

Mosaikperfusion in der Mehrzeilen-Computertomographie bei Patienten mit Chronisch
Thromboembolischer Pulmonaler Hypertonie in Korrelation zur Angiographie

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

vorgelegt von Kirchner, Romy
aus Meiningen

Gießen, 2017

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

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

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

Gutachter: PD Dr. med. Nils Hackstein

Tag der Disputation: 10.04.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Pulmonale Hypertonie.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Klassifikation	1
1.2 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	3
1.2.1 Epidemiologie.....	3
1.2.2 Pathophysiologie	3
1.2.3 Klinische Symptomatik	4
1.2.4 Bildgebende Diagnostik und Evaluation der Hämodynamik	5
1.2.5 Prognose.....	10
1.2.6 Therapie	10
1.3 Technik der Computertomographie.....	14
1.3.1 Rekonstruktionsalgorhythmus (Faltungskern).....	14
1.3.2 Rekonstruktionsinkrement	14
1.3.3 Abbildungselemente	14
1.3.4 Dichtewert	14
1.3.5 Hounsfield-Skala	14
1.3.6 Dichtemessung.....	15
1.3.7 Bilddarstellung.....	16
1.3.8 Schichtkollimation.....	16
1.3.9 Kontrastmittelgestützte Computertomographie	16
1.4 Technik der Pulmonalisangiographie	16
1.5 Computerassistierte Analyse	17
1.6 Zielsetzung	17
2. Material und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Bildakquisition mittels MS-CT.....	18
2.3 Digitale Subtraktionsangiographie.....	19
2.3.1 Befundung der DSA.....	19
2.3.2 Gewichtung der DSA-Befunde.....	26
2.4 Computerunterstützte Diagnostik.....	26
2.5 Auswerteprogramm.....	27
2.5.1 Segmentierung der Lunge	31
2.5.2 Manuelle Nachsegmentierung der Lunge	31

2.5.3	Quantitative Analyse.....	32
2.5.4	Erläuterung der Parameter	32
2.6	Statistische Auswertung.....	35
3.	Ergebnisse.....	36
3.1	Deskriptive Statistiken.....	37
3.1.1	Bildqualität der DSA	37
3.1.2	Pathologische Gefäßbefunde in der DSA	37
3.1.3	DSA-Score	47
3.1.4	Parameter	48
3.2	Mittelwertvergleiche	52
3.2.1	T-Tests.....	52
3.2.2	Post-hoc-Analysen	53
3.2.2.1	Mittlere Lungendichte (MLD).....	54
3.2.2.2	Standardabweichung (StdDev).....	56
3.2.2.3	Halbwertsbreite (FWHM)	58
3.2.2.4	High Attenuated Volume (HAV)	60
3.2.2.5	Low Attenuated Volume (LAV).....	62
3.3	Korrelationsanalyse	64
3.3.1	Mittlere Lungendichte (MLD)	66
3.3.2	Standardabweichung (StdDev).....	67
3.3.3	Halbwertsbreite (FWHM)	68
3.3.4	High Attenuated Volume (HAV)	69
3.3.5	Low Attenuated Volume (LAV)	70
4.	Diskussion.....	71
4.1	Methodik	71
4.1.1	Digitale Subtraktionsangiographie	71
4.1.2	Computertomographie.....	74
4.1.3	Computerassistierte Diagnostik	75
4.2	Mittelwertvergleiche	76
4.3	Korrelationsanalyse	78
4.3.1	Mittlere Lungendichte (MLD)	78
4.3.2	Standardabweichung (StdDev).....	78
4.3.3	Halbwertsbreite (FWHM)	79
4.3.4	High Attenuated Volume (HAV)	79
4.3.5	Low Attenuated Volume (LAV)	80
4.4	Limitationen der Studie	81

4.4.1 Dichtemessung in der CT	81
4.4.2 Computerassistierte Analyse	81
4.4.3 Computerassistierte Auswertung versus subjektive Beurteilung	82
4.5 Schlussfolgerung	83
5. Zusammenfassung	85
6. Summary	87
7. Abkürzungsverzeichnis	89
8. Abbildungsverzeichnis	92
9. Tabellenverzeichnis	95
10. Literaturverzeichnis	97
11. Anhang	106
12. Publikationsverzeichnis	115
13. Ehrenwörtliche Erklärung	116
14. Danksagung	117

1. Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist durch eine chronische Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes (mPAP) definiert, wenn dieser einen Wert von 25mmHg im Ruhezustand des Patienten übersteigt (Petkov & Doberer 2003, Olschewski 2013).

1.1.1 Epidemiologie

Der Prototyp der PH, die idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH), ist mit einer Prävalenz von 5 bis 20 pro einer Million Menschen eine äußerst seltene Erkrankung, wobei die Mortalität heutzutage stark abgenommen hat. Dies ist den verfügbaren und gezielten Therapiemöglichkeiten zu verdanken (Petkov & Doberer 2003, Olschewski 2013). Allerdings führt eine progrediente PAH zu einer zunehmenden Rechtsherzinsuffizienz und unweigerlich zum Tod des Patienten durch Rechtsherzversagen. Sie stellt somit eine lebensbedrohliche Erkrankung für den betroffenen Patienten dar (Petkov & Doberer 2003).

1.1.2 Klassifikation

Während man seit der ersten WHO-Weltkonferenz 1973 zwischen der „primären“ und „sekundären“ pulmonalen Hypertonie (PPH und SPH) differenzierte, wurde im Rahmen der zweiten Weltkonferenz 1998 in Evian, Frankreich, der Begriff „SPH“ gestrichen und die Gruppe der „pulmonal arterielle Hypertonie“ (PAH) geschaffen. Fortan wurden fünf Krankheitsgruppen zur Klassifikation der PH unterschieden. Die weiteren Gruppen beinhalten pulmonale Hypertonien (PH), die aufgrund verschiedener Pathomechanismen (kardial, pulmonal und thromboembolisch) oder auf dem Boden unklarer multifaktorieller Genese entstehen. Seit dem dritten Weltsymposium in Venedig, Italien, 2003 wurde die PPH in die „idiopathische“ bzw. „familiäre PAH“ umbenannt und letztere in der vierten Weltkonferenz 2008 in Dana Point, Kalifornien, USA, durch die „hereditäre“ Form (HPAH) ersetzt. Außerdem ordnete man die Schistosomiasis, pulmonale venookklusive Erkrankungen und kapilläre Hämangiomasen der PAH-Gruppe zu. Bei der dargestellten Nomenklatur handelt es sich um die Modifizierung der Klassifikation im Rahmen des fünften Weltsymposiums der PH (WSPH) in Nizza, Frankreich (Olschewski et al. 2006, Olschewski 2013, Simonneau et al. 2013).

Nomenklatur und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie modifiziert nach Simonneau (Simonneau et al. 2013):

Klassifikation der pulmonalen Hypertonie*

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
 - 1.1. Idiopathische PAH (IPAH)
 - 1.2. Hereditäre PAH (HPAH)
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, ENG, **SMAD9, CAV1, KCNK3**
 - 1.2.3. Unbekannt
 - 1.3. Medikamenten- und Toxininduziert
 - 1.4. In Assoziation mit (APAH):
 - 1.4.1. Bindegewebserkrankungen
 - 1.4.2. HIV-Infektion
 - 1.4.3. Portaler Hypertension
 - 1.4.4. Angeborenen Herzerkrankungen
 - 1.4.5. Schistosomiasis
- 1´ Pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose
- 1´´ **Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)**
2. Pulmonale Hypertonie (PH) bei Linksherzerkrankungen
 - 2.1. Linksventrikuläre systolische Dysfunktion
 - 2.2. Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
 - 2.3. Klappenerkrankungen
 - 2.4. **Angeborene/erworbene Obstruktion des Einfluss- und/oder Ausflusstrakts des linken Herzens und kongenitale Kardiomyopathien**
3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie
 - 3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
 - 3.2. Interstitielle Lungenerkrankung
 - 3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem oder obstruktivem Muster
 - 3.4. Schlafbezogene Atemstörungen
 - 3.5. Alveoläre Hypoventilationssyndrome
 - 3.6. Chronische Exposition zu großer Höhe
 - 3.7. Entwicklungsanomalien
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5. Pulmonale Hypertonie unklarer und/oder multifaktorieller Genese
 - 5.1. Hämatologische Erkrankungen: **chronische hämolytische Anämie**, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
 - 5.2. Systemerkrankungen: Sarkoidose, Histiozytose, Lymphangioliomyomatose
 - 5.3. Metabolische Erkrankung: Glykogenspeicherkrankheit, Gaucher Krankheit, Schilddrüsenerkrankungen
 - 5.4. Andere Erkrankungen: tumoröse Obstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz, **segmentale PH**

* **Fünftes WSPH in Nizza (Frankreich) 2013. Die Hauptmodifikationen der Klassifikation nach Dana Point 2008 sind fettgedruckt hervorgehoben.**

1.2 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Die CTEPH gehört zur vierten Gruppe der pulmonalen Hypertonien (siehe Klassifikation) und ist durch organisierte Residuen venöser Thromboembolien gekennzeichnet, die zu einer Verlegung im pulmonalvaskulären Gefäßbett führen. Die persistierenden Residuen führen zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes und somit zu einer zunehmenden Rechtsherzbelastung. Unbehandelt resultiert für die Betroffenen ein hohes Risiko an einem Tod durch Rechtsherzversagen zu versterben (Moser 1973, Bonderman et al. 2005a, Hoeper 2006, Hoeper et al. 2009).

1.2.1 Epidemiologie

Eine exakte Inzidenz oder Prävalenz der CTEPH ist derzeit nicht bekannt (Hoeper 2006). Schätzungsweise gibt es in den USA 500 bis 2500 Fälle von Neuerkrankungen pro Jahr (Fedullo et al. 2001). Es wird angenommen, dass 3 bis 4 % aller Patienten mit akuter Lungenembolie (LE) eine CTEPH im Verlauf entwickeln (Pengo et al. 2004). Obwohl die CTEPH wesentlich seltener als die LE ist, stellt sie dennoch eine der häufigsten Ursachen der schweren PH dar (Olschewski et al. 2002a).

1.2.2 Pathophysiologie

Heutzutage sind verschiedene Risikofaktoren, die zur Entstehung einer CTEPH führen können, bekannt. Dazu gehören chronische inflammatorische Erkrankungen, wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und chronische Osteomyelitiden, sowie die Splenektomie oder eines ventrikulo-atrialen Shunts zur Behandlung eines Hydrozephalus (Bonderman et al. 2005a). Des Weiteren können maligne Erkrankungen, eine Ersatztherapie mit Schilddrüsenhormonen oder Verweilkatheter, wie Dauerdialysekatheter, implantierbare Defibrillatoren und Herzschrittmacher, zu einer CTEPH führen (Bonderman et al. 2008).

Die genaue Ursache für die Entstehung einer CTEPH ist bis heute unklar. Man geht davon aus, dass sie die Folge von Gefäßverschlüssen ist, die durch Thromben venöser pulmonaler Embolien (PE) hervorgerufen werden (Moser 1973, Bonderman et al. 2005a). Nach einem initialen thromboembolischen Ereignis, das symptomatisch oder asymptomatisch ablaufen kann, weisen die Patienten Monate bis Jahre keinerlei Symptomatik auf - die sogenannte „Flitterwochenperiode“ - bis es allerdings zu wachsender Luftnot unter Belastung kommt (Lang et al. 2001). In einer prospektiven Studie von Pengo et al. im Jahre 2004, die 233 Patienten mit einer akut aufgetretenen PE einschloss, manifestierte sich die chronisch pulmonale Hypertonie (CPH) bei 3,1% der Patienten im ersten Jahr und bei 3,8% innerhalb von 2 Jahren (Pengo et al. 2004).

Zudem zeigte eine internationale prospektive Studie, die 679 Patienten mit neu aufgetretener CTEPH (≤ 6 Monate) untersuchte, dass 74,8 % klinisch apparente LE in der Vorgeschichte aufwiesen (Pepke-Zaba et al. 2011). Allerdings ist die Entstehung einer CTEPH nicht nur durch Gefäßobstruktionen aufgrund ungelöster Thromboembolien erklärbar, sondern es findet vielmehr ein progressiver Gefäßumbau („Remodelling“) der pulmonalen Gefäße mit morphologischen Veränderungen nach pulmonalen Embolien statt (Fedullo et al. 2001). Egermayer et al. stellten 2000 die Hypothese auf, dass die CTEPH in den meisten Fällen die Folge vaskulärer Obstruktionen ist, die durch in situ Thrombosen und durch eine Arteriopathie der pulmonalen Gefäße hervorgerufen werden, weil sie der Meinung waren, dass die LE nicht als alleiniger Grund für die Entstehung einer CTEPH verantwortlich sein kann (Egermayer & Peacock 2000). Bereits 1973 beschrieben Moser und Braunwald ein pulmonales Gefäßbett aus zwei Kompartimenten („two-compartment pulmonary vascular bed“), d.h. kleine muskuläre Arterien distal der offenen Gefäße, die ausgeprägte Veränderungen zeigten. Die kleinen Gefäße distal verschlossener Arterien, die nicht den hohen Drücken und Scherkräften ausgesetzt waren, stellten sich dagegen meist völlig unverändert dar (Moser 1973, Hoepfer 2006). Im Gegensatz dazu demonstrierten Moser et al. im Jahre 1993, dass sich sowohl hinter offenen als auch hinter teilweise oder ganz verschlossenen Gefäßen, deutliche Veränderungen im pulmonalen Gefäßbett zeigten. Außerdem kamen sie zu dem Entschluss, dass ein pulmonal vaskulärer Gefäßumbau mit plexiformen Läsionen der kleinen nicht-elastischen Arterien, für alle Formen der PAH typisch sind (Moser 1993). Dennoch unterscheiden sich der Grad und die Verteilung plexiformer Läsionen, als Kennzeichen des obstruktiven Gefäßumbaus der Intima, vom klassischen Muster der PH. Ferner zeigten Patienten mit CTEPH geringere Wandverdickungen der Intima kleiner Arterien und Arteriolen als bei Patienten mit IPAH (Yi et al. 2000). Die genaue Verteilung und Charakteristik der Mechanismen, die zur Entstehung der CTEPH beitragen, ist noch nicht vollständig geklärt. Dennoch wird die Mikroangiopathie der pulmonalen Gefäße als Hauptgrund für das Fortschreiten der Erkrankung angesehen und ist eine wichtige Determinante für das postoperative Ergebnis. Patienten, bei denen die Erkrankung auf subsegmentaler Ebene stattfindet, sind die schlechteren Kandidaten für eine chirurgische Therapie, da es eher unwahrscheinlich ist, dass die pulmonale Hämodynamik durch eine Operation verbessert wird (Jamieson et al. 2003, Darteville et al. 2004, Galie et al. 2009).

1.2.3 Klinische Symptomatik

Die Diagnosestellung einer CTEPH ist oftmals sehr schwierig, da sie im Gegensatz zur akuten LE über einen längeren Zeitraum nur durch sehr unspezifische Symptome ge-

kennzeichnet ist. Bei mehr als 50 % der Patienten mit einer CTEPH bestehen keine Zeichen einer akuten LE. Somit wird sie häufig erst sehr spät zum Beispiel im Rahmen einer Rechtsherzbelastung in Betracht gezogen (Dartevelle et al. 2004, Klepetko et al. 2004). Anfänglich präsentieren sich die Patienten mit typischen Symptomen einer PH, wie Luftnot unter Belastung, rascher Ermüdbarkeit und verminderter Leistungsfähigkeit. Diese unspezifischen Symptome werden oftmals verkannt und auf andere kardiopulmonale Erkrankungen, mangelnde Kondition und sogar auf psychogene Luftnot zurückgeführt (Fedullo et al. 2001, Jamieson et al. 2003, Hoeper 2006). Weitere Symptome sind Schwindel, belastungsabhängige Synkopen unklarer Ursache, Thoraxschmerzen und Bluthusten (Lang et al. 2001). Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium können klinische Symptome wie Beinödeme, Halsvenenstauung oder Aszites im Sinne des Verlustes rechtsventrikulärer Funktion auftreten (Hoeper 2006). In der Regel sieht man bei einer rechtsventrikulären Funktionsstörung einen Rechtslagetyp mit dominanter R-Zacke in V1 im Sinne eines inkompletten Rechtsschenkelblockes im Elektrokardiogramm (EKG) (Olschewski et al. 2002a, Madani & Jamieson 2007). Der funktionelle Schweregrad der PH wird nach der zweiten WHO-Weltkonferenz 1998 in Evian, Frankreich im Sinne einer modifizierten NYHA-Klassifikation in die Klassen I bis IV eingeteilt (Olschewski et al. 2006).

1.2.4 Bildgebende Diagnostik und Evaluation der Hämodynamik

Da die CTEPH potenziell durch die chirurgische Intervention heilbar ist und sich die Therapiemöglichkeit somit substantiell von der einer PAH unterscheidet, ist es bei Patienten mit ungeklärtem pulmonalen Hypertonus essentiell herauszufinden, ob eine CTEPH vorliegt (Hoeper 2006, Olschewski et al. 2006). Der Verdacht einer CTEPH sollte nahe liegen, wenn der Patient eine Krankheitsgeschichte mit vorangegangenen venösen Thromboembolien aufweist. Zeigt ein Patient nach dem Ereignis einer akuten LE Zeichen pulmonaler Hypertonie oder rechtsventrikulärer Dysfunktion während des Krankenhausaufenthalts, sollte er im Laufe von 3 bis 6 Monaten nach dem initialen Geschehen eine Echokardiographie erhalten, um festzustellen, ob sich die PH verbessert hat (Galie et al. 2009).

Röntgen-Thorax

Es wird empfohlen, dass bei allen Patienten mit ungeklärter PH eine standardisierte Diagnosestellung erfolgt. Dazu gehören die Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax und die Echokardiographie. Obwohl eine Vielzahl der Patienten keine pathologischen Auffälligkeiten im Röntgen-Thorax zeigen, können Zeichen einer PH vorhanden sein, wie zum Beispiel eine Dilatation der zentralen Pulmonalarterien oder die Vergrößerung

des rechten Ventrikels. Zudem lassen sich hypoperfundierte Areale im Sinne einer Obstruktion der pulmonalen Gefäße oder abrupte Gefäßabbrüche im Bereich der Lappen- oder Segmentarterien erkennen (Madani & Jamieson 2007). Die Lungenfelder stellen sich bei einer PH meist normal dar, sodass der Hauptgrund einer Röntgenaufnahme des Thorax darin liegt, andere Differenzialdiagnosen wie z.B. eine Lungenfibrose auszuschließen (Olschewski et al. 2006).

Echokardiographie

Echokardiographisch sind eine Rechtsherzvergrößerung mit Septumhypertrophie sowie eine Trikuspidalinsuffizienz gute Parameter zur Erfassung einer PH. Es können massive Vergrößerungen der rechtsventrikulären Masse und eine deutliche Verschiebung der interventrikulären Septumbewegung nach links während der Systole vorhanden sein (Brett et al. 2001, Lang et al. 2001). Die Echokardiographie dient jedoch hauptsächlich dem Ausschluss einer Linksherzinsuffizienz, da diese die Hauptursache für eine PH darstellt.

Ventilations-Perfusionsszintigraphie

Die Ventilations- und Perfusionsszintigraphie (V/Q Szintigraphie) ist das Verfahren der Wahl, um eine CTEPH zu diagnostizieren. Zeigen sich in der Perfusionsszintigraphie ein oder mehrere mindestens segmentale Perfusionsdefekte ohne begleitende Belüftungsstörung, ist die Diagnose einer CTEPH bestätigt. Im Gegensatz dazu schließt ein unauffälliger Perfusions-Befund eine CTEPH aus (Moser KM. et al. 1988, Lang et al. 2001, Fedullo et al. 2001, Hoeper 2006). Dennoch unterschätzt die V/Q Szintigraphie häufig das Ausmaß der pulmonalen Gefäßobstruktionen im Vergleich zur Pulmonalisangiographie (PA) oder zum intraoperativen Bild (Ryan 1988). Bestätigt sich demnach der Verdacht einer CTEPH, sollten weitere bildgebende Verfahren folgen (Hoeper 2006).

Computertomographie

Die Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie (MS-CT) mit intravenöser Kontrastmitteldgabe stellt eine aussagekräftige Diagnosemöglichkeit der PH dar (Lang et al. 2001). Durch ihre ausgezeichnete Bildqualität ermöglicht die Computertomographie-Angiographie (CTA) die Darstellung typischer angiographischer Befunde, wie den stumpfen Gefäßabbrüchen, Wandunregelmäßigkeiten, Strickleiterthromben, bandförmigen Stenosen sowie das Vorkommen geschlängeltes Gefäße und poststenotischer Dilatation als indirekte Zeichen einer CTEPH (Reichelt et al. 2009). Weiterhin detektiert die CTA randständig gelegene Thromben der pulmonalen Gefäßwände, die von der PA übersehen werden können (Ley et al. 2012). Eine CTA ist indiziert, wenn das Ergebnis

der V/Q Szintigraphie unklar ist oder Perfusionsdefekte in der Lunge aufzeigt. Dennoch gibt es heutzutage trotz großer Fortschritte in der Computertomographie (CT) keine hinreichende Evidenz dafür, dass eine unauffällige CTA das Vorhandensein einer CTEPH ausschließt (Galie et al. 2009). In einer Studie von 2007 verglichen Tunariu et al. die CTA mit der V/Q Szintigraphie im Hinblick auf die Wertigkeit als Screeningverfahren für das Vorliegen einer CTEPH. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die V/Q Szintigraphie eine weitaus höhere Sensitivität (97,4 %) als die CTA (51,3 %) aufweist (Tunariu et al. 2007). Zudem erfasst die CTA überwiegend die pathologischen Befunde, die in proximalen Gefäßabschnitten der Lungenarterien vorliegen und somit als operabel gelten. Distal gelegene Gefäßbefunde der pulmonalen Segment- oder Subsegmentarterien, die meistens als inoperabel eingestuft werden, können verkannt werden (Kim et al. 2013). Selbst die Untersuchung mit einem 320-Zeilen-Multidetektor-Computertomographen (MD-CT) wies eine geringere Sensitivität in segmentaler Ebene der pulmonalen Gefäße als in der Haupt- bzw. Lappenebene auf (85,8 % versus 97,0 %) (Sugiura et al. 2013). Demnach ist die CTA als alleinige Screeningmethode ungeeignet, da sie potenziell inoperable Patienten mit einer CTEPH übersehen kann (Kim et al. 2013). Trotzdem hat die CTA einige Vorteile gegenüber der konventionellen PA, denn sie stellt eine schnelle und nicht-invasive Routinemethode dar, die weitgehend verfügbar ist (Coulden 2006). Zudem erlaubt die MS-CT die gleichzeitige Erfassung des Lungenparenchyms, der Gefäße und der umliegenden mediastinalen Organe. Dazu gehört das für die CTEPH typische Muster einer Mosaikperfusion, welches Hinweise auf das Vorliegen regionaler Perfusionsunterschiede in der Lunge gibt und somit beispielsweise auf Gefäßverschlüsse hindeuten kann (Lang et al. 2001, McCann et al. 2012). Ferner können keilförmige Perfusionsdefekte, Vergrößerungen des rechten Ventrikels und/oder der pulmonalen Hauptstammarterien, Asymmetrien der Lappen- und Segmentarterien im Hinblick auf Größe und Verteilung, sowie bronchiale Kollateralf Gefäße, deren Vorkommen laut einer Studie von Kauczor et al. mit einem geringeren postoperativen Mortalitätsrisiko vergesellschaftet sind, in der CT auftreten (Wilkens et al. 2011, Castañer et al. 2009, Kauczor et al. 1994). Auf Grund der komplexen Situation sollten Patienten mit Verdacht auf eine CTEPH in der V/Q Szintigraphie und/oder in der CTA an ein Expertenzentrum verwiesen werden, um eine entsprechende medizinische Weiterbehandlung zu gewährleisten. Zur Planung des therapeutischen Konzepts gehört neben der Durchführung einer selektiven Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Erhebung hämodynamischer Parameter (Galie et al. 2009, Wilkens et al. 2014).

Rechtsherzkatheteruntersuchung

Da ein pulmonaler Hochdruck infolge chronischer Thromboembolien auftreten kann, ist die Evaluation der Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheter (RHK) zur Therapieplanung obligat. Obendrein erlaubt sie die Beurteilung über die Schwere der Rechtsherzinsuffizienz durch Messungen des mittleren rechtsatrialen Drucks (mRAP), der kardialen Auswurfleistung und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung ($S_{zv}O_2$), die wichtige Aussagen zum Schweregrad der Erkrankung, zur Operabilität und zur Prognose zulassen (Dartevelle et al. 2004, Hoepfer et al. 2009). Laut Leitlinien der European Respiratory Society (ERS) bestätigt eine diagnostizierte präkapilläre PH (mPAP größer oder gleich 25 mmHg, ein Wedge-Druck (PCWP = Pulmonal arterieller Verschlussdruck) kleiner oder gleich 9 mmHg und ein pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) größer als 2 Wood-Einheiten) die Diagnose einer CTEPH bei Patienten mit multiplen thromboembolischen Gefäßverschlüssen (Galie et al. 2009).

Magnetresonanztomographie

Die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (MRA) ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Abbildung der pulmonalen Gefäße bis zur subsegmentalen Ebene. Im Rahmen einer Studie 2004, in der Kreitner et al. 34 Patienten vor und nach einer PEA mittels MRA und DSA untersuchten, stellte sich heraus, dass die MRA charakteristische angiographische Befunde wie stumpfe Gefäßabbrüche, Kalibersprünge oder intraluminale Strickleiterthromben und bandförmige Stenosen gut darstellte, aber der selektiven DSA im Hinblick auf die Erfassung der Subsegmentarterien (93 %) unterlegen war, während sie auf segmentaler Ebene alle pulmonalen Gefäße abbildete. In der Beurteilung des proximalen Ausmaßes von zentralem thrombotischem Material erreichte die MRA jedoch eine höhere Sensitivität. Des Weiteren erlaubt die MRA eine funktionelle Evaluation des rechten Herzens und verzeichnete einen postoperativen Erfolg im Sinne der Abnahme des mPAP. (Kreitner et al. 2004). Abschließend lässt sich sagen, dass die kontrastmittelverstärkte MRA, die sowohl hämodynamische Informationen liefert als auch die Gefäßmorphologie adäquat abbildet, über ein großes Potenzial in der Diagnostik der CTEPH verfügt und in der Zukunft zunehmend an Bedeutung gewinnen könnte (Kreitner et al. 2007, Fedullo et al. 2011).

Pulmonalisangiographie

Die selektive Pulmonalis-DSA gilt weiterhin als Goldstandard zur diagnostischen Evaluation der CTEPH an dem neue bildgebende Verfahren wie CT und Magnetresonanztomographie (MRT) validiert werden müssen (Pitton et al. 2002, Galie et al. 2009, Reichelt et al. 2009). Neben der Bestätigung der Diagnose, lässt sie durch die detaillierte Darstellung und Lokalisation der proximal sowie distal gelegenen Gefäßveränderungen

eine Aussage über die Operabilität des Patienten treffen und trägt somit zur Planung der chirurgischen Intervention erheblich bei (Auger et al. 1992, Jamieson et al. 2003, Dartevelle et al. 2004). Zu den typischen angiographischen Befunden der CTEPH gehören unscharf begrenzte intraluminale Füllungsdefekte, Gefäßwandunregelmäßigkeiten, Stenosen oder Verschlüsse der zentralen, lobären, segmentalen und peripheren Pulmonalarterien sowie membranöse bzw. strickleiterartige Thromben, die das komplexe Muster organisierter Restthromben bzw. partiell gelöster Thromboembolien reflektieren (Auger et al. 1992, Pitton et al. 2002, Klepetko et al. 2004, Wagenvoort CA 1995). „Membranartige fadenförmige Restthromben werden als Strickleitersysteme bezeichnet“ (Breithecker 2004). Ferner präsentieren sich Kalibersprünge, poststenotische Dilatationen und geschlängelte Gefäße als indirekte Zeichen einer CTEPH (Auger et al. 1992, Reichelt et al. 2009). Auger und Kollegen verglichen 1992 angiographische Gefäßmuster mit den entsprechenden Gefäßbefunden nach pulmonaler Endarteriektomie (PEA). Hierbei entsprachen obstruierende bzw. partiell okkludierende Thromben in der Angiographie dem Vorhandensein organisierter Thromben in der PEA. Bei den sog. bandförmigen Stenosen und Strickleiterthromben, d.h. band- oder fadenförmige Verengungen der Gefäße in der PA, welche oftmals mit poststenotischer Dilatation einhergehen, fanden sich dagegen ringförmige Thromben im chirurgischen Präparat. Das angiographische Bild der Gefäßwandunregelmäßigkeiten war mit irregulär organisierten und randständig gelegenen Thromben assoziiert. Weiterhin korrelierten die angiographisch sichtbaren Kalibersprünge der Lungengefäße mit verschiedenen potenziellen Befunden in der PEA: Rekanalisierung innerhalb eines großen Thrombus, Verengung des arteriellen Lumens durch einen konzentrisch angeordneten und organisierten Thrombus der Gefäßwand sowie die Kontraktion der Lungenarterie aufgrund des organisierten Thrombus (Auger et al. 1992). Die Mehrzahl der Patienten weist mindestens zwei dieser Befunde in der Angiographie auf, die typischerweise beide Lungenhälften betreffen (Fedullo et al. 2011). Insgesamt zeigt sich in der Pulmonalis-DSA die Kontrastmittelanfärbung der Bezirke distal der thromboembolischen Gefäßveränderungen reduziert bis aufgehoben und es kommt zu Gefäßabbrüchen sowie zur Rarefizierung arterieller Gefäße (Breithecker 2004). Wird die PA durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt, gilt sie sogar bei Patienten mit schwerer CTEPH als sicheres diagnostisches Verfahren, da die Bolusinjektion mittels nicht-ionischem Kontrastmittel (KM) keine wesentlichen Auswirkungen auf die Hämodynamik hat (Pitton et al. 1996, Hoepfer et al. 2006). Dennoch ist die PA ein invasives diagnostisches Verfahren mit einer Strahlenbelastung für den Patienten und hat somit ein entsprechendes Risikopotential (Vogl et al. 2011).

1.2.5 Prognose

Unbehandelt ist die Prognose der CTEPH sehr schlecht, daher sollte sie in einem frühen Stadium erkannt und therapiert werden. In einer prospektiven Studie von 1982, die 26 Patienten mit CTEPH bis zu 15 Jahre lang beobachtete, fanden Riedel et al. heraus, dass die Erkrankung bei Betroffenen mit einem initialem mPAP größer als 30 mmHg immer progressiv verläuft. Bei einem mPAP von 31 bis 40 mmHg beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate weniger als 50 % und bei einem mPAP von 41 bis 50 mmHg weniger als 30 %. Ab einem mPAP von mehr als 50 mmHg liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate sogar bei weniger als 10 % (Riedel 1982). Damit ist die Prognose einer nicht behandelten CTEPH mit einer Vielzahl maligner Erkrankungen vergleichbar. Die proximale Form der CTEPH hat aufgrund der chirurgischen Interventionsmöglichkeit die beste Prognose. Eine Studie von Gan et al. stellte 2010 operierte den konservativ behandelten Patienten gegenüber. Für den proximalen Typ der CTEPH liegen die Überlebensraten nach 10 und 15 Jahren von operierten versus konservativ behandelten Patienten bei $94,6 \pm 2,4\%$ und $1,0 \pm 4,2\%$ versus $81,4 \pm 7,1\%$ und $56,4 \pm 14,7\%$. Allerdings bietet eine Operation den Patienten mit einer distalen Form der CTEPH im Hinblick auf die Überlebenszeit keinen Vorteil (Gan et al. 2010).

1.2.6 Therapie

Therapeutisch steht die lebenslange Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten und einem Ziel-INR zwischen 2 und 3 an erster Stelle, um den Patienten vor wiederkehrenden thromboembolischen Ereignissen zu bewahren. Persistiert die pulmonale Hypertonie nach mehr als 3 Monaten mit einer solchen Behandlung, sollte die Fragestellung nach einer Indikation zur PEA in einem spezialisierten Zentrum evaluiert werden (Olschewski et al. 2002a, Hoeper 2006, Galie et al. 2009).

