

Untersuchung der Korrelation zwischen atrophierten und
nicht atrophierten menschlichen Gehirnen
mittels Flächenverhältnis und fraktaler Dimension
anhand von Computertomographie-Daten

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

vorgelegt von Daniel Nißler
aus Jena

Gießen 2020

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Gabriele A. Krombach

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

Gutachter: Prof. Dr. phil. Gebhard Sammer

Tag der Disputation: 29.10.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anatomie des menschlichen Gehirns und die Diagnostik mittels der Computertomographie.....	2
1.2	Hirnatrophie und deren Ursachen	3
1.3	Erläuterung der fraktalen Dimension als Messverfahren.....	5
1.4	Grundlagen zur Masse-Radius-Methode.....	7
1.5	Evans-Index und Cella-media-Index.....	8
1.6	Zielsetzung der Arbeit im Vergleich zu bereits vorhandenen Studien	10
2	Material und Methoden	12
2.1	Untersuchungskollektiv.....	12
2.2	Erhebung der CT-Daten, deren Ursprung und Eigenschaften	13
2.3	Atrophie-Analyse: Arbeitsweise und Auswertung der CT-Datensätze	15
2.4	Berechnung der Parameter Flächenverhältnis und fraktale Dimension.....	19
2.5	Eruierung relevanter Hounsfield-Einheits-Grauwertbereiche.....	20
2.6	Statistische Auswertung.....	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Visuelle Ergebnisse der zwölf Hounsfield-Einheits-Grauwertbereiche	22
3.2	Ergebnisse des Flächenverhältnisses, der fraktalen Dimension und der statistischen Auswertung.....	25
3.3	Korrelation der selektierten Fläche und der fraktalen Dimension im Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich [2, 27] HE zum Alter	30
3.4	Prozentualer Anteil der verwendeten CT-Bilder im jeweiligen Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich	31
4	Diskussion	32
4.1	Diskussion der Messmethode und der Datenerhebung.....	32
4.2	Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	33

4.2.1	Auswahl des Flächenverhältnisses zur statistischen Auswertung im Vergleich zur gesamten und selektierten Fläche im ausgewählten Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich	34
4.2.2	Einflussfaktoren auf das Flächenverhältnis	34
4.2.3	Einflussfaktoren auf die fraktale Dimension	34
4.2.4	Einfluss des Alters der Patienten	35
4.2.5	Vergleich zwischen dem Flächenverhältnis und der fraktalen Dimension ..	35
4.2.6	Zusammenhang zwischen der selektierten Fläche bzw. fraktalen Dimension im Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich [2,27] HE zum Alter	35
4.2.7	Einflussfaktoren auf die Diagnose Hirnatrophie und die Grenzwerte für die fraktale Dimension	36
4.2.8	Einfluss der Schnittebene der untersuchten Computertomographie-Daten auf das Ergebnis.....	37
4.2.9	Einflussfaktoren auf die Auswahl des „ersten“ und „letzten“ Bildes einer Computertomographie-Serie	37
4.2.10	Optimaler Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich zur Differenzierung zwischen atrophierten und nicht atrophierten menschlichen Gehirnen	38
4.2.11	Möglichkeit einer Verlaufskontrolle von Computertomographie-Daten mittels der fraktalen Dimension	38
4.2.12	Vorteile der automatischen Auswertung durch ein Computerprogramm....	39
4.2.13	Einordnung der gewonnenen Ergebnisse in den bereits existierenden Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse	39
4.3	Ausblick	41
5	Zusammenfassung	43
6	Summary	44
7	Abkürzungsverzeichnis	45
8	Abbildungsverzeichnis	46
9	Tabellenverzeichnis	48
10	Literaturverzeichnis	49

11	Publikationsverzeichnis	57
12	Ehrenwörtliche Erklärung	58
13	Danksagung	59
14	Tabellarischer Lebenslauf	60

1 Einleitung

Die steigenden Patientenzahlen und die damit verbundenen Untersuchungen in der Radiologie erfordern eine effiziente und standardisierte Auswertung der akquirierten Daten im zukünftigen Klinikalltag. CT-Daten enthalten eine enorme Menge an Informationen, die nur zu einem geringen Anteil für das menschliche Auge sichtbar und somit auswertbar sind. In der vorliegenden Dissertationsschrift soll gezeigt werden, wie automatisch ermittelte Parameter die Differenzierung zwischen atrophierten und nicht atrophierten menschlichen Gehirnen aus Computertomographie (CT)-Daten ermöglichen. So sollen objektiv eruierte Parameter die subjektive Beurteilung des Radiologen ergänzen und zur Diagnostikstellung der Hirnatrophie beitragen, da es im klinischen Alltag keine exakte und reproduzierbare Methode zur Quantifizierung der Hirnatrophie und der kompensatorischen Erweiterung der Liquorräume gibt (Mödder 2001).

Die automatische Analyse von CT-Daten menschlicher Gehirne mittels quantitativ bestimmbarer, und somit objektiver, Parameter wird im Rahmen einer immer älter werdenden Gesellschaft, in der neurodegenerative Prozesse eine hohe Bedeutung besitzen, immer relevanter werden (Rothgangel 2010). CT-Daten von Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie werden mit einer, eigens für die Studie programmierten, Computersoftware (Atrophie-Analyse) automatisch analysiert und die ermittelten Parameter Flächenverhältnis (F_V) und fraktale Dimension (D_f) sollen eine Differenzierung gewährleisten. Die fraktale Dimension ist ein quantitatives Messverfahren um unregelmäßige Strukturen, komplexe Formen, Muster oder Morphologie geometrisch zu beschreiben (Losa et al. 1996, Losa 2014). Sollen geometrische Eigenschaften von anatomischen Strukturen, hier das Gehirn, mit F_V oder D_f charakterisiert werden, so muss zunächst die zu untersuchende Struktur aus der vorliegenden axialen CT-Schicht selektiert werden. Dieser selektierte Bereich wird durch definierte Hounsfield-Einheits-Grauwertbereiche (HE-G) weiter segmentiert, welche bei CT-Bildern durch Hounsfield-Einheiten (HE) festgelegt werden. HE sind die nach dem Erfinder der Computertomographie, Herrn Godfrey Hounsfield, benannten Grauwerte, welche die Absorptionsfähigkeit der verschiedenen Gewebe auf einer Skala darstellen (Kauffmann et al. 2006). Diese gibt den relativen Absorptionsunterschied der jeweiligen Gewebe im Vergleich zu Wasser in Promille an (Haas 2011, Fobbe et al. 2012). Die Einheit ist 1 HE. Die Skala nimmt Werte von -1000 HE (Luft), -60 HE (Fett) über 0 HE (Wasser) bis > 1000 HE (Knochen) an (Nanova et al. 2010, Fobbe et al. 2012).

Der HE-G ist die Spannweite zwischen zwei HE (z.B.: HE-G [-3, 67] HE \triangleq Bereich zwischen -3 und 67 HE). Anhand der HE anatomischer Strukturen (Liquorräume, graue/weiße Hirnsubstanz) und strukturübergreifend wurden zwölf definierte HE-G festgelegt, für die jeweils die Parameter F_V und D_f berechnet wurden. So soll eine Unterscheidung der Patienten mit und ohne Hirnatrophie durch die Parameter F_V und D_f untersucht werden. Atrophie-Analyse liest die CT-Bilder ein, führt die Segmentierung durch und berechnet die Parameter F_V und D_f für den entsprechenden HE-G.

1.1 Anatomie des menschlichen Gehirns und die Diagnostik mittels der Computertomographie

Das menschliche Gehirn wird in folgende anatomische Strukturen unterteilt: Großhirn, Zwischenhirn, Mittelhirn, Brücke, verlängertes Mark und Kleinhirn (Aumüller et al. 2006, Schünke et al. 2009). Die beiden Großhirnhemisphären werden jeweils in ein Frontal-, Okzipital-, Temporal- und Parietallappen unterteilt (Bommas-Ebert et al. 2005, Aumüller et al. 2006). Bei der Untersuchung des Gehirns werden alle CT-Aufnahmen in axialer Schicht parallel zur Orbitomeatallinie akquiriert, was durch eine Lagerungshilfe gewährleistet wird (Mödder 2001). Vorteile der CT gegenüber der Magnetresonanztomographie (MRT) sind die kurze Untersuchungsdauer, die geringen Kosten, die Überwachungsmöglichkeit multimorbider Patienten und die Beurteilbarkeit von knöchernen Strukturen (Mödder 2001). Bei der klassischen kranialen Computertomographie (CCT) werden Kontrastmittel (KM)-freie Nativaufnahmen angefertigt, denen dann in ausgewählten Fällen Aufnahmen mit KM folgen (Kauffmann et al. 2006).

Wichtige Pathologien bei der Befundung eines CCT sind: intrakranielle Blutungen, Infarkte und raumfordernde Prozesse (Kauffmann et al. 2006). Bedeutung findet das CCT daher vorwiegend bei Traumata, Schlaganfällen, Wirbelsäulenpathologien, Gefäßanomalien, postoperativen Kontrollen und bei Kontraindikation für eine MRT (Kauffmann et al. 2006).

1.2 Hirnatrophie und deren Ursachen

Der Begriff Atrophie bezeichnet die Verkleinerung eines Organs, die sowohl auf einer Verkleinerung der Zellen, als auch auf einer Verminderung der Zellzahl beruhen kann (Lüllmann-Rauch 2009). Dabei kann die Hirnatrophie generalisiert oder fokal auftreten (Khan et al. 2010). Das Volumen eines nicht atrophierten menschlichen Gehirns liegt im Durchschnitt bei ca. 1400 cm³ (Milner 1993, Walker et al. 1996). Es wiegt zwischen 1200-1500 g und ist bei Frauen signifikant leichter als bei Männern (Spann et al. 1956, Aumüller et al. 2006). Die Hirnatrophie tritt altersassoziiert auf und ist durch einen diffusen Verlust an kortikaler grauer Gehirns substanz gekennzeichnet, was zur Erweiterung des subarachnoidalen Liquorraums führt (Mödder 2001). Charakteristisch für eine Hirnatrophie im CT-Bild ist daher die über das Altersmaß hinausgehende Erweiterung der äußeren und inneren Liquorräume (A in Abbildung 1) (Kauffmann et al. 2006). Die Diagnose Hirnatrophie erfolgt in Form einer subjektiven visuellen Beurteilung des Gehirnparenchyms und der Liquorräume (Mödder 2001).

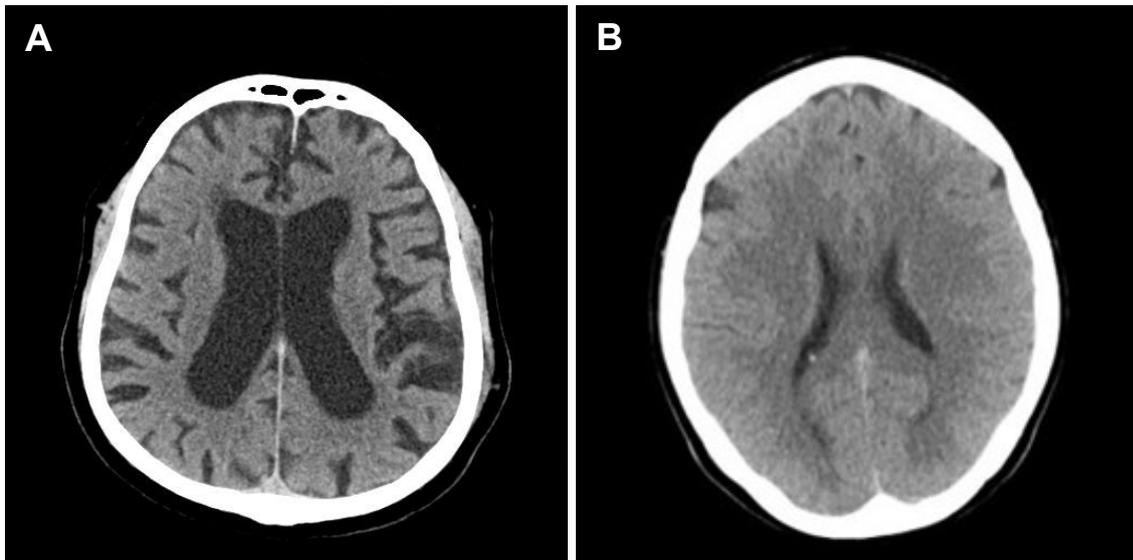


Abbildung 1: Exemplarische CT-Schnittbilder eines Gehirns mit (A) und ohne (B) Hirnatrophie

Die altersassoziierten Veränderungen des Gehirns laufen harmonisch ab und sind im fünften Lebensjahrzehnt auch bei kognitiv gesunden Menschen nachweisbar (Mödder 2001). Bei Männern tritt die Hirnatrophie oft frontal betont auf, bei Frauen häufig okzipital, dabei ist die Ursache für die unterschiedlichen Lokalisationen unbekannt (Schünke et al. 2009). Im Laufe der Hirnatrophie kommt es zu einer signifikanten Änderung der Gyri und Sulci, wobei die Gyri spitzer/ steiler und die Sulci flacher/ weniger kurvig werden

(Magnotta et al. 1999). Eine Abnahme des Hirnvolumens ist jedoch nicht immer auf einen altersassoziierten Prozess zurückzuführen, sondern spiegelt das Ergebnis verschiedener schädigender Einflüsse dar. Erhöhte Blutserumwerte bestimmter Leberenzyme (GGT, ASAT, ALAT) zeigen ein signifikantes Korrelat mit einer Hirnatrophie (Junghanns et al. 2004). So konnte bei 87,5% der Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose und bei 50% der Patienten mit nicht-ethyltoxischer Leberzirrhose eine Hirnatrophie nachgewiesen werden (Zeneroli et al. 1987). Toxische oder psychoaktive Substanzen, wie Alkohol und Cannabis, können zu einer Hirnatrophie führen (Campbell et al. 1971, Ron et al. 1982). Patienten mit langjährigem Marihuana-Konsum zeigen eine signifikante Abnahme des bilateralen orbitofrontalen Gyri-Volumens (Filbey et al. 2014). Für den Vergleich wurde die graue und weiße Substanz aus MRT-Bildern ausgewertet. Die weitverbreitete Stoffwechselkrankheit Diabetes Mellitus betrifft viele Systeme des menschlichen Körpers, dabei ist die Hirnatrophie als eine Manifestation dieser Erkrankung beschrieben (Khan et al. 2010). Auch bei Erkrankungen des Gehirns selbst, wie z.B. Multiple Sklerose (MS) oder Demenz vom Alzheimer-Typ, konnte in der MRT und CT eine Hirnatrophie nachgewiesen werden (Murphy et al. 1993, Hirota et al. 1998, Miller et al. 2002, Brickmann et al. 2008, Yukimasa 2009).

Durch die steigende Lebenserwartung werden Krankheiten wie die Demenz immer häufiger vorkommen. Momentan beträgt die Prävalenz der Erkrankung bei den über 65-Jährigen 7-8% (Rothgangel 2010). Mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz deutlich zu und beträgt bei den über 90-Jährigen ca. 40% (Rothgangel 2010). Folglich ist eine große Anzahl von Menschen durch ihr hohes Alter, durch die Einnahme von hirnschädigenden Substanzen oder durch andere Faktoren im Verlauf ihres Lebens von einer Hirnatrophie betroffen. Dabei führt die Atrophie des Gehirns zu einer Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit (Ito et al. 1981, Shibamoto et al. 2008). So zeigen Alkoholabhängige mit atrophischen Veränderungen des Gehirns schlechte Ergebnisse in psychologischen Tests (Fein et al. 2002).

1.3 Erläuterung der fraktalen Dimension als Messverfahren

Die fraktale Dimension ist eine mathematische Größe zur Beschreibung komplizierter Formen und als Maß für die raumfüllenden Eigenschaften einer Struktur zu sehen (Cross 1997). Je komplexer, rauer oder unregelmäßiger das untersuchte Objekt ist, desto höher ist dessen fraktale Dimension (Stoyan et al. 1992, Neha et al. 2013). Kurven, Oberflächen und Volumina können sehr unregelmäßig sein, sodass spezielle Messverfahren nötig werden, um diese mathematisch zu erfassen (Peitgen et al. 2004). Für die Beschreibung unregelmäßiger und komplexer Körper ist die euklidische Geometrie nicht geeignet (Mandelbrot 1982, Falconer 1993, Neha et al. 2013). Solche „nicht-euklidischen“ Objekte werden oft besser mittels der fraktalen Dimension beschrieben (Neha et al. 2013). Der Begriff „Fraktale“ stammt vom lateinischen Wort „fractus“ ab, welches „zerbrechen“ oder „irreguläre Stücke erstellen“ bedeutet (Mandelbrot 1982). Fraktale sind demzufolge Objekte oder Figuren, die aus vielen kleinen, sich selbstähnlichen Elementen bestehen. Selbstähnlichkeit bedeutet dabei, dass die geometrischen Eigenschaften einer Struktur im Ausgangszustand und in vergrößerter Ansicht gleich sind (Abbildung 2) (Fernau 1994).

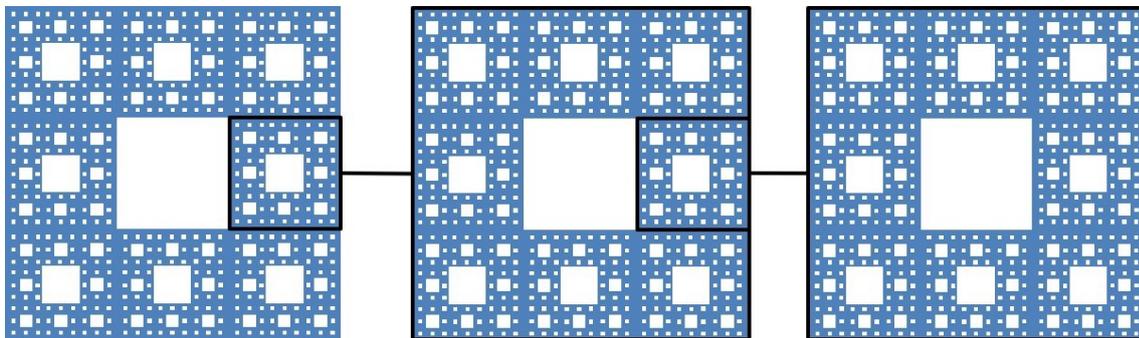


Abbildung 2: Beispiel für die Selbstähnlichkeit einer Struktur - die geometrische Struktur des Ausgangszustands bleibt nach zwei Vergrößerungen (jeweils schwarz umrandet) erhalten

In der euklidischen Geometrie gibt es drei Dimensionen (Cross 1997, Sernetz 2000, Sernetz 2001). Eine Linie, die eine Länge, aber keine Breite besitzt, hat die Dimension eins; eine ebene Fläche besitzt die Dimension zwei; ein volumenverdrängender Körper hat die Dimension drei (Cross 1997, Sernetz 2000). Die fraktale Dimension beschreibt die raumfüllende Eigenschaft einer Struktur mit einem nicht-ganzzahligen Wert (z.B.: 1,8928). Viele Dezimalstellen ermöglichen einen sehr genauen Vergleich der fraktalen Dimensionen verschiedener Strukturen (in der vorliegenden Arbeit das Gehirn).

Charakteristisch für Fraktale ist, dass eine einfache geometrische Konstruktionsanweisung höchst komplexe Strukturen hervorbringt (Sernetz 2000). Eine fraktale Struktur wird in der Mathematik erzeugt, in dem eine Konstruktionsvorschrift auf eine Urform angewendet wird und der Konstruktionsvorgang mit dem jeweils erhaltenen Ergebnis wiederholt wird (Sernetz 2000).

