erscheinen Aufhellungen als dunkel und Areale die verschattet sind als hell. Da Röntgenstrahlung eine ionisierende Strahlung ist, kann diese auf allen Ebenen des menschlichen Körpers Auswirkungen haben. Treffen Röntgenstrahlen zum Beispiel auf Wasser oder Sauerstoff können Radikale entstehen, welche über weitere biochemische Prozesse Proteine oder DNA schädigen können. Des Weiteren kann die direkte Strahleneinwirkung auf der DNA zu Basenschäden, Einzel- oder Doppelstrangbrüchen führen. Obwohl Zellen Reparaturprozesse besitzen, um die Zellintegrität aufrechtzuerhalten, ist dies nicht immer möglich und es kommt zum Zelluntergang. Ebenso können fehlerhafte DNA-Reparatur und direkte oder indirekte Strahleneinwirkung zu Mutationen führen. Diese können stumm bleiben, den Stoffwechsel verändern, Entarten oder zum Tod führen. Allerdings bedingt eine Strahlenbelastung nicht immer einen Strahlenschaden. Strahlenschäden werden in stochastischen und deterministischen Strahlenschaden eingeteilt. Der stochastische Schaden tritt dabei nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf und hat keinen festen Schwellenwert. Ob solch ein Schaden auftritt, ist maßgeblich von der effektiven Dosis abhängig. Wohingegen deterministische Schäden eine Schwellendosis besitzen, bei der immer mit einem Organschaden zu rechnen ist. Zum besseren Verständnis, ob und wann Strahlung schädlich ist, ist es daher wichtig die Begriffe Energiedosis, Äquivalenzdosis und effektive Dosis zu erläutern. Die Energiedosis, welche durch die Einheit Gray (Gy) definiert ist, kann durch den Quotienten der absorbierten Energie Joule (J) und der Masse dieses Volumens (Kg) berechnet werden, und stellt eine zentrale Größe der Dosimetrie dar. Da sich allerdings verschiedene Strahlungsarten mit gleichbleibender Energiedosis in ihrer biologischen Wirkung unterscheiden, wird die Äquivalenzdosis benötigt, welche mittels eines Strahlungswichtungsfaktors die

biologische Wirksamkeit verschiedener Strahlungsarten berücksichtigt. Die Äquivalenzdosis besitzt zwar noch die gleiche SI-Einheit J/kg wie die Energiedosis, allerdings wird sie, um auf die biologische Wirksamkeit aufmerksam zu machen mit der Einheit Sievert (Sv) versehen. Die Äquivalenzdosis der einzelnen Organe wird Organdosis genannt. Um die gesamte Strahlenexposition einer Untersuchung zu berechnen, muss schlussendlich die Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Organe berücksichtigt werden, wofür die Summe der Organdosen mittels Gewebewichtungsfaktoren gewichtet wird. Zum Schutze der Patienten und des ärztlichen Personals sollte daher die Indikationen strahlenbelastender Untersuchungen stets streng gestellt werden (Beitzel *et al.*, 2017).

### 1.5.2. Generationsvergleich

Mit der konventionellen Einführung von Computern und Verbesserung der Rechenleistung eröffneten sich in den 1960er Jahren Möglichkeiten zur erweiterten Röntgendiagnostik, woraufhin Sir Godfrey Newbold Hounsfield 1968 das Prinzip der CT entwickelte (Wesolowski and Lev, 2005). Klinisch kam das 6-schichtige CT erstmals 1971 in Form eines Schädel CTs zum Einsatz. (Hounsfield, 1973). Zu Beginn waren die ersten CT-Untersuchung nicht nur sehr zeitaufwendig und brauchten pro Schicht mehr als 5 Minuten, sondern der Patient musste auch zur Vorbeugung von Bewegungsartefakten immobilisiert werden. Nichtsdestotrotz revolutionierte das CT die Radiologie und entwickelte sich stets weiter (Wesolowski and Lev, 2005). Aufgrund des immensen technologischen Fortschrittes der Geräte spricht man beim CT von einem Generationenwechsel. In Geräten der ersten Generation wurde eine Röntgenröhre einem Detektor zugeordnet. Diese Röntgenröhren wurden in zwei Einzelbewegung, der Translation und Rotation, bewegt. Sobald die Datenerhebung der Schicht vollständig war, wurde der Tisch für die nächste Untersuchung vorgeschoben (Hounsfield, 1973). Die Geräte der zweiten Generation untersuchten den Patienten mit dem gleichen Prinzip, nur dass erstmals ein Röntgenfächerstrahl zum Einsatz kam (Wesolowski and Lev, 2005).

Mit Einführung der Röntgenröhre als alleinigem Rotationselement gelang in den 1980er Jahren der nächste revolutionäre Schritt und die Ablösung der bisherigen Generationen. Durch die rasante Entwicklung der CT-Geräte gelang es, immer schneller Einzelschichten aufzunehmen. Obwohl sich das CT als Eckpfeiler der Datenerhebung entwickelte, wies es erhebliche Mängel auf. So konnte zwar die Dauer der Einzelaufnahmen verkürzt werden, allerdings zeigte es eine hohe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte. Aufgrund der diskontinuierlichen Gesamtaufnahmen gestaltete sich die

Darstellung von hoch dynamischen Gefäßphasen oder kontrastmittelgesteuerten Parenchyndarstellungen als Herausforderung. Als revolutionärer Schritt erwies sich in den 90er Jahren die Entwicklung der Spiral CT, in der sich eine dauerrotierende Röhre in einer kontinuierlichen Vorwärtsbewegung über den Patiententisch schiebt und dadurch eine spiralförmige Bahn um den Patienten zieht. Dies ermöglichte erstmals eine kontinuierliche Aufnahme der Messdaten, den sogenannten Volumendatensatz. Mittels der kontinuierlichen Aufnahme waren nun unter anderem 3D-Rekonstruktionen, Kontrastmittelboli mit Mehrphasenuntersuchungen und CT-Angiographien möglich. Ein weiterer revolutionärer Schritt war die Einführung des MD-CT, die auf dem gleichen Funktionsprinzip der Spiral-CT beruht. In der MD-CT können 2-256 (oder teilweise sogar mehr) Detektorzeilen parallel nebeneinander angeordnet sein, dabei bestimmt die Breite der Detektoren die minimale Schichtdicke. So sind einerseits dünnere Schichtdicken möglich, andererseits kann durch Zusammenschalten von einzelnen Detektorreihen ein geringeres Rauschen von dickeren Schichten erreicht werden (Wesolowski and Lev, 2005; Beitzel *et al.*, 2017).

Aufgrund des rasanten Fortschrittes der CT-Technologie ist diese aus dem heutigen klinischen Alltag, sei es in der Untersuchung von polytraumatisierten Patienten, 3D-Rekonstruktionen oder CT-Angiographien der Aorta, nicht mehr wegzudenken. Ein weiterer Meilenstein der CT-Entwicklung ist die Dual-Energy-CT (DECT), auf dessen Besonderheiten im folgenden Kapitel eingegangen wird.

### 1.5.3. Dual-Energy-CT

Zu den neuen Meilensteinen der CT-Technologie zählt die DECT, welche auf dem Prinzip der Integration zweier Röntgenstrahler mit verschiedenem Energieniveau beruht. Diese Technologie ist jedoch keinesfalls eine neue Innovation, sondern geht zu den Anfängen des CTs zurück. Erstmals beschrieben wurde das DECT bereits 1973, wobei die Umsetzung zu Beginn an technischen Limitationen scheiterte. So dauerte es bis in das Jahr 2006 bis zur Einführung der ersten klinisch einsetzbaren DECT-Scannern (Goo and Goo, 2017).

Bei der Untersuchung des Gewebes mittels zweier Energieniveaus macht man sich zwei physikalische Effekte zunutze – den Photoeffekt und den Compton-Effekt. Der Photoeffekt dominiert bei niedrigeren Röhrenspannungen bis ca. 100 kV, was bedeutet, dass der Photoeffekt in diesen Energiespektren am stärksten für die Schwächung der Röntgenstrahlung verantwortlich ist. Zusätzlich ist der Photoeffekt in hohem Maße von der Ordnungszahl abhängig und nimmt stark mit steigender Ordnungszahl zu. So wird

Jod  $Z=53$ , welches oft als Röntgenkontrastmittel verwendet wird, stärker abgeschwächt als Calcium  $Z=20$ . Calcium, was der Hauptbestandteil von Knochen ist, wird wiederum stärker absorbiert als wasserbasierte organische Bestandteile,  $Z=2,5$  (Otrakji *et al.*, 2016). Die Schwächung durch den Photoeffekt führt zu einem hohen Bildkontrast, mit dem Nachteil, dass das Bild sehr leicht verrauscht. Mit zunehmender Röhrenstrahlung nimmt der Photoeffekt ab und der Compton-Effekt gewinnt an Bedeutung. Dies ermöglicht eine verbesserte Darstellung von Gewebedichten und wirkt dem Verrauschen entgegen, geht jedoch aufgrund der entstandenen Streustrahlung mit einem verringerten Bildkontrast einher (Beitzel *et al.*, 2017). Werden Photonen von nieder- und hoch-energetischen Energien unabhängig voneinander gemessen, ermöglicht dies nicht nur eine Verbesserung der Bildqualität, sondern erlaubt auch eine genaue Charakterisierung des zu untersuchenden Objekts mit Rückschlüssen auf das Gewebe, wie es durch herkömmliche CT-Untersuchungen nicht möglich war. So können einerseits wasserhaltige Gewebe von Knochen, Knochen von kontrastiertem Gewebe und kontrastiertes Gewebe von nicht kontrastiertem Gewebe unterschieden werden, andererseits können Aufhärtungsartefakte reduziert werden (Otrakji *et al.*, 2016; Große Hokamp, Lennartz and Maintz, 2018).

Die gängigen DECT-Techniken sind das Dual-Source-DECT, Dual-Layer-DECT und kVp-Switching-DECT. Das Dual-Source-CT besteht aus zwei Röntgenröhren, welche im  $90^\circ$ -Winkel zueinander angeordnet sind und mittels korrespondierender Detektoren gemessen werden. Dadurch findet eine zeitgleiche Messung statt, wobei die Röntgenröhren unabhängig voneinander eingestellt werden können. Das Dual Layer-DECT (IQon spectral CT: Philips Healthcare Eindhoven, Netherlands) besteht nur aus einer einzelnen Röntgenröhre, dafür jedoch aus zwei hintereinander geschalteten Detektoren mit unterschiedlicher Dichte, welche ihre maximale Sensitivität für unterschiedliche Photonenenergien besitzen. Im Gegensatz zu den oben genannten DECTs verwendet das rapid kVp-Switching-DECT (Discovery 750 HD, GE Healthcare; Waukesha, Wisconsin, USA) nur eine Röntgenröhre und einen Detektor. Die Röhrenspannung wechselt während der Untersuchung zwischen niedriger und höherer Energie. Im Gegensatz zu der Dual-Source-DECT und Dual-Layer-DECT, welche eine ähnliche Strahlenbelastung zu modernen MD-CTs haben, geht die rapid kVp -Switching-DECT mit einer höheren Strahlenbelastung einher (Hwang *et al.*, 2017).

#### 1.5.4. Jodmapping

Als Ergänzung zur klassischen Schnittbilddiagnostik erlaubt die Messung zweier Datensätze bei unterschiedlicher Röhrenspannung Rückschlüsse auf die Verteilung und die Konzentration von jodhaltigem Kontrastmittel. Mittels einer speziellen CT-Nachbearbeitungssoftware ist eine qualitative und quantitative Bestimmung der Jodverteilung möglich, wodurch Jodkarten entstehen. Wie bereits in den obigen Kapiteln beschrieben, kann durch Jodkarten die Organperfusion beschrieben werden und farblich hervorgehoben werden (Gopalan, Delcroix and Held, 2017).

#### 1.5.5. Bildrekonstruktion

Verfahren, die in der Bildrekonstruktion zum Einsatz kommen sind die gefilterte Rückprojektion und die iterative Rekonstruktion. Bei der gefilterten Rückprojektion entsteht das Schnittbild durch Überlagerung der von den Detektoren gemessenen Strahlungsabschwächung und logarithmierten Daten. Bei der iterativen Rekonstruktion entsteht ein CT-Bild mit reduzierter Dosis, welches durch die gefilterte Rückprojektion ausgewertet wird. Dies führt allerdings zu einem schlechten Signal-zu-Rausch-Verhältnis, das durch verschiedene Algorithmen herausgerechnet wird. Die daraus entstehenden zweidimensionalen Bildelemente nennt man Pixel, wobei ein Volumenelement Voxel genannt wird. Das Ausmaß der Schwächung der Röntgenstrahlung in dem Gebiet eines Voxels hängt von der Dichte des Gewebes und der Strahlungsenergie ab. Um die Abschwächung der Gewebearten besser vergleichen zu können wird daher in der CT die Hounsfield-Einheit (HE) verwendet, die ein Maß für die Dichte eines Gewebes ist. Hierfür verwendet man die zwei Bezugsgrößen Wasser (0 HE) und Luft (-1000HE), anhand derer sich relative Schwächungskoeffizienten für Dichte und Gewebe berechnen lassen. Daraus entsteht die sogenannte Hounsfieldskala (Beitzel *et al.*, 2017).

## 1.4 Digitale Subtraktionsangiographie - DSA

Die invasive pulmonale Angiographie (PA) ist eine etablierte Methode und der Goldstandard für die Darstellung der Pulmonalarterien. Obwohl die ersten Beschreibungen bis in die 1930er Jahre zurückgehen, dauerte es bis in die 1960er Jahre bis die PA immer mehr Bedeutung in der Diagnostik von embolischen Verschlüssen und schließlich auch in der Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie erlang (Hietala and Osterman, 1988; Auger *et al.*, 1992).

Für die Bildakquisition wird eine Röntgenröhre und der dazugehörige Detektor über einen halbkreisförmigen C-Bogen miteinander verbunden. Der C-Bogen ist durch ein bewegliches Element an ein Bodenstativ gekoppelt, wodurch die Röntgenröhre und der Detektor bis 360° frei um die Körperachse rotieren können (Beitzel *et al.*, 2017). Das Prinzip der DSA beruht darauf, dass sich nicht verändernde Bildstrukturen voneinander subtrahiert werden und nur das eingebrachte Kontrastmittel sichtbar bleibt. Bei der PA wird zunächst ein Pulmonalkatheter in Pigtailkonfiguration über einen kubitalen oder femoralen Zugang in der Pulmonalarterie platziert. Dort erfolgt die Injektion eines nicht ionisierenden jodhaltigen Kontrastmittels, nachdem durch mehrere Röntgenbilder eine „leere“ Maske des Thorax erzeugt wurde. Zur Reduktion von Artefakten, welche durch Herz-Gefäß-Pulsationen entstehen, kann einerseits in der arteriellen Phase eine Bildfrequenz von mindestens 5 Bildern/s, andererseits eine EKG-getriggerte Aufnahmeserie beitragen. Zur besseren Beurteilung der Lunge erfolgen alle Aufnahmeserien in tiefer Inspiration und in zwei Ebenen (Schild, 2003).