Pulmonale Endarteriektomie

Die Behandlungsmethode der Wahl stellt die chirurgische PEA dar (Jamieson et al. 2003, Klepetko et al. 2004). Dabei handelt es sich um die operative Entfernung des organisierten thrombotischen Materials der Pulmonalarterien unter Erzeugung eines hypothermen Kreislaufstillstandes zur besseren Einsicht in das Operationsgebiet (Jamieson et al. 2003, Darteville et al. 2004). Ziel des operativen Eingriffs ist die Reduktion des pulmonalen Widerstandes und die daraus resultierende Verbesserung der pulmonalvaskulären Hämodynamik bis hin zur Normalisierung sowie die Zunahme an körperlicher Leistungsfähigkeit, was die potentielle Heilung der an CTEPH erkrankten Patienten bedeuten kann (Jamieson et al. 2003, Darteville et al. 2004, Wilkens 2007, Hoeper et al. 2009). Einer internationalen prospektiven Zusammenstellung postopera-

tiver Ergebnisse zufolge war ein Abfall des PVR von 698 auf 235 dyn x s x cm⁻⁵, d.h. eine Reduzierung um mehr als 50 %, sowie eine Verlängerung der mittleren Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest von 362 auf 459 m nach statt gefundener PEA zu verzeichnen (Mayer et al. 2011). Die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten liegt derzeit durchschnittlich bei 75-80 % und weist in spezialisierten Zentren ausgezeichnete Ergebnisse mit einer Mortalitätsrate von weniger als 5 % auf (Jamieson et al. 2003, Klepetko et al. 2004, Pepke-Zaba et al. 2011, Mayer et al. 2011). Dennoch stellt die PEA eine Hochrisikoperation dar und ist nicht für jeden Patienten als bestmögliche Therapieoption geeignet, da die Mortalitätsrate einer PEA eng mit dem hämodynamischen Schweregrad der Erkrankung in Verbindung steht. Dabei ist der präoperative PVR ein guter prognostischer Marker, weil er in unmittelbarer Beziehung zur perioperativen Mortalität zu stehen scheint. In einer Studie zeigte sich eine Mortalitätsrate von 4 % bei Patienten mit einem präoperativen PVR von weniger als 900 dyn x s x cm⁻⁵ im Gegensatz zu einer fünfmal höheren Mortalitätsrate von 20 % bei einem PVR von mehr als 1200 dyn x s x cm⁻⁵ (Dartevelle et al. 2004). Zudem erwies sich der postoperative PVR als wichtiger Prädiktor bezüglich der postoperativen Mortalität. Jamieson et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Betroffene mit einem postoperativen PVR von weniger als 500 dyn x s x cm⁻⁵ eine Mortalitätsrate von weniger als 0,9 % aufwiesen - verglichen zu 30,6 % bei einem PVR von mehr als 500 dyn x s x cm⁻⁵ (Jamieson et al. 2003). Als weitere Risikofaktoren für eine Operation gelten die Abwesenheit vorausgegangener akuter Thromboembolien und eine nicht übereinstimmende Hämodynamik im Bezug auf das angiographische Bild der Gefäßveränderungen (Dartevelle et al. 2004, Galie et al. 2009). Es kann nur dann ein akzeptables hämodynamisches Ergebnis nach einer Operation erzielt werden, wenn die Beeinträchtigungen der Hämodynamik mit den Gefäßveränderungen in Beziehung stehen. Die kritischsten Determinanten für die Operabilität sind die Lokalisation und das Ausmaß der proximalen thromboembolischen Verschlüsse der Pulmonalarterien. Sie müssen mindestens die Haupt-, Lobär- oder proximalen Segmentarterien betreffen. Zu weit distal gelegene Gefäßverschlüsse sind einer PEA unzugänglich. Die einzige absolute Kontraindikation stellt eine schwere obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung dar. Obendrein müssen jedoch weitere Faktoren wie ein fortgeschrittenes Alter, entsprechende Komorbiditäten und eine schwere Rechtsherzinsuffizienz der Patienten als potenzielle Risikofaktoren zur Indikationsstellung berücksichtigt werden (Fedullo et al. 2001, Dartevelle et al. 2004). Des Weiteren gibt es laut einem internationalem prospektiven Register, das 679 Patienten mit neu aufgetretener CTEPH einschloss, lediglich 427 als operabel eingestufte Patienten (62,9 %) und eine signifikante Anzahl an Pati-

enten mit einer persistierender PH (16,7 %) nach der chirurgischen Intervention (Mayer et al. 2011, Pepke-Zaba et al. 2011).

Pulmonale Ballonangioplastie

Für Patienten mit einer inoperablen CTEPH stellt die pulmonale Ballonangioplastie (BPA) eine alternative Behandlungsmethode dar. Das Ziel dieses Verfahrens ist die Beseitigung von peripher gelegenen Gefäßveränderungen durch interventionelle Dilatation pulmonaler Gefäße mittels Ballonkatheter. Bereits 2001 wurde diese Methode von Feinstein und Kollegen bei 18 Patienten mit CTEPH beschrieben. Trotz signifikanter Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik und der körperlichen Belastbarkeit, wies die BPA schwerwiegende Komplikationen wie Reperfusionsoedeme und pulmonale Blutungen aufgrund von Gefäßverletzungen auf (Feinstein et al. 2001). Inzwischen wurde die Technik in verschiedenen japanischen Studien verfeinert. Hierbei werden nun Ballonkatheter verwendet, deren Durchmesser kleiner als der Innendurchmesser der pulmonalen Gefäße ist, um Gefäßrupturen zu vermeiden. Dabei traten bei 0 bis 6 % der Patienten schwerwiegende Reperfusionsoedeme und bei 0 bis 3,4 % Rupturen der Pulmonalarterien auf. (Mizoguchi et al. 2012, Kataoka et al. 2012, Sugimura et al. 2012) Insgesamt zeigte sich neben einer verbesserten pulmonalen Hämodynamik und körperlichen Belastbarkeit ebenfalls eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion. Zudem fanden sich in den bisher durchgeführten Studien keine Restenosierungen der pulmonalen Gefäße, sodass die Methode der BPA vielversprechend für nicht-operable Patienten mit CTEPH erscheint. Dennoch ist die BPA bisher nicht als Standardtherapie für diese Patientengruppe zugelassen, da entsprechende Langzeitergebnisse fehlen. (Mizoguchi et al. 2012, Kataoka et al. 2012, Sugimura et al. 2012, Ogo 2015)

Medikamentöse Therapie

Kommt eine Operation nicht in Frage, ist über eine medikamentöse Therapie der PAH nachzudenken, weil ein pulmonalvaskulärer Gefäßumbau der kleinen nicht-elastischen Arterien für alle Formen der PAH typisch ist (Moser 1993, Olschewski et al. 2002a). Eine Reihe nicht-kontrollierter Studien und einige wenige randomisierte klinische Studien zeigten, dass die Behandlung mit Prostazyklin-Analoga, Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERA) und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, die erfolgreich zur Therapie der PAH eingesetzt werden, positive hämodynamische und klinische Auswirkungen haben können (Olschewski et al. 2002b, Ghofrani et al. 2003, Bonderman et al. 2005b, Reichenberger et al. 2007, Jaïs et al. 2008, Ghofrani et al. 2010, Ghofrani et al. 2013). Eine kontrollierte Mehrzentren-Studie, die die Wirkung des Prostazyklin-Analogen Iloprost zur Behandlung von Patienten mit schwerer PH untersuchte und dabei 57 an

CTEPH erkrankte Patienten in das 203 Patienten umfassende Gesamtkollektiv einschloss, zeigte eine signifikante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der pulmonalen Hämodynamik aller PH-Patienten unter dieser Therapie und bekräftigte somit die Annahme, dass die vasodilatatorische Wirkung von Iloprost auch für Patienten mit CTEPH effektiv sein kann (Olschewski et al. 2002b). Bisher ist das inhalative Iloprost allerdings nur in Australien für die Therapie inoperabler CTEPH-Patienten zugelassen (Ghofrani et al. 2011). Die erste randomisierte und placebokontrollierte Studie bei Patienten mit CTEPH wurde mit dem ERA Bosentan durchgeführt. Im Rahmen der BENEFIT (Bosentan Effects in **iNoperable** Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) - Studie erhielten 157 CTEPH-Patienten, die als inoperabel eingestuft wurden oder persistierende bzw. rezidivierende PH nach PEA (länger als 6 Monate postoperativ) aufwiesen, eine Behandlung mit Bosentan oder einem Placebo über einen Zeitraum von 16 Wochen. Hierbei ließ sich ein signifikanter Abfall des PVR um 24,1 % bei der Therapie mit Bosentan zeigen. Allerdings zeigte sich im Hinblick auf Verlängerung der Sechs-Minuten-Gehstrecke mit 2,2 m keine signifikante Veränderung (Jaïs et al. 2008). Riociguat gehört zu den neueren Substanzen, den Stimulatoren des Enzyms lösliche Guanylatzyklase (sGC) und wurde in einer Phase-III-Studie für Behandlung der CTEPH erforscht (Olschewski 2013). Dabei handelt es sich um die derzeit neueste und größte randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Mehrzentren-Studie, die ein Kollektiv von 261 Patienten mit inoperabler CTEPH oder fortbestehendem bzw. rezidivierendem PH trotz PEA einschloss. Nach der 16-wöchigen Behandlung mit Riociguat konnte eine signifikante Verbesserung der Sechs-Minuten-Gehstrecke um 46 m sowie ein signifikanter Abfall des PVR um $226 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ bei den Patienten festgestellt werden (Ghofrani et al. 2013). In den USA ist Riociguat bereits zur Therapie der PAH und CTEPH zugelassen, wird aber derzeit in Europa in entsprechenden Verfahren zur Zulassung überprüft (Kim et al. 2013). Obwohl die für die PAH zugelassenen Medikamente möglicherweise die Symptomatik und das Langzeitüberleben inoperabler CTEPH-Patienten verbessern, werden zukünftig weitere kontrollierte Studien notwendig sein, um deren sinnvollen Nutzen zu validieren (Drömann 2009).

Lungentransplantation

In Einzelfällen kann eine Lungentransplantation eine weitere Therapieoption für Patienten mit einer inoperablen CTEPH darstellen (Dartevelle et al. 2004).

1.3 Technik der Computertomographie

Das Prinzip der CT beruht auf der indirekten Messung der Schwächung von Röntgenstrahlen, die durch ein im Strahlengang positioniertes Untersuchungsobjekt hervorgerufen wird. Die Absorptionsmessung erfolgt mit entsprechenden Detektoren, die gegenüber der Röntgenröhre und hinter dem Patienten positioniert sind. Hierbei ist grundsätzlich bekannt, welche Strahlungsintensität von der Röntgenröhre emittiert wird, welcher Teil der Röntgenstrahlung die Detektoren erreicht und welche Position die Röntgenröhre und der gegenüberliegende Detektor zu jedem beliebigen Zeitpunkt haben. Bei den CT-Bildern handelt es sich um Transversalschnitte, die senkrecht zur Körperlängsachse (z-Achse) orientiert sind (Hofer 2010, Wegener 1996).

1.3.1 Rekonstruktionsalgorithmus (Faltungskern)

Abhängig vom CT-Hersteller werden verschiedene Faltungskerne (= Kernel) angeboten, um die Ortsauflösung und das sog. Bildrauschen der Rohdaten bei entsprechenden klinischen Fragestellungen zu modifizieren und ins Verhältnis zu setzen, weil das Bildrauschen die Kontrastauflösung einschränkt. Hochauflösende Faltungskerne, die z.B. in der hochauflösenden CT (HRCT) Verwendung finden, optimieren zwar die Kontrastauflösung, steigern aber gleichzeitig das Bildrauschen (Brüning et al. 2008, Mikulik 2012).

1.3.2 Rekonstruktionsinkrement

Bei der Bildrekonstruktion wird die eigentliche Schichtdicke der CT-Bilder bestimmt. Deshalb stellt das Rekonstruktionsinkrement ein wichtiges Maß zur Abstandsbestimmung der einzelnen Schnitte in der Rekonstruktion aus den zuvor erfassten Rohdaten dar (Mikulik 2012).

1.3.3 Abbildungselemente

Das Bildelement (Pixel) stellt die kleinste Einheit des Computertomogramms dar und entspricht einem errechneten Bildpunkt. Obendrein repräsentiert jedes Bildelement im Bezug auf die verwendete Schichtdicke ein Volumenelement (Voxel) (Wegener 1996).

1.3.4 Dichtewert

Der Dichtewert ist als durchschnittliche Schwächung eingebrachter Röntgenstrahlung des im Voxel enthaltenen Gewebes definiert. (Wegener 1996).

1.3.5 Hounsfield-Skala

Die Röntgenabsorption von Wasser wird durch interne Kalibrierung der Geräte auf 0 Hounsfield-Einheiten (HE) und derjenige von Luft auf -1000 HE festgelegt. Die Schwä-

chungswerte übriger Körperstrukturen werden relativ zu dieser Skala angegeben (Tabelle 1). Daher sind Dichtewerte willkürlich festgesetzte Relativwerte (Bücheler et al. 2006, Wegener 1996).

Gewebe	Richtwert (HE)	Standardabweichung (HE)
Knochen (Kompakta)	>250	
Knochen (Spongiosa)	130 ± 100	
Schilddrüse	70 ± 10	
Leber	65 ± 5	45-75
Muskel	45 ± 5	35-50
Milz	45 ± 5	35-55
Lymphome	45 ± 10	40-60
Pankreas	40 ± 10	25-55
Niere	30 ± 10	20-40
Fettgewebe	-65 ± 10	-80-(-100)

Flüssigkeiten	Richtwert (HE)
Blut (geronnen)	80 ± 10
Blut (venöses Vollblut)	55 ± 5
Plasma	27 ± 2
Exsudat (> 30 g EW/l)	> 18 ± 2
Transsudat (< 30 g EW/l)	< 18 ± 2
Ringer-Lösung	12 ± 2

Tabelle 1: Die Radiodensität einzelner Gewebearten und Körperflüssigkeiten (nach Wegener 1996, mit freundlicher Genehmigung des Verlages)

1.3.6 Dichtemessung

Eine quantitative Dichtemessung über eigens ausgewählte Areale in der CT ist möglich und entspricht dem arithmetischen Mittelwert der Dichte einzelner Voxel. Allerdings erlaubt die alleinige Betrachtung der in Grauwerten dargestellten CT-Bilder eine Aussage zur relativen Gewebisdichte (Radiodensität). Somit spricht man von Isodensität bei gleicher, Hypodensität bei erniedrigter und Hyperdensität bei erhöhter Dichte einer Struktur im Bezug auf das umliegende Gewebe (Wegener 1996).

1.3.7 Bilddarstellung

Da das menschliche Auge nur zwischen 15 bis 20 Graustufen unterscheiden kann, wurde zur Visualisierung der messbaren Dichtewerte von -1000 bis 1000 HE sogenannte Bildfenster, d.h. Knochen-, Weichteil- und Lungenfenster zur Beurteilung der verschiedenen Organsysteme eingeführt. Sie erlauben eine kontrastreichere Darstellung feiner Dichteunterschiede, wobei die Dichtewerte oberhalb des Fensters weiß und unterhalb schwarz abgebildet werden. Der mittlere Dichtebereich des ausgewählten Fensters sollte möglichst nahe am Dichtebereich des zu untersuchenden Gewebes liegen. Beispielsweise ist das Lungengewebe, welches einen hohen Anteil an Luft besitzt, am besten in Bildfenstern mit niedrigen HE-Werten zu differenzieren (Wegener 1996, Hofer 2010).

1.3.8 Schichtkollimation

Die Schichtkollimation beschreibt die zuvor ausgewählte Schichtdicke der Aufnahme entlang der z-Achse des Patienten. Dabei liefern dünnere Schichten eine Verbesserung der räumlichen Auflösung, sind jedoch auch mit höherem Rauschen verbunden (Hofer 2010). Als hochauflösend (HR) werden Schnittbilder mit einer Schichtdicke von 1-2 mm bezeichnet (Heuck et al 1999).

1.3.9 Kontrastmittelgestützte Computertomographie

Um den Kontrast zwischen perfundierten Geweben und nicht oder gering durchbluteten Gefäßen und Organen zu erhöhen, kann ein iodhaltiges, wasserlösliches KM intravenös appliziert werden (Bücheler et al. 2006, Hofer 2010).

1.4 Technik der Pulmonalisangiographie

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) bietet die Möglichkeit, die angiographischen Daten des Gefäßbaumes mit funktionellen Informationen über die Organdurchblutung zu verbinden. Dabei werden alle störenden Bildsignale entfernt, die nicht durch das KM in den Gefäßen hervorgerufen werden. Erreicht wird dies, durch die Subtraktion des sog. Maskenbildes vom Füllungsbild, sodass der Gefäßkontrast deutlich hervorgehoben wird (Richter 1994, Vogl et al. 2011). Für die Maskenwahl sollte ein Vorlauf von 10 Bildern verwendet werden (Richter 1994). Bei der selektiven pulmonalen DSA wird über einen kubital oder transfemoral venösen Zugang ein Angiographiekatheter in sog. Pigtailkonfiguration über einen Führungsdraht durch den Übergangsbereich der unteren Hohlvene und des rechten Vorhofs sowie der rechten Kammer in den Stamm der rechten bzw. linken Pulmonalarterie vorgeschoben und iodhaltiges KM appliziert (Bookstein 1969). Während der Injektion des KM werden röntgenologische

Aufnahmeserien im sagittalen Strahlengang und ggf. in Schrägprojektion (RAO- bzw. LAO-Projektion von 15 bis 20 Grad) der Lunge erstellt, wobei die Aufnahme der Bilder zur Vermeidung von Artefakten unter Atemstillstand erfolgen muss (Schild 2003, Richter 1994). Als Frequenz zur Bildaufnahme haben sich 6 bis 8 Bilder pro Sekunde bewährt, da tiefere Frequenzen zu Ungenauigkeiten und Verschiebungen führen und höhere Frequenzen keine besseren Informationen über die Lungenstrombahn liefern (Richter 1994).

1.5 Computerassistierte Analyse

Heutzutage ermöglichen die neuesten Fortschritte in der MD-CT eine detaillierte Darstellung des Lungenparenchyms in der Thorax-CT. Allerdings resultiert aus der Weiterentwicklung in räumlicher Auflösung und Bildqualität eine größere Anzahl an Aufnahmen, deren Befundung sehr zeitintensiv ist. Aus dem Grund wurden CT-basierte softwaregestützte Verfahren wie diese Software (MeVisPULMO 3D, Version 3.50, Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) entwickelt, um die Auswertung der Thorax-CTs von Patienten mit verschiedenen Lungenerkrankungen zu objektivieren. Unter dem Einsatz dieses Computerprogrammes können durch die automatisierte Segmentierung der Luftwege, der Lungen sowie der Lungenlappen entsprechende CT- Datensätze bezüglich spezifischer Lungenparameter, wie zum Beispiel die mittlere Dichte in tabellarischer Form ausgewertet und eine objektive Beurteilung der CT-Befunde ermöglicht werden (Kuhnigk et al. 2005).

1.6 Zielsetzung

Die Beurteilung des Vorliegens der für eine CTEPH typischen Mosaikperfusion und die Einschätzung deren Ausmaßes erfolgen derzeit rein subjektiv anhand der alleinigen Betrachtung der CT-Aufnahmen durch einen Radiologen. Daher wurde in dieser Studie die Möglichkeit zur objektiven Quantifizierung der Lungendichte im Hinblick zu Erkennung hypo- bzw. hyperperfundierter Lungenareale durch CT-basierte softwaregestützte Verfahren evaluiert und mit den Gefäßbefunden in der DSA korreliert. Das Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob die durch die CT aufgezeigten und objektiv durch die Software MeVisPULMO 3D quantifizierten mosaikartigen Perfusionsdefekte der Lungenabschnitte mit den durch die Pulmonalisangiographie dargestellten thromboembolischen Gefäßveränderungen korrelieren.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Zur Korrelation der selektiven DSA mit der Software gestützten Auswertung der HRCT wurden die Daten von insgesamt 59 Patienten in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen herangezogen. Da alle Patienten sowohl die CT als auch die DSA zur präoperativen Diagnostik erhalten haben, waren die Untersuchungen klinisch indiziert. Für diese Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen vor Beginn der Untersuchungen vor (Aktenzeichen: 166/12). Es ergab sich ein Kollektiv von 33 Frauen und 26 Männern mit einem Durchschnittsalter von $59,75 \pm 14,59$ Jahren (Altersspanne 23 bis 82 Jahre). Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer CTEPH sowie valider Ausgabewerte durch MeVisPULMO 3D. Als Ausschlusskriterien galten a) die Präsenz zusätzlicher Lungenerkrankungen b) das Fehlen einer DSA oder einer CT-Untersuchung c) CT- Datensätze mit einer Schichtdicke von mehr als 3 mm und d) die Minderjährigkeit. Alle CTs wurden im Zeitraum vom 16.03.2009 bis 29.01.2013 angefertigt. Die Angiographien der Pulmonalarterien erfolgten zwischen dem 13.03.2009 und dem 31.01.2013. Der kürzeste Abstand beider Untersuchungen belief sich auf den gleichen Tag. Das längste Intervall zwischen den Untersuchungen lag bei 6 Monaten.

2.2 Bildakquisition mittels MS-CT

Alle CT-Untersuchungen erfolgten nach dem Standardprotokoll für die CTA gemäß den Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie (Bundesärztekammer 2007). 37 der 59 CT-Untersuchungen wurden an einem Mehrzeilen-CT-Scanner (SOMATOM Definition AS, Siemens, Erlangen, Deutschland) des Universitätsklinikums Gießen und 20 CT-Untersuchungen an einem Computertomographen gleichen Typs aber anderen Aufstellungsstandortes durchgeführt. Zudem wurden zwei CT-Untersuchungen des Computertomographen SOMATOM Definition Flash (Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet. Tabelle 2 gibt einen Überblick über das verwendete CT-Protokoll.

Anzahl	Schichtdicke	Röhrenspannung
19	1,5 mm	120 kV
2	2,0 mm	100 kV
37	3,0 mm	120 kV
1	3,0 mm	100 kV

Tabelle 2: Untersuchungsparameter in der CT

Anmerkung: Die Kontrastmittelgabe erfolgte jeweils intravenös mit Iopromid (Ultravist® -370, 370mg Iod/ml, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) und anschließend NaCl-Bolus. Dabei fand eine gewichtsadaptierte Flussrate Verwendung.

2.3 Digitale Subtraktionsangiographie

Die DSA wurde ausnahmslos in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt. Die Verfahrenstechnik war dabei die folgende. Nach Hautdesinfektion, sterilem Abdecken und Lokalanästhesie mit Prilocainhydrochlorid (Xylonest® 1 %-Injektionslösung, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) erfolgte die Punktion der rechten Vena femoralis communis mit einer Hohnadel. Anschließend wurde ein Pigtailkatheter (6F, UHF C PIG, PERFORMA®, 110cm, Merit Medical Systems, Inc. South Jordan, Utah, USA) über einen Führungsdraht zuerst in die rechte und danach in die linke Pulmonalarterie vorgeschoben und KM injiziert. Der verabreichte Kontrastmittelbolus pro Untersuchungsserie bestand aus mindestens 26 ml bis maximal 40 ml mit Iopromid (Ultravist® -370, 370mg Iod/ml, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) und wurde maschinell mit einer Flussrate von 16 bis 18 ml pro Sekunde appliziert. Dabei war das Kontrastmittel zu 30 % mit Natriumchlorid verdünnt. Die Bildakquisition erfolgte mit einer Frequenz von 7,5 Bildern pro Sekunde. Sowohl die rechte als auch die linke Lungenarterie wurde in jeweils zwei Projektionsebenen (anterior-posterior und lateral) dargestellt (MEGALIX Cat 125/15/40/80-122GW, Siemens, München, Deutschland). Zudem wurden alle Untersuchungen in digitaler Subtraktionstechnik durchgeführt und dementsprechend vom Untersucher nach dessen subjektivem Betrachtungseindruck optimiert.

2.3.1 Befundung der DSA

Die systematische Auswertung und Prüfung der angiographischen Bilder aller Patienten erfolgte durch einen erfahrenen Radiologen anhand der spezifischen radiologischen Merkmale, die sich bei Patienten mit CTEPH darstellen lassen. Hierbei wurden die Untersuchungen nach einem zuvor erstellten Protokoll systematisch evaluiert (Auger et al. 1992, Reichelt et al. 2009, Ley et al. 2012). Im ersten Schritt wurden die

Bilder beider Pulmonalarterien in a.p.-Projektion hinsichtlich ihrer Bildqualität in 1 = exzellent, 2 = gut, 3 = moderat und 4 = für die Diagnostik ungenügend, eingeteilt. Daraufhin erfolgte die seitengetrennte Beurteilung der abgebildeten Segmentarterien, welche ausgehend vom Truncus pulmonalis, den beiden Haupt- und fünf Lappenarterien den Gefäßen vierter Ordnung entsprechen, im Hinblick auf das Vorhandensein folgender Gefäßpathologien:

- 1) stumpfe Gefäßabbrüche
- 2) Mikroperfusionsdefekte
- 3) kleine periphere Verschlüsse (Gefäße 6. Ordnung)
- 4) Stenosen
- 5) Kalibersprünge
- 6) geschlängelte Gefäße
- 7) Strickleiterthromben
- 8) Bandförmige Stenosen
- 9) Gefäßwandunregelmäßigkeiten

Im Anschluss wurden die jeweiligen pathologischen Gefäßbefunde der Segmentarterien dokumentiert und für jeden Patienten einzeln in einer Tabelle zusammengefasst (vgl. Tabelle 23 im Anhang). In der folgenden Tabelle 3 sind die entsprechenden Segmentarterien, die evaluiert wurden, in Übersichtsform dargestellt.

Abkürzung	Lappen- und Segmentarterien
Aa. lobares superiores dextra	
1	A. segmentalis apicalis dextra
2	A. segmentalis posterior dextra
3	A. segmentalis anterior dextra
A. lobaris media dextra	
4	A. segmentalis lateralis dextra
5	A. segmentalis medialis dextra
Aa. lobares inferiores dextra	
6	A. segmentalis superior dextra
7	A. segmentalis basalis anterior dextra
8	A. segmentalis basalis lateralis dextra
9	A. segmentalis basalis posterior dextra
10	A. segmentalis basalis medialis dextra
Aa. lobares superiores sinistra	
11	A. segmentalis apicoposterioris sinistra
12	A. segmentalis anterior sinistra
13	A. lingularis superior sinistra
14	A. lingularis inferior sinistra
Aa. lobares inferiores sinistra	
15	A. segmentalis superior sinistra
16	A. segmentalis basalis anterior sinistra
17	A. segmentalis basalis lateralis sinistra
18	A. segmentalis basalis posterior sinistra
19	A. segmentalis basalis medialis sinistra

Tabelle 3: Legende der Lappen- und Segmentarterien modifiziert nach Wittram und Schünke (Wittram 2011, Schünke et al. 2005)

In den folgenden Abbildungen 1 bis 8 sind die Gefäßpathologien, die in der DSA beurteilt wurden, exemplarisch dargestellt:

Stumpfe Gefäßabbrüche

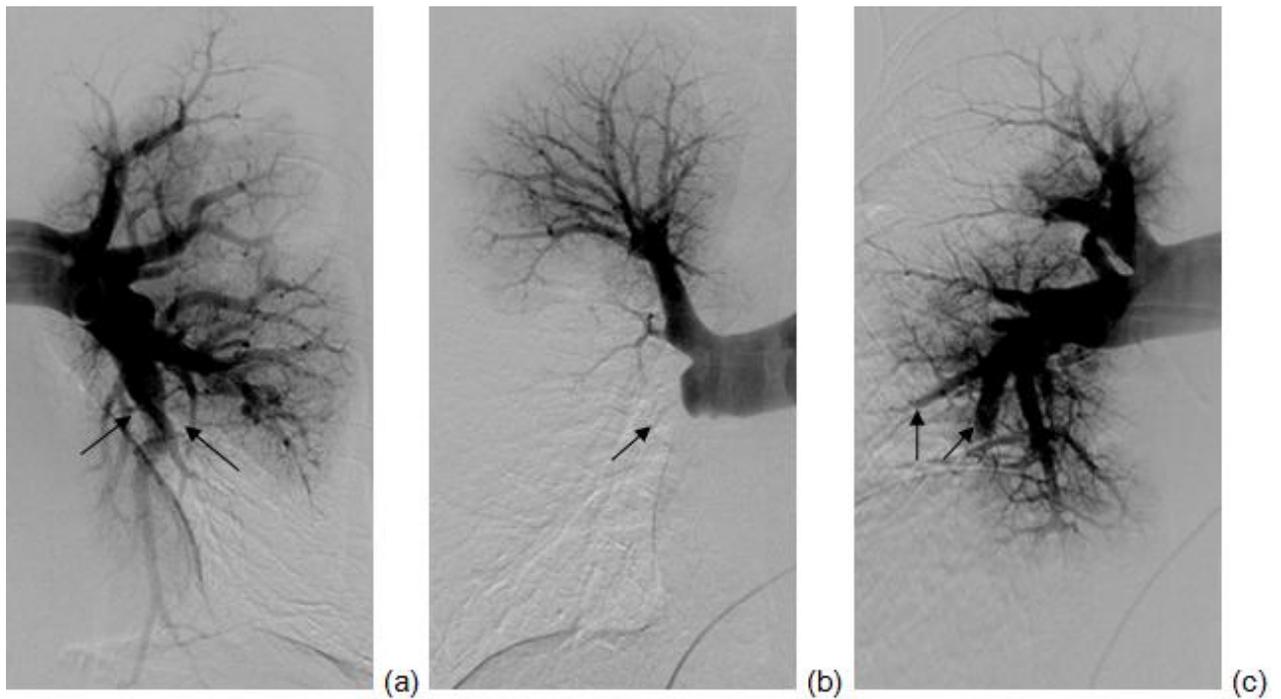


Abbildung 1: Stumpfe Gefäßabbrüche (Pfeile) in den Segmentarterien des linken Unterlappens (a), in der Mittel- und Unterlappenarterie der rechten Lunge (b) sowie in den Segmentarterien des rechten Unterlappens (c)

Mikroperfusionsdefekte

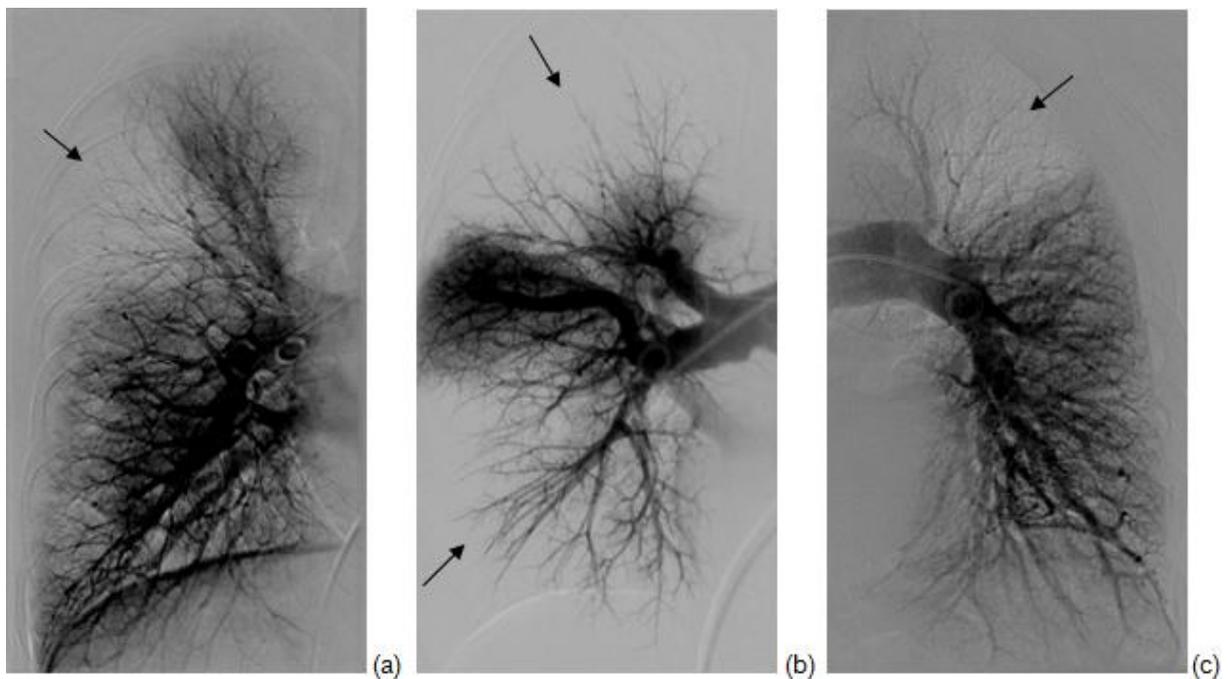


Abbildung 2: Mikroperfusionsdefekte (Pfeile) im rechten Oberlappen (a), Ober- und Unterlappen der rechten Lunge (b) sowie im linken Oberlappen (c)