Mit dem folgenden Beispiel wird gezeigt, wie fraktale Gefüge konstruiert werden können. Durch einen speziellen Generierungsprozess entsteht nach unendlich vielen Iterationen der Sierpinski-Teppich mit der fraktalen Dimension von ca. 1,892 (Abbildung 3) (Mandelbrot 1982, Reiter 2006). Die geometrische Konstruktionsanweisung lautet: Ein Quadrat werde in neun gleichgroße Quadrate aufgeteilt und das Mittlere werde entfernt (Konstruktionsschritt 0 zu 1 in Abbildung 3). In einem iterativen Prozess werden die verbliebenen Unterquadrate wieder aufgeteilt und jeweils das mittlere Unterquadrat entfernt (Konstruktionsschritt 1 zu 2 in Abbildung 3). Analog dazu wird der Konstruktionsvorgang mit den Konstruktionsschritten 2 - 4 (Abbildung 3) fortgeführt.

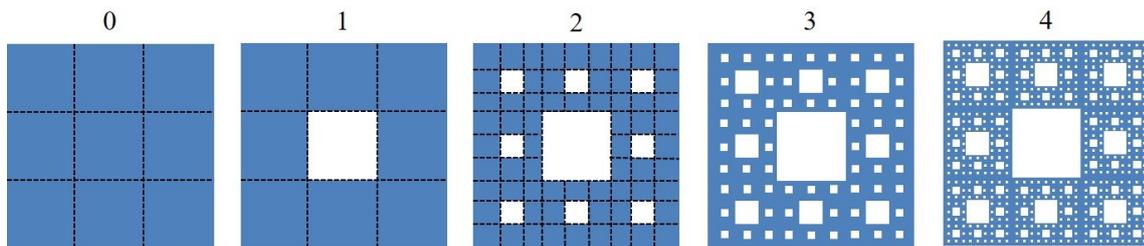


Abbildung 3: Entstehung des Sierpinski-Teppichs aus einem Quadrat durch eine einfache geometrische Konstruktionsanweisung – Nach unendlich vielen Iterationen erhält man ein Fraktal mit der Dimension von ca. 1,8928...

Verzweigungsprozesse der Neuronen und Gliazellen ähneln den Strukturen, die bei numerisch erzeugten fraktalen Objekten konstruiert werden (Reichenbach et al. 1992, McKinnon et al. 1993, Neale et al. 1993, Smith et al. 1993). Nicht nur in der Medizin, sondern vor allem in der Physik, Chemie, Biologie, Geologie, Meteorologie und Materialwissenschaft, stellt die fraktale Geometrie ein nützliches Werkzeug zur mathematischen Beschreibung von Objekten oder Strukturen dar (Sernetz et al. 1985, Peitgen et al. 1988, Obert et al. 1990, Obert 1993).

1.4 Grundlagen zur Masse-Radius-Methode

In der vorliegenden Arbeit wird die Berechnung der fraktalen Dimension durch die Masse-Radius-Methode realisiert, da diese geeignet ist, um unregelmäßige Strukturen der Natur zu analysieren (Sernetz et al. 1995, Abu et al. 2003).

Das zwei-dimensionale Schnittbild ist aus Bildpunkten (Pixel) zusammengesetzt, die je nach definierter Schichtdicke den Volumenelementen (Voxel) entsprechen (Mödder 2001).

Die fraktale Dimension der zu analysierenden Struktur ermittelt sich aus dem Verhältnis der zunehmenden Masse (m) innerhalb der Kreisbögen, welche durch den größer werdenden Radius (R) definiert werden (Barnsley 1995, Sernetz 2000). Der erste Startpunkt (Abbildung 4; 1A, ●) wird in Schritt A zufällig innerhalb der zu analysierenden Struktur positioniert (1 in Abbildung 4) (Sernetz 2000, Mandelbrot et al. 2002). Die Schritte B bis E (Abbildung 4) zeigen schematisch das Schlagen von Kreisbögen um den Startpunkt mit größer werdenden Radien (Sernetz 2000, Mandelbrot et al. 2002).

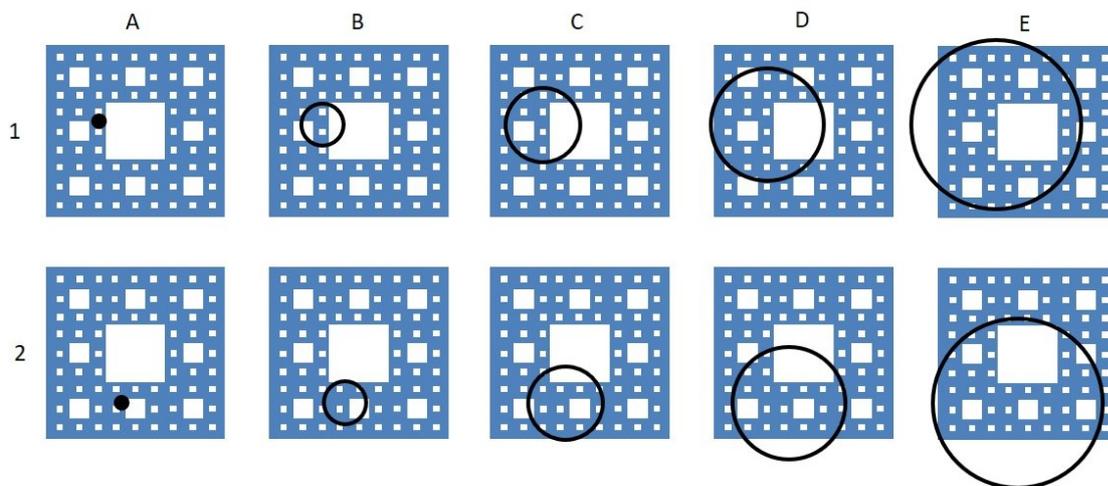


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Schrittfolge innerhalb der Masse-Radius-Methode; beispielhafte Darstellung der Berechnung der fraktalen Dimension aus mehreren Startpunkten; die einzelnen Pixel innerhalb der fraktalen Strukturen sind in der schematischen Darstellung nicht im Einzelnen erkennbar

In jedem Kreisbogen wird die Anzahl der Pixel zum jeweiligen Radius ermittelt, was der Masse (m) entspricht (Sernetz 2000). Die ermittelten Massen zum jeweiligen Radius können in Form von Punkten (R, m) in ein doppelt-logarithmisches Diagramm eingetragen werden (A in Abbildung 5) und ergeben eine charakteristische Funktion (Sernetz 2000, Mandelbrot et al. 2002). Dieser Vorgang wird mit einem neuen, zufällig positionierten zweiten Startpunkt wiederholt (2 in Abbildung 4).

Durch die Analyse von multiplen Startpunkten ergibt sich ein breiteres Datenband von Auszählungswerten aus der Masse-Radius-Analyse (B in Abbildung 5).

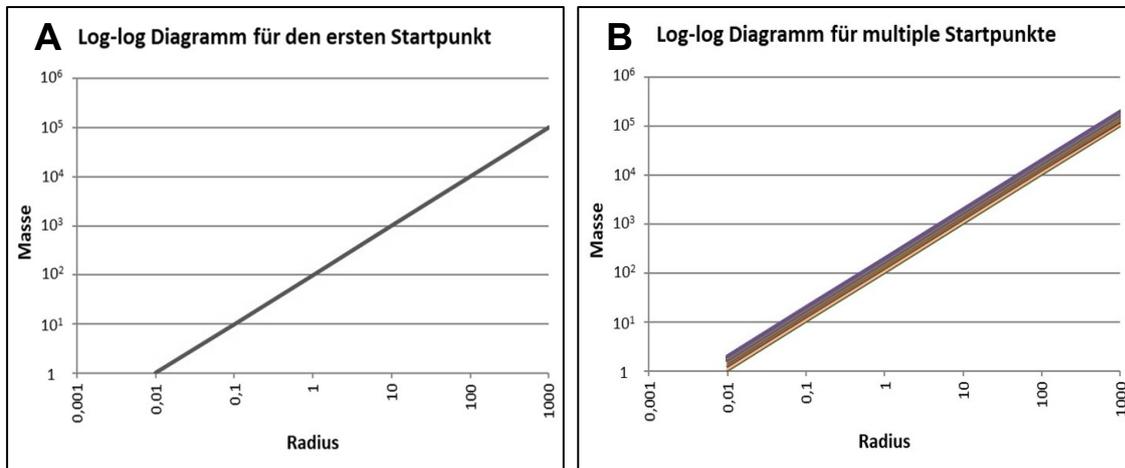


Abbildung 5: Doppelt-logarithmische Darstellung der beispielhaften Ergebnisse der Masse-Radius-Methode: A: ein Startpunkt; B: multiple Startpunkte

Aus dem Anstieg vieler Funktionen (B in Abbildung 5) kann die fraktale Dimension (D_f) für die zu analysierende Struktur bestimmt werden (Sernetz 2000, Sernetz 2001, Seyfried 2015). Für eine exakte Berechnung von D_f wurde die Analyse jeder einzelnen CT-Schicht mit 100 unterschiedlichen Startpunkten durchgeführt.

1.5 Evans-Index und Cella-media-Index

Ergänzend zum Befund des Radiologen wurden die beiden Indizes Evans-Index (EI) und Cella-media-Index (CMI) für die Patienten beider Gruppen berechnet. Zusätzlich zur subjektiven Betrachtung durch den Radiologen zeigen objektive Indizes die Weite der Liquorräume und weisen bei pathologischen Werten auf erweiterte Liquorräume als Zeichen für eine Hirnatrophie hin (Girouard 2016, Krauss et al. 2017).

Der EI ist der Quotient aus der maximalen Weite der Seitenventrikelvorderhörner (A in Abbildung 6) und dem maximalen Querdurchmesser des Schädels innerhalb der Kalotte (B in Abbildung 6) auf einem axialen Schnittbild (CT, MRT) wobei Werte $> 0,3$ als pathologisch gelten (Girouard 2016, Krauss et al. 2017). $EI = \frac{A}{B}$

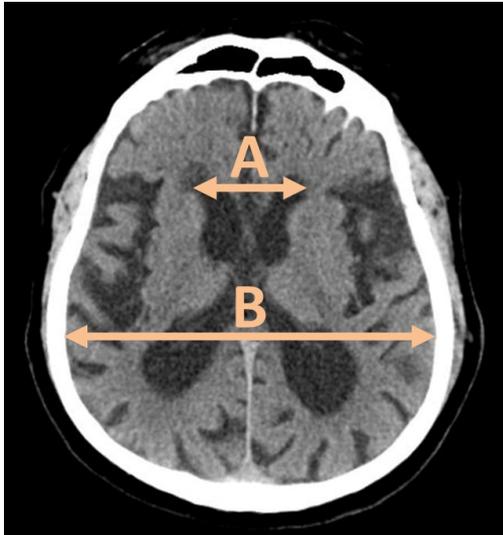


Abbildung 6: Exemplarisches CT-Bild zur Berechnung des Evans-Index (EI= 0,31)

Der CMI ist das Verhältnis aus dem maximalen Querdurchmesser außerhalb der Kalotte (D in Abbildung 7) und der maximalen Weite der Seitenventrikel in Höhe der cella media (C in Abbildung 7) in axialen Schnittbildern (CT/MRT) wobei Werte < 4 als pathologisch angesehen werden (Girouard 2016). $CMI = \frac{D}{C}$

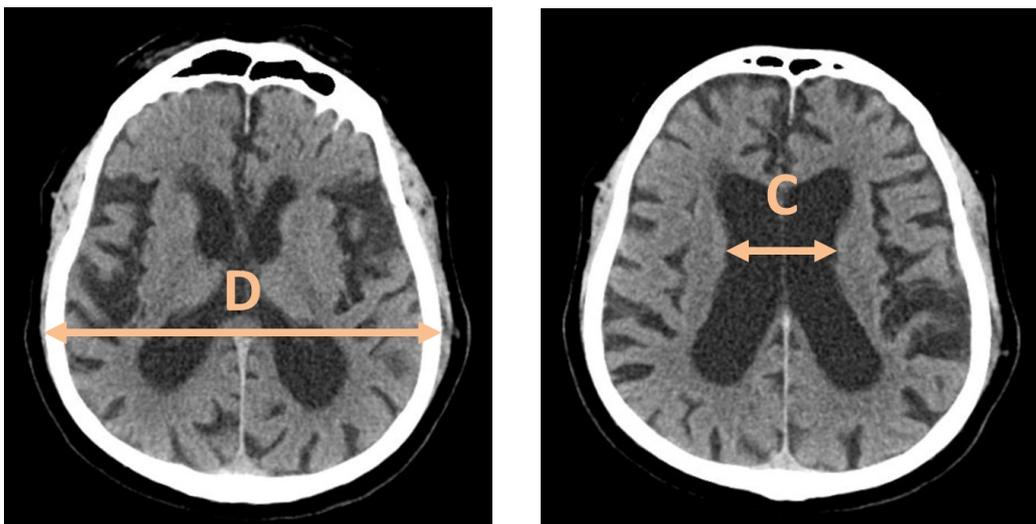


Abbildung 7: Exemplarisches CT-Bild zur Berechnung des Cella-media-Index (CMI= 3,5)

1.6 Zielsetzung der Arbeit im Vergleich zu bereits vorhandenen Studien

Die hier vorgelegte Arbeit beschäftigt sich mit dem Vergleich menschlicher Gehirne von Patienten mit bzw. ohne Atrophie mittels Analyse von F_V und D_f . Mit dem für diese Arbeit entwickelten Computerprogramm Atrophie-Analyse sollen Parameter aus CT-Daten von zwei Patientenkollektiven berechnet werden, mit denen sich die beiden Gruppen signifikant unterscheiden lassen. Ein Zwischenziel stellte dabei die Programm-Entwicklung selbst dar, welches F_V und D_f aus den CT-Daten berechnet. Diverse Forschungsarbeiten der letzten Jahre untersuchen die automatische Analyse von CT- und MRT-Bildern mittels fraktaler Dimension und versuchen unterschiedlichste Fragestellungen zu beantworten. So wurde bereits die automatische Analyse von 2D-CT-Schnittbildern des menschlichen Gehirns im Bereich der flüssigen und festen Substanzen eingesetzt, um 35 Patienten mit Alzheimer, zwölf Patienten mit gemischten Demenz-Formen, fünf Patienten mit vaskulärer Demenz und 20 Patienten ohne Erkrankung miteinander zu vergleichen (Paradowski et al. 2008). Atkins et al. veröffentlichten 2001 eine Arbeit zur MRT-basierenden Analyse der Hirnatrophie von Patienten mit MS. Dabei sollte eine Aussage über Prognostik der Erkrankung in Bezug auf das intradurale Volumen ermöglicht werden (Atkins et al. 2001). Des Weiteren wurden CT-Bilder von gesunden Gehirnen (Jauhari et al. 2006) sowie von neun Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ mittels fraktaler Analyse ausgewertet (Yukimasa 2009). Eine weitere Arbeit beschäftigte sich mit der automatischen Erkennung von Hirntumoren in CT-Bildern und deren Klassifizierung in maligne bzw. benigne Tumoren (Vinotha 2014). In MRT-Bildern wurden Patienten mit Schizophrenie mittels fraktaler Dimension analysiert und die fraktale Dimension des ganzen Gehirns sowie der linken und der rechten Hemisphäre miteinander verglichen, basierend auf dem Gewebsvolumen der grauen und weißen Substanz (Ha et al. 2005, Zhao et al. 2016). Eine weitere Arbeit befasste sich mit der automatischen Erkennung der Hirnatrophie bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 aus MRT-Bildern (Khan et al. 2010). Auch Knochen können mit Hilfe der fraktalen Dimension untersucht werden. Bei Patienten mit Osteoporose konnte die Knochenstruktur analysiert und so eine bessere Einschätzung des Frakturrisikos realisiert werden (Caligiuri et al. 1994). Die fraktale Dimension wurde bereits auf seine Eigenschaften zur Altersklassifizierung von Personen mit unbekanntem Alter in der Rechtsmedizin oder zur Differenzierung von verschiedenen Lungemorphologien im Tiermodell untersucht (Obert et al. 2012, Obert et al. 2014,

Obert et al. 2015, Obert et al. 2015, Obert et al. 2016). Auch Bilder der Positronen-Emissions-Tomografie wurden mittels fraktaler Analyse untersucht (Obert et al. 1995).

Die Vielzahl dieser Arbeiten weist auf eine große Bedeutung für die automatische Bildanalyse hin. Durch die Analyse der CT-Datensätze mittels F_V und D_f in zwölf unterschiedlichen HE-G wird hier, im Unterschied zu anderen Studien, ein großes Spektrum abgedeckt. Die automatisch berechneten Parameter werden entsprechend der definierten HE-G miteinander verglichen, sodass potentielle Unterschiede zwischen den Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie untersucht werden können. Des Weiteren sollen F_V und D_f für Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie zum Alter korreliert werden. Eine Analyse der HE-G untereinander soll den optimalen HE-G zur Gruppenunterscheidung zeigen, sodass die Bedeutung des ausgewählten HE-G im Hinblick auf das Potential zur Differenzierung beider Gruppen deutlich wird.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungskollektiv

Das gesamte Untersuchungskollektiv besteht aus 153 Patienten, die in der Zeit von 08/2010 bis 05/2014 am Universitätsklinikum Gießen in der Abteilung Neuroradiologie im Laufe eines stationären Aufenthalts mittels CCT untersucht wurden. Die CT-Datensätze wurden anonymisiert exportiert und durch Atrophie-Analyse analysiert. Das Kollektiv setzt sich aus 65 Patienten mit und 88 Patienten ohne Hirnatrophie zusammen. Die Untersuchung wurde erst nach dem Vorliegen des positiven Ethikkommissionsvotums (Aktenzeichen: 45/12, Ausstellungsdatum: 11.05.2012) begonnen. Es wurden keine Patienten aufgrund dieser Studie mittels CCT untersucht. Hierbei handelt sich um eine retrospektive Studie.

Im weiteren Verlauf der Arbeit werden in Abbildungen und Tabellen die Patienten mit Hirnatrophie orange und die Patienten ohne Hirnatrophie blau illustriert.

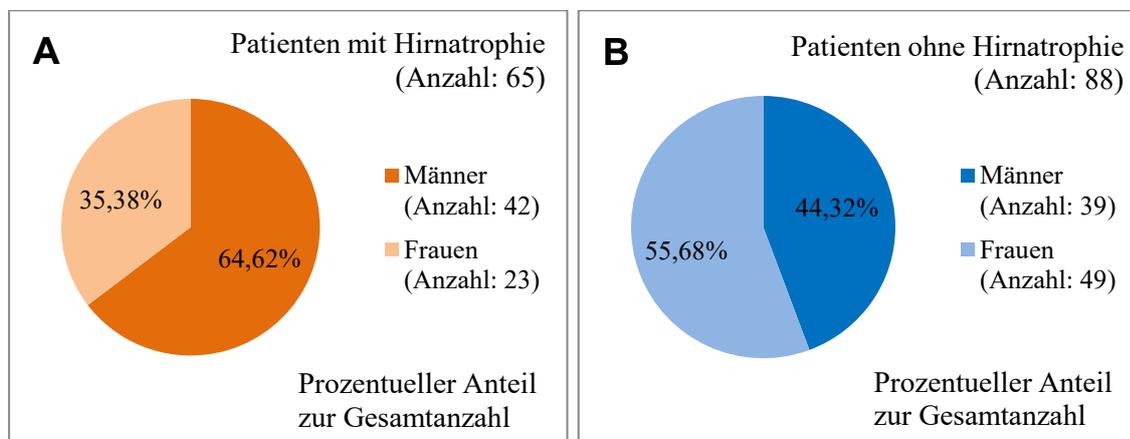


Abbildung 8: Geschlechterverteilung innerhalb der Patientengruppen: mit Hirnatrophie (A); ohne Hirnatrophie (B)

Zur Gruppe der Patienten mit Hirnatrophie gehören 65 Patienten, 42 Männer (64,6%) und 23 Frauen (35,4%). In die Gruppe der Patienten ohne Hirnatrophie wurden 88 Patienten eingeschlossen, davon 39 Männer (44,3%) und 49 Frauen (55,7%).