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Ethikkommission

Vor Beginn wurde die Studie zur Begutachtung der hiesigen Ethikkommission vorgelegt. Der Antrag wurde am 12.10.2021 unter dem Aktenzeichen AZ 207/21 genehmigt.

### 2.2. Methode

#### 2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patienten mit Verdacht auf eine CTEPH, die eine V/Q-SPECT, eine standardisierte DECT-Untersuchung und eine PA innerhalb von 2 Wochen erhielten, in die Studie eingeschlossen. Zusätzlich wurden alle Patienten ausgeschlossen, die im Vorfeld bereits eine Intervention zur Therapie ihrer CTEPH hatten (PEA oder BPA). Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Patienten, welche aufgrund des eingeschränkten „field-of-view“ (FOV) der zweiten Röntgenröhre nicht vollständig in der DECT erfasst werden konnten.

#### 2.2.2. Studiendesign

Nach Ermittlung der für die Studie geeigneten Patienten erfolgte eine retrospektive Datenerhebung mit Rekonstruktion von Jodkarten und deren Befundung. Die Befundung der CTPA sowie der Jodkarten erfolgte, verblindet zu den Patientenangaben und in Unkenntnis des V/Q-SPECT-Befundes und des PA-Befundes. Alle Auswertungen erfolgten durch einen zertifizierten kardiovaskulären Radiologen mit mehr als 10 Jahren Erfahrung. Die V/Q-SPECT wurde im Konsens durch zwei Nuklearmediziner ausgewertet. Hierfür waren die Kollegen der Nuklearmedizin angehalten segmentale Mismatch-Befunde anzugeben und zu beurteilen, ob es sich bei dem vorliegenden Befund um eine CTEPH handelt. Zwei erfahrene Radiologen analysierten unabhängig voneinander, verblindet und in Unkenntnis des V/Q-SPECT beziehungsweise DECT-Befundes die PA-Serien und -Bilder.

### 2.2.3. Diagnosekriterien für eine CTEPH in der PA

Bei den Patienten wurden folgende Pathologien als thromboembolische Ereignisse gewertet: Kalibersprünge, Stenosen, bandförmige Stenosen, stumpfe Gefäßabbrüche und Mikroperfusionsdefekte (Abbildung 7).

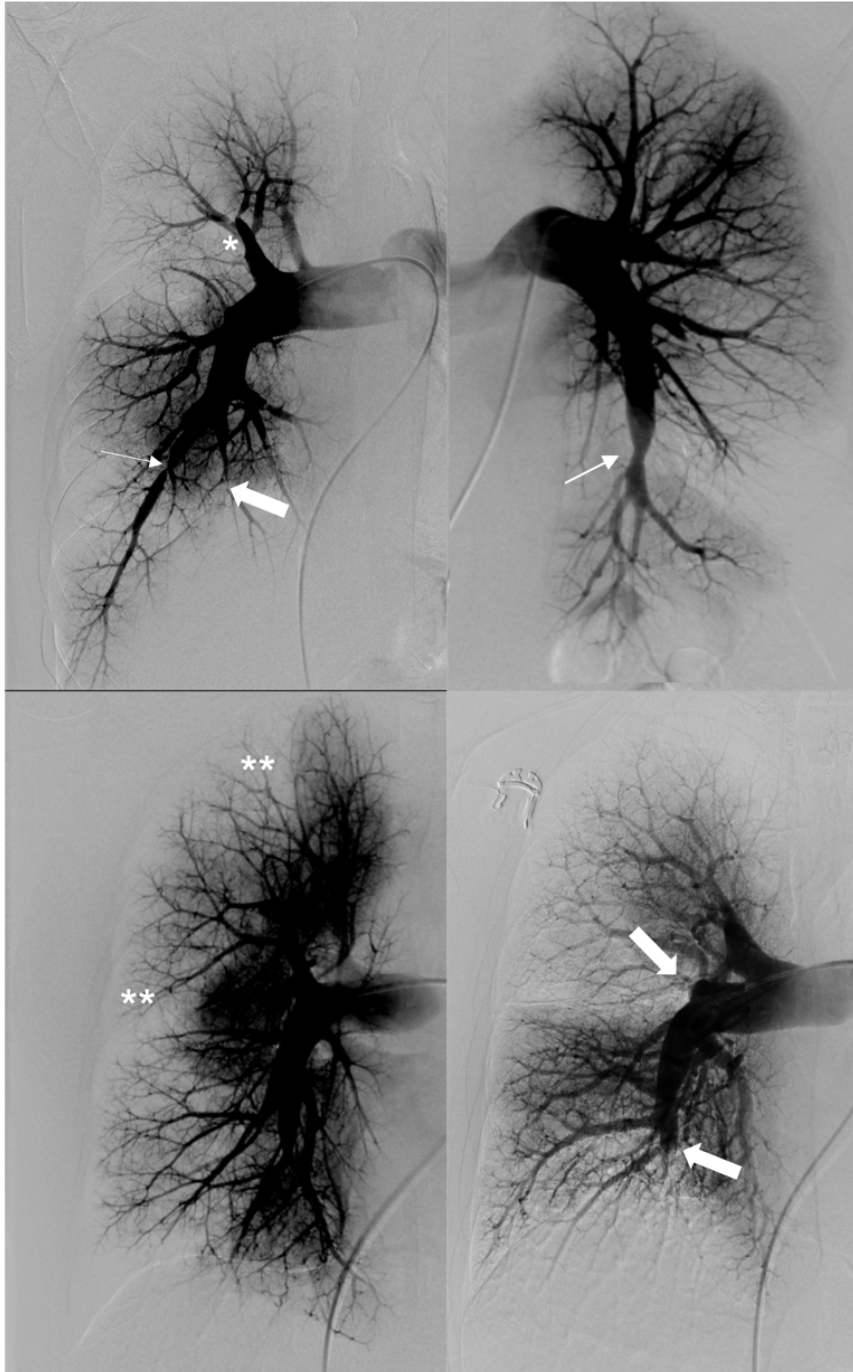


Abbildung 7: Diagnosekriterien PA

Aufnahmen einer PA im anterioren / posterioren Strahlengang bei einem typischen CTEPH Patienten: Kalibersprünge (\*), Mikroperfusionsdefekte (\*\*), Stenose (dünner Pfeil), stumpfe Gefäßabbruch (dicker Pfeil)

#### 2.2.4. Datenerfassung

Die Studiendaten wurden in tabellarischer Form erfasst und pseudonymisiert. Zudem wurden biometrische Daten wie Alter, Geschlecht und der Tag der Untersuchung dokumentiert. Zur Erfassung der Strahlendosis wurden die applizierte Menge Tc-99m-MAA und Tc99m-Technegas in der Nuklearmedizin sowie das DLP in der Radiologie festgehalten. Anhand der applizierten Radionukleidmenge und des DLP wurde die Äquivalenzdosis berechnet und ein direkter Vergleich zwischen den Untersuchungsmodalitäten durchgeführt. Für jeden Patienten wurde der radiologische und nuklearmedizinische Befund für jedes Lungensegment dokumentiert. Die Lungensegmente sieben und acht der rechten Lunge wurden aufgrund der geringeren räumlichen Auflösung in der V/Q-SPECT und der Überlagerung durch das Herz zusammengefasst. Insgesamt wurden somit 18 Lungensegmente radiologisch und nuklearmedizinisch für jeden Patienten erfasst. Die Übereinstimmung der diagnostizierten Lungensegmente zwischen den Untersuchungsmodalitäten wurde anhand des Cohens-Kappa-Koeffizienten bewertet und wie folgt kategorisiert: Wenig Übereinstimmung bei einem Wert kleiner als 0,45, moderate bis gute Übereinstimmung für Werte zwischen 0,45 und 0,75 und sehr gute Übereinstimmung bei einem Wert größer 0,75 (Fleiss, 2010).

#### 2.2.5. Dosisbestimmung

Zur Bestimmung der Äquivalenzdosis der V/Q-Szintigraphie wurden für die Umrechnung der verabreichten Radionukleidmenge vorgegebene Konversionsfaktoren verwendet. Diese Konversionsfaktoren wurden gemäß den Leitlinien zur Lungenszintigraphie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin entnommen. Der Konversionsfaktor für das Tc99m-Technegas entsprach 0,015 mSv pro Mega-Becquerel (MBq) und das Tc99m-MAA wurde mit einem Konversionsfaktor von 0,011 mSv pro MBq umgerechnet (Schümichen et al. 2017).

Um die Äquivalenzdosis der DECT-Untersuchung zu bestimmen, erfolgte die Dokumentation des DLP mit anschließender Umrechnung mit einem entsprechenden Konversionsfaktor. Unter Berücksichtigung der Richtlinien der ICRP („International Commission of Radiological Protection“) gemäß der biologischen Wirksamkeit ionisierender Strahlung beim Menschen wurden die entsprechenden Konversionsfaktoren für die verschiedenen kV-Einstellungen ermittelt. Bei Thoraxuntersuchungen im kV-Bereich von 80 bis 120 weisen diese Konversionsfaktoren lediglich eine minimale Abweichung von 0,0002 in der vierten Dezimalstelle auf. Aus diesem Grund erfolgte die

Umrechnung des DLP einheitlich mit dem Mittelwert 0,0146 (Deak, Smal and Kalender, 2010)

#### 2.2.6. Statistische Analyse

Für die Analyse der demographischen Daten wurde der two sample-t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Die Übereinstimmung der diagnostizierten Lungensegmente zwischen den drei Untersuchungsmodalitäten wurde mithilfe des Cohens-Kappa-Koeffizienten bestimmt. Zur Bestimmung der Verteilung der thromboembolischen Ereignisse, wurde eine Gauß-Verteilung, ein Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk Test angefertigt ( $p < 0,05$ ). Zuletzt wurde für die biometrische Auswertung der Strahlendosen der Man-Whitney-U-Test sowie Bland-Altman angewendet ( $p < 0,05$ ). Für die stochastischen Berechnungen wurde ein Statistikprogramm (IBM SPSS Statistics, International Business Machines Corporation, Armond, USA) verwendet.

## 2.3. Technik

### 2.3.1. Ventilations-/ Perfusions-Szintigraphie

Die Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie erfolgte standardisiert an einem SPECT-CT (Symbia, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage und mit kranial ausgerichteten Armen. Mithilfe des Zooms wurde das gesamte Gesichtsfeld der Lunge erfasst. Nach jeder Untersuchung wurden die Aufnahmen auf eine mögliche Patientenbewegung kontrolliert und falls notwendig eine entsprechende Bewegungskorrektur vollzogen.

Zunächst erfolgte die Ventilationsszintigraphie. Das Aerosol ( $Tc^{99m}$ -Technegas) wurde über drei Atemzüge durch den Mund bei verschlossener Nase eingeatmet. Bei insuffizienter Atmung konnten mehr Atemzüge genommen werden. Alle Patienten wurden in 360° Technik untersucht und die Akquisitionsparameter betragen 60 Projektionen und eine Matrix von 128 x 128 Pixel. Die maximale Projektionsdauer in der anterioren Projektion wurde auf 60 Sekunden oder 50000 Counts festgelegt. Das Energiefenster wurde auf 140 keV mit 15 % Breite bestimmt. Die Aufnahmen erfolgten unmittelbar nach der Inhalation.

Im nächsten Schritt erfolgte die Perfusionsszintigraphie bei der das Radiopharmakon ( $Tc^{99m}$ -MAA) über eine in der Regel kubital gelegene Venenverweilkanüle injiziert wurde. Eine Aspiration galt es zu vermeiden. Die Patienten wurden ebenfalls in 360° Technik und mit den Akquisitionsparametern von 60 Projektionen und einer Matrix von 64 x 64 Pixel untersucht. Die maximale Projektionsdauer in der anterioren Projektion wurde auf 60 Sekunden oder 50000 Counts festgelegt. Das Energiefenster wurde ebenfalls auf 140 keV mit 15% Breite bestimmt. Die Bildaufnahme erfolgte direkt im Anschluss an die Injektion. Es war zu beachten, dass die Menge an injiziertem  $Tc^{99m}$ -MAA mindestens das Vierfache der inhalierten Aerosolmenge betragen musste. Zum Abschluss erfolgte die iterative Rekonstruktion der transversalen, sagittalen und coronaren Ebene für die Ventilations- und Perfusionsszintigraphie.

### 2.3.2. Dual-Energy CT

Die CTPA erfolgt an einem DECT der 3. Generation (SOMATOM Force, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Die Untersuchung in Dual-Energy Technik erfolgte in folgender Einstellung. Die erste Röntgenröhre wurde auf 90 kV mit einem maximalen Referenzwert von 60 mAs eingestellt. Für die zweite Röntgenröhre wurde mit einer Zinnfilterung auf 150 kV eingestellt und es wurde ein maximaler Referenzwert von 46 mAs festgelegt. Zur iterativen Rekonstruktion wurde das Modul Advanced Modeled Iterative Reconstruction (ADMIRE) (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) mit

einer Stärke von drei von fünf eingestellt. Alle Patienten wurden von kranial nach kaudal und in Rückenlage mit über den Kopf gestreckten Armen untersucht. Die Untersuchung erfolgte in tiefer Inspiration und in Atempause. Als Kontrastmittel wurde für alle Untersuchungen ein nicht ionisierendes niedrig osmolares Kontrastmittel verwendet, welches renal ausgeschieden wird. Das Kontrastmittel wurde intravenös über eine mindestens 18G große und in der Regel kubital liegende Venenverweilkanüle appliziert. Die Flussrate betrug konstant 3,5 ml pro Sekunde. Um eine ausreichende Kontrastierung der Lungengefäße sicherzustellen, wurde 60 ml Kontrastmittel (Ultravist®-370, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) und im Anschluss ein 50 ml NaCl-Bolus verabreicht. Um die pulmonalarterielle Phase im CT zu erfassen, wurde die Hounsfield-Einheit im Truncus pulmonalis mithilfe der ROI (Region of Interest) in der Monitorphase in kurzen Abständen (1 Bild/s) gemessen. In der ROI wurde ein Grenzwert von 220 HU festgelegt, gefolgt von einem Startdelay von sechs Sekunden. Der CTPA-Scan erstreckte sich von der Lungenspitze bis zur komplett dargestellten Lungenbasis. Die Rekonstruktion der Jodkarten erfolgte anhand eines Nachbearbeitungsprogramms (syngo.via/Dual-Energy-CT, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Hierfür wurde zuerst der Patient ausgewählt und anschließend unter Optionen das „Lung PBV“ (Lung Perfused Blood Volume)-Programm aktiviert. Es erfolgte für jeden Patienten eine Rekonstruktion der Jodkarten in transversaler, sagittaler und coronarer Ebene mit einem Schichtinkrement und einer Schichtdicke von 4 mm.

