

**Charakterisierung von Patienten mit
chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie im Vergleich
zur pulmonalen Hypertonie anderer WHO-Klassifikation
mittels Dual Energy Computertomographie**

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

vorgelegt von Leifheit, Jennifer Eva
aus Bad Soden am Taunus

Gießen , 2017

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Justus-Liebig-Universität
Gießen

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

Gutachter: PD Dr. med U. Grandel

Tag der Disputation: 08.11.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Klassifikation	1
1.1.3	Klinik und Schweregrade	3
1.1.4	Diagnostische Methoden	4
1.1.5	Therapie	6
1.2	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	8
1.2.1	CTEPH im CT	10
1.2.2	Therapieoptionen	12
1.3	Entstehung der Mosaikperfusion bei CTEPH	13
1.3.1	Physikalische Theorien	13
1.3.2	Molekulare Theorien	14
1.4	Dual Energy CT - Allgemeiner Teil	14
1.5	Fragestellung	16
2	Material und Methoden	18
2.1	Demographische Daten	18
2.2	Dual Energy CT – Spezieller Teil	20
2.3	Speicherung und Klassifikation der Daten	21
2.4	Auswertung der Daten	22
3	Ergebnisse	26
3.1	CTEPH	26
3.1.1	CTEPH: Visuelle Bewertungen	26
3.1.2	CTEPH: Quantitative Bewertungen	35
3.2	PH	41
3.2.1	PH: Visuelle Bewertungen	41
3.2.2	PH: Quantitative Bewertungen	50

3.3	Ergebnisse: Herzgrößen beider Gruppen	53
3.4	p-Werte beim Vergleich der quantitativ gemessenen Hounsfield-Einheiten der CTEPH- und PH-Gruppe	54
3.4.1	Ergebnisse der p-Werte in den Datensätzen der konventionellen CT	54
3.4.2	Ergebnisse der p-Werte in den Datensätzen der virtuellen Nativ-CT	55
3.4.3	Ergebnisse der p-Werte in den Datensätzen der Iodkarten	56
3.4.4	Ergebnisse der p-Werte nach differenzierter Messung der hypo- und hyperdensen Bereiche	57
3.5	Vergleich der Visuellen und quantitativen Ergebnisse	59
3.5.1	Vergleich der visuellen und quantitativen Ergebnisse bei CTEPH	59
3.5.2	Vergleich der visuellen und quantitativen Ergebnisse bei PH	61
4	Diskussion	63
4.1	Vorteile des VNC	63
4.2	Ursachen der Milchglatrübung und mögliche Probleme bei der Auswertung ...	64
4.3	Milchglatrübung als Zeichen für Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	65
4.4	Lokalisation der thromboembolischen Veränderungen mit Hilfe der Dual-Energy-CT	66
4.5	Technischer Ausblick	67
4.6	Mögliche Fehler	67
4.7	Klinische Relevanz der Studie und Ausblick	68
	Literaturverzeichnis	79

1 Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie und dabei insbesondere mit der Untergruppe der „Chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie“. Im Rahmen dieser Erkrankung kommt es zu Veränderungen der Lungengefäße, was sich in der Computertomographie durch charakteristische vaskuläre und parenchymale Veränderungen zeigt. Dabei ist insbesondere die Milchglatrübung hervorzuheben, welche mit den bisherigen Methoden nicht eindeutig einer vaskulären Ursache zugeordnet werden kann. Durch die Auswertung verschiedener Datensätze der „Dual-Energy-Computertomographie“ soll herausgearbeitet werden inwiefern Milchglatrübung als spezifisches Zeichen der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie gewertet werden kann und damit als Diagnosekriterium genutzt werden kann.

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie gehört zu den eher seltenen Erkrankungen, wird nach ihrer Ätiologie in fünf Klassen unterteilt und in speziellen Zentren medikamentös, interventionell und operativ behandelt.

1.1.1 Definition

Lungenhochdruck ist eine chronische Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) auf über 25 mmHg, der unbehandelt zu einer progressiven Rechtsherzinsuffizienz und unbehandelt in den meisten Fällen schließlich zum Tode des Patienten durch Rechtsherzversagen führt (Montani et al. 2013).

1.1.2 Klassifikation

Die erste Klassifikation wurde 1973 erstellt und unterschied lediglich zwischen primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie (Olschewski et al. 2006). Seitdem wurde eine Reihe von Änderungen vorgenommen bis zur aktuellen „Dana-Point-Klassifikation“, die 2008 auf dem vierten Weltsymposium für pulmonale Hypertonie (PH) in Dana Point (Kalifornien/USA) verabschiedet wurde.

Im Jahr 2013 wurden auf dem fünften Weltsymposium für pulmonale Hypertonie in Nizza (Frankreich) nur einige geringe Modifikationen in verschiedenen Unterpunkten vorge-

nommen (Montani et al. 2013). Beispielsweise wurden die identifizierten Gendefekte in der Gruppe der hereditäre pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) oder Ergänzungen in der Gruppe 2 (Linksherz-PH) sowie erworbene beziehungsweise kongenitale Ein- und Ausflusstenosen und kongenitale Kardiomyopathien eingebracht, jedoch das bisherige Grundschema mit fünf Kategorien der pulmonalen Hypertonie beibehalten (Rosenkranz 2014).

Dabei unterscheidet man:

Die **erste Kategorie** ist die „pulmonalarterielle Hypertonie“ (PH), die wiederum in verschiedene Subtypen unterteilt werden kann. Dazu gehört als erstes die idiopathische, pulmonale Hypertonie ohne bekannte Risikofaktoren oder familiäre Disposition. Dieser Gruppe gehören meist junge Frauen an und die Inzidenz liegt bei ca. 1/100000/Jahr (Galiè et al. 2016). Weiterhin wird die hereditäre PAH beschrieben, welche familiär gehäuft auftritt und in Zusammenhang mit verschiedenen genetischen Mutationen gebracht wird, die allerdings noch nicht vollständig erforscht sind (Levy et al. 2016). Als weitere Untergruppen folgt die PAH, welche mit der Einnahme von Drogen, Medikamenten und Toxinen assoziiert ist. Auch PAH, die aufgrund von Bindegewebserkrankungen, HIV (Humanes-Immundefizienz-Virus)-Infektionen, portaler Hypertension, angeborenen Herzfehlern, Schistosomiasis oder chronischer hämolytischer Anämie auftritt, wird unterschieden. Die letzten Untergruppen beschreiben die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen und die pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose.

Die **zweite Kategorie** wird auch als „Linksherz-PH“ bezeichnet und entsteht durch systolische oder diastolische Dysfunktion oder Klappenerkrankungen des linken Herzens. Durch die Erkrankungen des linken Herzens kommt es zu einem Rückwärtsstau des Blutes in die Lungenvenen, welcher in der chronischen Form zu einem passiven Anstieg des pulmonalvenösen Drucks führt. Zu unterscheiden ist diese Art des Lungenhochdrucks von rein pulmonalarteriellen Hypertonien am besten durch die Bestimmung des „pulmonary capillary wedge pressure“ (PCWP) oder auch „Wedge-Druck“, welcher indirekt den Druck des linken Vorhofs angibt und normalerweise zwischen 6 und 12 mmHg liegen sollte. Bei der linksherzbedingten pulmonalen Hypertonie sind der oben erwähnte mPAP und der Wedge-Druck nahezu gleich, während bei rein pulmonalarteriellen Formen, der Wedge-Druck im Normbereich liegt (Kwapiszewska et al. 2016).

Die **dritte Kategorie** umfasst die Arten von pulmonaler Hypertonie, welche mit anderen Lungenerkrankungen oder/und Hypoxie assoziiert sind. Dazu gehört die „Chronisch ob-

struktive Lungenerkrankung“ (COPD), ebenso wie interstitielle Lungenerkrankungen. Auch andere Lungenerkrankungen mit gemischtem restriktivem oder obstruktivem Muster, schlafbezogene Atemstörungen, alveoläre Hypoventilationssyndrome, chronische Höhenexposition oder Entwicklungsstörungen werden zu dieser Kategorie hinzugezählt. Der häufigste Grund für eine PH in dieser Gruppe ist die alveoläre Hypoxie, wobei die genaue Prävalenz kaum zu erfassen und größtenteils unbekannt ist. Den verschiedenen Ursachen ist jedoch gemeinsam, dass der präkapilläre Mitteldruck, gemessen im Rechtsherzkatheter, meist nur moderat erhöht ist.

Zur **vierten Kategorie** gehören Patienten mit Lungenhochdruck aufgrund der sogenannten „Chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie“ (CTEPH), welche ca. 4 Prozent der Fälle von akuten Lungenembolien betrifft, wobei die genaue Inzidenz und die Gründe für die Erkrankung unbekannt sind (Delcroix et al. 2016). Zum Teil werden verschiedene Typen unterschieden, die vor allem nach der Lokalisation der Thromben unterteilt werden, da die Lokalisation für die Therapie eine Rolle spielt. Aufgrund der Bedeutung dieser Kategorie für die vorliegende Studie wird auf das Krankheitsbild der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie an anderer Stelle noch einmal genauer eingegangen.

Die **fünfte Kategorie** enthält die restlichen Fälle unklarer oder multifaktorieller Genese, wobei man vier Untergruppen unterscheidet: Pulmonaler Hochdruck aufgrund von hämatologischen Erkrankungen (z.B. Leukämien, maligne Lymphome), aufgrund von Systemerkrankungen (wie zum Beispiel Sarkoidose oder Histiozytose), aufgrund von metabolischen Erkrankungen oder aufgrund anderer Ursachen (wie zum Beispiel tumoröse Obstruktion) (Montani et al. 2013; Olschewski et al. 2006).

1.1.3 Klinik und Schweregrade

Klinische Symptome eines Lungenhochdrucks sind neben dem Hauptsymptom Dyspnoe vor allem nicht-produktiver Husten, Thoraxschmerzen, Tachykardie und Synkopen. Zum Teil werden auch Beschwerden wie allgemeine Schwäche oder Depressionen beschrieben. Die Klinik der pulmonalen Hypertonie ist allerdings oftmals dadurch gekennzeichnet, dass sie sehr inhomogen ist und keine pathognomonischen Anzeichen bekannt sind. Dies führt dazu, dass diese Erkrankung meist relativ spät entdeckt wird und schwierig zu diagnostizieren ist.

Die beschriebene Dyspnoe wird nach einem standardisierten Schema der „New York Heart Association“ (NYHA) eingeteilt, welches 1998 in Evian (Frankreich) beim Weltsymposium der primären pulmonalen Hypertonie verabschiedet wurde, wobei 70 Prozent der

Patienten im Stadium drei (Dyspnoe bei leichter Belastung) oder bereits im Stadium vier (Dyspnoe in Ruhe) diagnostiziert werden. Ähnlich wie die NYHA-Einteilung kann die pulmonale Hypertonie auch in funktionelle Schweregrade nach dem WHO-Schema eingeteilt werden. Dabei gehen die Symptome von Klasse eins (ohne Beeinträchtigung der körperlichen Aktivität), über Klasse zwei und drei (leichte und deutliche Beeinträchtigung bei alltäglicher Aktivität) bis zur Klasse vier, in der bereits in Ruhe Symptome auftreten und Zeichen eines Rechtsherzversagens auftreten können (Stevenson et al. 2009; Simonneau et al. 2014).

Ein dilatierter rechter Ventrikel und die damit verbundenen Symptome einer eventuellen Rechtsherzinsuffizienz können eine Stauung der Halsvenen (vor allem der Vena jugularis interna) verursachen und mit einem hepatojugulärer Reflux oder eine Hepatomegalie mit einem zum Teil assoziierten Aszites einhergehen (Montani et al. 2013; Olschewski et al. 2006).

Die Krankheitsschwere und die Prognose einer pulmonalen Hypertonie werden in die Kategorien gering, intermediär und hoch eingeteilt. Dazu werden die verschiedenen Parameter der klinischen Beurteilung, der Biomarkerbestimmung, den Ergebnissen der Echokardiographie und hämodynamischen Messungen nach feststehenden, leitliniengerechten Indikatoren bewertet (Hoeper et al. 2010; Galiè et al. 2016).

1.1.4 Diagnostische Methoden

Die Diagnostik der PH und ihrer Ursachen besteht aus verschiedenen Untersuchungsschritten und führt von der Diagnose bis zur Ursachenfindung durch verschiedene nicht-invasive und invasive Techniken. Hierzu ist besonders die aktuelle Leitlinie von 2015 zu beachten, bei der je nach vermuteter Untergruppe nach einem festen Algorithmus vorgegangen wird.

Nicht-invasive Methoden

Am Anfang stehen meist allgemeine Untersuchungen wie die Elektrokardiographie (EKG), mit dessen Hilfe bereits eine Rechtsherzhypertrophie erkannt werden kann. Auskultatorisch kann sich die Belastung des rechten Herzens in einem systolischen Geräusch über der Trikuspidalklappe (relative Insuffizienz) oder seltener in einem diastolischen Strömungsgeräusch aufgrund einer Pulmonalklappeninsuffizienz bemerkbar machen. Des Weiteren eine Röntgenthoraxaufnahme, um eine eventuell vorhandene Dilatation der zentralen Pulmonalarterien verbunden mit einer Rarefizierung der peripheren Gefäße

(auch als „amputierter Hilus“ bezeichnet) zu beurteilen. Mit dieser Methode lässt sich manchmal bereits unterscheiden, ob eine reine Rechtsherzbelastung vorliegt oder die Ursache im linken Herzen zu suchen ist (Hill et al. 2016).

Im weiteren Verlauf werden meist pulmonale Funktionstests (Lungenfunktionstest), eine Blutgasanalyse, sowie eine Bodyplethysmographie durchgeführt, um die statischen und dynamischen Lungenfunktionswerte zu bestimmen und verschiedene Grunderkrankungen auszuschließen. Bemerkenswert ist, dass die Lungenfunktionswerte bis auf eine milde Hypoxämie und Hyperkapnie meist normal sind und wenig mit dem klinischen Zustand des Patienten korrelieren.

Zum ersten Abschätzen des pulmonalarteriellen Drucks (PAP), kann eine transthorakale Doppler-Echokardiographie durchgeführt werden, welche eine grobe Einschätzung der Schwere der PH erlaubt und der weiteren Ursachenfindung dient. Anhand des dadurch eingeschätzten Risikos nach festen Kriterien kann eine Alternativdiagnose als wahrscheinlicher erwogen werden, echokardiographische Verlaufskontrollen können empfohlen werden oder eine weitere Diagnostik einschließlich einer Rechtsherzkatheteruntersuchung wird geplant.

Durch die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, bei dem Radioisotope sowohl intravenös, als auch durch Inhalation verabreicht werden, kann vor allem eine CTEPH (Klasse vier der Dana-Point-Klassifikation) ausgeschlossen oder als wahrscheinlich erkannt werden.

Im weiteren Verlauf der Diagnosen- und Ursachenfindung kommen Magnetresonanztomographie (MRT)- und Computertomographie (CT)- Untersuchungen zum Einsatz, wobei vor allem bei der CTEPH charakteristische vaskuläre und parenchymale Zeichen im CT auf abgelaufene Embolisationen hindeuten (Okada et al. 2013). Zusätzlich zu diesen häufigen Untersuchungen können je nach Verdachtsdiagnose noch verschiedene andere immunologische Blutuntersuchungen oder bildgebende Verfahren wie die Abdomen-Sonographie in Betracht gezogen werden, um assoziierte Erkrankungen und Endorganschäden zu verifizieren.

Invasive Methoden

Am Ende der diagnostischen Maßnahmen steht aufgrund der Invasivität meist die pulmonalarterielle Angiographie und die Rechtsherzkatheteruntersuchung, bei denen über eine Vene (meist der Leistenregion) ein Zugang zum rechten Herz und dem Truncus pulmonalis geschaffen wird. Die Rechtsherzkatheterisierung dient der endgültigen Bestätigung oder dem Ausschluss einer PH durch Bestimmung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks, der für die Diagnose über 25 mmHg liegen muss unter Ausschluss eines erhöh-

ten „Wedge-Drucks“, welcher die Druckverhältnisse im linken Vorhof widerspiegelt. Ein erhöhter „Wedge-Druck“ deutet auf eine postkapilläre Ursache hin und dient damit der Unterscheidung einer linksherzbedingten oder anderen Ursache der PH. Diese Untersuchung sollte nach aktuellen Leitlinien in Expertenzentren durchgeführt werden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie der Klasse eins sollte außerdem im Zuge der Untersuchung ein Vasoreagibilitätstest mit Stickstoffmonoxid durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob eine Therapie mit hohen Dosen von Kalziumkanalblockern in Betracht kommt (Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie; Hoepfer et al. 2010; Galie et al. 2016).

Die pulmonalarterielle Angiographie dient der Darstellung der Pulmonalgefäße. Diese Methode ist gemeinsam mit der computertomographischen Pulmonalisangiographie und der Rechtsherzkatheter-Untersuchung besonders bei CTEPH von Bedeutung, da hierbei entschieden werden kann, ob die Verschlüsse proximal oder distal liegen und ob eine Operabilität gegeben ist (Olschewski et al. 2006).

1.1.5 Therapie

Die Therapie der PH ist aufgrund ihrer unterschiedlichen Ätiologie und Klinik meist relativ speziell und individuell, weshalb verschiedene Therapieansätze von generellen Gewohnheitsempfehlungen über Medikamente, sowie nicht-medikamentöse Therapieansätze in Frage kommen. Außerdem gibt es in Deutschland, Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika verschiedene Zulassungen und Evidenzgrade zu beachten, sowie den klinischen Schweregrad und die zum Teil schweren Nebenwirkungen. Auf dem fünften Welt-symposium in Nizza (Frankreich) 2013 wurden neben den bereits beschriebenen Modifikationen der Untergruppen auch die Therapieziele speziell für die erste Subgruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie angehoben, da eine schlechtere Prognose beschrieben wurde, wenn diese nicht eingehalten werden (Klose et al. 2014). Speziell für die idiopathische und hereditäre pulmonale Hypertonie gibt es daher einen Algorithmus zur Behandlung, der sich aus verschiedenen Maßnahmen zusammensetzt.

Allgemeine Verhaltensweisen

Als Basistherapie, die jedem Patienten empfohlen wird, gelten verschiedene Verhaltensweisen und Allgemeinmaßnahmen. Generell ist sportliche Aktivität zu empfehlen, allerdings in Maßen und abhängig von der Klinik des Patienten. Vorsicht ist bei besonderen Umständen geboten, die die Lungenperfusion und -ventilation sowie die Rechtsherzbelastung weiter verschlechtern können wie Höhengaufenthalte, Schwangerschaft, bestimmte Medikamente oder Anästhesie. Außerdem sollten Begleiterkrankungen wie Depressionen

behandelt werden (Klose et al. 2014). Zusätzlich wird eine Immunisierung gegen Pneumokokken und Influenza, sowie eine psychologische Betreuung empfohlen (Hoeper et al. 2010).

Medikamentöse Therapie

Die zugelassenen Medikamente zielen meist auf eine symptomatische Entlastung des rechten Herzens bzw. eine Erniedrigung des pulmonalarteriellen Drucks durch Vasodilatation ab.

Unspezifische Medikamente

In diesem Bereich gibt es unspezifische Medikamente wie Diuretika, die die Rechtsherzüberlastung verbessern, Digitalis, um die Auswurfraction und die Kontraktilität zu steigern oder Kalziumkanalblocker, die zur Vasodilatation nach positivem Stickstoffmonoxid (NO)-Test führen. Bei Patienten der Kategorie eins wird eine Behandlung mit hohen Dosen eines Kalziumkanalblockers nach positivem Vasoreagibilitätstest stets empfohlen. Zur Vermeidung einer Krankheitsprogression werden Patienten mit diagnostizierter CTEPH außerdem stets antikoaguliert (Hoeper et al. 2010).

Spezifische Medikamente

Alle Medikamente dieser Gruppe wirken auf das Endothel oder die Media der Pulmonalarterien (Simonneau et al. 2014; Stevenson et al. 2009). Zu den PH-spezifischen Medikamenten gehören die Prostanoiden, die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren, sowie der Guanylatcyclase-Stimulator Riociguat, welche alle auf verschiedenen Signaltransduktionswegen die Vasodilatation fördern (Stevenson et al. 2009). Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, sowie der Guanylatcyclase-Stimulator sind zu einem großen Teil bereits ab der World Health Organisation (WHO)- Funktionsklasse zwei zugelassen, während die restlichen Medikamente meist erst bei höheren Funktionsklassen zum Einsatz kommen.

Zu den Prostanoiden (PGI₂), welche physiologisch im Endothel aus Arachidonsäure gebildet werden, gehören beispielsweise Epoprostenol, Treprostinil und das zusätzlich zur intravenösen Verabreichung auch inhalativ anwendbare Iloprost.

Eine signifikante Besserung der Lebensqualität und klinischen Belastbarkeit zeigen mehrere kleine Studien für Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren wie Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil. Über eine Hemmung der Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE5) kommt es zu einer Erhöhung der cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat)-Konzentration und über eine Dephosphorylierung der Myosin-Leichte-Ketten schließlich zur Relaxation der Gefäßmuskulatur.

Um die Nebenwirkungen zu reduzieren und die Wirksamkeit bei unzureichendem Ansprechen der Monotherapie zu verbessern, gibt es außerdem verschiedene Modelle zu Kombinationstherapien, wie die oral verfügbaren Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und PDE5-Hemmer. In Abhängigkeit des Zustandes der Patienten und bei entsprechenden hämodynamischen Parametern sollte außerdem eine intensivmedizinische Betreuung in Betracht gezogen werden (Galiè et al. 2016).

Invasive Therapie

Zu den Möglichkeiten der invasiven Therapie gehört beispielsweise die atriale Septostomie, bei der mittels Kathetertechnik das Vorhofseptum schrittweise aufdilatiert wird, so dass die systemische arterielle Sättigung fällt. Diese Prozedur verbessert langfristig die Prognose und Symptomatik durch Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion und des Sauerstofftransports und bietet in der angeborenen Form einen Überlebensvorteil bei PH. Sie sollte allerdings erst nach Versagen der maximalen medikamentösen Therapie in Erwägung gezogen werden.

Für schwere Fälle der pulmonalen Hypertonie, die nicht auf eine maximale medikamentöse Therapie ansprechen, kommt weiterhin eine Lungentransplantation in Frage, im Falle eines bereits terminalen Rechtsherzversagens auch als kardiopulmonale Transplantation.

Je nach Klassifikation sollte primär immer die Behandlung der Grunderkrankung, zum Beispiel die operative Korrektur von Herzfehlern oder die Behandlung von Kollagenosen oder anderen PH-assoziierten Lungenerkrankungen, sowie die Pulmonalisendarterektomie (PEA) bei geeigneten CTEPH-Patienten im Vordergrund stehen (Humbert et al. 2004; Montani et al. 2013).

1.2 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

In der vorliegenden Studie soll die Präsentation der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) in der Computertomographie (CT) beziehungsweise im

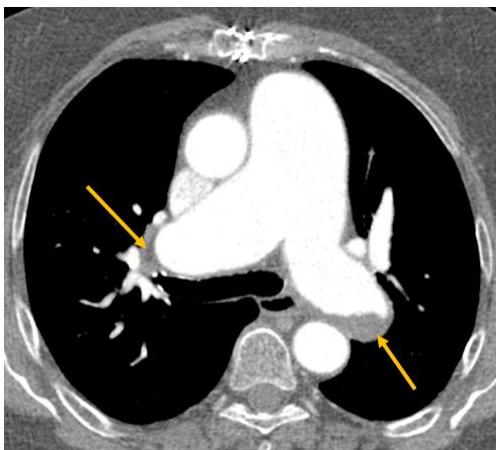
verwendeten Dual-Energy CT (DECT) genauer charakterisiert werden. Aus diesem Grund soll hier ein kurzer Überblick über die bereits vorhandenen Daten und Klassifikationen in der Literatur gegeben werden.

Eine Sonderform der pulmonalen Hypertonie (PH) ist die in der Klassifikation von Nizza in Kategorie vier beschriebene „Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie“ (CTEPH). Bei dieser Form kommt es durch eine unzureichende Thrombolyse nach akuter pulmonaler Thromboembolie der Lungengefäße zu residuell in den Pulmonalgefäßen verbleibenden Thromben, welche mit Hilfe der Computertomographie gut dargestellt werden können. Die Inzidenz der CTEPH nach akuter Thromboembolie wird auf ca. vier bis fünf Prozent geschätzt und kann ebenso wie die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung nur schwer angegeben werden, da CTEPH meist während der Abklärung einer ungeklärten PH entdeckt wird und die embolischen Ereignisse nicht zwangsläufig zu akuten Symptomen geführt haben (Wirth et al. 2014; Yang et al. 2015). Überdies liegen die Ereignisse oft Jahre zurück. Die Symptome sind meist sehr unspezifisch und abhängig vom Ausmaß der pulmonalen Hypertonie, sodass es ähnlich wie bei den anderen Unterformen der PH zu Dyspnoe, chronischem, unproduktiven Husten, Brustschmerzen, Tachykardien, Synkopen und Symptomen der fortschreitenden Rechtsherzbelastung kommen kann (Castañer et al. 2009; Kayaalp et al. 2014; Lang et al. 2013; Tapson und Humbert 2006; Papamatheakis und Kim 2015). Beim klinischen Verdacht auf CTEPH sowie einer mittleren bis hohen Wahrscheinlichkeit in der Echokardiographie folgt zunächst eine Ventilations/Perfusions-Darstellung um isolierte Perfusionsdefekte aufzuzeigen. Sollten sich diese bestätigen, folgt die Überweisung an ein Expertenzentrum mit einer anschließenden computertomographischen Pulmonalisangiographie, einer Rechtsherzkatheterisierung, sowie einer kathetergestützten Pulmonalisangiographie, um die Diagnose zu bestätigen und die Operabilität einzuschätzen (Galiè et al. 2016; Renapurkar et al. 2017). Für die Diagnose einer CTEPH sind ein mittlerer arterieller Druck von über 25 mmHg bei einem pulmonalarteriellen Wedgedruck unter oder gleich 15 mmHg, gemessen im Rechtsherzkatheter, nötig. Zusätzlich ist ein bildgebender Nachweis von pulmonalen Thromben beziehungsweise Obstruktionen, beispielsweise in der computertomographischen Pulmonalisangiographie oder der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, eine wichtige Voraussetzung (Wilkens et al. 2014; Gopalan et al. 2017; Ruggiero und Screatton 2017).

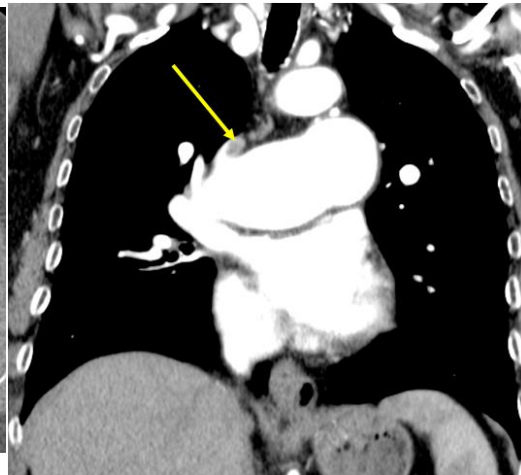
1.2.1 CTEPH im CT

In der Diagnostik der CTEPH kommt der Computertomographie eine besondere Rolle zu, da sich die Residuen der nicht-aufgelösten Thromboembolien in vaskulären und parenchymalen Zeichen widerspiegeln.

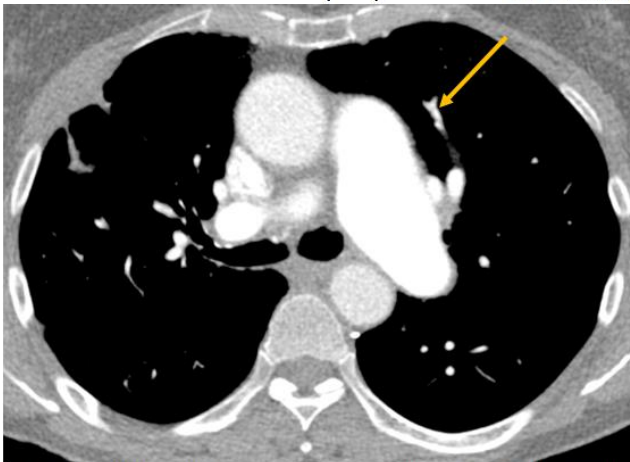
Zu diesen vaskulären Zeichen gehören beispielsweise das Fehlen von Kontrastmittel in den distalen Gefäßabschnitten bei totaler Obstruktion oder die Bildung von Strickleiterthromben, Netzen, Stenosen, Teilobstruktionen und selten Kalzifizierungen als Hinweis auf abgelaufene Embolien (siehe Abbildungen 1.2. A-C) (Hoeper et al. 2014).



1.2-A: Alte Thromben bei einem 76 Jahre alten Patienten mit bekannter CTEPH (Pfeil)



1.2-B: Thrombus Segmentarterie rechts (Pfeil)



1.2-C: Netzbildung als Zeichen organisierter Thromboembolien (Pfeil)

Diese Zeichen fallen vor allem bei den Lobär- und Segmentarterien (Abbildung 1.2-B) auf, während in den weiter distalen Arterien die mechanischen Obstruktionen durch Residuen und das pulmonal-vaskuläre Remodelling nur schwer direkt erkannt werden können (Dimopoulos et al. 2015). Aufgrund des verkleinerten Gesamtfäßdurchmessers kommt es dann letztendlich zum gesteigerten pulmonalarteriellen Druck in den pulmonalen Hauptstämmen, im Truncus pulmonalis und schließlich im rechten Herzen. Dieser erhöhte Druck führt dann wiederum zur Dilatation der zentralen Pulmonalarterien und des rechten

Herzens, sowie zum Teil zu atherosklerotischen Veränderungen. Die Rechtsherzvergrößerung kann überdies aufgrund der Dilatation zur Trikuspidalinsuffizienz mit den entsprechenden klinischen Konsequenzen führen. Weiterhin kommt es vermehrt zur Bildung von Kollateralgefäßen aus den systemischen- und Bronchialarterien, sodass der Anteil des bronchialen Blutflusses von normal ein bis zwei Prozent des Herzzeitvolumens unter einer CTEPH-Pathogenese auf bis zu 30 Prozent ansteigen kann und die Bronchialarterien zum Teil am Gasaustausch der Lunge teilnehmen. Außerdem kommt es wesentlich häufiger zur abnormalen Dilatation der bronchialen und systemischen Arterien als bei Lungenhochdruck anderer Genese, was als Unterscheidungsmerkmal zum idiopathischen Lungenhochdruck herangezogen werden kann.

Zu den CTEPH-spezifischen parenchymalen Zeichen gehören Narben, eine Mosaikperfusion, Milchglatrübungen und bronchiale Anomalien. Die Narben kommen durch Infarkte aufgrund des Verschlusses von Pulmonalgefäßen zustande, welche meist in den unteren Segmenten lokalisiert sind und eher als hyperdense Bereiche innerhalb des Lungenparenchyms imponieren. Die Mosaikperfusion, welche in dieser Arbeit im Besonderen untersucht wurde, besteht aus Bereichen unterschiedlicher Dichte durch Regionen von irregulären hypo- und hyperperfundierten Bereichen verursacht durch embolische Verschlüsse, vaskuläres Remodelling der distalen Gefäße und Kompensationsmechanismen (Dimopoulos et al. 2015; Shimura et al. 2015). Hypoperfundierte Bereiche sind vor allem distal der verschlossenen Gefäße zu beobachten, da in diesen Bereichen der Blutfluss und damit die Iodkonzentration des Kontrastmittels vermindert sind. Hyperdense Areale sind meist in Bereichen zu erkennen, die aufgrund der Umverteilung nun hyperperfundiert sind und als Milchglatrübung imponieren. Diese Aussagen können dadurch gestützt werden, dass man in den hyperdensen Arealen erweiterte Gefäße, ebenso wie eine stärkere Betonung der Bereiche nach Kontrastmittelapplikation beobachten kann. Außerdem ist eine Korrelation der Hypoperfusionsgebiete mit den Ergebnissen der SPECT (single-photon computed tomography)-Szintigraphie erkennbar. Obwohl eine Mosaikperfusion eher unspezifisch in der PH-Diagnostik ist, zeigt sich doch, dass sie häufiger bei Lungenhochdruck aufgrund von vaskulären Geschehen wie bei CTEPH und seltener oder weniger ausgeprägt bei pulmonaler Hypertonie anderer Genese vorkommt. An den Bronchien wurden verschiedene Phänomene beobachtet, die zum Teil noch nicht ganz aufgeklärt werden konnten, wie die Dilatation der Luftwege auf der Segment- und Subsegmentebene, was eventuell mit der bestehenden Hypoxie oder der Unterversorgung der entsprechenden Bronchialäste aufgrund der Hypoperfusion zusammenhängt (Castañer et al. 2009).