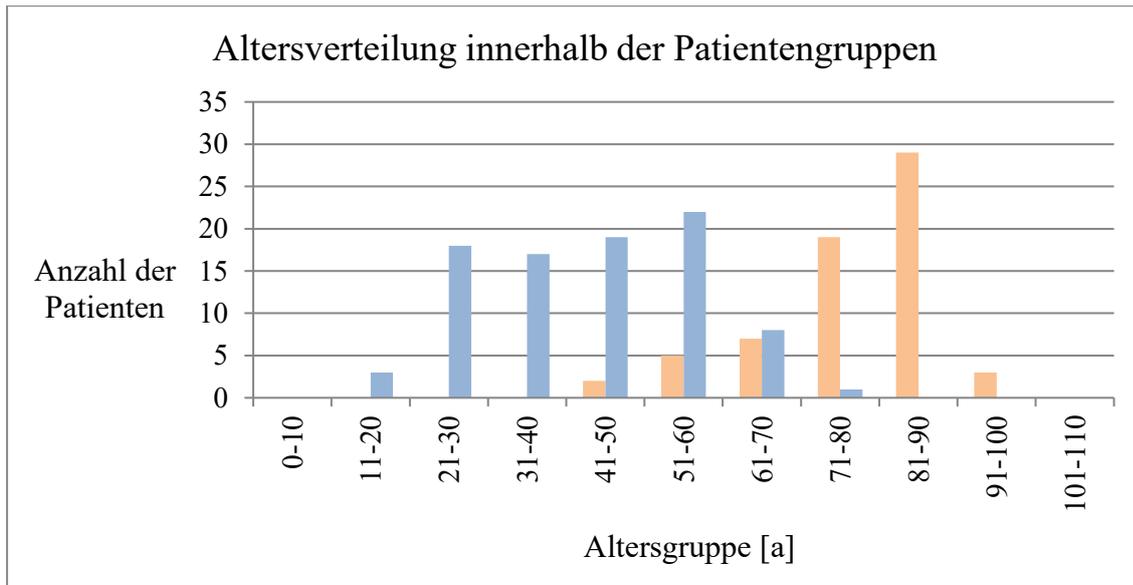


Abbildung 9: Altersverteilung innerhalb der Patientengruppen: mit Hirnatrophie (orange); ohne Hirnatrophie (blau)

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Hirnatrophie beträgt $77,3 \pm 11,5$ Jahre, dabei ist der jüngste Patient 41,2 Jahre und der Älteste 93,6 Jahre alt. Die Gruppe der Patienten ohne Hirnatrophie weist ein durchschnittliches Alter von $37,5 \pm 14,1$ Jahren auf, wobei der jüngste Patient 15,3 Jahre und der Älteste 80,0 Jahre alt ist. Die Gruppe der Patienten mit Hirnatrophie ist im Durchschnitt 39,8 Jahre älter.

2.2 Erhebung der CT-Daten, deren Ursprung und Eigenschaften

Um das Patientenkollektiv für diese retrospektive Datenanalyse zusammen zu stellen, wurden jeweils mehr als 100 Patienten mit und ohne Hirnatrophie akquiriert. Die Suche erfolgte mittels MEDOS (Version 9.3.2294, Rev. 1421, Service Pack 2a, Nexus/ DIS GmbH, Villingen-Schwenningen) an dem von der Radiologie zur Verfügung gestellten Computer (Windows XP Professional, Service Pack 3, Pentium 4: 1,7 GHz, 32-bit, 1,5 GB RAM). Die CT-Datensätze wurden mit INFINITT (INFINITT Healthcare CO., Version 3.0.10.1, Erscheinungsdatum: 29.04.2010, Guro-dong/ Guro-Gu/ Seoul, Korea) betrachtet und anonymisiert exportiert. Die Patienten mit atrophierten Gehirnen wiesen außer der Hirnatrophie keinen weiteren pathologischen Befund auf, somit ist eine Beeinflussung durch weitere Pathologien ausgeschlossen. Folgende Suchkriterien kamen für die Patienten mit Hirnatrophie in MEDOS zum Einsatz: CCT; CT; CT-Schädel; Atrophie; Hirnatrophie; Hirnvolumenminderung; Altersinvolution. Die Patienten ohne

Hirnatrophie wiesen keinen pathologischen Befund auf und wurden mit folgenden Kriterien gefunden: CCT; CT; kein; keine; Blutung; Ischämie; RF; Anhalt; regelrecht. Patienten mit Hirnatrophie mussten einen pathologischen Wert für den EI und CMI aufweisen. Analog dazu mussten alle Patienten ohne Hirnatrophie einen normalwertigen EI und CMI besitzen. Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden aus der jeweiligen Gruppe entfernt. Nach der objektiven Messung durch die beiden Indizes setzte sich das Gesamtkollektiv aus 65 Patienten mit und 88 Patienten ohne Hirnatrophie zusammen. Alle CT-Bilddatensätze der 153 Patienten wurden mit INFINITT gesucht und anonymisiert im DICOM-Format auf eine interne Festplatte einer Bildverarbeitungs-Workstation über das klinik-eigene Gateway zum sicheren Datenexport gesichert. Die CT-Bilddatensätze der 65 Patienten mit Hirnatrophie bilden die Studiengruppe, die der 88 Patienten ohne Hirnatrophie die Kontrollgruppe. Alle CCT-Befunde wurden von Ärzten der Neuroradiologie des Universitätsklinikums Gießen erstellt. Die CT-Datensätze stammten von zwei CT-Geräten der Firma Siemens (Siemens AG, Deutschland) und einem CT-Gerät der Firma GE Healthcare (General Electric Corporation, USA). Acht CT-Serien stammten aus dem CT Sensation Open und 137 CT-Serien aus dem CT Somatom AS der Firma Siemens. Acht CT-Serien, aus den Jahren 2010/2011, wurden mit dem CT Light Speed 16 der Firma GE Healthcare aufgenommen. Die mittlere Größe der Voxel aller CT-Serien betrug $0,4236 \pm 0,0183 \text{ mm}^3$. Alle CCT wurden nativ akquiriert. Die mittlere Schichtdicke aller rekonstruierten CCT betrug $4,81 \pm 0,04 \text{ mm}$. Neun CT-Serien vor 03/2011 wurden mit einer Schichtdicke von 5 mm rekonstruiert, die restlichen 144 CT-Serien mit 4,8 mm. Alle Untersuchungen wurden in sequenzieller Technik aufgenommen und von kranial nach kaudal rekonstruiert. Untersuchungsparameter der CCT: 120 kV, patientenadaptierte mA-Werte zur Reduktion der Strahlenexposition, Bildmatrix: 512×512 Pixel.

Tabelle 1: Vergleich der drei genutzten CT-Geräte

CT-Gerät	Hersteller	Anzahl der untersuchten Patienten	Schichtdicke [mm]	Protokoll	Matrix	Voxel-Größe [mm ³]
Somatom AS	Siemens	137	4,8	Kopf nativ 4.8 H30s	512×512	$0,4223 \pm 0,0179$
Sensation Open	Siemens	8	4,8	Kopf Seq. 4.8 Standard	512×512	$0,4333 \pm 0,0110$
Light Speed 16	GE	8	5	SCHÄ-DEL 5/2.5 ROUTINE	512×512	$0,4347 \pm 0,0190$

2.3 Atrophie-Analyse: Arbeitsweise und Auswertung der CT-Datensätze

Alle CT-Datensätze wurden mit dem eigens entwickelten Programm Atrophie-Analyse rechnerisch ausgewertet. Die Anwendung wurde innerhalb der graphischen Benutzeroberfläche von IDL (Version 8.1.0, ITT Visual Information Solutions, Boulder, CO, USA) programmiert und ausgeführt. Dabei wurde die Entwicklung und Programmierung der oben genannten Anwendung abteilungsintern durch Herrn Dr. Martin Obert durchgeführt, welcher bereits zahlreiche Publikationen zum Thema fraktale Dimension und deren Berechnung veröffentlichte; auf denen die notwendigen Algorithmen der Anwendung Atrophie-Analyse basieren (Pfeifer et al. 1989, Obert et al. 1990, Obert et al. 1993, Obert et al. 1993, Mihail et al. 1994, Mihail et al. 1995, Obert et al. 2014, Obert et al. 2015, Obert et al. 2016, Obert et al. 2016, Obert et al. 2018). Alle Berechnungen erfolgten an einem Computer (Windows Vista Business, Service Pack 2, i7 920 @ 2,67GHz, 64-bit, 6GB RAM) im Forschungsbereich der Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikum Gießen/ Marburg (UKGM). Es wurden nur axiale 2D-CT-Schnittbilder eines 3D-Datensatzes für die Auswertung verwendet. Das folgende Schema erläutert die automatische Arbeitsweise von Atrophie-Analyse zur Berechnung von F_V und D_f für den jeweiligen HE-G in einzelnen Schritten.

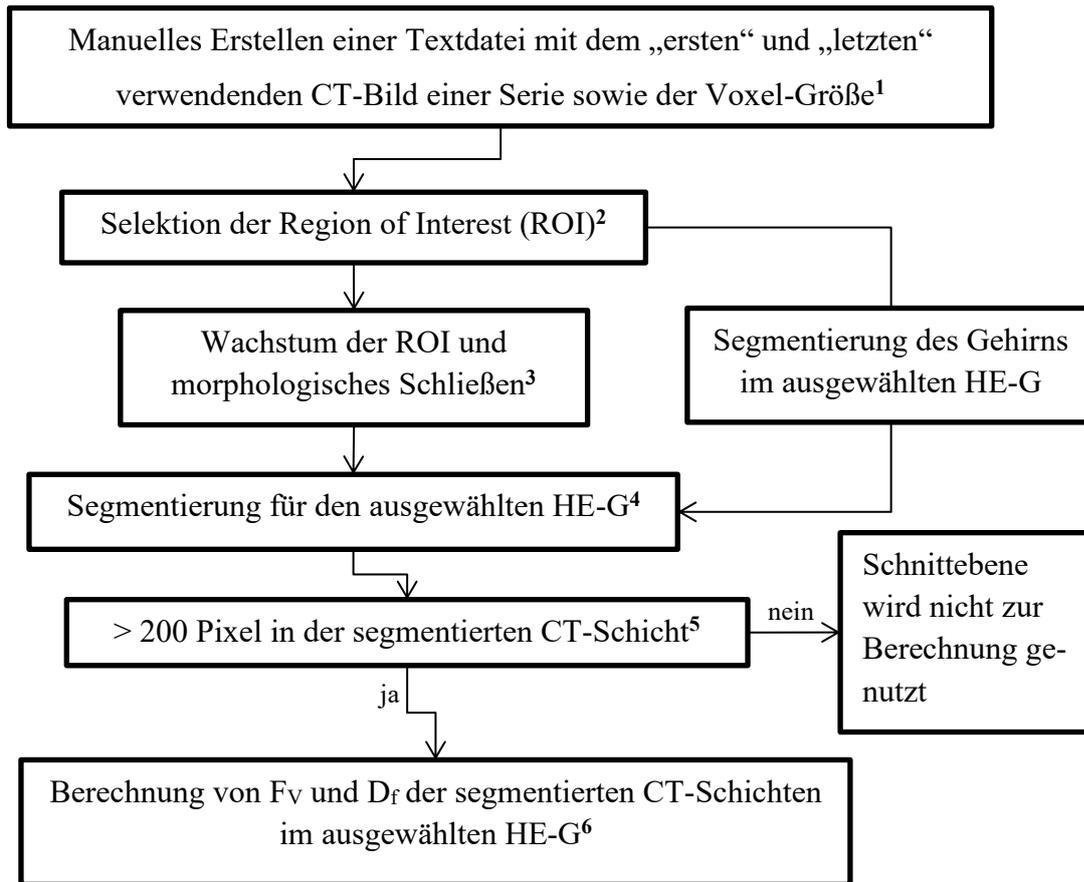


Abbildung 10: Arbeitsweise des Programms Atrophie-Analyse in einzelnen Schritten; Erläuterung der Fußnoten 1-6 im Folgetext

Fußnoten 1-6:

¹ Der zu analysierende Bereich wurde anhand des „ersten Bildes“ nach kranial und „letzten Bildes“ nach kaudal begrenzt. Das „erste Bild“ bestimmt das erste Schnittbild einer CT-Serie, welches für die Berechnung verwendet wird. Besonders die ersten/kranialen Schnittbilder einer CT-Serie enthielten oft keine oder für eine aussagekräftige Berechnung zu wenige Bildpunkte (z.B. Luft oder Kalotte). Im „ersten“ CT-Bild müssen ausreichend viele Bildinformationen für die Analyse enthalten sein. Basierend auf diesem Kriterium wurde oft mit dem dritten bis siebten Schnittbild als „erstes Bild“ einer Serie begonnen. Das „letzte Bild“ definiert das letzte für die Analyse zu verwendende Schnittbild einer CT-Serie. Diese Definition ist erforderlich um die Analyse nach kaudal zu beschränken und so eine optimale Selektion des Hirnparenchyms zu ermöglichen. Im „letzten Bild“ durften keine Anteile des Os sphenoidale enthalten sein, da aufgrund der Orientierung des Programms anhand der knöchernen Strukturen (Kalotte) inkorrekte ROI gesetzt werden würden. Durch die Betrachtung aller CCT wurde das „erste“ und „letzte“ CT-Bild für jeden Patienten manuell festgelegt. Die exakte Voxel-Größe wurde aus dem

jeweiligen CT-Datensatz ausgelesen und in die erstellte Textdatei eingetragen. Die darauffolgenden Prozesse wurden durch Atrophie-Analyse automatisch realisiert, einschließlich des Ladens der CT-Daten anhand der manuell erstellten Textdatei.

²Die Selektion der ROI erfolgte mithilfe von HE-Histogrammen (Abbildung 11).

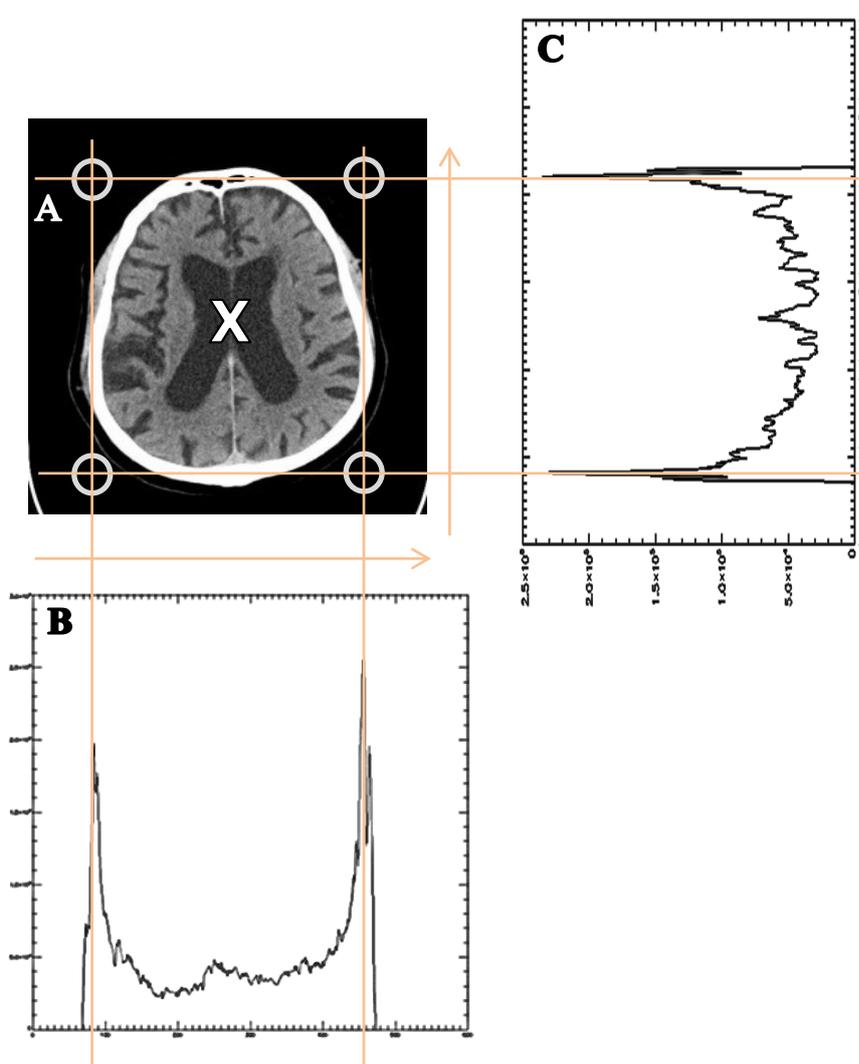


Abbildung 11: Beispiel für die automatische Selektion der ROI anhand eines axialen Schnittbildes; beige Linien markieren die Maxima der Kurven innerhalb der beiden HE-Histogramme B und C; CT-Bild eines Patienten vor der Segmentierung durch Atrophie-Analyse (A), Histogramm für alle y-HE-Werte entlang der x-Achse (B), Histogramm für alle x-HE-Werte entlang der y-Achse (C)

Aus den Schnittpunkten der beige Linien, welche die Maxima der Kurven innerhalb der beiden HE-Histogramme B und C markieren, können die vier Punkte (Abbildung 11, ○) konstruiert werden. Das Zentrum (Abbildung 11, X) innerhalb der Kalotte wird mittels der vier Punkte (Abbildung 11, ○) ermittelt und dient der ROI als Ursprung.

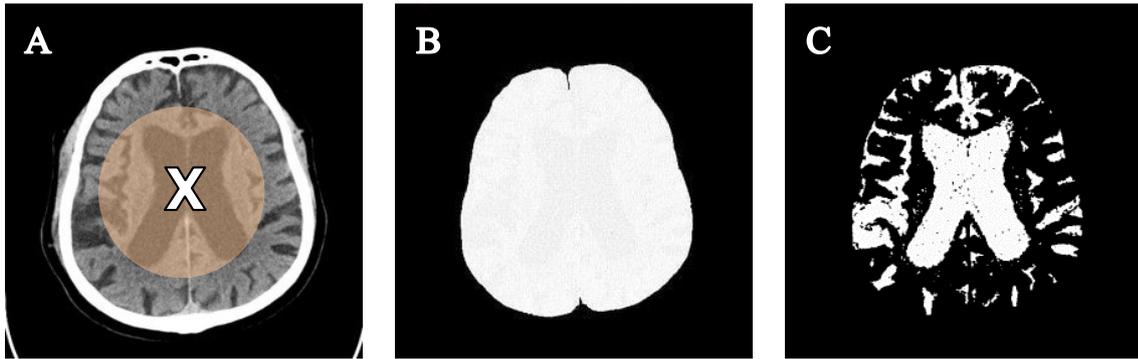


Abbildung 12: Schematische Darstellung einer CT-Schicht nach automatischer Ermittlung des Zentrums, welches der ROI (beiger Bereich) als Ursprung dient (A); Visuelle Darstellung des selektierten Gehirns nach dem Wachstum der ROI und dem morphologischen Schließen mit Selektion aller potentiellen Pixel innerhalb der Kalotte im Bereich -3 bis 67 HE (B); Visuelle Darstellung des segmentierten Gehirns für den HE-G [2, 27] HE (C)

³ Innerhalb der ROI werden alle Pixel mit den Grauwerten zwischen -3 und 67 HE selektiert, da in diesem HE-G alle potentiell intrakraniell erfassbaren Bildpunkte liegen. Weitere Erläuterungen zur Auswahl und Spannweite der HE-G folgen im Kapitel 2.5. Atrophie-Analyse führt dann ein Wachstum der ROI durch, bei dem der ausgewählte Bereich über die vormals gesetzte ROI hinauswächst, bis die angrenzenden Pixel nicht mehr zwischen -3 und 67 HE liegen. Alle nicht ausgewählten Pixel, z.B. die der Kalotte und extrakranielle Pixel, werden verworfen und gehen folglich nicht in spätere Berechnungen ein. Daraufhin folgt das morphologische Schließen, bei dem kleine Lücken, die eventuell durch das Wachstum der ROI entstanden sind, mit an die Umgebung adaptierten Pixeln gefüllt werden. Somit gehen keine Bildpunkte innerhalb der Kalotte für spätere Berechnungen verloren. Das Gehirn ist folglich bis zur Kalotte vollständig selektiert (B in Abbildung 12).