### 2.3.3. Pulmonale Digitale Subtraktionsangiographie

Alle Patienten wurden an einer biplanaren oder monoplanaren Durchleuchtungsanlage (Artis Cono, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; Axiom Artis, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) untersucht und erhielten mindestens 24 Stunden vor der PA eine Aufklärung über Eingriff, Risiken und mögliche Nebenwirkungen. Die Überwachung der Patienten erfolgte mittels EKG-Elektroden, Blutdruckmanschette und Pulsoximeter. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine Nasenbrille mit einem konstanten Flow von 2 bis 3 Liter Sauerstoff pro Minute. Zu Beginn der Untersuchung wurde in Rückenlage mit angelegten Armen gelagert. Die Punktionsstelle der ersten Wahl war die Vena femoralis communis rechts. Vorab wurde die Punktionsstelle enthaart und großflächig desinfiziert. Anschließend wurde die Punktionsstelle steril abgedeckt. Es erfolgte eine Lokalanästhesie mit Prilocainhydrochlorid (Xylonest® 1 %, Aspen Pharma Trading Limited, Dublin, Irland). War ein digitales Ertasten der benachbart verlaufenden Arterie nicht möglich, erfolgte die Punktion ultraschallgestützt. In Seldinger-Technik wurde eine Schleuse (6F 2.0 mm Prelude PRO™ SHEATH INTRO-DUCER, 11cm, Merit

Medical Systems Inc. South Jordan, Utah, USA) eingebracht. Über die Schleuse wurde mithilfe eines flexiblen Führungsdrahts (C1769 MERIT LAUREATE® *HYDROPHILIC GUIDE WIRE, 180 cm*, Merit Medical Systems Inc. South Jordan, Utah, USA) der Katheter (6F, UHF Cardiac Pig, PERFORMA® 110cm, Merit Medical Systems Inc. South Jordan, Utah, USA) positioniert. Nach der Platzierung des Katheters wurden die Arme über dem Kopf und aus dem Strahlengang gelagert. Standardisiert wurden zunächst die rechten Pulmonalarterien in coronarer und sagittaler Schnittebene untersucht, anschließend wurden die linken Pulmonalarterien dargestellt. Die Bildakquisition erfolgte mit drei Bildern pro Sekunde. Ein Kontrastmittelbolus von 28 bis 38 ml wurde maschinell mit einer Flussrate von 16 bis 18 ml pro Sekunde verabreicht. Es wurde ein nicht ionisierendes, niedrigosmolares Kontrastmittel Iopromid (Ultravist® -370, 370mg Iod/ml, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) verwendet. Der Katheter wurde nach jeder Aufnahme mit 20 ml Kochsalzlösung (NaCl 0,9, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) gespült. Nach Beendigung der Untersuchung wurde der Katheter entfernt, und ein Druckverband für 24 Stunden angelegt. Für den Patienten bestand nach dem Eingriff eine vierstündige Bettruhe.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Patienten

In die Studie wurden 36 Patienten eingeschlossen, wobei 7 Patienten wegen eines zu großen zeitlichen Abstands zwischen den einzelnen Untersuchungen (V/Q-SPECT, DECT und PA) ausgeschlossen wurden. Ein weiterer Patient wurde ausgeschlossen, da die Auswertung aufgrund einer technischen Fehleinstellung nicht möglich war, sodass insgesamt 28 Patienten ausgewertet werden konnten.

#### 3.1.1. Demographische Daten

Für die vorliegende Datenanalyse wurden 28 Patienten untersucht. Das mittlere Alter aller Patienten betrug 63,07 Jahre ( $\pm 10,6$  Standardabweichung (SA)). Der jüngste untersuchte Patient war 45 Jahre alt, der älteste 86 Jahr. Von den 28 Patienten waren 18 weiblich (64,3 %) und 10 männlich (35,7 %). Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt – die Gruppe der CTEPH Patienten und die Gruppe der nicht-CTEPH Patienten. Es wurden 18 CTEPH Patienten (10 weiblich) mit einem mittleren Alter von 62,39 Jahren ( $\pm 11,04$  SA) untersucht. Der jüngste untersuchte CTEPH-Patient war 45 Jahre alt und der älteste untersuchte Patient 86 Jahren. Bei 10 Patienten (8 weiblich) konnte keine CTEPH festgestellt. Die Patienten der nicht CTEPH-Gruppe wiesen ein medianes Lebensalter von 64,30 Jahren ( $\pm 10,79$  SA) Jahren auf, wobei der jüngste Patient ein Alter von 49 Jahren und der älteste Patient ein Alter von 74 Jahren hatte. Die Analyse des Durchschnittsalters sowie die Geschlechtsaufteilung innerhalb der Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede (Alter:  $62,39 \pm 11,04$  vs.  $64,30 \pm 10,79$   $p=0,662$  und Geschlecht: w/m 10/8 vs. 8/2  $p=0,473$ ) (Tabelle 2).

	<b>Alle Patienten</b>	<b>CTEPH</b>	<b>nicht CTEPH</b>
n	28	18	10
Frauen (n)	18	10	8
Männer (n)	10	8	2
Durchschnittsalter (Jahre)	63,07 $\pm$ 10,6	62,39 $\pm$ 11,04	64,30 $\pm$ 10,79

Tabelle 2: Demographische Daten

### 3.1.2. Grunderkrankungen

Nach Abschluss der diagnostischen Verfahren; DECT, V/Q-SPECT und PA konnten bei 18 Patienten (63 %) die Diagnose CTEPH gesichert und bei 10 Patienten ausgeschlossen werden. In der Gruppe der nicht CTEPH Patienten litten 5 Patienten unter einer Linksherzinsuffizienz ( $\geq$ NYHA III) und 3 Patienten unter einem Lungenemphysem. Ein Patient wies eine chronisch thromboembolische Lungenerkrankung (CTED) auf und ein weiterer zeigte sehr geringe Residuen einer vergangenen Lungenarterienembolie (Abbildung 8).

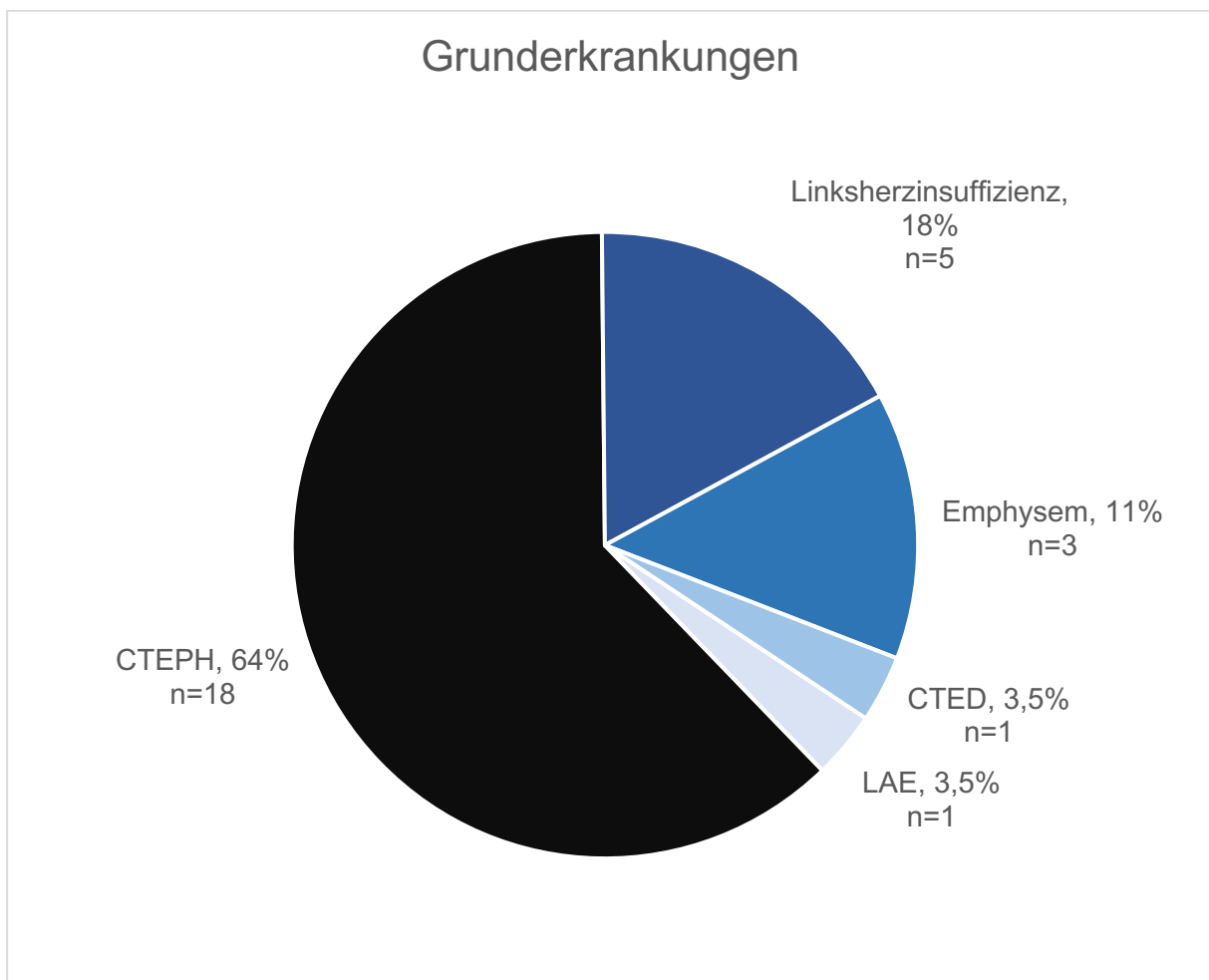


Abbildung 8: Verteilung der Grunderkrankungen im Studienkollektiv  
CTEPH: Chronisch thromboembolische Hypertonie; CTED: Chronisch thromboembolische Lungenerkrankung; LAE: Lungenarterienembolie.

### 3.2. Übereinstimmung

Insgesamt wurden 140 Lungenlappen und 504 Lungensegmente auf thromboembolische Ereignisse bei 28 Patienten mit V.a. CTEPH untersucht. Die untersuchten Lungenlappen und Lungensegmente umfassen 90 Lungenlappen und 324 Lungensegmenten von 18 Patienten mit einer gesicherten CTEPH und 50 Lungenlappen und 180 Lungensegmente von 10 Patienten, die nicht an einer CTEPH erkrankt waren.

Die PA als Goldstandard diagnostizierte Perfusionsdefekte bei den CTEPH Patienten in 193 Lungensegmenten, was 59,6 % aller CTEPH Segmente und 40,1 % aller untersuchten Lungensegmente entspricht. In der Gruppe der nicht-CTEPH Patienten wurden 9 Perfusionsdefekte nachgewiesen. Drei der nicht-CTEPH Patienten zeigten, gemäß der Kriterien für thromboembolische Ereignisse, keine pathologisch veränderten Segmente (siehe Tabelle 3). Verglichen zur PA zeigte die DECT bei 175 Lungensegmenten Perfusionsdefekte, wovon 160 richtig positiv und 15 falsch positiv waren. Im Gegensatz hierzu zeigte die V/Q-SPECT bei 185 Lungensegmenten Perfusionsdefekte, wovon 145 richtig positiv und 40 falsch positiv waren. Die Verteilung der thromboembolischen Verschlüsse wies für alle Untersuchungsmodalitäten (DECT, V/Q-SPECT und PA) eine Normalverteilung auf. Zudem konnte in den einzelnen Lungensegmenten keine besondere Häufung der thromboembolischen Verschlüsse festgestellt werden (Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12).