1.2.2 Therapieoptionen

Nach Bestätigung der Diagnose einer CTEPH von einem Expertenzentrum sollten alle Patienten lebenslang antikoaguliert werden. Außerdem erfolgt baldmöglichst eine Bewertung der Operabilität, da mittels pulmonaler Endarteriektomie die Erkrankung geheilt werden kann. Patienten, die technisch operabel sind und bei denen das Nutzen-Risiko-Profil akzeptabel ist werden mittels pulmonaler Endarteriektomie behandelt. Bei Patienten, die technisch nicht operable sind oder solchen, bei denen das Nutzen-Risiko-Profil nicht akzeptabel ist wird eine pulmonale Ballonangioplastie erwogen. Sollten beide Therapieansätze nicht möglich sein oder der Lungenhochdruck nach Behandlung persistieren, wird eine gezielte medikamentöse Therapie eingeleitet oder als Ultima Ratio eine Lungentransplantation erwogen (Wilkens et al. 2014; Hoepfer et al. 2010).

Die primär angestrebte Therapieoperation für CTEPH-Patienten stellt die pulmonale Endarteriektomie (PEA) dar. Die operative Indikation hängt von der Lokalisation der Residuen ab, ebenso wie von Komorbiditäten, dem Patientenwillen und der Erfahrung des Operateurs. CTEPH-Patienten sollten an spezielle Zentren überwiesen werden, die ausreichend Erfahrung und Expertenwissen vereinen. Die Technik besteht in der Eröffnung der betroffenen zentralen Arterien und der Ausschälung von vorhandenen Thromben oder Residuen, wobei die Mortalität dieser Operation zwischen vier und 14 Prozent liegt (Castañer et al. 2009). Im Falle einer nicht-operablen CTEPH kommt eine medikamentöse Senkung des pulmonalen Widerstandes, wie bereits bei der Therapie der pulmonalen Hypertonie aufgeführt, in Betracht, welche allerdings nicht kurativ erfolgen kann (Dimopoulos et al. 2015; Shimura et al. 2015). Zur Prophylaxe weiterer Gefäßembolien ist eine lebenslange Antikoagulation notwendig (Castañer et al. 2009; Grosse und Grosse 2010). Eine neue Alternative ist die „Perkutane transluminale pulmonale Angioplastie“ (PTPA) oder pulmonale Ballonangioplastie. In einer Studie von Shimura et al aus Japan, wurden Patienten behandelt, die eine rezidivierende oder persistierende pulmonale Hypertonie nach pulmonaler Endarteriektomie aufwiesen. Dies trifft auf circa 25 Prozent der Patienten nach dem Eingriff zu und liegt möglicherweise an betroffenen distalen Gefäßen, welche für den Operateur nicht zugänglich sind (Ogo et al. 2016). Unter diesen Umständen wurde ein Rechtsherzzugang über die rechte Jugularvene beziehungsweise die Femoralvene gelegt und mit einem entsprechenden Ballonkatheter das betroffene Gefäß dilatiert. Erste Ergebnisse an kleinen Patientengruppen zeigten eine signifikant verbesserte WHO-Funktionsklasse, eine verbesserte sechs-Minuten-Gehstrecke und eine geringere Stufe in der NYHA-Klassifikation, ebenso wie wenig Komplikationen wie Hämoptyse nach Gefäßverletzung oder ein pulmonales Ödem aufgrund der Reperfusion (Ogo 2015; Kataoka et al. 2012, 2012). Außerdem konnte die Rechtsherzfunktion signifikant verbessert werden und Symp-

tome einer Rechtsherzinsuffizienz wurden gelindert (Fukui et al. 2014; Mizoguchi et al. 2012; Koike et al. 2016). Insgesamt waren die Ergebnisse der PTPA bei nicht-operativen CTEPH-Patienten vergleichbar mit denen der Patienten, die mittels PEA behandelt wurden (Taniguchi et al. 2014). Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen werden zeigen, ob diese neue Methode ebenfalls geeignet ist in Kombination mit der pulmonalen Endarteriektomie bei Patienten eingesetzt zu werden, die von proximalen und distalen Läsionen betroffen sind und bisher nur palliativ mit Medikamenten behandelt werden konnten (Dimopoulos et al. 2015; Shimura et al. 2015; Papamatheakis und Kim 2015; Sugimura et al. 2012, 2012; Feinstein et al. 2001).

1.3 Entstehung der Mosaikperfusion bei CTEPH

Die Mosaikperfusion wird häufig bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie beobachtet und entsteht durch verschiedene physikalische und molekulare Umverteilungsprozesse des Blutes.

1.3.1 Physikalische Theorien

Da es bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie zu einer Verkleinerung des Gesamtquerschnittes der pulmonalen Blutstrombahn kommt, steigt nach dem 2. Kirchhoff'schen Gesetz ($1/R=1/R_1+1/R_2$) der Gesamtwiderstand in der Lungenstrombahn und führt somit zu einer pulmonalen Hypertonie mit Werten über 25 mmHg in den pulmonalarteriellen (präkapillären) Gefäßen. Dabei ist R der Gesamtwiderstand der Parallelschaltung und R1, sowie R2 der jeweilige Einzelwiderstand im Gefäß, der sich bei einer Obstruktion erhöht und damit zur Erhöhung des Gesamtwiderstandes führt. Da es aufgrund der Verzweigung des Gefäßsystems zu mehreren Parallelschaltungen in der Lunge kommt, muss die Gleichung um weitere Variablen erweitert werden, um den Gesamtwiderstand berechnen zu können (Helmut A. Tritthart 2011; Rainer Klinke, Hans-Christian Pape, Stefan Silbernagl 2005).

Da das Herzzeitvolumen während der kompensierten Phase ohne Rechtsherzinsuffizienz konstant bleibt, der Gefäßquerschnitt aber abnimmt, muss nach dem Kontinuitätsgesetz zwangsläufig die Strömungsgeschwindigkeit v zunehmen. Betrachtet man das einzelne (nicht-embolisierte) Gefäß, so muss bei einer erhöhten Strömungsgeschwindigkeit v und einem gleichbleibenden oder dilatierten Gefäßdurchmesser r die Stärke des Blutstroms I (in ml/min), also die Perfusion zunehmen (Helmut A. Tritthart 2011). Dies spiegelt sich in

den konventionellen 120kV- kombinierten Datensätzen, wie auch in den „perfusion-maps“ und den „virtuell nativen Datensätzen“, die sich durch den einzelnen DECT-Datensatz mit Kontrastmittel (KM) erstellen lassen, durch erhöhte Hounsfield-Einheiten (HE) wieder.

Die hypodensen Areale der Mosaikperfusion kommen durch die Residuen der embolischen Thromben zustande, welche zu einer geringeren Perfusion und damit geringeren KM-Anreicherung distal der betroffenen Gefäße führen (Wirth et al. 2014).

1.3.2 Molekulare Theorien

Auf molekularer Ebene lässt sich die Dilatation der Gefäße in den hyperperfundierten Bereichen durch die physiologische „flussvermittelte Vasodilatation“ erklären. Dabei führen die erhöhten Drücke in den Gefäßen zu Scherkräften, welche im gesunden Endothel zu einer Öffnung von Kalium-Kanälen führen und damit zu einem Kaliumausstrom. Die damit verbundene Hyperpolarisation entlang der Endothelzelle wiederum bewirkt einen Kalziumeinstrom, welcher zur Aktivierung der endothelialen Stickstoffoxidsynthase führt. Das so gebildete Stickstoffoxid aktiviert die cytosolische Guanylatcyclase und führt über die Bildung von cGMP zur Aktivierung der Proteinkinase G und der Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase. In einem letzten Schritt dephosphoryliert und inaktiviert dieses Enzym die Myosin-leichte-Ketten-Kinase, sodass sich das Gefäß dilatiert (Rainer Klinke, Hans-Christian Pape, Stefan Silbernagl 2005).

Bei CTEPH kommt es außerdem zu Kollateralen und Anastomosen der normalerweise Enderterien in der Lungenstrombahn, welche zu einer Perfusion der peripheren Segmente aus teils systemischen arteriellen Kollateralgefäßen führen (Andreas Breithecker 2004). Außerdem kommt es zu einem pulmonal-vaskulären Umbau in distal okkludierten, sowie nicht betroffenen Arterien, was ein bedeutender Faktor bei der persistierenden pulmonalen Hypertonie nach pulmonaler Enderteriektomie zu sein scheint (Dimopoulos et al. 2015; Shimura et al. 2015).

1.4 Dual Energy CT - Allgemeiner Teil

Erste Versuche die Technik der „Dual-Energy-Computertomographie“ zu nutzen wurden bereits in den späten 1970er Jahren gemacht. Allerdings gelangte diese Technik, die aus zwei separaten radiologischen Untersuchungen bestand, nie zur klinischen Anwendung, da es zu hohe Bewegungsartefakte aufgrund der langen, nacheinander durchgeführten Untersuchungen gab (Johnson, Thorsten R. C 2011).

Für die Bildgebung von zwei Spiraluntersuchungen mit verschiedenen Spektren gelten bestimmte Voraussetzungen:

Wichtigste Voraussetzung ist demnach, dass die Röntgenstrahler zwei verschiedene Energiespektren besitzen, zwischen denen es zu möglichst wenigen Überlappungen kommen sollte. Diese Spektren bestehen aus der Bremsstrahlung, also dem kontinuierlichen Spektrum, einerseits und den charakteristischen Linien, welche bei höheren Spannungen vermehrt zu beobachten sind. Die nächste Voraussetzung determiniert die Detektoreigenschaften insofern, dass die Detektoren zwischen den verschiedenen Energien unterscheiden können müssen. Dazu benötigt man entweder zwei separate Detektoren, solche, die zu unterschiedlichen Zeiten die Informationen detektieren oder solche, die verschiedene Schichten mit unterschiedlicher spektraler Sensitivität besitzen. Die letzte Voraussetzung bezieht sich auf die Eigenschaften des Gewebes. Der bei der Röntgenstrahlung wichtige, photoelektrische Effekt führt dazu, dass die auf den Detektor auftreffende Strahlung in ein elektrisches Signal umgewandelt wird. Dabei wird die Strahlung abhängig von der Kernladungszahl des Gewebes abgeschwächt. Mittels eines Kontrastmittels mit einem Element wie Jod oder Xenon, die eine hohe Ordnungszahl besitzen, kann dieser Effekt verstärkt werden (Johnson, Thorsten R. C 2011).

Um Bilder mit zwei verschiedenen Energiespektren nutzen zu können, sind verschiedene Vorgehen möglich. Die direkteste Methode ist das „Dual-Source-CT“, welches mit zwei verschiedenen Röntgenröhren und – detektoren funktioniert und den Vorteil der frei wählbaren Spannungen, sowie erprobter und bekannter Methoden, Materialien und Rekonstruktionssoftware hat. Allerdings ist der Aufwand für die Herstellung der Apparatur relativ hoch. Eine andere Möglichkeit ist das sogenannte „Rapid Voltage Switching“, bei dem die verschiedenen Spannungen pulsartig wechseln und damit die Daten für jede Projektion doppelt gesammelt werden. Der Vorteil besteht vor allem in den geringeren Kosten und dem kleineren Aufwand der Apparatur. Allerdings ist die Rotationszeit aufgrund der hintereinander erfolgenden Bilderzeugung mehr als halbiert, sodass es letztendlich zu einer schlechteren Bildqualität kommt. Die letzte klinisch anwendbare Möglichkeit sind zwei verschiedene Schichtdetektoren, die von einer Röntgenröhre mit einem konstanten Spektrum Informationen erhalten. Voraussetzung dafür ist, dass die Schichtdetektoren ihre Sensitivität bei unterschiedlichen Photonenenergien haben. Dies wird durch unterschiedliche Materialien erreicht, die übereinander meistens so angeordnet sind, dass der obere Detektor die geringeren Energien erkennt und registriert und der untere das Standardmaterial enthält (Johnson, Thorsten R. C 2011; Remy-Jardin et al. 2014; Faby et al. 2015).

Der im Rahmen dieser Arbeit eingesetzte Computertomograph (CT) ist ein 64-Zeilen-Gerät der ersten Generation (Somatom Definition Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland), welche mit ihren Anwendungen bereits 2006 erstmals vorgestellt wurden, seitdem aber beständig weiterentwickelt und differenzierter genutzt werden. Er besteht aus zwei Röntgenröhren, die mit der gleichen Spannung, beim sogenannten „Dual-Source-CT“ (DSCT) verwendet werden können und dann besonders in der Herzdarstellung den Vorteil der schnellen Bilddarstellung bieten. Alternativ wird er als „Dual-Energy-CT“ (DECT) angewendet, also mit unterschiedlichen Röhrenspannungen zur selben Zeit, was die Anwendung der Dual-Energy-Bildgebung ermöglicht (Global Siemens Healthcare Headquarters, Siemens AG 2010-2014; Johnson, Thorsten R. C 2011).

Vorteile der verschiedenen Spannungen, die von 80 kilo Volt (kV) bis 140 kilo Volt in 20er Schritten variabel eingestellt werden können, sind vor allem der optimierte Kontrast durch eine bessere Kontrastmitteldarstellung aufgrund der niedrigeren Energie (bei 80 kV) einerseits und weniger Störsignale aufgrund der hohen Energie (bei 140 kV) andererseits. Der in dieser Studie verwendete Computertomograph wird fast ausschließlich als Dual-Energy-CT mit der niedrigsten und der höchsten Spannung betrieben, ausgenommen Herzdarstellungen, bei denen die zweite Röhre auf 100 kV eingestellt wird. Außerdem erlaubt die Anwendung von verschiedenen Spannungen weitere, unterschiedliche Rekonstruktionsmöglichkeiten, die zum Teil andere Bilddarstellungen ermöglichen und damit Strahlenbelastung durch zusätzlich durchgeführte Untersuchungen verhindern können (Johnson, Thorsten R. C 2011; Johnson, Thorsten R C 2012).

Zu diesen Rekonstruktionen gehören beispielsweise gewichtete Bilder, um Nierensteine besser erkennen zu können, verschiedene Fusionsbilder oder auch „bone-removal“, also ein Programm, welches Knochen aus dem Bild herausrechnen kann, sodass ein angiographisches Bild entsteht. Durch ein bestimmtes Mischverhältnis aus ca. zwei Drittel des 140 kV Bildes und einem Drittel des 80 kV Bildes entstehen die gleichen Bilder wie aus einem einzelnen 120kV Scan. Außerdem existieren das „Lung PBV (Perfused Blood Volume)“-Programm und das „Virtual non-enhanced CT technique“-Programm (Ameli-Renani et al. 2014; siemens 2010; Lee et al. 2011).

1.5 Fragestellung

In der dieser Studie sollen die unterschiedlichen Möglichkeiten des Dual-Energy CT mit seinen vielfältigen Rekonstruktionsmöglichkeiten explorativ erfasst werden. Dabei wurden Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie ausgewählt und speziell mit der Untergruppe

der Chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie verglichen, da es bei Letzterer wichtig ist das Ausmaß und die Lokalisation der thromboembolischen Residuen zu erfassen, um eine adäquate Therapie einzuleiten. Insbesondere wird sich dabei den Möglichkeiten des virtuell nativen Datensatzes gewidmet, da sich die Frage stellt, ob dieser den nativen Scan ersetzen kann, was mit einer Einsparung an Strahlendosis für die Patienten verbunden wäre. Weiterhin soll erfasst werden, inwieweit die untersuchte Milchglasstrübung als Zeichen einer CTEPH gewertet werden kann und in welchem Ausmaß sie vorhanden sein muss, um festlegen zu können, dass die Ursache in Perfusionsunterschieden aufgrund von thromboembolischen Verschlüssen begründet liegt. Außerdem wurde untersucht inwieweit sich durch den Vergleich und die gemeinsame Bewertung von den Datensätzen der konventionellen CT, des virtuellen Nativ-Datensatzes und der perfusionsgewichteten Bilder eine Einschätzung zu der Lokalisation der thromboembolischen Ereignisse ergibt, um bereits nach den computertomographischen Aufnahmen weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Zu diesem Zweck wurden eine visuelle und eine quantitative Auswertung vorgenommen, welche die Quantität und Qualität der im Rahmen der Mosaikperfusion bestehenden Milchglasstrübung einschätzt und zwischen den beiden Gruppen vergleicht.

2 Material und Methoden

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen vom 15.05.2014 mit dem Aktenzeichen 70/14 lag vor.

2.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie 87 Patienten untersucht und dabei in die verschiedenen, weiter oben beschriebenen WHO-klassifizierten Gruppen eingeteilt.

<u>WHO-Klassifikation</u>								
	keine PH	1	2	3	4	5	Gesamt	
verwertbar	0	1	5	9	20	4	39	
	keine PH	1	2	3	4	5	Gesamt	
nicht verwertbar	28	4	0	6	6	4	48	

Tabelle 2.1-A: Gruppen nach WHO-Klassifikation

Bei 28 der Patienten wurde nach Beurteilung des CTs, der Pulmonalisangiographie und durch die Messung des Drucks in der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine pulmonale Hypertonie ausgeschlossen, sodass diese Daten nicht mehr weiter verwendet wurden.

Insgesamt konnten von den WHO-Gruppen eins, zwei, drei und fünf 19 Datensätze untersucht werden, sodass diese Gruppe zur Gruppe „Pulmonale Hypertonie anderer WHO-Klassifikation“ zusammengefasst wurde. Aus dieser Gruppe konnten 14 Patienten aufgrund unterschiedlicher Gründe nicht verwendet werden.

Aus der Gruppe der WHO-Klassifikation vier, also der Patienten mit CTEPH, wurden 20 Datensätze ausgewertet und sechs Patienten schieden aus der Studie aus.

Insgesamt wurden also von 87 untersuchten Patienten 39 Datensätze verwendet und 48 konnten aus verschiedenen Gründen nicht in die Studie eingeschlossen werden (siehe Tabelle 2.1-A).

Die Gründe für das Ausscheiden aus der Studie waren durch unterschiedliche Umstände bedingt. Zuerst musste natürlich ein Lungenhochdruck im Rechtsherzkatheter vorliegen, sodass es ein entscheidendes Ausschlusskriterium war, wenn der Druck in den arteriellen Lungengefäßen im Mittel unter 25 mmHg lag. Außerdem war es für die Rekonstruktionen wichtig eine ausreichende B-Tube-Abdeckung zu haben, sodass Patienten mit einer Adi-

positas, welche die Grenzen des CT überschreitet, nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Ähnlich verhielt es sich mit Patienten, die starke Thoraxdeformitäten aufgrund von Unfällen, Skoliose, rheumatischen oder osteoporotischen Erkrankungen hatten. Aufgrund von Lagerungsschwierigkeiten oder mangelhafter Patienten-Compliance kam es außerdem zum Teil zu Bewegungsartefakten, was ähnlich wie starke Artefakte beim KM-Einstrom zum Ausschluss aus der Studie führte. Zu beachten war auch, dass einige Patienten aufgrund einer anderen Studie und einer anderen Therapieoption mit 100 kV statt 80 kV in der B-Tube untersucht wurden, sodass wir bei diesen Patienten nicht dieselben Rekonstruktionen durchführen konnten, was unsere Werte verändert hätte. Aus diesem Grund wurden auch diese Datensätze nicht verwendet. Von technischer Seite aus kam es im Verlauf der Studie zum Teil zu Speicherungsproblemen auf der Workstation, der Festplatte oder dem Bildablage- und Kommunikationssystem PACS, wobei einige wenige Patienten nicht adäquat erfasst wurden.

Die wichtigste Gruppe waren die CTEPH-Patienten aus der WHO-Gruppe vier. Von den 20 auswertbaren Datensätzen waren dabei acht von männlichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von ca. 66 Jahren und 12 von weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von ca. 63 Jahren. Sechs Datensätze von Patienten mit einem Durchschnittsalter von 62,5 Jahren konnten nicht verwendet werden (siehe Tabelle 2.1-B).

	Gruppe "CTEPH"					
	Männer		Frauen		Gesamt	
Anzahl verwertbar	8		12		20	
Anzahl nicht verwertbar	3		3		6	
Alter verwertbar	65,75 (53-80)	+/- 8,77	62,92 (29-81)	+/- 14,9	64,3 (29-81)	+/- 11,8
Alter nicht verwertbar	69 (66-71)	+/- 2,16	56 (46-62)	+/- 7,12	62,5 (46-71)	+/- 4,64

Tabelle 2.1-B: Struktur der Gruppe „CTEPH“

Aus der Gruppe der „Pulmonalen Hypertonie anderer WHO-Klassifikation“ konnten die Datensätze zehn männlicher Patienten und neun weiblicher Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 69 Jahren in die Studie eingeschlossen werden. Das Alter der 14 Patienten mit nicht verwertbaren Datensätzen betrug durchschnittlich 64 Jahre (siehe Tabelle 2.1-C).

	Gruppe "PH anderer WHO-Klassifikation"					
	n		Frauen		Gesamt	
Anzahl verwertbar	10		9		19	
Anzahl nicht verwertbar	9		5		14	
Alter verwertbar	68,7 (53-84)	+/- 10,39	69,44 (56-77)	+/- 9,13	69,07 (53-84)	+/- 9,76
Alter nicht verwertbar	65,67 (49-81)	+/- 10,51	63 (33-78)	+/-16,04	64,34 (33-81)	+/- 13,28

Tabelle 2.1-C: Struktur der Gruppe „PH anderer WHO-Klassifikation“

2.2 Dual Energy CT – Spezieller Teil

Die verwendete Röhrenspannung betrug in der „A-Röhre“ 140 kV (kilo Volt) und 80 kV in der „B-Röhre“, wobei die beiden Röntgenröhren, sowie die Detektoren jeweils im 90 Grad Winkel zueinander angeordnet sind. Aufgrund der technischen Anordnung ist die „A-Röhre“ mit 50 cm größer als die „B-Röhre“ mit 26,8 cm, was bei adipösen Patienten oder ungenauer Einstellung zum Teil zu Problemen in der Lungenabdeckung führte, da außerhalb des „Field of View“ (FOV) der kleineren Röntgenröhre nur 140 kilo Volt Bilder erstellt werden können, sodass verschiedene Rekonstruktionen nicht möglich sind (Global Siemens Healthcare Headquarters, Siemens AG 2010-2014; Johnson, Thorsten R. C 2011; Petersilka et al. 2008).

Unter den verschiedenen Rekonstruktionsprogrammen war für diese Arbeit insbesondere das „Lung PBV (Perfused Blood Volume)“-Programm von Bedeutung, bei dem „Iodkarten“ rekonstruiert werden, welche die Anreicherung von Iod als farbabgestufte Einheiten innerhalb des CT-Bildes darstellen. So lassen sich Perfusionsdefekte als dunkle Keile auch in den kleinen Gefäßen gut identifizieren.

Weiterhin wurde das „Virtual non-enhanced CT technique“-Programm genutzt, bei dem nachträglich das Kontrastmittel virtuell aus den Gefäßen herausgerechnet wird, sodass eine zweite Untersuchung eingespart werden kann (Chae et al. 2008; siemens 2010; Wook Lee et al. 2012; Tian SF1, Liu AL, Wang HQ, Liu JH, Sun MY, Liu YJ. 2015, 2015; Chae et al. 2010).

Aufgrund der physikalischen Absorptionseigenschaften der Röntgenstrahlung wird in der „Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie“ des Universitätsklinikums in Gießen ein iodpromidhaltiges Kontrastmittel (Ultravist®-370, Bayer HealthCare, Berlin, Deutschland) verwendet. Dieses ist nicht-ionisch und niedrigosmolar und wird über die Niere wieder ausgeschiedene. Um die Kontrastierung der Lungengefäße zu gewährleisten, wird eine Menge von ca. 90 ml mit nachfolgend 50 ml Natriumchloridlösung als Bolus intravenös über eine periphere Vene verabreicht und die CT-Untersuchung dann automatisch gestartet, sobald eine bestimmte Kontrastierung im linken Vorhof (gemessen durch einen „Region of interest“-ROI) erreicht wurde (Bayer Vital GmbH 2012 überarbeitet).

2.3 Speicherung und Klassifikation der Daten

Nach Festlegung des Patientenkollektivs und der technischen Hilfsmittel (Dual-Energy CT, SOMATOM Definition, Siemens, Forchheim, Deutschland) begann im November 2013 das datenschutzgerechte Speichern der Datensätze von Patienten mit Verdacht auf „Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)“ auf eine externe Festplatte. Darauf übertragen wurden sowohl die 80 kilo Volt, als auch die 140 kilo Volt Datensätze, sowie die axialen Rekonstruktionen. Die zu einem späteren Zeitpunkt rekonstruierten „PBV-Iodkarten“, sowie die „virtuell nativen Datensätze“ wurden direkt an das Bildarchivierungssystem „PACS“ geschickt. Zur Erstellung ebendieser Rekonstruktionen wurde ein Softwareprogramm (software syngo Dual Energy, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) genutzt.

Um eine Übersicht über die Patienten und ihre Erkrankung zu erhalten und zuzuordnen, ob die Patienten wirklich an der speziellen Form des in dieser Studie untersuchten Lungenhochdrucks leiden, wurde eine Liste angelegt, in der Datum, Diagnose, eine eventuelle Mosaikperfusion und verschiedene rheumatische, kardiologische und respiratorische Zusatzerkrankungen vermerkt wurden.

Die Rekonstruktionen wurden auf einer Bildbearbeitungs-Workstation (syngo CT workplace, Siemens, Deutschland) mit einer Software (SOMATOM Life Net, Version VE32B, Siemens, Deutschland) erstellt. Dazu wählt man bei den CT-Anwendungen den Punkt „Dual-Energy CT“ und aus der Patientenliste die 80kV-Serie des gewünschten Patienten. Unter „Anwendungen“ kann man die Optionen wählen, also für diese Studie „Lung PBV“ für die farblich kodierten Iodkarten und „virtual non-enhanced CT technique“ für die virtuell nativen Datensätze. Um die richtige Darstellung der virtuell nativen Datensätze zu erreichen, muss noch manuell das Mischungsverhältnis verschoben werden. Unter „Extras“ können koronare, sagittale und axiale Schichtbilder in beliebiger Schichtdicke (für diese Studie 3 Millimeter) im Ausgabetyt CT erstellt und an das Auswertungssystem verschickt werden. Da bei den generierten Iodkarten zum Teil Artefakte auftraten (zum Beispiel bei Fibrosepatienten, aufgrund des vermehrten interstitiellen Gewebes) wurden einige Bilder nachbearbeitet und die maximale Hounsfield-Einheit in einen positiven Bereich verschoben, damit eine Auswertung möglich war.

2.4 Auswertung der Daten

Zur Auswertung der CT-Bilder wurden die Patienten, welche wir anhand unserer bereits erstellten Liste klassifiziert hatten, in die Gruppen „Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie“ und „Pulmonale Hypertonie anderer WHO-Klassifikation“ eingeteilt.

Nach dieser Einteilung wurden die Bilddaten jeweils durch eine quantitative Methode und durch eine visuelle Beurteilung anhand eines festen Schemas und durch drei verschiedene Untersucher bewertet (Pontana et al. 2010).

Bei der Auswertung des quantitativen Teils wurden sogenannte „Regions of interest (ROI)“ der Größe 200 bis 350 Quadratmillimeter (mm^2) genutzt, also bestimmte kreisförmige Flächen von jeweils ähnlicher Größe, um einen bestimmten Bildausschnitt zu messen. Von diesen „ROIs“ wurden jeweils drei pro Lungensegment und Datensatz (80kV, VNC-Datensatz und PBV-Datensatz) an der gleichen Stelle gemessen (siehe Abbildung 2.4-A). Dabei wurden die Messungen der ROIs der konventionellen CT-Datensätze und der virtuellen Nativ-CT-Datensätze an zwei miteinander gekoppelten Computerbildschirmen durchgeführt. Durch die Verarbeitung und Speicherung der Rekonstruktionen wurden die Daten des pulmonalen Blutvolumens (Lung PBV) an einer separaten Workstation erhoben, sodass es hierbei zu geringen Messungenauigkeiten kam.

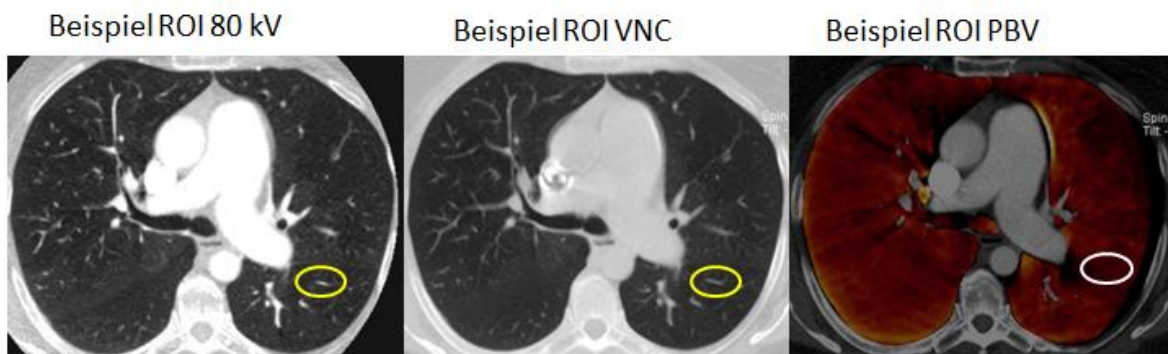


Abbildung 2.4-A: Messung der ROIs an identischen Stellen

Dazu wurden transversale Lungenabschnitte aus einem CT-Buch genutzt, welches die Lungenlappen anhand der Anatomie von Lungengefäßen, Herz- und verschiedenen Thoraxstrukturen beschreibt (Abanador 2010).

Durch diese Methode entstanden so pro Lunge 171 Messungen, bei denen jeweils die „Hounsfield-Einheiten“ und Standardabweichung eingetragen wurden.

Zusätzlich zu diesen Messungen wurden außerdem die Weite der beiden Herzhöhlen, sowie der Durchmesser des „Truncus pulmonalis“ und seinen beiden Hauptstämmen bestimmt.

Zur weiteren Differenzierung der Werte der Hounsfield-Einheiten wurden erneute Messungen vorgenommen, die anders als in den vorherigen Messungen nicht die einzelnen Segmente, sondern über die Segmentgrenzen hinweg die hypo- und hyperdensen Bereiche betrafen. Dabei wurden pro Seite und Rekonstruktion (80kV, VNC, PBV) jeweils drei Messungen von verschiedenen hyperdensen und hypodensen Bereichen vorgenommen, sodass pro Patient 36 weitere Messungen entstanden.

Beim visuellen Teil der Auswertung wurde zuerst die Abdeckung durch die „B-Röhre“ quantifiziert und in Prozent der fehlenden Abdeckung im entsprechenden Lungensegment angegeben. Danach wurde die Qualität der „PBV“- und „VNC“-Serien mit Hilfe von Likert-Skalen beurteilt und mit „Null“ bis „Drei“ quantifiziert, wobei „Drei“ für „Exzellent“ steht, „Zwei“ für „Diagnostisch ohne wesentliche Artefakte“, „Eins“ für „Diagnostisch mit Artefakten“ und „Null“ für „Nicht verwertbar“. Bei der Bildqualität wurde besonders auf Artefakte der VNC- und PBV- Rekonstruktionen geachtet, da die Bilder der konventionellen CT aufgrund der Erfahrung im Umgang mit der Bilderstellung und der gut erforschten Technik immer mit drei („Exzellent“) bewertet wurden.

Nach der Beurteilung der Qualität erfolgte ebenfalls mit Hilfe von Likert-Skalen die Quantifizierung der Milchglatrübung im konventionellen „80 kV“- und im „VNC“-Datensatz, sowie die Einschätzung der Perfusion im „PBV“-Datensatz. Die Milchglatrübung wurde durch a) die Größe des Areal in Prozent und b) die Ausprägung von mild bis schwer eingeteilt, während die Perfusion in c) Iso-/ Hypo- und Hyperperfusion eingeteilt wurde (siehe Abbildungen 2.4-B und 2.4-C) .