Periphere Gefäßverschlüsse

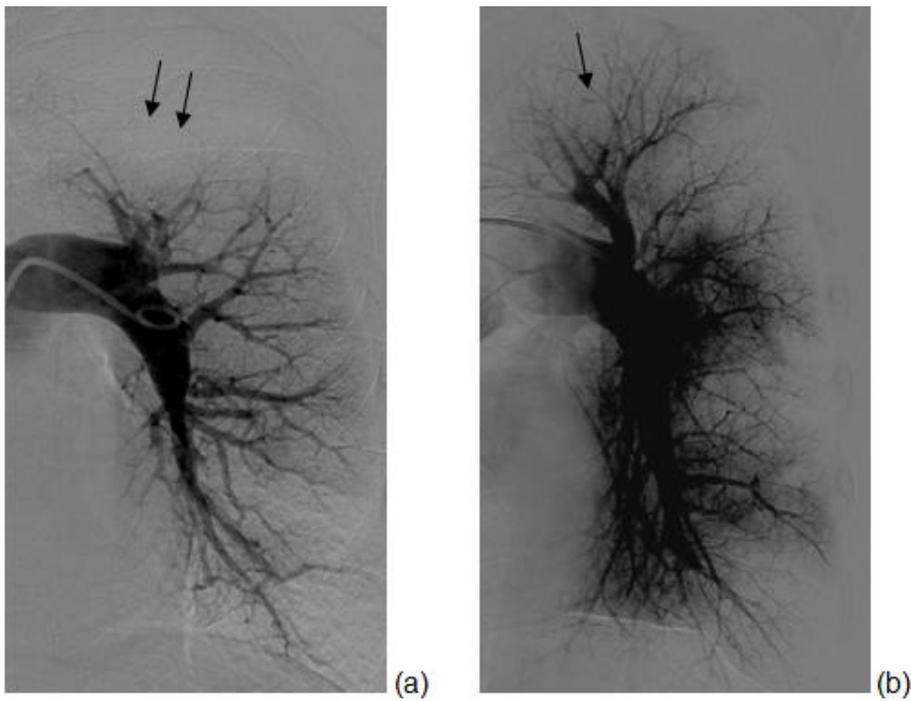


Abbildung 3: Periphere Gefäßverschlüsse in den pulmonalen Gefäßen 6. Ordnung (Pfeile) im Oberlappen der linken Lunge (a und b)

Stenosen

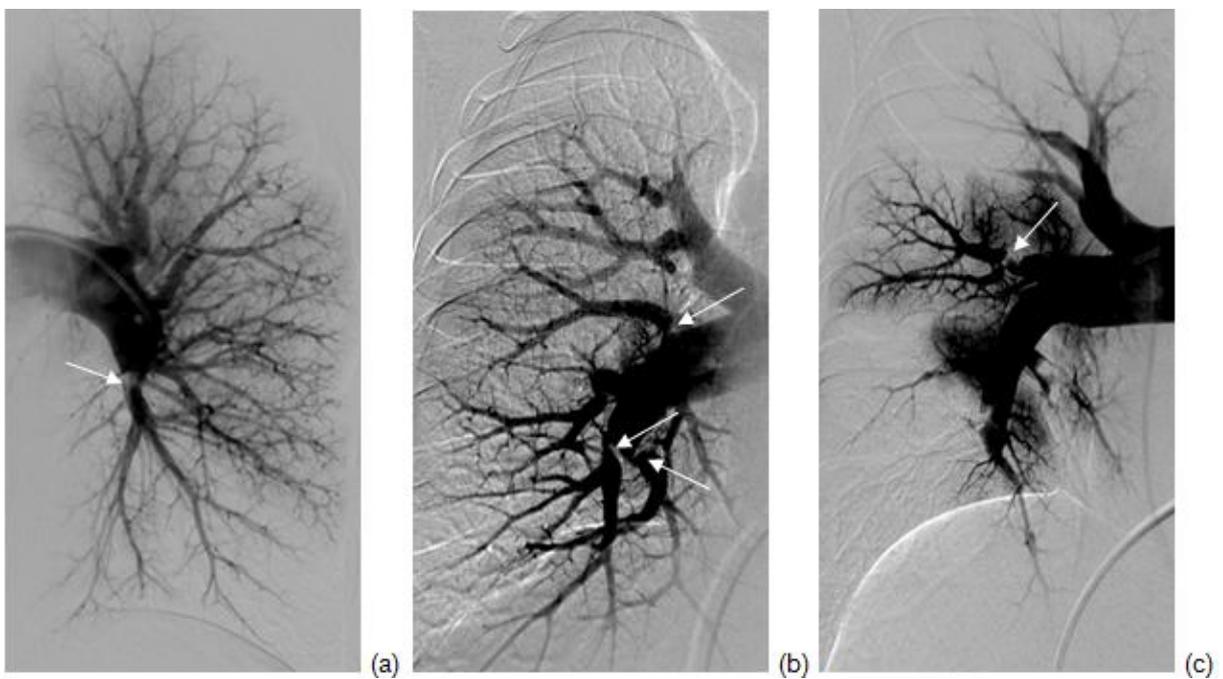


Abbildung 4: Stenosen (Pfeile) in den Segmentarterien des linken Unterlappens (a), des Mittel- und Unterlappens der rechten Lunge (b) sowie des rechten Mittellappens (c)

Kalibersprünge



Abbildung 5: Kalibersprünge (Pfeile) in den Segmentarterien des Oberlappens der rechten Lunge (a) sowie der linken Lunge (b)

Geschlängelte Gefäße

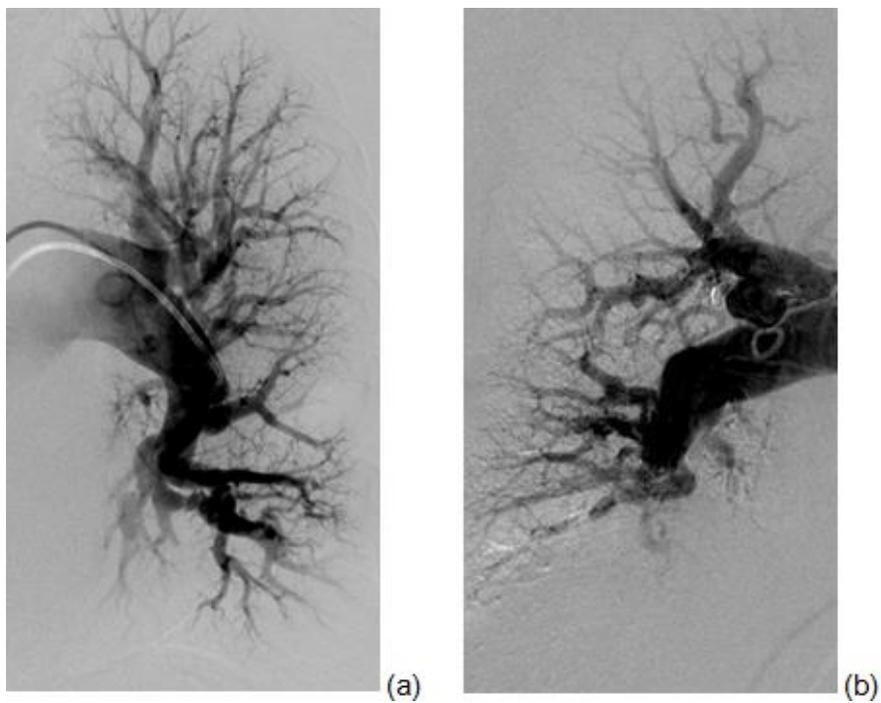


Abbildung 6: Geschlängelt verlaufende Pulmonalarterien der linken (a) und rechten Lunge (b)

Strickleiterthromben und Bandförmige Stenosen

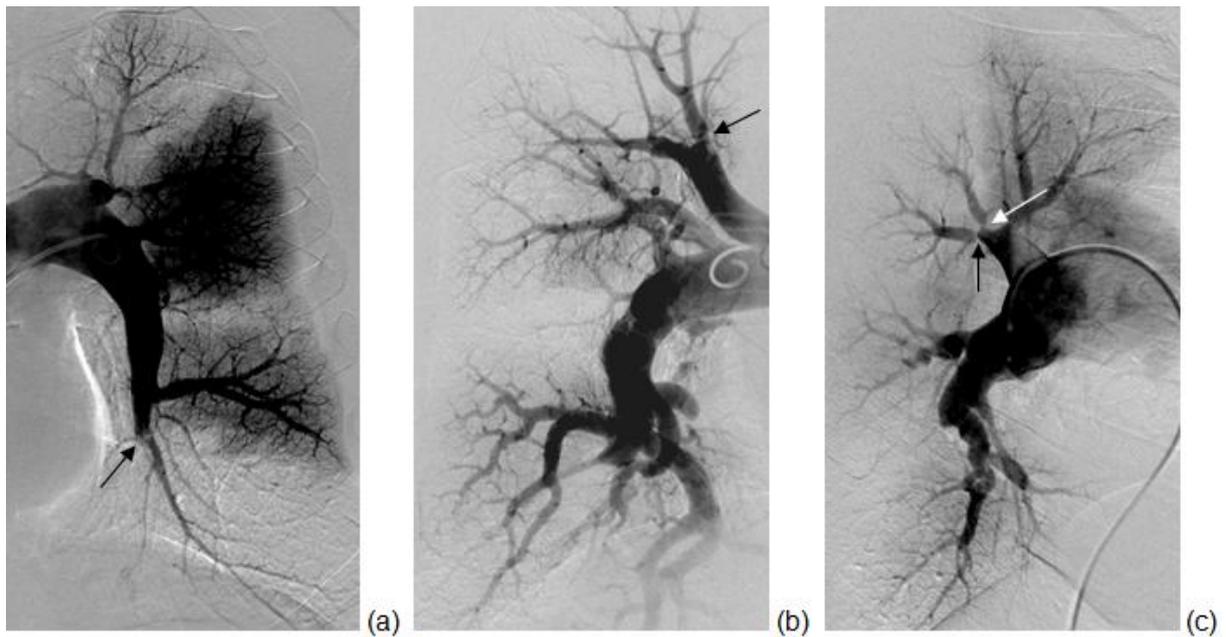


Abbildung 7: Strickleiterthromben (Pfeile) in den Segmentarterien des linken Unterlappens (a) und des rechten Oberlappens (c). Der Pfeil im Bild (b) deutet hingegen auf eine bandförmige Stenose in der Segmentarterie des rechten Oberlappens.

Gefäßwandunregelmäßigkeiten



Abbildung 8: Gefäßwandunregelmäßigkeiten (Pfeile) in den Segmentarterien des Unterlappens der rechten (a) sowie des Oberlappens der linken Lunge (b)

2.3.2 Gewichtung der DSA-Befunde

Im Hinblick auf die Auswirkung bezüglich der Lungendurchblutung wurden die pathologischen Gefäßbefunde durch einen erfahrenen Radiologen nach subjektivem Betrachtungseindruck ihrer Schwere nach bewertet und gewichtet. Tabelle 4 stellt eine Übersicht dieser Bewertung dar. Dabei wurde jeder einzelnen Segmentarterie gemäß ihrem schwerwiegendsten Befund eine Ziffer zugeordnet. Hat zum Beispiel eine Gefäß einen „stumpfen Gefäßabbruch“ (Ziffer = 3) und eine „Gefäßwandunregelmäßigkeit“ (Ziffer = 1) wurde diesem Gefäß die Ziffer 3 zugeordnet. Im Anschluss wurden die Werte aller Gefäße eines Lungenlappens addiert und durch die Gesamtzahl der Gefäße des jeweiligen Lappens geteilt, sodass sich ein Gesamtwert (sog. DSA-Score) pro Lungenlappen ergab. Dieser DSA-Score pro Lungenlappen bildet die Grundlage der statistischen Auswertung dieser Arbeit. Für die gesamte Lunge, die rechte und die linke Lunge wurde ebenso der entsprechende DSA-Score gebildet.

Gefäßpathologien	Bewertung
Stumpfe Gefäßabbrüche	3
Mikroperfusionsdefekte	3
Kleine periphere Verschlüsse (Gefäße 6. Ordnung)	2
Stenosen	2
Kalibersprünge	2
Geschlängelte Gefäße	1
Strickleiterthromben	1
Bandförmige Stenosen	1
Gefäßwandunregelmäßigkeiten	1

Tabelle 4: Bewertung der pathologischen Gefäßbefunde

Anmerkung: 3 = schwere, 2 = mittlere, 1 = geringe Auswirkung auf die Lungendurchblutung

2.4 Computerunterstützte Diagnostik

Es wurden die Daten aller 59 Thorax-MS-CTs unter dem Einsatz der Software MeVisPULMO 3D (Version 3.50, Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) computer-assistiert ausgewertet. Es fanden dabei ausschließlich CT-Datensätze, die zuvor in axialer Ebene rekonstruiert und entsprechend dem Lungenfenster mit einem Hochauflösungskern B70f erstellt worden waren, Verwendung. Anschließend erfolgte die Korrelation der DSA-Befunde in den jeweiligen Lungenlappen, in der rechten bzw. linken

Lunge und in der gesamten Lunge mit den folgenden objektiv quantifizierten und tabellarisch dargestellten Parametern, die im Kapitel 2.5.4 näher erläutert werden: Mittlere Lungendichte (engl.: Mean Lung Density [MLD]) in HE, Standardabweichung (StdDev) in HE, Halbwertsbreite (engl.: Full Width At Half Maximum [FWHM]) in HE, „High Attenuation Volume“ (HAV) in % und „Low Attenuation Volume“ (LAV) in %.

2.5 Auswerteprogramm

Das Computerprogramm MeVisPULMO 3D wurde von MeVis, einem Zentrum für medizinische Diagnosesysteme und Visualisierung (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland), entwickelt. Durch die Identifizierung anatomischer Kompartimente der Lunge, erlaubt der Softwareprototyp eine vollautomatische quantitative 3D-Analyse der pulmonalen CT-Schichten (Kuhnigk et al. 2005). Nachdem die zu untersuchenden axialen CT-Datensätze in dem für die Software notwendigen DICOM-Format gesichert worden waren, konnten sie in das Computerprogramm importiert und die Bearbeitung der entsprechenden Datei mittels Schaltfläche „Parenchyma Analysis“ (Abbildung 9) begonnen werden (Benutzerhandbuch MeVisPULMO 3D).



Abbildung 9: Startbildschirm der Software MeVisPULMO 3D mit importiertem CT-Datensatz (Bildschirmabbildung eigener Daten)

Der Ablauf der vollautomatischen Analyse verlief in folgenden Schritten:

a) Automatische Erkennung des Lungengewebes (grün)

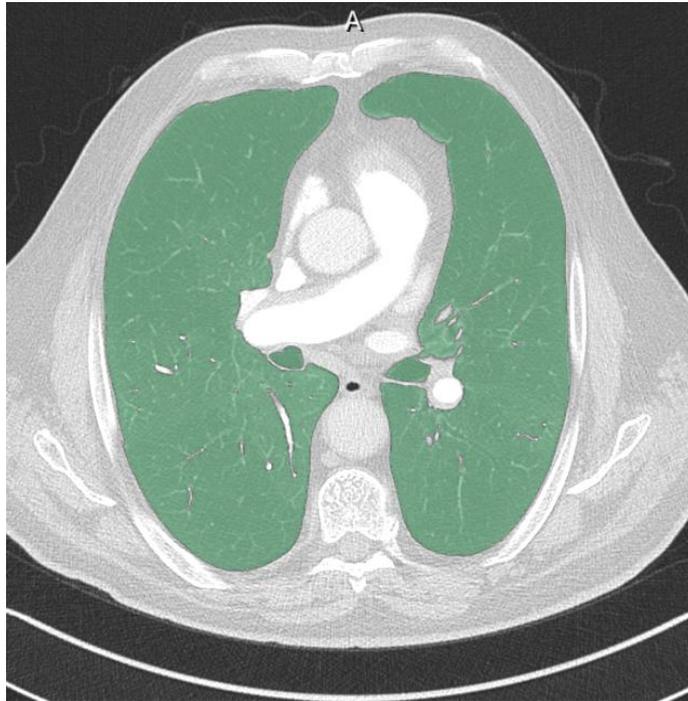


Abbildung 10: Automatische Erkennung des Lungengewebes

b) Erfassung des Tracheobronchialsystems (blau)

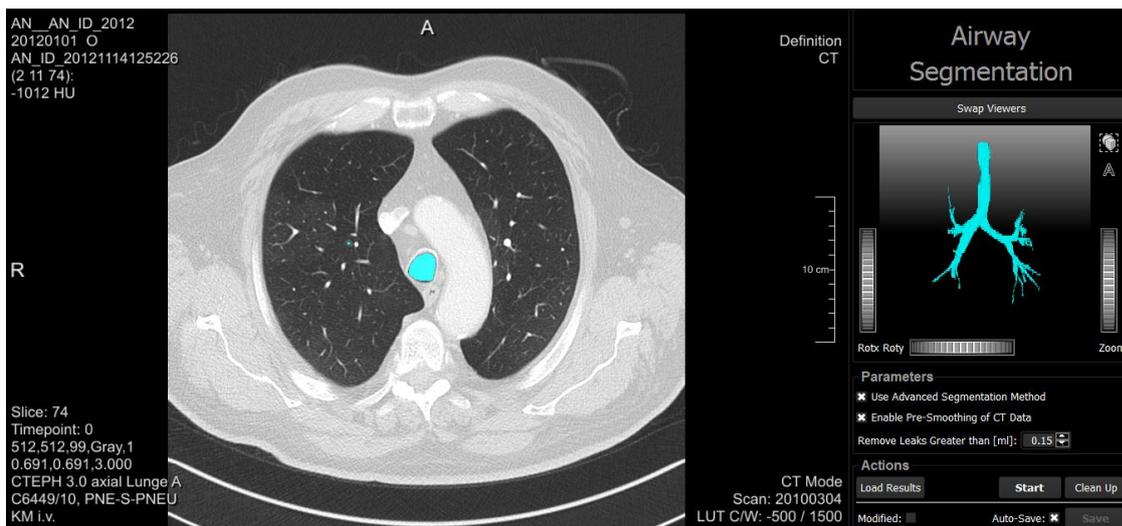


Abbildung 11: Erfassung des Tracheobronchialsystems

c) Zuteilung des Lungengewebes zu rechter (rot) und linker Lunge (grün)

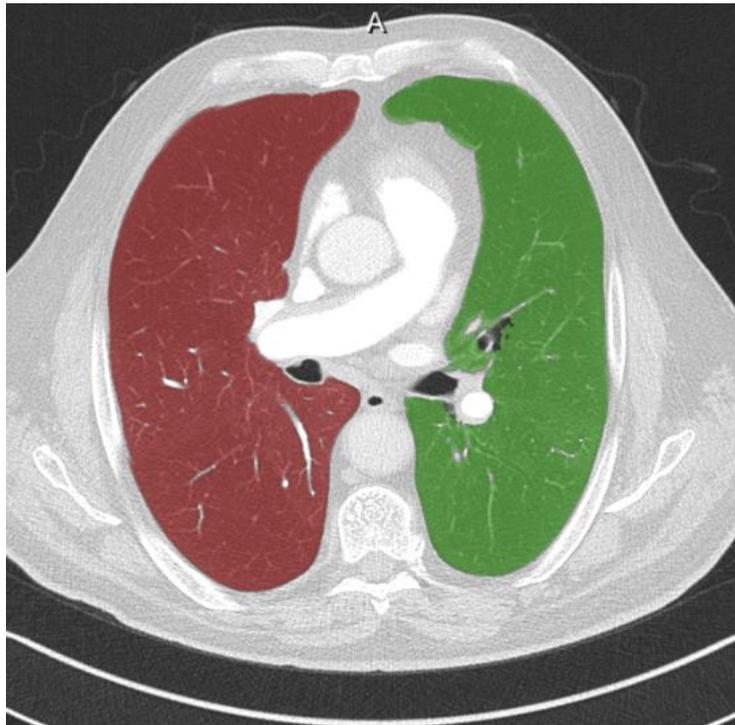


Abbildung 12: Zuteilung des Lungengewebes zu rechter und linker Lunge

d) Erfassung des pulmonalen Gefäßsystems der rechten (grün) und linken Lunge (rot)

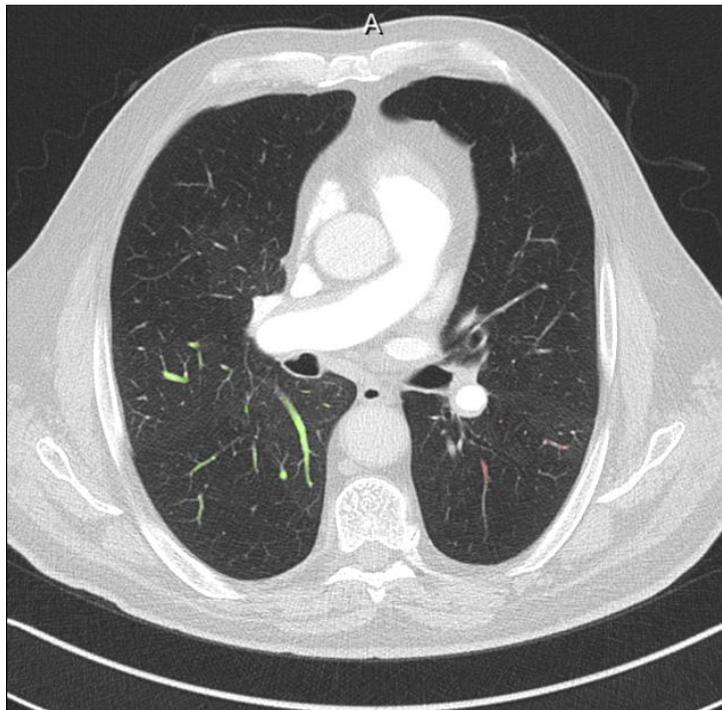


Abbildung 13: Erfassung des pulmonalen Gefäßsystems

e) Präzisere Betrachtung des Bronchialsystems und Zuordnung zu den Lungenlappen

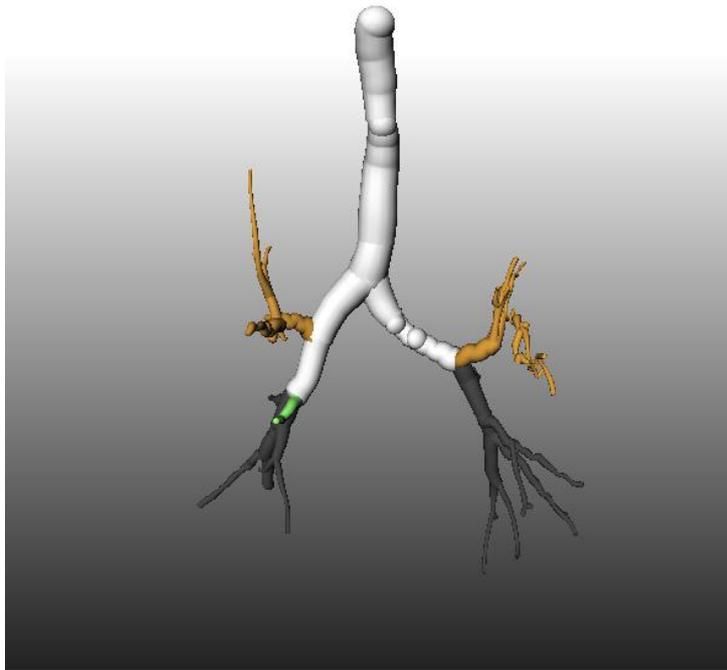


Abbildung 14: Präzisere Betrachtung des Bronchialsystems und Zuordnung zu den Lungenlappen

f) Segmentierung der Lunge bis auf Lappenebene anhand des Gefäßsystems

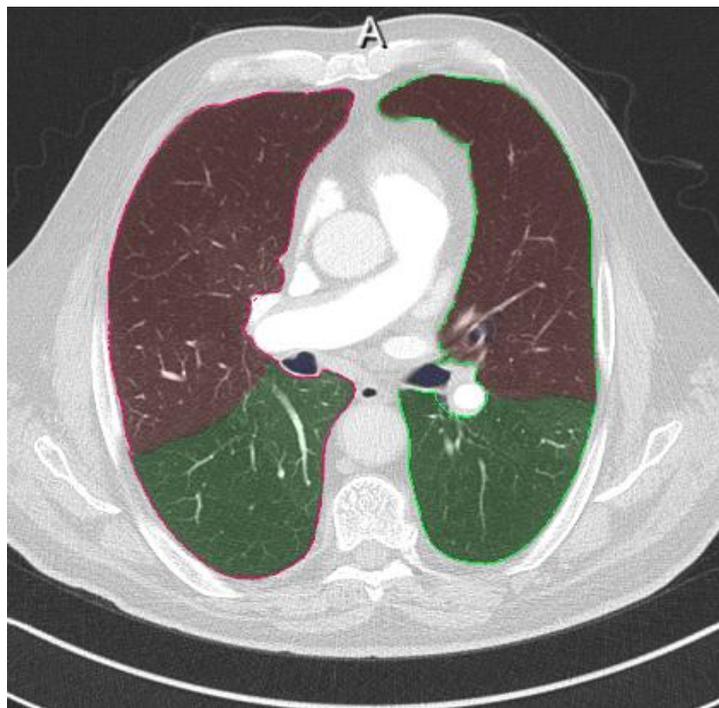


Abbildung 15: Segmentierung der Lunge bis auf Lappenebene anhand des Gefäßsystems

g) Berechnung der verschiedenen Parameter sowie deren Darstellung in einer detaillierten Übersichtstabelle

Histogram Evaluation Results												
Comp. Param.	Vol. [ml]	Rel. Vol.	MLD [HU]	StdDev [HU]	Wt. [g]	Rel. Wt.	P15 [HU]	Pk [HU]	FWHM [HU]	HAV	LAV	
Overall	Total	6373	100.0 %	-839	131	1024	100.0 %	-959	-902	129	12.3 %	18.0 %
	Core	3740	58.7 %	-851	124	556	54.3 %	-963	-902	117	9.6 %	19.6 %
	Peel	2633	41.3 %	-822	139	468	45.7 %	-953	-888	132	16.1 %	15.7 %
Right Lung	Total	3519	55.2 %	-839	132	568	55.5 %	-959	-902	129	12.4 %	18.0 %
	Core	2152	33.8 %	-851	125	321	31.3 %	-963	-902	117	9.7 %	19.6 %
	Peel	1368	21.5 %	-820	140	247	24.1 %	-952	-895	144	16.6 %	15.4 %
Left Lung	Total	2854	44.8 %	-840	131	456	44.5 %	-959	-902	125	12.1 %	18.0 %
	Core	1588	24.9 %	-852	123	235	22.9 %	-963	-902	115	9.4 %	19.4 %
	Peel	1266	19.9 %	-825	138	221	21.6 %	-954	-891	126	15.5 %	16.1 %
R. Upper Lobe	Total	1505	23.6 %	-839	131	242	23.7 %	-958	-895	118	12.2 %	17.6 %
	Core	949	14.9 %	-848	125	144	14.1 %	-961	-907	123	10.0 %	18.8 %
	Peel	555	8.7 %	-823	137	98	9.6 %	-952	-895	135	15.9 %	15.5 %
R. Middle Lobe	Total	406	6.4 %	-862	124	56	5.5 %	-972	-939	128	8.9 %	23.6 %
	Core	255	4.0 %	-880	109	31	3.0 %	-977	-939	115	5.7 %	26.8 %
	Peel	151	2.4 %	-832	142	25	2.5 %	-960	-935	135	14.4 %	18.2 %
R. Lower Lobe	Total	1609	25.2 %	-833	135	269	26.3 %	-956	-902	140	13.5 %	16.9 %
	Core	947	14.9 %	-846	128	146	14.3 %	-961	-902	117	10.5 %	18.6 %
	Peel	662	10.4 %	-814	142	123	12.0 %	-949	-876	126	17.8 %	14.5 %
L. Upper Lobe	Total	1405	22.0 %	-842	131	222	21.7 %	-961	-905	122	11.9 %	18.7 %
	Core	753	11.8 %	-854	124	110	10.8 %	-964	-911	114	9.3 %	20.1 %
	Peel	651	10.2 %	-829	137	112	10.9 %	-957	-889	124	15.0 %	16.9 %
L. Lower Lobe	Total	1449	22.7 %	-838	131	234	22.9 %	-957	-902	125	12.4 %	17.3 %
	Core	835	13.1 %	-851	123	125	12.2 %	-961	-889	94	9.6 %	18.8 %
	Peel	614	9.6 %	-822	138	110	10.7 %	-951	-891	125	16.1 %	15.3 %

Abbildung 16: Übersichtstabelle des Auswerteprogramms

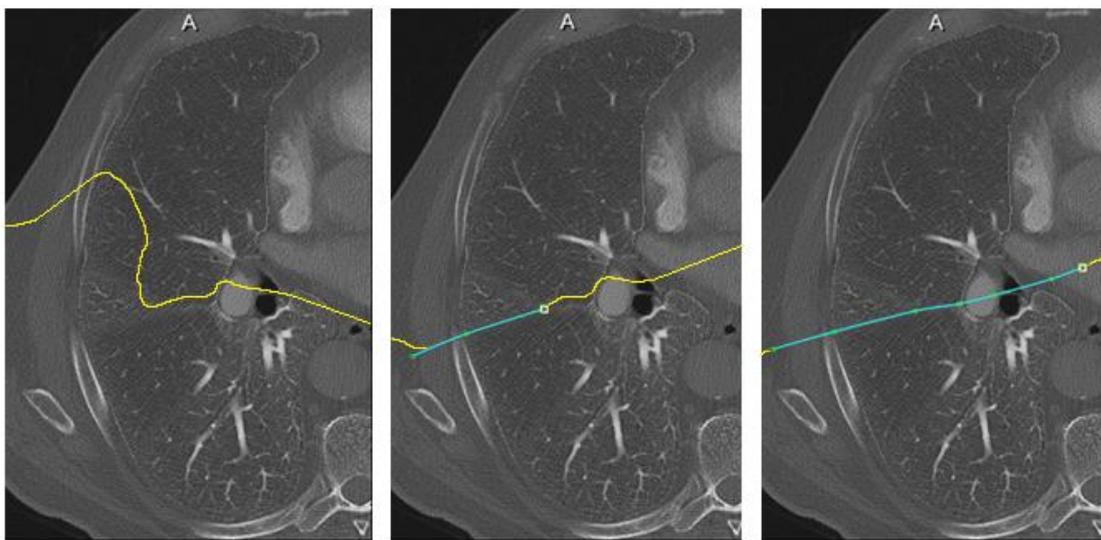
2.5.1 Segmentierung der Lunge

Die Grundlage für die Segmentierung der Lunge bis auf Lappenebene stellt das pulmonale Gefäßsystem dar. Da die Gefäße der einzelnen Lungenlappen nach dem Eintritt in den Hilus separat verlaufen, liefern sie bereits erste Hinweise auf den Verlauf der Fissuren. Mit Hilfe einer interaktiven 3D-Wasserscheiden-Transformation, die sowohl die Gefäßsegmentierung als auch die in den Originaldaten erfassten Fissurenverläufe mit einbezieht, lassen sich im Folgenden die Lappengrenzen bestimmen (Kuhnigk et al. 2003a). Bei der 3D-Wasserscheiden-Transformation handelt es sich um ein grauwertbasiertes Segmentierungsverfahren bei dem Grauwertbilder als topographisches Relief interpretiert werden, sodass jeder Grauwert eines Bildpunktes als Höheninformation betrachtet wird. Mit Hilfe der allmählichen Flutung des Grauwertgebirges lassen sich durch die Füllung der einzelnen Regionen (=Becken) natürlich Dämme, die sog. Wasserscheiden, detektieren, welche ein Überlaufen der Becken verhindern. Die Wasserscheiden entsprechen somit Gebieten gleicher Entwässerung, sodass hierdurch eine Segmentierung der CT-Bilder vorgenommen kann (Wegner et al. 1997).

2.5.2 Manuelle Nachsegmentierung der Lunge

Die automatische Segmentierung der Lungenlappen ist der einzige Schritt der einer Überprüfung und einer nachträglichen Verfeinerung bedarf (Benutzerhandbuch

MeVisPULMO 3D, Kuhnigk et al. 2005). Über die Schaltflächenabfolge „Application → Parenchyma Analysis → Interactive Lobe Segmentation“ konnte die manuelle Nachzeichnung der Lungenlappengrenzen beliebiger Schichten der axialen und der vom Programm rekonstruierten sagittalen und koronaren Schichten durchgeführt werden. Dabei konnte der Fissurenverlauf mit Hilfe von frei platzierbaren Markern in beliebigen Ebenen eingezeichnet werden, wobei der Verlauf der Fissuren in den angrenzenden Schichten automatisch angepasst wurde (Abbildung 17). Dabei half der visuelle Vergleich mit den entsprechenden CT-Schichten auf einem separaten Computerbildschirm. Nach Korrektur der Fissurenverläufe, wurden die Parameter für die einzelnen Lungenlappen dementsprechend angepasst und neu berechnet.