	Patienten- anzahl	Segmente insgesamt	Patho- logische Segmente	Richtig diagnostizierte Lungensegmente	
				DECT	V/Q-SPECT
Alle Patienten	28	504	202	160/175	145/185
CTEPH	18	324	193	157/172	141/164
nicht- CTEPH	10	180	9	3/3	4/21

*Tabelle 3: Übersicht untersuchter Segmente*

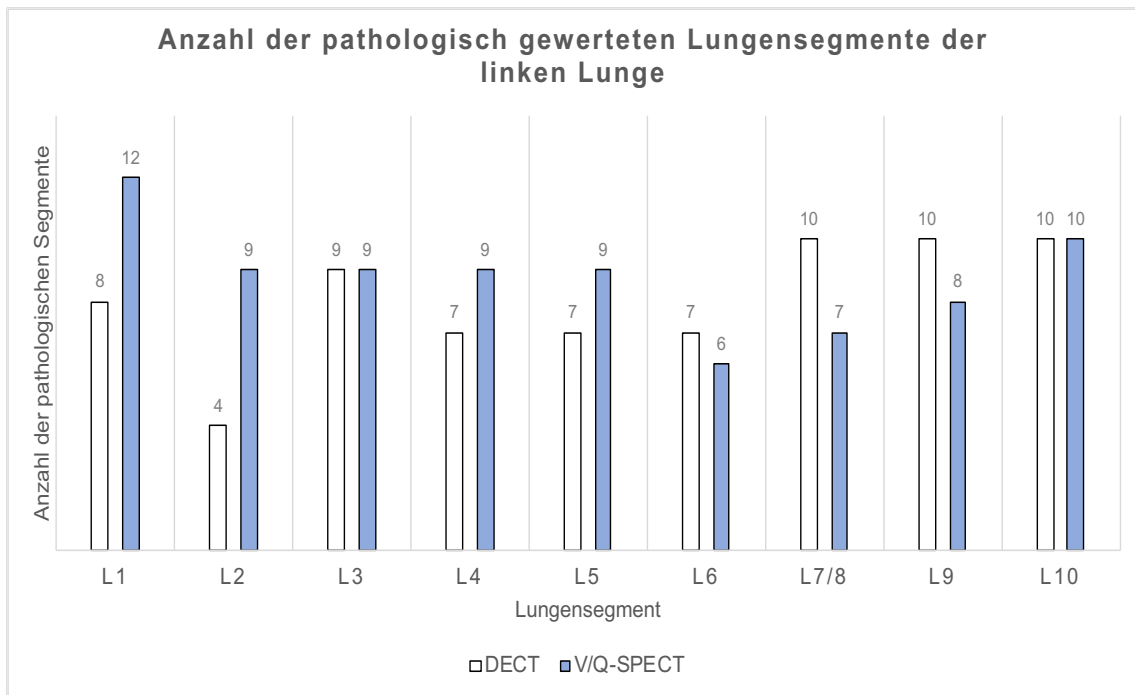


Abbildung 9: Anzahl gewerteter pathologischer Segmente der linken Lunge

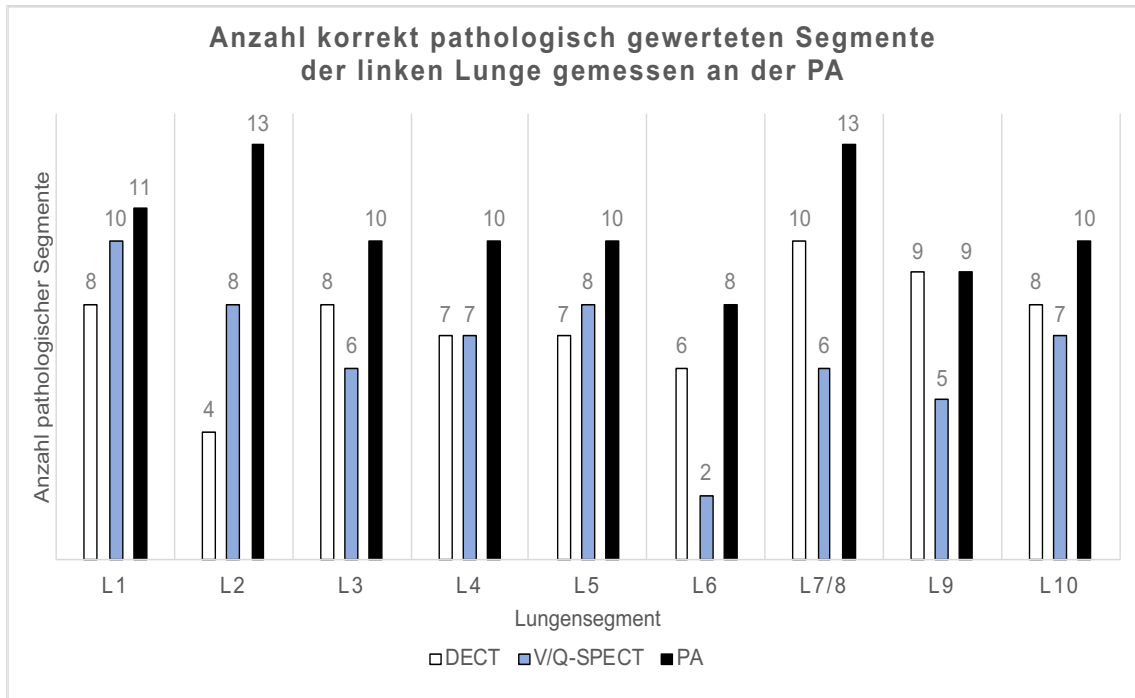


Abbildung 10: Anzahl korrekt pathologisch gewerteten Segmente der linken Lunge gemessen an der PA

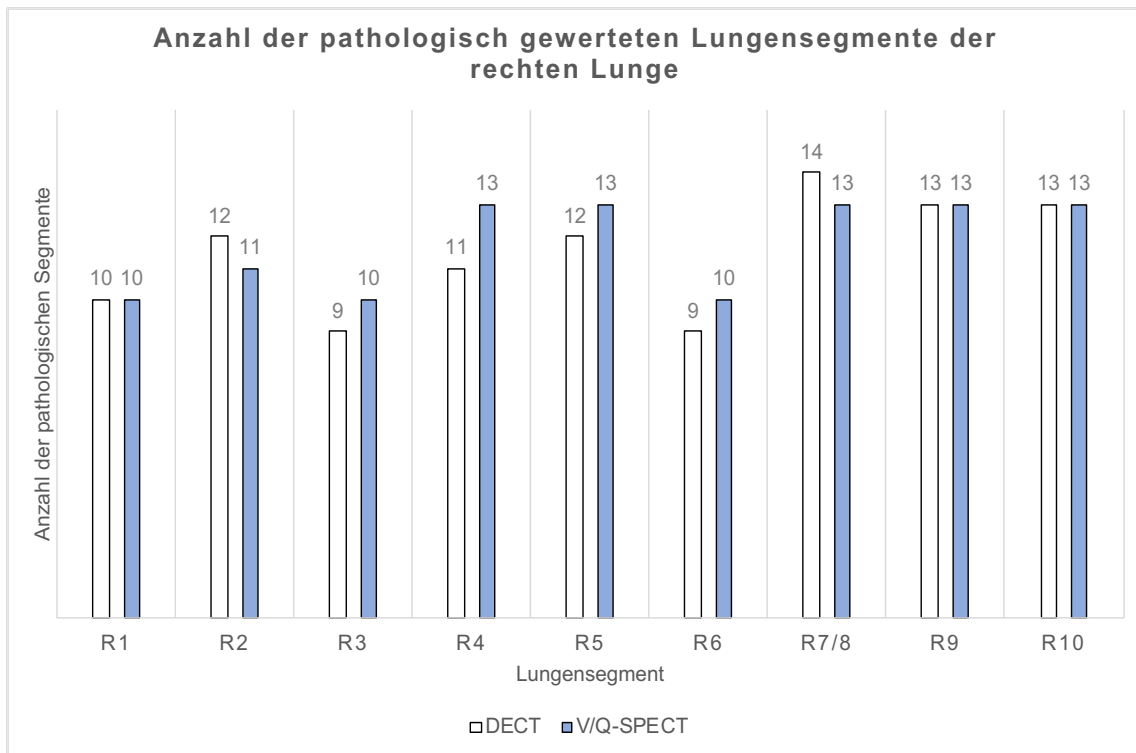


Abbildung 11: Anzahl der pathologisch gewerteten Lungensegmente der rechten Lunge

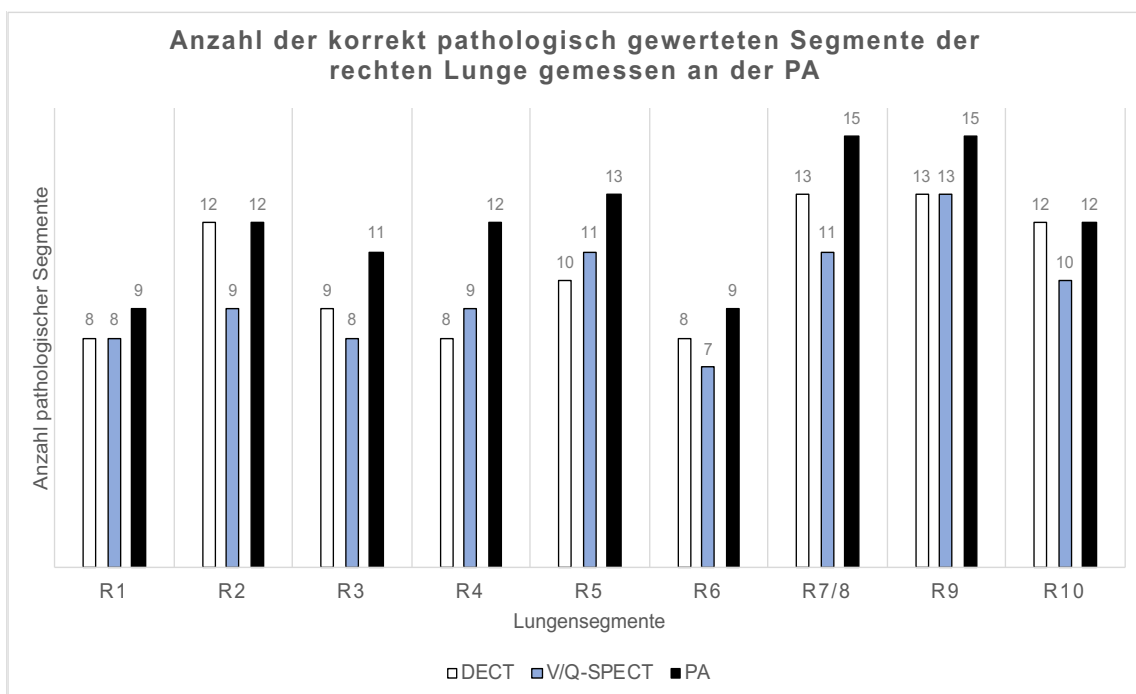


Abbildung 12: Anzahl der korrekt pathologisch gewerteten Segmente der rechten Lunge gemessen an der PA

Wie die Tabellen 4,5 und 6 zeigen, hat die DECT gegenüber der V/Q-SPECT eine höhere diagnostische Genauigkeit zur PA als Referenzstandard. In der Übereinstimmungsanalyse der Lungenlappen und einzelnen Lungensegmente zeigt sich folgendes. Verglichen zur PA zeigte sich bei allen Patienten insgesamt in der DECT eine höhere prozentuelle Übereinstimmung, eine höhere Konkordanz und eine bessere Genauigkeit als in der V/Q-SPECT (448 von 504 richtig diagnostizierte Lungensegmente; Übereinstimmung 88,89 %,  $\kappa = 0,764$ ,  $\text{kappa}^2 = 0,584$ , Sensitivität 78,90 %, Spezifität 95,70 %, positiv prädiktiver Wert 92,50% und negativ prädiktiver Wert 87,00 % vs. 408 von 504 richtig diagnostizierten Lungensegmenten; Übereinstimmung 81,34%,  $\kappa = 0,607$ ,  $\text{kappa}^2 = 0,368$ , Sensitivität 72,50 %, Spezifität 87,30 %, positiv prädiktiver Wert 79,60 % und negativ prädiktiver Wert 82,40 %). In der Gruppe der CTEPH Patienten, zeigte sich für die DECT gemessen an der PA eine Übereinstimmung von 84,87%,  $\kappa = 0,694$  und  $\text{kappa}^2 = 0,482$  gegenüber einer Übereinstimmung der V/Q-SPECT von 78,09%  $\kappa = 0,560$  und  $\text{kappa}^2 = 0,317$ . Somit zeigte sich eine höhere prozentuelle Übereinstimmung, Konkordanz und eine bessere Genauigkeit. Des Weiteren zeigte die DECT, gemessen an der PA, in der Gruppe der CTEPH Patienten mit einer Sensitivität von 81,40 %, Spezifität 90,00, positiven prädiktiven Wert 93,00 und negativ prädiktiven Wert 76,50 im Gegensatz zur V/Q-SPECT mit einer Sensitivität von 74,20 %, Spezifität 83,80 %, positiven prädiktiven Wert 87,30 % und negativ prädiktiven Wert 68,60 % eine höhere diagnostische Genauigkeit. In der Gruppe der nicht-CTEPH Patienten zeigte sich ebenfalls für die DECT, gemessen an der PA, eine höhere prozentuelle Übereinstimmung, eine höhere Konkordanz und eine bessere Genauigkeit als in der V/Q-SPECT (Übereinstimmung 96,11 %,  $\kappa = 0,447$ ,  $\text{kappa}^2 = 0,200$ , Sensitivität 30,00%, Spezifität 100 %, positiv prädiktiver Wert 100,00 % und negativ prädiktiver Wert 96,00%; Übereinstimmung 87,22 %,  $\kappa = 0,198$ ,  $\text{kappa}^2 = 0,039$ , Sensitivität 40,00 %, Spezifität 90,00 %, positiv prädiktiver Wert 19,00 % und negativ prädiktiver Wert 96,20%).

Auf Lungenlappenebene zeigte sich in der Gruppe der CTEPH Patienten, dass die DECT gemessen an der PA eine sehr gute Übereinstimmung im rechten Oberlappen ( $\kappa = 0,850$ ;  $\text{kappa}^2 = 0,723$ ) und rechten Unterlappen ( $\kappa = 0,838$ ;  $\text{kappa}^2 = 0,702$ ), eine gute bis moderate Übereinstimmung im linken Unterlappen ( $\kappa = 0,741$ ;  $\text{kappa}^2 = 0,059$ ) und eine geringe Übereinstimmung im linken Oberlappen ( $\kappa = 0,444$ ;  $\text{kappa}^2 = 0,197$ ) und Mittellappen ( $\kappa = 0,253$ ;  $\text{kappa}^2 = 0,064$ ) hat. Die V/Q-SPECT hingegen zeigte eine gute bis moderate Übereinstimmung im rechten Oberlappen ( $\kappa = 0,742$ ;  $\text{kappa}^2 = 0,534$ ), rechten Unterlappen ( $\kappa = 0,635$ ;  $\text{kappa}^2 = 0,403$ ) und eine geringe Übereinstimmung im linken Oberlappen ( $\kappa = 0,438$ ;  $\text{kappa}^2 = 0,192$ ), linken Unterlappen ( $\kappa = 0,447$ ;  $\text{kappa}^2 = 0,200$ ) und Mittellappen ( $\kappa = 0,426$ ;  $\text{kappa}^2 = 0,181$ ). Die Tabellen 4 und 5 zeigen eine

detaillierte Auflistung der Sensitivitäten, Spezifitäten, positiv prädiktiven Wert, negativ prädiktiven Wert, Cohens kappa, kappa<sup>2</sup> und prozentueller Übereinstimmung der DECT und der V/Q-SPECT, gemessen an dem Goldstandard PA.