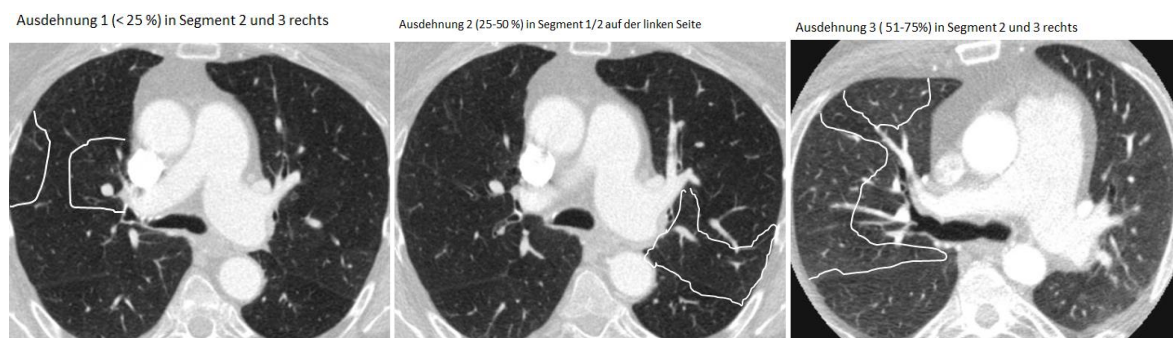


Abbildung 2.4-B: Einteilung der Ausdehnung

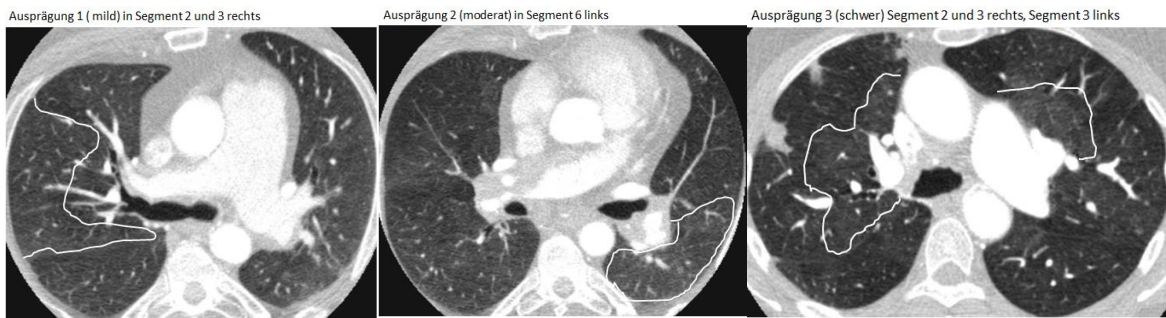


Abbildung 2.4-C: Einteilung der Ausprägung

Anschließend wurden zwei verschiedene Scores berechnet, um die Daten vergleichen zu können. Um einen Vergleich zwischen den beiden Gruppen und den einzelnen Segmenten ziehen zu können, wurde zunächst ein Score pro Segment innerhalb der jeweiligen Gruppen, berechnet als Anzahl der Datensätze mit der Ausdehnung beziehungsweise Ausprägung $1*1$ + Anzahl der Datensätze mit der Ausdehnung beziehungsweise Ausprägung $2*2$ + Anzahl der Ausdehnung mit der Ausdehnung beziehungsweise Ausprägung $3*3 = x$ erstellt. Weiterhin wurde ein Score errechnet, der eine Aussage über die individuelle Ausdehnung und Ausprägung von Milchglatrübung innerhalb eines Datensatzes trifft, indem pro Datensatz die ermittelten Werte jeweils der gesamten Lunge addiert wurden. Damit ließ sich abschätzen wie stark betroffen ein Individuum von Milchglatrübung ist. Um herauszufinden, ob sich die Werte der Hounsfield-Einheiten zwischen den beiden Patientengruppen „CTEPH“ und „PH anderer WHO-Klassifikation“ signifikant unterscheiden, wurden mit Hilfe des t-Test des Statistikprogrammes „IBM SPSS Statistics 22“, der Signifikanzwert p bestimmt. Dabei wurden jeweils die einzelnen Segmente innerhalb einer Rekonstruktion (Konventionelle CT, VNC, PBV) zwischen den beiden Gruppen miteinander verglichen, also beispielsweise der Mittelwert der Hounsfield-Einheiten in Segment eins der CTEPH-Gruppe ($n=20$) mit dem Mittelwert der Hounsfield-Einheiten in der PH-Gruppe ($n=20$). Aufgrund der jeweils drei Messungen pro Segment wurden dabei pro Segment und Rekonstruktion 60 Messungen bei CTEPH ($n=20$) und 57 Messungen bei PH ($n=57$) als Mittelwert zusammengefasst und verglichen.

Als signifikant unterschiedlich wurde dabei ein p -Wert unter 0,05 gesetzt. Aufgrund der wenigen signifikanten Werte, wurde weiterhin ein p -Wert kleiner 0,2 definiert, welcher anzeigt, dass die Gruppen tendenziell unterschiedlich sind. Weiterhin wurde ein p -Wert zwischen 0,2 und 0,8 als gemischte Gruppen und ein p -Wert über 0,8 für gleiche Gruppen genutzt (Obert et al. 2013).

Zur weiteren Differenzierung wurden die neu gemessenen Werte der hypo- und hyperdensen Bereiche zwischen der CTEPH- und PH-Gruppe für alle drei Rekonstruktionen erneut mit Hilfe des t-Test für unabhängige Variablen mittels des oben genannten Statis-

tikprogrammes verglichen. Dabei wurde ein p-Wert unter 0,05 als signifikant gewertet und die Gruppen damit als unterschiedlich angenommen.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden einerseits nach den beiden betrachteten Gruppen „CTEPH“ und „PH anderer WHO-Klassifikation“ und andererseits nach der Art der Auswertung und damit einem visuellen und einem quantitativen Teil unterschieden und dargestellt.

3.1 CTEPH

Im Folgenden sollen zunächst die Ergebnisse aus den Untersuchungen der CTEPH- und später der PH-Patienten dargestellt werden. Dabei werden sowohl Eigenschaften der Technik des Dual Energy CTs mit Hilfe der Bildqualität bewertet und anschließend die Eigenschaften der Datensätze anhand der visuellen und quantitativen Bewertungen.

3.1.1 CTEPH: Visuelle Bewertungen

CTEPH: Bildqualität

Die Qualität der VNC- und PBV-Rekonstruktionen sind stets gleich, da die Berechnung der Rekonstruktionen aus den gleichen Bildern erfolgen und Artefakte somit an den gleichen Stellen zu Einschränkungen in der Bildqualität führen.

Der überwiegende Teil der Rekonstruktionen aus den CTEPH-Datensätzen wurde auf der linken Seite mit drei („Exzellent“) bewertet. Auffallend ist dabei, dass in den Segmenten sechs, neun und zehn alle 20 Lungen mit drei bewertet wurden. Dagegen wurden in den Segmenten eins und zwei fünf Lungen und in Segment vier sogar acht von 20 Lungen mit zwei („Diagnostisch ohne wesentliche Artefakte“) bewertet. Mit eins („Diagnostisch mit Artefakten“) oder null („Nicht verwertbar“) wurde keine untersuchte Lunge bewertet (siehe Abbildung 3.1.1-A).

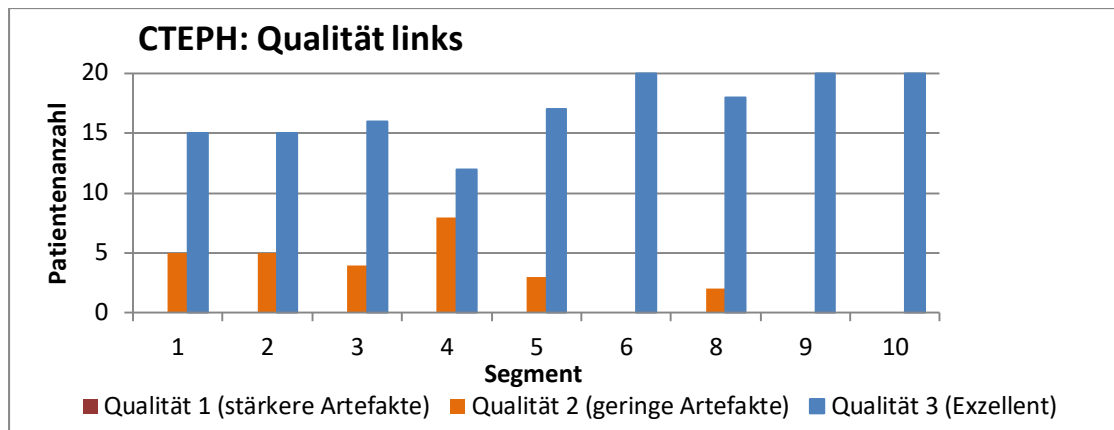


Abbildung 3.1.1-A: CTEPH: Qualität links

Auch auf der rechten Seite wurden die Segmente überwiegend mit drei bewertet, allerdings war die Bewertung insgesamt etwas inhomogener. Im ersten Segment wurden dabei fünf Datensätze und in Segment vier sieben Datensätze mit „Diagnostisch ohne wesentliche Artefakte“ (zwei) bewertet. In Segment fünf wurden sogar acht Datensätze mit zwei und der Datensatz einer Patientenlunge mit „Diagnostisch mit Artefakten“ (eins) bewertet (siehe Abbildung 3.1.1-B).

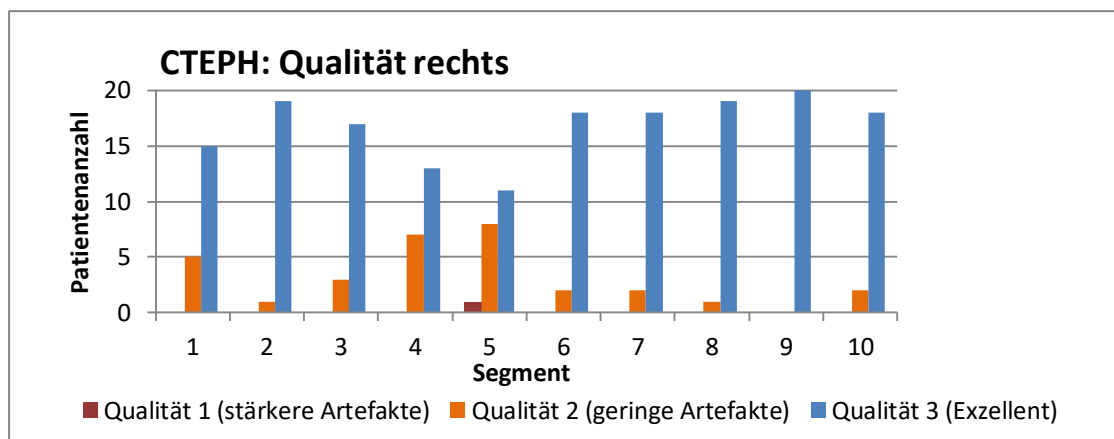


Abbildung 3.1.1-B: CTEPH: Qualität rechts

Insgesamt war die Qualität der untersuchten Lungen in den meisten Segmenten sehr gut und in nur wenigen Segmenten bestanden leichte Einschränkungen, die die Beurteilung beeinflussen könnten. Artefakte in den Segmenten eins, zwei und drei lassen sich durch den Einstrom des Kontrastmittels über die obere Hohlvene erklären, wodurch es zu einer erhöhten Dichte des Kontrastmittels kommt. In den Segmenten vier und fünf sind vor allem Herzbewegungen für leichte Artefakte verantwortlich. Zum Teil zeigten sich außerdem kleinere Artefakte durch mechanische Kompression oder Aufhärungsartefakte (siehe Abbildungen 3.1.1 C-E).

Kompressionsartefakt Segment 9/10 links

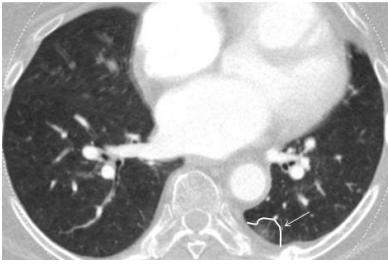
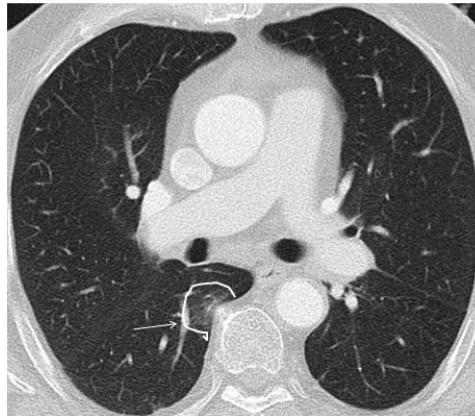


Abbildung 3.1.1-C: Kompressionsartefakt Segment 9/10 links

Kompressionsartefakt Segment 6 rechts



Aufhärtingsartefakt Segment 1 rechts

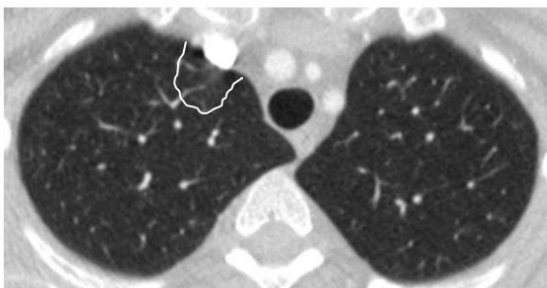


Abbildung 3.1.1-D: Aufhärtingsartefakt Segment 1 rechts und Abbildung 3.1.1-E: Kompressionsartefakt Segment 6 rechts

CTEPH: Übersicht Milchglatrübung

Um einen Überblick über das Vorhandensein von Dichtenanhebungen, beschrieben als Milchglatrübung, in den einzelnen Segmenten zu erhalten, soll vor der genauen Beschreibung der Ausdehnung und Ausprägung zuerst einmal eine allgemeine Übersicht erfolgen.

Dabei fällt auf, dass auf der linken Seite in allen Segmenten in nahezu allen untersuchten Lungendatensätzen eine Milchglatrübung zu erkennen ist. Bei 180 Segmenten, die durch 20 Patientenlungen mit jeweils neun Segmenten zustande kommen, sind insgesamt 152 Lungensegmente betroffen. Während das Segment sechs bei allen Patienten betroffen ist, war bei jeweils fünf Patientenlungen das Segment vier und fünf, sowie bei sechs Lungen das Segment zehn unauffällig (siehe Abbildung 3.1.1-F).

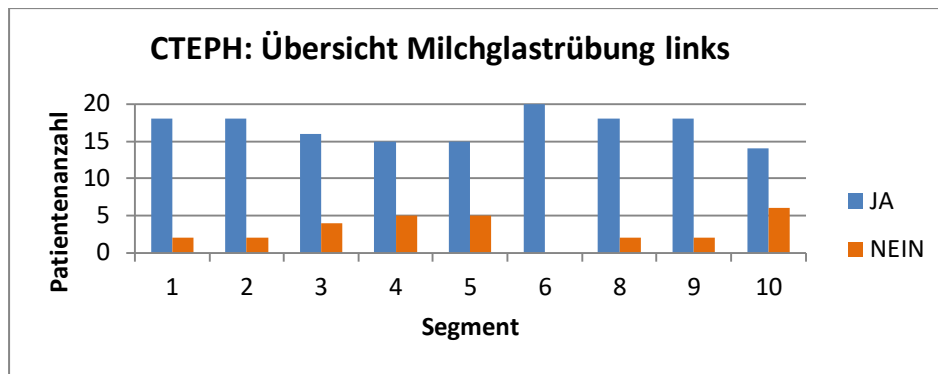


Abbildung 3.1.1-F: CTEPH: Übersicht Milchglatrübung links

Im rechten Lungenflügel waren ebenfalls überwiegend alle Lungensegmente betroffen, nämlich 167 aus insgesamt 200 bewerteten Segmenten bei 20 Patienten und zehn Segmenten auf der rechten Seite.

Von den 33 nicht betroffenen Segmenten entfallen jeweils vier auf Segment vier und acht, fünf auf Segment neun und jeweils sechs auf Segment fünf, sieben und zehn. Mit 20 von 20 bewerteten Lungen sind Segment eins und sechs jeweils vollständig betroffen.

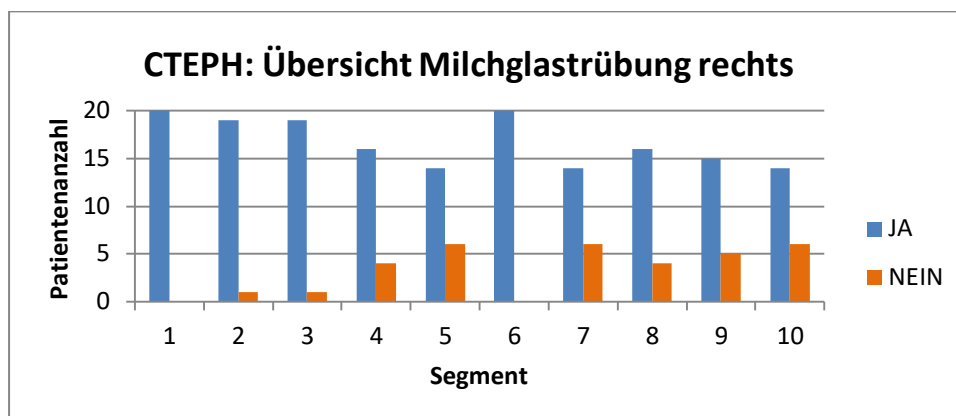


Abbildung 3.1.1-G: CTEPH: Übersicht Milchglatrübung rechts

Insgesamt fällt auf, dass Segment sechs auf beiden Seiten immer zu 100 Prozent von Milchglatrübung betroffen war und die Segmente vier, fünf und zehn eher überdurchschnittlich oft nicht betroffen waren. Ebenfalls war Segment sieben auf der rechten Seite eher weniger betroffen, welches auf der linken Seite nicht existiert.

CTEPH: Unterschied PBV und errechnetes Kontrastmittel

Bei unseren untersuchten Datensätzen wurden die Lungen jeweils als konventionelle CT mit KM, als virtuell nativer Datensatz (VNC) und als reines Kontrastmittel (PBV) dargestellt. Da beim VNC das Kontrastmittel herausgerechnet wurde, liegen die HEs unter denen der konventionellen CT, sodass die Differenz das errechnete, reine KM ergeben sollte.

Die durchschnittliche Differenz aus den Hounsfield Einheiten des VNC-Datensatzes und der konventionellen CT (also das errechnete KM) lag hierbei auf der rechten Seite bei 28,5 (+/- 10,5) HUs und auf der linken Seite bei 27,6 (+/- 6,25) HUs.

Die Durchschnittswerte des PBV sind entsprechend 32 (+/- 6,1) HUs rechts und 37,6 (+/- 4,7) HUs links.

Normalerweise sollte die errechnete Differenz (VNC-konventionelle CT) mit den gemessenen HUs des PBV-Datensatzes übereinstimmen. Dies ist nicht immer der Fall, da aufgrund der Anordnung der Workstation nicht jederzeit an den exakt gleichen Stellen innerhalb des Segmentes gemessen werden konnte.

Daher kamen Abweichung der errechneten zu den gemessenen Werten zustande, welche rechts durchschnittlich 3,5 (+/- 6) HUs und links 10,1 (+/- 2,7) HUs betragen. Die größten Abweichungen ergaben sich rechts in Segment drei und sechs mit 8,8 HUs bzw. 13,3 HUs und links in Segment vier und acht mit 14,9 HUs und 13,5 HUs (siehe Abbildung 3.1.1-H).

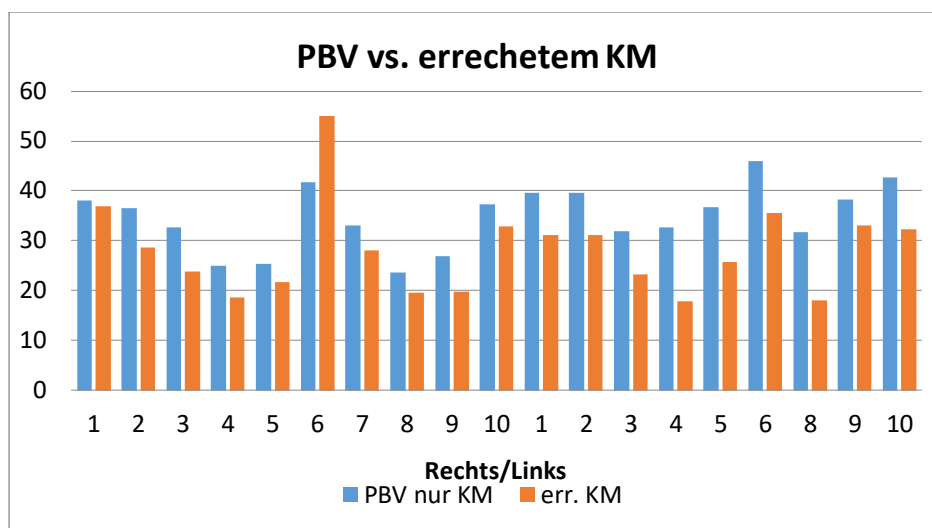


Abbildung 3.1.1-H: Vergleich PBV zu errechnetem Kontrastmittel

CTEPH: Ausdehnung Milchglastrübung

Um die Milchglastrübung in den einzelnen Segmenten genauer beschreiben zu können, wurde zuerst der Anteil des betroffenen Areals an der Gesamtgröße des Segments beschrieben. Dabei fiel auf, dass die Ausdehnung links in den meisten Segmenten zwischen 25 und 50 Prozent lag, was mit zwei bewertet wurde. Besonders einheitlich war die Ausdehnung zwei dabei in Segment acht mit 14 von 20 Patientenlungen, besonders niedrig in Segment zehn mit 4 von 20 Lungen. Ausdehnung eins (unter 25 Prozent des Gesamtvolumens) kommt überdurchschnittlich häufig in Segment vier und zehn mit jeweils neun

betroffenen Lungen und Segment neun mit 10 von 20 Lungen vor. Die höchste beschriebene Ausdehnung mit einem Anteil von 50 bis 75 Prozent (Ausdehnung drei) kam am häufigsten in Segment sechs mit 9 von 20 Lungen vor und zusätzlich sechs Mal in Segment eins und zwei. Eine Ausdehnung über 75 Prozent (Ausdehnung vier) wurde in keinem Segment gesehen.

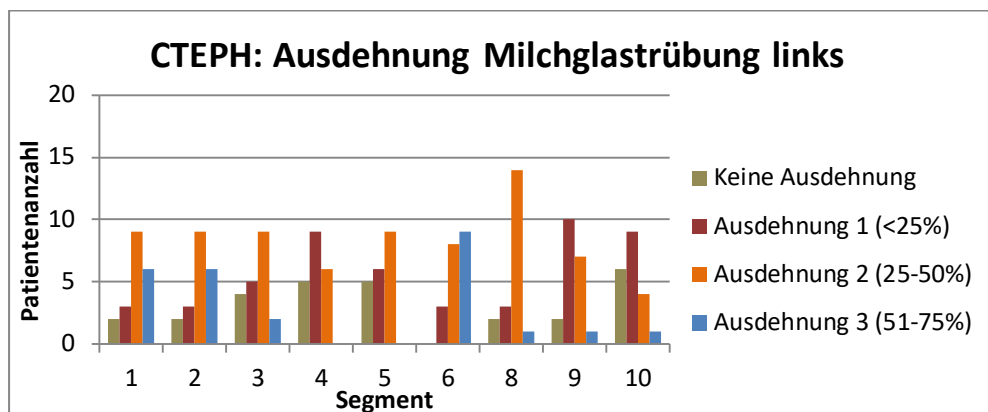


Abbildung 3.1.1-I: CTEPH: Ausdehnung Milchglastrübung links

Der individuell berechnete Score pro Patientendatensatz lag auf der linken Seite bei 13,95 mit einer Spannweite von 3 bis 21 und einem möglichen minimalen Wert von 0, sowie einem theoretisch maximalen Wert von 36.

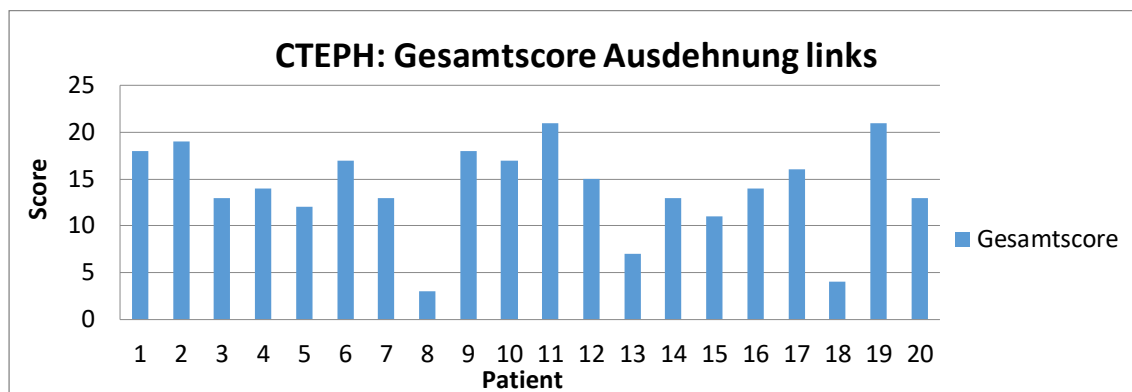


Abbildung 3.1.1-J: CTEPH: Gesamtscore Ausdehnung links

Auf der rechten Seite dominiert ebenfalls die Ausdehnung zwei (25-50 Prozent). Dies ist besonders in den Segmenten eins, drei, vier und sechs mit jeweils 10 bis 12 Datensätzen von 20 untersuchten Lungendatensätzen pro Segment zu sehen. In den Segmenten zwei, fünf und zehn ist die Ausdehnung eins (unter 25 Prozent) mit jeweils acht bis zehn Patientendatensätzen am häufigsten. Ausdehnung drei (50-75 Prozent) ist insgesamt seltener und vor allem in den Segmenten eins und zwei mit jeweils fünf beziehungsweise sieben Patienten zu sehen.

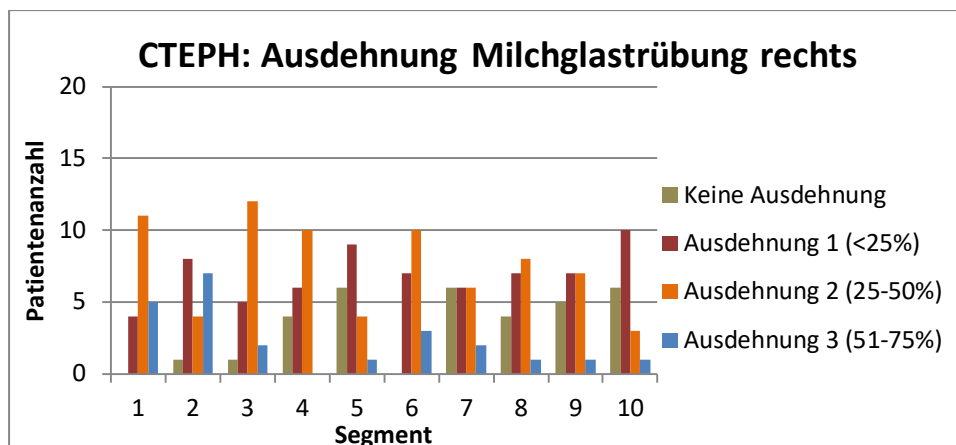


Abbildung 3.1.1-K: CTEPH: Ausdehnung Milchglastrübung rechts

Die individuellen Scores pro Patient lagen auf der rechten Seite durchschnittlich bei 15,1 mit einer Spannweite von 4 bis 26 und einem theoretisch minimalen Wert von 0, sowie einem maximal erreichbaren Wert von 40.

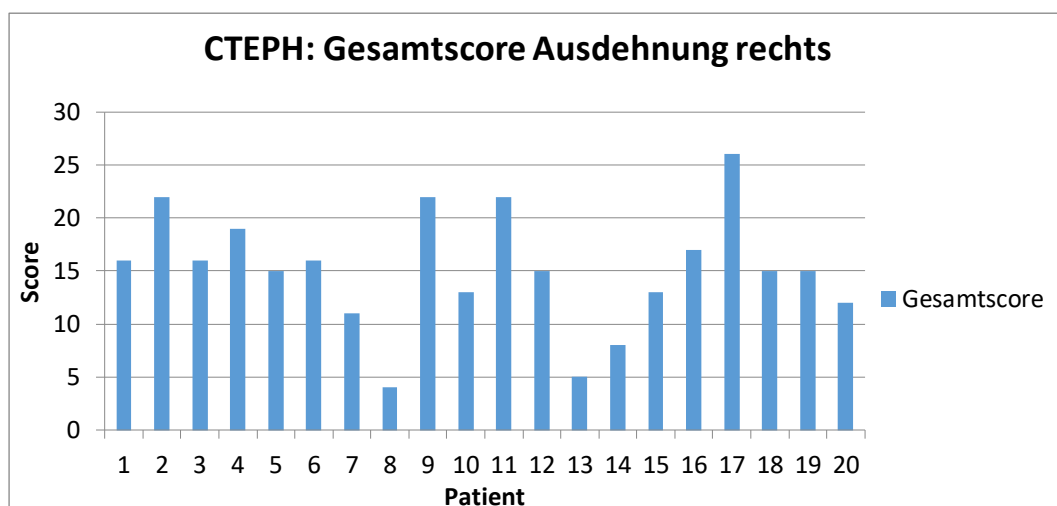


Abbildung 3.1.1-L: CTEPH: Gesamtscore Ausdehnung rechts

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass jedes Segment von Milchglastrübung betroffen ist, wobei besonders die Ausdehnung zwei mit 25 bis 50 Prozent Anteil am gesamten Segmentvolumen beschrieben wurde.

Die individuellen Scores waren mit Mittelwerten von 13,95 auf der linken Seite und 15,1 auf der rechten Seite sehr ähnlich und zeigen an, wie stark ein Patient im Bereich der Ausdehnung von Milchglastrübung betroffen war.

CTEPH: Ausprägung Milchglastrübung

Um die Art der dichteerhöhten, milchglasartigen Areale weiter zu differenzieren, wurde nach der Bewertung der Ausdehnung die Ausprägung der betroffenen Areale klassifiziert.

Dabei wurde links in nahezu allen Arealen hauptsächlich eine milde Ausprägung (bewertet mit eins) beschrieben. Dies betraf höchstens 15 und wenigstens 10 Lungen pro Segment. In den Segmenten eins, zwei und sechs fiel auf, dass die Ausprägung zwei („moderat“) mit sieben beziehungsweise sechs Patientenlungen überdurchschnittlich häufig vorkam. Dagegen konnte Ausprägung drei („schwer“) außer in Segment sechs mit 2 von 20 Lungen in anderen Segmenten höchstens einmal vergeben werden.

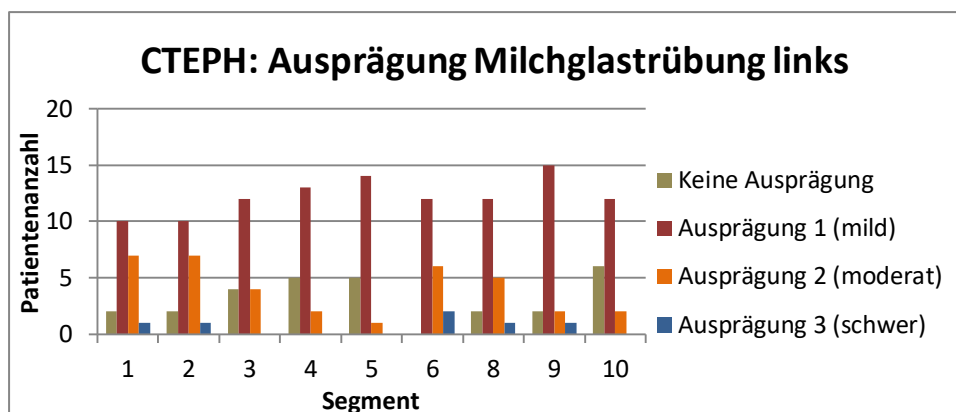


Abbildung 3.1.1-M: CTEPH: Ausprägung Milchglastrübung links

Der Mittelwert des individuellen Scores auf der linken Seite lag bei der Ausprägung bei 10 mit einer Spannweite von 1 bis 22, sowie einem möglichen Maximalwert von 27 und einem möglichen Minimalwert von 0.