1. Fissur (gelbe Linie) vor Korrektur 2. Setzen frei platzierbarer Marker 3. Fissur nach Korrektur (blaue Linie)

Abbildung 17: Interaktive Korrektur der Fissura obliqua (gelbe/blaue Linie) der rechten Lunge in axialer Ebene (Bildschirmabbildung eigener Daten)

2.5.3 Quantitative Analyse

Im Anschluss erfolgte die Berechnung der verschiedenen Parameter (eine detaillierte Erklärung findet sich in 2.5.4) für die gesamte bzw. rechte und linke Lunge sowie für die jeweiligen Lungenlappen ausgehend von der Segmentierung durch die Software. Nach deren Auswertung wurden alle Werte in einer detaillierten Übersichtstabelle dargestellt und konnten dort entsprechend extrahiert werden.

2.5.4 Erläuterung der Parameter

Mittlere Lungendichte (MLD)

Die mittlere Lungendichte (MLD) ist als arithmetischer Mittelwert der Lungendichtewerte in HE definiert (Buschsieweke 2006). Sie reflektiert die Veränderungen der Belüftung sowie des extra- und intravasalen Wassergehalts der Lunge. Somit kann eine Vermin-

derung der MLD auf eine Erhöhung der Belüftung oder Überblähung von Lungenarealen hinweisen (Markstaller et al. 2001). Zudem ist die MLD vermutlich von der Lungendurchblutung abhängig, sodass sie aller Voraussicht nach in hypoperfundierten Lungenarealen erniedrigt und in hyperperfundierten Regionen der Lunge erhöht ist.

Standardabweichung (StdDev)¹

Hierbei handelt es sich um die Standardabweichung der Dichtewerte in HE (Buschsieweke 2006). Die Normalverteilungskurve des nachfolgenden Histogramms (Abbildung 18) dient der visuellen Darstellung der Standardabweichung der Dichte (StdDev).

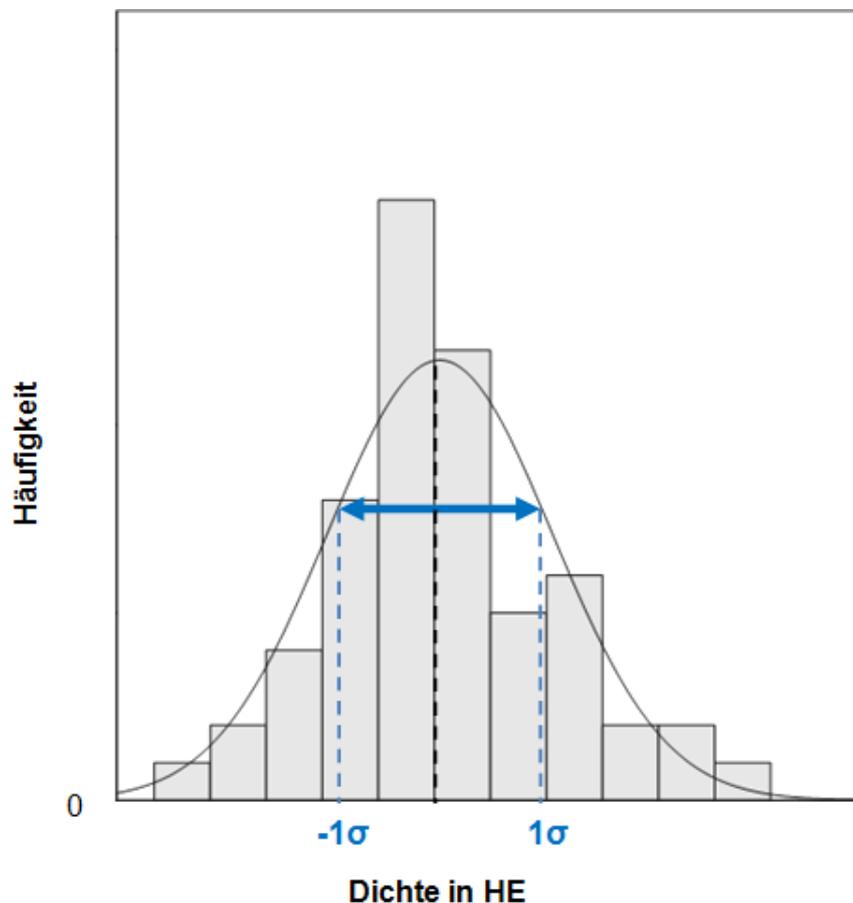


Abbildung 18: Histogramm der Dichtewerte. Diese folgen der Normalverteilung. Die Standardabweichung (σ) ist eingezeichnet. (blaue Linie, Abbildung eigener Daten)

¹ *Anmerkung:* Obwohl es sich hierbei um eine Standardabweichung (der Dichte) handelt, wurde die vom Softwarehersteller gewählte Abkürzung „StdDev“ in der gesamten Arbeit beibehalten, da im Kapitel 3.1. die Standardabweichungen in den deskriptiven Statistiken mit „SA“ abgekürzt werden.

Halbwertsbreite (FWHM)

Die sog. Halbwertsbreite stellt die „Kurvenbreite des Dichtehistogramms bei halber Gipfelhöhe in HE“ dar (Buschsieweke 2006). Das folgende Histogramm (Abbildung 19) veranschaulicht die Halbwertsbreite der Dichte (FWHM).

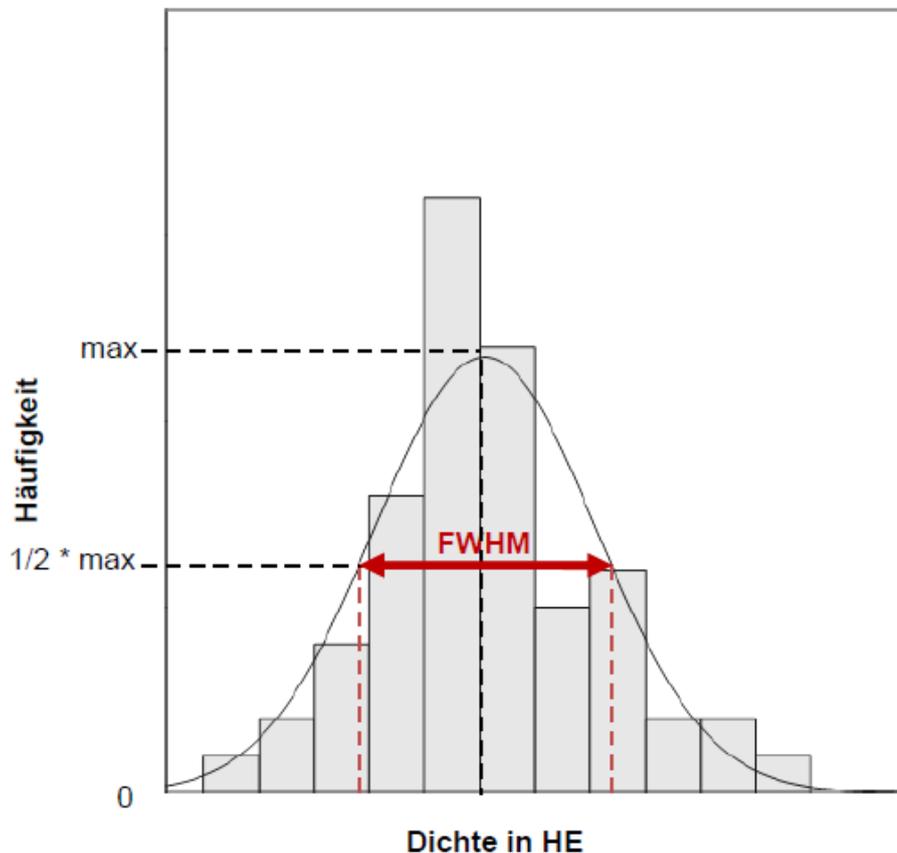


Abbildung 19: Normalverteilungskurve mit Veranschaulichung der Halbwertsbreite (FWHM) am Beispiel eines Patienten dieser Studie.

High Attenuated Volume (HAV)

Das HAV entspricht dem Anteil der Lunge mit einer sehr hohen Dichte und ist ein Marker für Verdichtungen z.B. bei einer Fibrose der Lunge. Vom Softwareentwickler wurde ein oberer Grenzwert von -700 HE für das HAV gewählt.

Low Attenuated Volume (LAV)

Das LAV entspricht dem Anteil der Lunge mit einer sehr geringen Dichte. Als untere Schwelle wurde durch die Entwickler der Software MeVisPULMO 3D ein Wert von -950 HE festgelegt, bei dem die quantitative Emphysemausdehnung laut einer Studie von Gevenois und Kollegen im Jahre 1995 am besten mit den makroskopischen Messungen an Lungen- und Lungenlappenresektaten korrelierte (Mikulik 2012, Gevenois et al. 1995).

2.6 Statistische Auswertung

Nachdem alle Pulmonalisangiographien der 59 Patienten hinsichtlich der Bildqualität sowie dem Vorhandensein verschiedener Gefäßveränderungen durch einen erfahrenen Radiologen bewertet und die Ergebnisse der dazugehörigen CT-Datensätze mit Hilfe der Software MeVisPULMO 3D analysiert worden waren, erfolgte die statistische Auswertung der Daten sowie die Erstellung der Streudiagramme im Ergebnisteil mit dem Computerprogramm „SPSS Statistics 22“ (IBM, Armonk, USA).

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, herauszufinden, ob die softwaregestützt ermittelten CT-Parameter mit den Befunden in der Angiographie bzw. mit dem ermittelten DSA-Score korrelieren. Dementsprechend bestand das beste statistische Vorgehen darin, die Variablen hinsichtlich des arithmetischen Mittels, der Standardabweichung sowie der erzielten Minima und Maxima auszuwerten und zu beschreiben, diese Mittelwerte zu vergleichen sowie eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchzuführen. Der Spearman-Korrelationskoeffizient r ist die robuste Alternative zum Korrelationskoeffizient nach Pearson und gibt das Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen an, wobei r Werte im Bereich von -1 bis 1 annehmen kann. Nimmt r einen absoluten Betrag $= 1$ an, kann von einem streng monotonen Zusammenhang ausgegangen werden. $r = 0$ weist darauf hin, dass kein monotoner Zusammenhang vorhanden ist. Ein positives Vorzeichen entspricht einer positiven Korrelation, während ein negatives Vorzeichen einen negativen Zusammenhang darstellt (Weiß 2011, Auer & Rottmann 2013). Zudem sahen Obert et al. absolute Korrelationskoeffizienten $< 0,3$ als kaum verschieden von 0 an, sodass kein Zusammenhang anzunehmen ist (Obert et al. 2014). Korrelationen mit einem absoluten $r \geq 0,3$ und $\leq 0,5$ sind als schwache Korrelationen zu werten. Bei einem Absolutwert von $r > 0,5$ ist von einer mittleren und bei $r \geq 0,8$ von einer starken Korrelation auszugehen (Obert et al. 2014, Obert et al. 2013, Auer & Rottmann 2013).

3. Ergebnisse

Die Auswertung der Angiographiebefunde und der dazugehörigen CT-Befunde (Abbildung 20) konnte für alle 59 Datensätze komplett durchgeführt werden. Im folgenden Abschnitt 3.1 werden zunächst die deskriptiven Statistiken beschrieben. Im Kapitel 3.2. folgen die Mittelwertvergleiche der Variablen zwischen den einzelnen Lungenanteilen. Anschließend erfolgt eine Erläuterung der Korrelationsanalyse nach Spearman im Abschnitt 3.3.

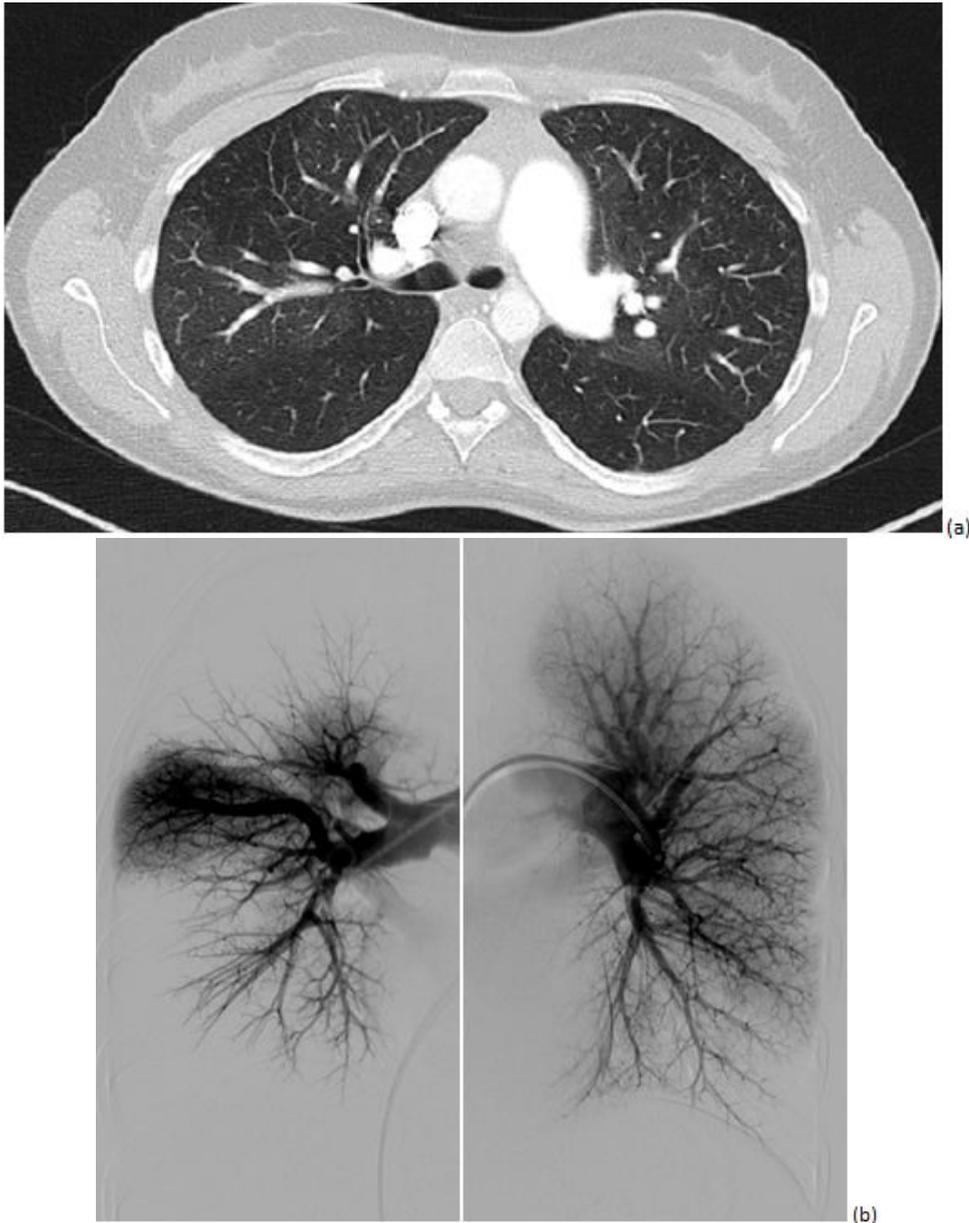


Abbildung 20: Multidetektor-Computertomographie (MD-CT) und digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der Lunge einer 55-jährigen Patientin mit CTEPH. **(a)** zeigt die axiale CT-Schichtaufnahme mit typischem Muster einer Mosaikperfusion im Lungenparenchym und **(b)** die korrespondierende DSA mit den entsprechenden Gefäßveränderungen der Pulmonalarterien.

3.1 Deskriptive Statistiken

3.1.1 Bildqualität der DSA

Zunächst wurden alle 59 Angiographien im Hinblick auf ihre Bildqualität ausgewertet. In Tabelle 5 sind die entsprechenden Bildqualitäten, die evaluiert wurden, dargestellt. Dabei fand sich bei 17 % der angiographischen Bilder eine exzellente Bildqualität, während für 54,2 % der Angiographien jeweils eine gute und für 28,8 % eine moderate Bildqualität vorlag. Eine für diagnostische Zwecke ungenügende Bildqualität lag bei keiner Untersuchung vor.

Bildqualität	Anzahl	Prozent
1	10	17
2	32	54,2
3	17	28,8
4	0	0
Gesamt	59	100

Tabelle 5: Bildqualität

Anmerkung: 1 = exzellente, 2 = gute, 3 = moderate, 4 = für die Diagnostik ungenügende Bildqualität

3.1.2 Pathologische Gefäßbefunde in der DSA

Im nächsten Schritt der DSA-Auswertung erfolgte die seitengetrennte Beurteilung der abgebildeten Segmentarterien im Hinblick auf das Vorhandensein der im Kapitel 2.3.1 genannten Gefäßpathologien. Die Tabellen 6 bis 8 erlauben eine detaillierte Übersicht über die Verteilung der oben genannten Gefäßpathologien im gesamten Patientenkollektiv für die jeweiligen Lungenanteile. Die Balkendiagramme in den Abbildungen 21 bis 29 spiegeln die prozentuale Verteilung der Gefäßpathologien in den verschiedenen Lungenlappen in anschaulicher Form wider.

	Stumpfe Gefäßabbrüche		Mikroperfusions- defekte		Periphere Verschlüsse	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gesamtlunge						
0	8	13,6	28	47,5	24	40,7
1	51	86,4	31	52,5	35	59,3
Rechte Lunge						
0	14	23,7	37	62,7	32	54,2
1	45	76,3	22	37,3	27	45,8
Linke Lunge						
0	24	40,7	34	57,6	33	55,9
1	35	59,3	25	42,4	26	44,1
Rechter Oberlappen						
0	32	54,2	44	74,6	42	71,2
1	27	45,8	15	25,4	17	28,8
Rechter Mittellappen						
0	41	69,5	58	98,3	57	96,6
1	18	30,5	1	1,7	2	3,4
Rechter Unterlappen						
0	23	39,0	47	79,7	37	62,7
1	36	61,0	12	20,3	22	37,3
Linker Oberlappen						
0	33	55,9	43	72,9	37	62,7
1	26	44,1	16	27,1	22	37,3
Linker Unterlappen						
0	38	64,4	41	69,5	41	69,5
1	21	35,6	18	30,5	18	30,5

Tabelle 6: Verteilung der stumpfen Gefäßabbrüche, Mikroperfusionsdefekte und peripheren Verschlüsse im Patientenkollektiv

Anmerkung: 0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden

Stumpfe Gefäßabbrüche

Sowohl die Tabelle 6 als auch das Balkendiagramm in der Abbildung 21 zeigen, dass die Mehrheit der stumpfen Gefäßabbrüche im Studienkollektiv mit 61,0 % im rechten Unterlappen auftrat. Im linken Unterlappen hingegen fanden sich die wenigsten stumpfen Gefäßabbrüche mit 35,6 %. Insgesamt ließen sich mehr stumpfe Gefäßabbrüche in der rechten Lunge als in der linken Lunge finden (76,3 % versus 59,3 %).

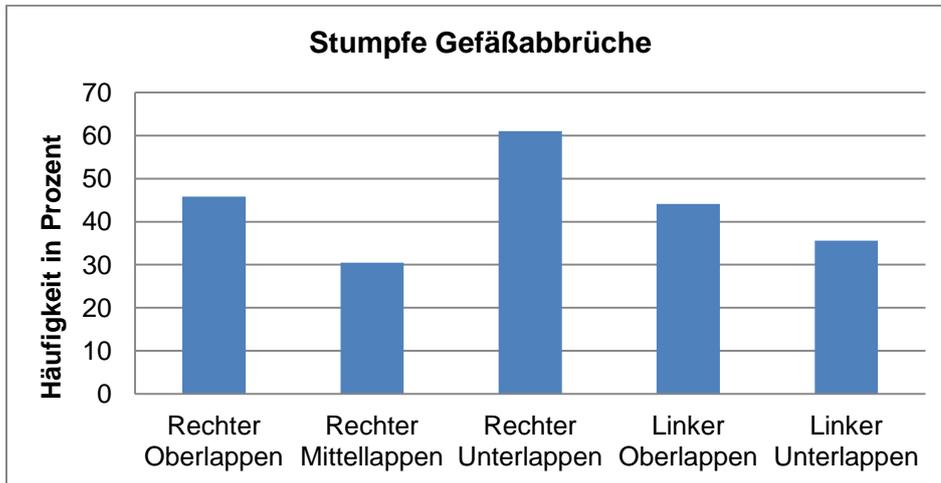


Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der stumpfen Gefäßabbrüche in den Lungenlappen

Mikroperfusionsdefekte

Die meisten Mikroperfusionsdefekte ließen sich im Patientenkollektiv im linken Unterlappen finden (30,5 %). Im rechten Mittellappen fanden sich hingegen lediglich 1,7 %. (Abbildung 22 und Tabelle 6) Insgesamt zeigten sich in der linken Lunge mehr Mikroperfusionsdefekte als in der rechten Lunge (42,4 % versus 37,3 %).

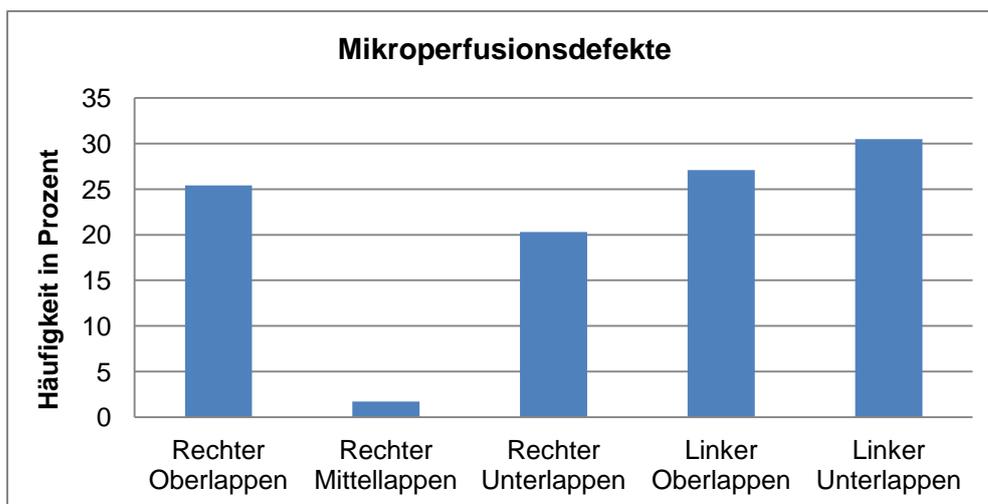


Abbildung 22: Prozentuale Verteilung der Mikroperfusionsdefekte in den Lungenlappen

Periphere Verschlüsse

Im Studienkollektiv ließen sich die meisten peripheren Verschlüsse im rechten Unterlappen sowie im linken Oberlappen finden (37,3 %). Der rechte Mittellappen wies lediglich 3,4 % an kleinen peripheren Verschlüssen der Gefäße 6. Ordnung auf (Tabelle 6, Abbildung 23). Die Verteilung von peripheren Verschlüssen zwischen rechter und linker Lunge unterschied sich im Wesentlichen kaum voneinander (45,8% versus 44,1%).

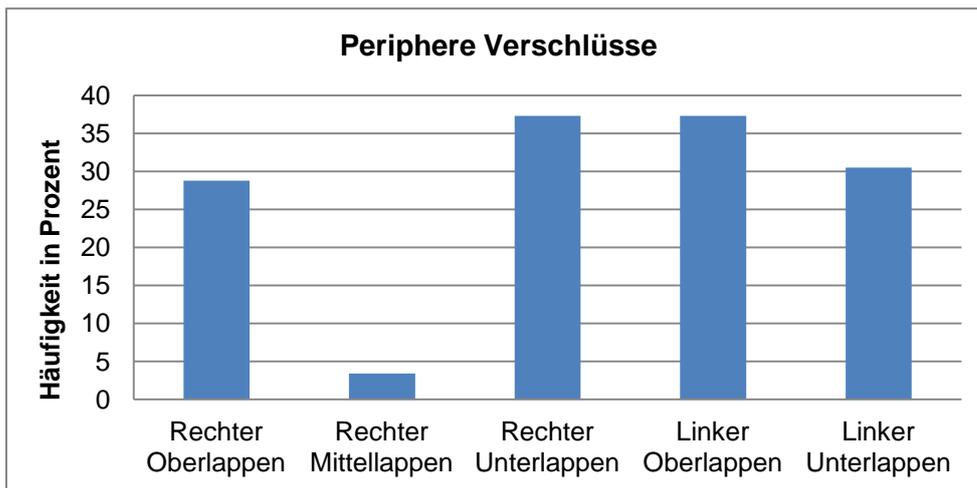


Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der Peripheren Verschlüsse in den Lungenlappen

	Stenosen		Kalibersprünge		Geschlängelte Gefäße	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gesamtlunge						
0	33	55,9	17	28,8	36	61,0
1	26	44,1	42	71,2	23	39,0
Rechte Lunge						
0	39	66,1	24	40,7	48	81,4
1	20	33,9	35	59,3	11	18,6
Linke Lunge						
0	41	69,5	34	57,6	37	62,7
1	18	30,5	25	42,4	22	37,3
Rechter Oberlappen						
0	49	83,1	35	59,3	49	83,1
1	10	16,9	24	40,7	10	16,9
Rechter Mittellappen						
0	53	89,8	50	84,7	49	83,1
1	6	10,2	9	15,3	10	16,9
Rechter Unterlappen						
0	43	72,9	40	67,8	50	84,7
1	16	27,1	19	32,2	9	15,3
Linker Oberlappen						
0	51	86,4	37	62,7	41	69,5
1	8	13,6	22	37,3	18	30,5
Linker Unterlappen						
0	46	78,0	55	93,2	37	62,7
1	13	22,0	4	6,8	22	37,3

Tabelle 7: Verteilung der Stenosen, Kalibersprünge und geschlängelten Gefäße im Patientenkollektiv

Anmerkung: 0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden

Stenosen

Sowohl Tabelle 7 als auch das Balkendiagramm in der Abbildung 24 zeigen, dass im Patientenkollektiv die meisten Stenosen im rechten Unterlappen auftraten (27,1 %). Die wenigsten Stenosen zeigten sich im rechten Mittellappen (10,2 %). Insgesamt wies die rechte Lunge geringfügig mehr Mikroperfusionsdefekte als die linke Lunge auf (33,9 % versus 30,5 %).

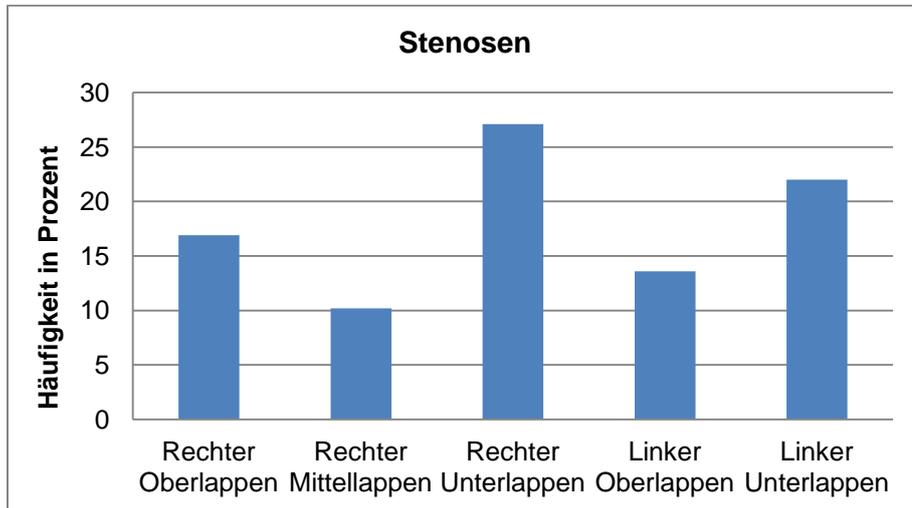


Abbildung 24: Prozentuale Verteilung der Stenosen in den Lungenlappen

Kalibersprünge

Die Mehrheit der Kalibersprünge zeigte sich beim Patientenkollektiv mit 40,7 % im rechten Oberlappen. Zudem wies der linke Unterlappen mit nur 6,8 % die wenigsten Kalibersprünge auf. Allgemein ließen sich 59,3 % der Kalibersprünge in der rechten und 42,4 % in der linken Lunge finden (Tabelle 7, Abbildung 25).

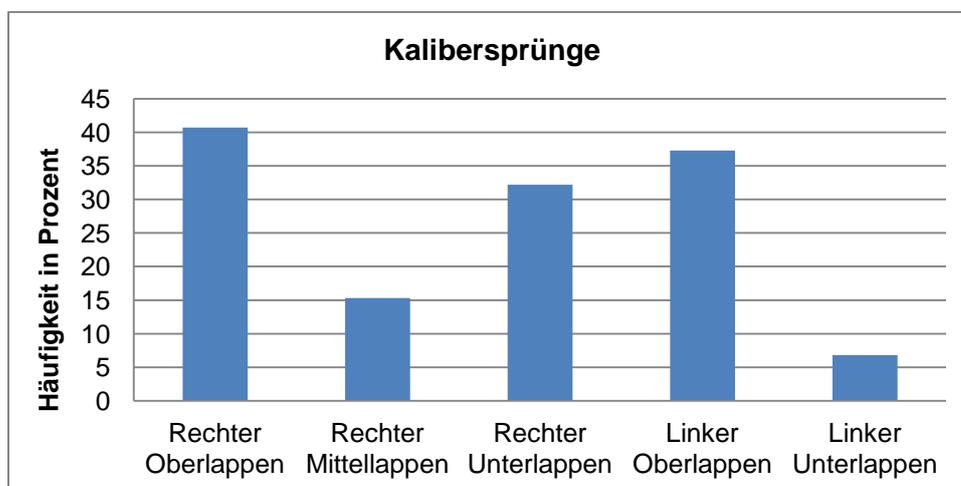


Abbildung 25: Prozentuale Verteilung der Kalibersprünge in den Lungenlappen

Geschlängelte Gefäße

Die Mehrheit an geschlängelten Gefäßen im Patientenkollektiv wies der linke Unterlappen mit 37,3 % auf. Dagegen ließen sich lediglich 15,3 % an geschlängelten Gefäßen im rechten Unterlappen darstellen (Tabelle 7, Abbildung 26). In der linken Lunge fanden sich insgesamt fast doppelt so viele geschlängelte Gefäße als in der rechten Lunge (37,3 % versus 18,6 %).

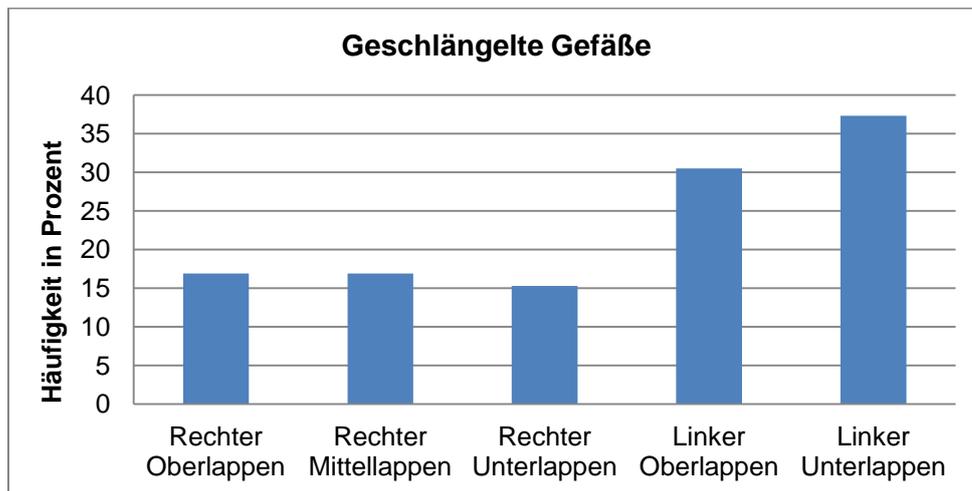


Abbildung 26: Prozentuale Verteilung der Geschlängelten Gefäße in den Lungenlappen

	Strickleiterthromben		Bandförmige Stenosen		Gefäßwandunregelmäßigkeiten	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gesamtlunge						
0	55	93,2	52	88,1	30	50,8
1	4	6,8	7	11,9	29	49,2
Rechte Lunge						
0	57	96,6	54	91,5	37	62,7
1	2	3,4	5	8,5	22	37,3
Linke Lunge						
0	56	94,9	55	93,2	42	71,2
1	3	5,1	4	6,8	17	28,8
Rechter Oberlappen						
0	57	96,6	55	93,2	49	83,1
1	2	3,4	4	6,8	10	16,9
Rechter Mittellappen						
0	59	100,0	58	98,3	52	88,1
1	0	0,0	1	1,7	7	11,9
Rechter Unterlappen						
0	58	98,3	58	98,3	48	81,4
1	1	1,7	1	1,7	11	18,6
Linker Oberlappen						
0	59	100,0	58	98,3	44	74,6
1	0	0,0	1	1,7	15	25,4
Linker Unterlappen						
0	56	94,9	56	94,9	54	91,5
1	3	5,1	3	5,1	5	8,5

Tabelle 8: Verteilung der Strickleiterthromben, bandförmigen Stenosen und Gefäßwandunregelmäßigkeiten im Patientenkollektiv
Anmerkung: 0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden

Strickleiterthromben

Im gesamten Patientenkollektiv fanden sich Strickleiterthromben am seltensten. Im linken Unterlappen zeigten sich mit 5,1 % die meisten Strickleiterthromben. Im rechten Mittellappen ließen sich im gesamten Studienkollektiv keine Strickleiterthromben finden. Die rechte Lunge wies allgemein mehr Strickleiterthromben auf als die linke Lunge (5,1 % versus 3,4 %; Tabelle 8, Abbildung 27).