Darüber hinaus zeigt Tabelle 6, gemessen an der PA, den prozentuellen Grad der Übereinstimmung, die Konkordanz und die Genauigkeit der DECT gegenüber der V/Q-SPECT auf segmentaler Ebene. Zwischen der DECT und der PA zeigte sich die höchste prozentuelle Übereinstimmung, Konkordanz und Genauigkeit auf segmentaler Ebene in der linken Lunge im Lungensegment 9 (Übereinstimmung 94,44 %,  $\kappa = 0,889$ ; kappa<sup>2</sup> = 0,790) und rechts im Lungensegment 2 (Übereinstimmung 100,00 %,  $\kappa = 1,000$ ; kappa<sup>2</sup> = 1,000). Zwischen der V/Q-SPECT und PA zeigte sich die höchste prozentuelle Übereinstimmung, Konkordanz und Genauigkeit in der linken Lunge im Lungensegment 1 (Übereinstimmung 88,89 %,  $\kappa = 0,766$ ; kappa<sup>2</sup> = 0,587) und rechts im Lungensegment 9 (Übereinstimmung 88,89 %,  $\kappa = 0,684$ ; kappa<sup>2</sup> = 0,468). Wohingegen sich in der DECT, verglichen an der PA, auf der linken Seite im Lungensegment 2 (Übereinstimmung 55,56%,  $\kappa = 0,250$ ; kappa<sup>2</sup> = 0,063) und auf der rechten Seite Lungensegment 4 (Übereinstimmung 61,11 %,  $\kappa = 0,116$ ; kappa<sup>2</sup> = 0,013), und in der V/Q-SPECT verglichen an der PA links im Lungensegment 6 (Übereinstimmung 61,11 %,  $\kappa = 0,113$ ; kappa<sup>2</sup> = 0,013) und rechts im Lungensegment 4 (Übereinstimmung 66,67 %,  $\kappa = 0,250$ ; kappa<sup>2</sup> = 0,063) die geringste Übereinstimmung, Konkordanz und Genauigkeit zeigte.

	DECT						
	Sens. %	Spez. %	PPW	NPW	$\kappa$	$\kappa^2$	%
Alle Patienten	78,90	95,70	91,10	87,00	0,764	0,584	88,89
CTEPH Patienten	81,40	90,00	93,00	76,50	0,694	0,482	84,87
Linker OL	57,10	94,70	95,20	54,50	0,444	0,197	70,37
Linker UL	81,80	92,50	91,80	83,10	0,741	0,549	87,04
Rechter OL	90,30	95,70	93,30	88,00	0,850	0,723	92,59
Mittellappen	72,00	54,50	78,30	46,20	0,253	0,064	66,67
Rechter UL	94,00	90,90	95,90	87,00	0,838	0,702	93,06
Nicht-CTEPH Patienten	30,00	100,00	100,00	96,00	0,447	0,200	96,11

Tabelle 4: Übereinstimmung auf Lungenlappenebene – DECT zur PA

OL: Oberlappen; UL: Unterlappen; Spez: Spezifizität; Sens: Sensitivität; PPW: positiver prädiktiver Wert; NPW: negativer prädiktiver Wert

	V/Q-SPECT						
	Sens. %	Spez. %	PPW	NPW	$\kappa$	$\kappa^2$	%
Alle Patienten	72,50	87,30	78,40	82,40	0,607	0,368	81,34
CTEPH Patienten	74,20	83,80	87,30	68,60	0,560	0,317	78,09
Linker OL	68,60	78,90	85,70	57,70	0,438	0,192	72,22
Linker UL	61,80	83,00	79,10	67,00	0,447	0,200	72,22
Rechter OL	80,60	95,70	96,20	78,60	0,742	0,534	87,04
Mittellappen	80,00	63,60	83,30	58,30	0,426	0,181	75,00
Rechter UL	82,00	86,40	83,70	67,90	0,635	0,403	83,33
Nicht-CTEPH Patienten	40,00	90,00	19,00	96,20	0,198	0,039	87,22

Tabelle 5: Übereinstimmung auf Lungenlappenebene – V/Q-SPECT zur PA

OL: Oberlappen; ML: Mittellappen; UL: Unterlappen; Spez: Spezifizität; Sens: Sensitivität; PPW: positiver prädiktiver Wert; NPW: negativer prädiktiver Wert

CTEPH Patienten	DECT			V/Q-SPECT		
	%	$\kappa$	$\kappa^2$	%	$\kappa$	$\kappa^2$
<b>Alle Segmente</b>	84,87	0,694	0,482	78,09	0,560	0,314
L1	83,33	0,675	0,456	88,89	0,766	0,587
L2	55,56	0,250	0,063	72,22	0,444	0,197
L3	83,33	0,667	0,445	66,67	0,341	0,116
L4	83,33	0,667	0,445	72,22	0,444	0,197
L5	83,33	0,667	0,445	83,33	0,667	0,445
L6	88,89	0,766	0,587	61,11	0,113	0,013
L7/8	88,89	0,769	0,591	61,11	0,276	0,076
L9	94,44	0,889	0,790	66,67	0,333	0,111
L10	77,78	0,550	0,303	77,80	0,561	0,315
R1	83,33	0,667	0,445	88,89	0,778	0,605
R2	100,00	1,000	1,000	88,89	0,675	0,456
R3	94,44	0,889	0,790	83,33	0,667	0,445
R4	61,11	0,116	0,013	66,67	0,250	0,063
R5	72,22	0,348	0,121	83,33	0,609	0,371
R6	94,44	0,889	0,790	77,78	0,561	0,315
R7/8	88,89	0,679	0,461	72,22	0,366	0,134
R9	88,89	0,684	0,468	88,89	0,684	0,468
R10	94,44	0,870	0,757	88,89	0,769	0,591

*Tabelle 6: Segmentaler Vergleich und Überprüfung der Übereinstimmung bei den CTEPH Patienten – DECT und V/Q-SPECT zur PA*

### 3.3. Vergleich der Strahlendosis

Wie bereits in 1.5.1 erläutert nimmt die Strahlendosis von Untersuchungsmethoden eine hohe Bedeutung in der Radiologie ein. Daher wurden im folgenden Abschnitt die Strahlendosen der einzelnen Untersuchungsmethoden analysiert und miteinander verglichen. Hierfür wurde die applizierte Radionuklidmenge und das DLP erfasst und die Äquivalenzdosis für jeden Patienten errechnet. Die Berechnung der Äquivalenzdosis ergab im Durchschnitt in der V/Q-SPECT  $2,7 \pm 0,27$  mSv und der DECT  $1,6 \pm 0,69$  mSv (Tabelle 7). Der Vergleich der einzelnen Untersuchungen ergab, dass sich die Strahlendosis der DECT signifikant von der Strahlendosis der V/Q-SPECT unterscheidet ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 7). Des Weiteren fällt im Bland-Altman-Plot eine breitere Verteilung der Strahlendosen in der DECT im Vergleich zu der V/Q-SPECT auf (DECT vs. V/Q-SPECT Bland-Altman-Plot: Bias = -1,1386429, 95% Limit of Agreement von -2,533 bis 0,256 (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14).

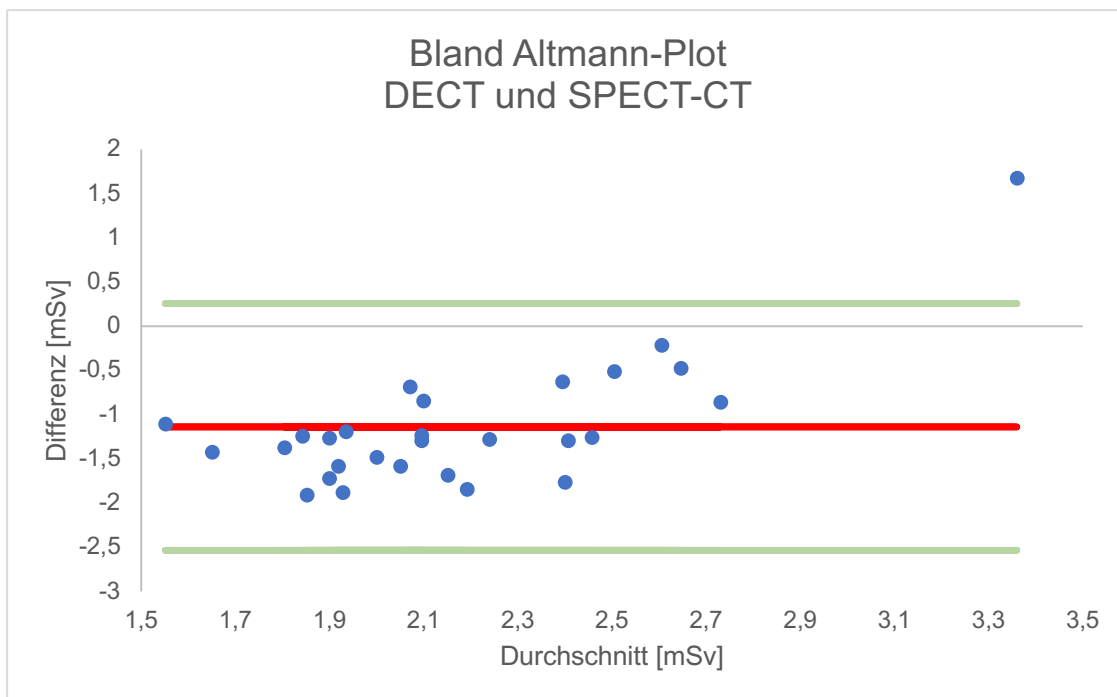


Abbildung 13: Bland Altman-Plot: Dosisvergleich DECT und V/Q-SPECT

Bias: -1,138, obere Grenze: -2,533, untere Grenze: 0,256

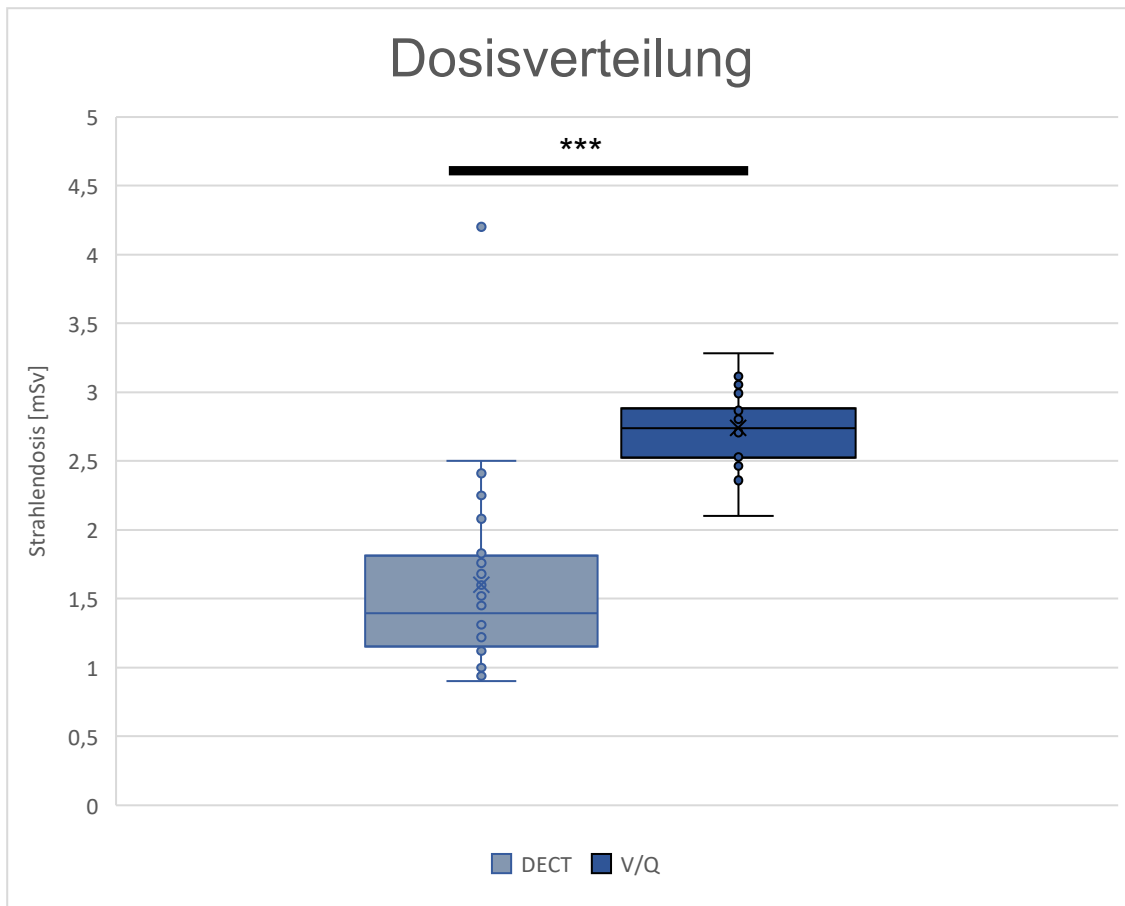


Abbildung 14: Dosisvergleich DECT und V/Q-SPECT

\*\*\*: DECT vs. V/Q-SPECT signifikant  $p < 0,001$ ;

<b>Dosisvergleich DECT und V/Q-SPECT</b>			
	DECT	V/Q-SPECT	
<b>N</b>	28	28	
<b>min [mSv]</b>	0,9	2,1	
<b>max [mSv]</b>	4,6	3,28	
<b>Mittelwert [mSv]</b>	1,6	2,74	
<b>Mittlerer Rang</b>	15,82	41,18	$p < 0,001$

Tabelle 7: Dosisvergleich DECT und V/Q-SPECT

## 4. Diskussion

Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie, die die diagnostische Genauigkeit der DECT und V/Q-SPECT mit dem Goldstandard der PA bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine CTEPH untersucht. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob die DECT, als Erweiterung der bereits etablierten CTPA, in der Diagnostik der CTEPH gleichwertig oder gar besser als die V/Q-SPECT ist.

Die V/Q-SPECT gilt in der Diagnostik der CTEPH als der bildgebende Referenzstandard und wird auf Basis der Studienlage und in den aktuellen Empfehlungen der CTPA vorgezogen. Dies begründet sich dadurch, dass die V/Q-SPECT eine Darstellung von subsegmentalen Gefäßverschlüssen über eine Darstellung von „Mismatches“ zwischen Ventilation und Perfusion ermöglicht. Im Gegensatz hierzu kann die CTPA thromboembolische Veränderungen in zentralen bis segmentalen jedoch nicht in subsegmentalen Abschnitten nachweisen (Mullin and Klinger, 2018). Durch die Hinzunahme der Dual Energy-Technik in der CTPA und der Erstellung von Jodkarten wird die CTPA aber weiterhin aufgewertet, da auch Aussagen zur peripheren Perfusion und Perfusionsdefekten in der Lunge möglich werden. In einer aktuell publizierten Kohortenstudie mit 71 Patienten konnte nachgewiesen werden, dass die DECT der V/Q-SPECT in dieser Hinsicht nicht unterlegen ist, sondern als mindestens gleichwertig angesehen werden muss (Schüßler *et al.*, 2021).