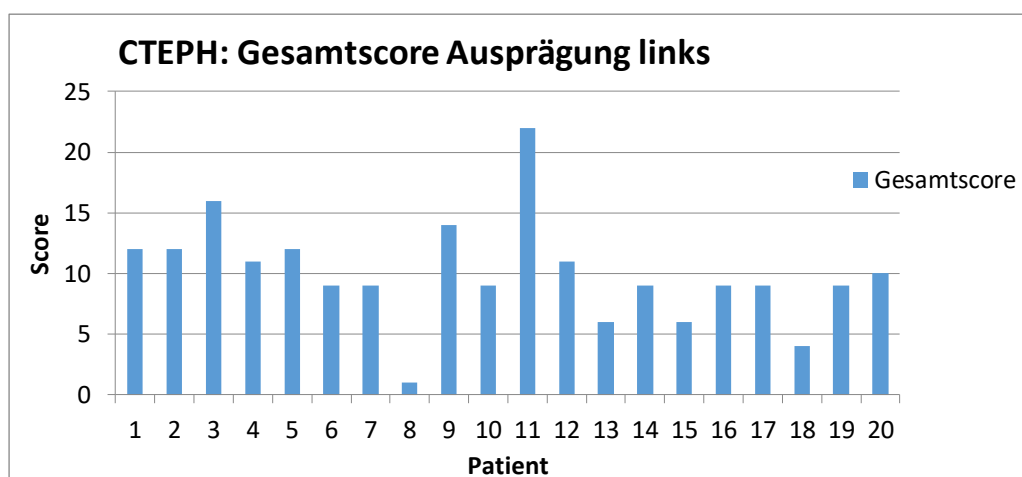


Abbildung 3.1.1-N: CTEPH: Gesamtscore Ausprägung links

Auch rechts wurden alle Segmente am häufigsten mit der Ausprägung eins („mild“) beschrieben. Außer in Segment fünf wurde diese Ausprägung höchstens 15 und wenigstens 11 Mal vergeben. In Segment fünf ist die Ausprägung eins dagegen nur acht Mal zu sehen gewesen, dafür wurde bei fünf Lungen die Ausprägung zwei („moderat“) beschrieben. Mit 6 von 20 Lungen wurde die Ausprägung zwei auch in Segment drei häufiger beschrieben, während sie sonst höchstens ein- bis viermal in den anderen Segmenten vorkommt.

Ausprägung drei („schwer“) ist wie bereits auf der linken Seite eher selten und wurde in Segment zwei bei 2 von 20 Lungen gesehen, ansonsten höchstens einmal pro Segment.

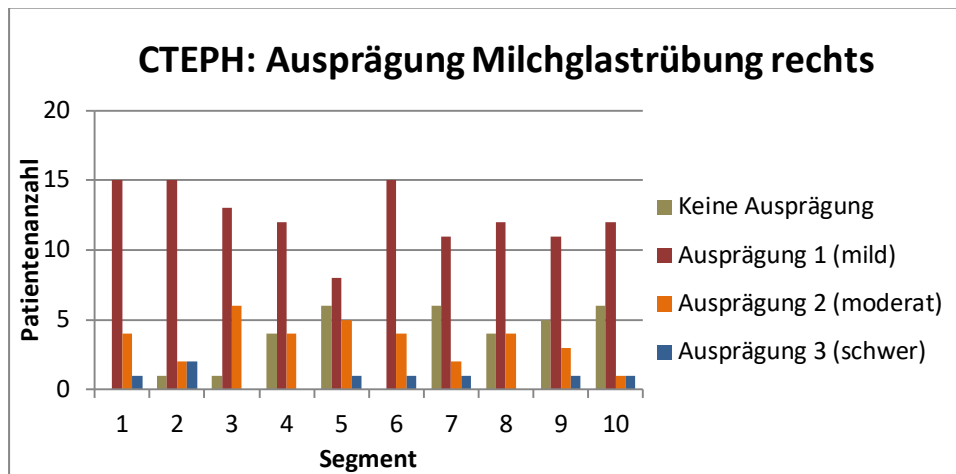


Abbildung 3.1.1- O: CTEPH: Ausprägung Milchglatrübung rechts

Bei dem individuell errechneten Score ergab sich auf der rechten Seite ein Wert von 10,8 mit einer Spannweite von 3 bis 23 und einem theoretischen Minimalwert von 0, sowie einem maximal möglichen Wert von 30.

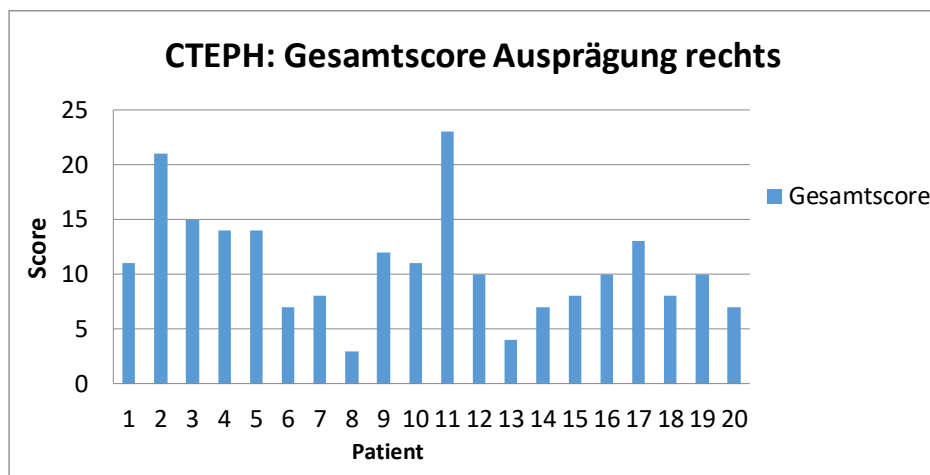


Abbildung 3.1.1- P: CTEPH: Gesamtscore Ausprägung rechts

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass die Ausprägung eins („mild“) am häufigsten und regelmäßigsten vorkommt. Der Durchschnittswert der ermittelten Scores ist mit 10 links und 10,8 rechts sehr ähnlich, was für eine gleichmäßige Verteilung der Ausprägung des rechten und linken Lungenflügels steht.

CTEPH: PBV-Rekonstruktionen

Anhand der PBV-Rekonstruktion, bei der das reine Kontrastmittel dargestellt wird, wurden die Segmente in iso-/hypo- und hyperperfundiert unterteilt.

Auf der linken Seite waren die meisten Segmente mit 13 bis 16 von 20 untersuchten Lungen isoperfundiert. Eine Hypoperfusion war überdurchschnittlich häufig in den Segmenten vier, fünf und acht zu sehen, wobei jeweils 13 beziehungsweise 14 beziehungsweise 11 Lungen betroffen waren. Die meisten Lungen (4 von 20) waren in Segment sechs hyperperfundiert, ansonsten sah man eine vermehrte Kontrastanreicherung und damit Hyperperfusion kein- bis zweimal pro Segment.

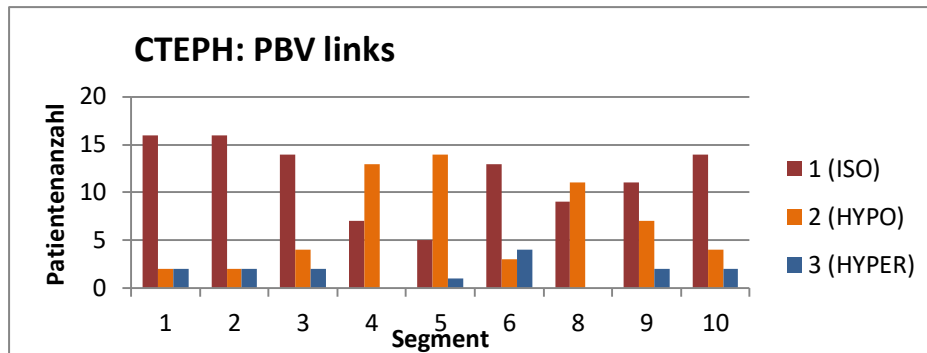


Abbildung 3.1.1-Q: CTEPH: PBV links

Auf der rechten Seite waren ebenfalls die meisten Segmente in ihrer Perfusion nicht verändert, also isoperfundiert. Vor allem die Segmente vier und fünf waren mit 11 und 13 Lungen eher hypoperfundiert, während die Segmente eins und zehn mit jeweils 3 von 20 Lungen häufiger als die anderen Segmente hyperperfundiert erschienen.

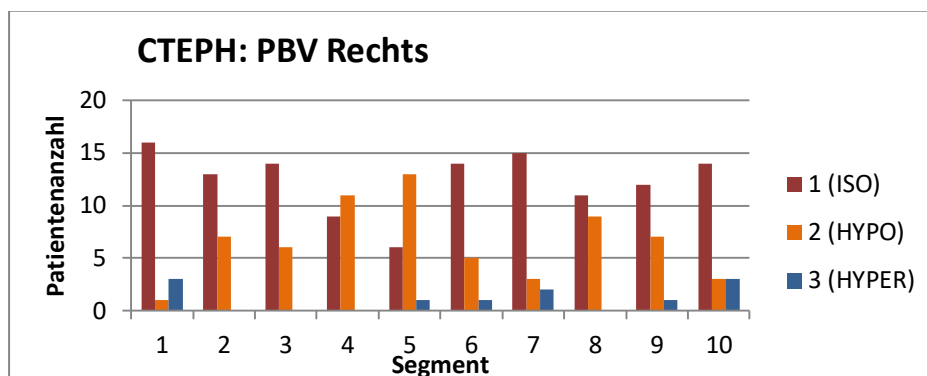


Abbildung 3.1.1-R: CTEPH: PBV rechts

3.1.2 CTEPH: Quantitative Bewertungen

Bei den quantitativ gemessenen Werten wurden pro Segment, Patient und Rekonstruktion jeweils drei Messungen der Hounsfield-Einheiten durch „Regions of interest“ der Größe 200 bis 350 Quadratmillimeter (mm²) gemacht, sodass schließlich pro individueller Patientenlunge und Rekonstruktion jeweils 57 Messwerte vorlagen.

Um einen übersichtlichen Wert zu erhalten wurde aus den jeweils 60 Werten aller 20 Patienten der CTEPH-Gruppe pro Segment ein Mittelwert mit entsprechender Standardabweichung bestimmt.

Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Segmente der CTEPH-Gruppe (n=20)							
		Konvent. CT	STD	VNC	STD	PBV	STD
rechts	1,00	-744,02	86,12	-780,83	69,45	38,00	12,74
	2,00	-756,15	69,32	-784,83	61,04	36,43	13,59
	3,00	-787,40	65,55	-811,20	57,95	32,63	12,40
	4,00	-801,32	62,89	-819,93	59,46	24,95	11,25
	5,00	-811,20	59,39	-832,90	49,64	25,38	11,67
	6,00	-715,62	145,42	-770,57	80,18	41,68	19,29
	7,00	-735,25	80,12	-763,20	71,32	33,03	25,10
	8,00	-797,77	77,05	-817,33	64,89	23,52	8,92
	9,00	-776,63	94,39	-796,37	82,45	26,90	11,10
	10,00	-725,97	105,51	-758,83	85,41	37,37	13,65
links	1,00	-757,67	67,73	-788,87	62,60	39,53	15,69
	2,00	-757,67	67,73	-788,87	62,60	39,53	15,69
	3,00	-793,12	65,96	-816,25	61,97	31,95	11,94
	4,00	-789,70	71,39	-807,50	63,26	32,68	21,25
	5,00	-773,48	80,45	-799,23	71,26	36,62	24,26
	6,00	-737,73	71,50	-773,37	67,02	46,03	15,23
	8,00	-768,77	67,67	-786,88	69,03	31,62	9,77
	9,00	-739,10	95,00	-772,13	77,79	38,20	17,36
	10,00	-714,83	102,65	-747,17	83,91	42,67	16,43
Mittelwert re		-765,13		-793,60		31,99	
Mittelwert li		-759,12		-786,70		37,65	
STD re		32,45		24,54		6,09	
STD li		24,07		19,51		4,68	

Tabelle 3.1.2-A: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Segmente der CTEPH-Gruppe

Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Segmente der PH-Gruppe (n=19)								
		Konvent. CT	STD	VNC	STD	PBV	STD	
rechts								
	1,00	-734,63	87,48	-770,77	78,36	36,46	11,53	
	2,00	-732,63	76,26	-766,95	70,67	37,68	12,52	
	3,00	-768,00	71,83	-798,40	67,30	32,04	10,63	
	4,00	-741,78	117,79	-768,93	99,82	30,95	10,96	
	5,00	-768,91	64,05	-798,04	63,42	34,74	12,90	
	6,00	-696,26	84,41	-734,56	81,06	43,00	12,54	
	7,00	-694,67	125,05	-727,68	116,79	30,44	12,93	
	8,00	-733,43	99,44	-766,12	94,28	32,42	15,84	
	9,00	-718,20	100,94	-748,56	99,86	32,19	12,56	
	10,00	-664,02	132,62	-702,00	121,71	39,44	13,20	
links								
	1,00	-755,91	85,90	-780,82	81,29	36,91	12,28	
	2,00	-755,91	85,90	-780,82	81,29	36,91	12,28	
	3,00	-758,25	97,19	-784,74	88,21	30,88	12,43	
	4,00	-734,07	123,88	-757,63	113,00	32,12	15,31	
	5,00	-707,40	133,79	-731,30	123,41	28,54	14,52	
	6,00	-708,51	94,19	-741,07	90,93	44,68	14,51	
	8,00	-708,28	133,27	-736,82	128,25	35,56	13,15	
	9,00	-695,25	122,96	-727,07	111,43	39,98	16,54	
	10,00	-684,11	108,33	-710,12	105,02	36,25	13,03	
Mittelwert re		-725,25		-758,20		34,94		
Mittelwert li		-723,08		-750,04		35,76		
STD re		31,29		28,91		3,92		
STD li		26,84		25,57		4,59		

Tabelle 3.1.2-B: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Segmente der PH-Gruppe

Aus diesen Mittelwerten wurden wiederum ein gesamter Mittelwert der ganzen Lungenhälfte für die jeweilige Rekonstruktion berechnet und mit dem Mittelwert der PH-Gruppe verglichen. Dabei fiel auf, dass bei den Datensätzen der konventionellen CT und des virtuellen Nativ-CTs die Hounsfield-Einheiten der CTEPH-Gruppe stets negativer waren, als die der PH-Gruppe, was sich durch die vermehrten Perfusionsdefekte erklären lässt. Auf der rechten Seite war der Mittelwert der CTEPH-Patienten in der konventionellen CT 765,1 HE (STD 32,4 HE) und auf der linken Seite 759,1 HE (STD 24,1 HE), während die Mittelwerte der PH-Patienten auf der rechten Seite in der konventionellen CT 725,3 HE (STD 31,3 HE) und auf der linken Seite 723,1 HE (STD 26,8 HE) ergaben. Damit ergibt sich ein Unterschied von circa 40 Hounsfield-Einheiten pro Seite zwischen den beiden Gruppen.

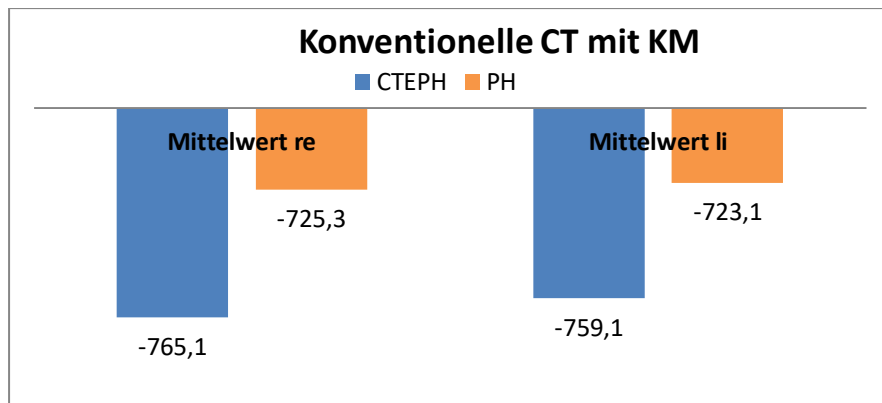


Abbildung 3.1.2-A: Vergleich der Mittelwerte Konventionellen CT mit Kontrastmittel

Bei den rekonstruierten, virtuell nativen Datensätzen verhielten sich die beiden Gruppen untereinander ähnlich, sodass zwischen den Mittelwerten der CTEPH- und der PH-Gruppe wieder ein Unterschied von circa 35 Hounsfield-Einheiten pro Seite entstand. Insgesamt waren die Werte allerdings in beiden Gruppen negativer, was sich dadurch erklären lässt, dass das Kontrastmittel herausgerechnet wurde und damit keine Verstärkung der Perfusion stattfand. Auf der rechten Seite der CTEPH-Gruppe im VNC-Datensatz war der Mittelwert der Lunge über die gesamte Gruppe 793,6 HE (STD 24,5 HE) und auf der linken Seite 786,7 HE (STD 19,5 HE), während die Mittelwerte der PH-Gruppe auf der rechten Seite 758,2 HE (STD 28,9 HE) und auf der linken Seite 750 HE (STD 25,6 HE) betragen.

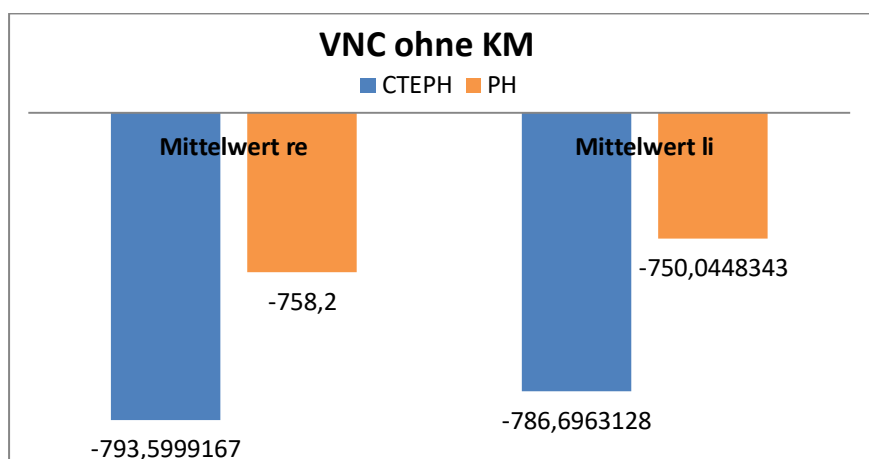


Abbildung 3.1.2-B: Vergleich der Mittelwerte virtuelles Nativ-CT ohne Kontrastmittel

Die Werte der PBV-Datensätze waren einheitlicher und zeigten keine so deutlichen Unterschiede, was daran liegen könnte, dass bei den Messungen vermehrt in hyperperfundierten Bereichen gemessen wurde, sodass die Perfusionsdefekte weniger ins Gewicht fielen. Bei der CTEPH-Gruppe war der Mittelwert auf der rechten Seite 32,0 HE (STD 6,1 HE) und auf der linken Seite 37,6 HE (STD 4,7 HE), während die Mittelwerte für die PH-Gruppe rechts 34,9 HE (STD 3,9 HE) und links 35,8 HE (STD 4,6 HE) betragen.

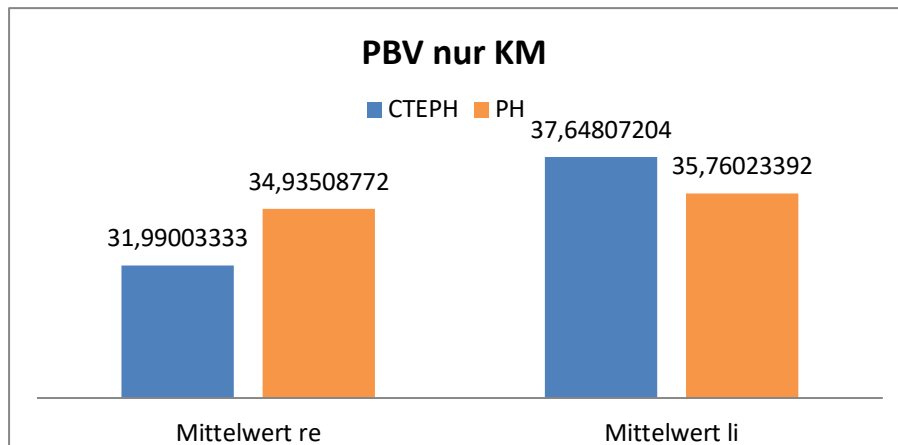


Abbildung 3.1.2-C: Vergleich der Mittelwerte des pulmonalen Blutvolumens

Bei den Mittelwerten der einzelnen Segmente in der konventionellen CT fiel auf, dass auf der rechten Seite negativere Werte vor allem in Segment drei mit 787,4 HE (STD 65,5 HE), im Mittellappen in Segment vier und fünf mit 801,3 HE (STD 62,9 HE) bzw. 811,2 (STD 59,4 HE) und in den basalen Segmenten acht und neun des Unterlappens mit 797,8 HE (STD 77,0 HE) und 776,6 HE (STD 94,4 HE) vorkamen. Auf der linken Seite ergab sich eine ähnliche Verteilung mit einem Mittelwert von 793,1 HE (STD 66 HE) in Segment drei, sowie tendenziell negativeren Werten in der Lingula mit 789,7 HE (STD 71,4 HE) in Segment vier und 773,5 HE (STD 80,5 HE) in Segment fünf. Außerdem war Segment acht mit 768,8 HE (STD 67,7 HE) betroffen.

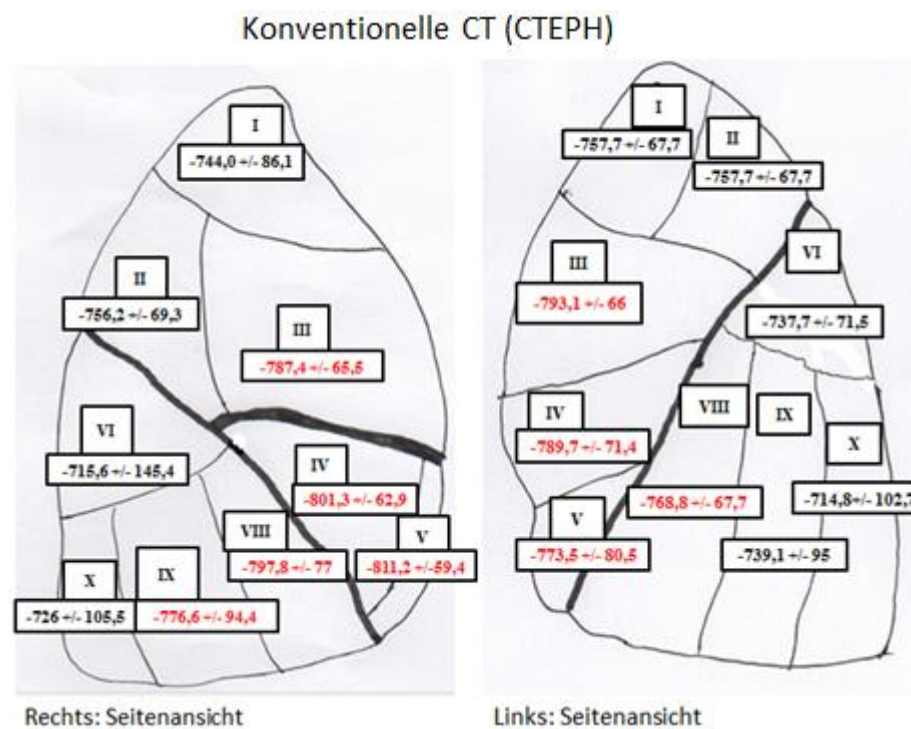


Abbildung 3.1.2-D: Durchschnittliche HEs der Segmente bei der konventionellen CT

Eine ähnliche Verteilung ergab sich bei den Rekonstruktionen des virtuell nativen Datensatzes. Insgesamt waren die Werte hier in allen Segmenten negativer, da das iodhaltige Kontrastmittel, welches die Hounsfield-Einheiten aufgrund seiner röntgenpositiven Eigenschaften anhebt, herausgerechnet wurde. Besonders negative Werte kamen rechts in Segment drei des Oberlappens mit 811,2 HE (STD 57,9 HE), sowie im Mittellappen in Segment vier und fünf mit 819,9 HE (STD 59,9 HE) bzw. 832,9 HE (STD 49,6 HE) vor. Außerdem waren wieder die basalen Segmente acht und neun im Unterlappen mit 817,3 HE (STD 64,9 HE) und 796,4 HE (STD 82,4 HE) betroffen. Auf der linken Seite waren Segment drei im Oberlappen mit 816,3 HE (STD 62 HE) und die Segmente vier und fünf der Lingula mit 807,5 HE (STD 63,3 HE) bzw. 799,2 HE (STD 71,3 HE) betroffen.

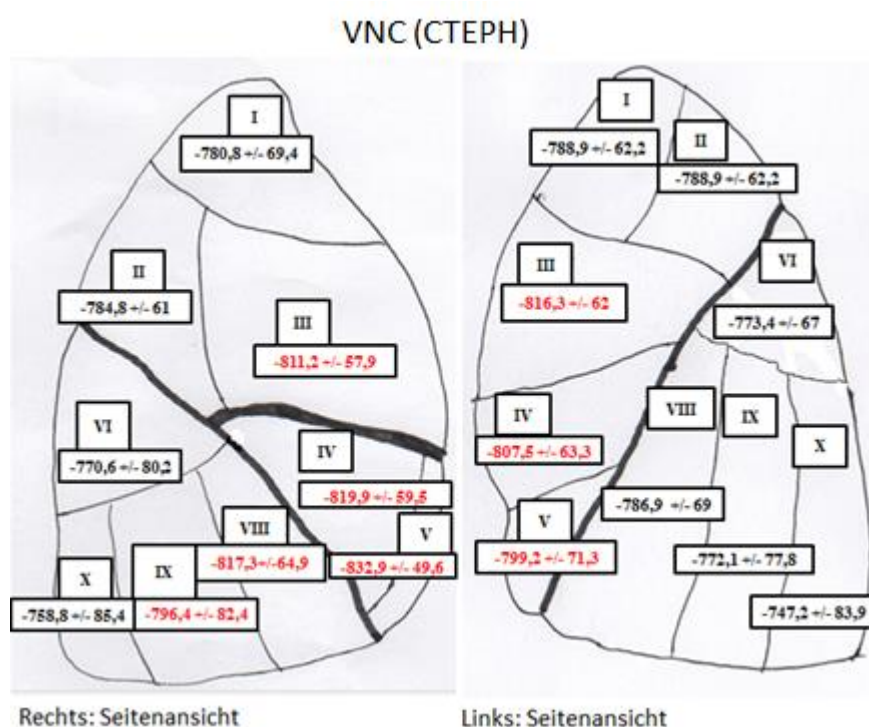


Abbildung 3.1.2-E: Durchschnittliche HEs der Segmente beim virtuellen Nativ-CT

Bei den PBV-Rekonstruktionen, die das pulmonale Blutvolumen darstellen, war die Verteilung insgesamt homogener und es waren ähnlich wie bei den Mittelwerten der gesamten Lunge keine eindeutigen Tendenzen zu sehen. Auf der rechten Seite waren die Hounsfield-Einheiten mit Werten zwischen 23,5 HE (STD 8,9 HE) in Segment acht und 26,9 HE (STD 11,1 HE) in Segment neun eher niedriger als in den anderen Segmenten mit einem Mittelwert der gesamten Lunge von 32 HE (STD 6,1 HE). Links waren die Werte der Hounsfield-Einheiten alle sehr nahe am Mittelwert der gesamten Lunge von 37,6 HE (STD 4,7 HE), sodass sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich negativerer Werte ergaben.

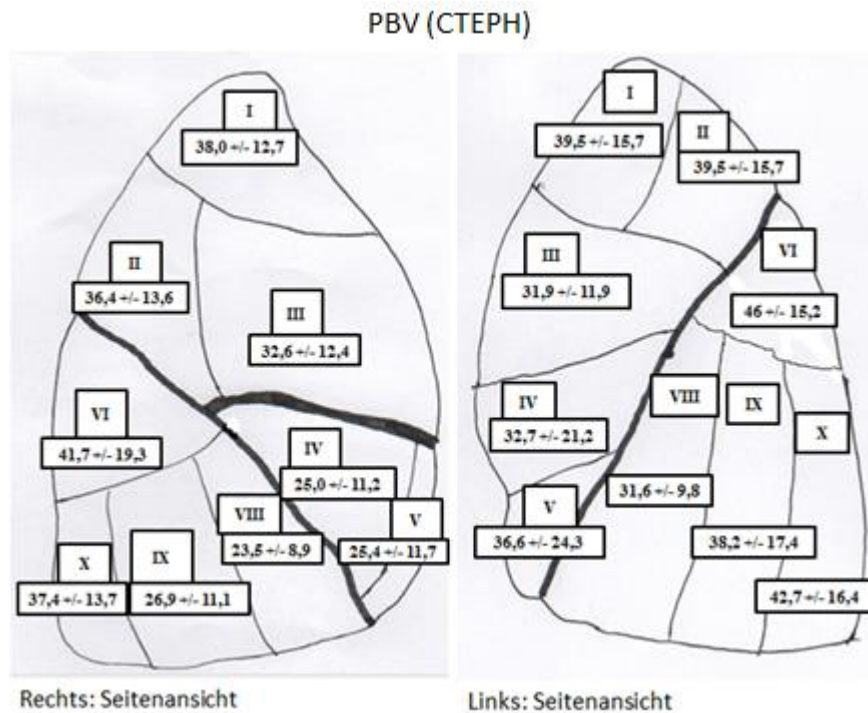


Abbildung 3.1.2-F: Durchschnittliche HEs beim pulmonalen Blutvolumen

3.2 PH

3.2.1 PH: Visuelle Bewertungen

PH: Bildqualität

Ebenso wie bei der Auswertung der CTEPH-Daten wurden alle Segmente in der konventionellen CT der PH-Patienten ausschließlich mit drei („Exzellente“) bewertet.

Auf der linken Seite wurden auch die rekonstruierten Datensätze überwiegend mit drei bewertet. In Segment fünf war die Bewertung zwei mit fünf von 19 Lungen am höchsten. Ansonsten wurden höchstens ein bis drei Lungen mit zwei bewertet und keine einzige mit eins („Diagnostisch mit Artefakten“).

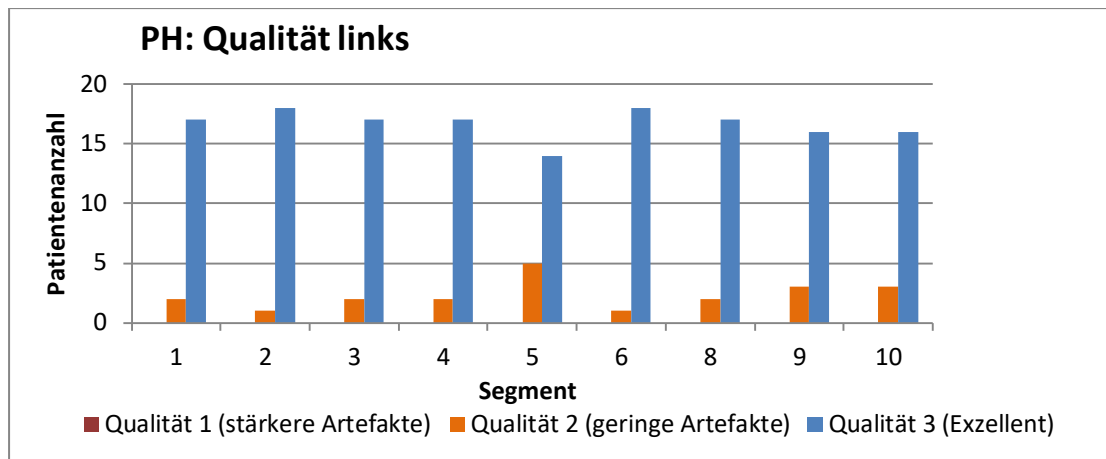


Abbildung 3.2.1-A: PH: Qualität links

Rechts wurden in Segment sechs und sieben alle 19 Lungen und in den restlichen Segmenten der überwiegende Teil als „Exzellent“ bewertet. In Segment vier und acht wurden mit 5 von 19 Lungen die meisten als „Diagnostisch ohne wesentliche Artefakte“ (zwei) bewertet, während dies in Segment fünf für vier untersuchte Lungen galt. Genau wie auf der linken Seite wurde kein Segment mit eins bewertet.