⁴ Atrophie-Analyse segmentiert das selektierte Gehirn für den ausgewählten HE-G. So werden z.B. im HE-G [2, 27] HE nur die Pixel zwischen 2 und 27 HE ausgewählt (C in Abbildung 12) und für die Berechnung der Parameter F_V und D_f verwendet.

⁵ Liegt die Gesamtanzahl der Pixel einer CT-Schicht unter 200, wird diese nicht in die Analyse einbezogen, sodass nur repräsentative Schnittebenen mit einer ausreichenden Menge an Bildinformationen in die Analyse eingehen.

⁶ Die Berechnung von F_V und D_f aus der segmentierten CT-Schicht erfolgt aus 100 Startpunkten. Die Mittelwerte von F_V und D_f aus allen CT-Bildern eines Patienten im ausgewählten HE-G wird ermittelt und in tabellarischer Form gespeichert. Dieser Ablauf ist für die zwölf analysierten HE-G identisch.

2.4 Berechnung der Parameter Flächenverhältnis und fraktale Dimension

Die Berechnung der Parameter F_V und D_f erfolgt aus dem selektierten Gehirn im HE-G [-3, 67] HE und dem segmentierten Gehirn im ausgewählten HE-G (z.B. [2, 27] HE).

Tabelle 2: Formelzeichen der Messgrößen mit der dazugehörigen Erläuterung

Formelzeichen der Messgrößen	Erläuterung der Parameter. Genannte Flächen sind durch die Pixelanzahl mit bekannter Größe gegeben.
F_g	durchschnittliche Gesamtfläche der Hirnschnittbilder eines Patienten im HE-G [-3, 67] HE
F_s	durchschnittliche segmentierte Fläche der Hirnschnittbilder eines Patienten im ausgewählten HE-G (z.B. [2, 27] HE)
F_V	durchschnittliches Flächenverhältnis der Hirnschnittbilder eines Patienten im ausgewählten HE-G (z.B. [2, 27] HE)
D_f	durchschnittliche fraktale Dimension der Hirnschnittbilder eines Patienten im ausgewählten HE-G (z.B. [2, 27] HE)

- F_g = Durchschnittliche Gesamtfläche der Hirnschnittbilder eines Patienten im HE-G [-3, 67] HE:

$$F_g = \frac{\text{Summe der Gesamtflächen eines Patienten vom "ersten" bis zum "letzten" CT-Bild im HE-G [-3, 67] HE}}{\text{Anzahl der verwendeten CT-Bilder}}$$

- F_s = Durchschnittliche selektierte Fläche der Hirnschnittbilder eines Patienten im ausgewählten HE-G:

$$F_s = \frac{\text{Summe der selektierten Flächen eines Patienten vom "ersten" bis zum "letzten" CT-Bild im ausgewählten HE-G}}{\text{Anzahl der verwendeten CT-Bilder}}$$

- F_v = Durchschnittliches Flächenverhältnis der Hirnschnittbilder eines Patienten im ausgewählten HE-G:

$$F_v = \frac{F_g}{F_s}$$

Der Quotient aus F_g und F_s , gibt an, wie viel größer die durchschnittliche Gesamtfläche im Vergleich zur durchschnittlich selektierten Fläche im ausgewählten HE-G ist. Da dieser Parameter eine relative Größe darstellt, ist er für die spätere Differenzierung geeignet.

- D_f = Durchschnittliche fraktale Dimension der Hirnschnittbilder eines Patienten im ausgewählten HE-G:

$$D_f = \frac{\text{Summe der fraktalen Dimensionen eines Patienten vom "ersten" bis zum "letzten" CT-Bild im ausgewählten HE-G}}{\text{Anzahl der verwendeten CT-Bilder}}$$

2.5 Eruierung relevanter Hounsfield-Einheits-Grauwertbereiche

Eine Voranalyse der CCT ergab, dass im Bereich zwischen -3 und 67 HE alle potentiell erfassbaren Bildpunkte innerhalb der Kalotte liegen. Um repräsentative HE-G zu finden, wurden mehrere Testdurchläufe mit verschiedenen HE-G unterschiedlicher Spannweiten durchgeführt, die visuell kontrolliert wurden. Dabei wurde entweder der obere Grauwert fixiert und der untere Grauwert variiert oder die dazu komplementäre Vorgehensweise gewählt. Der Bereich [-3, 67] HE wurde lückenlos durch zwölf überlappende HE-G abgedeckt, wobei sich die HE-G anhand der HE anatomischer Strukturen (Liquorräume, graue/ weiße Hirnsubstanz) orientieren aber auch strukturübergreifend sind. Der HE-G [-3, 67] HE wurde analysiert, um die Auswahl aller potentiellen Bildpunkte zu bestätigen.

Die CT-Daten wurden letztendlich in zwölf HE-G ausgewertet: [-3, 67]; [-3, 17]; [2, 17]; [2, 27]; [12, 27]; [14, 22]; [17, 32]; [17, 37]; [22, 42]; [22, 52]; [37, 57] und [47, 67] HE (visuelle Ergebnisse in Tabelle 3).

2.6 Statistische Auswertung

Mit Excel (Microsoft Office Professional 2010, Version 14.0.4760.1000, 32-bit) wurden der Mittelwert (M; M_1 : Mittelwert eines Parameters für Patienten mit Hirnatrophie; M_2 : Mittelwert eines Parameters für Patienten ohne Hirnatrophie), das Maximum (Max.), das Minimum (Min.), die Spannweite und die Standardabweichung (s ; s_1 : Standardabweichung eines Parameters für Patienten mit Hirnatrophie; s_2 : Standardabweichung eines Parameters für Patienten ohne Hirnatrophie) ermittelt. Die Effektstärke (r) wurde mittels Cohen's d (d) wie folgt berechnet (Cohen 1988, McGrath et al. 2006, Ellis 2010, Field 2013):

$$r = \frac{d}{\sqrt{d^2+4}} \quad d = \frac{M_1 - M_2}{s_{\text{kombiniert}}} \quad s_{\text{kombiniert}} = \sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2}{2}}$$

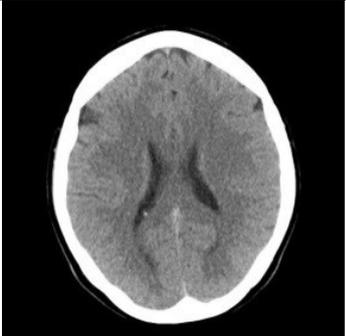
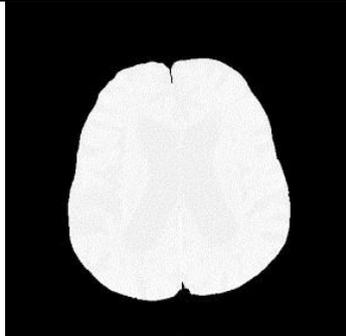
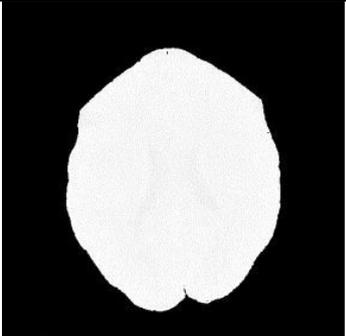
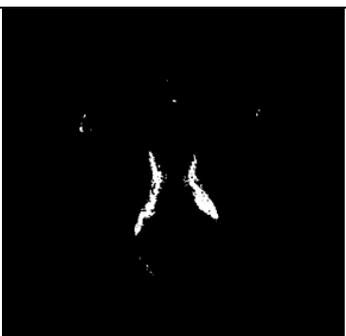
Levene-Test, Median-Test, Chi-Quadrat-Test und t-Test wurden mit der Software "IBM SPSS Statistics" berechnet (SPSS 2013). Für die Nullhypothese gilt $H_0: \mu = \mu_0$, demnach gäbe es keine Unterschiede zwischen den Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie. Die Alternativhypothese besagt $H_1: \mu \neq \mu_0$ (Sachs 1991, Beichelt et al. 2003, Weiß 2008, Schuster et al. 2010, Auer et. al 2010, Timischl 2013, Weiß et al. 2013), folglich gibt es Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde festgelegt. In der statistischen Auswertung wurden F_v und D_f für die Gruppen mit bzw. ohne Hirnatrophie in den zwölf verschiedenen HE-G miteinander verglichen. Die im Kapitel 3 gelisteten Ergebnisse wurden mithilfe vom Median-Test, Levene-Test, t-Test und Effektstärke analysiert. Die Gruppen wurden innerhalb des jeweiligen HE-G unabhängig vom Alter und Geschlecht verglichen. Des Weiteren wurden die Parameter F_s und D_f für Patienten mit und ohne Hirnatrophie gegen das Alter aufgetragen (siehe die später gezeigten Abbildungen 15 und 16).

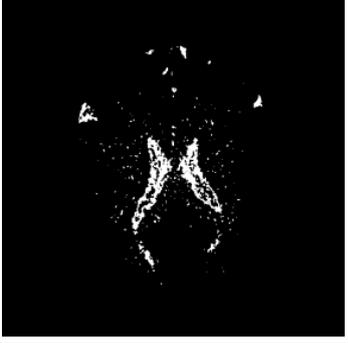
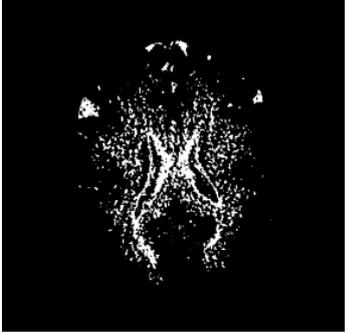
3 Ergebnisse

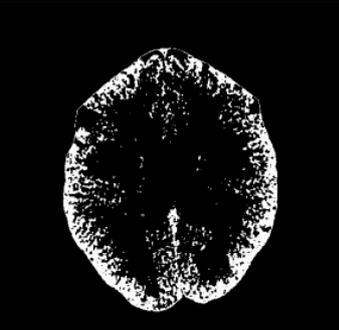
3.1 Visuelle Ergebnisse der zwölf Hounsfield-Einheits-Grauwertbereiche

In diesem Kapitel sind die von Atrophie-Analyse automatisch segmentierten CT-Bilder jeweils eines exemplarischen Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie im ausgewählten HE-G mit F_V und D_f dargestellt. Die Bilder sind nach aufsteigenden HE im HE-G sortiert. Die Berechnung der Parameter für alle Patienten in einem HE-G dauerte im Durchschnitt 1,5 Stunden. Die Auswertung der zwölf HE-G benötigte 18 Stunden reine Rechenzeit. Für einen einzelnen Patienten dauerte die Berechnung von F_V und D_f im Durchschnitt 35s.

Tabelle 3: Visuelle Ergebnisse der segmentierten CT-Schichten der zwölf HE-G für jeweils einen exemplarischen Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie sowie die dazu gehörigen Werte für F_V und D_f

HE-G, F_V , D_f	Patient mit Hirnatrophie	Patient ohne Hirnatrophie
Original-CT-Bild		
[-3, 67] HE F_V : 1,0 F_V : 1,0 D_f : 1,9848 D_f : 1,9899		
[-3, 17] HE F_V : 6,4 F_V : 102,7 D_f : 1,5368 D_f : 1,2536		

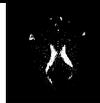
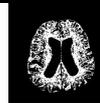
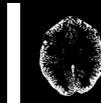
HE-G, Fv, Df	<u>Patient mit Hirnatrophie</u>	<u>Patient ohne Hirnatrophie</u>
<p>[2, 17] HE</p> <p>Fv: 6,4 Fv: 33,1</p> <p>Df: 1,5379 Df: 1,2513</p>		
<p>[2, 27] HE</p> <p>Fv: 3,5 Fv: 31,5</p> <p>Df: 1,6466 Df: 1,1573</p>		
<p>[12, 27] HE</p> <p>Fv: 4,9 Fv: 36,7</p> <p>Df: 1,5626 Df: 1,1188</p>		
<p>[14, 22] HE</p> <p>Fv: 9,3 Fv: 99,2</p> <p>Df: 1,4300 Df: 1,2013</p>		
<p>[17, 32] HE</p> <p>Fv: 4,7 Fv: 11,3</p> <p>Df: 1,5361 Df: 1,3978</p>		

HE-G, Fv, Df	<u>Patient mit Hirnatrophie</u>	<u>Patient ohne Hirnatrophie</u>
<p>[17, 37] HE</p> <p>Fv: 2,8 Fv: 3,8</p> <p>Df: 1,6971 Df: 1,6995</p>		
<p>[22, 42] HE</p> <p>Fv: 2,0 Fv: 2,1</p> <p>Df: 1,8151 Df: 1,8304</p>		
<p>[22, 52] HE</p> <p>Fv: 1,4 Fv: 1,2</p> <p>Df: 1,9233 Df: 1,9736</p>		
<p>[37, 57] HE</p> <p>Fv: 2,2 Fv: 1,5</p> <p>Df: 1,8254 Df: 1,9157</p>		
<p>[47, 67] HE</p> <p>Fv: 7,8 Fv: 3,6</p> <p>Df: 1,5061 Df: 1,7220</p>		

3.2 Ergebnisse des Flächenverhältnisses, der fraktalen Dimension und der statistischen Auswertung

Die Ergebnisse von F_V und D_f für Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie innerhalb der einzelnen HE-G werden hier dargestellt und durch statistische Werte ergänzt. Für beide Gruppen wurde F_V und D_f in den zwölf HE-G ermittelt. Im weiteren Verlauf werden die vier HE-G [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE gezeigt. Besonders die HE-G [2, 27], [22, 52] und [22, 52] HE sind von Interesse, da diese die kleinsten Werte im t-Test und größten Effektstärken im Vergleich zu anderen HE-G zeigten. Der HE-G [22, 42] HE wird betrachtet, da hier die Werte im t-Test hoch und die Effektstärke besonders niedrig war. Der HE-G [-3, 67] HE wird an dieser Stelle nicht näher betrachtet, da er der Auswahl der potentiellen Pixel sowie als Grundlage für die Segmentierung des Gehirns diente und keine signifikante Korrelation vorhanden war.

Tabelle 4: Ergebnisse von Atrophie-Analyse für F_V und D_f der Patienten mit (a) bzw. ohne (n) Hirnatrophie in den HE-G [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE

		HE-G [HE]							
		[2, 27]		[22, 42]		[22, 52]		[47, 67]	
		a	n	a	n	a	n	a	n
Segmentierte CT-Schicht									
F_V	Mittelwert	4,29	23,4	1,82	1,98	1,29	1,14	12,4	5,28
	Min.	1,99	5,77	1,44	1,43	1,14	1,06	3,67	2,44
	Max.	7,53	70,3	2,31	3,31	1,51	1,29	67,6	13,0
	Spannweite	5,54	64,5	0,87	1,88	0,37	0,23	64,0	10,5
	Standardab.	1,34	12,3	0,21	0,33	0,08	0,05	10,9	2,33
D_f	Mittelwert:	1,64	1,29	1,85	1,84	1,93	1,96	1,45	1,63
	Min.	1,43	1,03	1,77	1,66	1,88	1,91	1,04	1,35
	Max.	1,87	1,59	1,92	1,91	1,96	1,98	1,70	1,81
	Spannweite	0,43	0,56	0,15	0,25	0,09	0,07	0,66	0,46
	Standardab.	0,09	0,13	0,03	0,05	0,02	0,01	0,14	0,10

Ergebnisse

Tabelle 5: Ergebnisse der statistischen Tests für F_v und D_f in den HE-G [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE

		HE-G [HE]			
		[2, 27]	[22, 42]	[22, 52]	[47, 67]
F _v	Median ¹	11,36	1,871	1,189	5,979
	Chi-Quadrat ^{1,2}	108,1	4,930	85,16	43,71
	Asymp. Sig. ^{1,2}	2,535 *10 ⁻²⁵	2,640 *10 ⁻²	2,747 *10 ⁻²⁰	3,802 *10 ⁻¹¹
D _f	Median ¹	1,438	1,850	1,956	1,574
	Chi-Quadrat ^{1,2}	104,3	0,066	94,94	42,00
	Asymp. Sig. ^{1,2}	1,794 *10 ⁻²⁴	7,967 *10 ⁻¹	1,963 *10 ⁻²²	9,632 *10 ⁻¹¹
F _v	F ³	65,64	9,337	11,27	31,86
	Sig. ³	1,69 *10 ⁻¹³	2,66 *10 ⁻³	9,96 *10 ⁻⁴	7,96 *10 ⁻⁸
D _f	F ³	15,26	2,9	4,74	4,857
	Sig. ³	1,41 *10 ⁻⁴	9,01 *10 ⁻²	3,10 *10 ⁻²	2,91 *10 ⁻²
F _v	Mittelwertdiff. ⁴	-19,11	-0,153	0,151	7,169
	Standardfehlerdiff. ⁴	1,323	0,044	0,011	1,374
	Unterer ^{4,5}	-21,74	-0,240	0,130	4,427
	Oberer ^{4,5}	-16,48	-0,066	0,173	9,910
	Sig. ^{4,6}	3,85 *10 ⁻²⁵	6,38 *10 ⁻⁴	2,67 *10 ⁻²⁵	1,85 *10 ⁻⁶
D _f	Mittelwertdiff. ⁴	0,347	0,006	-0,031	-0,177
	Standardfehlerdiff. ⁴	0,017	0,006	0,002	0,021
	Unterer ^{4,5}	0,313	-0,006	-0,036	-0,218
	Oberer ^{4,5}	0,381	0,019	-0,026	-0,137
	Sig. ^{4,6}	2,78 *10 ⁻⁴⁴	3,24 *10 ⁻¹	1,32 *10 ⁻²³	4,61 *10 ⁻¹⁴
F _v	Cohen's d	-2,182	-0,551	2,328	0,910
	Effektstärke	-0,737	-0,266	0,759	0,414
D _f	Cohen's d	3,187	0,158	-2,100	-1,443
	Effektstärke	0,847	0,079	-0,724	-0,585

Im t-Test wurde die Varianzgleichheit nicht angenommen. Die Ergebnisse für D_f im HE-G [22, 42] HE des Median-Tests und des t-Tests weisen auf einen nicht-signifikanten Unterschied hin. Die HE-G [2, 27]; [22, 52] und [47, 67] HE sind laut t-Test signifikant unterschiedlich. Im HE-G [2, 27] HE wurde im t-Test für D_f mit 2,78*10⁻⁴⁴ der niedrigste

¹ Ergebnisse des Median-Tests

² Kontinuitätskorrektur nach Yates

³ Ergebnisse des Levene-Tests

⁴ Ergebnisse des t-Tests

⁵ 95 % Konfidenzintervall der Differenz

⁶ Varianzgleichheit nicht angenommen

Wert gefunden. Für die Effektstärke wurde jeweils die Gruppe mit Hirnatrophie gegen die Gruppe ohne Hirnatrophie korreliert. Der HE-G [22, 42] HE zeigt für F_V eine Effektstärke von -0,266 und für D_f eine Effektstärke von 0,079. Im Gegensatz dazu zeigen F_V und D_f in den HE-G [2, 27] und [22,52] HE eine Effektstärke von $>0,6$ bzw. $<-0,6$.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Mittelwerte für F_V und D_f von Patienten mit (a) bzw. ohne (n) Hirnatrophie mit der jeweiligen Standardabweichung.