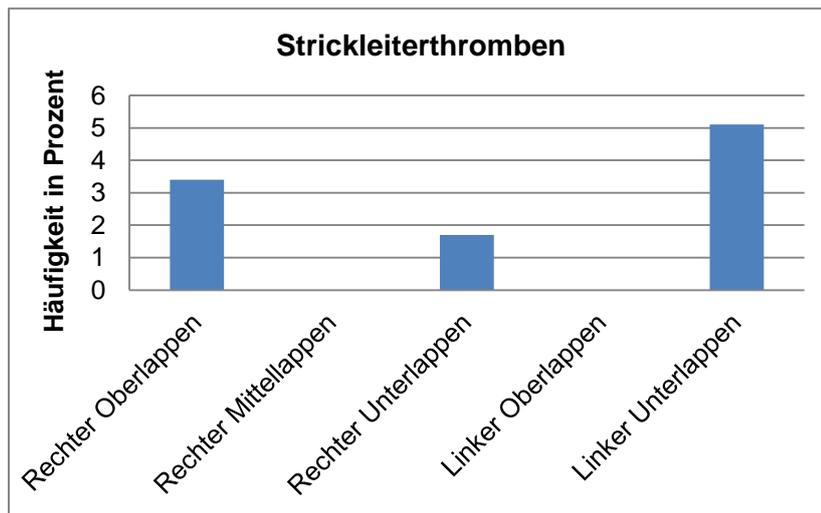


Abbildung 27: Prozentuale Verteilung der Strickleiterthromben in den Lungenlappen

Bandförmige Stenosen

Die meisten bandförmigen Stenosen ließen sich im rechten Oberlappen darstellen (6,8 %). Der rechte Mittel- und Unterlappen sowie der linke Oberlappen wiesen mit 1,7 % die wenigsten bandförmigen Stenosen auf (Abbildung 28). In der rechten Lunge ließen sich mehr bandförmige Stenosen finden als in der linken Lunge (8,5 % versus 6,8 %).

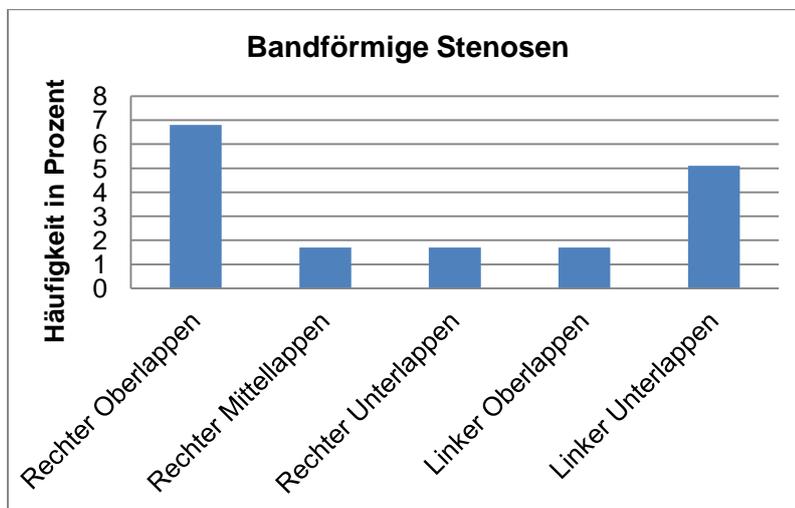


Abbildung 28: Prozentuale Verteilung der bandförmigen Stenosen in den Lungenlappen

Gefäßwandunregelmäßigkeiten

Sowohl die Tabelle 8 als auch das Balkendiagramm in der Abbildung 29 zeigen, dass die Mehrheit der Gefäßwandunregelmäßigkeiten mit 25,4 % im linken Oberlappen auftrat. Im linken Unterlappen hingegen zeigten sich die wenigsten Gefäßwandunregelmäßigkeiten mit 8,5 %. Insgesamt ließen sich im Patientenkollektiv mehr Gefäßwandunregelmäßigkeiten in der rechten Lunge als in der linken Lunge finden (37,3 % versus 28,8 %).

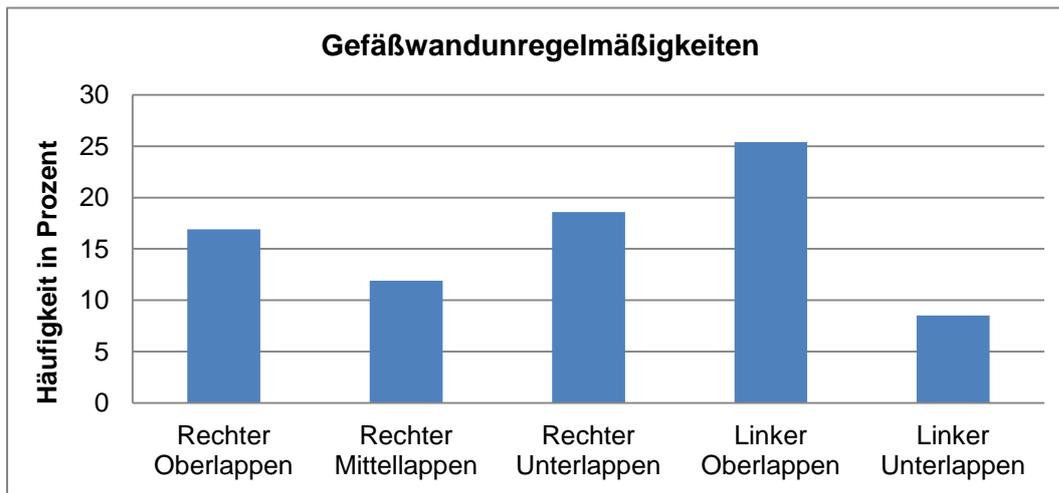


Abbildung 29: Prozentuale Verteilung der Gefäßwandunregelmäßigkeiten in den Lungenlappen

3.1.3 DSA-Score

Anschließend wurden die pathologischen Gefäßbefunde hinsichtlich der Auswirkung bezüglich der Lungendurchblutung durch einen Radiologen nach subjektivem Betrachtungseindruck ihrer Schwere nach bewertet und gewichtet (sog. DSA-Score), um eine Datenreduktion im Sinne einer besseren Übersichtlichkeit zu erreichen. Der DSA-Score bildet die Grundlage aller Rechnungen dieser Arbeit.

In Tabelle 9 sind sowohl Mittelwert als auch Standardabweichung (SA) sowie Minimum und Maximum des DSA-Scores für die gesamte Lunge, die rechte und linke Lunge sowie für die jeweiligen Lungenlappen aufgeführt. Im Mittel lässt sich in der rechten Lunge ein höherer DSA-Score als in der linken Lunge finden (1,63 versus 1,43). Den höchsten Mittelwert des DSA-Scores zeigt der rechte Unterlappen (1,76), den niedrigsten der linke Unterlappen (1,32). Auffällig ist, dass sowohl der rechte Mittellappen als auch der linke Unterlappen einen vergleichsweise niedrigen Mittelwert aufweisen (1,34 und 1,32). Zudem zeigt sich im rechten Mittellappen die größte Standardabweichung des DSA-Score (SA = 1,060) und somit die größte Heterogenität in der Verteilung. In dieser Patientengruppe zeigte sich in allen Lungenlappen die maximal mögliche Ausprägung des Scores mit Werten von 0 bis 3.

Variablenbezeichnung	Mittelwert	SA
Gesamte Lunge	1,54	0,470
Rechte Lunge	1,63	0,526
Linke Lunge	1,43	0,582
Rechter Oberlappen	1,67	0,731
Rechter Mittellappen	1,34	1,060
Rechter Unterlappen	1,76	0,817
Linker Oberlappen	1,60	0,712
Linker Unterlappen	1,32	0,737

Tabelle 9: Deskriptive Statistiken des DSA-Score

3.1.4 Parameter

Für die CT-Parameter (MLD, StdDev, FWHM, HAV und LAV) erfolgte die Bestimmung des arithmetischen Mittels, der Standardabweichung (SA) sowie der erzielten Minima und Maxima für alle Lungenanteile. Die Tabellen 10 bis 14 geben eine Übersicht über die Messwerte für die erhobenen Dichtewerte.

Mittlere Lungendichte (MLD)

Variablenbezeichnung	Mittelwert	SA	Minimum - Maximum
Gesamte Lunge	-766,73	38,63	-830 bis -663
Rechte Lunge	-774,39	36,16	-829 bis -668
Linke Lunge	-757,19	44,74	-834 bis -655
Rechter Oberlappen	-781,98	35,03	-839 bis -666
Rechter Mittellappen	-790,20	40,91	-862 bis -657
Rechter Unterlappen	-757,90	50,03	-828 bis -591
Linker Oberlappen	-770,05	41,37	-835 bis -667
Linker Unterlappen	-739,71	58,66	-840 bis -582

Tabelle 10: Deskriptive Statistiken der Mittleren Dichte (MLD) in HE

In Tabelle 10 sind die Mittelwerte und die entsprechenden Standardabweichungen sowie Minima und Maxima für die MLD aller Lungen und Lungenlappen dargestellt. Insgesamt zeigt sich, dass die MLD der rechten Lunge im Mittel größer ist als die der linken Lunge (-774,39 HE versus -757,19 HE). Zudem findet sich der höchste Mittelwert der MLD im rechten Mittellappen (-790,20 HE) und der niedrigste im linken Unterlappen (-739,71 HE). Außerdem ist eine hohe Standardabweichung der MLD im rechten und linken Unterlappen (50,03 HE und 58,66 HE) im Vergleich zu den restlichen erhobenen Werte für die MLD auffällig.

Standardabweichung (StdDev)

Variablenbezeichnung	Mittelwert	SA	Minimum - Maximum
Gesamte Lunge	215,97	19,19	172 bis 265
Rechte Lunge	210,95	20,06	162 bis 262
Linke Lunge	220,51	21,58	167 bis 269
Rechter Oberlappen	202,95	19,84	159 bis 262
Rechter Mittellappen	201,95	25,74	144 bis 257
Rechter Unterlappen	218,54	26,24	160 bis 290
Linker Oberlappen	210,61	20,31	167 bis 253
Linker Unterlappen	228,78	27,30	167 bis 303

Tabelle 11: Deskriptive Statistiken der Standardabweichung (StdDev) der Dichte in HE

Tabelle 11 zeigt die Mittelwerte mit den dazugehörigen Standardabweichungen sowie Minima und Maxima für die StdDev aller Lungen und Lungenlappen. Der Mittelwert der StdDev ist in der linken Lunge um knapp 10 HE höher als in der rechten Lunge (220,51 HE versus 210,95 HE). Die höchste StdDev zeigt sich im Mittel im linken Unterlappen (228,78 HE), die niedrigste im rechten Mittellappen (201,95 HE). Hier zeigen sich ebenfalls die größten Standardabweichungen der StdDev im rechten und linken Unterlappen (26,24 HE und 27,30 HE).

Halbwertsbreite (FWHM)

Variablenbezeichnung	Mittelwert	SA	Minimum - Maximum
Gesamte Lunge	156,53	29,83	113 bis 265
Rechte Lunge	151,93	29,19	109 bis 265
Linke Lunge	156,37	33,11	108 bis 275
Rechter Oberlappen	137,00	29,95	84 bis 260
Rechter Mittellappen	142,25	31,28	86 bis 263
Rechter Unterlappen	157,14	35,29	104 bis 273
Linker Oberlappen	144,73	29,53	98 bis 221
Linker Unterlappen	162,42	37,90	110 bis 318

Tabelle 12: Deskriptive Statistiken der Halbwertsbreite (FWHM) der Dichte in HE

Tabelle 12 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Minima und Maxima für das FWHM aller Lungen und Lungenlappen. Der Mittelwert des FWHM unterscheidet sich zwischen der rechten und der linken Lunge nur geringfügig (151,93 HE versus 156, 37 HE). Der höchste Mittelwert des FWHM findet sich im linken Unterlappen mit 162,42 HE, die niedrigste im rechten Oberlappen mit 137,00 HE. Im rechten und linken Unterlappen finden sich abermals die größten Standardabweichungen des FWHM (35,29 HE und 37,90 HE).

High Attenuated Volume (HAV)

Variablenbezeichnung	Mittelwert	SA	Minimum - Maximum
Gesamte Lunge	24,35	7,73	13 bis 46
Rechte Lunge	22,90	7,22	13 bis 45
Linke Lunge	26,18	8,83	13 bis 47
Rechter Oberlappen	21,05	7,04	11 bis 43
Rechter Mittellappen	20,68	7,70	9 bis 48
Rechter Unterlappen	26,16	9,97	14 bis 58
Linker Oberlappen	23,64	8,24	13 bis 47
Linker Unterlappen	29,66	11,55	12 bis 60

Tabelle 13: Deskriptive Statistiken des High Attenuated Volume (HAV) in %

In Tabelle 13 sind die Mittelwerte und die entsprechenden Standardabweichungen sowie Minima und Maxima für das HAV aller Lungen und Lungenlappen dargestellt. Insgesamt zeigt sich, dass der Mittelwert des HAV der linken Lunge größer ist als in der rechten (26,18 % versus 22,90 %). Außerdem zeigt sich im linken Unterlappen das größte HAV im Mittel mit 29,66 % und im rechten Mittellappen das kleinste mit 20,68 %. Wie bei den vorherigen Parametern konnten auch hier die größten Standardabweichungen des HAV im rechten sowie linken Unterlappen nachgewiesen werden (9,97 % und 11,55 %).

Low Attenuated Volume (LAV)

Variablenbezeichnung	Mittelwert	SA	Minimum - Maximum
Gesamte Lunge	12,18	5,47	3 bis 31
Rechte Lunge	12,80	5,40	4 bis 31
Linke Lunge	11,37	5,77	2 bis 30
Rechter Oberlappen	12,31	5,30	1 bis 26
Rechter Mittellappen	15,78	6,36	3 bis 37
Rechter Unterlappen	11,80	5,74	2 bis 31
Linker Oberlappen	11,99	5,87	2 bis 31
Linker Unterlappen	10,49	6,06	1 bis 30

Tabelle 14: Deskriptive Statistiken des Low Attenuated Volume (LAV) in %

Tabelle 14 präsentiert die Mittelwerte mit den dazugehörigen Standardabweichungen sowie Minima und Maxima für das LAV aller Lungen und Lungenlappen. Der Mittelwert des LAV unterscheidet sich zwischen der rechten und der linken Lunge nur geringfügig (12,80 % versus 11,37 %). Allerdings zeigt sich im rechten Mittellappen ein stärker erhöhtes LAV im Mittel (15,78 %) als das im linken Unterlappen (10,49 %). Die größten Standardabweichungen des LAV fanden sich hier im rechten Mittel- und linken Unterlappen (6,36 % und 6,06 %).

3.2 Mittelwertvergleiche

Die folgenden Tabellen 15 bis 20 zeigen die Mittelwertvergleiche zwischen den einzelnen Lungenanteilen an. Es sind jeweils die p-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz angegeben, um eine Aussage darüber zu treffen, ob die Mittelwerte der einzelnen Parameter zwischen den jeweiligen Lungenanteilen signifikant unterschiedlich sind.

3.2.1 T-Tests

Für den Mittelwertvergleich der einzelnen Parameter zwischen rechter und linker Lunge wurde ein t-Test mit anschließender Bonferroni-Korrektur verwendet. Das nach Bonferroni korrigierte Signifikanzniveau beträgt: $P_{\text{krit}} = \alpha/k = 0,05/5 = 0,01$ (α = Signifikanzniveau und k = Anzahl der paarweisen t-Tests). Diese Korrektur muss durchgeführt werden, um der α -Fehlerkummulierung bei mehrfachen paarweisen Vergleichen entgegenzuwirken.

Parameter	Mittelwerte	Signifikanz (p)
MLD	Rechte Lunge (-774,39)	0,000**
	Linke Lunge (-757,19)	
StdDev	Rechte Lunge (210,95)	0,000**
	Linke Lunge (220,51)	
FWHM	Rechte Lunge (151,93)	0,024
	Linke Lunge (156,37)	
HAV	Rechte Lunge (22,90)	0,000**
	Linke Lunge (26,18)	
LAV	Rechte Lunge (12,80)	0,000**
	Linke Lunge (11,37)	

Tabelle 15: Mittelwertvergleiche der einzelnen Parameter zwischen rechter und linker Lunge

** . Mittelwertvergleich ist auf einem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig).

In Tabelle 15 liegt ein signifikanter Mittelwertunterschied für die Parameter MLD, StdDev, HAV und LAV zwischen der rechten und linken Lunge vor. Hierbei zeigt sich, dass der Mittelwert der MLD für die rechte Lunge (-774,39 HE) signifikant niedriger ist als für die linke Lunge (-757,19 HE). Der Mittelwert für die StdDev ist für die rechte Lunge (210,95 HE) signifikant niedriger als für die linke (220,51 HE). Sowohl beim HAV als auch beim LAV zeigen sich für die rechte Lunge signifikant höhere Mittelwerte als für die linke (22,90 % versus 26,18 % und 12,80 % versus 11,37 %). Für die FWHM konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Lungenhälften festgestellt werden.

3.2.2 Post-hoc-Analysen

Um zu prüfen, ob es Mittelwertunterschiede für die genannten Parameter zwischen den einzelnen Lungenlappen gibt, wurden ANOVAs durchgeführt. Hierbei wurde beispielsweise für die MLD der Gesamteffekt signifikant $F(3,083)^2 = 16330,11; p < 0,001$. Aufgrund der Signifikanz des Gesamteffektes wurden anschließend Post-hoc-Analysen durchgeführt, um die Mittelwertunterschiede darzustellen. Diese sind den folgenden Tabellen 16 bis 20 zu entnehmen.

² *Anmerkung:* $F(3,083)$ ist der nach Greenhouse-Geisser-Test korrigierte Wert, da zuvor der Mauchly-Test auf Sphärizität signifikant wurde ($W(9) = 0,554, p < 0,001$) und somit die Zahl der Freiheitsgrade für die ANOVA korrigiert werden musste. Dies gilt auch für alle anderen durchgeführten ANOVAs.

3.2.2.1 Mittlere Lungendichte (MLD)

Mittelwert MLD1	Mittelwert MLD2	Signifikanz (p)
Rechter Oberlappen (-781,98)	Rechter Mittellappen	0,285
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,000**
	Linker Unterlappen	0,006**
Rechter Mittellappen (-790,20)	Rechter Oberlappen	0,285
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,000**
	Linker Unterlappen	0,000**
Rechter Unterlappen (-757,90)	Rechter Oberlappen	0,000**
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,000**
	Linker Unterlappen	0,252
Linker Oberlappen (-770,05)	Rechter Oberlappen	0,000**
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Unterlappen	0,000**
Linker Unterlappen (-739,71)	Rechter Oberlappen	0,006**
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Rechter Unterlappen	0,252
	Linker Oberlappen	0,000**

Tabelle 16: Mittelwertvergleiche der Mittleren Dichte (MLD) zwischen den einzelnen Lungenanteilen

** . Mittelwertvergleich ist auf einem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig).

* . Mittelwertvergleich ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

Tabelle 16 stellt die Mittelwertvergleiche für die MLD zwischen den einzelnen Lungenanteilen da. Für die MLD sind die Mittelwertunterschiede zwischen rechtem Ober- und Mittellappen ($p = 0,285$) sowie zwischen rechtem und linkem Unterlappen ($p = 0,252$) nicht signifikant. Ansonsten sind die Mittelwertunterschiede zwischen den übrigen Lungenanteilen signifikant ($p < 0,05$). Der Mittelwert der MLD für den rechten Oberlappen (-781,98 HE) ist signifikant niedriger im Vergleich zum rechten Unterlappen (-757,90

HE), linken Oberlappen (-770,05 HE) und linken Unterlappen (-739,71 HE). Die mittlere MLD des rechten Mittellappens (-790,20 HE) ist ebenso signifikant niedriger im Vergleich zum Mittelwert der MLD des rechten Unterlappens (-757,90 HE), des linken Oberlappens (-770,05 HE) sowie des linken Unterlappens (-739,71 HE). Hingegen zeigen sich für den Mittelwert der MLD des rechten Unterlappens (-757,90 HE) sowie des linken Unterlappens (-739,71 HE) die Mittelwerte der MLD für den rechten Oberlappen (-781,98 HE), rechten Mittellappen (-790,20 HE) und linken Oberlappen (-770,05 HE) im Vergleich signifikant niedriger. Weiterhin ist der Mittelwert der MLD für den linken Oberlappen (-770,05 HE) signifikant höher als für den des rechten Oberlappens (-781,98 HE) und des rechten Mittellappens (-790,20 HE), aber signifikant niedriger als für den des rechten Unterlappens (-757,90 HE) und des linken Unterlappens (-739,71 HE).

3.2.2.2 Standardabweichung (StdDev)

Mittelwert StdDev1	Mittelwert StdDev2	Signifikanz (p)
Rechter Oberlappen (202,95)	Rechter Mittellappen	1,000
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,000**
	Linker Unterlappen	0,026*
Rechter Mittellappen (201,95)	Rechter Oberlappen	1,000
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,000**
	Linker Unterlappen	0,112
Rechter Unterlappen (218,54)	Rechter Oberlappen	0,000**
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,000**
	Linker Unterlappen	0,183
Linker Oberlappen (210,61)	Rechter Oberlappen	0,000**
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Unterlappen	0,000**
Linker Unterlappen (228,78)	Rechter Oberlappen	0,026*
	Rechter Mittellappen	0,112
	Rechter Unterlappen	0,183
	Linker Oberlappen	0,000**

Tabelle 17: Mittelwertvergleiche der Standardabweichung (StdDev) zwischen den einzelnen Lungenanteilen

** . Mittelwertvergleich ist auf einem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig).

* . Mittelwertvergleich ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

Tabelle 17 zeigt die Mittelwertvergleiche für die StdDev zwischen den einzelnen Lungenanteilen. Für die StdDev sind die Mittelwertunterschiede zwischen rechtem Ober- und Mittellappen ($p = 1,000$), zwischen rechtem Mittellappen und linken Unterlappen ($p = 0,112$) sowie zwischen rechtem und linkem Unterlappen ($p = 0,183$) nicht signifikant. Die Mittelwertunterschiede zwischen allen anderen Lungenanteilen sind hingegen signifikant ($p < 0,05$). Der Mittelwert der StdDev für den rechten Oberlappen (202,95 HE)

ist signifikant niedriger im Vergleich zum rechten Unterlappen (218,54 HE), linken Oberlappen (210,61 HE) und linken Unterlappen (228,78 HE). Die mittlere StdDev des rechten Mittellappens (201,95 HE) ist ebenso signifikant niedriger im Vergleich zum Mittelwert der StdDev des rechten Unterlappens (218,54 HE) und des linken Oberlappens (210,61 HE). Hingegen zeigen sich für den Mittelwert der StdDev des rechten Unterlappens (218,54 HE) die Mittelwerte der StdDev für den rechten Oberlappen (202,95 HE), rechten Mittellappen (201,95 HE) und linken Oberlappen (210,61 HE) im Vergleich signifikant niedriger. Ähnlich verhält sich der linke Unterlappen (228,78 HE), dessen Mittelwert ebenso signifikant höher ist, als der des rechten Oberlappens (202,95 HE) und des linken Oberlappens (210,61 HE). Weiterhin ist der Mittelwert der StdDev für den linken Oberlappen (210,61 HE) signifikant höher als für den des rechten Oberlappens (202,95 HE) und des rechten Mittellappens (201,95 HE), aber signifikant niedriger als für den des rechten Unterlappens (218,54 HE) und des linken Unterlappens (228,78 HE).

3.2.2.3 Halbwertsbreite (FWHM)

Mittelwert FWHM1	Mittelwert FWHM2	Signifikanz (p)
Rechter Oberlappen (137,00)	Rechter Mittellappen	1,000
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,069
	Linker Unterlappen	0,000**
Rechter Mittellappen (142,25)	Rechter Oberlappen	1,000
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Oberlappen	1,000
	Linker Unterlappen	0,000**
Rechter Unterlappen (157,14)	Rechter Oberlappen	0,000**
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,014*
	Linker Unterlappen	0,476
Linker Oberlappen (144,73)	Rechter Oberlappen	0,069
	Rechter Mittellappen	1,000
	Rechter Unterlappen	0,014*
	Linker Unterlappen	0,000**
Linker Unterlappen (162,42)	Rechter Oberlappen	0,000**
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Rechter Unterlappen	0,476
	Linker Oberlappen	0,000**

Tabelle 18: Mittelwertvergleiche der Halbwertsbreite (FWHM) zwischen den einzelnen Lungenanteilen

** . Mittelwertvergleich ist auf einem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig).

* . Mittelwertvergleich ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

Tabelle 18 stellt die Mittelwertvergleiche für die FWHM zwischen den einzelnen Lungenanteilen da. Für die FWHM sind die Mittelwertunterschiede zwischen rechtem Ober- und Mittellappen ($p = 1,000$), zwischen rechtem und linkem Oberlappen ($p = 0,069$), zwischen rechtem Mittellappen und linkem Oberlappen ($p = 1,000$) sowie zwischen rechtem und linkem Unterlappen ($p = 0,476$) nicht signifikant. Die Mittelwertunterschiede zwischen den übrigen Lungenanteilen sind signifikant ($p < 0,05$). Der Mit-

telwert der FWHM für den rechten Oberlappen (137,00 HE) ist signifikant niedriger im Vergleich zum rechten Unterlappen (157,14 HE) und linken Unterlappen (162,42 HE). Die mittlere FWHM des rechten Mittellappens (142,25 HE) ist ebenso signifikant niedriger im Vergleich zum Mittelwert der FWHM des rechten Unterlappens (157,14 HE) und des linken Unterlappens (162,42 HE). Hingegen zeigen sich für den Mittelwert der FWHM des rechten Unterlappens (157,14 HE) sowie des linken Unterlappens (162,42 HE) die Mittelwerte der MLD für den rechten Oberlappen (137,00 HE), rechten Mittellappen (142,25 HE) und linken Oberlappen (144,73 HE) im Vergleich signifikant niedriger. Zudem ist der Mittelwert der FWHM für den linken Oberlappen (144,73 HE) signifikant niedriger als für den des rechten Unterlappens (157,14 HE) und des linken Unterlappens (162,42 HE).

3.2.2.4 High Attenuated Volume (HAV)

Mittelwert HAV1	Mittelwert HAV2	Signifikanz (p)
Rechter Oberlappen (21,05)	Rechter Mittellappen	1,000
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,001**
	Linker Unterlappen	0,000**
Rechter Mittellappen (20,86)	Rechter Oberlappen	1,000
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,002**
	Linker Unterlappen	0,000**
Rechter Unterlappen (26,16)	Rechter Oberlappen	0,000**
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,164
	Linker Unterlappen	0,000**
Linker Oberlappen (23,64)	Rechter Oberlappen	0,001**
	Rechter Mittellappen	0,002**
	Rechter Unterlappen	0,164
	Linker Unterlappen	0,000**
Linker Unterlappen (29,66)	Rechter Oberlappen	0,000**
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,000**

Tabelle 19: Mittelwertvergleiche des High Attenuated Volume (HAV) zwischen den einzelnen Lungenanteilen

** . Mittelwertvergleich ist auf einem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig).

* . Mittelwertvergleich ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

Tabelle 19 zeigt die Mittelwertvergleiche für das HAV zwischen den einzelnen Lungenanteilen. Für das HAV sind die Mittelwertunterschiede zwischen rechtem Ober- und Mittellappen ($p = 1,000$) sowie zwischen rechtem Unterlappen und linkem Oberlappen ($p = 0,164$) nicht signifikant. Die Mittelwertunterschiede zwischen allen anderen Lungenanteilen sind hingegen signifikant ($p < 0,05$). Der Mittelwert des HAV für den rechten Oberlappen (21,05) ist signifikant niedriger im Vergleich zum rechten Unterlappen

(26,16 %), linken Oberlappen (23,64 %) und linken Unterlappen (29,66 %). Das mittlere HAV des rechten Mittellappens (20,86 %) ist ebenso signifikant niedriger im Vergleich zum Mittelwert des HAV des rechten Unterlappens (26,16 %), des linken Oberlappens (23,64 %) und des linken Unterlappens (29,66 %). Die beiden Unterlappen haben im Mittelwertvergleich zu den übrigen Lungenlappen das signifikant höhere HAV, wobei der Mittelwert des HAV vom linken Unterlappen (29,66 %) signifikant höher ist als der vom rechten Unterlappen (26,16 %).

3.2.2.5 Low Attenuated Volume (LAV)

Mittelwert LAV1	Mittelwert LAV2	Signifikanz (p)
Rechter Oberlappen (12,31)	Rechter Mittellappen	0,000**
	Rechter Unterlappen	1,000
	Linker Oberlappen	1,000
	Linker Unterlappen	0,006**
Rechter Mittellappen (15,78)	Rechter Oberlappen	0,000**
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,000**
	Linker Unterlappen	0,000**
Rechter Unterlappen (11,80)	Rechter Oberlappen	1,000
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Linker Oberlappen	1,000
	Linker Unterlappen	0,000**
Linker Oberlappen (11,99)	Rechter Oberlappen	1,000
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Rechter Unterlappen	1,000
	Linker Unterlappen	0,003**
Linker Unterlappen (10,49)	Rechter Oberlappen	0,006**
	Rechter Mittellappen	0,000**
	Rechter Unterlappen	0,000**
	Linker Oberlappen	0,003**

Tabelle 20: Mittelwertvergleiche des Low Attenuated Volume (LAV) zwischen den einzelnen Lungenanteilen

** . Mittelwertvergleich ist auf einem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig).

* . Mittelwertvergleich ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

In Tabelle 20 finden sich die Mittelwertvergleiche für das LAV zwischen den einzelnen Lungenanteilen. Für das LAV sind die Mittelwertunterschiede zwischen rechtem Ober- und Unterlappen ($p = 1,000$), zwischen rechtem und linkem Oberlappen ($p = 1,000$) sowie zwischen rechtem Unterlappen und linkem Oberlappen ($p = 1,000$) nicht signifikant. Die Mittelwertunterschiede zwischen den übrigen Lungenanteilen sind signifikant ($p < 0,05$). Der Mittelwert des LAV für den rechten Oberlappen (12,31 %) ist signifikant

niedriger im Vergleich zum rechten Mittellappen (15,58 %) und signifikant höher im Vergleich zum linken Unterlappen (10,49 %). Das mittlere LAV des rechten Mittellappens (15,78 %) ist im Vergleich zum Mittelwert des LAV aller Lungenlappen signifikant höher. Der Mittelwert für das LAV des linken Oberlappens (11,99 %) ist signifikant höher als der des rechten Mittellappens (15,78 %) und signifikant höher als der des linken Unterlappens (10,49 %). Die beiden Unterlappen haben im Mittelwertvergleich zu den meisten übrigen Lungenlappen das signifikant niedrigste LAV, wobei der Mittelwert des LAV vom linken Unterlappen (10,49 %) signifikant niedriger ist als der vom rechten Unterlappen (11,80 %).

3.3 Korrelationsanalyse

Die Prüfung auf Normalverteilung der abhängigen Variablen (MLD, StdDev, FWHM, HAV und LAV) erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Wie in der Tabelle 21 zu sehen ist, ergab der Kolmogorov-Smirnov-Test für 15 der insgesamt 40 Variablen auf einem Niveau von 0,05 ein signifikantes Ergebnis. Diese Variablen waren nicht normalverteilt. Da nicht alle Variablen die Voraussetzung der Normalverteilung erfüllten, wurde zur Korrelationsanalyse das nicht-parametrische Maß r nach Spearman, ein robustes Korrelationsmaß gegen die Normalverteilung, herangezogen. Von einer statistischen Signifikanz wurde ab einem p -Wert $\leq 0,05$ ausgegangen.