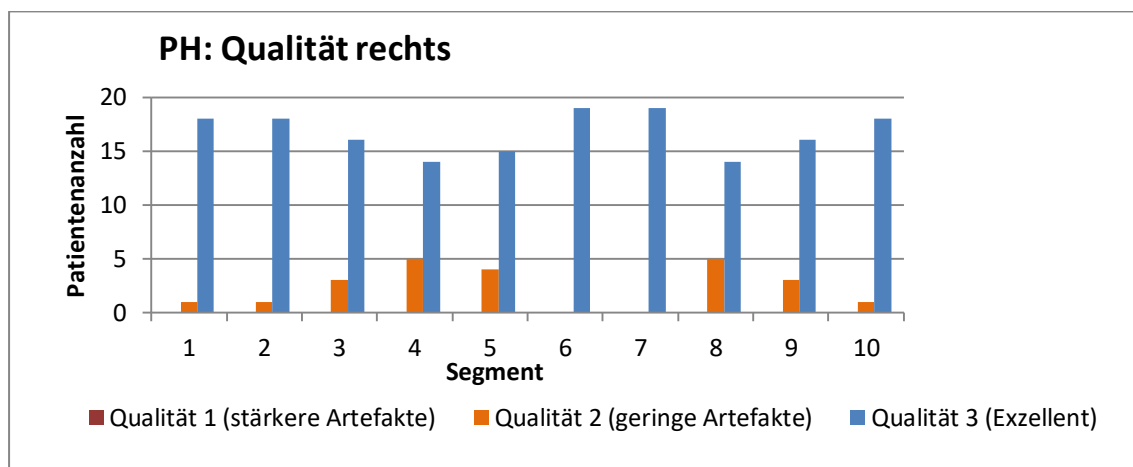


Abbildung 3.2.1-B: PH: Qualität rechts

Übersicht Milchglstrübung

Zuerst einmal fällt auf, dass auf der linken Seite bei weniger als der Hälfte der 19 Patientenlungen überhaupt eine Milchglstrübung vorhanden ist. Überdurchschnittlich oft ist sie dabei mit 10 von 19 Lungen in Segment eins und zwei und mit 9 von 19 Lungen in Segment neun beurteilt worden. Ansonsten waren pro Segment höchstens fünf bis acht Lungen von einer Milchglstrübung betroffen.

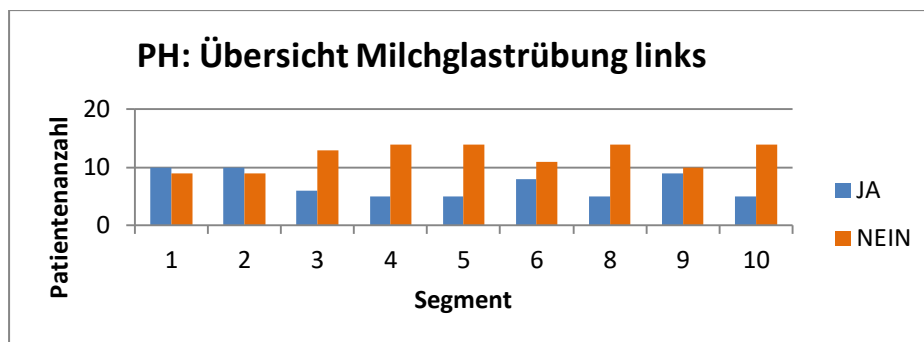


Abbildung 3.2.1-C: PH: Übersicht Milchglatrübung links

Auch rechts war weniger als die Hälfte der Lungendatensätze insgesamt betroffen. Dabei wurde am häufigsten Segment eins mit neun Datensätzen und Segment sechs mit zehn Datensätzen als von Milchglatrübung betroffen bewertet.

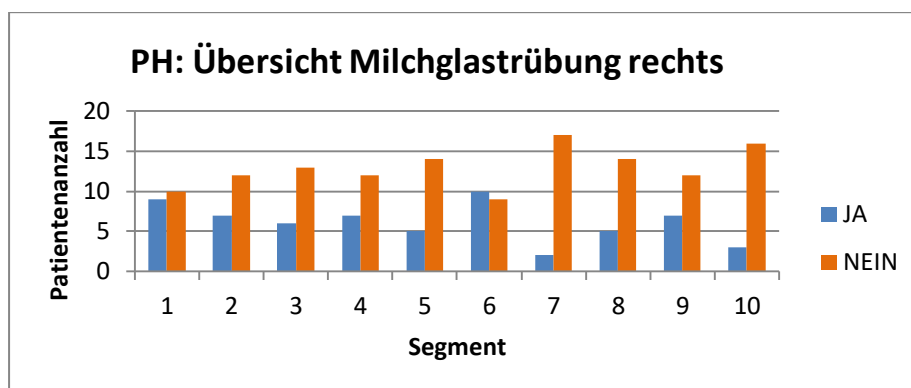


Abbildung 3.2.1-D: PH: Übersicht Milchglatrübung rechts

Insgesamt waren mit durchschnittlich 7 von 19 Lungen pro Segment links und 6,1 von 19 Lungen rechts nur circa ein Drittel der Datensätze pro Segment betroffen.

PH: Übersicht der Milchglatrübung nach WHO-Klassen

Da Milchglatrübung aufgrund der vaskulären Genese vor allem bei CTEPH-Patienten zu erwarten war und weniger bei PH-Patienten, wurden die einzelnen Segmente nach den einzelnen WHO-Klassen aufgeteilt, um zu sehen, welche Klasse am meisten betroffen war und um auf die Ursachen zurückschließen zu können.

Dabei fiel auf, dass der in der WHO-Klasse eins (idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie) mit $n=1$ auf beiden Seiten nur Segment neun und auf der linken Seite zusätzlich Segment zehn betroffen war. Bei den $n=5$ Patienten der WHO-Klassifikation zwei (PH aufgrund von Linksherzerkrankungen) waren jeweils ein bis drei Patienten in Segmenten eins, zwei, sechs, acht und neun auf der linken Seite, sowie ein bis zwei Patienten in den Segmenten eins, vier und sechs auf der rechten Seite betroffen. In allen Segmenten waren Patienten der WHO-Klassifikation drei (PH aufgrund von Lungenerkrankungen) betref-

fen, wobei dies mit vier bis fünf Patientenlungen nahezu die Hälfte der $n=9$ Patienten in den meisten Segmenten betraf. Weniger betroffen waren mit zwei bis drei Patientenlungen pro Segment die Segmente acht, neun und zehn auf der linken und rechten Seite, sowie mit nur einer von neun Patientenlungen Segment sieben auf der rechten Seite. Auch bei den Patienten der WHO-Klassifikation fünf (PH aufgrund gemischter Genese wie tumorösen Obstruktionen, Systemerkrankungen oder metabolischen Erkrankungen) waren die meisten Segmente mit ein bis drei Patientenlungen ($n=4$) betroffen. Einzig in Segment fünf auf der rechten Seite fiel in keiner einzigen Lunge Milchglasstrübung auf.

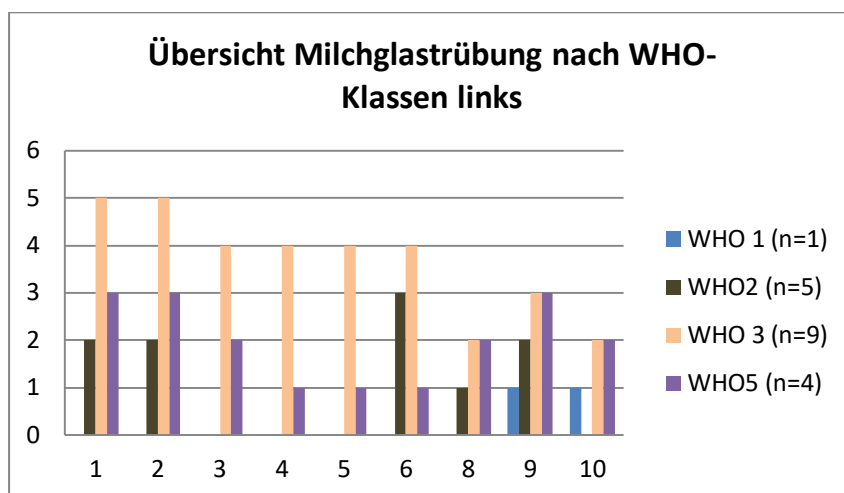


Abbildung 3.2.1-E: Übersicht Milchglasstrübung nach WHO-Klassen links

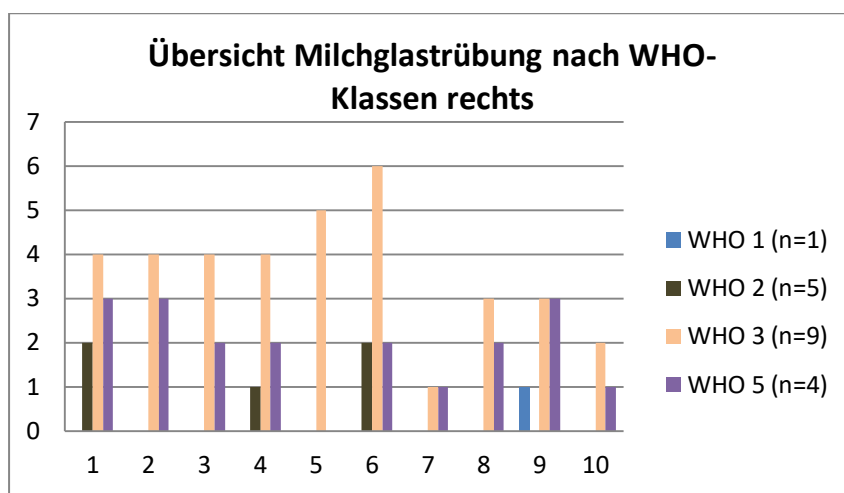


Abbildung 3.2.1-F: Übersicht Milchglasstrübung nach WHO-Klassen rechts

PH: Unterschied PBV und errechnetes KM

Ebenso, wie bereits bei den CTEPH-Ergebnissen erklärt, wurde das reine Kontrastmittel aus den verschiedenen Datensätzen berechnet und mit den gemessenen PBV-Werten verglichen.

Dabei lag das errechnete Kontrastmittel (also die Differenz aus VNC und konventioneller CT) auf der rechten Seite bei 32,9 (+/- 3,9) HUs und auf der linken Seite bei 27,0 (+/- 3,1) HUs. Die Durchschnittswerte des gemessenen PBV, welches dem reinen KM entspricht, sind entsprechend 35,8 (+/- 4,6) HUs links und 34,9 (+/- 3,9) HUs rechts. Aufgrund der technischen und organisatorischen Begebenheiten lag die Abweichung der errechneten zu den gemessenen Werten für das KM links bei durchschnittlich 8,8 (+/- 2,9) HUs und rechts bei 2,0 (+/- 2,3) HUs. Die größten Abweichungen ergaben sich links in Segment eins, zwei, sechs und zehn mit 12,0 HUs bzw. 12,1 HUs bzw. 10,2 HUs und rechts in Segment fünf und sechs mit 5,6 HUs bzw. 4,7 HUs.

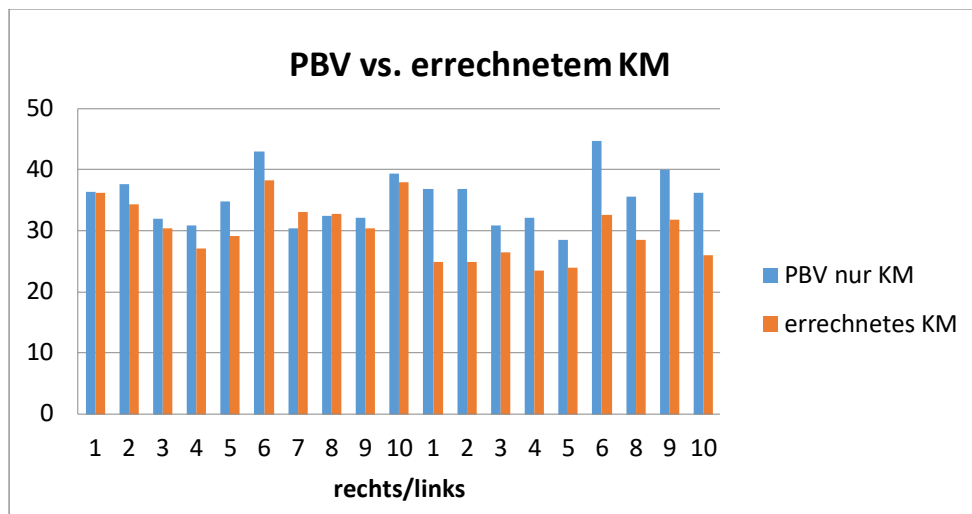


Abbildung 3.2.1-G: Vergleich pulmonales Blutvolumen und errechnetes Kontrastmittel

PH: Ausdehnung Milchglastrübung

Auf der linken Seite liegt bei den betroffenen Segmenten die Ausdehnung der dichte angehobenen Bereiche meist zwischen Ausdehnung eins (unter 25 Prozent) mit ein bis vier Lungen und zwei (25 bis 50 Prozent) mit zwei bis fünf Lungen pro Segment. Besonders hohe oder niedrige Werte wurden dabei in keinem Segment beschrieben. Ausdehnung drei (50 bis 74 Prozent) ist nur in Segment sechs zweimal, ansonsten höchstens einmal beschrieben.

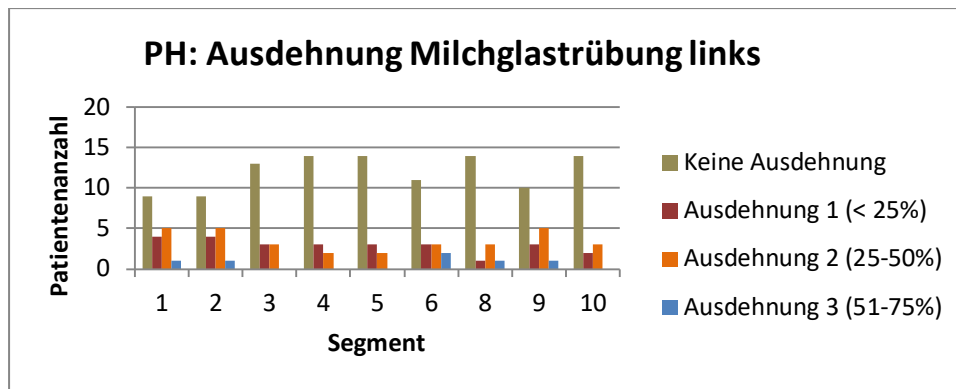


Abbildung 3.2.1-H: Ausdehnung Milchglastrübung links

Der Mittelwert der individuellen Scores lag auf der linken Seite mit 5,58 und einer Spannweite von 0 bis 19 wesentlich niedriger als bei der CTEPH-Gruppe.

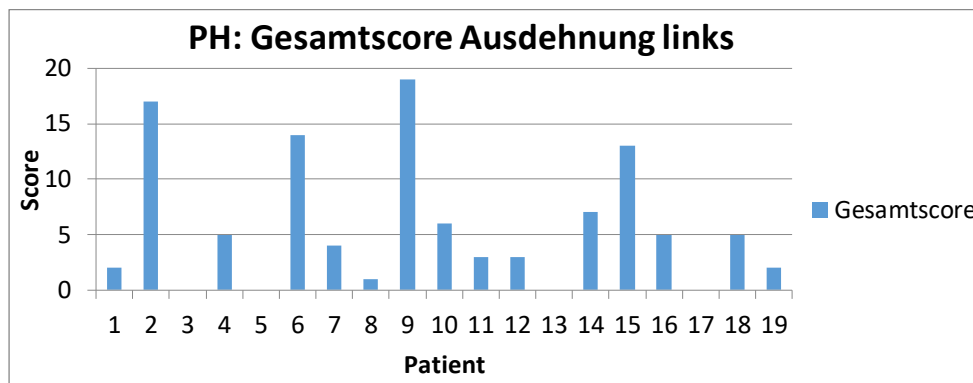


Abbildung 3.2.1-I: PH: Gesamtscore Ausdehnung links

Rechts liegt die Ausdehnung ebenfalls mit 0 bis 4 von 19 untersuchten Lungen pro Segment zwischen eins und zwei. Ausdehnung drei ist in Segment neun mit 3 von 19 am häufigsten vorhanden und in Segment eins und sechs jeweils zwei Mal.

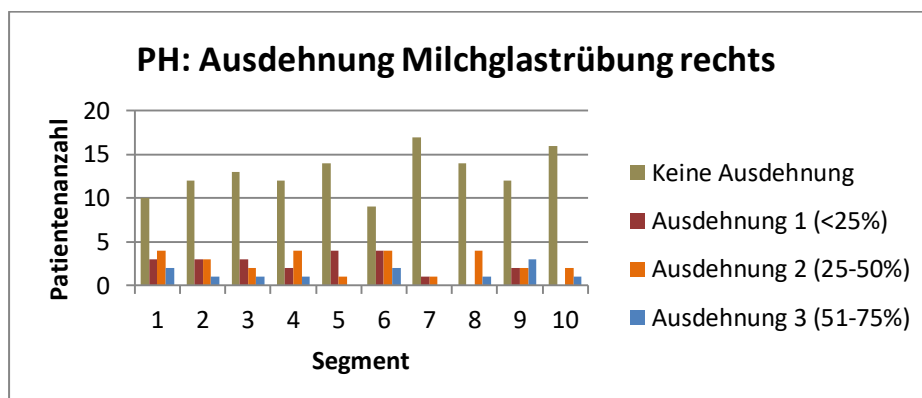


Abbildung 3.2.1-J: PH: Ausdehnung Milchglastrübung rechts

Der durchschnittliche Mittelwert der individuellen Scores liegt auf der rechten Seite mit 5,79 und einer Spannweite von 0 bis 21 in einer sehr ähnlichen Größenordnung wie links. Links liegt der mögliche Maximalwert bei 36 und rechts bei 40.

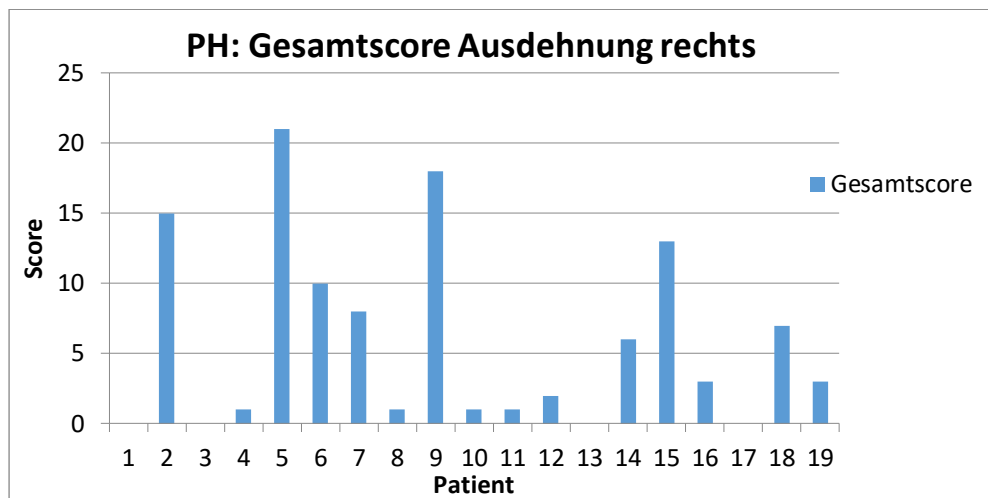


Abbildung 3.2.1-K: PH: Gesamtscore Ausdehnung rechts

PH: Ausprägung Milchglastrübung

Links ist die Ausprägung eins (mild) mit drei bis acht Datensätzen am häufigsten vertreten, während Ausprägung zwei (moderat) höchstens bei 3 von 19 Patientenlungen pro Segment vorkommt. Ausprägung drei (schwer) ist kein einziges Mal vertreten.

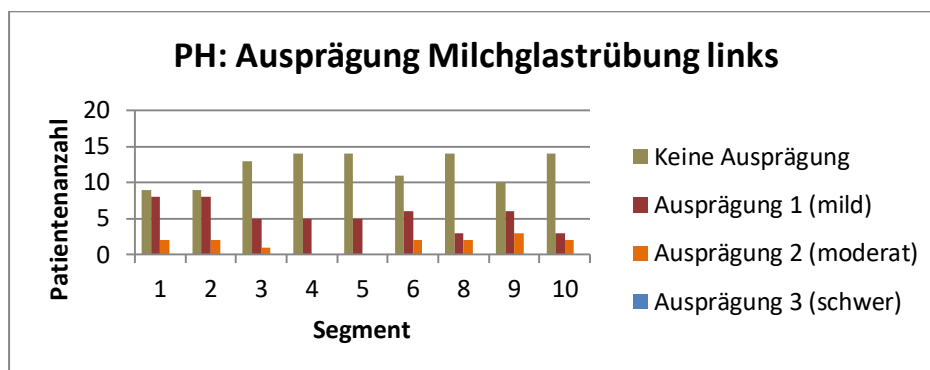


Abbildung 3.2.1-L: PH: Ausprägung Milchglastrübung links

Der Mittelwert der individuellen Scores bei der Ausprägung auf der linken Seite liegt bei 4,05 mit einer Spannweite von 0 bis 15, wobei der theoretisch maximal mögliche Wert bei 27 liegt und der Minimalwert bei 0.

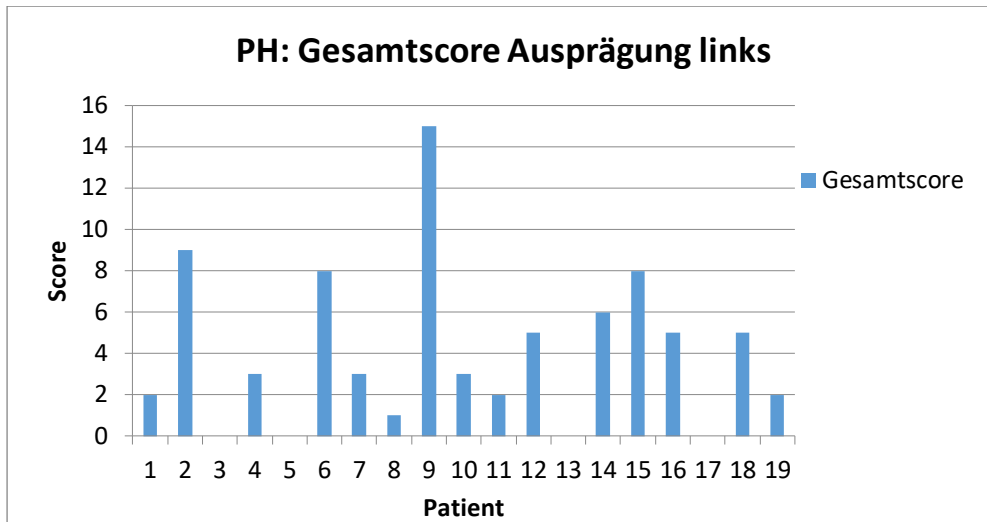


Abbildung 3.2.1-M: PH: Gesamtscore Ausprägung links

Ebenso wie links steht auch rechts hauptsächlich Ausprägung eins im Vordergrund, während Ausprägung zwei höchstens dreimal pro Segment und Ausprägung drei niemals beschrieben wird.

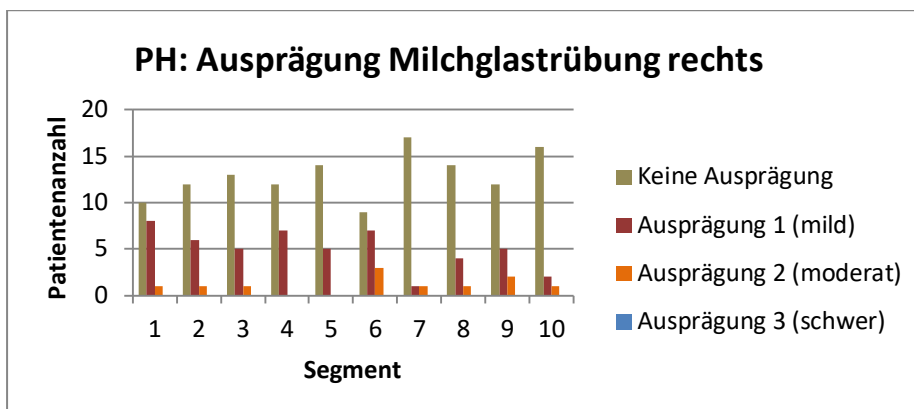


Abbildung 3.2.1-N: PH: Ausprägung Milchglastrübung rechts

Auf der rechten Seite liegt der Mittelwert der individuellen Scores 3,75 mit einer Spannweite von 0 bis 15 und den maximal bzw. minimal möglichen Werten von 30 und 0.

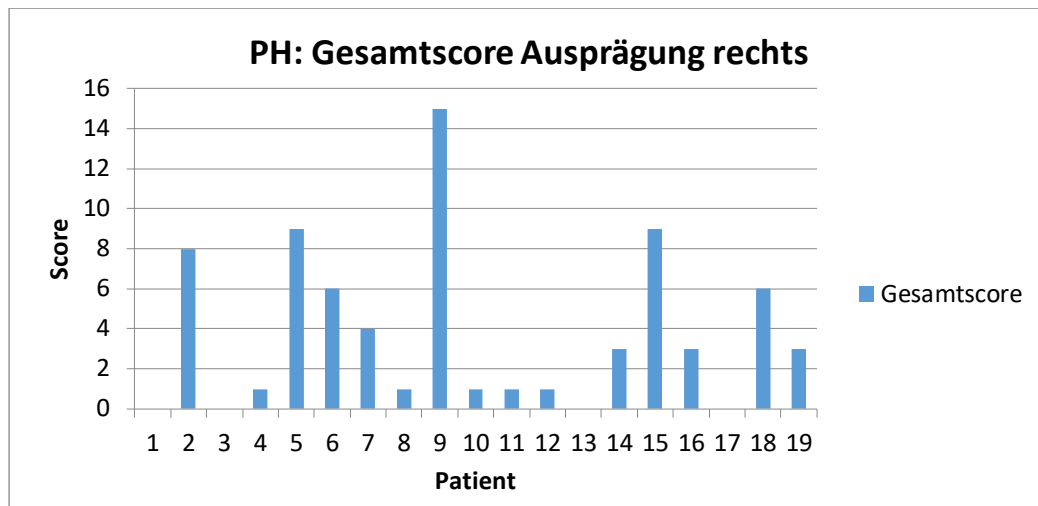


Abbildung 3.2.1-O: PH: Gesamtscore Ausprägung rechts

Insgesamt sind die individuellen Scores der Ausprägung mit 4,05 links und 3,75 rechts relativ niedrig und einheitlich, was auf eine schwache, aber recht gleichmäßig starke Ausprägung der Milchglastrübung hindeutet.

PH: PBV

Nach dem gleich Schema wie bei CTEPH wurden die Segmente in iso- /hypo- und hyperperfundierte unterteilt, wobei die meisten Lungen hauptsächlich isoperfundierte waren. Auf der linken Seite sah man in Segment vier und fünf mit 9 bzw. 7 von 19 bewerteten Lungen die meisten hypoperfundierte Bereiche. Außer bei einer Lunge in Segment drei, war links kein anderer Bereich hyperperfundierte.

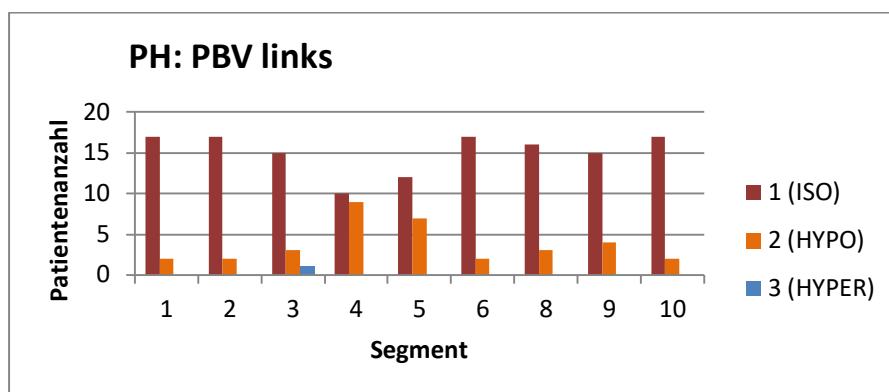


Abbildung 3.2.1-P: PH: pulmonales Blutvolumen links

Rechts waren ebenfalls die meisten Lungen isoperfundierte. In Segment vier und acht waren jeweils sieben und in Segment fünf waren neun Lungen hypoperfundierte, ansonsten höchstens ein bis drei Lungen von 19. Hyperperfundierte Bereiche gab es in den Segmenten eins, drei und sechs bei jeweils einer Lunge.

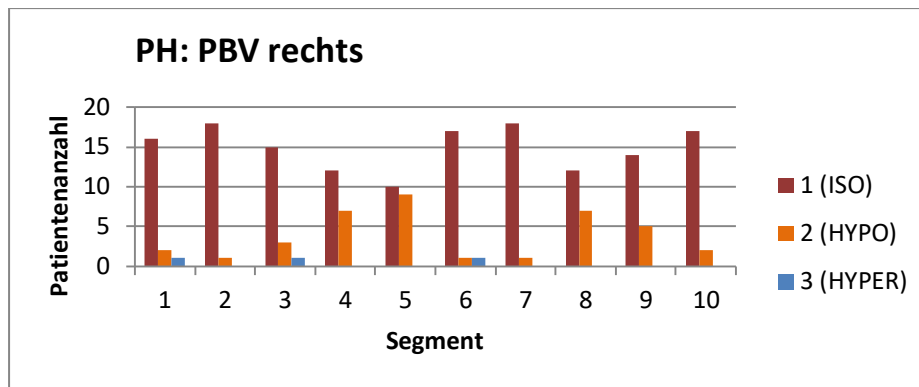


Abbildung 3.2.1-Q: PH: pulmonales Blutvolumen rechts

Auffallend war, dass zwar insgesamt die meisten Lungen nicht in ihrer Perfusion verändert waren, die betroffenen Anteile aber wenn sie vorhanden waren meist in Segment vier und fünf hypoperfundiert und in Segment drei eher hyperperfundiert waren.

3.2.2 PH: Quantitative Bewertungen

In der konventionellen CT waren die Mittelwerte der Hounsfield-Einheiten nur in Segment drei und fünf auf der rechten Seite mit 768,0 HE (STD 71,8 HE) und 768,9 HE (STD 64,1 HE) etwas erniedrigt. Auf der linken Seite ergaben sich leicht erniedrigte Werte in den Segmenten eins, zwei und drei des Oberlappens mit 755,9 HE (STD 85,9 HE) in Segment eins und zwei, sowie 758,2 HE (STD 97,2 HE) in Segment drei.