Verglichen mit DECT und V/Q-SPECT stellt die PA den Goldstandard in der Darstellung des pulmonalen Gefäßstatus dar und kommt bei uneindeutigen Befunden und der genauen Differenzierung zwischen zentralen und peripheren thrombotischen Verschlüssen sowie auch als präinterventionelle Diagnostik vor BPA oder PEA zum Einsatz.

In unserer Patientenpopulation zeigten sich keine signifikanten Alters- oder Geschlechtsunterschiede, wobei das Patientenalter mit 62,39 Jahren dem in der Literatur für CTEPH typischem Altersbereich liegt (Hoepfer, Huscher and Pittrow, 2016; Kramm *et al.*, 2018) (Tabelle 2) und es ebenso keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der CTEPH-Kohorte gibt (Delcroix, Kerr and Fedullo, 2016; Hoepfer *et al.*, 2016).

Verglichen mit der PA als Referenzstandard zeigen die Ergebnisse unserer Studie eindrucksvoll, dass die DECT der V/Q-SPECT in der Diagnostik der CTEPH überlegen ist, da eine bessere Übereinstimmung zur PA besteht (DECT vs. PA 88,89%, Cohens Kappa 0,764 und  $\kappa^2$  von 0,584; V/Q-SPECT vs. PA 81,34%, Cohens Kappa 0,607 und ein  $\kappa^2$  von 0,368). Anzumerken ist, dass die Berechnung des Cohens Kappa ausgeglichene Kategorien, in diesem Fall „embolisiert“ und „nicht embolisiert“, benötigt,

damit das Ergebnis nicht als zufällig anzusehen wird (Hammann et al., 2014). Aus diesem Grund stößt die Berechnung des Cohens Kappa in der Gruppe der nicht-CTEPH Patienten an seine diagnostische Grenze. Diese Gruppe weist logischerweise nur eine sehr geringe Anzahl an „embolisierten“ im Vergleich zu „nicht embolisierten“ Lungensegmenten auf (9/180), dadurch wird das Ergebnis als zufällig gewertet. Dies hat trotz prozentualen Übereinstimmung von 96,11% einem  $\kappa$ -Wert von 0,447 zur Folge. Aus diesem Grund empfiehlt es sich für die Gruppe der nicht-CTEPH Patienten anstelle des  $\kappa$ -Werts eher die prozentuelle Übereinstimmung zu berücksichtigen. Es muss jedoch erwähnt werden, dass beide Untersuchungsmethoden sehr robuste und verlässliche Diagnostikverfahren darstellen, die trotz ihrer Unterschiede in der Bewertung der segmentalen Perfusion, alle CTEPH-Erkrankungen in unserem Kollektiv erkannt haben und sich damit klar zum Screening, bzw. Ausschluss einer CTEPH eignen.

Nichtsdestotrotz zeigt die weitere Analyse der thromboembolischen Ereignisse eine höhere Genauigkeit und Überlegenheit der DECT gegenüber der V/Q-SPECT. Auffällig ist, dass die V/Q-SPECT zwar insgesamt mehr Lungensegmente als pathologisch klassifiziert hat (pathologisch diagnostizierte Lungensegmente 185 zu 175). Allerdings weist sie eine deutlich höhere falsch-positiv Rate als die DECT auf (positiver prädiktiver Wert: 0,784 zu 0,911) (siehe 3.2). Zusätzlich zeigt die Gruppe der CTEPH Patienten in der DECT eine höhere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur V/Q-SPECT (Sensitivität: 0,814 zu 0,742; Spezifität: 0,900 zu 0,838) (siehe Tabelle 7). Dieser hervorragenden diagnostischen Genauigkeit steht in der Gruppe der nicht CTEPH Patienten eine deutlich niedrigere Sensitivität in der DECT und V/Q-SPECT gegenüber (Sens. 0,300 zu 0,400) (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5). Eine genauere Analyse zeigt jedoch erneut die Überlegenheit der DECT. So diagnostizierte die V/Q-SPECT nur jedes fünfte thromboembolische Ereignis korrekt, während die DECT keine falsch-positiven Diagnosen stellte. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die DECT, durch den bildmorphologischen Zugewinn, bei Perfusionsausfällen den entscheidenden Vorteil gegenüber der V/Q-SPECT bietet und somit weniger zu falsch positiven Diagnosen neigt. Die nähere Betrachtung der einzelnen Lungenlappen und Lungensegmente ergab viel mehr, dass die diagnostische Genauigkeit der DECT der V/Q-SPECT in den meisten Lungenabschnitten überlegen oder zumindest gleichwertig ist (siehe 3.3). Lediglich im rechten Mittellappen und im linken zweiten Lungensegment unterliegt die DECT der V/Q-SPECT. Der diagnostische Unterschied im Mittellappen ist teils auf technische Unterschiede in der V/Q-SPECT und teils auf Limitierungen der DECT zurückzuführen. So ermöglicht die V/Q-SPECT über spezielle Projektionen, sogenannte rechts anteriore-oblique Aufnahmen, eine bessere Einsicht in den Mittellappen, was die Diagnostik

verbessern kann. Zudem wird die diagnostische Genauigkeit der DECT durch die anatomische Lage des Mittellappens erschwert. Der Mittellappen liegt ventral im Thorax und grenzt direkt an die rechte Herzhälfte. Dies führt aufgrund des orthostatischen Drucks zu einer Kontrastmittelminderperfusion sowie zu einer vermehrten Überlagerung aufgrund der Herzbewegungen. Diese diagnostischen Unterschiede sind besonders hervorzuheben, da bisherige Studien die V/Q-SPECT als Referenz genommen haben, um die Genauigkeit der DECT zu bestimmen (Masy *et al.*, 2018; Kröger *et al.*, 2019; Schüßler *et al.*, 2021), und diese Studie jedoch den Vergleich anhand der PA zieht. In diesem Vergleich zeichnet sich eine Überlegenheit der DECT ab, weshalb wir zur Überprüfung unserer Ergebnisse weitere möglichst multizentrische Folgestudien empfehlen.

Thrombembolien sind zufällige Ereignisse deren Verteilung kaum vorherzusagen ist. Entsprechend der Schwerkraft-bedingten höheren Perfusion der basalen Lungenabschnitte sollte anzunehmen sein, dass thromboembolische Ereignisse ohne bilaterale Häufung eher im Unterlappen gegenüber dem Mittel-, bzw. Oberlappen vorkommen (Swaroop and Tarbox, 2013). Diese Annahme können wir mit unseren Ergebnissen nur teilweise bestätigen (siehe Abbildung 10 und Abbildung 12). Die segmentalen Verschlüsse in der linken wie rechten Lunge zeigten eine Normalverteilung mit einer bilateralen basalen Tendenz allerdings ohne Signifikanz. Auch der Vergleich der beiden Lungenhälften ergab, wie in der Literatur beschrieben, keine signifikanten Verteilungsunterschiede.

Bei der applizierten Strahlendosis zeigte sich eine hochsignifikant geringere Strahlendosis bei den DECT-Untersuchungen im Vergleich zur V/Q-SPECT. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund interessant, dass früher Studien (Phillips, Straiton and Staff, 2015) sowie die aktuelle S1-Leitlinie zur Szintigraphie eine mehr als 2-fach so große Strahlendosis für das CT des Thorax berichteten (Schümichen *et al.* 2017). Vielmehr legt eine vorherige Studie zur DECT bereits nahe, dass die DECT der V/Q-SPECT bezogen auf die Strahlendosis gleichwertig ist (Schüßler *et al.*, 2021). Sowohl die für die DECT als auch die für V/Q-SPECT erfassten Strahlendosen in unserer Studie liegen innerhalb der durch die Fleischner Gesellschaft publizierten Referenzwerte (Remy-Jardin *et al.*, 2021). Die signifikant geringere Strahlendosis der DECT in unserer Studie könnte auf mehrere Einflussfaktoren zurückzuführen sein. Einerseits durch den Fortschritt in der CT-Entwicklung mit der neuesten Dual-Source CT-Generation, welche mit zusätzlichen Zinn-Strahlenfiltern ausgestattet ist. Dadurch können hochwertige Bilder mit immer geringeren Strahlendosen erzeugt werden. Andererseits ist die Strahlendosis sehr stark von Patienten bezogenen Faktoren wie dem „body mass index“ (BMI) abhängig. Es ist

allseits bekannt, dass die Strahlendosis von CT-Untersuchungen in einem höheren Maße von der körperlichen Konstitution und des Körpergewichts abhängig ist als die V/Q-SPECT-Untersuchungen.

Neben der höheren diagnostischen Genauigkeit und der geringen Strahlendosis spricht auch die erforderliche deutlich kürzere Untersuchungszeit für eine DECT-Untersuchung. Gerade bei Patienten mit CTEPH ist eine kürzere Untersuchungsdauer besonders vorteilhaft, da sich die mehr oder weniger stark ausgeprägte Ruhedyspnoe sich oft in Rückenlage verschlechtert. DECT-Untersuchungen dauern in der Regel weniger als 5 Minuten und werden deshalb häufig besser toleriert wohingegen V/Q-SPECT etwa 25–30 Minuten in Anspruch nehmen (Schümichen et al. 2017).

Weitere Vorteile der DECT liegen in der anatomischen begleitenden Abbildung des Herzens, der Lunge und der weiteren thorakalen Gefäße. So kann einerseits die Herzgröße bestimmt und andererseits Pathologien wie dilatative und hypertrophe Veränderungen des Herzens sowie Shuntvitien erkannt werden. Zusätzlich geben die Kaliberbestimmung des Truncus pulmonalis und der Pulmonalarterien einen wichtigen Hinweis auf das Vorliegen einer PH/CTEPH. Zuletzt ermöglicht die Analyse des Lungenparenchyms andere zugrundeliegende Erkrankungen und pathologische Veränderungen, wie Emphysem, interstitielle Lungenerkrankung, Entzündungen oder Neoplasien zu erkennen. Hierdurch kann eine Verdachtsdiagnose erhärtet oder entkräftigt werden. Zu erwähnen ist aber auch, dass die V/Q-SPECT, um die diagnostische Aussagekraft zu verbessern, mit einer niedrig Dosis CT ergänzt wird, was ebenfalls Rückschlüsse auf die Morphologie der Lunge und des Mediastinum ermöglicht (Ling *et al.*, 2012; Lu *et al.*, 2014). Allerdings ist es, wie bereits bei Masy *et al.* beschrieben, höchst unwahrscheinlich, dass eine niedrig dosierte, nicht kontrastierte und in einer Schichtdicke von 3 mm mehr Informationen liefert als eine DECT des Thorax (Masy *et al.*, 2018).

All die oben genannten Vorteile und technischen Möglichkeiten der DECT lassen den Rückschluss zu, dass die DECT eine Art „One-Stop-Shop“-Untersuchung in der Diagnostik pulmonaler Pathologien darstellt. Als Alternative zur DECT sollte die Subtraktions-CT erwähnt werden, mit deren Hilfe ebenfalls Jodkarten rekonstruiert werden können. Im Gegensatz zur DECT basiert die Subtraktions-CT jedoch ausschließlich auf einer CT-Softwareerweiterung zur Korrektur von Bewegungsartefakten und benötigt keine spezielle Hardware, wie die DECT. Die Technik der Subtraktions-CT besteht darin, einen nativen CT-Scan von einem Kontrastmittel verstärkten CT-Scan nach der Korrektur von Bewegungsartefakten zu subtrahieren, um

Jodkarten zu erstellen. Ein Vorteil dieser Technik ist, dass praktisch jeder CT-Scanner mit der verwendeten Software erweitert werden kann, was die Subtraktions-CT in der klinischen Anwendung zu einer technisch einfacher umsetzbaren und kosteneffizienteren Untersuchungsmethode macht. Eine von Grob et al. veröffentlichte Studie zeigte bereits, dass die Subtraktions-CT der alleinigen CT-Angiographie überlegen ist. Im Vergleich zur DECT wies die Subtraktions-CT vergleichbar gute Untersuchungsergebnisse auf (Grob *et al.*, 2019), erforderte jedoch höhere Strahlendosen, da für die Untersuchung zwei Thorax-Scans notwendig sind.

Die Limitationen dieser Studie sind: Erstens, dass es sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit einer geringen Patientenzahl handelt. In Anbetracht der geringen Häufigkeit der Erkrankung besitzt unsere Studie mit 18 CTEPH Patienten allerdings eine gängige Studiengröße im Vergleich zu anderen Studien (Renapurkar *et al.*, 2017; Masy *et al.*, 2018; Kröger *et al.*, 2019; Schübler *et al.*, 2021). Zweitens, dass keine Analyse der Intra- und Interobserver Variabilität für die einzelnen Untersuchungsmodalitäten erfolgte. Andererseits war unsere Studie mit einem äußerst komplexem Studiendesign ausgestattet: Alle Untersuchungen wurden innerhalb von 14 Tagen an einem deutschen PH-Zentrum durchgeführt, und starke Übereinstimmungen der Interobserver Variabilität konnten bereits gezeigt werden (Renapurkar *et al.*, 2018). Drittens, es wurden keine Patienten mit einer Gruppe-1-PH zum Vergleich untersucht. Gerade die Gruppe-1-PH stellt nämlich eine wichtige Differentialdiagnose für Patienten mit einer peripheren CTEPH dar (Giordano *et al.*, 2017). Dem ist entgegenzustellen, dass Le Faivre *et al.* bereits zeigen konnten, dass bei der DECT durch die Hinzunahme von Jodkarten die Detektion der peripheren CTEPH verbessert wurde (Le Faivre *et al.*, 2016). Darüber hinaus kann die Abweichungen der Perfusionsmuster in der DECT dazu beitragen zwischen einer CTEPH und einer PAH zu unterscheiden. Diese Unterscheidung weist eine hohe Übereinstimmung mit der V/Q-SPECT auf (Remy-Jardin *et al.*, 2021). Viertens, modernste Dual-Energy-CT-Systeme sind bislang noch nicht flächendeckend implementiert. Zuletzt hängt die Bildinterpretation aller verwendeten Untersuchungsmodalitäten (DECT, V/Q-SPECT und PA) in hohem Maße von der Erfahrung des Untersuchers ab. Alle Untersucher in unserer Studie können auf eine langjährige Arbeitserfahrung an einem qualifizierten deutschen PH-Zentrum zurückgreifen.