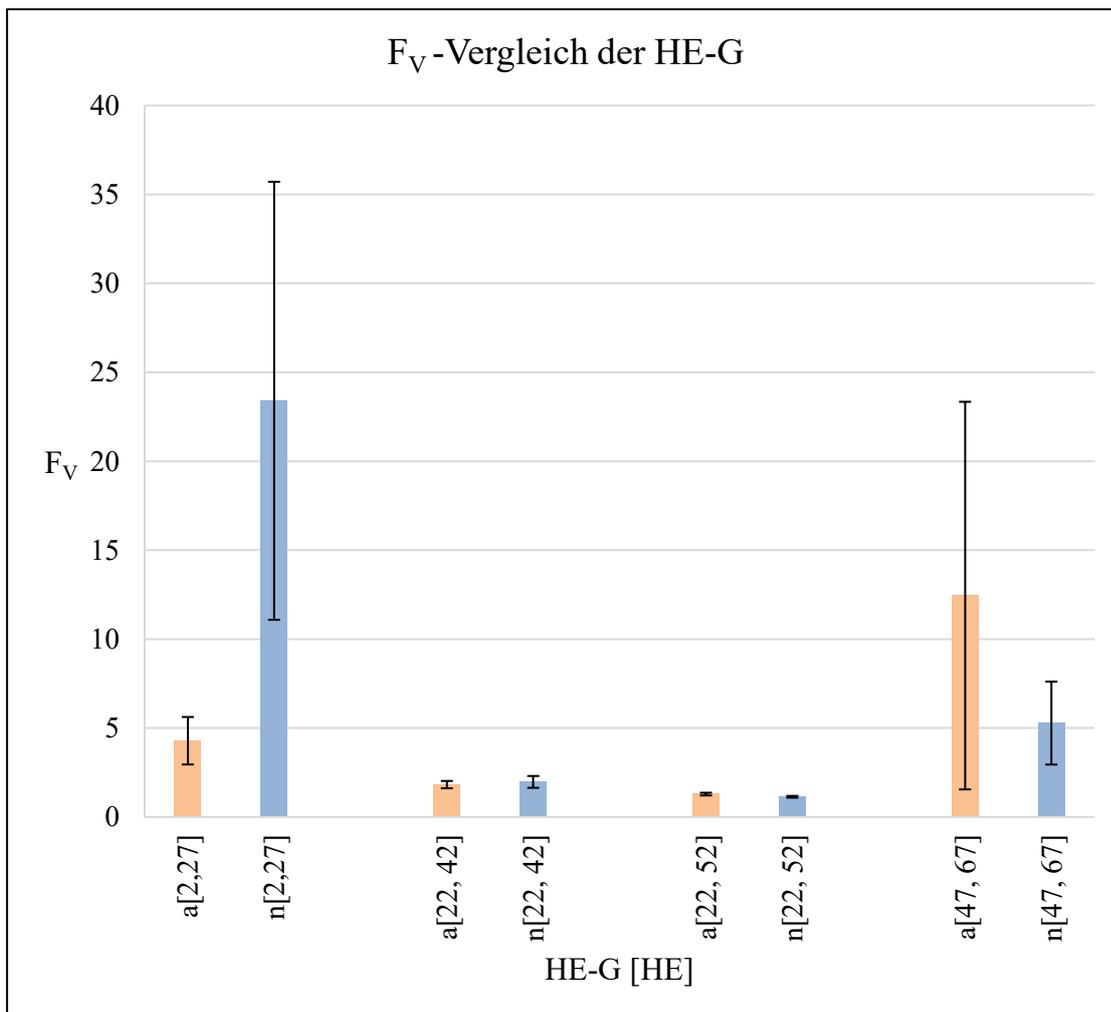


Abbildung 13: Mittelwerte von F_V mit der dazugehörigen Standardabweichung für Patienten mit (a/ orange) bzw. ohne (n/ blau) Hirnatrophie in den HE-G [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE

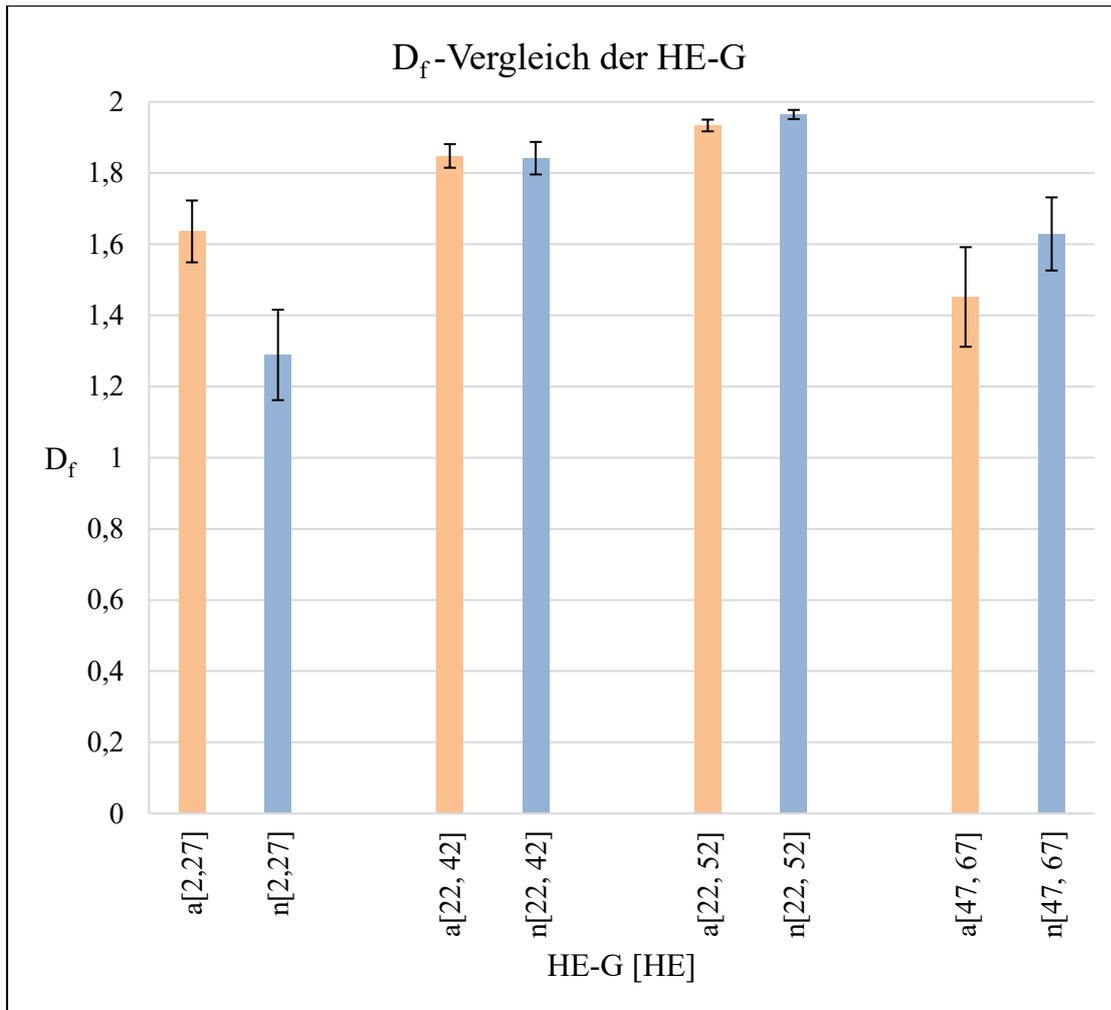


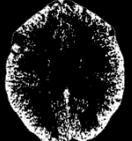
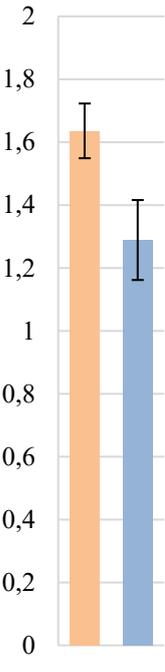
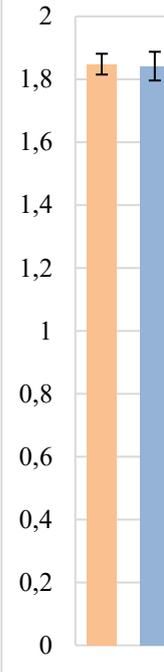
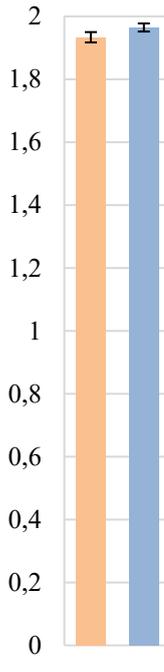
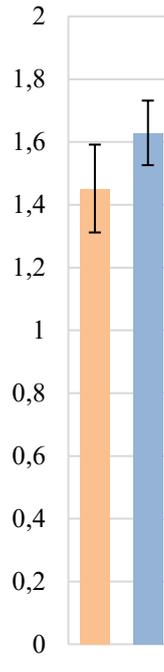
Abbildung 14: Mittelwerte von D_f mit der dazugehörigen Standardabweichung für Patienten mit (a/ orange) bzw. ohne (n/ blau) Hirnatrophie in den HE-G [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE

Im HE-G [2, 27] HE sind die größten visuellen Unterschiede der Mittelwerte von F_v und D_f zwischen den Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie zu verzeichnen.

Ergebnisse

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der visuellen und statistischen Ergebnisse der HE-G [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Hounsfield-Einheits-Grauwertbereiche [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE mit Segmentationsbeispielen und Statistikresultaten

HE-G:	[2, 27] HE	[22, 42] HE	[22, 52] HE	[47, 67] HE
Segmentationsbeispiel: atrophiertes Gehirn				
Segmentationsbeispiel: nicht atrophiertes Gehirn				
Dr mit s: orange = atrophierte Gehirne; blau = nicht atrophierte Gehirne				
t-Test (p-Wert)	<0,001	0,324	<0,001	<0,001
Effektstärke (r)	0,847	0,079	-0,724	-0,585

3.3 Korrelation der selektierten Fläche und der fraktalen Dimension im Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich [2, 27] HE zum Alter

In diesem Kapitel sind die Parameter F_s und D_f im HE-G [2, 27] HE zum Alter der Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie aufgetragen. Altersgruppen mit weniger als fünf Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

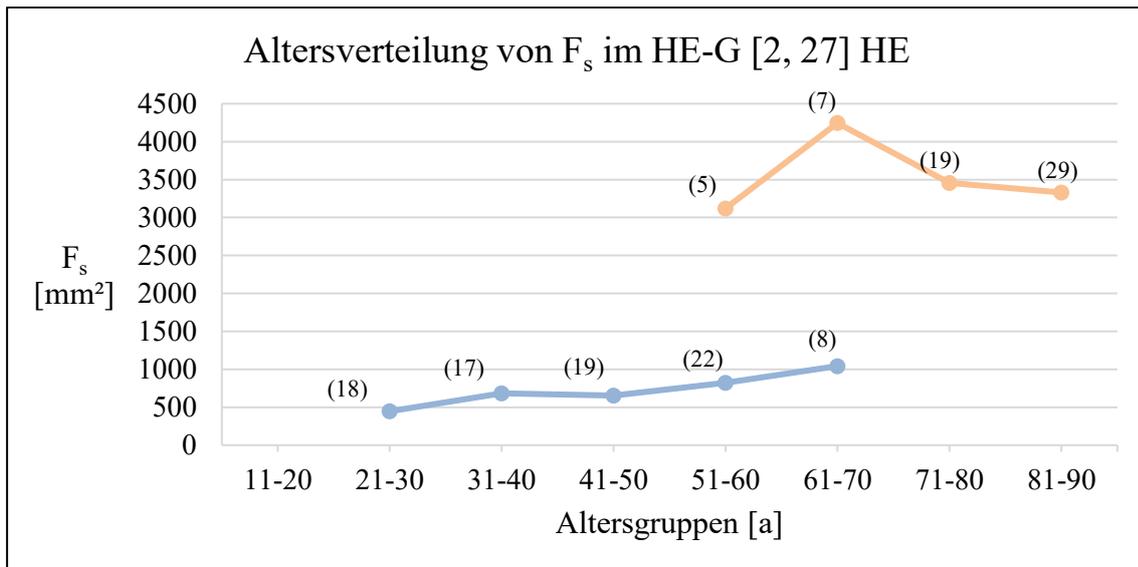


Abbildung 15: Altersverteilung der selektierten Fläche (F_s) im HE-G [2, 27] HE aufgetragen zum Alter der Patienten mit (orange) und ohne (blau) Hirnatrophie mit der Anzahl der Patienten (x) in der jeweiligen Altersgruppe

Mit steigendem Alter zeigt F_s im HE-G [2, 27] HE einen positiven Anstieg für die Patienten ohne Hirnatrophie.

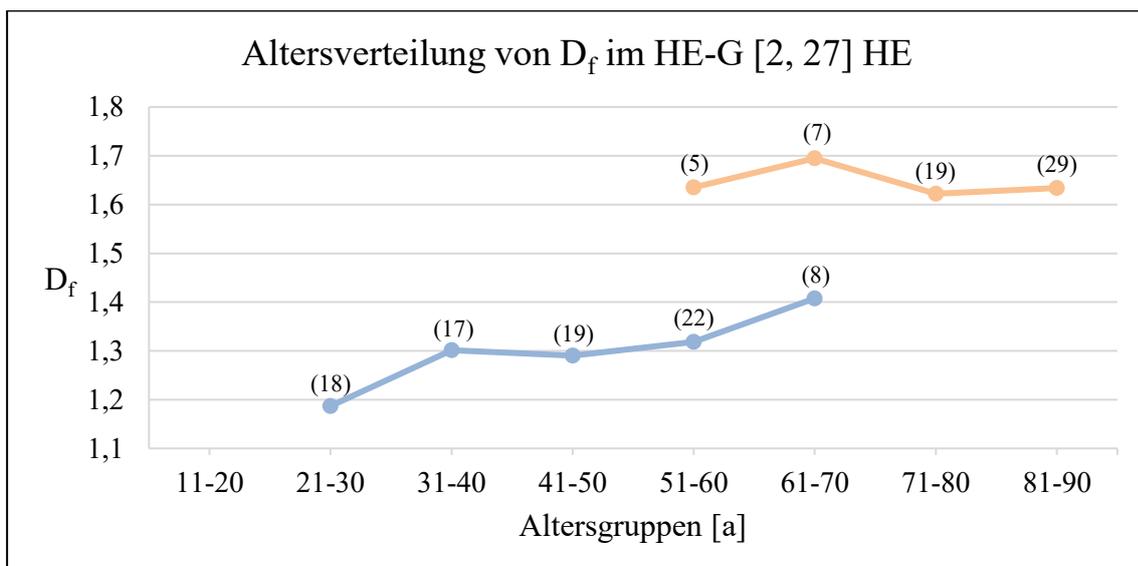


Abbildung 16: Altersverteilung der fraktalen Dimension (D_f) im HE-G [2, 27] HE aufgetragen zum Alter für Patienten mit (orange) und ohne (blau) Hirnatrophie mit der Anzahl der Patienten (x) in der jeweiligen Altersgruppe

D_f zeigt im HE-G [2, 27] HE für Patienten ohne Hirnatrophie mit zunehmendem Alter einen positiven Anstieg.

3.4 Prozentualer Anteil der verwendeten CT-Bilder im jeweiligen Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich

Nicht alle vorhandenen CT-Bilder flossen in die Berechnung der Parameter ein, da die Anzahl der Pixel in manchen CT-Schichten unter 200 lag. Die folgende Grafik zeigt das Verhältnis aus potentiell vorhandenen zu tatsächlich verwendeten CT-Bildern anhand des prozentual verwendeten Anteils der CT-Bilder.

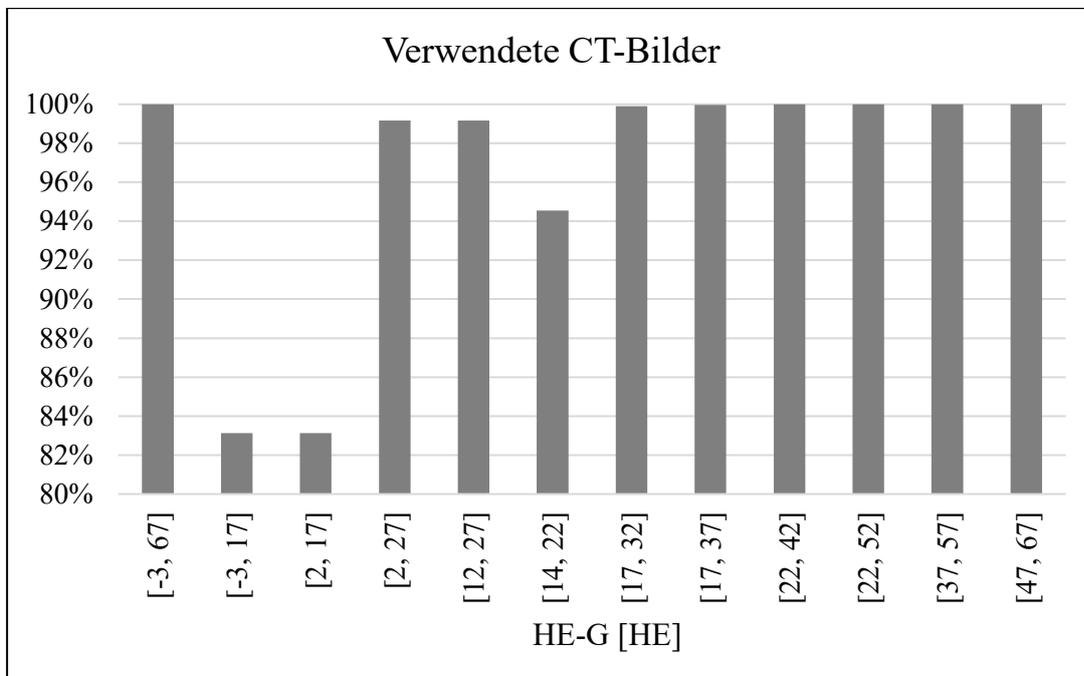


Abbildung 17: Prozentualer Anteil der verwendeten CT-Bilder für den jeweiligen Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich (HE-G)

Aus allen HE-G wurden insgesamt 95,5% der potentiell vorhandenen CT-Bilder tatsächlich für die statistische Auswertung herangezogen. Lediglich 4,5% der vorhandenen CT-Bilder wiesen nach der Segmentierung weniger als 200 Pixel auf und wurden verworfen (siehe Kapitel 4.2.9). Im Durchschnitt wurde die Analyse mit dem dritten Schnittbild als „erstes“ Bild und mit dem 18. Schnittbild als „letztes Bild“ durchgeführt.