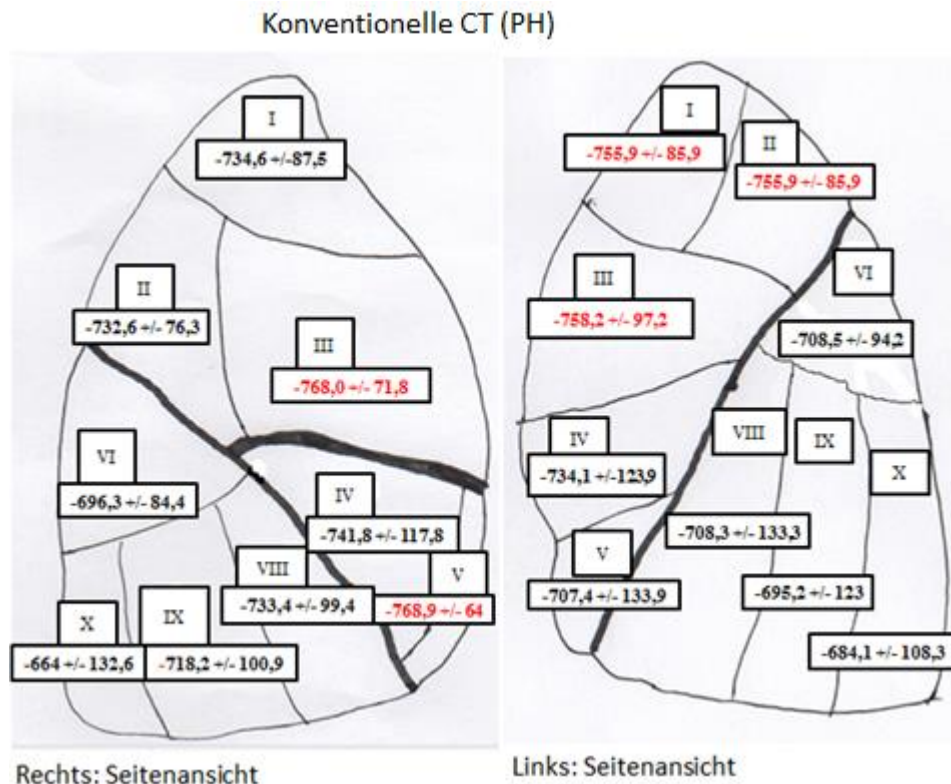


Abbildung: 3.2.2-A: Durchschnittliche HEs der Segmente bei der konventionellen CT

Auch die Rekonstruktionen der virtuell nativen CT ergaben insgesamt homogenere und im Vergleich zu den Rekonstruktionen der CTEPH-Gruppe positivere Werte der Hounsfield-Einheiten. Ebenso wie bei der konventionellen CT waren auf der rechten Seite Segment drei des Oberlappens mit 798,4 HE (STD 67,3 HE) und Segment fünf des Mittellappens mit 798,0 HE (STD 63,4 HE) betroffen. Auf der linken Seite ließen sich erniedrigte Werte vor allem im apikalen Bereich, also den Segmenten eins, zwei und drei des Oberlappens feststellen. Dabei waren die Werte der Hounsfield-Einheiten in Segment eins und zwei 780,8 HE (STD 81,3 HE) und in Segment drei 784,7 HE (STD 88,2 HE).

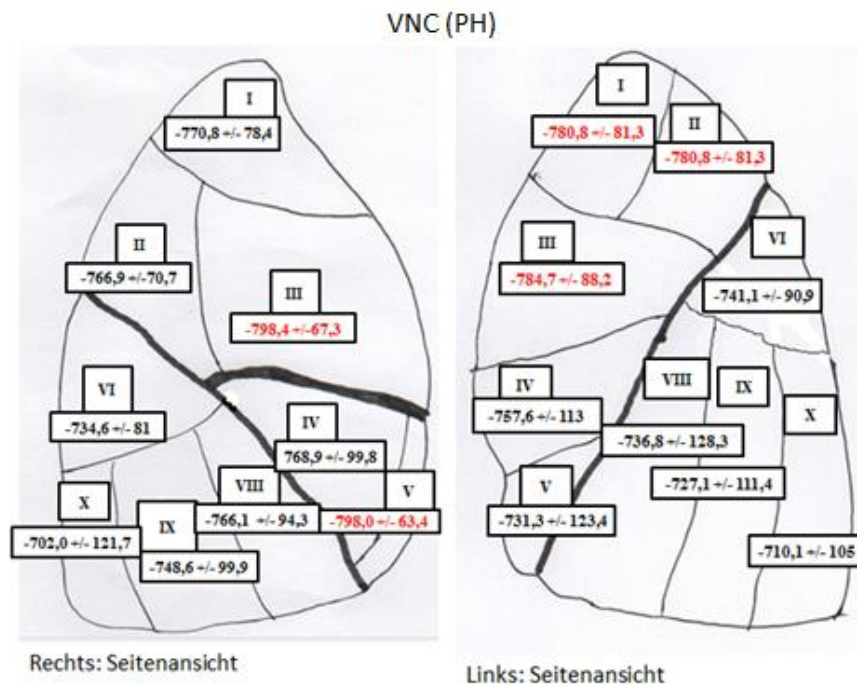


Abbildung: 3.2.2-B: Durchschnittliche HEs der Segmente bei der virtuellen Nativ-CT

Bei den PBV-Rekonstruktionen des pulmonalen Blutvolumens ergaben sich eine homogene Verteilung der Werte und kein Hinweis auf perfusionsbedingte Erniedrigungen der Hounsfield-Einheiten.

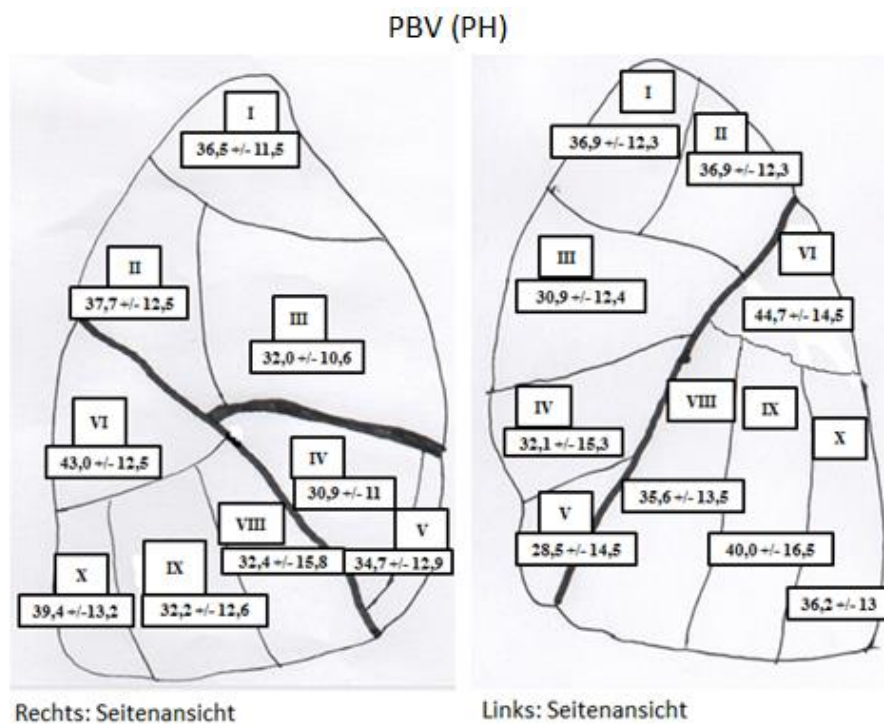


Abbildung: 3.2.2-C: Durchschnittliche HEs der Segmente beim pulmonalen Blutvolumen

3.3 Ergebnisse: Herzgrößen beider Gruppen

Gemessen wurden beide Herzhöhlen, der Durchmesser des Truncus pulmonalis und die beiden Hauptstämme der Lungenarterien.

Bei einer normalen durchschnittlichen Weite des linken Hauptstammes der Lungenarterien von 19,5 mm sind beide Gruppen bei recht ähnlichen Durchschnittsgrößen von 25 mm (PH) bzw. 26 mm (CTEPH) deutlich zu groß und sprechen damit für eine erhöhte Druck- und Volumenbelastung. Auch der rechte Hauptstamm ist bei einem Referenzwert von 21,5 mm und gemessenen Werten von 27 mm (PH) bzw. 28 mm (CTEPH) bei beiden Gruppen etwas zu weit. Die Werte für den Truncus pulmonalis liegen bei einem durchschnittlichen Normwert von 29 mm bei beiden Gruppen ebenfalls gering über dem Normalbereich (Mathias Prokop, Miachael Galanski, Cornelia Schaefer-Prokop, Aart J. van der Molen 2006). Der durchschnittliche Durchmesser der Herzhöhlen variiert sehr stark je nach Geschlecht, Ethnizität, Größe, Gewicht und Trainingszustand. Die Messung der Ventrikel im CT muss stets unter Vorbehalt gesehen werden, da es nicht möglich ist genau zwischen Diastole und Systole zu differenzieren und die Darstellung der Herzhöhlen im axialen Schnittbild nicht optimal ist. Daher wurden die Normwerte aus der Echokardiographie abgeleitet. Der linke Ventrikel ist dabei mit durchschnittlich 44 mm bei der CTEPH-Gruppe und 45 mm bei der PH-Gruppe, sowie Normalwerten von 39 bis 56 mm in keiner der Gruppen dilatiert. Dies entsprach den erwarteten Ergebnissen der Studie, da es nur wenige Patienten mit einem Lungenhochdruck aufgrund einer Linksherzbelastung und damit eines pulmonalvenösen Lungenstaus gab und bei den WHO-Gruppen pulmonalerarterieller Hypertonie keine Linksherzbelastung zu erwarten war. Wie aufgrund der pulmonalen Erkrankungen zu erwarten, ist der rechte Ventrikel in beiden Gruppen mit über 54 mm (CTEPH) bzw. 57 mm (PH) und einem Richtwert von unter 30 mm schwer dilatiert. (Lambertz H, Ekinci O. 2007; Lang et al. 2005; Ruohonen et al. 2015; Torsten B. Möller, Emil Reif 2015; Prokop und Engelke 2013).

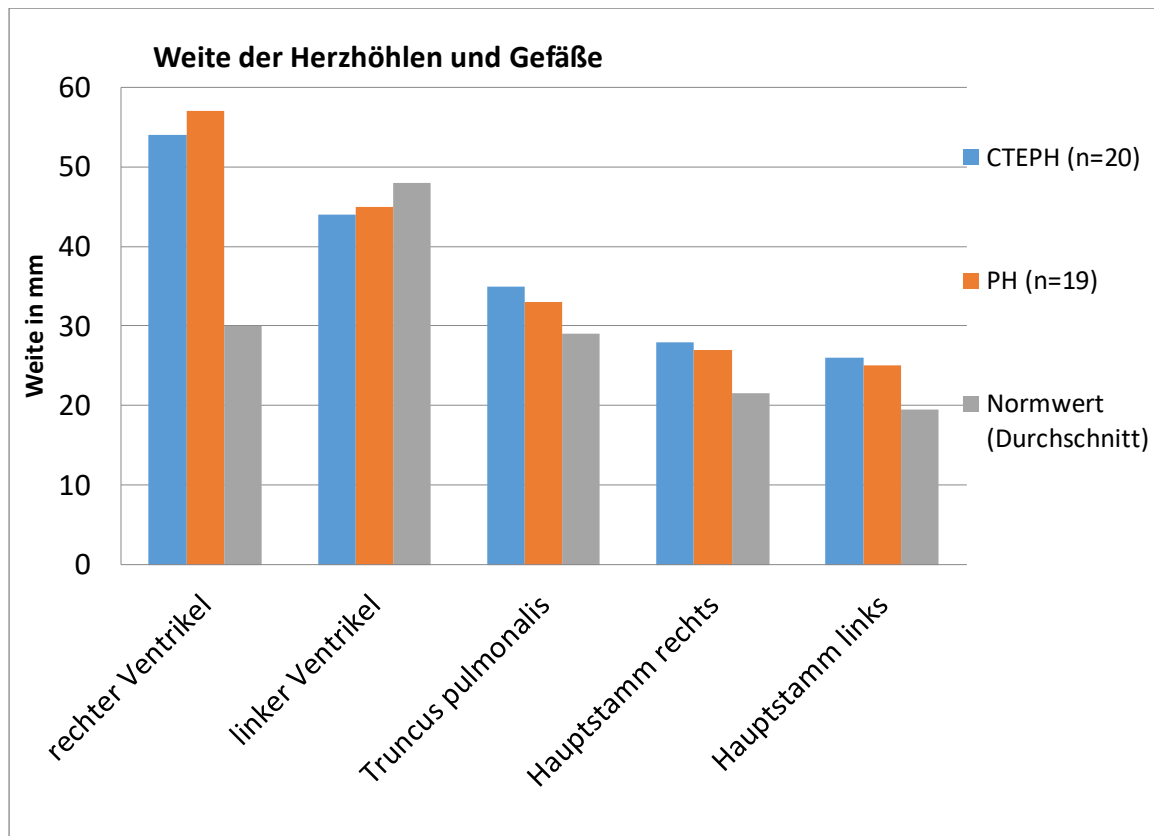


Abbildung 3.3: Weite der Herzhöhlen und Gefäße

3.4 p-Werte beim Vergleich der quantitativ gemessenen Hounsfield-Einheiten der CTEPH- und PH-Gruppe

3.4.1 Ergebnisse der p-Werte in den Datensätzen der konventionellen CT

Die Ergebnisse der p-Werte beim Vergleich der Gruppen in der konventionellen CT zeigten nur in Segment acht auf der rechten Seite einen signifikanten Unterschied mit $p=0,034$. Allerdings sah man basal betont in den Segmenten vier, fünf, neun und zehn auf der rechten Seite p-Werte zwischen 0,066 und 0,123, welche auf tendenziell unterschiedliche Gruppen hindeuten. Auf der linken Seite gab es kein Segment mit einem signifikanten p-Wert, allerdings sah man ebenfalls eher basal betont tendenziell unterschiedliche Gruppe mit p-Werten zwischen 0,075 und 0,101 in den Segmenten vier, fünf und acht. Außerdem fiel auf, dass die apikalen Segmente eins und zwei mit einem Signifikanzwert von 0,945 als gleiche Gruppen eingestuft werden können. Die anderen Segmente zeigten p-Werte, die für gemischte Gruppen sprechen.

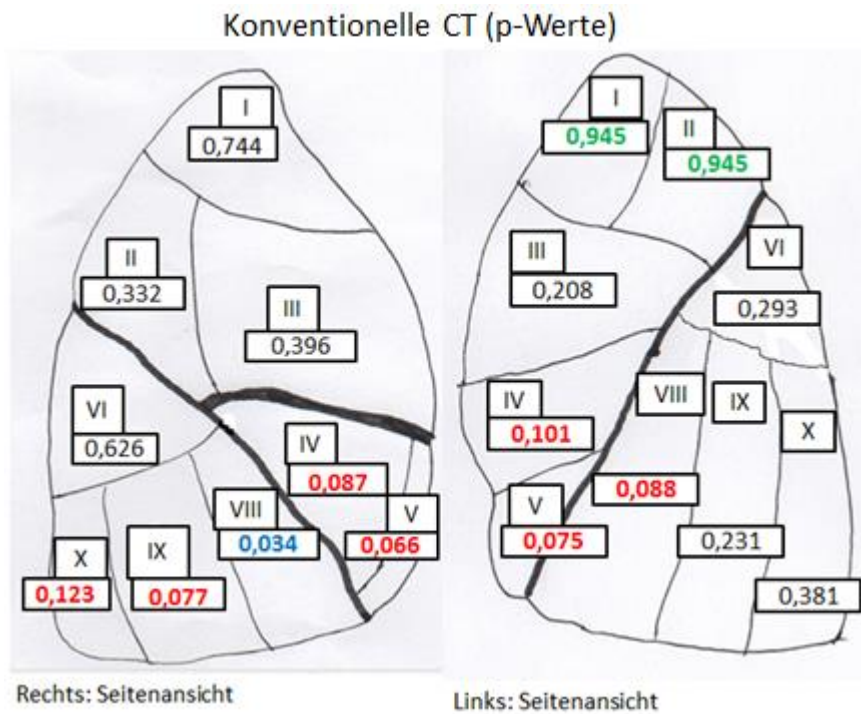


Abbildung 3.4.1: p-Werte der einzelnen Segmente in der konventionellen CT

3.4.2 Ergebnisse der p-Werte in den Datensätzen der virtuellen Nativ-CT

Bei den p-Werten der Hounsfield-Einheiten in der virtuellen Nativ-CT zeigten sich auf der rechten Seite tendenziell unterschiedliche Gruppen mit p zwischen 0,061 und 0,183 in den Segmenten des Mittellappens vier und fünf, sowie in den Segmenten sechs, acht, neun und zehn des Unterlappens. Ansonsten ließen sich die p-Werte der apikalen Segmente eins, zwei und drei als gemischte Gruppen einstufen. Auf der linken Seite war nur der p-Wert des Segments fünf mit $p=0,046$ signifikant. Weiterhin ließen sich in Segment vier ($p=0,104$), acht ($p=0,145$) und neun ($p=0,161$) die Gruppen als tendenziell unterschiedlich einstufen. In den restlichen Segmenten deuteten die p-Werte auf gemischte Gruppen hin.

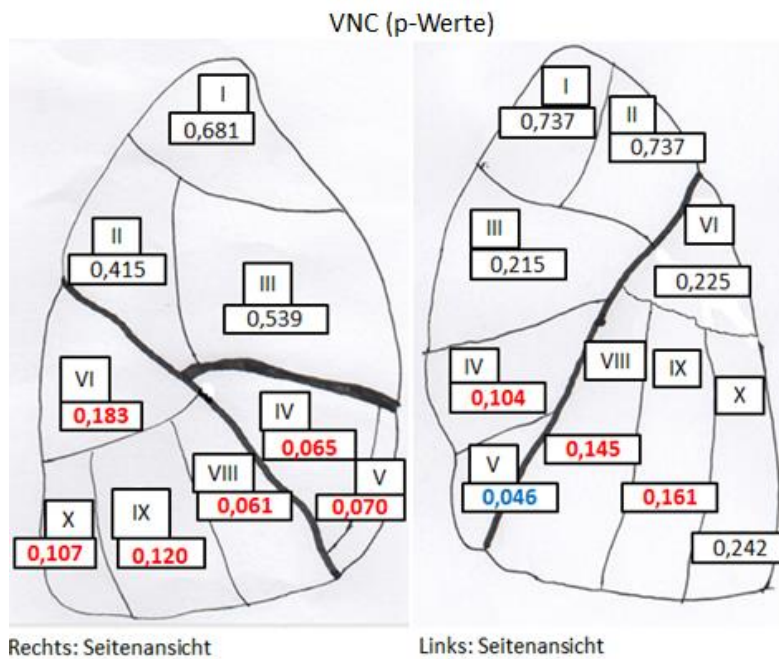


Abbildung 3.4.2: p-Werte der einzelnen Segmente in der virtuellen Nativ-CT

3.4.3 Ergebnisse der p-Werte in den Datensätzen der Iodkarten

Im Vergleich der rekonstruierten PBV-Datensätze zeigten sich auf der rechten Seite signifikant unterschiedliche Gruppen mit $p=0,026$ in Segment fünf und mit $p=0,041$ in Segment acht. Weiterhin deuteten p-Werte von $p=0,109$ bzw. $p=0,182$ auf tendenziell unterschiedliche Gruppen in Segment vier und neun hin. Gleiche Gruppen mit einem p-Wert über 0,8 zeigten sich dagegen in Segment drei und vier und gemischte Gruppen in Segment eins und zwei.

Links zeigten sich tendenziell unterschiedliche Gruppen mit einem p-Wert von 0,197 in Segment zehn und gleiche Gruppen mit $p=0,927$ in Segment vier. In den restlichen Segmenten lagen p-Werte zwischen 0,2 und 0,8.

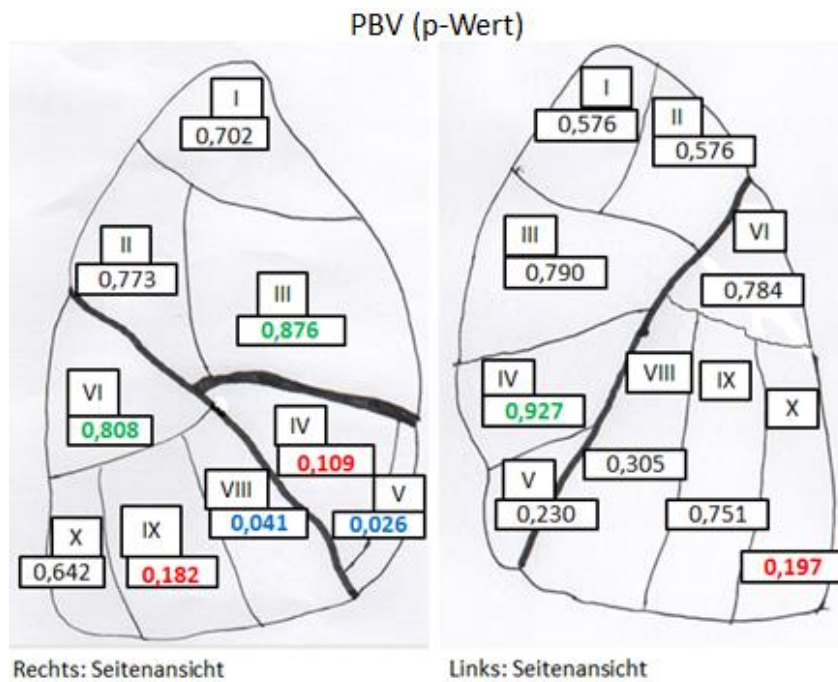


Abbildung 3.4.3: p-Werte der einzelnen Segmente beim pulmonalen Blutvolumen

3.4.4 Ergebnisse der p-Werte nach differenzierter Messung der hypo- und hyperdensen Bereiche

Bei der differenzierten Messung der hypo- und hyperdensen Bereiche und dem Vergleich zwischen den beiden Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede mit p unter 0,0001 in beiden Lungenhälften im hypoperdensen Bereich und auf linken Seite im hyperdensen Bereich mit p gleich 0,031. Auch die Mittelwerte unterschieden sich entsprechend und waren in der CTEPH-Gruppe im hyperperdensen Bereich um 21,1 HEs rechts bzw. 40 HEs links höher als in der PH-Gruppe und im hypodensen Bereich um 93,5 HEs rechts bzw. 82 HEs niedriger als in der PH-Gruppe, was für eine erwartungsgemäße stärkere Ausprägung der Mosaikperfusion in der CTEPH-Gruppe spricht.

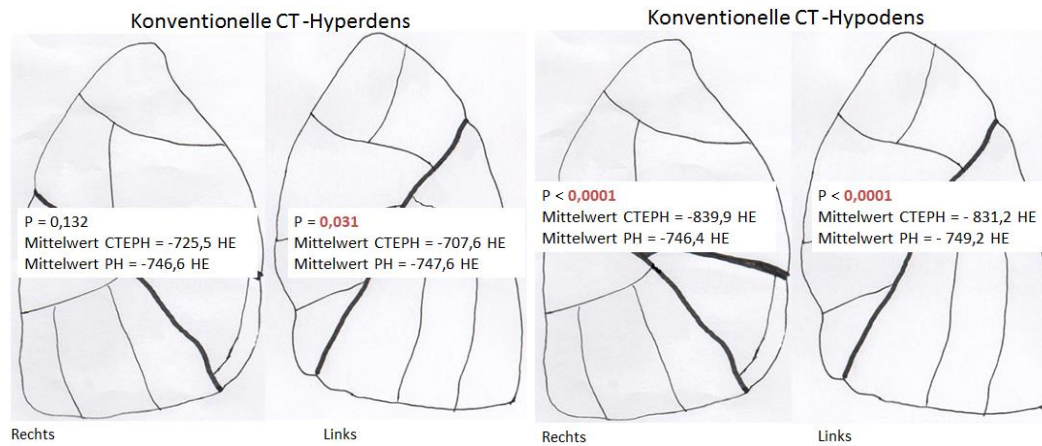


Abbildung 3.4.4-A: p-Werte der differenzierten Messungen im hyperdensen und hypodensen Bereich der konventionellen CT

Im Vergleich der beiden Gruppen in den Datensätzen der virtuellen Nativ-CT zeigten sich signifikante Unterschiede mit p unter 0,0001 in den hypodensen Bereichen, während die Werte in den hyperdensen Bereichen keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen zeigten, was sich durch die fehlende Verstärkung der Milchglatrübung aufgrund des Kontrastmittels in der kontrastmittelgestützten CT erklären lässt. Auch die Mittelwerte der VNC-Datensätze zeigen nur geringfügige Unterschiede von 9,2 HEs rechts und 12,4 HEs links in den hyperdensen Messungen, während die Unterschiede im hypodensen Bereich mit 88,4 HEs rechts und 90,2 HEs links wesentlich ausgeprägter sind.

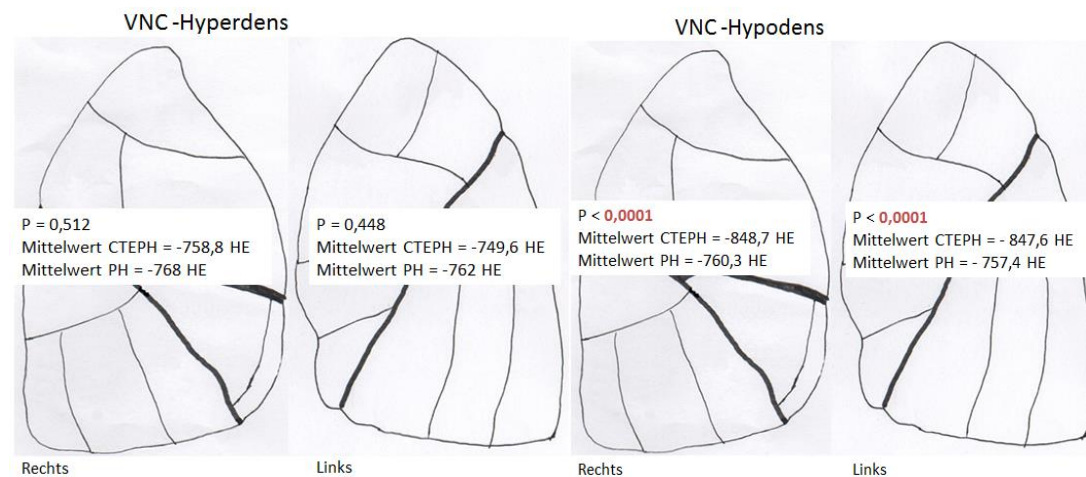


Abbildung 3.4.4-B: p-Werte der differenzierten Messungen im hyperdensen und hypodensen Bereich der virtuellen Nativ-CT

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den PBV-Rekonstruktionen waren aufgrund der verstärkten Darstellung des Kontrastmittels erwartungsgemäß sowohl in den hyper- als auch in den hypodensen Bereichen relativ groß und die p -Werte in allen Bereichen signifikant. Im hyperdensen Bereich lag die Differenz der durchschnittlichen HE-

Werte bei 23,5 HEs rechts und 21,7 HEs links, während sie im hypodensen Bereich bei 21,7 HEs rechts und 19,2 HEs links lag.

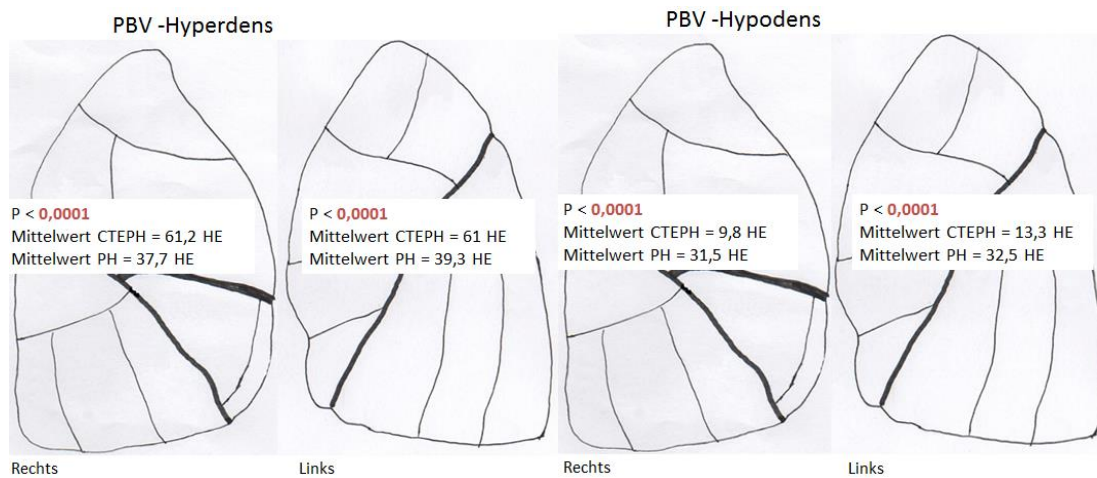


Abbildung 3.4.4-C: p-Werte der differenzierten Messungen im hyperdensen und hypodensen Bereich des pulmonalen Blutvolumens

3.5 Vergleich der Visuellen und quantitativen Ergebnisse

Sowohl die quantitativ gemessenen Hounsfield-Einheiten, als auch die visuell mit Hilfe von Likert-Skalen bewerteten Lungensegmente zeigten in unterschiedlichem Ausmaß Dichteanhebungen oder –minderungen. Um die Ergebnisse in ihrer Zusammenschau beurteilen zu können, soll daher hier ein Vergleich der Ergebnisse im quantitativ und visuell bewerteten Bereich erfolgen, der sich auf die einzelnen Segmente innerhalb der großen klinischen Gruppen CTEPH und PH bezieht. Zu diesem Zweck wurde eine Tabelle erstellt, bei der die gemessenen Werte des pulmonalen Blutvolumens, sowie die Bewertungen in Form der errechneten Scores der Ausdehnung und Ausprägung der Milchglatrübung den visuellen Perfusionsbewertungen in den PBV-Datensätzen gegenüber gestellt wurden.

3.5.1 Vergleich der visuellen und quantitativen Ergebnisse bei CTEPH

Grundlage der Einschätzung ist die Annahme, dass bei CTEPH-Patienten die Ursache der Milchglatrübung in einer vaskulär bedingten Hyperperfusion bestimmter Bereiche aufgrund der erläuterten Ursachen einer Mosaikperfusion besteht. Aus diesem Grund war zu erwarten, dass es in Segmenten, die vermehrt als hyperperfundiert in den PBV-Rekonstruktionen bewertet wurden auch zu höheren Scores aufgrund der großflächigeren

und stärker ausgeprägteren Milchglatrübung kommt und die gemessenen Hounsfield-Einheiten in den PBV-Datensätzen ebenfalls erhöht sind.

CTEPH						PBV subjektiv		
rechts	Differenz VNC-Diagn. CT	PBV	Score Ausdehnung	Score Ausprägung	Summe Scores	iso	hypo	hyper
1	36,8	38,00	41	26	67	16	1	3
2	28,7	36,43	37	25	62	13	7	0
3	23,8	32,63	35	25	60	14	6	0
4	18,6	24,95	26	20	46	9	11	0
5	21,7	25,38	20	21	41	6	13	1
6	54,9	41,68	36	26	62	14	5	1
7	27,9	33,03	24	18	42	15	3	2
8	19,6	23,52	26	20	46	11	9	0
9	19,7	26,90	24	20	44	12	7	1
10	32,9	37,37	19	17	36	14	3	3
	28,5	31,99			50,6			
	10,54	6,09			10,4			
	orange=hyper							
	blau=hypo							

Tabelle 3.5.1-A: Vergleich der visuellen und quantitativen Werte bei CTEPH rechts

links						PBV subjektiv		
Differenz VNC-Diagn. CT	PBV	Score Ausdehnung	Score Ausprägung	Summe Scores	iso	hypo	hyper	
31,2	39,53	39	27	66	16	2	2	
31,2	39,53	39	27	66	16	2	2	
23,1	31,95	29	20	49	14	4	2	
17,8	32,68	21	17	38	7	13	0	
25,7	36,62	24	16	40	5	14	1	
35,6	46,03	46	30	76	13	3	4	
18,1	31,62	34	25	59	9	11	0	
33,0	38,20	27	22	49	11	7	2	
32,3	42,67	20	16	36	14	4	2	
27,6	37,65			53,22				
6,3	4,68			13,41				

Tabelle 3.5.1-B: Vergleich der visuellen und quantitativen Werte bei CTEPH links

Ein gutes Beispiel für eine Interpretation, wie oben erläutert, ist Segment eins auf der rechten Seite. Hier sind in den visuell bewerteten PBV-Datensätzen bei drei von zwanzig Patienten vermehrt hyperperfundierte Bereiche aufgefallen, was sich auch in dem recht hohen Score von 67 bei der Ausprägung und Ausdehnung der Milchglatrübung wieder spiegelt. Ebenso sind die gemessenen und errechneten Hounsfield-Einheiten bei den quantitativ bestimmten PBV-Daten mit 38 beziehungsweise 36,8 HE relativ hoch. In Segment vier und fünf wurden dagegen über die Hälfte der Patientenlungen als hypoperfundiert bewertet. Passend dazu ist auch der Gesamtscore der Milchglatrübung mit 46 in Segment vier und 41 in Segment fünf recht niedrig und die gemessenen Hounsfield-Einheiten der PBV-Datensätze sind mit 25 HE in Segment vier und 25,4 HE in Segment fünf ebenfalls erniedrigt. Abweichungen von diesen Zusammenhängen ergaben sich vor allem in Segment sieben und zehn.