## 5. Fazit und Ausblick

Die frühe Diagnosestellung der CTEPH besitzt einen hohen Stellenwert und hat einen entscheidenden Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten. Daher kann die DECT, in einem Zeitalter, das von technologischem Fortschritt geprägt ist, durchaus zunehmend eine zentrale Schlüsselposition einnehmen. Wie unsere Ergebnisse zeigen, ist die DECT nicht nur eine sichere, schnelle und strahlenarme Untersuchung, sondern scheint sogar der derzeitigen Modalität der ersten Wahl, der V/Q-SPECT, in der Diagnostik der CTEPH überlegen zu sein. Gemäß der neuesten CTEPH-Leitlinie aus der „European Society of Cardiology“ von 2022 kann die DECT im Diagnosealgorithmus der CTEPH damit als der V/Q-SPECT gleichwertige Perfusionsbildgebung angesehen werden (Humbert *et al.*, 2022). Aufgrund der zusätzlichen Möglichkeit die kardiale, pulmonale und vaskuläre Morphologie zu beurteilen, was die DECT zu einer Art „One-Stop-Shop“-Untersuchungsmethode macht, hat sie sogar das Potenzial die V/Q-SPECT zukünftig zu überflügeln. Hierfür sollten unsere Ergebnisse in größeren multizentrischen Studien überprüft werden. Weitere technische Neuerungen wie das „Photon-Counting-CT“ oder additive Ventilationsuntersuchungen im CT bieten zudem vielversprechende Ansatzpunkte für weitere Verbesserungen.

## 6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob die DECT eine diagnostische Alternative zur V/Q-SPECT, dem gegenwärtigen Goldstandard in der Primärdiagnostik der CTEPH, darstellt. Hierfür wurden in unserem Patientenkollektiv die DECT und V/Q-SPECT hinsichtlich der Übereinstimmung und der diagnostischen Genauigkeit gegenüber der PA als Goldstandard verglichen. Zusätzlich wurden die Strahlendosen der beiden Modalitäten analysiert und verglichen.

Im Vergleich mit der PA zeichnete sich für die DECT eine deutliche Überlegenheit gegenüber der V/Q-SPECT ab. Insgesamt zeigte sich für alle Patienten (140 Lungenlappen und 504 Lungensegmente) in der DECT gegenüber der V/Q-SPECT eine Sensitivität von 78,9 %, Spezifität 95,7 % und prozentuelle Übereinstimmung von 88,9% ( $k=0.764$  und  $\kappa^2=0.584$ ) zu 72,5 %, 87,3 % and 81,3 % ( $k=0.607$  und  $\kappa^2=0.368$ ). Hinzukommt, dass die DECT einen deutlich besseren positiv prädiktiven Wert aufweist als die V/Q-SPECT (PPW: 91,4 % zu 78,4 %). In der Gruppe der CTEPH Patienten war die Genauigkeit und Übereinstimmung mit 84,9%,  $k=0,694$  und  $\kappa^2=0.482$  vs. V/Q-SPECT 78,1 %,  $k=0,560$  und  $\kappa^2=0.317$  ebenfalls erhöht. Die generelle Annahme von höheren Strahlenexpositionen in CT-Untersuchungen konnte widerlegt werden. Unsere Studie zeigt, dass die mittlere Strahlendosis der DECT-Untersuchungen signifikant geringer war als in der V/Q-SPECT (1,6 mSv vs. 2,74 mSv;  $p=0,001$ ). Zusätzlich zu der besseren diagnostischen Aussagekraft bietet eine DECT-Untersuchung zahlreiche weitere Vorteile. Der morphologische Zusatzgewinn durch bereits eine einzelne Untersuchung erlaubt es Komorbiditäten zu erkennen und eventuelle Differenzialdiagnosen auszuschließen. Hinzu kommt, dass die DECT mit einer Liegedauer von circa 5 Minuten eine deutlich kürzere Untersuchungsdauer als die V/Q-SPECT einnimmt und daher deutlich besser vom Patienten toleriert wird.

Unseren Ergebnissen zufolge ist die DECT, in Kombination mit rekonstruierten Jodkarten, nicht nur eine sichere, schnelle und strahlenarme Untersuchung, sondern auch noch dem gegenwärtigen Goldstandard V/Q-SPECT in der Diagnostik der CTEPH überlegen. Aus diesem Grund eignet sich die DECT als hervorragende Alternative zur V/Q-SPECT und sollte in Zukunft ebenfalls in der Primärdiagnostik der CTEPH etabliert werden.

## 7. Summary

The present study addressed the question of whether DECT represents a diagnostic alternative to V/Q-SPECT, the current gold standard in the primary diagnosis of CTEPH. For this purpose, the results of DECT and V/Q-SPECT were compared for agreement and diagnostic accuracy on the gold standard in diagnostic confirmation PA. In addition, the radiation doses of the two modalities were compared.

In comparison with PA, DECT showed a clear superiority over V/Q-SPECT. Overall, for all patients (140 lung lobes and 504 lung segments), DECT showed sensitivity of 78.9%, specificity 95.7%, and an accuracy of 88.9% ( $k=0.764$  and  $\kappa^2=0.584$ ) to 72.5%, 87.3%, and 81.3% ( $k=0.607$  and  $\kappa^2=0.368$ ), respectively, compared with V/Q-SPECT. In addition, DECT had a significantly better positive predictive value than V/Q-SPECT (PPV: 91.4% to 78.4%). In CTEPH patients, accuracy and agreement were also higher with 84.9%,  $k=0.694$  and  $\kappa^2=0.482$  vs. V/Q-SPECT 78.1%,  $k=0.560$  and  $\kappa^2=0.317$ . We were able to refute the general assumption of higher radiation exposures in CT examinations. We demonstrated that the mean radiation dose in DECT examinations was significantly lower than in V/Q-SPECT (1.6 mSv vs. 2.74 mSv;  $p=0.001$ ). In addition to better diagnostic power, a DECT examination offers many other advantages. The morphologic gain obtained from a single examination alone allows detection of comorbidities and possible differential diagnoses, which can consolidate or reject the suspected diagnosis. In addition, the DECT has a significantly shorter examination duration of approximately 5 minutes compared to V/Q-SPECT and is therefore much better tolerated by the patient.

According to our results, DECT, in combination with reconstructed iodine maps, is not only a safe, fast, and low radiation examination, but also superior to the current gold standard V/Q-SPECT in the diagnosis of CTEPH. For this reason, DECT is an excellent alternative to V/Q-SPECT and should be implemented in the primary diagnosis of CTEPH.

## 8. Abkürzungen

BPA	Pulmonale Ballonangioplastie
CT	Computertomographie
CTED	Chronische thromboembolische Lungenerkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTPA	Computertomographische pulmonale Angiographie
DECT	Dual Energy Computertomographie
DLP	Dosislängenprodukt
Gy	Gray
HU	Hounsfield-Einheiten
J	Joule
kg	Kilogramm
kV	Kilovolt
keV	Kiloelektronenvolt
LAE	akute Lungenembolie
MBq	Mega-Becquerel
MD-CT	Multidetektor-Computertomographie
ML	Mittellappen
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
mSv	Milisievert
n	Gesamtzahl
NOAK	nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen
NPW	negativer prädiktiver Wert
OL	Oberlappen
PA	pulmonale digitale Subtraktionsangiographie
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonalen arteriellen Verschlussdruck
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PVOD	Pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
SA	Standardabweichung
Sens	Sensitivität
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography

Spez	Spezifität
Sv	Sievert
Tc <sup>99m</sup>	Technetium- <sup>99m</sup> metastabil
Tc <sup>99m</sup> -MAA	Tc <sup>99m</sup> - macro aggregated albumin
V/Q	Ventilations-/Perfusions-
WSPH	Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie
Z	Ordnungszahl

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie .....	4
Tabelle 2: Demographische Daten.....	32
Tabelle 3: Übersicht untersuchter Segmente .....	34
Tabelle 4: Übereinstimmung auf Lungenlappenebene – DECT zur PA.....	39
Tabelle 5: Übereinstimmung auf Lungenlappenebene – V/Q-SPECT zur PA .....	39
Tabelle 6: Segmentaler Vergleich und Überprüfung der Übereinstimmung bei den CTEPH Patienten – DECT und V/Q-SPECT zur PA.....	40
Tabelle 7: Dosisvergleich DECT und V/Q-SPECT .....	42

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei der CTEPH .....	6
Abbildung 2 V/Q-SPECT eines CTEPH Patienten in coronarer Schnittebene mit segmentalen subsegmentalen und peripheren Perfusionsdefekten .....	8
Abbildung 3 DECT eines CTEPH Patienten in axialer Schnittebene .....	11
Abbildung 4: Jodkarten CTEPH in sagittaler und coronarer Schnittebene .....	11
Abbildung 5: PA der rechten Lunge eines CTEPH Patienten .....	13
Abbildung 6: Typische resezierte thromboembolische Verschlüsse beidseits nach einer PEA .....	16
Abbildung 7: Diagnosekriterien PA.....	26
Abbildung 8: Verteilung der Grunderkrankungen im Studienkollektiv .....	33
Abbildung 9: Anzahl gewerteter pathologischer Segmente der linken Lunge .....	35
Abbildung 10: Anzahl korrekt pathologisch gewerteten Segmente der linken Lunge gemessen an der PA.....	35
Abbildung 11: Anzahl der pathologisch gewerteten Lungensegmente der rechten Lunge .....	36
Abbildung 12: Anzahl der korrekt pathologisch gewerteten Segmente der rechten Lunge gemessen an der PA.....	36
Abbildung 13: Bland Altman-Plot: Dosisvergleich DECT und V/Q-SPECT .....	41
Abbildung 14: Dosisvergleich DECT und V/Q-SPECT .....	42

## 11. Literaturverzeichnis

- Archibald, C.J. *et al.* (1999) 'Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160(2), pp. 523–528. Available at: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9808109>.
- Auger, W.R. *et al.* (1992) 'Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography.', *Radiology*, 182(2), pp. 393–398. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiology.182.2.1732955>.
- Bajc, M. *et al.* (2009) 'EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(8), pp. 1356–1370. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1170-5>.
- Banks, D.A. *et al.* (2014) 'Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension', *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 18(4), pp. 319–330. Available at: <https://doi.org/10.1177/1089253214536621>.
- Beitzel, K. *et al.* (2017) *Radiologie*. 4th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, p. b-004-132212. Available at: <https://doi.org/10.1055/b-004-132212>.
- Bonderman, D. *et al.* (2008) 'Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension', *European Respiratory Journal*, 33(2), pp. 325–331. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00087608>.
- Brenot, P. *et al.* (2019) 'French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension', *European Respiratory Journal*, 53(5), p. 1802095. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.02095-2018>.
- Buzug, T.M. (2004) *Einführung in die Computertomographie: mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion*. Softcover reprint of the original 1. ed. 2004. Berlin Heidelberg: Springer.
- Cannon, J.E. *et al.* (2016) 'Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort', *Circulation*, 133(18), pp. 1761–1771. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470>.
- D'Armini, A.M. *et al.* (2007) 'Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy', *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 133(1), pp. 162–168. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.059>.
- Deak, P.D., Smal, Y. and Kalender, W.A. (2010) 'Multisection CT Protocols: Sex- and Age-specific Conversion Factors Used to Determine Effective Dose from Dose-Length Product',

*Radiology*, 257(1), pp. 158–166. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.10100047>.

Delcroix, M. *et al.* (2021) ‘ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension’, *European Respiratory Journal*, 57(6), p. 2002828. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>.

Delcroix, M. *et al.* (2023) ‘Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: realising the potential of multimodal management’, *The Lancet Respiratory Medicine*, 11(9), pp. 836–850. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00292-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00292-8).

Delcroix, M., Kerr, K. and Fedullo, P. (2016) ‘Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors’, *Annals of the American Thoracic Society*, 13(Supplement\_3), pp. S201–S206. Available at: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-621AS>.

Dong, C. *et al.* (2015) ‘Diagnostic Accuracy of Computed Tomography for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis’, *PLOS ONE*. Edited by J.D. Chalmers, 10(4), p. e0126985. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126985>.

Dorfmueller, P. *et al.* (2014) ‘Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature’, *European Respiratory Journal*, 44(5), pp. 1275–1288. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00169113>.

Feinstein, J.A. *et al.* (2001) ‘Balloon Pulmonary Angioplasty for Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension’, *Circulation*, 103(1), pp. 10–13. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.1.10>.

Fleiss, J.L. (2010) *The design and analysis of clinical experiments*.

Galiè, N. *et al.* (2016) ‘2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)’, *European Heart Journal*, 37(1), pp. 67–119. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.

Ghofrani, H.-A. *et al.* (2013) ‘Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension’, *New England Journal of Medicine*, 369(4), pp. 319–329. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>.

Ghofrani, H.-A. *et al.* (2021) ‘Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension’, *Respiratory Medicine*, 177, p. 106293. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106293>.

Giordano, J. *et al.* (2017) ‘Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): Dual-energy CT experience in 31 patients’, *European Radiology*, 27(4), pp. 1631–1639.

Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4500-6>.

Goo, H.W. and Goo, J.M. (2017) 'Dual-Energy CT: New Horizon in Medical Imaging', *Korean Journal of Radiology*, 18(4), p. 555. Available at: <https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.4.555>.

Gopalan, D., Delcroix, M. and Held, M. (2017) 'Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension', *European Respiratory Review*, 26(143), p. 160108. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0108-2016>.

Grob, D. *et al.* (2019) 'Iodine Maps from Subtraction CT or Dual-Energy CT to Detect Pulmonary Emboli with CT Angiography: A Multiple-Observer Study', *Radiology*, 292(1), pp. 197–205. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182666>.

Große Hokamp, N., Lennartz, S. and Maintz, D. (2018) 'Grundlagen, Umsetzung und klinische Anwendung der Dual-Energy-CT', *Radiologie up2date*, 18(04), pp. 303–315. Available at: <https://doi.org/10.1055/a-0657-7090>.

Hammann, M., Jördens, J. and Schrecker, H. (2014) 'Übereinstimmung zwischen Beurteilern: Cohens Kappa ( $\kappa$ )', in. Berlin Heidelberg: Springer Spektrum, pp. 439–448. Available at: <http://www.springer.com/978-3-642-37826-3> (Accessed: 10 April 2023).

Hatano, S. and Strasser, T. (eds) (1975) *Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973. WHO Meeting on Primary Pulmonary Hypertension*, Geneva : [Albany, N.Y: World Health Organization ; distributed by Q Corporation].