4 Diskussion

Es wurden 65 Patienten mit Hirnatrophie und 88 Patienten ohne Hirnatrophie mittels F_v und D_f automatisch analysiert und die numerischen Ergebnisse anschließend verglichen. Die Nullhypothese dieser Studie besagt, dass sich die beiden Gruppen mittels F_v und D_f nicht unterscheiden lassen. Der Schwerpunkt dieser Untersuchung lag auf der computergestützten Analyse atrophiertes Gehirne aus CT-Daten mittels der fraktalen Dimension.

4.1 Diskussion der Messmethode und der Datenerhebung

Die Diagnose der Hirnatrophie wurde vom befundenden Arzt gestellt und ist laut Literatur von dessen Erfahrung abhängig (Mödder 2001). Alle Befunde stammen aus der Abteilung Neuroradiologie des Universitätsklinikums Gießen und wurden von unterschiedlichen Ärzten erstellt und validiert. Zusätzlich zu den vorliegenden Befunden wurde für alle CCT der EI und der CMI bestimmt, welche Hinweise auf erweiterte innere Liquorräume im Sinne einer Hirnatrophie geben, aber auch auf einen Normaldruckhydrozephalus hinweisen können (Girouard 2016, Krauss et al. 2017).

Als Grundlage dieser Datenerhebung wird davon ausgegangen, dass die Befunde alle Pathologien korrekt aufzeigen und in Kombination mit den ermittelten Indizes alle Patienten korrekt in die entsprechende Gruppe eingeordnet wurden. Größtenteils erstreckte sich die Analyse der CT-Bilder vom dritten bis zum 18. Schnittbild einer CT-Serie. Bei einem sehr geringen Anteil der Patienten musste mit dem vierten bis sechsten Schnittbild als „erstes“ CT-Bild begonnen werden, da die ersten Schnittbilder keine nützlichen Informationen für die spätere Auswertung aufwiesen (z.B. Luft oder angeschnittene Kalotte). Dieser Umstand hatte keine Auswirkungen auf den Mittelwert der Parameter, da der zu analysierende Bereich kompensatorisch nach kaudal erweitert wurde und so das Gehirn vergleichbar selektiert wurde.

Alle CT-Untersuchungen wurden für die zu untersuchenden Patienten strahlenadaptiert durchgeführt. Daher ergeben sich für jeden Patienten individuelle mA-Werte. Der kV-Wert ist mit 120 kV für alle Patienten gleich. Die beschriebenen Einflussfaktoren

betreffen die Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie im gleichen Umfang und wirken sich daher nicht speziell auf eine der beiden Gruppen aus.

89% der CT-Daten wurden mit dem CT Somatom AS erhoben. 11% stammen von zwei anderen, im Abschnitt 2.2 erwähnten, CT-Geräten. Große Abweichungen in den Rekonstruktionsdiametern und in der Voxel-Größe konnten nicht gefunden werden (Tabelle 1). Trotzdem kann eine geringe Variabilität der HE unter den verschiedenen CT-Geräten nicht ausgeschlossen werden. Diese ist hauptsächlich von der Gleichheit der Aufnahmeprotokolle und der Rekonstruktionsmethoden abhängig (Mackin et al. 2015). Die Bildmatrix aller drei CT-Geräte betrug 512×512 Pixel. Mit einem Phantom könnte die Variabilität der drei CT-Geräte analysiert werden. Shafiq ul Hassan et al. haben anhand eines Phantoms gezeigt, dass sich die fraktale Dimension zwischen unterschiedlichen CT-Geräten im Bereich mittlerer und hoher Dichtewerte nicht unterscheidet, lediglich im Dichtebereich von Wasser waren geringe Unterschiede nachweisbar (Shafiq ul Hassan et al. 2016). Dieser Umstand kann einen geringen Einfluss auf die Messparameter haben.

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die statistische Auswertung hat gezeigt, dass die Parameter F_V und D_f die Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie in den zehn HE-G [-3, 17]; [2, 17]; [2, 27]; [12, 27]; [14, 22]; [17, 32]; [17, 37]; [22, 52]; [37, 57] und [47, 67] HE signifikant unterscheiden. Die Signifikanz des t-Test ist dabei deutlich $< 0,05$. Somit ist der Unterschied beider Patientengruppen in den oben genannten HE-G hochsignifikant und die Nullhypothese kann verworfen werden. Die Parameter F_V und D_f wiesen in den beiden HE-G [22, 42] und [-3, 67] HE eine Signifikanz im t-Test von $> 0,05$ auf. Hier musste die Nullhypothese beibehalten werden, da eine signifikante Unterscheidung beider Gruppen nicht möglich ist. Schon vor der statistischen Auswertung war zu erwarten, dass im HE-G [-3, 67] HE keine signifikante Unterscheidung der beiden Gruppen möglich ist, da durch die Selektion aller potentiellen Bildpunkte innerhalb der Kalotte keine Unterschiede der Gehirne beider Gruppen aufzuweisen waren. Der HE-G [-3, 67] HE diene als Grundlage für die Segmentierung des Gehirns sowie für die Berechnung von F_g und somit von F_V .

4.2.1 Auswahl des Flächenverhältnisses zur statistischen Auswertung im Vergleich zur gesamten und selektierten Fläche im ausgewählten Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich

F_V , als Quotient aus F_g und F_s , wurde statistisch ausgewertet. F_g und F_s sind einzeln stark von der Größe des Gehirns (z.B. Mann vs. Frau vs. Kind) abhängig. Somit sind F_g und F_s nicht für den Vergleich beider Gruppen geeignet, F_V als relative Größe aber sehr wohl.

4.2.2 Einflussfaktoren auf das Flächenverhältnis

F_V wird größer, wenn F_s als Nenner des Quotienten kleiner wird. Im HE-G [22, 52] HE nimmt F_s durch die Segmentation des Hirnparenchyms mit zunehmendem Alter der Patienten ab. F_V ist groß, wenn F_s klein ist, wie insbesondere im HE-G [22, 52] HE, da wenig Pixel segmentiert wurden. In HE-G, in denen F_s durch eine geringe Anzahl an segmentierten Pixeln klein ist, erhöht sich der relative Fehler. So sind Schwankungen für F_V denkbar, da wenige Pixel einen großen Einfluss auf F_s und damit auf F_V haben. Im HE-G [2, 27] HE ist F_s groß, da eine große Anzahl von Pixeln segmentiert wurde (geringer relativer Fehler), somit ist die Bestimmung von F_V weniger sensitiv auf geringe Schwankungen der selektierten Pixel.

4.2.3 Einflussfaktoren auf die fraktale Dimension

Die automatische Auswertung der CT-Serien mittels fraktaler Dimension ist eine geeignete Methode, um komplexe Formen, Muster, Morphologien und große Netzwerke von funktionellen Interaktionen zu beschreiben (Losa 2014). Auch biologische Prozesse, wie Wachstum, Apoptose, Proliferation und funktionelle Verbunde aus mehreren biologischen Einheiten können fraktalen Regeln folgen (Losa 2014). Daher wurde in dieser Arbeit die Analyse der CT-Datensätze mittels fraktaler Dimension vorgenommen. D_f ist im Vergleich zu F_V unabhängiger von der Anzahl der segmentierten Pixel im ausgewählten HE-G, da D_f die Komplexität der segmentierten Pixel beschreibt und diese bei einer geringen Anzahl an segmentierten Pixeln weniger Schwankungen unterliegt (Obert et al. 2016).

Die korrekte Einordnung der Patienten in die jeweilige Untersuchungsgruppe senkt die Anzahl möglicher Ausreißer und den damit verbundenen Einfluss auf die statistischen Ergebnisse von F_V und D_f (Stoyan et al. 1992).

4.2.4 Einfluss des Alters der Patienten

Die Patienten mit Hirnatrophie sind im Durchschnitt 39,8 Jahre älter als die Patienten ohne Hirnatrophie. Dieser Umstand ließ sich bei der Suche nach Patienten nicht vermeiden, da die Hirnatrophie gehäuft im Alter auftritt. Junge Patienten mit nicht altersentsprechender und alte Patienten mit altersentsprechender Abnahme des Hirnvolumens kommen dementsprechend statistisch seltener vor. Einfluss auf die hier dargelegten Ergebnisse hat das unterschiedliche Alter nicht, da die Berechnung der Parameter unabhängig vom Alter erfolgte.

4.2.5 Vergleich zwischen dem Flächenverhältnis und der fraktalen Dimension

D_f zeigt im Vergleich zu F_V niedrigere Werte im t-Test und höhere Werte der Effektstärke (Tabelle 5). So beträgt zum Beispiel die Effektstärke für F_V im HE-G [2, 27] HE -0,737 und für D_f 0,847. Desweiterm weist D_f im Vergleich zu F_V geringere Standardabweichungen auf (Abbildung 13 und 14). Folglich sollte D_f bevorzugt für die Differenzierung zwischen beiden Patientengruppen genutzt werden.

Soll Atrophie-Analyse vom Gehirn eines Patienten D_f bestimmen, sollte mit dem Schnittbild begonnen werden, in dem genügend Hirnparenchym für die Analyse angeschnitten ist. Für das „letzte“ CT-Bild wird eine Schnittebene möglichst kaudal gewählt, die keine weiteren knöchernen Strukturen außer der Kalotte aufweist. Andernfalls sind Abweichungen für D_f denkbar.

4.2.6 Zusammenhang zwischen der selektierten Fläche bzw. fraktalen Dimension im Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich [2,27] HE zum Alter

F_s wird im HE-G [2, 27] HE für Patienten ohne Hirnatrophie mit zunehmendem Alter größer (Abbildung 15). Im HE-G [2, 27] HE wurden hauptsächlich die Liquorräume

segmentiert (Tabelle 3), welche mit zunehmendem Alter an Größe gewinnen (Mödder, 2001). Folglich ist ein Anstieg von F_s mit zunehmendem Alter im HE-G [2, 27] HE plausibel. Gleiches ist auch für D_f nachweisbar, welche auch im HE-G [2, 27] HE für Patienten ohne Hirnatrophie mit zunehmendem Alter größer wird (Abbildung 16). Folglich steigt die Komplexität der Liquorräume mit zunehmendem Alter an, da im HE-G [2, 27] HE, wie bereits erwähnt, überwiegend die Liquorräume segmentiert wurden. Patienten ohne Hirnatrophie erfahren demnach eine Zunahme der Komplexität der Liquorräume mit steigendem Alter. Patienten mit Hirnatrophie weisen keinen Anstieg von F_v und D_f im HE-G [2, 27] HE auf, was auf die bereits vorhandene Weite und Komplexität der Liquorräume bei einer Hirnatrophie zurückzuführen ist. Bereits 1965 wurde die Abhängigkeit des menschlichen Hirngewichts vom Lebensalter und weiteren Einflüssen untersucht (Spann et al. 1965).

4.2.7 Einflussfaktoren auf die Diagnose Hirnatrophie und die Grenzwerte für die fraktale Dimension

Fehlzuordnungen innerhalb der Gruppen können nicht ausgeschlossen werden, da die Diagnose Hirnatrophie von der Erfahrung des jeweiligen Befunders abhängt. Besonders der Übergangsbereich zwischen einer altersentsprechenden und einer nicht altersentsprechenden Hirnvolumenminderung ist nicht genau definiert. In diesem Bereich können Fehlzuordnungen der Patienten auftreten. Im HE-G [2, 27] HE nimmt D_f für Patienten mit Hirnatrophie Werte von 1,4 - 1,9 und für Patienten ohne Hirnatrophie 1,0 - 1,6 an. Werte $> 1,5$ für D_f sprechen im HE-G [2, 27] HE eher für eine Hirnatrophie (Abbildung 16). Vier Patienten mit Hirnatrophie haben ein $D_f < 1,5$ und drei Patienten ohne Hirnatrophie ein $D_f > 1,5$. Da es keine einheitlichen Kriterien zur Ermittlung der Diagnose Hirnatrophie bei der Befundung gibt, können Ausreißer im Grenzbereich von D_f um 1,5 vorkommen. Ein sehr erfahrener und einheitlicher Befunder könnte die Anzahl an Falsch-Positiven und Falsch-Negativen reduzieren. Die aufgeführten Werte legen einen Grenzwert für $D_f = 1,5$ im HE-G [2, 27] HE nahe, ab dem ein Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Hirnatrophie aufweist. Des Weiteren wären altersspezifische D_f -Werte für weitere Fortsetzungsarbeiten von Interesse, mit denen eine Einordnung der vorliegenden Hirnvolumenminderung in altersentsprechend oder nicht altersentsprechend möglich ist. Studien haben bereits gezeigt, dass sich besonders die fraktale Dimension der grauen

Substanz altersabhängig ändert und sensitiver einen Altersunterschied anzeigt, als die kortikale Dicke oder Gyrierung (Madan et al. 2016). Zur exakten Festlegung solcher Grenzwerte bedarf es eines größeren Patientenkollektivs und statistischer Analysen. Solche Grenzwerte für D_f wären denkbar und eine Möglichkeit zur objektiven Diagnosestellung der Hirnatrophie.

4.2.8 Einfluss der Schnittebene der untersuchten Computertomographie-Daten auf das Ergebnis

Alle CT-Bilder wurden in der axialen Ebene ausgewertet. Der zu analysierende Bereich wurde anhand der Anzahl der verwendeten Schnittbilder von kranial nach kaudal begrenzt. So konnte eine exakte und vergleichbare Selektion des Hirnparenchyms sichergestellt werden. Die Kalotte diente dem Programm in der axialen Ebene als Orientierung um die Fläche innerhalb der Kalotte optimal zu selektieren. In der koronaren und sagittalen Ebene ist eine Begrenzung der Selektion des Gehirns nach kaudal deutlich schwieriger realisierbar.

4.2.9 Einflussfaktoren auf die Auswahl des „ersten“ und „letzten“ Bildes einer Computertomographie-Serie

Für HE-G mit geringer Spannweite wurden vermehrt CT-Bilder verworfen, da diese meist ohne brauchbare Informationen waren und weniger als 200 Pixel enthielten. Nicht optimal gewählte „erste“ und „letzte“ CT-Bilder können sich auf die berechneten Parameter auswirken, da Informationen für die Analyse von F_V und D_f verloren gehen. Die Parameter sollten in den HE-G [2, 27]; [22, 42]; [22, 52]; und [37, 57] HE analysiert werden, da diese eine große Spannweite besitzen und hier jeweils mehr als 99% der vorhandenen CT-Bilder für die Analyse verwendet wurden. Besitzt ein HE-G eine kleine Spannweite (z.B. < 10 HE), dann ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass einige Schnittebenen nicht genügend Pixel zur Analyse aufweisen. Man braucht eine Mindestzahl an Pixeln, um eine Masse-Radius-Analyse zur Bestimmung der fraktalen Dimension numerisch durchführen zu können (Pfeifer et al. 1989, Obert 1993, Obert et al. 2016). Zu große Spannweiten (z.B. > 30 HE) waren in den Probemessungen auch nicht optimal, da mögliche

Unterschiede zwischen den Gruppen in der großen Spannweite maskiert wurden. Eine Spannweite von 15 - 25 HE stellte sich als optimal dar.

4.2.10 Optimaler Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich zur Differenzierung zwischen atrophierten und nicht atrophierten menschlichen Gehirnen

Zwölf verschiedene HE-G wurden untersucht, um einen optimalen Bereich für die Gruppenunterscheidungen zu ermitteln. Die höchste Signifikanz zur Gruppenunterscheidung von allen zwölf HE-G wurde im HE-G [2, 27] HE gefunden ($p = 2,78 \cdot 10^{-44}$). Hier wurde auch die größte Effektstärke mit 0,847 detektiert. Durch die erfolgreiche Optimierung des HE-G kann die fraktale Dimension besser als objektiver Parameter zur Differenzierung zwischen atrophierten bzw. nicht atrophierten Gehirnen eingesetzt werden.

4.2.11 Möglichkeit einer Verlaufskontrolle von Computertomographie-Daten mittels der fraktalen Dimension

Verlaufskontrollen einer Hirnatrophie bei z.B. neurodegenerativen Prozessen wären umsetzbar und ein möglicher Progress könnte mittels D_f belegt werden. Für andere Diagnosen, wie z.B. intrakranielle Blutungen, sind Verlaufskontrollen von großer Relevanz. Atrophie-Analyse könnte modifiziert werden und das Ausmaß einer Hirnblutung messen. Das modifizierte Programm könnte zwei CT-Serien desselben Patienten miteinander vergleichen und eine Aussage zur Progredienz machen. Eine ROI in aktuellen Bildern könnte automatisch mit Bildern der Voruntersuchung desselben Patienten durch ein automatisches Programm verglichen werden (Gillies et al. 2016). Standardisiert berechnete Werte könnten so in der Verlaufskontrolle eingesetzt werden und dem befundenden Arzt als Zweitmeinung dienen. Solche Messgrößen wären objektiv, befunder-unabhängig und könnten in den Klinikalltag integriert werden.

4.2.12 Vorteile der automatischen Auswertung durch ein Computerprogramm

Ein großer Vorteil der softwaregestützten Analyse durch Atrophie-Analyse von digitalen Computertomographiedaten liegt darin, dass der Auswertung ein numerisch klar definierter Algorithmus zu Grunde liegt, welcher auf alle zu analysierenden CT-Bilder identisch angewendet wird. Somit wird eine vergleichbare, streng reproduzierbare und untersucherunabhängige Auswertung sichergestellt. Die Variabilität verschiedener Befunder oder eine Nachuntersuchung durch die selbige Person (Inter- und Intraobserver Variabilität) kann dadurch vermieden werden.

4.2.13 Einordnung der gewonnenen Ergebnisse in den bereits existierenden Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

In dieser Arbeit wurden CT-Daten für die Berechnung von F_V und D_f verwendet. Dabei grenzt D_f diese Arbeit von anderen Arbeiten ab, in denen auch CT-Daten analysiert wurde (Paradowski et al. 2008). Die fraktale Analyse wurde auch in anderen Studien durchgeführt, jedoch für weniger HE-G (Yukimasa 2009, Vinotha 2014). Diverse bereits existierende Studien verwendeten MRT-Daten als Grundlage für die Analyse mittels Computerprogramme (Atkins et al. 2001, Ha et al. 2005, Khan et al. 2010, Prados et al. 2015). Nun sollen eigene Resultate mit bereits existierenden Ergebnissen verglichen werden.

In der Arbeit von Wu et al. konnte bereits gezeigt werden, dass sich die Gehirne von Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie mittels fraktaler Dimension aus MRT-Daten unterscheiden lassen (Wu et al. 2009). Die Patienten mit Hirnatrophie wiesen signifikant niedrigere Werte der fraktalen Dimension auf, dabei wurde der größte morphologische Unterschied durch die zelluläre Degeneration der weißen Hirnsubstanz verursacht (Wu et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass im HE-G [47, 67] HE die Patienten mit Hirnatrophie auch signifikant niedrigere Werte der fraktalen Dimension besitzen. Es liegt jedoch am ausgewählten HE-G und der damit verbundenen Segmentation, ob Patienten mit Hirnatrophie einen signifikant niedrigeren bzw. höheren Wert für D_f aufweisen. Im HE-G [2, 27] HE haben die Patienten mit Hirnatrophie signifikant größere Werte der fraktalen Dimension als die Patienten ohne Hirnatrophie (Tabelle 5). Demnach

kann D_f basierend auf MRT- und CT-Daten genutzt werden, um Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie mittels der fraktalen Dimension zu differenzieren.