	MLD	StdDev	FWHM	HAV	LAV
Gesamte Lunge	0,200*	0,200*	$\leq 0,001$	0,200*	0,010
Rechte Lunge	0,200*	0,016	0,072	0,172	0,167
Linke Lunge	0,200*	0,200*	0,042	0,200*	0,016
Rechter Oberlappen	0,200*	0,200*	0,200*	0,200*	0,200*
Rechter Mittellappen	0,200*	0,200*	0,200*	0,004	0,005
Rechter Unterlappen	0,042	0,200*	0,063	0,182	0,054
Linker Oberlappen	0,200*	0,016	0,026	0,200*	0,004
Linker Unterlappen	0,004	0,200*	0,006	0,001	0,020

Tabelle 21: Test auf Normalverteilung

*. Untere Grenze der wahren Signifikanz. Bei diesen Werten kann von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden

In der nachfolgenden Tabelle 22 sind die Zusammenhänge zwischen dem DSA-Score und den Dichtewerten aller Lungenanteile (gesamte Lunge, rechte und linke Lunge, rechter Ober-, Mittel- und Unterlappen sowie linker Ober- und Unterlappen) dargestellt. Es sind jeweils die p-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz sowie die Korrelationskoeffizienten (r), die eine Aussage darüber machen, wie stark ein Zusammenhang ist, angeben.

DSA-Score ($N = 59$)		MLD	StdDev	FWHM	HAV	LAV
Gesamte Lunge	r	-0,291*	-0,395**	-0,278*	-0,293*	0,153
	p	0,026	0,002	0,033	0,025	0,249
Rechte Lunge	r	-0,250	-0,374**	-0,282*	-0,286*	0,064
	p	0,056	0,004	0,031	0,028	0,628
Linke Lunge	r	-0,343**	-0,405**	-0,231	-0,307*	0,281*
	p	0,008	0,001	0,078	0,018	0,031
Rechter Oberlappen	r	-0,185	-0,371**	-0,192	-0,172	0,004
	p	0,161	0,004	0,144	0,193	0,976
Rechter Mittellappen	r	-0,346**	-0,540**	-0,222	-0,291*	0,271*
	p	0,007	$\leq 0,001$	0,091	0,025	0,038
Rechter Unterlappen	r	-0,278*	-0,522**	-0,370**	-0,285*	0,079
	p	0,033	$\leq 0,001$	0,004	0,029	0,552
Linker Oberlappen	r	-0,259*	-0,288*	-0,084	-0,231	0,279*
	p	0,047	0,027	0,525	0,079	0,032
Linker Unterlappen	r	-0,252	-0,413**	-0,209	-0,255	0,146
	p	0,054	0,001	0,112	0,051	0,270

Tabelle 22: Korrelationen zwischen den gewichteten DSA-Befunden und den MeVis-Parametern für die Lungenanteile

** . Korrelation ist auf einem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig).

* . Korrelation ist auf einem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Zusammenhänge der einzelnen Parameter mit dem DSA-Score erläutert und die Korrelationen graphisch mittels Streu-Punkt Diagramm dargestellt. Zur Beschreibung der Korrelationsrechnungen sollten die Zusammenhänge immer grafisch mit Hilfe von Streudiagrammen dargestellt werden

(Auer & Rottmann 2013). Aufgrund des Umfangs an gemessenen CT-Parametern der verschiedenen Lungenanteile im Bezug auf den DSA-Score sind in den folgenden Abbildungen 30 bis 34 lediglich Streudiagramme einiger signifikanter Korrelationen exemplarisch für die jeweiligen MeVis-Parameter veranschaulicht.

3.3.1 Mittlere Lungendichte (MLD)

Es ergaben sich negativ signifikante Korrelationen des DSA-Scores mit der MLD für die gesamte Lunge ($r = -0,291$, $p = 0,026$), die linke Lunge ($r = -0,343$, $p = 0,008$) und für den rechten Mittellappen ($r = -0,346$, $p = 0,007$). Weiterhin korrelierte der DSA-Score mit der MLD des rechten Unterlappens ($r = -0,278$, $p = 0,033$) sowie des linken Oberlappens ($r = -0,259$, $p = 0,047$) umgekehrt signifikant. Für die übrigen Lungenanteile konnten keine signifikanten Korrelationen des DSA-Scores mit der MLD nachgewiesen werden.

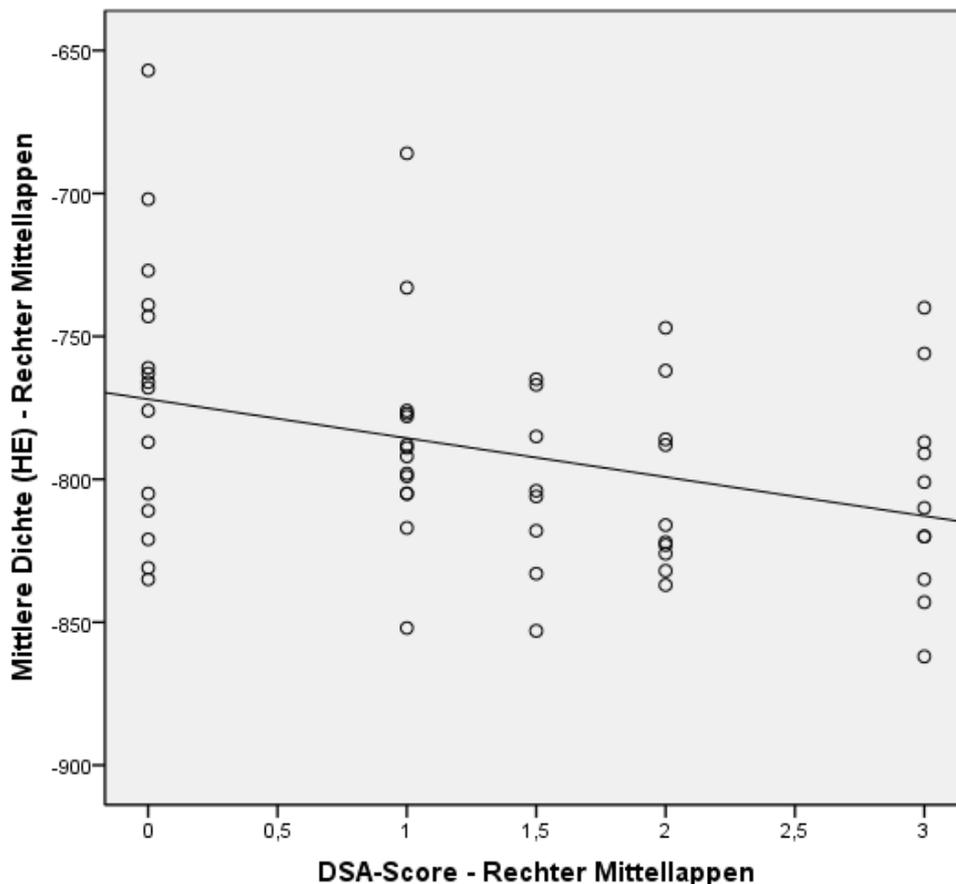


Abbildung 30: Korrelationsdiagramm der MLD mit dem DSA-Score im rechten Mittellappen

In der Abbildung 30 ist der Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable MLD und der unabhängigen Variable DSA-Score für den rechten Mittellappen in einem Streudiagramm dargestellt. Obwohl die Spearman-Korrelation eine negativ signifikante

Korrelation der Variablen zeigt ($p = 0,007$), kann man in der Abbildung 20 eine starke Streuung um die Regressionsgerade in den einzelnen Merkmalsausprägungen beobachten, wie sie bei unkorrelierten Merkmalen typisch ist. Zudem findet sich ein niedriger Korrelationskoeffizient $r = -0,346$, der für einen schwachen Zusammenhang spricht.

3.3.2 Standardabweichung (StdDev)

Der DSA-Score korrelierte negativ signifikant mit der StdDev sowohl für die gesamte Lunge ($r = -0,395$, $p = 0,002$), die rechte ($r = -0,374$, $p = 0,004$) und linke Lunge ($r = -0,405$, $p = 0,001$), als auch für den rechten Ober- ($r = -0,371$, $p = 0,004$), Mittel- ($r = -0,540$, $p \leq 0,001$) und Unterlappen ($r = -0,522$, $p \leq 0,001$) sowie für den linken Unter- ($r = -0,413$, $p = 0,001$) und Oberlappen ($r = -0,288$, $p = 0,027$).

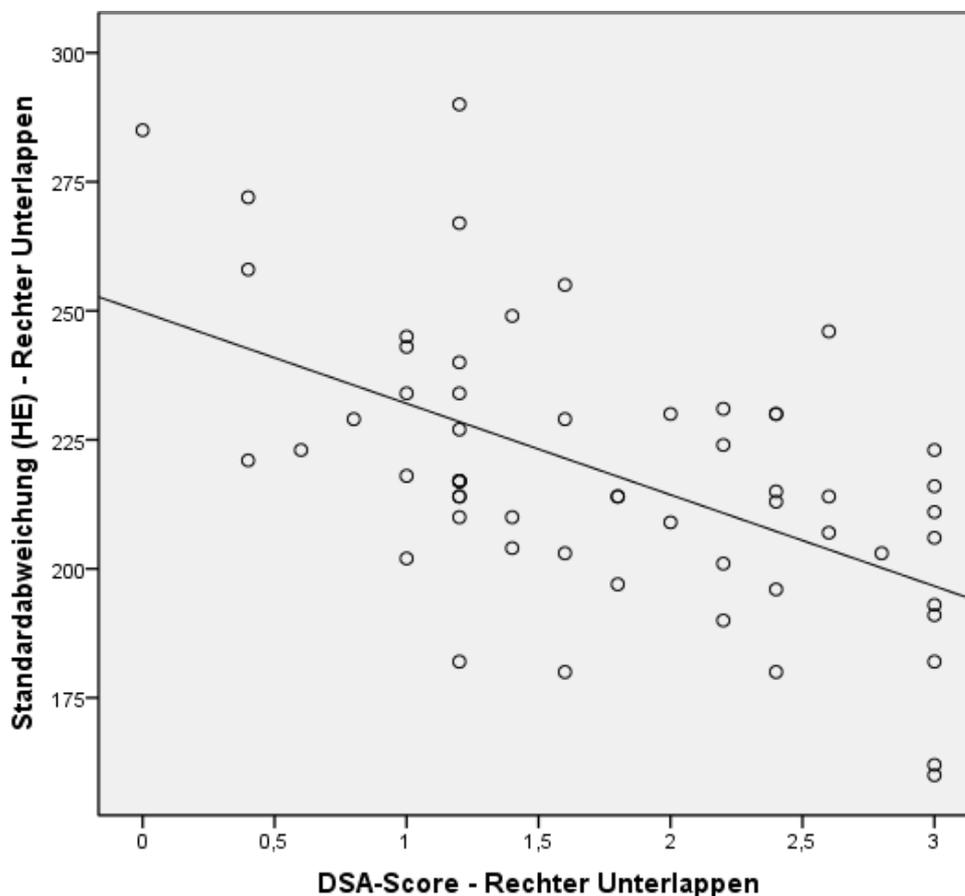


Abbildung 31: Korrelationsdiagramm der StdDev mit dem DSA-Score im rechten Unterlappen

Das Streudiagramm in Abbildung 31 zeigt den Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable StdDev und der unabhängigen Variable DSA-Score des rechten Unterlappens. Im Streudiagramm liegen die einzelnen Merkmalsausprägungen nahe an der Regressionsgeraden. Hier findet sich eine negativ signifikante Korrelation der beiden Variablen ($p \leq 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten $r = -0,522$, was bereits einer

mittleren Korrelation entspricht. Ebenso verhalten sich die Ergebnisse für den rechten Mittellappen ($r = -0,540$, $p \leq 0,001$).

3.3.3 Halbwertsbreite (FWHM)

Für das FWHM der gesamten Lunge konnte eine umgekehrt signifikante Korrelation mit dem entsprechenden DSA-Score nachgewiesen werden ($r = -0,278$, $p = 0,033$). Außerdem korrelierte der DSA-Score negativ signifikant mit dem FWHM der rechten Lunge ($r = -0,282$, $p = 0,031$) sowie des rechten Unterlappens ($r = -0,370$, $p = 0,004$). Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen für die übrigen Lungenanteile.

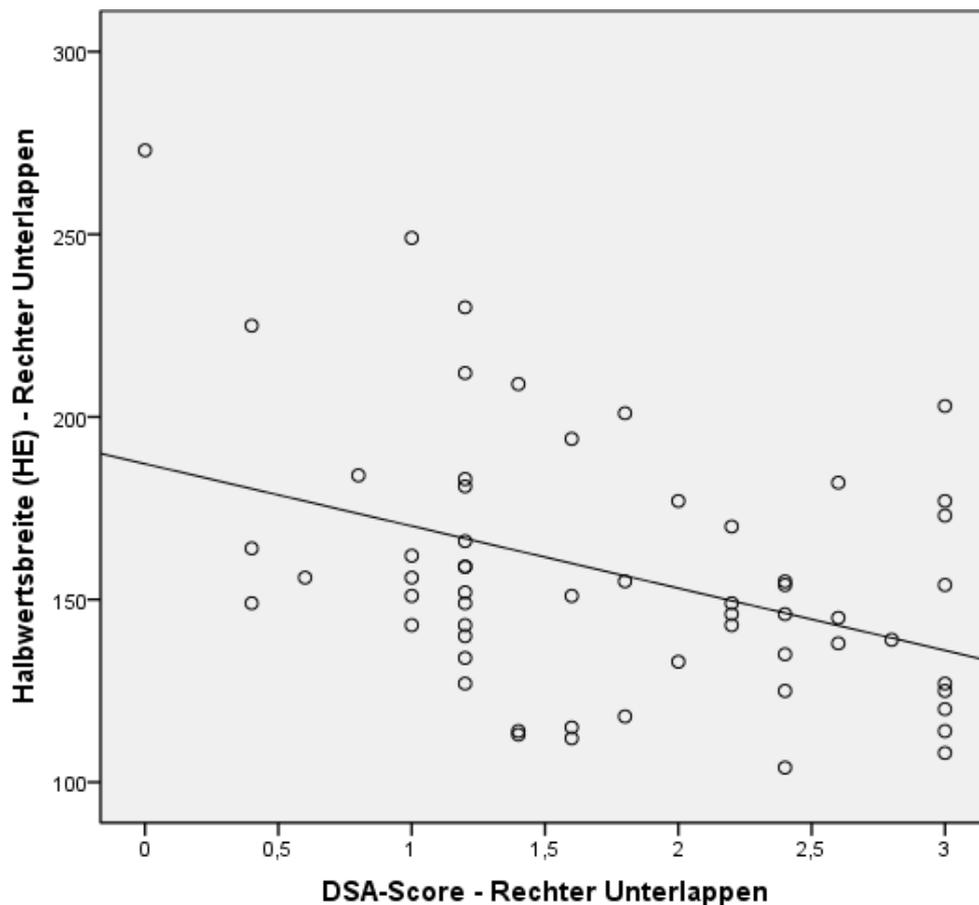


Abbildung 32: Korrelationsdiagramm des FWHM mit dem DSA-Score im rechten Unterlappen

Im Streudiagramm der Abbildung 32 ist der Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable FWHM und der unabhängigen Variable DSA-Score des rechten Unterlappens dargestellt. Die Spearman-Korrelation lässt dabei eine negativ signifikante Korrelation beider Variablen ($p = 0,004$) finden. Dennoch zeigt das Streu-Punkt-Diagramm eine starke Streuung in den einzelnen Merkmalsausprägungen, wie sie bei unkorrelierten Merkmalen zu finden ist. Hier ergibt sich ein niedriger Korrelationskoeffizient $r = -0,370$, sodass hier von einem schwachen Zusammenhang auszugehen ist.

3.3.4 High Attenuated Volume (HAV)

Für die gesamte Lunge ergab sich eine umgekehrt signifikante Korrelation des DSA-Scores mit dem HAV ($r = -0,293$, $p = 0,025$). Zudem korrelierte der DSA-Score der rechten ($r = -0,286$, $p = 0,028$) und der linken Lunge ($r = -0,307$, $p = 0,018$) negativ signifikant mit dem HAV. Des Weiteren konnte eine umgekehrt signifikante Korrelation des rechten Mittellappens ($r = -0,291$, $p = 0,025$) sowie des rechten Unterlappens ($r = -0,285$, $p = 0,029$) gefunden werden. Für die verbleibenden Lungenanteile ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

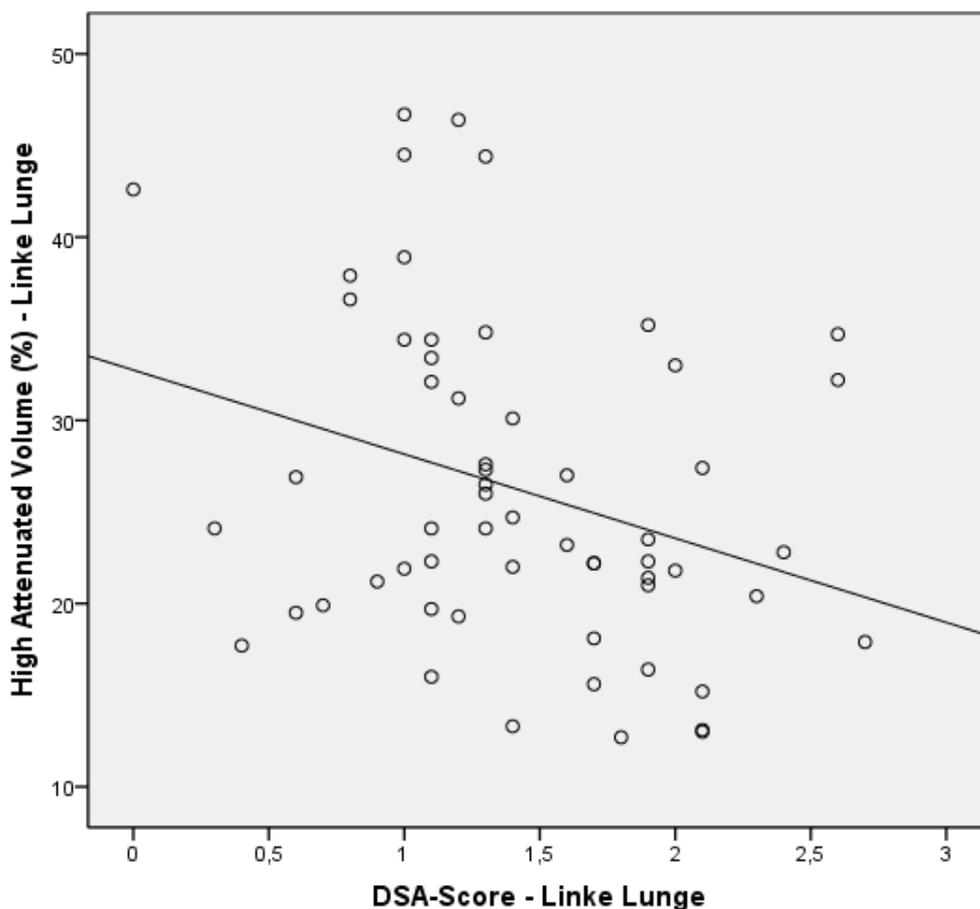


Abbildung 33: Korrelationsdiagramm des HAV mit dem DSA-Score in der linken Lunge

In der Abbildung 33 ist der Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable HAV und der unabhängigen Variable DSA-Score für die linke Lunge in einem Streu-Punkt-Diagramm dargestellt. Obwohl sich eine negativ signifikante Korrelation der Variablen ergab ($p = 0,018$), ist hier eine breite Streuung in den einzelnen Merkmalsausprägungen zu erkennen. Zudem findet sich ein niedriger Korrelationskoeffizient $r = -0,307$, der einer schwachen Korrelation entspricht.

3.3.5 Low Attenuated Volume (LAV)

Der DSA-Score korrelierte signifikant mit dem LAV der linken Lunge ($r = 0,281$, $p = 0,031$), des rechten Mittellappens ($r = 0,271$, $p = 0,038$) sowie des linken Oberlappens ($r = 0,279$, $p = 0,032$). Für die übrigen Lungenanteile ließen sich keine signifikanten Korrelationen feststellen.

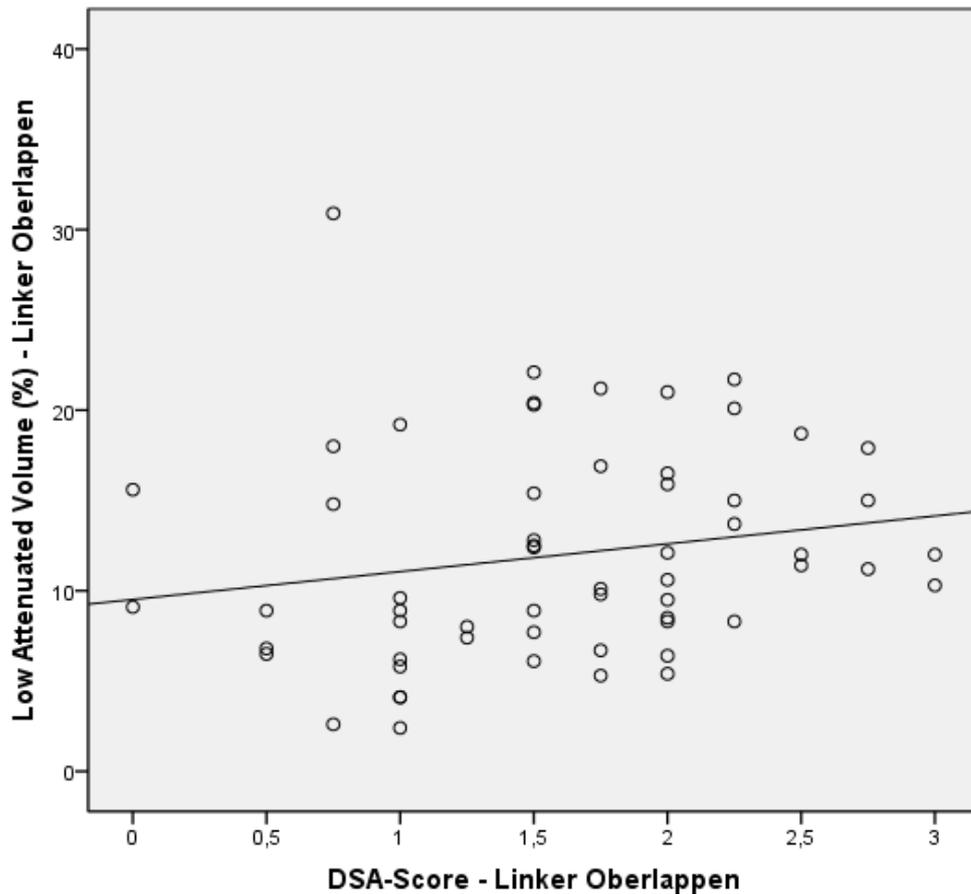


Abbildung 34: Korrelationsdiagramm des LAV mit dem DSA-Score im linken Oberlappen

Im Streudiagramm der Abbildung 34 ist der Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable LAV und der unabhängigen Variable DSA-Score des linken Oberlappens dargestellt. Die Ergebnisse zeigen zwar eine signifikante Korrelation beider Variablen ($p = 0,032$), dennoch lässt das Streu-Punkt-Diagramm eine breite Streuung in den einzelnen Merkmalsausprägungen erkennen. Des Weiteren fand sich ein niedriger Korrelationskoeffizient $r = -0,279$, der kaum verschieden von 0 ist, sodass vermutlich kein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen besteht.

4. Diskussion

4.1 Methodik

4.1.1 Digitale Subtraktionsangiographie

Beurteilung der Segmentarterien

Die exakte Durchführung und Interpretation der selektiven Pulmonalis-DSA spielt eine entscheidende Rolle in der Detektion der CTEPH. So verglichen etwa Stein et al. 1999 die Befundung pulmonaler Angiographien von 375 Patienten mit PE durch zwei unabhängige Untersucher. Die Angiographien, welche Embolien in den Segment- und Subsegmentarterien aufwiesen, zeigten zwar eine gute Ko-Positivität von 90 %. in den pulmonalen Angiographien mit Embolien, die sich nur auf die Subsegmentarterien beschränkten, jedoch konnte lediglich eine Ko-Positivität von 66 % nachgewiesen werden (Stein et al. 1999). In dieser Studie wurden die jeweiligen Lungenarterien bis hin zur Segmentebene ausgewertet, weshalb hierbei vermutlich von einer guten Reproduzierbarkeit ausgegangen werden kann. Zudem wurden periphere Gefäßverschlüsse in den pulmonalen Gefäßen 6. Ordnung ausgehend von den jeweiligen Segmentarterien notiert.

Pitton et al. demonstrierten mit der Auswertung von 994 Gefäßsegmenten (von zentralen Gefäßabschnitten bis zur Subsegmentebene) von 14 CTEPH-Patienten, dass die Mehrschicht-CT der DSA im Nachweis von Gefäßverschlüssen und bezüglich der Detektion nicht-okklusiver Gefäßveränderungen, wie den Strickleiterthromben, bandförmige Stenosen, Kalibersprüngen sowie Gefäßwandunregelmäßigkeiten unterlegen war (Befundkonkordanz von CT und DSA: insgesamt 67 %, 70,4% bei Segmentarterien, 63,6 % bei Subsegmentarterien). Dennoch zeigte sich in der Studie, dass die CT hinsichtlich der anatomischen Befundzuordnung einen methodischen Vorteil gegenüber der DSA hat und somit ein ergänzendes Verfahren zu Diagnosesicherung und Therapieplanung darstellt (Pitton et al. 2002). In einer Vergleichsstudie von 2009 (64-Zeilen-CT versus DSA) werteten Reichelt et al. 54 Haupt-, 162 Lappen- sowie 540 Segmentarterien von 27 CTEPH-Patienten aus. Entgegen dem Ergebnis von Pitton et al. konnte hierbei gezeigt werden, dass die Mehrzeilen-CT und selektive DSA bezüglich aller Diagnosekriterien (Gefäßobstruktion, Gefäßwandunregelmäßigkeiten, Strickleiterthromben und bandförmige Stenosen) gleichwertig sind (Sensitivität: 98,3 % in der Haupt- und Lappenebene und 94,1 % in der Segmentebene und Spezifität 94,8 % Haupt- und Lappenebene und 92,9 % in der Segmentebene) (Reichelt et al. 2009). Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie, die zum Vergleich moderner bildgebender Diagnostik bezüglich gefäßmorphologischer Veränderungen (abrupte Gefäßabbrüche, Strickleiterthrom-

ben, bandförmige Stenosen, Kalibersprünge, Gefäßwandunregelmäßigkeiten) in den Haupt-, Lappen- oder Segmentarterien von 24 Patienten mit CTEPH durchgeführt wurde, dass die MS-CTA der DSA sogar überlegen war (Sensitivität/Spezifität (MS-CTA): 100 %/100% in der Haupt- und Lappenebene und 100 %/99 % in der Segmentebene versus Sensitivität/Spezifität (DSA): 65,7 %/100% in der Haupt- und Lappenebene und 75,8 %/100 % in der Segmentebene) (Ley et al. 2012). Sugiura et al. beschreiben wiederum, dass die 320-Zeilen-Multidetektor-Computertomographie verglichen mit der DSA eine sehr gute Sensitivität und Spezifität zum Nachweis von Thromboembolien in den pulmonalen Arterien aufzeigen, wobei die Sensitivität und Spezifität für die Pulmonalarterien in der Haupt- und Lappenebene (97,0 % und 97,1 %) höher war als in der Segmentebene (85,8 % und 94,6 %) (Sugiura et al. 2013). Nur durch weitere, große, multizentrische Studien wäre eindeutiger zu klären, ob die invasive Pulmonalis-DXA, welche nach aktuellen Leitlinien weiterhin die Methode der Wahl zur Diagnosestellung und Therapieplanung der CTEPH darstellt, in irgendeiner Form durch alternative bildgebende Verfahren ersetzt werden kann (Wilkins et al. 2014).

Verteilung der Gefäßpathologien

Bei 51 der 59 Patienten (86,4 %) in unserem Studienkollektiv fanden sich stumpfe Gefäßabbrüche in Folge obstruierender Thromben in den pulmonalen Segmentarterien. Dies entspricht der Mehrheit aller Gefäßveränderungen und ist dadurch erklärbar, dass Thromboembolien oder bereits bestehende organisierte Thromben den Ursprung der meisten Gefäßveränderungen bei der CTEPH darstellen. So führt die Rekanalisation eines organisierten Thrombus im pulmonalen Gefäß zu thromboembolischen Residuen wie bandförmigen Stenosen und Strickleiterthromben, welche mit poststenotischer Dilatation (Kalibersprünge) assoziiert sind. Weiterhin stellen irregulär organisierte Thromben der Gefäßwand das Bild der Gefäßwandunregelmäßigkeiten dar, die im Verlauf zu einer fibrösen Obstruktion des Gefäßlumens führen können und sich im angiographischen Bild als Gefäßstenose ebenso mit einem resultierenden Kalibersprung abbildet. Dass Kalibersprünge, welche mit einer Häufigkeit von 71,2 % in unserem Studienkollektiv auftraten (42 der 59 Patienten), die zweithäufigste Gefäßpathologie darstellen, kann somit gut begründet werden. Neben den stumpfen Gefäßabbrüchen der Segmentarterien zeigten sich ebenso die peripheren Gefäßverschlüsse kleiner Gefäße 6. Ordnung recht häufig, d.h. bei 35 von 59 der Patienten (59,3 %). Beide fanden sich vorzugsweise in der rechten Lunge (76,3 % der stumpfen Gefäßabbrüche und 45,8 % der peripheren Gefäßverschlüsse) sowie unterlappenbetont auf der rechten Seite (61 % der stumpfen Gefäßabbrüche und 37,3 % der peripheren Gefäßverschlüsse im rechten Lungenunterlappen). Dies ist mit bestehender Literatur gut vereinbar und durch die

Blutflussverteilung dieser Lungenanteile zu erklären (Wagenvoort 1995, Breithecker 2004). Der Pulmonalarterienhauptstamm entspringt dem rechten Ventrikel bevor er sich in die linke und rechte Pulmonalarterie aufteilt. Er liegt links der Medianebene im Thorax, sodass nach dessen Aufzweigung die rechte Pulmonalarterie etwa 2 bis 3 cm länger als die linke ist und einen nahezu waagerechten Verlauf durch das Mediastinum einnimmt. Die linke Pulmonalarterie verläuft dagegen „spazierstockartig“ über den linken Hauptbronchus, bevor sie in das Lungenhilum einmündet und sich aufzweigt. Linksseitig ziehen zwei, rechtsseitig drei Lungenarterien zur Versorgung dreier Lungenlappen rechts und zweier Lungenlappen links in die Lunge hinein. Diese teilen sich orientierend an der Bronchialbaumverzweigung rechts in zehn und links in neun Segmentarterien auf (Schünke et al. 2005). Weiterhin besteht eine asymmetrische Lungenperfusion zugunsten der rechten Lungenhälfte (Striebel 2013). Daher besteht die Annahme, dass thromboembolische Residuen den waagerechten Verlauf der rechten Lappenarterie, der vermehrt perfundierten rechten Lungenhälfte sowie entsprechend der Schwerkraft dem der Unterlappenarterien einfacher folgen und nicht mehr abtransportiert werden können. Daher ließen sich die folgenden Gefäßveränderungen wie Kalibersprünge (59,3 %), Gefäßwandunregelmäßigkeiten (37,3 %), Stenosen (33,9 %) und bandförmige Stenosen (8,5 %) neben den bereits o.g. Gefäßpathologien ebenfalls bevorzugt in der rechten Lunge finden. Unterlappenbetont zeigten sich außerdem geschlängelte Gefäße (37,3 % im linken Unterlappen), Mikroperfusionsdefekte (30,5 % im linken Unterlappen), Stenosen (27,1 % im rechten Unterlappen) und Strickleiterthromben (5,1 % im linken Unterlappen), was den meisten Gefäßbefunden entspricht und die Annahme hinsichtlich der Verteilung aufgrund der anatomischen Gegebenheiten bei der Lungenperfusion stützt. Bei 31 von 59 Patienten (52,5 %) fanden sich Mikroperfusionsdefekte, die der Obstruktion mehrerer kleiner Gefäße eines großen Lungenanteils entsprechen, an vierthäufigster Stelle. Entgegen der bestehenden Vermutung ließen sie sich bevorzugt in der linken Lunge (42,4 %) darstellen. Ein möglicher Grund ist, dass die Mikrothromben sekundär aufgrund von Stress durch Scherkräfte in nicht-thromboembolisch verschlossenen peripheren Gefäßanteilen entstehen und daher nicht mit den Verläufen thromboembolischer Residuen gleichzusetzen sind. Weiterhin fanden sich geschlängelte Gefäße (37,3 %), die als Folge des erhöhten pulmonalarteriellen Druckes entstehen, und Strickleiterthromben (5,1 %) häufiger in der linken Lunge. Insgesamt zeigten sich bei 29 von 59 Patienten Gefäßwandunregelmäßigkeiten (49,2 %), gefolgt von Stenosen bei 26 Patienten (44,1 %) und geschlängelten Gefäßen bei 23 Patienten (39,0 %). Da Gefäßwandunregelmäßigkeiten und -stenosen, wie bereits oben geschildert, jeweils Folge thromboembolischer Residuen sind, ist die ähnliche Häufigkeitsverteilung gut nachvollziehbar. Lediglich bei sieben Patienten lie-

ßen sich bandförmige Stenosen (11,9 %) und bei vier Patienten Strickleiterthromben (6,8 %) finden, was der Minderheit entspricht und aufgrund der niedrigen Anzahl kritisch im Hinblick auf die Verteilung in den einzelnen Lungenanteilen zu betrachten ist. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die meisten Gefäßbefunde in der rechten Lunge sowie in den Lungenunterlappen finden lassen, was aufgrund des unterschiedlichen Gefäßverlaufes der Pulmonalarterien zu erwarten war. Dies trifft vor allem für thromboembolisch bedingte Gefäßveränderungen zu. Gefäßpathologien, die durch den erhöhten pulmonal-arteriellen Druck und nicht direkt thromboembolisch bedingt sind, ließen sich interessanter Weise eher linksbetont finden. Insgesamt ist in der Literatur wenig zur Verteilung der Gefäßpathologien bei Patienten mit CTEPH zu finden, sodass die Schlussfolgerungen spekulativ sind.