In Segment sieben gab es zwar vermehrt hyperperfundierte Bereiche und auch der gemessene PBV-Wert ist mit 33 HE eher hoch, allerdings ist die Summe der Scores mit 42 zu niedrig für die oben genannte Interpretation und zeigt damit eine eher geringere Ausdehnung und Ausprägung der Milchglatrübung in diesem Segment. Diese Abweichung lässt sich mit der Nähe des Segments zum Herzen und der schwierigen Beurteilung in diesem Bereich erklären. Aufgrund des meist eher älteren Patientenkollektivs ist in vielen Fällen das Herz vergrößert gewesen, sodass es aus diesem Grund zu einer Kompression des Lungengewebes gekommen sein kann und die Werte unabhängig von der Perfusion verändert wurden. Außerdem ist das Segment sieben im Vergleich zu den anderen Segmenten eher klein und schwierig abzugrenzen, sodass die gemessenen „Regions of interest“ relativ nah aneinander lagen und Artefakte damit stärker in die verschiedenen Messungen eingeflossen sein können.

In Segment zehn sind ähnlich wie in Segment sieben vermehrt hyperperfundierte Bereiche in drei von 20 Lungen aufgefallen und auch die gemessenen HEs der PBV-Rekonstruktionen sind mit 37,4 HE eher hoch im Vergleich zum Mittelwert von 32 HE (STD 6,1 HE), während die Summe der Scores mit 36 relativ niedrig ist. Ein Grund dafür könnte sein, dass Segment zehn basal liegt und durch die liegende Position des Patienten in der CT ein Kontrastmittelgradient aufgrund des hydrostatischen Drucks des Wassers entsteht, was dazu führt, dass vermehrt Blut in dieses Segment fließt (Dakin et al. 2011). Dies würde zu einer gleichmäßigen, reversiblen Zunahme des Blutvolumens führen, welches in den PBV-Messungen und visuell bewerteten Rekonstruktionen als hyperperfundiert erscheint, allerdings zu keiner Milchglatrübung im Sinne einer Mosaikperfusion führt.

3.5.2 Vergleich der visuellen und quantitativen Ergebnisse bei PH

Insgesamt sind sowohl die gemessenen wie auch die visuell eingeschätzten Daten in der PH-Gruppe wesentlich niedriger im Vergleich zur CTEPH-Gruppe, da insgesamt weniger Milchglatrübung vorhanden war. Während sich bei den CTEPH-Datensätzen meist ein Zusammenhang zwischen der Perfusion in den PBV-Datensätzen und den gemessenen Werten beziehungsweise Höhe der Scores finden ließ, sind die Werte der PH-Datensätze weniger eindeutig und differieren in ihrer Ausprägung innerhalb eines Segmentes. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die Ursache der Milchglatrübung in dieser Gruppe weniger auf Perfusionsunterschieden beruht und mehr auf anderen Ursachen wie Transsudaten, Exsudaten oder mechanischer Kompression. Beispielsweise wurden in den PBV-Datensätzen auf der rechten Seite in Segment fünf vermehrt hypoperfundierte

Bereiche gesehen und auch der visuelle Score war erniedrigt, allerdings konnte durch die quantitativen Messungen mit einem Mittelwert von 34,7 HEs gezeigt werden, dass die Ursache eher nicht im vaskulären Bereich liegt.

PH									
rechts							PBV subjektiv		
	Differenz VNC-Diagn. CT	PBV	Score Ausdehnung	Score Ausprägung	Summe Scores	iso	hypo	hyper	
1	36,1	36,46	17	10	27	16	2	1	
2	34,3	37,68	12	8	20	18	1	0	
3	30,4	32,04	10	7	17	15	3	1	
4	27,1	30,95	13	7	20	12	7	0	
5	29,1	34,74	6	5	11	10	9	0	
6	38,3	43,00	18	13	31	17	1	1	
7	33,0	30,44	3	3	6	18	1	0	
8	32,7	32,42	11	6	17	12	7	0	
9	30,4	32,19	15	9	24	14	5	0	
10	38,0	39,44	7	4	11	17	2	0	
	32,9	34,94			18,4				
	3,57	3,92			7,32				

Tabelle 3.5.2-A: Vergleich der visuellen und quantitativen Werte bei PH rechts

links							PBV subjektiv		
	Differenz VNC-Diagn. CT	PBV	Score Ausdehnung	Score Ausprägung	Summe Scores	iso	hypo	hyper	
1	24,9	36,91	17	12	29	17	2	0	
2	24,9	36,91	17	12	29	17	2	0	
3	26,5	30,88	9	7	16	15	3	1	
4	23,6	32,12	7	5	12	10	9	0	
5	23,9	28,54	7	5	12	12	7	0	
6	32,6	44,68	15	10	25	17	2	0	
8	28,5	35,56	10	7	17	16	3	0	
9	31,8	39,98	16	12	28	15	4	0	
10	26,0	36,25	8	7	15	17	2	0	
	27,0	35,76			20,33				
	3,1	4,59			6,90				

Tabelle 3.5.2-B: Vergleich der visuellen und quantitativen Werte bei PH links

4 Diskussion

4.1 Vorteile des VNC

In der vorliegenden Studie war ein bedeutender Teil die Nutzung der „virtual non-contrast“-Rekonstruktionen. Dabei wird mathematisch die Iod-Komponente aus allen Teilen des Objektes entfernt ohne die Struktur dabei selber zu entfernen. Durch diese Möglichkeit kann eine einzelne Untersuchung für verschiedene Darstellungsformen genutzt werden, sodass Zeit und Kosten reduziert werden, der Arbeitsfluss vereinfacht und die Strahlendosis verringert wird. Da die verschiedenen Rekonstruktionen aus nur einer Aufnahme berechnet werden, müssen die Patienten nicht erneut in die Klinik kommen und man kann den nativen Datensatz jederzeit flexibel anfordern, wenn man ihn benötigt. Aufgrund der Rekonstruktionsmöglichkeiten entstehen außerdem weniger Artefakte und die Bilder sind exakt deckungsgleich (Global Siemens Healthcare Headquarters, Siemens AG 2010-2014).

Die Erhöhung der Strahlung beträgt bei einer Dual-Energy-CT im Vergleich zu einem CT mit nur einer Röntgenröhre circa 20 Prozent, wobei die Mehrinformation durch die möglichen Rekonstruktionen und damit die verbesserte Diagnosestellung den Einsatz rechtfertigt (Wielpütz et al. 2014). Laut einer Studie von „Schenzle et al“ (Dual energy CT of the chest: how about the dose?) aus dem Jahr 2010 ist es je nach Fragestellung sogar möglich, das durch bestimmte Detektoreigenschaften die Strahlendosis des DECTs im Vergleich zu CTs mit nur einer Röntgenröhre und einen Detektor nicht erhöht ist. Dies war jedoch bei der komplexen Diagnostik bei Verdacht auf CTEPH in dieser Studie nicht möglich. Durch die vielen Möglichkeiten der Rekonstruktionen kann man zum Teil sogar Dosis einsparen, da zum Beispiel die native Untersuchung ohne Kontrastmittel bei Anwendung des „virtuell nativen Datensatzes“ entfällt (Chae et al. 2008; Schenzle et al. 2010; Tian SF1, Liu AL, Wang HQ, Liu JH, Sun MY, Liu YJ. 2015).

Anhand der Ergebnisse dieser Studie ist zu sehen, dass die Bildqualität der rekonstruierten VNC-Datensätze in den weit überwiegenden Fällen exzellent war und nur selten von geringen Artefakten beeinflusst wurde. Da eine zusätzliche native Untersuchung bisher aus Strahlenschutzgründen nicht möglich war, ergibt sich hier die Möglichkeit eines beträchtlichen Gewinns von Mehrinformationen, um Milchglatrübung in CT-Datensätzen besser und damit Hinweise auf CTEPH früher erkennen zu können. Bereits in verschiedenen anderen Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass der virtuell native Datensatz den konventionellen nativen Datensatz möglicherweise komplett ersetzen kann, sodass in

Zukunft auch in anderen Bereichen der pulmonalen CT weitere Strahlung eingespart werden kann (Lee et al. 2016; Son et al. 2016; Song et al. 2016; Tian SF1, Liu AL, Wang HQ, Liu JH, Sun MY, Liu YJ. 2015; Wook Lee et al. 2012). Die wenigen Artefakte, die in dieser Studie im Ergebnisteil beschrieben wurden, sind auf den Kontrastmitteleinstrom in die Vena cava superior, sowie auf die Herzbewegungen zurückzuführen. Aufgrund der immer kürzer werdenden Rotationszeiten und der sich insgesamt weiter entwickelnden Technik kann man davon ausgehen, dass sich auch diese wenigen Störkomponenten weiter reduzieren werden.

4.2 Ursachen der Milchglatrübung und mögliche Probleme bei der Auswertung

Entsprechend dem 2008 neu herausgegebenen und 2015 ins Deutsche übersetzten „Glossar thoraxradiologischer Begriffe entsprechend der Terminologie der Fleischner Society“ wurde der Begriff „Milchglatrübung“ sowohl für das konventionelle Röntgenbild als auch für die Computertomographie definiert. Im CT ist eine Milchglatrübung damit eine Dichteanhebung des Lungenparenchyms unterhalb der Weichteildichte, bei der Gefäße und Bronchialwände weiterhin sichtbar sind und nicht durch die Verdichtung überdeckt werden. Die Differenzialdiagnosen der Milchglatrübung sind vielfältig und führen letztendlich zu einer teilweisen Verdrängung der Luft und damit zu einer Dichteanhebung (Wormanns und Hamer 2015; Hansell et al. 2008). Die Ursachen können in einer partiellen Ersetzung der Luft in den Alveolarräumen durch Flüssigkeiten wie Transsudate oder Exsudate, ebenso wie durch Gewebe liegen. Eine weitere Möglichkeit ist die Verdickung des umliegenden Interstitiums durch Flüssigkeit oder Gewebe was zu einem partiellen Alveolarkollaps führt. Weiterhin ist eine Dichteanhebung durch ein erhöhtes kapilläres Blutvolumen möglich. Die genannten Ursachen werden meist durch bestimmte Krankheitsbilder bedingt, welche sich anhand der WHO-Klassifikationen der pulmonalen Hypertonie erklären lassen. Dazu gehören das Auftreten von Milchglatrübung bei Linksherzinsuffizienz, welche dazu führt, dass sich Blut in den Lungenkreislauf zurückstaut und den hydrostatischen Druck soweit erhöht, dass es erst zu einem interstitiellen und später zu einem alveolären Ödem kommt. Auch ein chronischer, fibrotischer Umbau des Interstitiums mit Vermehrung der Fibroblasten und der kollagenen Fasern führt zu einer Dichteanhebung, ebenso wie verschiedene akute Erkrankungen wie beispielsweise Entzündungen oder Hämorrhagien. Durch Kompression oder Verlegung der kleinen Luftwege aufgrund von tumorösen Prozessen, Fremdkörpern oder Erkrankungen der umliegenden Strukturen wie Knochen, Knorpel oder Weichteile kann es ebenfalls zu einer Milchglatrübung kom-

men (Kim et al. 2015; Kligerman et al. 2015; Lee 2015). Alle diese Faktoren führen dazu, dass die reine Beschreibung der Milchglatrübung recht unspezifisch ist und aufgrund der vielen möglichen Ursachen einer genaueren Interpretation in Zusammenschau mit den klinischen Symptomen nötig macht (Dogan et al. 2015a). Selbst bei einem Patienten der vorliegenden Studie mit einem idiopathischen Lungenhochdruck nach WHO-Klassifikation eins fanden sich geringfügige Bereiche mit Milchglatrübung, die nach genauerer Betrachtung auf kleinere, klinisch nicht bedeutsame Entzündungen beziehungsweise mechanische Kompression durch Veränderungen an den Rippen zurückzuführen waren. Daher ist vor allem bei Bereichen mit Milchglatrübung unter 25 Prozent die Bewertung nur eingeschränkt nutzbar und bedarf stets einer genaueren Betrachtung.

4.3 Milchglatrübung als Zeichen für Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Die bereits beschriebene hyperdense Milchglatrübung präsentiert sich bei CTEPH-Patienten zusammen mit den hypodensen Bereichen aufgrund einer Hypoperfusion bei Gefäßverschlüssen als Gesamtbild einer Mosaikperfusion. Diese Mosaikperfusion wird insgesamt eher als unspezifisches Zeichen in der PH-Diagnostik gewertet, zeigt sich jedoch häufiger bei CTEPH als bei PH anderer Genese (Pontana et al. 2010). Da es ohne Dual-Energy-CT-Rekonstruktionen schwierig ist die Ursache einer Milchglatrübung zu erkennen, ist es daher nur sehr eingeschränkt möglich diese als Zeichen einer CTEPH zu werten (Castañer et al. 2009; Dimopoulos et al. 2015). In dieser Studie wurden die einzelnen Lungenabschnitte sowohl in der kontrastmittelgestützten konventionellen CT, als auch in den VNC- und PBV-Datensätzen visuell bewertet und die Ausdehnung, sowie die Ausprägung bei Patienten mit pulmonalem Hochdruck eingeschätzt. Dabei zeigte sich, dass Milchglatrübung bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie wesentlich häufiger und in größeren Arealen mit stärkerer Ausprägung vorkam als bei Patienten mit pulmonalem Hochdruck anderer Genese. Aufgrund der Darstellung des pulmonalen Blutvolumens in den PBV-Datensätzen konnte im Vergleich gezeigt werden, dass die Ursache der vermehrten Milchglatrübung vaskulär bedingt ist, sodass in der Zusammenschau aller Rekonstruktionen eine verstärkte Milchglatrübung als spezifisches Zeichen einer CTEPH gewertet werden kann (Hoey, Edward T D et al. 2011; Machuca und Perrot 2015; Pontana et al. 2010, 2010; Zhang et al. 2006). Dies ließ sich in der visuellen Auswertung insbesondere durch die individuell errechneten Scores darstellen, die bei der CTEPH-Gruppe mit Mittelwerten von 13,95 links und 15,1 rechts im Be-

reich der Ausdehnung und 10 rechts bzw. 10,8 links im Bereich der Ausprägung wesentlich höher lagen als in der PH-Gruppe. Durch die visuelle Einschätzung der Ausdehnung und Ausprägung von Milchglastrübung und das Errechnen eines individuellen Scores für den jeweiligen Patienten konnte also gezeigt werden, dass Milchglastrübung wesentlich häufiger bei CTEPH als bei PH vorkommt und dass die Bestimmung dieses Scores helfen kann, Milchglastrübung vaskulärer Genese von solcher anderer Genese zu unterscheiden. Auch die vielen signifikanten Unterschiede bei der spezifischen Messung der hyper- und hypodensen Bereiche zeigen, dass die Dichteunterschiede bei den CTEPH-Datensätzen wesentlich häufiger auch quantitativ nachweisbar sind. Dabei liegen alle p-Werte in den hypodensen Bereichen unter 0,0001, was durch die Thromboembolien und die verbliebenen Residuen in der Lungenstrombahn zu erklären ist. Diese sind nur bei CTEPH zu finden und nicht in den PH-Datensätzen, sodass sich der Unterschied als Hypoperfusion deuten lässt und damit als Unterscheidungsmerkmal zu anderen Ursachen von Hypodensität. In den hyperdensen Bereichen waren nicht alle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen signifikant, was sich dadurch erklären lässt, dass sich im Rahmen der pulmonalen Hypertonie keine vollständige Umverteilung des Blutvolumens in die restliche, nicht-okkludierte Lungenstrombahn ergibt, weshalb es letztendlich zum Rückstau und damit zum Lungenhochdruck kommt. Aus diesem Grund ist die Hyperperfusion in den hyperdensen Bereichen weniger ausgeprägt als die Hypoperfusion in den hypodensen Bereichen. Dies zeigt sich insbesondere in den VNC-Datensätzen, da hier die Kontrastmittelverstärkung der hyperperfundierten Bereiche fehlt.

4.4 Lokalisation der thromboembolischen Veränderungen mit Hilfe der Dual-Energy-CT

Bei den untersuchten Datensätzen ist es stets sinnvoll die einzelnen Datensätze mit ihren Rekonstruktionen individuell für jeden Patienten einzeln zu betrachten, um die Lokalisation von Thromboembolien in den Lungenarterien einschätzen zu können, anhand derer über die Therapieoptionen entschieden werden kann. Dabei sind die hypodensen Bereiche der Mosaikperfusion in den Datensätzen der konventionellen CT und der VNC-Rekonstruktionen, ebenso wie die hypoperfundierten Bereiche in den PBV-Datensätzen und erniedrigte HE-Werte in den betroffenen Segmenten Hinweise auf proximal gelegene Gefäßverschlüsse. Bei den berechneten Mittelwerten pro Segment und Rekonstruktion zeigen sich aufgrund der zum Teil nur geringfügigen Unterschiede nur wenige signifikante Unterschiede mit einem p-Wert unter 0,05. Allerdings lassen sich einige Segmente mit einem p-Wert unter 0,2 abgrenzen, was als Hinweis auf unterschiedliche Gruppen gewer-

tet werden kann. Dabei fiel auf, dass diese niedrigen Werte besonders in den basalen Lungensegmenten des Unter- und Mittellappens rechts beziehungsweise der Lingula links vorkamen. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass thromboembolische Ereignisse in der hier untersuchten CTEPH-Patientengruppe insbesondere in diesen Segmenten vorkamen, was für die weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen von Bedeutung ist.

4.5 Technischer Ausblick

Mittlerweile sind die beiden nächsten Generationen der Dual-Energy-Reihe „SOMATOM Definition Flash“ und „SOMATOM Force“ (Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) auf dem Markt, die einen größeren Röhrendurchmesser haben, eine kürzere Rotationszeit, weniger Strahlenbelastung und weitere technische Verbesserungen. So ist der „SOMATOM Definition Flash“ bereits ein 2x128 Zeiler, während der „SOMATOM Force“ mit 2x192 Zeilen und einer noch schnelleren Untersuchungszeit beständig weiterentwickelt wurde. Die Vorteile bestehen darin, dass Artefakte durch Atembewegungen minimiert wurden und das komplette „Field of view“ mittlerweile 50 cm beträgt, sodass auch adipöse Patienten ohne Probleme vollständig erfasst werden können. Besonders bei Patienten mit Perfusionsdefekten in der Peripherie besteht also ein geringeres Risiko, dass diese durch die kleinere B-Tube nicht mehr dargestellt werden (Global Siemens Healthcare Headquarters, Siemens AG 2010-2014; Schabel et al. 2015).

4.6 Mögliche Fehler

Da die Technik der Computertomographie gut im Klinikalltag etabliert ist, sind in diesem Bereich relativ wenig Fehler bei den ausgewählten Patienten zu erwarten gewesen. Fehler bei den Messungen könnten sich dadurch ergeben haben, dass die „Regions of Interest“, also die gewählten Messflächen zu groß oder zu klein gewählt wurden, sodass zu viele Gefäße und damit vaskuläre Zeichen oder zu spezifische Bereiche gemessen wurden. Ebenfalls könnte es zu falschen Messungen geführt haben, wenn Bereiche mit großen, dilatierten Gefäßen gemessen wurden, sodass die kontrastmittelreichen, vaskulären Zeichen die Werte zum positiven verschoben haben könnten. Ein Hinweis auf einen solchen Messfehler geben große Standardabweichungen, weswegen diese in den Messungen vermieden wurden. Große Standardabweichungen zeigten sich auch bei den Fibro-

sepatienten, da diese aufgrund des veränderten Parenchyms im Vergleich zu Lungen ohne Gerüsterkrankungen sehr unterschiedliche Werte aufweisen. Außerdem kann es immer dazu kommen, dass Segmentgrenzen nicht richtig eingeschätzt wurden, sodass Werte zu den falschen Segmenten zugeordnet wurden. Dieser Fehler wurde durch die Einschätzung durch drei verschiedene Untersucher versucht zu minimieren.

Aufgrund des Druckgradienten von Wasser war in liegender Position im CT vermehrt Blut in den dorsalen Segmenten zwei, sechs und zehn, sodass dort häufiger eine Hyperperfusion beobachtet wurde, die eventuell nur durch die Position des Patienten bedingt war. Dies wurde in den Ergebnissen entsprechend berücksichtigt. Außerdem gab es in dem eher kleinen Segment sieben auf der rechten Seite viele Artefakte, sodass die Auswertung nicht unseren Erwartungen entsprach, was auf die Störungen im Bild zurückzuführen ist.

4.7 Klinische Relevanz der Studie und Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Technik der Dual-Energy-CT eine sinnvolle Maßnahme ist, um mit einem Minimum an zusätzlicher Strahlenbelastung bedeutende zusätzliche Informationen über die Diagnose der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie zu bekommen. Dabei kommt insbesondere der Technik des virtuell nativen Datensatzes eine Bedeutung zu, da bei weitestgehend exzellenten Rekonstruktionen ein nativer Datensatz deckungsgleich mit der kontrastmittelgestützten Computertomographie rekonstruiert werden kann, der jederzeit bei Bedarf erstellt werden kann, ohne dass ein Patient erneut einbestellt werden muss oder wiederholter Strahlung ausgesetzt wird. Mit Hilfe der verschiedenen Rekonstruktionen können Milchglatrübungen als Zeichen einer CTEPH gewertet werden, da es durch die Rekonstruktionen möglich ist die Ursache der Milchglatrübungen als vaskulär bedingt einzuschätzen. Patienten mit Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie vaskulärer Genese oder mit pulmonaler Thrombembolie sollten also nach Möglichkeit stets mit einem Dual-Energy-CT untersucht werden und die Rekonstruktionen erstellt und ausgewertet werden, um die Ätiologie der CTEPH frühzeitig zu erkennen und bewerten zu können (Dogan et al. 2015b). Außerdem ergaben sich bereits in anderen Studien Hinweise darauf, dass insbesondere die PBV-Datensätze zur Einschätzung der Schwere einer CTEPH eingesetzt und so gegebenenfalls Rechtsherzkatheterisierungen eingespart werden können (Takagi et al. 2016; Leone et al. 2017). Zusätzlich können die Rekonstruktionen genutzt werden, um den Erfolg einer perkutanen transluminalen pulmonalen Angioplastie abzuschätzen (Koike et al. 2016). Da bei der

Wahl der Behandlungsmöglichkeiten im Besonderen die Lokalisation der Thromboembolien von Bedeutung ist, kann auch hier die Technik der Dual-Energy-CT sinnvoll genutzt werden, um Hinweise auf diese zu erlangen. Dabei kann sie zum heutigen Stand allerdings nicht die Pulmonalisangiographie ersetzen, da die genaue Lokalisation nur schwierig abzuschätzen ist. Allerdings ist es durchaus möglich einen Bereich der Lungenperfusion als wahrscheinliche Lokalisation einzustufen, um diesen anschließend weiter abzuklären. Durch die verbesserte Technik der neuen Generation des Dual-Energy-CT kann die Strahlendosis weiter limitiert werden und die diagnostische Aussagekraft der Datensätze weiter verbessert werden.

Zusammenfassung

Zielsetzung:

Ziel der Studie war es die verschiedenen Möglichkeiten der Dual Energy Computertomographie (DECT) und seiner Rekonstruktionen im Hinblick auf die Diagnosefindung im Bereich der pulmonalen Hypertonie zu untersuchen. Pulmonale Hypertonie (PH) ist als chronisch erhöhter, mittlerer arterieller Druck über 25 mmHg definiert und wird mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung bestätigt. Bei Verdacht auf eine chronisch embolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) müssen weitere diagnostische Schritte wie computertomographische oder pulmonalangiologische Untersuchungen durchgeführt werden. In dieser Studie wurde im Besonderen die Gruppe der CTEPH-Patienten im Vergleich zu Patienten mit Lungenhochdruck anderer WHO-Klassifikation untersucht, da es bei diesem Krankheitsbild von großer Bedeutung ist das Vorhandensein und die Lokalisation der thromboembolischen Residuen schnellstmöglich zu detektieren, um eine entsprechende Therapie einleiten zu können.

Material und Methodik:

Es wurden 39 Patienten mit pulmonaler Hypertonie mittels DECT bei 80 und 140 kV untersucht. Davon wurden n = 20 Patienten mit bildgebender CTEPH (8 m, 12 w, Durchschnittsalter 64 J.) und n = 19 Patienten mit bildgebender pH anderer Genese (10 m, 9 w, Durchschnittsalter 69 J.) beurteilt. Die verwendeten Rekonstruktionen waren eine Darstellung des pulmonalen Blutvolumens („Lung PBV“) und ein virtueller Nativ-Datensatz. Es wurde die Bildqualität (Skala 0-3), Ausdehnung (Skala 0-4) und Ausprägung von Milchglastrübung (Skala 0-3), sowie die Perfusion in den PBV-Datensätzen (Skala 1-3) visuell bewertet. Weiterhin wurde der Durchmesser der Herzhöhlen, sowie des Truncus pulmonalis und der beiden arteriellen Hauptstämme gemessen. Der jeweilige Punktwert für Ausdehnung und Ausprägung wurde mit der Anzahl der betroffenen Patienten pro Segment zu einem gesamten Segmentscore multipliziert. Außerdem wurde ein individueller Score pro Patient durch Addition der Einzelwerte berechnet, um die Stärke der Ausdehnung und Ausprägung zwischen den Patienten besser vergleichen zu können. Die quantitative Auswertung wurde durch HE-Messungen an identischen Positionen im Segment vorgenommen. Um die Bereiche unterschiedlicher Densität weiter unterscheiden können, wurden anschließend differenzierte Messungen der hypo- und hyperdensen Bereiche in beiden Gruppen und allen drei Rekonstruktionen vorgenommen. Beide Messungen wurden mittels t-Test des Statistikprogrammes SPSS auf Signifikanz überprüft.

Ergebnisse:

Die Bildqualität war meist exzellent. Bei CTEPH lag der Segmentscore auf der rechten Seite bei 50,6(SD 10,4) und links bei 53,2(SD 13,4),während er bei der PH-Gruppe insgesamt niedriger ausfiel und rechts bei 18,4(SD 7,3),sowie links bei 20,3(SD 6,9) lag. Auch die farbcodierten Perfusionsbilder zeigten deutlich mehr Unterschiede durch hypo- und hyperperfundierte Bereiche bei der CTEPH-Gruppe. Beim Vergleich der verschiedenen Rekonstruktionen (PBV,VNC) konnte man Perfusionsdefekte, sowie hyperperfundierte Areale genau zuzuordnen. Die individuellen Scores waren in der CTEPH-Gruppe im Bereich der Ausdehnung mit 15,1 rechts und 13,95 links wesentlich höher als in der PH-Gruppe mit 5,8 rechts und 5,6 links. Auch im Bereich der Ausprägung zeigten sich höhere individuelle Scores mit 10,8 rechts und 10 links bei den CTEPH-Patienten im Vergleich zu 3,8 rechts und 4 links bei den PH-Patienten. Bei den quantitativen Messungen innerhalb der Segmente ergaben sich nur wenige signifikante Unterschiede mit $p < 0,05$, allerdings einige Tendenzen mit p -Werten $< 0,2$. Diese Werte deuten auf unterschiedliche Gruppen hin und waren insbesondere in den basalen Segmenten zu finden. In den differenzierten Messungen der hypo- und hyperdensen Bereiche zeigten sich in allen drei Rekonstruktionen in allen hypodensen Bereichen signifikante Unterschiede mit p kleiner 0,0001 und zusätzlich signifikante Unterschiede in den hyperdensen Bereichen der linken Seite der konventionellen CT und beidseits bei den PBV-Rekonstruktionen.

Schlussfolgerung:

Die flexibel erstellbaren Rekonstruktionen bieten die Möglichkeit eines beträchtlichen Gewinnes an Mehrinformation mit dem Ziel der früheren Diagnosefindung der CTEPH mit nur geringfügiger Erhöhung der Strahlendosis und Einsparung von Zeit, Kosten, Arbeitsaufwand und Strahlendosis im Vergleich zu einem erneuten, nativen Scan. Weiterhin zeigte sich, dass Milchglatrübung bei CTEPH-Patienten wesentlich häufiger vorkam und ebendiese mit Hilfe der Darstellung des pulmonalen Blutvolumens als Milchglatrübung vaskulärer Ursache bestätigt werden konnte. Die Zusammenschau der Rekonstruktionen erlaubt es damit Milchglatrübung als spezifisches Zeichen von CTEPH zu bewerten. Ebenso kann die Bewertung aller Rekonstruktionen dabei helfen die Lokalisation der thromboembolischen Residuen besser einzuschätzen und damit schon früh Hinweise auf die die mögliche Therapieform geben.

Purpose:

The aim of the study was to investigate the feasibility of „Dual Energy Computer Tomography“ (DECT) and its reconstructions as a diagnostic technique for the detection of pul-

monary hypertension (PH). Pulmonary hypertension is defined as a chronic increase of mean pulmonary artery blood pressure above 25 mmHg and diagnosed by right heart catheterization. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) requires additional diagnostic procedures e.g. computer tomography and pulmonary angiography. In this study we examined a group of patients with CTEPH compared to a group with pulmonary hypertension other than CTEPH (PH). CTEPH necessitates early detection to allow an optimal treatment of the patients.

Methods and Materials:

39 Patients with pulmonary hypertension underwent DECT with 80 and 140 kV. Therefrom n=20 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and n=19 patients with pulmonary hypertension other than CTEPH were rated. Different reconstructions like „Lung PBV“ to show the pulmonary blood volume and „Virtual non-contrast“ which could be used to create a virtual non-contrast CT were generated and used to evaluate the data sets. Different characteristics like imaging quality (scale 0-3), dimension (scale 0-4) and extent (scale 0-3) of ground-glass opacity, as well as perfusion in PBV-data sets (scale 1-3) were rated subjectively. Furthermore the diameter of heart cavities, as well as Truncus pulmonalis and both arterial pulmonary main vessels were measured. Each particular point value were multiplied by the number of patients at current segments and summarized in one total segmentscore. In addition, an individual score per patient was calculated by adding the individual values in order to better compare the strength of the dimension and extent between the patients. Objective measurement of Hounsfield units (HU) were placed on identical segmental location. In order to further differentiate the regions of different densities, then differentiated measurements of the hypo- and hyperdense regions were performed in both groups and all three reconstructions. Both measurements were compared by t-test of statistic program SPSS.

Results:

Imaging quality was mostly excellent. In the group with patients suffering from CTEPH total score on the right side was 50,6 and 53,2 on the left side, whereas the score in the group of patients with pulmonary hypertension other than CTEPH was lower with 18,4 on the right side and 20,3 on the left side. Furthermore colour-coded images of perfusion showed more differences in perfusion in different areas in the group of CTEPH. By comparing the different reconstructions it was possible to relate defects of perfusion and areas of hyperperfusion. The individual scores for dimension were considerably higher in the CTEPH group in the range of 15.1 right and 13.95 left than in the PH group with 5.8 right and 5.6 left. Also in the extent of the manifestation were higher individual scores with 10.8

right and 10 left in the CTEPH patients compared to 3.8 on the right and 4 on the left in the PH patients. Objective measurement within the segments showed only little significant values with $p < 0,05$, however we found some trends with $p < 0,2$. These values could be interpreted as different groups and were mainly present in basal segments. In the differentiated measurements of the hypo- and hyperdense regions, significant values with p less than 0.0001 in all hypodens areas were found in all three reconstructions and additionally significant values were found in the hyperdense areas of the left side of the conventional CT and on both sides in the PBV reconstructions.

Conclusion:

Reconstructions of Dual Energy Computertomography can be reconstructed flexibly with an considerable gain of information by using only slightly more radiation dose per scan. They require less time, costs, effort and radiation dose than an additional, native scan. Furthermore it was shown that ground-glass opacity appears more frequently in data sets of patients with CTEPH than in data sets of patients with pulmonary hypertension other than CTEPH. By using reconstructions of pulmonary blood volume it could be confirmed as ground-glass opacity of vascular origin. In conclusion, using all reconstructions permits describing ground-glass opacity as a specific feature of CTEPH. Furthermore it allows to estimate the location of thromboembolic residues and could lead to a more rapid diagnosis of CTEPH and an earlier treatment of the patients.