In dieser Arbeit wurde D_f mittels der Masse-Radius-Methode berechnet. Eine andere Studie misst die fraktale Dimension der weißen Hirnsubstanz mittels der Box-Zähl-Methode (Luduan et al. 2006). Dabei zeigten junge Patienten signifikant größere Werte der fraktalen Dimension anhand der Analyse der weißen Hirnsubstanz (Luduan et al. 2006). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass im HE-G [2, 27] HE die Patienten ohne Hirnatrophie einen Anstieg der fraktalen Dimension aufweisen (Abbildung 16). Junge Patienten haben im Vergleich zu älteren Patienten niedrigere D_f -Werte. Im HE-G [2, 27] HE sind niedrigere Werte für junge Patienten plausibel, da in diesem HE-G vorwiegend die Liquorräume segmentiert wurden. Alte Patienten haben höhere D_f -Werte und damit komplexere Liquorräume. Folglich sind unterschiedliche Werte der fraktalen Dimension zwischen jungen und alten Patienten sowohl mit der Masse-Radius-Methode, als auch mit der Box-Zähl-Methode nachweisbar.

In einer anderen Studie wurden T1-gewichtete MRT-Daten von Kindern mittels parametrischer Analysetechnik auf Asymmetrien untersucht (Blanton et al. 2001). Dabei wurde ein altersbezogener Anstieg der kortikalen Komplexität im rechten bzw. linken Frontallappen kaudal gefunden und ein signifikantes Wachstum der Länge des linken frontalen Sulcus kaudal mit dem Alter nachgewiesen (Blanton et al. 2001). In der vorgelegten Arbeit wurde hauptsächlich das Großhirn selektiert und analysiert. Eine Analyse bestimmter Regionen des Gehirns wäre mit einer modifizierten Selektion/ROI umsetzbar und von Interesse, denn auch lokale Regionen des Gehirns können sich signifikant unterscheiden (King et al. 2009). In der Arbeit von Paradowski, Kwasnicka und Tabakov wurde untersucht, wie CT-Bilder von Patienten nach einer Hirnatrophie analysiert werden könnten (Paradowski et al. 2008). Dabei wurden flüssige Areale und feste Bestandteile innerhalb der Kalotte selektiert und ausgewertet (Paradowski et al. 2008). In der hier vorgelegten Arbeit wurden insgesamt zwölf unterschiedliche HE-G ausgewertet. So konnte experimentell ein optimaler HE-G zur Differenzierung der beiden Gruppen gefunden werden. In einer weiteren Arbeit wurde die fraktale Dimension des Gehirngewebes als Marker für den Fortschritt einer MS untersucht (Atkins et al. 2001). Elf MRT-Serien wurden im Krankheits-Verlauf für jeden Patienten ausgewertet (Atkins et al. 2001). Die fraktale Dimension der Liquorflüssigkeit stieg mit zunehmender Krankheitsdauer an (Atkins et al. 2001). Ein ähnlicher Effekt zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit. Mit

zunehmendem Alter und damit verbundenen größeren Liquorräumen steigt D_f im HE-G [2, 27] HE an (Abbildung 16). Dies spricht für eine zunehmende Komplexität der segmentierten Liquorräume mit dem Alter. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Volumenzunahme des Ventrikelsystems bei Frauen, stratifiziert nach Dekaden, im Alter größer ist (153,7% vs. 134,9%) (Guhl et al. 2016). In der hier vorliegenden Studie wurde D_f von Frauen und Männern nicht miteinander verglichen. Die Arbeit von Liu et al. zeigte keine signifikanten Unterschiede in der fraktalen Dimension des menschlichen Gehirns zwischen Frauen und Männern (Liu et al. 2003).

4.3 Ausblick

Das Programm Atrophie-Analyse soll als Teil einer komplexen Analyse-Software für CT-Datensätze verwendet werden, welche eine Zweitmeinung für den Radiologen erstellt, wie es bereits bei der automatischen Auswertung von z.B. Elektrokardiogrammen (EKG) realisiert wird. Programme, welche analog zu Atrophie-Analyse funktionieren, könnten neben der Hirnatrophie CT-Datensätze auf weitere Pathologien prüfen (Blutung, Ischämie, raumfordernder Prozess, Fraktur der Kalotte, Mittellinienverlagerung und Parenchymdefekte). Insbesondere Tumoren sollen mithilfe der fraktalen Dimension detektiert und diagnostiziert werden (Khan et al. 2009). Über die Eigenschaft der Symmetrie könnten Aussagen über mögliche Pathologien getroffen werden, da das Vorkommen von exakt symmetrischen Pathologien unwahrscheinlich ist (Jayasuriya et al. 2013). Die fraktale Dimension kann auch als ein Marker für psychiatrische Erkrankungen, wie Schizophrenie und bipolare Störung, berücksichtigt werden (Squarcina et al. 2015). Der hier ermittelte Parameter D_f kann, nach korrekter Segmentierung und Analyse des Gehirns, Hinweise auf eine eventuell vorliegende Hirnatrophie liefern. Altersspezifische D_f -Werte würden eine besser reproduzierbare Quantifizierung der Hirnatrophie ermöglichen. In weiteren Arbeiten könnte untersucht werden, ob D_f bei Patienten mit Demenz ein Marker darstellt, um die Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Dies wäre in unserer immer älter werdenden Gesellschaft, in der die Wahrscheinlichkeit an Demenz zu erkranken mit dem Alter deutlich steigt, von großer Bedeutung. Solch ein Zusammenhang konnte in der Vergangenheit noch nicht nachgewiesen werden (Yukimasa 2009). Ein Zusammenhang zwischen einer Reduktion der weißen Hirnsubstanz, Bluthochdruck und Demenz ist belegt worden (Valentine et al. 1980).

In der Google-Netzwerk-Intelligenz-Studie wurden intelligente Netzwerke geschaffen, welche in nächster Zeit immer mehr unser Leben beeinflussen werden (Le et al. 2012). Eine automatische Auswertung von CT-Datensätzen mit solchen Netzwerken wird in Zukunft voraussichtlich verfügbar sein. In den letzten zehn Jahren ist die medizinische Bildanalyse mit automatischen Anwendungen exponentiell gewachsen (Gillies et al. 2016). Die Analyse großer Mengen an Daten (radiologische Daten, Patientendaten, Datenbanken und Biomarkern) soll in Zukunft in seiner Gesamtheit zur Entscheidungsunterstützung beitragen und somit die Prognose der Patienten verbessern und das therapeutische Ansprechen vorhersagen (Kumar et al. 2012, Parmar et al. 2015, Gillies et al. 2016). Dieser Sachverhalt wird durch den Begriff Radiomics repräsentiert und soll in Zukunft die diagnostische Genauigkeit verbessern (Gillies et al. 2016).

Die fraktale Dimension dient nicht zur vollkommenen Beschreibung von Formen, daher müssen weitere Parameter in ein multifaktorielles System hinzugefügt werden (Cross 1997). Demzufolge ist die fraktale Dimension einer von vielen Messwerten, die in ihrer Gesamtheit eine automatische Analyse der Hirnatrophie und anderer Pathologien ermöglichen können. In Zukunft sollte ein Spektrum aus automatisch ermittelten Kenngrößen eine akkurate Diagnose ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Gegenwärtig gibt es keine exakte und reproduzierbare Methode zur Quantifizierung der Hirnatrophie und der kompensatorischen Erweiterung der Liquorräume, deshalb sollen objektiv eruierte Parameter die subjektive Beurteilung des Radiologen ergänzen und zur Diagnosestellung der Hirnatrophie beitragen. Eine effiziente und standardisierte Auswertung der akquirierten Daten im zukünftigen Klinikalltag durch klar definierte Algorithmen einer automatisierten Software ist bei der steigenden Anzahl von Untersuchungen erforderlich. In der vorliegenden Arbeit wurden Daten der kranialen Computertomographie (CCT) von Patienten mit und ohne Hirnatrophie mittels des eigens erstellten Programms Atrophie-Analyse anhand der Parameter Flächenverhältnis (F_V) und fraktale Dimension (D_f) verglichen. Die Befunde der CCT in Kombination mit dem Evans- und Cella-Media-Index diente zur korrekten Einordnung der Patienten in die jeweilige Gruppe. Die Entwicklung von Atrophie-Analyse stand im Mittelpunkt dieser Arbeit. Eine Voranalyse der CCT ergab, dass im Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich (HE-G) [-3, 67] HE alle potentiell erfassbaren Bildpunkte innerhalb der Kalotte lagen. Die CT-Daten wurden letztendlich in zwölf HE-G ausgewertet: [-3, 67]; [-3, 17]; [2, 17]; [2, 27]; [12, 27]; [14, 22]; [17, 32]; [17, 37]; [22, 42]; [22, 52]; [37, 57] und [47, 67] HE. Atrophie-Analyse führte die Selektion, die Segmentierung für den ausgewählten HE-G und die Berechnung der Parameter automatisch für 65 atrophierte und 88 nicht atrophierte Gehirne durch. Die statistische Auswertung von F_V und D_f zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Hirnatrophie in zehn der zwölf unterschiedlichen HE-G. Lediglich in den HE-G [22, 42] und [-3, 67] HE war der Unterschied beider Gruppen nicht signifikant. Die höchste Signifikanz zur Gruppenunterscheidung ($p \ll 0,05$) und die größte Effektstärke (0,847) wurde für D_f im HE-G [2, 27] HE gefunden, folglich ist dies der optimale Bereich für die Gruppenunterscheidung (siehe Tabelle 6). Patienten ohne Hirnatrophie zeigen mit steigendem Alter eine Zunahme von D_f im HE-G [2, 27] HE, was auf die progrediente Komplexität der Liquorräume im Laufe des Lebens zurück zu führen ist. Altersspezifische D_f -Wert könnten eine besser reproduzierbare Quantifizierung der Hirnatrophie ermöglichen. Durch die von Atrophie-Analyse automatisch ermittelten Parameter konnte der visuelle Unterschied der CCT beider Gruppen objektiviert und ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Eine automatisierte digitale Bildverarbeitung ermöglicht in Zukunft eine deutliche Zeitersparnis, stets reproduzierbare/ exakte Ergebnisse und eine objektive Befundung.

6 Summary

There is currently no exact and reproducible method for quantifying brain atrophy and compensatory dilation of the cerebrospinal fluid space, therefore objectively evaluated parameters should complement the subjective evaluation of the radiologist and make a contribution to the diagnosis of cerebral atrophy. With the increasing number of examinations, an efficient and standardized analysis of the acquired data by clearly defined algorithms of an automated software is necessary in the future clinical routine. In this clinical trial, CCT of patients with and without cerebral atrophy were compared with the especially developed software “Atrophy-Analysis” using the parameters area ratio (F_v) and fractal dimension (D_f). The reports of the CCT in combination with the Evans- and Cella-Media-Index served the correct classification of the patients into the corresponding group. The development of atrophy analysis software program was in the focus of this clinical trial. A pre-analysis of the CCT showed that all potentially detectable pixels in the calotte were within the Hounsfield unit gray scale (HU-G) [3, 67] HE. The CT data was ultimately analyzed in twelve HU-G: [-3, 67]; [3, 17]; [2, 17]; [2, 27]; [12, 27]; [14, 22]; [17, 32]; [17, 37]; [22, 42]; [22, 52]; [37, 57] and [47, 67] HU. “Atrophy-Analysis” automatically executed the selection, the segmentation for the chosen HU-G and calculation of the parameters for 65 atrophied and 88 non-atrophied brains. The statistical evaluation of F_v and D_f demonstrated a significant difference between patients with and without cerebral atrophy in ten of the twelve different HU-G. Only in the HU-G [22, 42] and [3, 67] HU was the difference between the two groups insignificant. The highest significance for group discrimination ($p \ll 0.05$) and the largest effect size (0.848) for D_f was found in the HU-G [2.27] HU (chart 6). Therefore, this is the optimal range for group discrimination. Patients without cerebral atrophy show a growth of D_f in the HU-G with increasing age [2, 27] HU, which can be attributed to the progressive complexity of the cerebrospinal fluid space with gain of life. Age-specific D_f values could facilitate a more reproducible quantification of brain atrophy. The parameters, which were automatically determined by “Atrophy-Analysis”, allowed the visual difference of the CCTs of both groups to be objectified and detected a significant difference. Automated digital image processing will enable significant time savings in the future, consistently reproducible/accurate results, and objective reports.

7 Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
CCT	Kraniale Computertomographie
CMI	Cella-media-Index
CT	Computertomographie
d	Cohen's d
D_f	fraktale Dimension
EI	Evans-Index
EKG	Elektrokardiogramm
F_g	Durchschnittliche Gesamtfläche der Hirnschnittbilder im HE-G [-3, 67] HE
F_s	Durchschnittliche selektierte Fläche der Hirnschnittbilder im HE-G
F_v	Flächenverhältnis
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HE-G	Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich
HE	Hounsfield-Einheit
HU	Hounsfield unit
IQ	Intelligenzquotient
KM	Kontrastmittel
m	Masse
M	Mittelwert
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
r	Effektstärke
R	Radius
ROI	Region of Interest
Sig.	Signifikanz
s	Standardabweichung
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
UKJ	Universitätsklinikum Jena

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Exemplarische CT-Schnittbilder eines Gehirns mit (A) und ohne (B) Hirnatrophie	3
Abbildung 2: Beispiel für die Selbstähnlichkeit einer Struktur - die geometrische Struktur des Ausgangszustands bleibt nach zwei Vergrößerungen (jeweils schwarz umrandet) erhalten.....	5
Abbildung 3: Entstehung des Sierpinski-Teppichs aus einem Quadrat durch eine einfache geometrische Konstruktionsanweisung – Nach unendlich vielen Iterationen erhält man ein Fraktal mit der Dimension von ca. 1,8928... ..	6
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Schrittfolge innerhalb der Masse-Radius-Methode; beispielhafte Darstellung der Berechnung der fraktalen Dimension aus mehreren Startpunkten; die einzelnen Pixel innerhalb der fraktalen Strukturen sind in der schematischen Darstellung nicht im Einzelnen erkennbar.....	7
Abbildung 5: Doppelt-logarithmische Darstellung der beispielhaften Ergebnisse der Masse-Radius-Methode: A: ein Startpunkt; B: multiple Startpunkte	8
Abbildung 6: Exemplarisches CT-Bild zur Berechnung des Evans-Index (EI= 0,31)	9
Abbildung 7: Exemplarisches CT-Bild zur Berechnung des Cella-media-Index (CMI= 3,5).....	9
Abbildung 8: Geschlechterverteilung innerhalb der Patientengruppen: mit Hirnatrophie (A); ohne Hirnatrophie (B).....	12
Abbildung 9: Altersverteilung innerhalb der Patientengruppen: mit Hirnatrophie (orange); ohne Hirnatrophie (blau)	13
Abbildung 10: Arbeitsweise des Programms Atrophie-Analyse in einzelnen Schritten; Erläuterung der Fußnoten 1-6 im Folgetext	16
Abbildung 11: Beispiel für die automatische Selektion der ROI anhand eines axialen Schnittbildes; beige Linien markieren die Maxima der Kurven innerhalb der beiden Histogramme B und C; CT-Bild eines Patienten vor der Segmentierung durch Atrophie-Analyse (A), Histogramm für alle y-HE-Werte entlang der x-Achse (B), Histogramm für alle x-HE-Werte entlang der y-Achse (C)	17

Abbildung 12: Schematische Darstellung einer CT-Schicht nach automatischer Ermittlung des Zentrums, welches der ROI (beiger Bereich) als Ursprung dient (A); Visuelle Darstellung des selektierten Gehirns nach dem Wachstum der ROI und dem morphologischen Schließen mit Selektion aller potentiellen Pixel innerhalb der Kalotte im Bereich -3 bis 67 HE (B); Visuelle Darstellung des segmentierten Gehirns für den HE-G [2, 27] HE (C).....18

Abbildung 13: Mittelwerte von F_V mit der dazugehörigen Standardabweichung für Patienten mit (a/ orange) bzw. ohne (n/ blau) Hirnatrophie in den HE-G [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE.....27

Abbildung 14: Mittelwerte von D_f mit der dazugehörigen Standardabweichung für Patienten mit (a/ orange) bzw. ohne (n/ blau) Hirnatrophie in den HE-G [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE.....28

Abbildung 15: Altersverteilung der selektierten Fläche (F_s) im HE-G [2, 27] HE aufgetragen zum Alter der Patienten mit (orange) und ohne (blau) Hirnatrophie mit der Anzahl der Patienten (x) in der jeweiligen Altersgruppe30

Abbildung 16: Altersverteilung der fraktalen Dimension (D_f) im HE-G [2, 27] HE aufgetragen zum Alter für Patienten mit (orange) und ohne (blau) Hirnatrophie mit der Anzahl der Patienten (x) in der jeweiligen Altersgruppe30

Abbildung 17: Prozentualer Anteil der verwendeten CT-Bilder für den jeweiligen Hounsfield-Einheits-Grauwertbereich (HE-G)31

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der drei genutzten CT-Geräte	14
Tabelle 2: Formelzeichen der Messgrößen mit der dazugehörigen Erläuterung	19
Tabelle 3: Visuelle Ergebnisse der segmentierten CT-Schichten der zwölf HE-G für jeweils einen exemplarischen Patienten mit bzw. ohne Hirnatrophie sowie die dazu gehörigen Werte für F_V und D_f	22
Tabelle 4: Ergebnisse von Atrophie-Analyse für F_V und D_f der Patienten mit (a) bzw. ohne (n) Hirnatrophie in den HE-G [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE	25
Tabelle 5: Ergebnisse der statistischen Tests für F_V und D_f in den HE-G [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE.....	26
Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Hounsfield-Einheits-Grauwertbereiche [2, 27]; [22, 42]; [22, 52] und [47, 67] HE mit Segmentationsbeispielen und Statistikresultaten	29

10 Literaturverzeichnis

- Abu Eid, R, und G Landini. „Quantification of the Global and Local Complexity of the Epithelial-Connective Tissue Interface of Normal, Dysplastic, and Neoplastic Oral Mucosae Using Digital Imaging.“ *Pathol Res Pract.*; 199(7):475-82, 2003.
- Atkins, M S, J Orchard, und M K Tory. „Evaluation of brain atrophy measures in MRI.“ *Proceedings of the 32rd Annual EMBS International Conference, October 25-28, Istanbul, Turkey, 2001.*
- Auer, B R, und H Rottmann. *Statistik und Ökonometrie für Wirtschaftswissenschaftler: Eine anwendungsorientierte Einführung.* Wiesbaden: Gabler Verlag, 2010.
- Aumüller, G, et al. *Duale Reihe Anatomie.* Georg Thieme Verlag, 2006.
- Barnsley, M F. *Fraktale - Theorie und Praxis der Deterministischen Geometrie.* Berlin: Spektrum Akademischer Verlag, 1995.
- Beichelt, F, und D Montgomery. *Teubner-Taschenbuch der Stochastik: Wahrscheinlichkeitstheorie, Stochastische Prozesse, Mathematische Statistik.* Wiesbaden: Teubner Verlag, 2003.
- Bommas-Ebert, U, P Teubner, und R Voß. *Anatomie und Embryologie.* Georg Thieme Verlag, 2005.
- Bortz, J. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Auflage.* Berlin: Springer, 2010.
- Brickmann, A M, et al. „Measuring Cerebral Atrophy and White Matter Hyperintensity Burden to Predict the Rate of Cognitive Decline in Alzheimer Disease.“ *Arch Neurol*; 65(9): 1202–1208, 2008.
- Caligiuri, P, ML Giger, und M Favus. *Multifractal radiographic analysis of osteoporosis.* Chicago, Illinois: Kurt Rossmann Laboratories for Radiologic Image Research, 1994.
- Campbell, A M, M Evans, J L Thomson, und M J Williams. „Cerebral atrophy in young cannabis smokers.“ *Lancet*; 4;2(7736):1219-24, 1971.
- Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavior sciences.* New York: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- Cross, S S. *Fractals in pathology.* Sheffield, U.K.: Department of Pathology, University of Sheffield Medical School, 1997.
- Ellis, P D. *The Essential Guide to Effect Sizes.* Hong Kong: Cambridge Univerity Press, 2010.