4.1.2 Computertomographie

Aktuell beruht die subjektive Beurteilung der Mosaikperfusion in der CT vor allem auf der visuellen Erkennung der heterogen perfundierten Regionen durch einen erfahrenen Radiologen (McNeil & Dunning 2007). Das Muster der Mosaikperfusion, welches aus scharf abgegrenzten, nebeneinander liegenden hypo- und hyperdensen Arealen besteht, ist die häufigste Auffälligkeit im Lungenparenchym bei Patienten mit CTEPH, die mit Hilfe der CT abgebildet werden kann. Es liefert Hinweise auf das Vorliegen regionaler Perfusionsunterschiede in der Lunge, die in sichtbaren Veränderungen der Röntgenstrahlenschwächung resultieren. In der Literatur wird davon ausgegangen, dass hypodense Regionen sowohl chronische Gefäßobstruktionen als auch die gestörte Ventilation, welche sekundär zu einer hypoxischen Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße führen kann, widerspiegeln. Weiterhin wird angenommen, dass hyperdense Regionen Lungenareale repräsentieren, welche eine kompensatorische Hyperperfusion aufweisen (Bergin et al. 1996, Olsson et al. 2014, Webb et al. 1993, McCann et al. 2012, King et al. 1994, Arakawa et al. 2003). Wahrscheinlich üben die verschiedenen thromboembolischen Gefäßveränderungen ebenfalls einen unterschiedlichen Einfluss auf die Lungenperfusion aus. Beispielsweise führt ein vollständig okkludiertes Gefäß durch einen organisierten Thrombus mit resultierender fehlender Durchblutung der distalen Lungenanteile zu einer erheblich höheren Dichteminderung in der CT als Gefäßstenosen, die eine partielle Perfusion der pulmonalen Gefäße gewährleisten oder als peripher gelegene Verschlüsse, welche lediglich einzelne Subsegmentarterien nicht aber Segmentarterien vollständig verschließen. Mikroperfusionsdefekte, d.h. eine lokal reduzierte Parenchymanfärbung im Sinne einer Perfusionsminderung in den entsprechenden Segmentarterien ganzer Lungenanteile, üben gemäß des Hagen-Poiseuilleschen-Gesetzes ebenfalls einen sehr hohen Einfluss auf die Perfusion aus,

da im Bereich der Arteriolen und Kapillaren der größte Teil des Strömungswiderstandes lokalisiert ist und somit bereits kleine Änderungen des Gefäßradius dieser Gefäße zu beachtlichen Veränderungen des Gefäßwiderstandes und damit zur Änderung der Perfusion führt (Schmidt, Lang 2007). Bandförmige Stenosen und Strickleiterthromben, die thromboembolische Residuen mit band- und fadenförmiger Verengung der Gefäße widerspiegeln sowie Gefäßwandunregelmäßigkeiten als Folge thromboembolischer Residuen üben hingegen einen weitaus geringeren Einfluss auf die Lungenperfusion aus, da hierbei die entsprechende Lungenarterie nicht vollständig verlegt wird. Geschlängelte Gefäße hingegen entstehen durch den erhöhten mPAP in den Gefäßen und führen aufgrund ihres vergrößerten Gefäßdurchschnittes zu einem erhöhten Blutvolumen in den Pulmonalgefäßen und damit eher zu einem Anstieg der Dichte im Gewebe, was zu hyperdensen Lungenarealen in der CT führt. Obwohl die CT das Lungenparenchym einzelner Lungenanteile lediglich in ihrer Gesamtheit und nicht auf Gefäßebene betrachtet, kann mit Hilfe der Mosaikperfusion auf regionale Perfusionsunterschiede, die durch entsprechende Gefäßveränderungen entstehen, geschlossen werden.

4.1.3 Computerassistierte Diagnostik

Zur Anwendbarkeit der Software MeVisPULMO 3D für die Dichtequantifizierung bezüglich der Mosaikperfusion bei Patienten mit einer CTEPH liegen bisher keine vergleichbaren Studien oder Nutzungserfahrungen vor. In der Literatur sind lediglich Methoden zur nicht invasiven Evaluation der Schwere und des Verlaufs der Pulmonalen Hypertonie (PH) beschrieben. Hierbei wird davon ausgegangen, dass sich die fraktale Geometrie, welche erstmalig 1982 von Mandelbrot beschrieben wurde, auf das Geäst der pulmonalen Gefäße anwenden lässt und der Quantifizierung vaskulärer Veränderungen bei Patienten mit einer PH dient. Vermutlich spiegelt die Methode der fraktalen Dimension, die mit Hilfe von pulmonalen CT-Angiographien ermittelt wurde, Veränderungen in den kleinen pulmonalen Arterienästen wider, die aufgrund fortschreitender Obstruktion und Stenosierung peripherer Lungenarterien entstehen, und könnte somit eine Aussage über den Progress der Erkrankung machen (Kilner 2011, Mandelbrot 1982, Moledina et al. 2011). Die in dieser Arbeit verwendete Software arbeitet mit der Auswertung verschiedener Dichteparameter gemessen an den einzelnen Lungenanteilen. Hierdurch soll eine Quantifizierung der Perfusionsunterschiede einzelner Lungenlappen, die durch die verschiedenen pulmonalen Gefäßveränderungen entstehen, ermöglicht werden.

4.2 Mittelwertvergleiche

In Rückenlage wird die linke Lunge aufgrund der Aussparung des Lungenparenchyms für das Herz weniger perfundiert als die rechte Lunge (45 % versus 55 %) (Striebel 2013). Weiterhin findet sich aufgrund der Schwerkraft eine pulmonale Blutflussverteilung zugunsten der basalen Lungenabschnitte. Lungenanteile, welche stärker perfundiert werden, gehen a.e. mit einem Anstieg der Dichteparameter MLD, StdDev, FWHM und HAV einher. Apikale Lungenanteile werden hingegen weniger perfundiert, jedoch vermehrt ventiliert, sodass hier mit einer Minderung der o.g. Dichteparameter zu rechnen ist sowie mit einem Anstieg des LAV, d.h. dem Anteil der Lunge mit einer sehr geringen Dichte. Wie im Kapitel 4.1.1 beschrieben, ließen sich aufgrund der Gefäßverläufe der Pulmonalarterien sowie der Schwerkraft die meisten Gefäßbefunde in der rechten Lunge sowie unterlappenbetont finden. Entgegen der physiologischen Lungenperfusion war eine Minderung der Dichteparameter (MLD, StdDev, FWHM und HAV) aufgrund vermehrter Gefäßveränderungen in der rechten Lunge zu erwarten. In den Post-Hoc-Analysen fand sich für die MLD, die StdDev und das HAV ein signifikant niedriger Mittelwert der rechten im Vergleich zur linken Lunge. Weiterhin fand sich ein signifikant höherer Mittelwert des LAV für die rechte als für die linke Lunge. Diese Ergebnisse sprechen für signifikante Unterschiede zwischen den beiden Lungenhälften, welche wahrscheinlich durch die pathologischen Gefäßveränderungen vorgerufen werden. Die Vermutung, dass sich diese Mehrheit der Gefäßpathologien auch in den Dichteänderungen der Unterlappen im Mittelwertvergleich zeigen, hat sich nicht bestätigt. In den Post-Hoc-Analysen im Ergebnisteil fanden sich für den rechten Oberlappen (-781,98 HE) und Mittellappen (-790,20 HE) die niedrigsten Mittelwerte für die MLD, welche im Vergleich zu allen übrigen Lungenlappen signifikant niedriger waren. Bei dem Vergleich der Mittelwerte des linken Lungenoberlappens (-770,05 HE) fand sich ein signifikant niedriger Wert im Vergleich zum rechten Unterlappen (-757,90 HE) und zum linken Unterlappen (-739,71 HE). Für die StdDev, als objektiver Wert der Dichteverteilung in den Lungenanteilen, fanden sich im rechten Ober- und Mittellappen ebenso die niedrigsten Mittelwerte (202,95 HE und 201,95 HE), welche signifikant niedriger im Vergleich zu allen übrigen Lungenlappen waren. Ähnlich verhielt sich die FWHM als weiteres Maß für die Verteilung der Lungendichtewerte. Der Mittelwert für die StdDev und FWHM des linken Oberlappens ist ebenfalls signifikant kleiner im Vergleich zu beiden Lungenunterlappen. Im Mittel fand sich für das HAV, welches dem Anteil der Lunge mit einer sehr hohen Dichte entspricht, signifikant höhere Werte für die beiden Lungenunterlappen im Vergleich zu den Ober- und Mittellappen. Ebenso finden sich für das LAV, d.h. dem Anteil der Lunge mit einer sehr geringen Dichte, die höchsten Mittelwerte für den rechten Mittellappen, den rechten und linken Oberlappen, welche teil-

weise signifikant höher sind im Vergleich beider Lungenunterlappen. Dies ist womöglich durch die vermehrte apikale Ventilation der apikalen Lungenabschnitte erklärbar.

Entgegen der Erwartung, dass sich in den Mittelwertvergleichen der Dichteparameter Verteilung und Schwere der pathologischen Lungenperfusion der einzelnen Lungenanteile widerspiegeln, folgen diese a.e. der physiologischen Lungenperfusion und Lungenventilation. Die pathologischen Gefäßveränderungen reichen in den Post-Hoc-Analysen der Lungenlappen nicht aus, um die Unterschiede zwischen den Lungenlappen signifikant zu verändern. Im Mittelwertvergleich der verschiedenen Dichteparameter zwischen den einzelnen Lungenlappen scheint im Gegensatz zum Vergleich zwischen den Lungenhälften die physiologische Lungenperfusion und -ventilation somit eine größere Rolle als die Gefäßveränderungen zu spielen. Möglicherweise reicht hier die Anzahl der pathologischen Gefäßbefunde der einzelnen Lungenlappen im Gegensatz zu den ganzen Lungenhälften nicht aus, um einen ausreichend großen Einfluss zu erzielen.

4.3 Korrelationsanalyse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der betrachteten Variablen im Einzelnen aufgeführt und erläutert.

4.3.1 Mittlere Lungendichte (MLD)

In der vorliegenden Studie wurde angenommen, dass die mittlere Dichte (MLD) im Stände ist, hypo- bzw. hyperperfundierte Lungenareale, wie sie bei der für die CTEPH typischen Mosaikperfusion zu finden sind (Kapitel 4.2.2), abzubilden. In der Korrelationsanalyse nach Spearman ergaben sich für die MLD im Bezug auf den DSA Score zwar umgekehrt signifikante Korrelationen für die gesamte Lunge, die linke Lunge, den rechten Mittel- und Unterlappen sowie für den linken Oberlappen. Allerdings konnten für diese Zusammenhänge anhand der visuellen Betrachtung der jeweiligen Korrelationsdiagramme sowie anhand der niedrigen Korrelationskoeffizienten, die eine Aussage darüber machen wie stark die Variablen miteinander korrelieren, schwache Korrelationen nachgewiesen werden ($r < -0,5$) (Auer & Rottmann 2013). Diese Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass die lungen- und lappenbezogene MLD keine zuverlässige Aussage über die Perfusionsunterschiede in jeweiligen Lungenanteilen macht. Allerdings ist zu bedenken, dass der Mittelwert durch Ausreißer stark beeinflusst werden kann und somit eine Verzerrung der MLD durch Voxel mit extremen Dichtewerten möglich ist (Weiß 2011, Buschsieweke 2006). Abschließend lassen die Ergebnisse der Studie vermuten, dass die Aussagekraft der MLD bezüglich der Detektion hyper- oder hypoperfundierte Lungenanteile, die aufgrund chronischer thromboembolischer Gefäßveränderungen bei Patienten mit CTEPH entstehen, eingeschränkt ist.

4.3.2 Standardabweichung (StdDev)

Die Standardabweichung ist ein Streuungsmaß, welches die Abweichungen der Stichprobenwerte vom Mittelwert quantitativ bestimmt und somit die Homogenität bzw. Heterogenität einer Stichprobe repräsentiert (Weiß 2011). Die hier gemessene Standardabweichung (StdDev) entspricht der Standardabweichung der Dichtewerte in HE (Buschsieweke 2006). Die Annahme, dass die StdDev als Maß für die Dichteverteilung in der Lunge bei zunehmenden pathologischen Gefäßbefunden abnimmt, konnte im Ergebnisteil bestätigt werden, da die StdDev aller Lungenanteile umgekehrt signifikant mit dem DSA-Score korrelierte. Je höher der DSA-Score in den einzelnen Lungenabschnitten war, desto geringer zeigte sich die StdDev. Somit führt die Zunahme an Gefäßveränderungen vermutlich zu einer homogeneren Dichteverteilung in den jeweiligen Lungenabschnitten, welche aufgrund der fehlenden Durchblutung nunmehr von der Lungenventilation sowie vom Lungenparenchym abhängig ist. In allen Lungenanteilen

fanden sich hierbei signifikante Korrelationen. Obwohl diese in den übrigen Lungenanteilen schwach waren ($r < -0,5$), zeigten sich im rechten Mittel- und Unterlappen Korrelationskoeffizienten (r) von mehr als $-0,5$, was bereits einer mittleren Korrelation entspricht (Auer & Rottmann 2013). Diese spiegelt wahrscheinlich die Häufigkeitsverteilung von stumpfen Gefäßabbrüchen, peripheren Verschlüssen sowie Stenosen wider, welche sich am häufigsten im rechten Unterlappen finden ließen (s. Kapitel 4.1.1). Zudem stellen die stumpfen Gefäßabbrüche insgesamt die häufigste Gefäßpathologie mit 86,4 % in unserem Patientenkollektiv dar. Daher üben sie wahrscheinlich den meisten Einfluss auf die Lungenperfusion und der damit verbundenen messbaren Dichteveränderung aus, welche sich in der Korrelationsanalyse zeigt. Somit lässt sich ein Trend erkennen, dass sich die StdDev der Dichtewerte in HE als objektiver Messwert für die Dichteverteilungen in der Lunge bei Patienten mit CTEPH eignet.

4.3.3 Halbwertsbreite (FWHM)

Die sog. Halbwertsbreite (FWHM) stellt die „Kurvenbreite des Dichtehistogramms bei halber Gipfelhöhe in HE“ dar und ist ein weiteres Maß, das die Verteilung der Lungendichtewerte repräsentiert (Buschsieweke 2006). In der Spearman-Korrelation konnte für die gesamte Lunge, die rechte Lunge sowie für den rechten Unterlappen ein negativ signifikanter Zusammenhang zwischen der Halbwertsbreite und dem DSA-Score nachgewiesen werden, wobei es sich um schwache Korrelationen handelt ($r < -0,5$) (Auer & Rottmann 2013). Trotz der schwachen Zusammenhänge scheint eine Zunahme an pathologischer Lungenperfusion erneut zu einer homogeneren Dichteverteilung in der Lunge zu führen. Dennoch fanden sich für die übrigen Lungenanteile keine signifikanten Korrelationen, sodass die Halbwertsbreite als objektives Maß zur Bestimmung der Lungendichteverteilung vermutlich ungeeignet ist.

4.3.4 High Attenuated Volume (HAV)

Das HAV, welches auch als Fibrose-Index bekannt ist, entspricht dem Anteil der Lunge mit einer sehr hohen Dichte und ist ein Marker für Verdichtungen z.B. bei einer Fibrose der Lunge (Kuhnigk 2008, Mikulik 2012). Aus diesem Grund war zu überprüfen, ob Lungenareale, die weiterhin perfundiert werden, mittels HAV detektiert werden können. In der vorliegenden Studie korrelierte das High Attenuated Volume zwar umgekehrt signifikant mit dem DSA-Score in der gesamten Lunge, in der rechten und linken Lunge sowie für den rechten Mittel- und Unterlappen, was dafür sprechen könnte, dass sich der Anteil der Lunge, der eine erhöhte Dichte aufweist, mit Zunahme der Gefäßveränderungen verkleinert. Allerdings zeigen vorliegende Korrelationsdiagramme eine breite Streuung der Werte. Zudem sind die Korrelationskoeffizienten aller Korrelationen sehr

niedrig ($r < -0,5$), sodass von schwachen Korrelationen ausgegangen werden kann (Auer & Rottmann 2013). Im rechten und linken Oberlappen sowie im linken Unterlappen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Damit ist die klinische Anwendbarkeit dieses Parameters zur Erfassung von dichteangehobenen Arealen bei Patienten mit CTEPH als eher gering einzuschätzen. Für das HAV wurde vom Softwareentwickler ein oberer Grenzwert von -700 HE gewählt. Einer Studie von Marten und Kollegen zu Folge entspricht die obere Schwelle für das HAV allerdings einem Wert von -800 HE, bei dem die Quantifizierung chronisch idiopathischer Lungenerkrankungen am ehesten mit dem Ausmaß und der physiologischen Beeinträchtigung korrelierten (Marten et al. 2009). Ob eine Schwellenänderung des HAV tatsächlich zu signifikanten Unterschieden im Ergebnis geführt hätte, wäre in weiterführenden Studien zu klären.

4.3.5 Low Attenuated Volume (LAV)

Das LAV entspricht dem Anteil der Lunge mit einer sehr geringen Dichte und ist als Emphysem-Index bekannt. (Mikulik 2012, Kuhnigk 2008). In der vorliegenden Studie stellte sich die Frage, ob das LAV verwendet werden kann, um hypoperfundierte Lungenareale mit entsprechender Dichteminderung zu ermitteln. In der Korrelationsanalyse nach Spearman korrelierte der DSA-Score direkt signifikant mit dem LAV der linken Lunge, des rechten Mittellappens sowie des linken Oberlappens. Somit scheint das LAV bei steigender Einschränkung der Lungenperfusion und der damit verbundenen Zunahme dichtegeminderter Areale zuzunehmen. Dennoch erwiesen sich die Korrelationskoeffizienten als sehr niedrig ($r < 0,3$), sodass nach den Erkenntnissen von Obert et al. keine Zusammenhänge für das LAV mit dem DSA-Score angenommen werden können (Obert et al. 2014). Somit kann das LAV den Ergebnissen zufolge nicht zur Detektion dichtegeminderter Areale bei Patienten mit CTEPH verwendet werden.

4.4 Limitationen der Studie

4.4.1 Dichtemessung in der CT

Wie bereits im Abschnitt 2.2 erläutert, wurden die für diese Studie verwendeten CT-Untersuchungen nach einem Standardprotokoll für die CTA in maximaler Inspiration und unter maschineller i.v. Kontrastmittelverabreichung angefertigt (Bundesärztekammer 2007). Grundsätzlich ist hierbei zu berücksichtigen, dass eine Veränderung der Lungendichte durch Kontrastmittelgabe möglich ist (Mergo et al. 1998). Zudem ist die Lungendichtemessung abhängig von der Atemlage während der CT-Aufnahme und vom Patientenalter (Bundesärztekammer 2007). In der Literatur ist beschrieben, dass die Dichte der Lunge aufgrund eines erhöhten Luftgehalts der Lunge mit zunehmendem Alter physiologisch abnimmt und damit zu erhöhten LAV-Werten, welche auch als Emphysem-Index bekannt sind, führen kann (Gillooly & Lamb 1993, Madani et al. 2001, Mikulik 2012, Kuhnigk 2008). Weiterhin konnten Zaporozhan und Kollegen im Jahre 2005 zeigen, dass die MLD von der Atemlage und der damit verbundenen Volumenänderung der Lunge abhängig ist (Zaporozhan 2005).

4.4.2 Computerassistierte Analyse

Durch die Identifizierung anatomischer Lungenkompartimente ermöglicht die Software MeVisPULMO 3D eine vollautomatische quantitative 3D-Analyse pulmonaler CT-Schichten. Hierbei ist bezüglich der Reproduzierbarkeit allerdings zu beachten, dass die automatische Segmentierung der Lungenlappen einer exakten Überprüfung sowie einer nachträglichen manuellen Verfeinerung bedarf. Dementsprechend stellt die manuelle Nachsegmentierung der Lunge eine potentielle Fehlerquelle im Hinblick auf die Intra- bzw. Interindividuelle Untersucherreliabilität dar (Benutzerhandbuch MeVisPULMO 3D, Kuhnigk et al. 2005). Jedoch zeigte eine Studie von Kuhnigk et al. im Jahre 2003, dass die intra- sowie interindividuelle Untersucherübereinstimmung bezüglich des Volumens einzelner Lungenlappen der rechten Lunge nach manueller Nachsegmentierung bei über 99,5 % lag. Hierbei wurden CT-Datensätze mit Schichtdicken von 1,25 mm untersucht, woraus sich keine konkrete Aussage über die Fehlergröße bei höheren Schichtdicken ableiten lassen (Kuhnigk et al. 2003b). Folglich ist die Übertragbarkeit auf die hier vorliegende Studie, in der CT-Datensätze mit größeren Schichtdicken verwendet wurden, kritisch zu betrachten. Dennoch fanden sich bei einer eigenen Studie von 2014 größtenteils stabile Werte bei der interaktiven Lappenspaltsegmentation. Hierbei wurden 20 Thorax-CTs mit einer Schichtdicke von 5 mm mit Hilfe von MeVisPULMO 3D zur Quantifizierung der Lunge hinsichtlich verschiedener Parameter von vier trainierten Untersuchern ausgewertet und die Übereinstimmung

zwischen den Untersuchern mittels der Intraklassen-Korrelation (ICC) überprüft. Insgesamt fand sich hierbei eine sehr hohe Konsistenz zwischen den Untersuchern (ICC > 0,99 für alle Werte). Die Bearbeitung dauerte hier im Mittel 24 Minuten pro CT (Haug et al. 2014). Somit kann für die manuelle Nachsegmentierung in dieser Studie mit maximalen Schichtdicken von 3 mm von einer guten Reproduzierbarkeit ausgegangen werden. In der vorliegenden Arbeit wurden alle CT-Datensätze, die zuvor mit MeVisPULMO 3D ausgewertet worden waren, manuell nachbearbeitet. Bei der Bearbeitung der Lungen-CTs fiel insbesondere auf, dass sich die CT-Datensätze mit Schichtdicken von 1,5 mm weitaus schneller nachbearbeiten ließen als die CT-Daten mit Schichtdicken von mehr als 1,5 mm.

4.4.3 Computerassistierte Auswertung versus subjektive Beurteilung

Ein großer Vorteil der computerassistierten Auswertung der Lungen-CTs liegt in der Objektivierbarkeit der CT-Befunde. Die Analyse und Bewertung von CT-Bildern erfolgt rein subjektiv durch den Radiologen. Hierbei besteht eine ungenügende Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchern, da aufgrund von bereits erlerntem Wissen und Erfahrung, aber auch abhängig von der eigenen subjektiven Einschätzung selbst, die Ausprägung des pathologischen Befundes auf unterschiedliche Weise festgelegt werden kann. Bewertet ein Untersucher eher positiv wird ein anderes Ergebnis resultieren, als bei einem Radiologen, welcher pessimistisch auswertet. Zudem muss ein Untersucher in einer Verlaufskontrolle von CT-Aufnahmen die vorherig angefertigten CTs nachbefunden um die einzelnen Bilder vergleichen zu können. Ein derartiger replikativer Vergleich der Bilder ist jedoch sehr zeitaufwendig und somit ein großer Nachteil. Eine validierte Software zur Analyse von CT-Datensätzen hingegen befundet ein aktuelles Bild ebenso wie das vorangegangene und somit jedes individuelle Bild an streng festgelegten Maßstäben. Somit wird die Untersuchung vergleichbar, untersucherunabhängig und es liegt ein objektives Entscheidungskriterium vor, was dem befundenen Radiologen in der Diagnostik assistieren kann. Zudem ist eine computerassistierte Auswertung von Befunden zeit- und kostensparend. Patienten müssten somit nicht nur an große Zentren verwiesen werden, sondern könnten von jeder Klinik aus vom gleichen System betrachtet werden. Aus einer stetig vergleichbaren und objektiven Befundung von Daten ergibt sich dennoch ein entscheidender Nachteil. Eine Software entwickelt keine Lernkurve, wie das beim Radiologen der Fall ist. Daher ist der Radiologe als Untersucher nicht gänzlich ersetzbar. Schlussfolgernd ist daher aus den o.g. Gründen ein Abgleich der Befundanalyse zwischen dem Computerprogramm und den Ärzten absolut notwendig.

4.5 Schlussfolgerung

Das Ziel dieser Studie war die Anwendbarkeit dieses Computerprogrammes bezüglich der Dichtequantifizierung einer chronisch thromboembolischen Lungenerkrankung zu überprüfen. Hierbei bestand die Annahme, dass die pathologische Lungendurchblutung, welche Einfluss auf die Dichteänderung im Lungenparenchym gemäß einer in der CT sichtbaren Mosaikperfusion ausübt, mit Hilfe der Software MeVisPULMO 3D detektiert und objektiviert werden kann. Dabei diene die DSA mit ihrem Potential, die pathologischen Gefäßveränderungen direkt darzustellen, als Referenzmethode. Bei der Spearman-Korrelation zwischen dem DSA-Score und den Dichteparametern MLD, FWHM, HAV und LAV ergaben sich schwache Korrelationen in manchen Lungenanteilen. In der Korrelation der StdDev mit dem DSA-Score fanden sich hingegen signifikante Korrelationen in allen Lungenanteilen. Für zwei der fünf Lungenlappen ließen sich hierbei sogar mittelstarke Korrelationen feststellen (rechter Mittellappen und rechter Unterlappen). Letztere ist wahrscheinlich aufgrund der pathologischen Gefäßverteilung stumpfer Gefäßabbrüche (= die häufigste Gefäßpathologie im Patientenkollektiv mit 86,4 %), peripherer Verschlüsse und Stenosen, welche unterlappenbetont auf der rechten Seite zu finden waren, erklärbar. Somit lässt sich ein Trend erkennen, dass sich die StdDev der Dichtewerte in HE als objektiver Messwert für die Dichteverteilungen, welche aufgrund pathologischer Gefäßveränderungen entstehen, eignet. Dennoch üben die verschiedenen pathologischen Gefäßbefunde unterschiedlich hohen Einfluss auf die Lungenperfusion aus. Die HR-CT betrachtet die Lungenanteile in ihrer Gesamtheit und kann Aufschluss über regionale Perfusionsunterschiede geben. Die selektive Pulmonalisangiographie hingegen bildet minderperfundierte Lungenareale bzw. Gefäßabbrüche als direktes Korrelat der thromboembolischen Gefäßveränderungen ab, welche in der HR-CT vermutlich als reduzierte oder fehlende Kontrastierung im Lungenparenchym gesehen werden können. Diese führen neben den bestehenden physiologisch durchbluteten sowie hyperperfundierten Lungenarealen zum Bild der Mosaikperfusion, welche sich in der computergestützten Auswertung der CT-Bilder nur schwach darstellen lässt. Das liegt vermutlich daran, dass die Densitometrie die jeweiligen Lungenanteile als Gesamtbild misst, deren Dichteänderung durch verschiedene Faktoren wie Ventilation, Perfusion und durch das Lungengewebe selbst beeinflusst werden. Anhand der Ergebnisse im Mittelwertvergleich ist anzunehmen, dass die Veränderung der Lungenperfusion einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Dichteänderungen in der Lunge hat. Die physiologische Lungenventilation und -perfusion üben womöglich wesentlich mehr Einfluss auf Dichteänderungen in der Lunge als die Perfusionsänderungen, die aufgrund von Gefäßpathologien entstehen, aus. Letztere müssen wahrscheinlich entsprechend in großer Menge oder stark ausgeprägt sein, wie

beispielsweise stumpfe Gefäßabbrüche großer Segment- oder Lappenarterien, um eine Dichteänderung hervorzurufen, die in der computerassistierten Auswertung der Dichteparameter sichtbar gemacht werden kann.

5. Zusammenfassung

Derzeit erfolgt die diagnostische Evaluation einer Chronisch Thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie (CTEPH) anhand der selektiven Pulmonalisangiographie (PA). Diese gilt als Goldstandard zur detaillierten Darstellung proximal sowie distal gelegener Gefäßveränderungen in den Pulmonalarterien. Neben der Sicherung der Diagnose lässt die PA somit eine Aussage über mögliche Therapieoptionen für einen erkrankten Patienten treffen. Die Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie MS-CT erlaubt die gleichzeitige Beurteilung des Lungenparenchyms, der Gefäße und der umliegenden mediastinalen Organe. Dazu gehört das für die CTEPH typische Muster einer Mosaikperfusion, welches Hinweise auf das Vorliegen regionaler Perfusionsunterschiede in der Lunge gibt. Die Einschätzung des Ausmaßes der Mosaikperfusion erfolgt aktuell rein subjektiv mittels Auswertung der CT-Aufnahmen durch einen Radiologen. Bisher gibt es in der Literatur keinen Hinweis darauf, dass eine CT-basierte softwaregestützte Analyse zur objektiven Befundung der mosaikartigen Perfusionsdefekte der Lungenabschnitte bei Patienten mit CTEPH angewandt wurde bzw. ob die Software MeVisPULMO 3D im Stande ist die pathologischen Gefäßbefunde, die in der digitalen Subtraktionsangiographie dargestellt werden, adäquat zu detektieren. Daher bestand das Ziel dieser Arbeit darin, die Zusammenhänge zwischen den computergestützt ausgewerteten CT-Datensätzen und den in der DSA dargestellten Gefäßveränderungen zu eruieren.

Zu diesem Zweck wurden die DSA-Untersuchungen von insgesamt 59 Patienten aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen durch einen erfahrenen Radiologen anhand der spezifischen radiologischen Merkmale für die CTEPH systematisch mit Hilfe eines Studienprotokolls evaluiert und der Schwere nach gewichtet, sodass ein sog. DSA-Score gebildet wurde. Die entsprechenden CT-Datensätze wurden unter dem Einsatz der Software MeVisPULMO 3D (Version 3.50, Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) computerassistent ausgewertet. Anschließend erfolgte die Korrelation des DSA-Scores der jeweiligen Lungenanteile (gesamte Lunge, rechte und linke Lunge, rechter Ober-, Mittel- und Unterlappen sowie linker Ober- und Unterlappen) mit den objektiv quantifizierten Parametern (Mittlere Dichte [MLD], Standardabweichung der Dichte [StdDev], Halbwertsbreite der Dichte [FWHM], High Attenuated Volume [HAV] und Low Attenuated Volume [LAV]) der entsprechenden Lungenanteile.

In der vorliegenden Studie ergaben sich schwache signifikante Korrelationen zwischen dem DSA-Score und den jeweiligen MeVis-Parametern MLD, FWHM, HAV und LAV.