Abkürzungsverzeichnis

BPA.....	<i>Pulmonale Ballonangioplastie</i>
cGMP	<i>zyklisches Guanosinmonophosphat</i>
COPD.....	<i>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTEPH	<i>Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie</i>
DECT	<i>Dual Energy CT</i>
DSCT	<i>Dual Source CT</i>
EKG	<i>Elektrokardiographie</i>
FOV.....	<i>Field of View</i>
HE	<i>Hounsfield-Einheiten</i>
HIV	<i>Humanes- Immundefizienz-Virus</i>
KM.....	<i>Kontrastmittel</i>
kV.....	<i>kilo Volt</i>
mm ²	<i>Quadratmillimeter</i>
mmHg.....	<i>Millimeter Quecksilbersäule</i>
mPAP	<i>mittlerer pulmonaler arterieller Druck</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NO.....	<i>Stickstoffmonoxid</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PBV	<i>Perfused Blood Volume</i>
PCWP	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i>
PDE5.....	<i>Phosphodiesterase Typ 5</i>
PEA.....	<i>Pulmonalisendarterektomie</i>
PGI2.....	<i>Prostaglandin I2</i>
PH.....	<i>pulmonale Hypertonie</i>
PTPA.....	<i>Perkutane transluminale pulmonale Angioplastie</i>
ROI.....	<i>Region of interest</i>
SPECT	<i>single-photon emission computed tomography</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

Abbildungs- und TabellenverzeichnisAbbildungen:

Abbildung 1.2-A: Alte Thromben (CTEPH)

Abbildung 1.2-B: Thrombus Segmentarterie rechts

Abbildung 1.2-C: Netzbildung als Zeichen organisierter Thromboembolien

Abbildung 2.4-A: Messung der ROIs an identischen Stellen

Abbildung 2.4-B: Einteilung der Ausdehnung

Abbildung 2.4-C: Einteilung der Ausprägung

Abbildung 3.1.1-A: CTEPH: Qualität links

Abbildung 3.1.1-B: CTEPH: Qualität rechts

Abbildung 3.1.1-C: Kompressionsartefakt Segment 9/10 links

Abbildung 3.1.1-D: Aufhärungsartefakt Segment 1 rechts

Abbildung 3.1.1-E: Kompressionsartefakt Segment 6 rechts

Abbildung 3.1.1-F: CTEPH: Übersicht Milchglatrübung links

Abbildung 3.1.1-G: CTEPH: Übersicht Milchglatrübung rechts

Abbildung 3.1.1-H: Vergleich PBV zu errechnetem Kontrastmittel

Abbildung 3.1.1-I: CTEPH: Ausdehnung Milchglatrübung links

Abbildung 3.1.1-J: CTEPH: Gesamtscore Ausdehnung links

Abbildung 3.1.1-K: CTEPH: Ausdehnung Milchglatrübung rechts

Abbildung 3.1.1-L: CTEPH: Gesamtscore Ausdehnung rechts

Abbildung 3.1.1-M: CTEPH: Ausprägung Milchglatrübung links

Abbildung 3.1.1-N: CTEPH: Gesamtscore Ausprägung links

Abbildung 3.1.1-O: CTEPH: Ausprägung Milchglatrübung rechts

Abbildung 3.1.1-P: CTEPH: Gesamtscore Ausprägung rechts

Abbildung 3.1.1-Q: CTEPH: PBV links

Abbildung 3.1.1-R: CTEPH: PBV rechts

Abbildung 3.1.2-A: Vergleich der Mittelwerte konventionelle CT mit Kontrastmittel

Abbildung 3.1.2-B: Vergleich der Mittelwerte virtuelles Nativ-CT ohne Kontrastmittel

Abbildung 3.1.2-C: Vergleich der Mittelwerte des pulmonalen Blutvolumens

Abbildung 3.1.2-D: Durchschnittliche HEs der Segmente bei der konventionellen CT

Abbildung 3.1.2-E: Durchschnittliche HEs der Segmente beim virtuellen Nativ-CT

Abbildung 3.1.2-F: Durchschnittliche HEs beim pulmonalen Blutvolumen

Abbildung 3.2.1-A: PH: Qualität links

- Abbildung 3.2.1-B: PH: Qualität rechts
- Abbildung 3.2.1-C: PH: Übersicht Milchglatrübung links
- Abbildung 3.2.1-D: PH: Übersicht Milchglatrübung rechts
- Abbildung 3.2.1-E: Übersicht Milchglatrübung nach WHO-Klassen links
- Abbildung 3.2.1-F: Übersicht Milchglatrübung nach WHO-Klassen rechts
- Abbildung 3.2.1-G: Vergleich pulmonales Blutvolumen und errechnetes Kontrastmittel
- Abbildung 3.2.1-H: Ausdehnung Milchglatrübung links
- Abbildung 3.2.1-I: PH: Gesamtscore Ausdehnung links
- Abbildung 3.2.1-J: PH: Ausdehnung Milchglatrübung rechts
- Abbildung 3.2.1-K: PH: Gesamtscore Ausdehnung rechts
- Abbildung 3.2.1-L: PH: Ausprägung Milchglatrübung links
- Abbildung 3.2.1-M: PH: Gesamtscore Ausprägung links
- Abbildung 3.2.1-N: PH: Ausprägung Milchglatrübung rechts
- Abbildung 3.2.1-O: PH: Gesamtscore Ausprägung rechts
- Abbildung 3.2.1-P: PH: pulmonales Blutvolumen links
- Abbildung 3.2.1-Q: PH: pulmonales Blutvolumen rechts
- Abbildung: 3.2.2-A: Durchschnittliche HEs der Segmente bei der konventionellen CT
- Abbildung: 3.2.2-B: Durchschnittliche HEs der Segmente bei der virtuellen Nativ-CT
- Abbildung: 3.2.2-C: Durchschnittliche HEs der Segmente beim pulmonalen Blutvolumen
- Abbildung 3.3: Weite der Herzhöhlen und Gefäße
- Abbildung 3.4.1: p-Werte der einzelnen Segmente in der konventionellen CT
- Abbildung 3.4.2: p-Werte der einzelnen Segmente in der virtuellen Nativ-CT
- Abbildung 3.4.3: p-Werte der einzelnen Segmente beim pulmonalen Blutvolumen
- Abbildung 3.4.4-A: p-Werte der differenzierten Messungen im hyperdensen und hypodensen Bereich der konventionellen CT
- Abbildung 3.4.4-B: p-Werte der differenzierten Messungen im hyperdensen und hypodensen Bereich der virtuellen Nativ-CT
- Abbildung 3.4.4-C: p-Werte der differenzierten Messungen im hyperdensen und hypodensen Bereich des pulmonalen Blutvolumens

Tabellen:

- Tabelle 2.1-A: Gruppen nach WHO-Klassifikation
- Tabelle 2.1-B: Struktur der Gruppe „CTEPH“
- Tabelle 2.1-C: Struktur der Gruppe „PH anderer WHO-Klassifikation“

Tabelle 3.1.2-A: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Segmente der CTEPH-Gruppe

Tabelle 3.1.2-B: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Segmente der PH-Gruppe

Tabelle 3.5.1-A: Vergleich der visuellen und quantitativen Werte bei CTEPH rechts

Tabelle 3.5.1-B: Vergleich der visuellen und quantitativen Werte bei CTEPH links

Tabelle 3.5.2-A: Vergleich der visuellen und quantitativen Werte bei PH rechts

Tabelle 3.5.2-B: Vergleich der visuellen und quantitativen Werte bei PH links

Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

Abanador, Nadine (2010): Chest-X-Ray-Trainer. Röntgen-Thorax-Diagnostik. 3. Aufl. Hg. v. Matthias Hofer. Düsseldorf: Didamed-Verl.

Ameli-Renani, Seyed; Rahman, Farzana; Nair, Arjun; Ramsay, Laurie; Bacon, Jenny Louise; Weller, Alex et al. (2014): Dual-Energy CT for Imaging of Pulmonary Hypertension: Challenges and Opportunities. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 34 (7), S. 1769–1790. DOI: 10.1148/rg.347130085.

Andreas Breithecker (2004): Die Ballon-Okklusionsangiographie der Pulmonalarterien bei chronischer pulmonaler Hypertonie. -Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie Abteilung Diagnostische Radiologie Leiter Prof. Dr. med. W.S. Rau des Universitätsklinikums Gießen. Gießen.

Bayer Vital GmbH (2012 überarbeitet): Ultravist- 370. Gebrauchsinformation:Information für den Anwender.

Castañer, Eva; Gallardo, Xavier; Ballesteros, Eva; Andreu, Marta; Pallardó, Yolanda; Mata, Josep Maria; Riera, Lluís (2009): CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism1. In: *RG* 29 (1), S. 31–50. DOI: 10.1148/rg.291085061.

Chae, Eun Jin; Seo, Joon Beom; Jang, Yu Mi; Krauss, Bernhard; Lee, Choong Wook; Lee, Hyun Joo; Song, Koun-Sik (2010): Dual-energy CT for assessment of the severity of acute pulmonary embolism: pulmonary perfusion defect score compared with CT angiographic obstruction score and right ventricular/left ventricular diameter ratio. In: *AJR. American journal of roentgenology* 194 (3), S. 604–610. DOI: 10.2214/AJR.09.2681.

Chae, Eun Jin; Song, Jae-Woo; Seo, Joon Beom; Krauss, Bernhard; Jang, Yu Mi; Song, Koun-Sik (2008): Clinical utility of dual-energy CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules: initial experience. In: *Radiology* 249 (2), S. 671–681. DOI: 10.1148/radiol.2492071956.

Dakin, Jonathan; Jones, Andrew T.; Hansell, David M.; Hoffman, Eric A.; Evans, Timothy W. (2011): Changes in lung composition and regional perfusion and tissue distribution in patients with ARDS. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 16 (8), S. 1265–1272. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02048.x.

Delcroix, Marion; Kerr, Kim; Fedullo, Peter (2016): Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. In: *Annals of the American Thoracic Society* 13 Suppl 3, S201-6. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-621AS.

Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. 2. Auflage (Pocket-Leitlinien).

Dimopoulos, Konstantinos; Kempny, Aleksander; Alonso-Gonzalez, Rafael; Wort, Stephen J. (2015): Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Challenges and future directions. In: *International journal of cardiology* 187, S. 401–403. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.361.

Dogan, Halil; Roos, Albert de; Geleijns, Jacob; Huisman, Menno V.; Kroft, Lucia J M (2015a): The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism. In: *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* 21 (4), S. 307–316. DOI: 10.5152/dir.2015.14403.

Dogan, Halil; Roos, Albert de; Geleijns, Jacob; Huisman, Menno V.; Kroft, Lucia J M (2015b): The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism. In: *Di-*

agnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey) 21 (4), S. 307–316. DOI: 10.5152/dir.2015.14403.

Faby, Sebastian; Kuchenbecker, Stefan; Sawall, Stefan; Simons, David; Schlemmer, Heinz-Peter; Lell, Michael; Kachelrieß, Marc (2015): Performance of today's dual energy CT and future multi energy CT in virtual non-contrast imaging and in iodine quantification: A simulation study. In: *Medical physics* 42 (7), S. 4349. DOI: 10.1118/1.4922654.

Feinstein, J. A.; Goldhaber, S. Z.; Lock, J. E.; Ferndandes, S. M.; Landzberg, M. J. (2001): Balloon Pulmonary Angioplasty for Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Circulation* 103 (1), S. 10–13. DOI: 10.1161/01.CIR.103.1.10.

Fukui, Shigefumi; Ogo, Takeshi; Morita, Yoshiaki; Tsuji, Akihiro; Tateishi, Emi; Ozaki, Kumi et al. (2014): Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. In: *The European respiratory journal* 43 (5), S. 1394–1402. DOI: 10.1183/09031936.00012914.

Galiè, Nazzareno; Humbert, Marc; Vachiery, Jean-Luc; Gibbs, Simon; Lang, Irene; Torbicki, Adam 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). In: *European heart journal* 37 (1), S. 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.

Global Siemens Healthcare Headquarters, Siemens AG (2010-2014): Dual Source CT Scanner. Hg. v. ©Siemens AG 2010 - 2014, All Rights Reserved. Henkestraße 127, 91052 Erlangen, Germany. Online verfügbar unter <http://www.healthcare.siemens.com/computed-tomography/dual-source-ct>, zuletzt aktualisiert am 2014, zuletzt geprüft am 25.11.2014.

Gopalan, Deepa; Delcroix, Marion; Held, Matthias (2017): Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26 (143). DOI: 10.1183/16000617.0108-2016.

Grosse, Claudia; Grosse, Alexandra (2010): CT Findings in Diseases Associated with Pulmonary Hypertension: A Current Review 1. In: *RG* 30 (7), S. 1753–1777. DOI: 10.1148/rg.307105710.

Hansell, David M.; Bankier, Alexander A.; MacMahon, Heber; McLoud, Theresa C.; Müller, Nestor L.; Remy, Jacques (2008): Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. In: *Radiology* 246 (3), S. 697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712.

Helmut A. Tritthart (2011): Physik und Biophysik für Mediziner. Trevor De Vaney. mit 487 Abbildungen und 79 Tabellen. 2. Aufl. Stuttgart, Germany: Schattauer GmbH.

Hill, Nicholas S.; Cawley, Michael J.; Heggen-Peay, Cherilyn L. (2016): New Therapeutic Paradigms and Guidelines in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension. In: *Journal of managed care & specialty pharmacy* 22 (3 Suppl A), s3-s21. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.3-a.s3.

Hoepfer, M. M.; Ghofrani, H. A.; Gorenflo, M.; Grünig, E.; Schranz, D.; Rosenkranz, S. (2010): Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 64 (7), S. 401–414. DOI: 10.1055/s-0029-1244112.

Hoepfer, Marius M.; Madani, Michael M.; Nakanishi, Norifumi; Meyer, Bernhard; Cebotari, Sergei; Rubin, Lewis J. (2014): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 2 (7), S. 573–582. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70089-X.

Hoey, Edward T D; Mirsadraee, Saeed; Pepke-Zaba, Joanna; Jenkins, David P.; Gopalan, Deepa; Screatton, Nicholas J. (2011): Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. In: *AJR Am J Roentgenol* 196 (3), S. 524–532. DOI: 10.2214/AJR.10.4842.

- Humbert, Marc; Sitbon, Olivier; Simonneau, Gérald (2004): Treatment of pulmonary arterial hypertension. In: *N. Engl. J. Med.* 351 (14), S. 1425–1436. DOI: 10.1056/NEJMra040291.
- Johnson, Thorsten R C (2012): Dual-energy CT: general principles. In: *AJR Am J Roentgenol* 199 (5 Suppl), S3-8. DOI: 10.2214/AJR.12.9116.
- Johnson, Thorsten R. C (2011): Dual energy CT in clinical practice. Heidelberg: Springer (Medical radiology).
- Kataoka, Masaharu; Inami, Takumi; Hayashida, Kentaro; Shimura, Nobuhiko; Ishiguro, Haruhisa; Abe, Takayuki et al. (2012): Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 5 (6), S. 756–762. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390.
- Kayaalp, Ismail; Varol, Yelda; Cimen, Pinar; Demirci Ucsular, Fatma; Katgi, Nuran; Unlu, Mehmet et al. (2014): The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. In: *Tuberk Toraks* 62 (3), S. 199–206.
- Kim, Dae Sung; Lee, Minhyeok; Kwon, Oh Jung; Jeong, Inbeom; Son, Ji Woong; Na, Moon Jun; Kwon, Sun Jung (2015): A 45-Year-Old Man With Recurrent Dyspnea and Hemoptysis during Exercise: Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage/Edema. In: *Tuberculosis and respiratory diseases* 78 (4), S. 375–379. DOI: 10.4046/trd.2015.78.4.375.
- Kligerman, Seth J.; Henry, Travis; Lin, Cheng T.; Franks, Teri J.; Galvin, Jeffrey R. (2015): Mosaic Attenuation: Etiology, Methods of Differentiation, and Pitfalls. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 35 (5), S. 1360–1380. DOI: 10.1148/rg.2015140308.
- Klose, H.; Opitz, C.; Bremer, H.; Ewert, R.; Bonderman, D.; Rosenkranz, S. et al. (2014): Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 139 Suppl 4, S142-50. DOI: 10.1055/s-0034-1387489.
- Koike, Hirofumi; Sueyoshi, Eijun; Sakamoto, Ichiro; Uetani, Masataka; Nakata, Tomoo; Maemura, Kouji (2016): Quantification of lung perfusion blood volume (lung PBV) by dual-energy CT in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) before and after balloon pulmonary angioplasty (BPA): Preliminary results. In: *European journal of radiology* 85 (9), S. 1607–1612. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.06.016.
- Kwapiszewska, G.; Hoffmann, J.; Kovacs, G.; Stacher, E.; Olschewski, A.; Olschewski, H. (2016): Pulmonal (arterielle) Hypertonie. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. DOI: 10.1055/s-0042-100537.
- Lambertz H, Ekinci O. (2007): Praxis der Echokardiographie. Rechtsherzerkrankungen, 416 - 433. In: Flachskampf FA (Hrsg.). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG, zuletzt geprüft am 16.10.2015.
- Lang, Irene M.; Pesavento, Raffaele; Bonderman, Diana; Yuan, Jason X-J (2013): Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. In: *Eur. Respir. J.* 41 (2), S. 462–468. DOI: 10.1183/09031936.00049312.
- Lang, Roberto M.; Bierig, Michelle; Devereux, Richard B.; Flachskampf, Frank A.; Foster, Elyse; Pellikka, Patricia A. et al. (2005): Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 18 (12), S. 1440–1463. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.

Lee, Choon-Taek (2015): What do we know about ground-glass opacity nodules in the lung? In: *Translational lung cancer research* 4 (5), S. 656–659. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.04.05.

Lee, Han A.; Lee, Young Hwan; Yoon, Kwon-Ha; Bang, Dong-Ho; Park, Dong Eun (2016): Comparison of Virtual Unenhanced Images Derived From Dual-Energy CT With True Unenhanced Images in Evaluation of Gallstone Disease. In: *AJR. American journal of roentgenology* 206 (1), S. 74–80. DOI: 10.2214/AJR.15.14570.

Lee, Su Hyun; Lee, Jeong Min; Kim, Kyung Won; Klotz, Ernst; Kim, Se Hyung; Lee, Jae Young et al. (2011): Dual-energy computed tomography to assess tumor response to hepatic radiofrequency ablation: potential diagnostic value of virtual noncontrast images and iodine maps. In: *Investigative Radiology* 46 (2), S. 77–84. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181f23fcd.

Leone, Maria Barbara; Giannotta, Marica; Palazzini, Massimiliano; Cefarelli, Mariano; Martin Suarez, Sofia; Gotti, Enrico et al. (2017): A new CT-score as index of hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *La Radiologia medica*. DOI: 10.1007/s11547-017-0750-x.

Levy, Marilyne; Eyries, Mélanie; Szezepanski, Isabelle; Ladouceur, Magalie; Nadaud, Sophie; Bonnet, Damien; Soubrier, Florent (2016): Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. In: *The European respiratory journal*. DOI: 10.1183/13993003.00211-2016.

Machuca, Tiago; Perrot, Marc de (2015): When to refer a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. In: *The Canadian journal of cardiology* 31 (4), S. 509–514. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.01.042.

Mathias Prokop, Michael Galanski, Cornelia Schaefer-Prokop, Aart J. van der Molen (2006): Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT. Referenz-Reihe Radiologie. 2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Unter Mitarbeit von C.Engelke, M.Jörgensen, M.Keberle, K.-J. Lehmann, A. Leppert, G. Stamm, U. Mödder: Thieme, zuletzt geprüft am 05.10.2015.

Mizoguchi, Hiroki; Ogawa, Aiko; Munemasa, Mitsuru; Mikouchi, Hiroshi; Ito, Hiroshi; Matsubara, Hiromi (2012): Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 5 (6), S. 748–755. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077.

Montani, David; Günther, Sven; Dorfmueller, Peter; Perros, Frédéric; Girerd, Barbara; Garcia, Gilles et al. (2013): Pulmonary arterial hypertension. In: *Orphanet J Rare Dis* 8, S. 97. DOI: 10.1186/1750-1172-8-97.

Obert, Martin; Kubelt, Carolin; Schaaf, Thomas; Dassinger, Benjamin; Grams, Astrid; Gizewski, Elke R. et al. (2013): Aging adult skull remains through radiological density estimates: A comparison of different computed tomography systems and the use of computer simulations to judge the accuracy of results. In: *Forensic science international* 228 (1-3), 179.e1-7. DOI: 10.1016/j.forsciint.2013.02.006.

Ogo, Takeshi (2015): Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 21 (5), S. 425–431. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000188.

Ogo, Takeshi; Fukuda, Tetsuya; Tsuji, Akihiro; Fukui, Shigefumi; Ueda, Jin; Sanda, Yoshihiro et al. (2016): Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. In: *European journal of radiology*. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.12.013.

Okada, M.; Nakashima, Y.; Kunihiro, Y.; Sano, Y.; Suga, K.; Kido, S.; Matsunaga, N. (2013): Volumetric evaluation of dual-energy perfusion CT for the assessment of intrapulmonary clot burden. In: *Clinical Radiology* 68 (12), e669–e675. DOI: 10.1016/j.crad.2013.07.018.

Olschewski, H.; Hoeper, M. M.; Borst, M. M.; Ewert, R.; Grünig, E.; Kleber, F-X et al. (2006): Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. In: *Pneumologie* 60 (12), S. 749–771. DOI: 10.1055/s-2006-954981.

Papamatheakis, Demosthenes G.; Kim, Nick H. (2015): Advances in the Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Current hypertension reports* 17 (9), S. 582. DOI: 10.1007/s11906-015-0582-9.

Petersilka, Martin; Bruder, Herbert; Krauss, Bernhard; Stierstorfer, Karl; Flohr, Thomas G. (2008): Technical principles of dual source CT. In: *Eur J Radiol* 68 (3), S. 362–368. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.08.013.

Pontana, François; Remy-Jardin, Martine; Duhamel, Alain; Faivre, Jean-Baptiste; Wallaert, Benoit; Remy, Jacques (2010): Lung perfusion with dual-energy multi-detector row CT: can it help recognize ground glass opacities of vascular origin? In: *Acad Radiol* 17 (5), S. 587–594. DOI: 10.1016/j.acra.2009.12.013.

Prokop, Mathias; Engelke, Christoph (2013): Ganzkörper-Computertomographie. Spiral- und Multislice-CT. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. ; [kartonierter Sonderausg.]. Stuttgart: Thieme (Referenz-Reihe Radiologie).

Rainer Klinke, Hans-Christian Pape, Stefan Silbernagl (2005): Physiologie. Illustrationen von Rüdiger Gray und Astrid Rothenburger. 5. komplett überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Remy-Jardin, Martine; Faivre, Jean-Baptiste; Pontana, Francois; Molinari, Francesco; Tacelli, Nunzia; Remy, Jacques (2014): Thoracic applications of dual energy. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine* 35 (1), S. 64–73. DOI: 10.1055/s-0033-1363452.

Renapurkar, Rahul D.; Shrikanthan, Sankaran; Heresi, Gustavo A.; Lau, Charles T.; Gopalan, Deepa (2017): Imaging in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Journal of Thoracic Imaging*. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000256.

Rosenkranz, S. (2014): Cor pulmonale und pulmonale Hypertonie. Update nach der Weltkonferenz in Nizza. In: *Herz* 39 (1), S. 58–65. DOI: 10.1007/s00059-014-4058-5.

Ruggiero, A.; Screatton, N. J. (2017): Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: state of the art. In: *Clinical Radiology*. DOI: 10.1016/j.crad.2017.02.011.

Ruohonen, Saku; Koskenvuo, Juha W.; Wendelin-Saarenhovi, Maria; Savontaus, Mikko; Kähönen, Mika; Laitinen, Tomi et al. (2015): Reference Values for Echocardiography in Middle-Aged Population: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. In: *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*. DOI: 10.1111/echo.13025.

Schabel, C.; Bongers, M. N.; Ketelsen, D.; Syha, R.; Thomas, C.; Homann, G. et al. (2015): Diagnostische Genauigkeit der Dual-energy-CT-Angiographie bei Patienten mit Diabetes mellitus. In: *Der Radiologe* 55 (4), S. 314–322. DOI: 10.1007/s00117-014-2721-8.

Schenzle, Jan C.; Sommer, Wieland H.; Neumaier, Klement; Michalski, Gisela; Lechel, Ursula; Nikolaou, Konstantin et al. (2010): Dual energy CT of the chest: how about the dose? In: *Investigative Radiology* 45 (6), S. 347–353. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181df901d.

Shimura, Nobuhiko; Kataoka, Masaharu; Inami, Takumi; Yanagisawa, Ryoji; Ishiguro, Haruhisa; Kawakami, Takashi et al. (2015): Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for

residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. In: *International journal of cardiology* 183, S. 138–142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.01.034.

siemens (2010): The Benefits of Dual Energy in Daily Routine. Dual Source CT. Seite 77-83: syngo Dual Energy virtual Unenhanced. München: Siemens AG, Wittelsbacherstr.2, 80333 München.

Simonneau, Gérald; Galiè, Nazzareno; Jansa, Pavel; Meyer, Gisela Martina Bohns; Al-Hiti, Hikmet; Kusic-Pajic, Andjela et al. (2014): Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. In: *International journal of cardiology* 172 (2), S. 332–339. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.179.

Son, Ji Ye; Lee, Ho Yun; Kim, Jae-Hun; Han, Joung-ho; Jeong, Ji Yun; Lee, Kyung Soo et al. (2016): Quantitative CT analysis of pulmonary ground-glass opacity nodules for distinguishing invasive adenocarcinoma from non-invasive or minimally invasive adenocarcinoma: the added value of using iodine mapping. In: *European radiology* 26 (1), S. 43–54. DOI: 10.1007/s00330-015-3816-y.

Song, Inyoung; Yi, Jeong Geun; Park, Jeong Hee; Kim, Sung Mok; Lee, Kyung Soo; Chung, Myung Jin (2016): Virtual Non-Contrast CT Using Dual-Energy Spectral CT: Feasibility of Coronary Artery Calcium Scoring. In: *Korean journal of radiology* 17 (3), S. 321–329. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.3.321.

Stevenson, Matt D.; Macdonald, Frances C.; Langley, Jonathan; Hunsche, Elke; Akehurst, Ron (2009): The cost-effectiveness of bosentan in the United Kingdom for patients with pulmonary arterial hypertension of WHO functional class III. In: *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 12 (8), S. 1100–1105. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00568.x.

Sugimura, Koichiro; Fukumoto, Yoshihiro; Satoh, Kimio; Nochioka, Kotaro; Miura, Yutaka; Aoki, Tatsuo et al. (2012): Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Circ J* 76 (2), S. 485–488. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1217.

Takagi, Hidenobu; Ota, Hideki; Sugimura, Koichiro; Otani, Katharina; Tominaga, Junya; Aoki, Tatsuo et al. (2016): Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with invasive right heart catheterization. In: *European journal of radiology* 85 (9), S. 1574–1580. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.06.010.

Taniguchi, Yu; Miyagawa, Kazuya; Nakayama, Kazuhiko; Kinutani, Hiroto; Shinke, Toshiro; Okada, Kenji et al. (2014): Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 10 (4), S. 518–525. DOI: 10.4244/EIJV10I4A89.

Tapson, Victor F.; Humbert, Marc (2006): Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (7), S. 564–567. DOI: 10.1513/pats.200605-112LR.

Tian SF1, Liu AL, Wang HQ, Liu JH, Sun MY, Liu YJ. (2015): Virtual non-contrast computer tomography (CT) with spectral CT as an alternative to conventional unenhanced CT in the assessment of gastric cancer. In: *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(6):2521-6., zuletzt geprüft am 27.08.2015.

Torsten B. Möller, Emil Reif (2015): CT- und MRT-Normalbefunde. 2. Auflage: Georg Thieme Verlag KG, zuletzt geprüft am 06.10.2015.

Wielpütz, Mark O.; Heußel, Claus P.; Herth, Felix J F; Kauczor, Hans-Ulrich (2014): Radiological diagnosis in lung disease: factoring treatment options into the choice of diagnostic modality. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 111 (11), S. 181–187. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0181.

Wilkens, H.; Lang, I.; Blankenburg, T.; Grohé, C.; Guth, S.; Held, M. et al. (2014): Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) 2014. Ein Positionspapier. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 139 Suppl 4, S155-65. DOI: 10.1055/s-0034-1370220.

Wirth, G.; Brüggemann, K.; Bostel, T.; Mayer, E.; Düber, C.; Kreitner, K. F. (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. In: *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 186 (8), S. 751–761. DOI: 10.1055/s-0034-1366425.

Wook Lee, Choong; Beom Seo, Joon; Lee, Youngjoo; Jin Chae, Eun; Kim, Namkug; Joo Lee, Hyun et al. (2012): A Pilot Trial on Pulmonary Emphysema Quantification and Perfusion Mapping in a Single-Step Using Contrast-Enhanced Dual-Energy Computed Tomography. In: *Investigative Radiology* 47 (1), S. 92–97. DOI: 10.1097/RLI.0b013e318228359a.

Wormanns, D.; Hamer, O. W. (2015): Glossar thoraxradiologischer Begriffe entsprechend der Terminologie der Fleischner Society. In: *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 187 (8), S. 638–661. DOI: 10.1055/s-0035-1553216.

Yang, Suqiao; Yang, Yuanhua; Zhai, Zhenguo; Kuang, Tuguang; Gong, Juanni; Zhang, Shuai et al. (2015): Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. In: *Journal of thoracic disease* 7 (11), S. 1927–1938. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.43.

Zhang, Yan; Zhang, Zhu-hua; Jin, Zheng-yu; Zhang, Yun-qing; Qi, Bing; Liang, Ji-xiang et al. (2006): Application of multi-slice spiral CT in the diagnosis of pulmonary hypertension. In: *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 28 (1), S. 44–48.

AnhangAuswertungslegendeVisuelle Bewertung der Milchglatrübung auf Segmentebene:1.) Einschätzung der Bildqualität (jeweils konventionelle CT-PBV-VNC)

0 = nicht verwertbar

1 = diagnostisch mit Artefakten

2 = diagnostisch ohne wesentliche Artefakte

3 = Exzellent

2.) Einschätzung der Milchglatrübung**a) Areal**

0 = nicht vorhanden

1 = < 25 %

2 = 25 bis 50 %

3 = 51 bis 75 %

4 = > 75%

b) Ausprägung

1 = mild

2 = moderat

3 = schwer

c) Perfusion

1 = Isoperfusion

2 = Hypoperfusion

3 = Hyperperfusion

Quantitative Bewertung der Milchglatrübung auf Segmentebene:CTEPH:

Konventionelle CT: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) pro Segment (30 Messungen rechts, 27 Messungen links)

VNC: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) pro Segment (30 Messungen rechts, 27 Messungen links)

PBV: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) pro Segment (30 Messungen rechts, 27 Messungen links)

PH:

Konventionelle CT: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) pro Segment (30 Messungen rechts, 27 Messungen links)

VNC: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) pro Segment (30 Messungen rechts, 27 Messungen links)

PBV: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) pro Segment (30 Messungen rechts, 27 Messungen links)

Differenzierte Messungen der hypo- und hyperperfundierten BereicheCTEPH:

Konventionelle CT: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) in hypo- und hyperperfundierten Bereichen (sechs Messungen rechts, sechs Messungen links)

VNC: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) in hypo- und hyperperfundierten Bereichen (sechs Messungen rechts, sechs Messungen links)

PBV: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) in hypo- und hyperperfundierten Bereichen (sechs Messungen rechts, sechs Messungen links)

PH:

Konventionelle CT: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) in hypo- und hyperperfundierten Bereichen (sechs Messungen rechts, sechs Messungen links)

VNC: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) in hypo- und hyperperfundierten Bereichen (sechs Messungen rechts, sechs Messungen links)

PBV: jeweils drei „Regions of Interest“ (ROI) in hypo- und hyperperfundierten Bereichen (sechs Messungen rechts, sechs Messungen links)

Publikationsverzeichnis

Posterausstellung auf dem Deutschen Röntgenkongress im Mai 2017

Ehrenwörtliche Erklärung

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

Ort, Datum Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin und „Doktormutter“ Frau Prof. Dr. med. G.A. Krombach für die Überlassung dieses interessanten Themas, sowie die Unterstützung und Betreuung während meiner Forschungsarbeit.

Weiterhin möchte ich Frau Dr. Regina Moritz-Tugral für die gute Betreuung, die hervorragende Einarbeitung und die gemeinsame Auswertung an zum Teil späten Abenden danken.

Herrn Dr. Martin Obert gilt mein Dank für die Hilfe bei den statistischen Auswertungen, der stets freundlichen und zeitnahen Hilfe bei sämtlichen offenen Fragen, sowie bei organisatorischen Problemen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Daniel Dröschel, Frau Ulrike Richter und Herrn Heinz-Jürgen Dünzl für das kritische Korrekturlesen und die vielen interessanten und wichtigen Anmerkungen bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich allerdings bei meinem Mann Jens bedanken, der jederzeit bei kleineren und größeren Krisen für mich da war und mich wie kein anderer stets aufs Neue motiviert hat weiterzumachen und durchzuhalten.