He, J. *et al.* (2012) 'Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography', *Nuclear Medicine Communications*, 33(5), pp. 459–463. Available at: <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32835085d9>.

Hietala, S.-O. and Osterman, G. (1988) 'Angiography in Pulmonary Embolism', in F.H.W. Heuck (ed.) *Röntgendiagnostik der Oberen Speise- und Atemwege, der Atemorgane und des Mediastinums / Roentgendiagnosis of the Upper Alimentary Tract and Air Passages, the Respiratory Organs, and the Mediastinum*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Handbuch der Medizinischen Radiologie / Encyclopedia of Medical Radiology), pp. 307–317. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-83185-0\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-642-83185-0_7).

Hoeper, M.M. *et al.* (2010a) 'Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009', *Der Kardiologe*, 4(3), pp. 189–207. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12181-010-0269-z>.

Hoeper, M.M. *et al.* (2010b) 'Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009', *Der Kardiologe*, 4(3), pp. 189–207. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12181-010-0269-z>.

Hoeper, M.M. *et al.* (2016) 'A global view of pulmonary hypertension', *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(4), pp. 306–322. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3).

Hoeper, M.M., Huscher, D. and Pittrow, D. (2016) 'Incidence and prevalence of pulmonary

arterial hypertension in Germany', *International Journal of Cardiology*, 203, pp. 612–613. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.001>.

Hounsfield, G.N. (1973) 'Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system', *The British Journal of Radiology*, 46(552), pp. 1016–1022. Available at: <https://doi.org/10.1259/0007-1285-46-552-1016>.

Hsieh, W.C. *et al.* (2018) 'Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis', *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 156(3), pp. 1275–1287. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.110>.

Humbert, M. *et al.* (2022) '2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension', *European Heart Journal*, 43(38), pp. 3618–3731. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.

Hwang, H.J. *et al.* (2017) 'The role of dual-energy computed tomography in the assessment of pulmonary function', *European Journal of Radiology*, 86, pp. 320–334. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.11.010>.

Inami, T. *et al.* (2013) 'Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty', *JACC. Cardiovascular interventions*, 6(7), pp. 725–736. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.03.009>.

Ito, R. *et al.* (2021) 'Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy', *International Journal of Cardiology*, 334, pp. 105–109. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.04.013>.

Karimi, M. and Cohan, N. (2010) 'Cancer-Associated Thrombosis~!2009-11-10~!2009-12-11~!2010-02-22~!', *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 4(2), pp. 78–82. Available at: <https://doi.org/10.2174/1874192401004020078>.

Kataoka, M. *et al.* (2012) 'Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension', *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 5(6), pp. 756–762. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390>.

Kim, N.H. *et al.* (2019) 'Chronic thromboembolic pulmonary hypertension', *European Respiratory Journal*, 53(1), p. 1801915. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>.

Kim, N.H.S. (2006) 'Assessment of Operability in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension', *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(7), pp. 584–588. Available at: <https://doi.org/10.1513/pats.200605-106LR>.

Klok, F.A. *et al.* (2020) 'Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism', *European Respiratory Journal*, 55(6), p. 2000189. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00189-2020>.

- Konstantinides, S.V. *et al.* (2014) '2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism', *European Heart Journal*, 35(43), pp. 3033–3080. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
- Kovacs, G. *et al.* (2009) 'Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review', *The European Respiratory Journal*, 34(4), pp. 888–894. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>.
- Kramm, T. *et al.* (2018) 'Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany', *Clinical Research in Cardiology*, 107(7), pp. 548–553. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1215-5>.
- Kröger, J.R. *et al.* (2019) 'Diagnosis of pulmonary hypertension using spectral-detector CT', *International Journal of Cardiology*, 285, pp. 80–85. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.018>.
- Kunihara, T. *et al.* (2011) 'Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients', *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 40(1), pp. 154–161. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.10.043>.
- Le Faivre, J. *et al.* (2016) 'Impact of CT perfusion imaging on the assessment of peripheral chronic pulmonary thromboembolism: clinical experience in 62 patients', *European Radiology*, 26(11), pp. 4011–4020. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4262-1>.
- Lewczuk, J. *et al.* (2001) 'Prognostic Factors in Medically Treated Patients With Chronic Pulmonary Embolism', *Chest*, 119(3), pp. 818–823. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.119.3.818>.
- Ling, I.T. *et al.* (2012) 'SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism: Brief Communication', *Internal Medicine Journal*, 42(11), pp. 1257–1261. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02939.x>.
- Liu, M. *et al.* (2011) 'Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction', *European Journal of Radiology*, 80(3), pp. e462–e469. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.08.035>.
- Lu, Y. *et al.* (2014) 'Noncontrast Perfusion Single-Photon Emission CT/CT Scanning', *Chest*, 145(5), pp. 1079–1088. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.13-2090>.
- Madani, M., Ogo, T. and Simonneau, G. (2017) 'The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management', *European Respiratory Review*, 26(146), p. 170105. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0105-2017>.
- Madani, M.M. *et al.* (2012) 'Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients', *The Annals of Thoracic Surgery*, 94(1), pp. 97–103;

discussion 103. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.004>.

Mandras, S.A., Mehta, H.S. and Vaidya, A. (2020) 'Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians', *Mayo Clinic Proceedings*, 95(9), pp. 1978–1988. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.039>.

Martin, E.C., Diamond, N.G. and Casarella, W.J. (1980) 'Percutaneous Transluminal Angioplasty in Non-Atherosclerotic Disease.', *Radiology*, 135(1), pp. 27–33. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiology.135.1.6127750>.

Masy, M. *et al.* (2018) 'Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)', *European Radiology*, 28(12), pp. 5100–5110. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5467-2>.

Matusov, Y. *et al.* (2021) 'Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: the Bedside', *Current Cardiology Reports*, 23(10), p. 147. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01573-5>.

Mayer, E. *et al.* (2011) 'Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry', *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 141(3), pp. 702–710. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.11.024>.

Mizoguchi, H. *et al.* (2012) 'Refined Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension', *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 5(6), pp. 748–755. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077>.

Mullin, C.J. and Klinger, J.R. (2018) 'Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension', *Heart Failure Clinics*, 14(3), pp. 339–351. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2018.02.009>.

Ogawa, A. *et al.* (2017) 'Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry', *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 10(11), p. e004029. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029>.

Olschewski, H. *et al.* (2006) 'Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie', *Pneumologie*, 60(12), pp. 749–771. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2006-954981>.

Otrakji, A. *et al.* (2016) 'Dual-Energy CT: Spectrum of Thoracic Abnormalities', *RadioGraphics*, 36(1), pp. 38–52. Available at: <https://doi.org/10.1148/rg.2016150081>.

Pepke-Zaba, J. (2010) 'Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art', *European Respiratory Review*, 19(115), pp. 55–58. Available at: <https://doi.org/10.1183/09059180.00007209>.

- Pepke-Zaba, J. *et al.* (2011) 'Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry', *Circulation*, pp. 1973–1981. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>.
- Phan, K. *et al.* (2018) 'Medical Therapy Versus Balloon Angioplasty for CTEPH: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Heart, Lung and Circulation*, 27(1), pp. 89–98. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.01.016>.
- Phillips, J.J., Straiton, J. and Staff, R.T. (2015) 'Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison', *European Journal of Radiology*, 84(7), pp. 1392–1400. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.03.013>.
- Pitton, M. *et al.* (2002) 'Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie: Diagnostische Wertigkeit von Mehrschicht-CT und selektiver Pulmonalis-DSA', *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 174(04), pp. 474–479. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2002-25117>.
- Reichelt, A. *et al.* (2009) 'Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography', *European Journal of Radiology*, 71(1), pp. 49–54. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.03.016>.
- Remy-Jardin, M. *et al.* (2021) 'Imaging of Pulmonary Hypertension in Adults: A Position Paper from the Fleischner Society', *Radiology*, p. 203108. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203108>.
- Renapurkar, R.D. *et al.* (2017) 'Imaging in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension', *Journal of Thoracic Imaging*, 32(2), pp. 71–88. Available at: <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000256>.
- Renapurkar, R.D. *et al.* (2018) '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', *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 8(4), pp. 414–422. Available at: <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.05.07>.
- Riedel, M. *et al.* (1982) 'Longterm Follow-up of Patients with Pulmonary Thromboembolism', *Chest*, 81(2), pp. 151–158. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.81.2.151>.
- Rosenkranz, S. (2014) 'Vulnerando sanamus', *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 139(33), pp. 1645–1646. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370257>.
- Ruan, W. *et al.* (2020) 'Clinical Updates on the Diagnosis and Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension', *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 49(5), pp. 320–330.
- Sadushi-Kolici, R. *et al.* (2019) 'Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial', *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(3), pp. 239–248. Available at:

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30367-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30367-9).

Schild, H. (ed.) (2003) *Angiographie*. 2nd edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, p. b-004-134439. Available at: <https://doi.org/10.1055/b-004-134439>.

Schümichen, C., Schmidt, M. and Krause, T. (2017) 'DGN-Handlungsemp', *11/2017* [Preprint]. Available at: [https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-005\\_Lungenzintigraphie\\_2017.pdf](https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-005_Lungenzintigraphie_2017.pdf) (Accessed: 9 March 2023).

Schübler, A. *et al.* (2021) 'Evaluation of Diagnostic Accuracy and Radiation Exposure of Dual-Energy Computed Tomography (DECT) in the Course of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH)', *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 193(11), pp. 1318–1326. Available at: <https://doi.org/10.1055/a-1502-7541>.

Schüssler, A. *et al.* (2023) 'Evaluation of diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension compared to V/Q-SPECT and pulmonary angiogram', *Frontiers in Medicine*, 10, p. 1194272. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1194272>.

Simonneau, G. *et al.* (2017) 'The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension', *European Respiratory Review*, 26(143), p. 160112. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>.

Simonneau, G. *et al.* (2019) 'Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension', *European Respiratory Journal*, 53(1), p. 1801913. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.

Stumpf, M.J. *et al.* (2021) 'Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie', *Pneumo News*, 13(2), pp. 33–40. Available at: <https://doi.org/10.1007/s15033-021-2694-z>.

Sugimura, K. *et al.* (2012) 'Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension', *Circulation Journal*, 76(2), pp. 485–488. Available at: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-1217>.

Sugiura, T. *et al.* (2013) 'Role of 320-Slice CT Imaging in the Diagnostic Workup of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension', *Chest*, 143(4), pp. 1070–1077. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.12-0407>.

Swaroop, M. and Tarbox, A. (2013) 'Pulmonary embolism', *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 3(1), p. 69. Available at: <https://doi.org/10.4103/2229-5151.109427>.

Takagi, H. *et al.* (2016) 'Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with invasive right heart catheterization', *European Journal of Radiology*, 85(9), pp. 1574–1580. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.06.010>.

Taniguchi, Y. *et al.* (2014) 'Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to

improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension’, *EuroIntervention*, 10(4), pp. 518–525. Available at: <https://doi.org/10.4244/EIJV10I4A89>.

Taniguchi, Y. *et al.* (2021) ‘The role of balloon pulmonary angioplasty and pulmonary endarterectomy: Is chronic thromboembolic pulmonary hypertension still a life-threatening disease?’, *International Journal of Cardiology*, 326, pp. 170–177. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.10.026>.

van Thor, M.C.J. *et al.* (2019) ‘Bosentan or Macitentan Therapy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension?’, *Lung*, 197(6), pp. 753–760. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00274-9>.

Tunariu, N. *et al.* (2007) ‘Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension’, *Journal of Nuclear Medicine*, 48(5), pp. 680–684. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>.

Wesolowski, J.R. and Lev, M.H. (2005) ‘CT: History, Technology, and Clinical Aspects’, *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 26(6), pp. 376–379. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.sult.2005.07.007>.

Westerhof, B.E. *et al.* (2017) ‘Treatment strategies for the right heart in pulmonary hypertension’, *Cardiovascular Research*, 113(12), pp. 1465–1473. Available at: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx148>.

Wilkens, H. *et al.* (2018) ‘Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018’, *International Journal of Cardiology*, 272, pp. 69–78. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.079>.

Wirth, G. *et al.* (2014) ‘Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) – Potential Role of Multidetector-Row CT (MD-CT) and MR Imaging in the Diagnosis and Differential Diagnosis of the Disease’, *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 186(08), pp. 751–761. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366425>.

## 12. Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze 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, oder habe diese nachstehendspezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internet-basiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

---

Ort, Datum

Unterschrift

## 13. Publikationsverzeichnis

Schüssler, A. *et al.* (2023) 'Evaluation of diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension compared to V/Q-SPECT and pulmonary angiogram', *Frontiers in Medicine*, 10, p. 1194272. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1194272>.

## 14. Danksagung

Wie Jacques-Yves Cousteau und Neil Armstrong treffend feststellten, „ist die Voraussetzung für Wissen die Neugier“ und „Forschung schafft neues Wissen“. In diesem Sinne möchte ich die Gelegenheit nutzen, all jenen zu danken, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Gabrielle Krombach, für ihr Vertrauen in mich und ihre fortwährende Unterstützung. Ihre konstruktive Kritik war entscheidend für den erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit. Ich bin ihr sehr dankbar für die Erlaubnis, diese Studie durchführen und die Dissertation verfassen zu dürfen.

Ein besonderes Dankeschön richte ich an Herrn Dr. med. Fritz C. Roller, der mir von Anfang an sein Vertrauen geschenkt hat. Sie hatten stets ein offenes Ohr für meine Fragen und standen mir mit Rat und Tat zur Seite. Ihre Ermutigungen und Ihr Engagement waren nicht nur für meine fachliche Weiterentwicklung von Bedeutung, sondern haben auch mein Selbstvertrauen gestärkt.

Herrn Dr. med. Armin Schüßler danke ich für seine außergewöhnliche Betreuung. Ihre tatkräftige Unterstützung, freundliche Art und ermutigende Worte haben mich stets vorangetrieben und sind mir äußerst wertvoll.

Mein Dank erstreckt sich auch auf alle Mitarbeiter der radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Gießens.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Dr. med. Elias Alexandrakis. Ihr habt mich auf meinem akademischen Weg kraftvoll unterstützt und wart stets eine zuverlässige Stütze. Euer Beispiel wissenschaftlicher Neugier und Ehrgeiz hat mich stets inspiriert und motiviert. Für eure Unterstützung und liebevollen Worte während der Bearbeitung meiner Dissertation danke ich euch sehr. Ebenso danke ich meinen Geschwistern und Freunden, auf deren stetige Unterstützung ich mich immer verlassen konnte.