- Falconer, K J. Fraktale Geometrie - Mathematische Grundlagen und Anwendungen. Bristol: Spektrum Akademischer Verlag, 1993.
- Fein, G, V A Cardenas, H Goldmann, M Tolou-Shams, D J Mexerhoff, und V Di Sclafani. „Cortical gray matter loss in treatment-naive alcohol dependent individuals. Alcoholism: Clinical and Experimental Research.“ *Alcohol Clin Exp Res*; 26(4): 558–564, 2002.
- Fernau, H. Iterierte Funktionen, Sprachen und Fraktale. Universität Karlsruhe: BI Wissenschaftsverlag, 1994.
- Field, A. Discovering statistic using IBM SPSS statistics. London: SAGE Publications Ltd, 2013.
- Filbey, F, et al. „Long-term effects of marijuana use on the brain.“ Dallas: PNAS November; 111 (47) 16913-16918, 2014.
- Fobbe et al. ALLEX, Alles fürs Examen, Das Kompendium für die 2. ÄP. Bd. C. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2012.
- Gillies, R, P E Kinahan, und H Hricak. „Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data.“ *Radiology*; Volume 278: Number 2, 2016.
- Girouard, H. Hypertension and the Brain as an End-Organ Target. Montreal: Springer AG, 2016.
- Guhl, S, E Rathmann, B Schwarze, K Wittfeldt, D Martin, und S Langner. „Das „altersentsprechende“ Ventrikelsystem – Normwerte in einer populationsbasierten MRT-Studie.“ *RöFo*; DOI: 10.1055/s-0036-1581737, Greifswald, Deutschland, 2016.
- Ha, T, et al. „Fractal dimension of cerebral cortical surface in schizophrenia and obsessive–compulsive disorder.“ *Neurosci Lett*; 12-19;384(1-2):172-6, 2005.
- Haas, Ulrich. Physik für Pharmazeuten, Mediziner und Studierende mit Physik als Nebenfach. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2011.
- Hirota, T, et al. „Fractal Analysis of Cerebral Sulci Using CT Scan Images of the Alzheimer Type Patients; correlation with the severity.“ *Clinical Psychiatry*; volume 40, issue 9, page 959-963, 1998.
- Ito, M, J Hatazawa, H Yamaura, und T Matsuzawa. „Age-related brain atrophy and mental deterioration-a study with computed tomography.“ *Br J Radiol.*; 54(641):384-90, 1981.

- Jauhari, R K, P Munshi, und K K Pandey. „Fractal analysis of norma CT brain images.“ World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering; pp 1546-1550, 2006.
- Jayasuriya, S A, A W Liew, und N F Law. „Brain Symmetry Plane Detection based on Fractal.“ *Comput Med Imaging Graph*; 37(7-8):568-80, 2013.
- Junghanns, K, J Backhaus, C Veltrup, J Dadeförde, H Brückmann, und T Wetterling. „Mildly disturbed hepatic and pancreatic function during early abstention from alcohol is associated with brain atrophy and with disturbed psychometric performance.“ *Alcohol Alcohol*; 39(2):113-8, 2004.
- Kauffmann, G.W., E. Moser, und R. Sauer. *Radiologie*. Erlangen, Freiburg, Heidelberg: Urban & Fischer Verlag (Imprint der Elsevier GmbH), 2006.
- Khan, G, N Khan, und A Aziz. „Detection of cerebral atrophy in type-II diabetes mellitus by magnetic resonance imaging of brain.“ *J Ayub Med Coll Abbottabad*; 22(2):67-70, 2010.
- Khan, M, J Zheng, M A Islam, und R J Ogg. „Fractal-based brain tumor detection in multimodal MRI.“ *Applied Mathematics and Computation*; volume 207, issue 1, pages 23-41, 2009.
- King, R D, et al. „Characterization of Atrophic Changes in the Cerebral Cortex Using Fractal Dimensional Analysis.“ *Brain Imaging Behav*; 3(2): 154–166, 2009.
- Krauss, J K, und W Paulus. „Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Normaldruckhydrozephalus.“ Hannover, Göttingen, 2017.
- Kumar, V, et al. „Radiomics: the process and the challenges.“ *Magn Reson Imaging*; 30(9):1234-48, 2012.
- Le, Q V, et al. „Building High-level Features Using Large Scale Unsupervised Learning.“ *ICML'12 Proceedings of the 29th International Conference on International Conference on Machine Learning*, 2012.
- Liu, J Z, L D Zhang, und G H Yue. „Fractal Dimension in Human Cerebellum Measured by Magnetic Resonance Imaging.“ *Biophys J.*; 85(6): 4041–4046, 2003.
- Losa, G A. „On the Fractal Design in Human Brain and Nervous Tissue.“ *Applied Mathematics*; 5, 1725-1732, 2014.
- Losa, G A, und T F Nonnenmacher. „Self-similarity and fractal irregularity in pathologic tissues.“ *Mod Pathol.*; 9(3):174-82, 1996.

- Luduan, Z, Z L Jing, D David, S Vinod, und H Y Guang. „A three-dimensional fractal analysis method for quantifying white matter structure in human brain.“ *J Neurosci Methods*; 150(2):242-53, 2006.
- Lüllmann-Rauch, Renate. *Taschenlehrbuch Histologie*. Kiel: Georg Thieme Verlag KG, 2009.
- Mackin, D, et al. „Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features.“ *Invest Radiol.*; 50(11):757-65, 2015.
- Madan, C R, und E A Kensinger. „Cortical complexity as a measure of age-related brain atrophy.“ *NeuroImage*; 134, 617–629, 2016.
- Magnotta, V A, et al. „Quantitative In Vivo Measurement of Gyrfication in the Humen: Changes Associated with Aging.“ *Cereb Cortex*; 9(2):151-60, 1999.
- Mandelbrot, B B. *The fractal geometry of nature*. New York: W. H. Fremann and company, 1982.
- Mandelbrot, B B, und M Frame. *Fractals*. Yale: Encyclopedia of Physical Science and Technology, Academic Press, 2002.
- McGrath, R E, und G J Meyer. „When Effect Sizes Disagree: The Case of r and d.“ *Psychological Methods*; volume 11, no. 4, 386–401, 2006.
- McKinnon, R D, C Smith, und T Behar. „Distinct effects of bFGF and PDGF on oligodendrocyte progenitor cells.“ *Glia*; 7(3):245-54, 1993.
- Mihail, J D, M Obert, J N Bruhn, S J Taylor. „Fractal Geometry of Diffuse Mycelia and Rhizomorphs of Armillaria Species“ *Mycol. Research*, 99: 81-88, 1995.
- Mihail, J D, M Obert, S J Taylor, J N Bruhn. „The Fractal Dimension of Young Colonies of Macrophomina Phaseolina Produced from Microsclerotia“ *Mycologia*, 86: 350-356, 1994.
- Miller, D H, F Barkhof, J A Frank, G J Parker, und A J Thompson. „Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance.“ *Brain*; 125(Pt 8):1676-95, 2002.
- Milner, R. *The Encyclopedia of Evolution: Humanity's Search For Its Origins*. New York: Owllet, 1993.
- Mödder, U. *Referenz-Reihe Radiologie Neuroradiologie*. Düsseldorf: Georg Thieme Verlag, 2001.
- Murphy, D G, et al. „Volumetric magnetic resonance imaging in men with dementia of the Alzheimer type: correlations with disease severity.“ *Biol Psychiatry*; 34(9):612-21, 1993.

- Nanova, M, und R Novotny. Physikalisches Praktikum für Mediziner Zahnmediziner. Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen, 2010.
- Neale, E A, L M Bowers, und T G Jr. Smith. „Early dendrite development in spinal cord cell cultures: a quantitative study.“ J Neurosci Res.; 34(1):54-66, 1993.
- Neha, U, K Shubhangi, D Alka, M R Kumar, und M Rohit. „Study Of Morphometrical Differences Between Normal Mucosa, Dysplasia , Squamous Cell Carcinoma & Pseudoepitheliomatous Hyperplasia Of The Oral Mucosa.“ Journal of Pharmacy and Biological Sciences; volume 5, issue 4, page 66-70, 2013.
- Obert, M. „Microbial Growth Patterns: Fractal and Kinetic Characteristics of Patterns Generated by a Computer Model to Simulate Fungal Growth.“ Fractals; 3: 354-374, 1993.
- Obert, M, A E Grams, M Seyfried, F Schumacher, Marcel A Verhoff, und E R Gizewski. „Charakterisierung von geschlechtsspezifischen Strukturunterschieden in der menschlichen Kalotte zur Altersschätzung mit hochauflösendem Flat-Panel CT und fraktaler Geometrie.“ Gießen: RöFo; DOI: 10.1055/s-0032-1311163, 2012.
- Obert, M, et al. „Detailed investigation of volumetric analysis, densitometry, and fractal geometry based concepts in computer aided medical diagnoses.“ Bde. Volume 2(2): 1-8; Fractal Geometry and Nonlinear Analysis in Medicine and Biology; DOI: 10.15761/FGNAMB.1000133, 2016.
- Obert, M, K Franzki, H Schröer, und G A Krombach. „Semiautomatische Software ermöglicht Unterscheidung zwischen Gesunden und Patienten mit fibrotisiertem Lungengewebe anhand der fraktalen Dimension.“ Bde. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der R. RöFo; DOI: 10.1055/s-0035-1550863, 2015.
- Obert, M, M Seyfried, F Schumacher, G A Krombach, und M A Verhoff. „Aging adult skull vaults by applying the concept of fractal geometry to high-resolution computed tomography images.“ Bd. Forensic Science International. Forensic Sci Int.; 242:24-31, 2014.
- Obert, M, M Tiefenbach, G Martels, B Ahlemeyer, G A Krombach, und M Kampschulte. „A Numerical Method to Differentiate Between “Pure” and “Impure” Fractals.“. Banach Center Publications; 109, 143-153 , 2016.
- Obert, M, P Brust, H Linemann, R Bergmann, F Jestczemski, und B Johannsen. „Investigation of the Distribution of a Radiotracer in a Human Brain - A Multifractal Analysis of a Positron Emission Tomography Image.“ Bd. Journal of Nuclear Medicine. Journal of Nuclear Medicine, 34: 138A, 1995.

- Obert, M, M Kampschulte, R Limburg, S Barańczuk, G A Krombach: Quantitative computed tomography applied to interstitial lung diseases, *European Journal of Radiology*, 100: 99–107, 2018.
- Obert, M, P Pfeifer, M Sernetz. „Microbial Growth Patterns Described by Fractal Geometry.“ *Bd. Journal of Bacteriology*; 172(3):1180-5, 1990.
- Obert, M, S Hagner, G A Krombach, S Inan, und H Renz. „Fractal geometry enables classification of different lung morphologies in a model of experimental asthma.“ *Bd. Fractals*; volume 23, no. 3, 2015.
- Obert, M. „Numerical Estimates of the Fractal Dimension D and the Lacunarity L by the Mass Radius Relation.“ *Bd. Fractals. Fractals*; 3: 711-721, 1993.
- Paradowski, M, H Kwasnicka, M Tabakov, J Filarski, und M Sasiadek. „On Automation of Brain CT Image Analysis.“ *International Multiconference on Computer Science and Information Technology*, 2008.
- Parmar, C, P Grossmann, P Lambin, und H J Aerts. „Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers.“ *Sci Rep.*; 5:13087, 2015.
- Peitgen, Heinz-Otto, Dietmar Saupe, Benoit. B. Mandelbort, Michael F. Barnsley, Richard F. Voss, und Robert L. Devaney. *The Science of Fractal Images*. Bremen: Springer, 1988.
- Peitgen, HO, H Jürgens, und D Saupe. *Chaos and Fractals - New Frontiers of Science*. Bremen und Konstanz: Springer, 2004.
- Pfeifer, P, und M Obert. „Basic Concepts and Terminology.“ *The Fractal Approach to Heterogeneous Chemistry: Surfaces, Colloids, Polymers*; 11-43, 1989.
- Prados, F, et al. „Measuring brain atrophy with a generalized formulation of the boundary shift integral.“ *Neurobiol Aging*; 36 Suppl 1, 81-90, 2015.
- Reichenbach, A, A Siegel, und D Senitz. „A comparative fractal analysis of various mammalian astroglial cell types.“ *Neuroimage*; 1(1):69-77, 1992.
- Reiter, R. *Die Ästhetik der Fraktale - Mathematik und Kunst des Unendlichen*. 2006.
- Ron, M A, W Acker, G K Shaw, und W A Lishman. „Computerized tomography of the brain in chronic alcoholism: a survey and follow-up study.“ *Brain*; Volume 105, Issue 3, Pages 497–514, 1982.
- Rothgangel, Simone. *Kurzlehrbuch Medizinische Psychologie und Soziologie*. Würzburg: Georg Thieme Verlag, 2010.
- Sachs, Lothar. *Angewandte Statistik*. Bd. 7. Auflage. Springer, 1991.

- Schünke, M, E Schulte, und U Schumacher. PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie; Kopf, Hals und Neuroanatomie; 2. Auflage. Kiel, Mainz, Hamburg, München und Berlin: Georg Thieme Verlag, 2009.
- Schuster, C, und J Bortz. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
- Sernetz, G, B Gelleri, und F Hofman. „The organism as a bioreactor: interpretation of the reduction law of metabolism in terms of heterogeneous catalysis and fractal structures.“ *Journal of Theoretical Biology*; Volume 117, Issue 2, Pages 209-230, 1985.
- Sernetz, M. Die fraktale Geometrie des Lebendigen. *Spektrum der Wissenschaft* 7, Seite 72: Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft GmbH, 2000.
- Sernetz, M. Fraktale biologische Strukturen: Chaos und Ordnung im Organismus. Gießen: Berichte der Justus Liebig–Gesellschaft zu Gießen e.V., Band 5, 2001.
- Sernetz, M, M Justen, und F Jestczemski. „Dispersive fractal characterization of kidney arteries by three-dimensional mass-radius-analysis.“ *Fractals*, Vol.3, No. 4, 1995.
- Seyfried, M V. Charakterisierung von geschlechtsspezifischen Strukturunterschieden in der menschlichen Kalotte zur Altersschätzung mit hochauflösenden Volumen Computer Tomographie Bildern und fraktaler Geometrie. Gießen: Inauguraldisertation, 2015.
- Shafiq ul Hassan, M, et al. „SU-F-R-30: Interscanner Variability of Radiomics Features in Computed Tomography (CT) Using a Standard ACR Phantom.“ *Invest Radiol.*; 50(11):757-65, 2016.
- Shibamoto, Y, et al. „Incidence of brain atrophy and decline in mini-mental state examination score after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases: a prospective study.“ *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 72(4):1168-73, 2008.
- Smith, T G Jr., K Brauer, und A Reichenbach. „Quantitative phylogenetic constancy of cerebellar Purkinje cell morphological complexity.“ *J Comp Neurol.*; 331(3):402-6, 1993.
- Spann, W., und H.O. Dustmann. Das menschliche Hirngewicht und seine Abhängigkeit von Lebensalter, Körperlänge, Todesursache und Beruf. München, 1956.
- SPSS, „SPSS Version 22 IBM Programmhilfe“ 2013.
- Squarcina, L, A De Luca, M Bellani, P Brambilla, F E Turkheimer, und A Bertoldo. „Fractal analysis of MRI data for the characterization of patients with schizophrenia and bipolar disorder.“ *Phys Med Biol.*; 60(4):1697-716, 2015.

- Stoyan, D, und H Stoyan. Fraktale Formen Punktfelder- Methoden der Geometrie-Statistik. Freiberg: Akademie Verlag, 1992.
- Timischl, W. Angewandte Statistik. Wien: Springer-Verlag Wien, 2013.
- Valentine, A R, I F Moseley, und B E Kendall. „White matter abnormality in cerebral atrophy: clinicoradiological correlations.“ J Neurol Neurosurg Psychiatry; 43(2):139-42, 1980.
- Vinotha, K. „Brain Tumor Detection and Classification Using Histogram Equalization And Fuzzy Support Vector Machine Approach.“ International Journal Of Engineering And Computer Science; Volume 3, Issue 5, Page 5823-5827, 2014.
- Walker, A, und P Shipman. Pat. The Wisdom of the Bones. New York: Vintage, 1996.
- Weiß, C. Basiswissen Medizinische Statistik. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008.
- Weiß, C, und P Bucszy. Basiswissen Medizinische Statistik. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2013.
- Wu, YT, KK Shyu, CW Jao, BW Soong, HM Wu, und PS Wang. „Fractal dimension analysis for quantifying cerebellar morphological change of multiple system atrophy of the cerebellar type (MSA-C).“ Neuroimage; 49(1):539-51, 2009.
- Yukimasa, T. „Fractal Analysis of Brain CT Image in Senile Dementia of Alzheimer Type.“ Biomedical Soft Computing and Human Sciences; Volume 16, No. 1, PP 81-86, 2009.
- Zeneroli, ML, et al. „Prevalence of brain atrophy in liver cirrhosis patients with chronic persistent encephalopathy. Evaluation by computed tomography.“ J Hepatol.; 4(3):283-92, 1987.
- Zhao, G, et al. „Fractal Dimension Analysis of Subcortical Gray Matter Structures in Schizophrenia.“ PLoS One; 13;11(5):e0155415, 2016.

11 Publikationsverzeichnis

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, Köln (2015), Poster:
Hounsfield Einheit Schwellenwert Optimierung zur Differenzierung zwischen atrophier-
ten und nicht atrophierten menschlichen Hirnen mit der fraktalen Dimension. Nißler D,
Obert M, Wölk B, Gramsch C, Schlamann M

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, Köln (2015), Poster:
Neuer Volumetrie unabhängiger Ansatz zur Unterscheidung zwischen atrophierten und
nicht atrophierten Hirnen im CT. Obert M, Heinz J, Nißler D, Gramsch C, Wölk B,
Baranczuk S, Schlamann M

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, 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

13 Danksagung

Ich danke außerordentlich Frau Univ. Prof. Dr. Gabriele A. Krombach, Klinikdirektorin der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen, für die Unterstützung als Doktorand und für Ihre hervorragenden Anregungen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Martin Obert für die freundliche Aufnahme in den Forschungsbereich, seinen herzlichen Umgang, seine fachliche und zwischenmenschliche Kompetenz.

Beiden gilt mein Dank, dass ich das selbst ausgesuchte Thema bearbeiten durfte.

Ich bedanke mich bei Julia Lunow und Julia Toursel, die mich Herrn Dr. Obert vorgestellt und so den Kontakt hergestellt haben.

Vielen Dank an meine Eltern, Familie und Freunde, die mich immer unterstützt haben und in stressigen Zeiten mir die nötige Kraft gegeben haben.

Auch Robert Nißler, Martin Gebhardt und Philipp Seifert seien an dieser Stelle als Korrektur-Leser gedankt.

14 Tabellarischer Lebenslauf

Daniel Nißler

Der Lebenslauf wurde aus datenrechtlichen Gründen entfernt.