Diese Korrelationen traten sehr unregelmäßig auf und verteilten sich auf verschiedene Lungenanteile. Für die StdDev hingegen ergaben sich in allen Lungenanteilen signifikante Korrelationen, welche in rechten Mittel- und Unterlappen sogar einen mittelstarken Zusammenhang aufwiesen. Somit zeigt sich die Tendenz, dass sich die StdDev als objektiver Messwert für die Dichteverteilungen, welche aufgrund pathologischer Gefäßveränderungen bei Patienten mit CTEPH entstehen, eignet. Diese scheint jedoch erheblich von der Häufigkeit und der Schwere des pathologischen Gefäßbefundes abzuhängen. Ist der Einfluss der pathologischen Lungenperfusion zu gering ausgeprägt, überwiegt womöglich der Einfluss der physiologische Lungenperfusion und -ventilation in der Dichtemessung mittels computergestützter Analyse.

6. Summary

The diagnostic evaluation of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is currently performed by a selective pulmonary angiography (PA). The PA is considered the gold standard for detailed imaging of the proximal and distal vascular changes in the pulmonary arteries. In addition to confirming the diagnosis of CTEPH, the PA enables the examiner to make a point about possible therapeutic options for the patient. The multi-slice spiral computed tomography (MSCT) allows the simultaneous assessment of the lung parenchyma, the vessels and the surrounding mediastinal organs. This includes the mosaic perfusion pattern, which is a characteristic sign in Patients with CTEPH. The mosaic pattern suggests the presence of regional perfusion differences in the lung. At present time a radiologist evaluates the severity of the mosaic perfusion patterns subjectively by analyzing CT scans. So far there is no evidence in specialist literature that CT based software-assisted analysis can be used for the objective diagnosis of mosaic-like perfusion defects in patients with CTEPH. Nor has it been proven, that the computer program MeVisPULMO 3D is able to detect the pathological vessel changes in CT-scans adequately, which are represented in digital subtraction angiography (DSA). Thus the aim of this study was to determine the relationship between the computer-aided analysis of CT data sets and the vascular changes shown in DSA.

For this purpose, DSA-examinations of 59 patients from the centre for Diagnostic and Interventional Radiology of the University Hospital Gießen were systematically evaluated on the basis of specific radiological characteristics for CTEPH and weighted due to their severity by an experienced radiologist. A so-called DSA score was established. The corresponding CT data sets were analysed using the computer program MeVisPULMO 3D (Version 3.50, Fraunhofer MEVIS, Bremen, Germany). Afterwards correlations between the DSA score of each part of the lung (entire lung, right lung, left lung, right upper, middle and lower lobe as well as left upper and lower lobe) and the MeVis parameters, which were quantified objectively, (Mean Lung Density [MLD], Standarddeviation [StdDev], Full Width At Half Maximum [FWHM], High Attenuated Volume [HAV] und Low Attenuated Volume [LAV]) of the corresponding parts of the lung were performed.

The results of this present study showed a slight correlation between some of the DSA scores and the corresponding MeVis parameters MLD, FWHM, HAV and LAV. However, these correlations occurred very irregularly and were distributed among various parts of the lung. Whereas for the StdDev the results demonstrated significant correla-

tions among all various parts of the lung, which even suggests medium strength for the right middle lobe and the right lower lobe. So there's a tendency, that the parameter StdDev is suitable as an objective measured value for the density distribution, which occur because of pathological angiopathies in patients with CTEPH. This seems to substantially depend on the commonness and severity of the vessel findings. Is there a rather slight influence of the pathological lung perfusion, probably the impact of the physiological lung perfusion and ventilation predominate the densitometry with the aid of computer assisted analyses.

7. Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
a.p.	anterior-posterior
Abb.	Abbildung
a.e.	am ehesten
ALK-1	Activin-like receptor kinase 1
BMPR2	Bone morphogenic protein receptor type 2
BPA	Pulmonale Ballonangioplastie
bzw.	beziehungsweise
CAV1	Caveolin-1
CPH	Chronisch pulmonale Hypertonie
CTA	Computertomographie-Angiographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
d.h.	das heißt
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiogramm
ENG	Endoglin
engl.	englisch
ERA	Endothelinrezeptor-Antagonist
ERS	European Respiratory Society
FWHM	Full Width At Half Maximum
ggf.	gegebenenfalls
HAV	High Attenuated Volume
HE	Hounsfield-Einheiten
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HPAH	Hereditäre pulmonale Hypertonie
HR	hochauflösend

HRCT	hochauflösende Computertomographie
ICC	Intraklassen-Korrelation
i.v.	intravenös
INR	International Normalized Ratio
IPAH	Idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie
KCNK3	Potassium channel super family K member-3
KM	Kontrastmittel
LAO	left anterior oblique
LAV	Low Attenuated Volume
LE	Lungenembolie
MD-CT	Multidetektor-Computertomographie
MLD	Mittlere Lungendichte
mPAP	Pulmonalerterieller Mitteldruck
MRA	Magnetresonanzangiographie
MS-CT	Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie
MS-CTA	Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie-Angiographie
N	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
PA	Pulmoanlisangiographie
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PCWP	Pulmonal arterieller Verschlussdruck (Wedgedruck)
PE	Pulmonale Embolie
PEA	Pulmonale Endarterektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
Pixel	Bildelement
PPH	Primäre pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
p-Wert	Signifikanzwert
r	Korrelationskoeffizient

RAO	right anterior oblique
RHK	Rechtsherzkatheter
rRAP	Mittlerer rechtsatrialer Druck
SA	Standardabweichung
sGC	Lösliche Guanylatzyklase
SMAD9	Mothers against decapentaplegic 9
sog.	sogenannte(r)
SPH	Sekundäre pulmonale Hypertonien
StdDev	Standardabweichung der Dichte
S _{zv} O ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
V/Q Szintigraphie	Ventilations- und Perfusionsszintigraphie
vgl.	vergleiche
Voxel	Volumenelement
WHO	World Health Organisation
WSPH	Weltsymposium zur pulmonalen Hypertonie
z.B.	zum Beispiel

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stumpfe Gefäßabbrüche (Pfeile) in den Segmentarterien des linken Unterlappens (a), in der Mittel- und Unterlappenarterie der rechten Lunge (b) sowie in den Segmentarterien des rechten Unterlappens (c)	22
Abbildung 2: Mikroperfusionsdefekte (Pfeile) im rechten Oberlappen (a), Ober- und Unterlappen der rechten Lunge (b) sowie im linken Oberlappen (c).	22
Abbildung 3: Periphere Gefäßverschlüsse in den pulmonalen Gefäßen 6. Ordnung (Pfeile) im Oberlappen der linken Lunge (a und b)	23
Abbildung 4: Stenosen (Pfeile) in den Segmentarterien des linken Unterlappens (a), des Mittel- und Unterlappens der rechten Lunge (b) sowie des rechten Mittellappens (c)	23
Abbildung 5: Kalibersprünge (Pfeile) in den Segmentarterien des Oberlappens der rechten Lunge (a) sowie der linken Lunge (b).....	24
Abbildung 6: Geschlängelt verlaufende Pulmonalarterien der linken (a) und rechten Lunge (b).....	24
Abbildung 7: Strickleiterthromben (Pfeile) in den Segmentarterien des linken Unterlappens (a) und des rechten Oberlappens (c). Der Pfeil im Bild (b) deutet hingegen auf eine bandförmige Stenose in der Segmentarterie des rechten Oberlappens.....	25
Abbildung 8: Gefäßwandunregelmäßigkeiten (Pfeile) in den Segmentarterien des Unterlappens der rechten (a) sowie des Oberlappens der linken Lunge (b).....	25
Abbildung 9: Startbildschirm der Software MeVisPULMO 3D mit importiertem CT-Datensatz (Bildschirmabbildung eigener Daten)	27
Abbildung 10: Automatische Erkennung des Lungengewebes	28
Abbildung 11: Erfassung des Tracheobronchialsystems.....	28
Abbildung 12: Zuteilung des Lungengewebes zu rechter und linker Lunge	29
Abbildung 13: Erfassung des pulmonalen Gefäßsystems.....	29
Abbildung 14: Präzisere Betrachtung des Bronchialsystems und Zuordnung zu den Lungenlappen	30
Abbildung 15: Segmentierung der Lunge bis auf Lappenebene anhand des Gefäßsystems	30

Abbildung 16: Übersichtstabelle des Auswerteprogramms	31
Abbildung 17: Interaktive Korrektur der Fissura obliqua (gelbe/blau e Linie) der rechten Lunge in axialer Ebene (Bildschirmabbildung eigener Daten).....	32
Abbildung 18: Histogramm der Dichtewerte. Diese folgen der Normalverteilung. Die Standardabweichung (σ) ist eingezeichnet. (blaue Linie, Abbildung eigener Daten)...	33
Abbildung 19: Normalverteilungskurve mit Veranschaulichung der Halbwertsbreite (FWHM) am Beispiel eines Patienten dieser Studie.	34
Abbildung 20: Multidetektor-Computertomographie (MD-CT) und digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der Lunge einer 55-jährigen Patientin mit CTEPH.	36
Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der stumpfen Gefäßabbrüche in den Lungenlappen	39
Abbildung 22: Prozentuale Verteilung der Mikroperfusionsdefekte in den Lungenlappen	39
Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der Peripheren Verschlüsse in den Lungenlappen	40
Abbildung 24: Prozentuale Verteilung der Stenosen in den Lungenlappen.....	42
Abbildung 25: Prozentuale Verteilung der Kalibersprünge in den Lungenlappen	42
Abbildung 26: Prozentuale Verteilung der Geschlängelten Gefäße in den Lungenlappen	43
Abbildung 27: Prozentuale Verteilung der Strickleiterthromben in den Lungenlappen	45
Abbildung 28: Prozentuale Verteilung der bandförmigen Stenosen in den Lungenlappen	45
Abbildung 29: Prozentuale Verteilung der Gefäßwandunregelmäßigkeiten in den Lungenlappen	46
Abbildung 30: Korrelationsdiagramm der MLD mit dem DSA-Score im rechten Mittellappen.....	66
Abbildung 31: Korrelationsdiagramm der StdDev mit dem DSA-Score im rechten Unterlappen.....	67
Abbildung 32: Korrelationsdiagramm des FWHM mit dem DSA-Score im rechten Unterlappen.....	68

Abbildung 33: Korrelationsdiagramm des HAV mit dem DSA-Score in der linken Lunge	69
Abbildung 34: Korrelationsdiagramm des LAV mit dem DSA-Score im linken Oberlappen	70

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Radiodensität einzelner Gewebearten und Körperflüssigkeiten (nach Wegener 1996, mit freundlicher Genehmigung des Verlages).....	15
Tabelle 2: Untersuchungsparameter in der CT	19
Tabelle 3: Legende der Lappen- und Segmentarterien modifiziert nach Wittram und Schünke (Wittram 2011, Schünke et al. 2005).....	21
Tabelle 4: Bewertung der pathologischen Gefäßbefunde	26
Tabelle 5: Bildqualität	37
Tabelle 6: Verteilung der stumpfen Gefäßabbrüche, Miktoperfusionsdefekte und peripheren Verschlüsse im Patientenkollektiv.....	38
Tabelle 7: Verteilung der Stenosen, Kalibersprünge und geschlängelten Gefäße im Patientenkollektiv	41
Tabelle 8: Verteilung der Strickleiterthromben, bandförmigen Stenosen und Gefäßwandunregelmäßigkeiten im Patientenkollektiv	44
Tabelle 9: Deskriptive Statistiken des DSA-Score	47
Tabelle 10: Deskriptive Statistiken der Mittleren Dichte (MLD) in HE.....	48
Tabelle 11: Deskriptive Statistiken der Standardabweichung (StdDev) der Dichte in HE	49
Tabelle 12: Deskriptive Statistiken der Halbwertsbreite (FWHM) der Dichte in HE	49
Tabelle 13: Deskriptive Statistiken des High Attenuated Volume (HAV) in %	50
Tabelle 14: Deskriptive Statistiken des Low Attenuated Volume (LAV) in %.....	51
Tabelle 15: Mittelwertvergleiche der einzelnen Parameter zwischen rechter und linker Lunge	52
Tabelle 16: Mittelwertvergleiche der Mittleren Dichte (MLD) zwischen den einzelnen Lungenanteilen.....	54
Tabelle 17: Mittelwertvergleiche der Standardabweichung (StdDev) zwischen den einzelnen Lungenanteilen.....	56
Tabelle 18: Mittelwertvergleiche der Halbwertsbreite (FWHM) zwischen den einzelnen Lungenanteilen.....	58

Tabelle 19: Mittelwertvergleiche des High Attenuated Volume (HAV) zwischen den einzelnen Lungenanteilen.....	60
Tabelle 20: Mittelwertvergleiche des Low Attenuated Volume (LAV) zwischen den einzelnen Lungenanteilen.....	62
Tabelle 21: Test auf Normalverteilung	64
Tabelle 22: Korrelationen zwischen den gewichteten DSA-Befunden und den MeVis-Parametern für die Lungenanteile	65
Tabelle 23: Beispieltabelle zur Auswertung der digitalen Subtraktionsangiographien	106
Tabelle 24: Originaldaten „Gesamte Lunge“	107
Tabelle 25: Originaldaten „Rechte Lunge“	108
Tabelle 26: Originaldaten „Linke Lunge“	109
Tabelle 27: Originaldaten „Rechter Oberlappen“	110
Tabelle 28: Originaldaten „Rechter Mittellappen“	111
Tabelle 29: Originaldaten „Rechter Unterlappen“	112
Tabelle 30: Originaldaten „Linker Oberlappen“	113
Tabelle 31: Originaldaten „Linker Unterlappen“	114

10. Literaturverzeichnis

- Arakawa H, Stern EJ, Nakamoto T, Fujioka M, Kaneko N, Harasawa H (2003) Chronic pulmonary thromboembolism. Air trapping on computed tomography and correlation with pulmonary function tests. *J Comput Assist Tomogr.* 27(5): 735–742.
- Auer B, Rottmann H (2011) Statistik und Ökonometrie für Wirtschaftswissenschaftler. Eine anwendungsorientierte Einführung. 2. Auflage. Wiesbaden: Gabler Verlag.
- Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL (1992) Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 182(2): 393–398.
- Beier J, Bittner RC, Hosten N, Tröger J, Felix R (1998) Morphologische Bildverarbeitungsoperatoren. Reduktion von Partialvolumenartefakten für eine verbesserte dreidimensionale Visualisierung von CT-Untersuchungen. *Der Radiologe* 38(10): 860–866.
- Benutzerhandbuch MeVisPULMO 3D (Version 3.50, Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland).
- Bergin CJ, Rios G, King MA, Belezzuoli E, Luna J, Auger WR (1996) Accuracy of high-resolution CT in identifying chronic pulmonary thromboembolic disease. *American Journal of Roentgenology* 166(6): 1371–1377.
- Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, Exner M, et al. (2005a) Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 93(3): 512–516.
- Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM (2005b) Bosentan Therapy for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest* 128(4): 2599–2603.
- Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers H, Jansa P, Lindner J, Simkova I, et al. (2008) Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 33(2): 325–331.
- Bookstein JJ (1969) Segmental Arteriography in Pulmonary Embolism. *Radiology* 93(5): 1007–1012.
- Breithecker A (2004) Die Ballon-Okklusionsangiographie der Pulmonalarterien bei chronischer pulmonaler Hypertonie. Dissertation. Gießen: Justus-Liebig Universität.
- Brett W, Jamieson SW, Zerkowski HR (2001) Pulmonale Thrombendarterektomie. *Schweiz Med Forum* 1(34): 855–860.
- Brüning R, Küttner A, Flohr T (2008) Mehrschicht-CT. Ein Leitfaden. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

- Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M (2006) Einführung in die Radiologie. Diagnostik und Interventionen. 11. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Bundesärztekammer. Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie (2007) Verfügbar unter <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/LeitCT2007Korr-1.pdf> [17.05.2014]
- Buschsieweke C (2006) Vergleich intelligenter Nachbearbeitungsalgorithmen zur Quantifizierung des Lungenemphysems in Mehrschicht – CT Datensätzen. Dissertation. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität.
- Castañer E, Gallardo X, Ballesteros E, Andreu M, Pallardó Y, Mata JM, Riera L (2009) CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism¹. *RadioGraphics* 29(1): 31–50.
- Coulden R (2006) State-of-the-Art Imaging Techniques in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society* 3(7): 577–583.
- Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, Perrot M de, Cerrina J, et al. (2004) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 23(4): 637–648.
- Drömann D (2009) Thrombembolien und pulmonale Hypertonie. *Internist* 50(9): 1080–1085.
- Egermayer P, Peacock AJ (2000) Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *European Respiratory Journal* 15(3): 440–448.
- Fedullo PF, Kerr KM, Kim NH, Auger WR (2011) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 183(12): 1605–1613.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ (2001) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 345(20): 1465–1472.
- Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ (2001) Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 103: 10-13.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J, Barbera JA, Beghetti M, et al. (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* 30(20): 2493–2537.

- Gan HL, Zhang JQ, Bo P, Zhou QW, Wang SX (2010) The actuarial survival analysis of the surgical and non-surgical therapy regimen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Thrombolysis* 29(1): 25–31.
- Gevenois PA, Maertelaer V de, Vuyst P de, Zanen J, Yernault JC (1995) Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 152(2): 653–657.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, et al. (2013) Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 369(4): 319–329.
- Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grünig E, Haefeli WE, Held M, et al. (2011) Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International Journal of Cardiology* 154 Suppl 1: 20–33.
- Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, Ewert R, et al. (2010) Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *European Respiratory Journal* 36(4): 792–799.
- Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, et al. (2003) Sildenafil for Long-Term Treatment of Nonoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 167(8): 1139–1141.
- Gillooly M, Lamb D (1993) Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax* 48(1): 39–43.
- Haug M, Rohrmeier SJ, Kirchner R, Donath C, Kraß S, Kuhnigk JM, Tiede H, Krombach GA (2014) Repeatability of lobe-based densitometric and volumetric measurements in thoracic CT (Poster). *Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) Annual Meeting. Heidelberg.*
- Heuck FHW, Frick W, Scherz HW (1999) *Radiologische Fachgutachten (Klinische Radiologie)*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Hoeper MM (2006) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 113(16): 2011–2020.
- Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, Martinez FJ, et al. (2009) Diagnosis, Assessment, and Treatment of Non-Pulmonary Arterial Hypertension Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 54(1): 85–96.
- Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, et al. (2006) Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With

- Pulmonary Hypertension in Experienced Centers. *Journal of the American College of Cardiology* 48(12): 2546–2552.
- Hofer M (2010) *CT-Kursbuch. Ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie. 7. Auflage.* Düsseldorf: Didamed Verlag GmbH.
- Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, et al. (2008) Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 52(25): 2127–2134.
- Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, et al. (2003) Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *The Annals of Thoracic Surgery* 76(5): 1457–1464.
- Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y et al. (2012) Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Cardiovascular Interventions* 5(6): 756-762.
- Kilner PJ (2011) Non invasive assessment of pulmonary hypertension severity and disease progression. *Heart* 97(15): 1196–1197.
- Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, et al. (2013) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62(25): 92–99.
- King MA, Bergin CJ, Yeung DW, Belezouli EE, Olson LK, Ashburn WL, Auger WR, et al. (1994) Chronic pulmonary thromboembolism: detection of regional hypoperfusion with CT. *Radiology* 191(2): 359–363.
- Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachiery J, Darteville P, Pepke-Zaba J, et al. (2004) Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 43(12): 73–80.
- Kreitner KJ, Kunz RP, Ley S, Oberholzer K, Neeb D, Gast KK, Heussel C, et al. (2007) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension — assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 17(1): 11–21.
- Kreitner KJ, Ley S, Kauczor H, Mayer E, Kramm T, Pitton MB, Krummenauer F, et al. (2004) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pre- and Postoperative Assessment with Breath-hold MR Imaging Techniques¹. *Radiology* 232(2): 535–543.
- Kuhnigk JM, Dicken V, Zidowitz S, Bornemann L, Kuemmerlen B, Krass S, Peitgen HO, et al. (2005) New Tools for Computer Assistance in Thoracic CT. Part 1. Functional Analysis of Lungs, Lung Lobes, and Bronchopulmonary Segments¹. *RadioGraphics* 25(2): 525–536.

- Kuhnigk JM, Hahn H, Hindennach M, Dicken V, Krass S, Peitgen HO (2003a) 3D-Lungenlappen-Segmentierung durch Kombination von Region Growing, Distanz- und Wasserscheiden-Transformation. *Bildverarbeitung für die Medizin. Algorithmen, Systeme, Anwendungen*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Kuhnigk JM, Hahn H, Hindennach M, Dicken V, Krass S, Peitgen HO, Sonka M, et al. (2003b). Lung lobe segmentation by anatomy-guided 3D watershed transform. *Medical Imaging* 4(23): 1482–1490.
- Kuhnigk JM (2008) Quantitative Analysis of Lung Morphology and Function in Computed Tomographic Images. Dissertation. Bremen: Universität Bremen.
- Lang IM, Bonderman D, Kneussl MP, Klepetko W (2001) Pulmonale Hypertension, Pathophysiologie, Diagnose, Therapie. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 5(3): 38–47.
- Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Düber C, et al. (2012) Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 22(3): 607–616.
- Madani A, Keyzer C, Gevenois PA (2001) Quantitative computed tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema. *European Respiratory Journal* 18(4): 720–730.
- Madani MM, Jamieson SW (2007) Surgical Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Adv Pulmon Hyperten* 6(2): 83–91.
- Mandelbrot BB (1982) *The Fractal Geometry of Nature*. New York: WH Freeman and Company.
- Markstaller K, Arnold M, Döbrich M, Heitmann K, Karmrodt J, Weiler N, Uthmann T, et al. (2001) Software zur automatischen Quantifizierung von Belüftungszuständen bei akutem Lungenversagen in dynamischen CT-Aufnahmen der Lunge¹. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 173(9): 830–835.
- Marten K, Dicken V, Kneitz C, Hoehmann M, Kenn W, Hahn D, Engelke C. (2009) Computer-assisted quantification of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: preliminary technical validation. *Eur J Radiol* 72(2): 278–283.
- Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, et al. (2011) Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 141(3): 702–710.
- McCann C, Gopalan D, Sheares K, Screatton N (2012) Imaging in pulmonary hypertension, part 2: large vessel diseases. *Postgraduate Medical Journal* 88(1040): 317–325.

- McNeil K, Dunning J (2007) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart* 93(9): 1152–1158.
- Mergo PJ, Williams WF, Gonzalez-Rothi R, Gibson R, Ros PR, Staab EV, Helmberger T. (1998) Three-dimensional volumetric assessment of abnormally low attenuation of the lung from routine helical CT: inspiratory and expiratory quantification. *170(5): 1355–1360.*
- Mikulik S (2012) Untersuchung der klinischen Bedeutung einer computerassistierten Diagnosesoftware zur Quantifizierung von Lungengerüstprozessen mittels Multislice-Spiral-CT und Korrelation mit der Lungenfunktionsdiagnostik. Dissertation. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H (2012) Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Cardiovascular Interventions* 5(6): 748-755.
- Moledina S, Bruyn A de, Schievano S, Owens CM, Young C, Haworth SG, Taylor AM, et al. (2011) Fractal branching quantifies vascular changes and predicts survival in pulmonary hypertension: a proof of principle study. *Heart* 97(15): 1245–1249.
- Moser KM (1973) Successful Surgical Intervention in Severe Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest* 64(1): 29–35.
- Moser KM (1993) Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 103(3): 685.
- Moser KM., Page GT., Ashburn WL., Fedullo P (1988) Perfusion lung scans provide a guide to which patients with apparent primary pulmonary hypertension merit angiography. *West J Med.* 148(2): 167–170.
- Obert M, Kubelt C, Schaaf T, Dassinger B, Grams A, Gizewski ER, Krombach GA, et al. (2013) Aging adult skull remains through radiological density estimates: A comparison of different computed tomography systems and the use of computer simulations to judge the accuracy of results. *Forensic Science International* 228(1-3): 179.e1–179.e7.
- Obert M, Schumacher F, Eska S, Seyfried M, Walter A, Krombach GA, Verhoff MA (2014) Altersbestimmung menschlicher Kalotten. *Rechtsmedizin*: 1–10.
- Ogo T (2015) Ballon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 21(5): 425-431.
- Olschewski H (2013) Pulmonale Hypertonie. *Pneumologie* 10(1): 53–57.
- Olschewski H, Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Enke B, Gessler T, Voswinckel R, et al. (2002a) Pulmonaler Hochdruck. *Der Internist* 43(12): 1498–1509.

- Olschewski H, Hoeper MM, Borst M, Ewert R, Grünig E, Kleber F, Kopp B, et al. (2006) Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 60(12): 749–771.
- Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S et al. (2002b) Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 347(5): 322–329.
- Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoeper MM, Cebotari S (2014) Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. *Deutsches Ärzteblatt* 111(50): 856–862.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, et al. (2004) Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 350(22): 2257–2264.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, et al. (2011) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 124(18): 1973–1981.
- Petkov V, Doberer D (2003) Pulmonale Hypertonie. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 7(3): 7–14.
- Pitton MB, Kemmerich G, Herber S, Schweden F, Mayer E, Thelen M (2002) Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie: Diagnostische Wertigkeit von Mehrschicht-CT und selektiver Pulmonalis-DXA. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 174(4): 474–479.
- Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M (2009) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *European Journal of Radiology* 71(1): 49–54.
- Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, Olschewski H, et al. (2007) Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 30(5): 922–927.
- Richter CS (1994) Pulmonalisangiographie. Aktueller Stand von Diagnostik und Technik. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag.
- Riedel M (1982) Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 81(2): 151–158.
- Ryan KL (1988) Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 93(6): 1180–1185.
- Schild H (2003). *Angiographie*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Schmidt RF, Lang F (2007) Physiologie des Menschen. 30. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2005) Prometheus. Lernatlas der Anatomie. Hals und Innere Organe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani HA, Gomez Sanchez MA, et al. (2013) Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62(25): 34–41.
- Stein PD, Henry JW, Gottschalk A (1999) Reassessment of Pulmonary Angiography for the Diagnosis of Pulmonary Embolism: Relation of Interpreter Agreement to the Order of the Involved Pulmonary Arterial Branch. *Radiology* 210(3): 689–691.
- Striebel HW (2013) Die Anästhesie. Band II. 3. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S et al. (2012) Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 76 (2): 485-488.
- Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, et al. (2013) Role of 320-Slice CT Imaging in the Diagnostic Workup of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest* 143(4): 1070–1077.
- Tunari N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, AL-Nahas A (2007) Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. *Journal of Nuclear Medicine* 48(5): 680–684.
- Vogl T, Reith W, Rummeny EJ (2011) Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Wagenvoort CA (1995) Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 107(1): 10–17.
- Webb WR, Müller NL, Naidich DP (1993) Standardized Terms for High-Resolution Computed Tomography of the Lung: A Proposed Glossary. *J Thorac Imaging* 8(3): 167–175.
- Wegener OH (1996) Grundkurs Computertomographie. 2. Auflage. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag.
- Wegner S, Oswald H, Fleck E (1997) Segmentierung von Computertomographie-Bildern mittels der 3D-Wasserscheidentransformation auf Graphen, In: ,Paulus E, Wahl FM: Mustererkennung. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag: 578-585.
- Weiß C (2013) Basiswissen Medizinische Statistik. 6. Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.

- Wilkens H (2007) Therapie der chronischen Thromboembolie (CTEPH). *Pneumologie* 4(1): 30–38.
- Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, Hoepfer MM, et al. (2011) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International Journal of Cardiology* 154(1): 54–60.
- Wilkens H, Lang I, Blankenburg T, Grohé C, Guth S, Held M, Klepetko W (2014) Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH). Ein Positionspapier. *Dtsch med Wochenschr* 139(43): 2204–2206.
- Wittram C (2011) *Atlas of Pulmonary Vascular Imaging*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.
- Yi ES, Kim H, Ahn H, Strohter J, Morris T, Masliah E, Hansen LA, et al. (2000) Distribution of Obstructive Intimal Lesions and Their Cellular Phenotypes in Chronic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 162(4): 1577–1586.
- Zaporozhan J (2005) Paired Inspiratory/Expiratory Volumetric Thin-Slice CT Scan for Emphysema Analysis. *Chest* 128(5): 3212–3220.

11. Anhang

Patient:	Bildqualität:								
	Geschlängelte Gefäße	Stumpfe Gefäßabbrüche	Kleine periphere Gefäßverschlüsse	Stenosen	Strickleiterthromben	Bandförmige Stenosen	Kalibersprünge	Gefäßwandunregelmäßigkeiten	Mikroperfusionsdefekte
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									

Tabelle 23: Beispieltabelle zur Auswertung der digitalen Subtraktionsangiographien

Patient	MLD in HE	StdDev in HE	FWHM in HE	HAV in %	LAV in %	DSA-Score
1	-706	247	231	38,4	10,2	1
2	-830	172	129	13,2	19,3	1,9
3	-724	222	143	32,3	5,7	1,3
4	-719	221	138	31,5	3,4	1,5
5	-817	197	134	15,7	19,8	1,6
6	-815	199	127	15,2	17,7	1,7
7	-732	217	186	33,2	8,9	1,3
8	-777	221	150	21,9	13,1	1,6
9	-741	229	142	27,9	5,8	2,1
10	-701	250	201	38,4	8,8	0,1
11	-769	206	133	22,5	9,3	1,9
12	-744	239	150	27	9,3	0,9
13	-780	201	147	20,8	11,3	1,9
14	-738	216	130	28	5,9	1,3
15	-775	204	129	19,9	8,9	1,3
16	-804	193	120	16,3	13,5	1,7
17	-768	209	165	24,6	10,8	1,2
18	-719	261	187	32,7	9,4	1,1
19	-783	206	145	19,7	11	1,7
20	-813	172	121	13,8	11,9	2,3
21	-778	215	126	18,5	8,5	1,3
22	-777	223	151	22,9	15,1	1,2
23	-816	192	113	13,6	15,3	1,4
24	-827	183	125	13,5	19,6	2,1
25	-738	203	154	30,1	6,3	1,3
26	-793	207	125	18,4	13,2	2,8
27	-753	225	152	24,7	8,2	1,8
28	-753	200	133	26,1	7,1	1,3
29	-765	209	158	23,7	9,7	1,4
30	-776	222	142	20,5	11,3	1,5
31	-739	213	185	31,6	9,3	2,3
32	-792	205	146	18,8	13,6	1,6
33	-710	235	160	34	3,8	1,4
34	-685	238	213	42,1	5,3	1,2
35	-743	201	178	29,9	7	1,7
36	-721	240	177	33,1	8	1,6
37	-799	198	163	19,7	17,2	1,4
38	-797	212	138	18,6	16,6	1,3
39	-786	199	132	19,3	10,8	1,6
40	-785	207	144	20	12,5	1,9
41	-740	230	172	28,7	8,2	1,8
42	-663	265	265	45,5	6,7	0,7
43	-784	220	149	20	13,5	2,2
44	-766	211	166	24,3	10,5	2,2
45	-762	214	166	25,5	10,6	1,3
46	-750	233	165	26,6	9,8	1,6
47	-794	217	142	17,6	14,2	2
48	-814	214	130	15,7	20	0,9
49	-777	207	160	23,3	12,9	1,8
50	-815	211	154	17,5	24	1,3
51	-740	213	187	31,2	8,7	2,1
52	-743	253	226	33,6	19,1	1,7
53	-797	210	170	21,5	21,5	1,7
54	-705	227	208	38,3	6,2	1,4
55	-827	196	130	13,1	20,5	2,1
56	-782	228	161	20,2	13,5	1,1
57	-822	226	158	17,8	30,5	0,9
58	-788	216	156	20,5	15,2	0,5
59	-780	242	147	23,4	20,8	1,9

Tabelle 24: Originaldaten „Gesamte Lunge“

Patient	MLD in HE	StdDev in HE	FWHM in HE	HAV in %	LAV in %	DSA-Score
1	-734	229	194	33	11,5	1
2	-829	177	129	13,4	19,4	1,7
3	-739	205	132	30	6,4	1,4
4	-744	207	131	26,1	4,7	2
5	-816	197	135	15,8	19,6	1,5
6	-819	198	117	14,3	18,2	1,5
7	-754	208	193	28,3	10,6	1,6
8	-791	210	146	19,9	14,9	1,9
9	-763	218	121	23,4	7,3	2,2
10	-714	244	215	36	9,6	0,2
11	-766	202	136	23,1	8,6	1,8
12	-744	242	168	26,5	9,3	0,5
13	-783	201	148	20,2	11,9	2
14	-752	206	140	25	6,4	1,5
15	-790	186	122	17,9	10,2	1,2
16	-821	170	124	13,7	15	2,1
17	-767	215	165	24,6	10,9	0,9
18	-735	254	173	29,9	11	1,4
19	-794	198	132	17,6	12	2,2
20	-819	162	122	12,6	12,1	2,4
21	-792	206	115	16,2	9,7	1,7
22	-785	218	163	21,8	16,2	1,2
23	-813	193	109	13,9	14,6	1,3
24	-821	187	122	14,2	18,3	2,4
25	-755	192	142	26,8	7,5	1,5
26	-791	207	132	18,9	12,9	2,9
27	-764	220	144	22,8	9,3	2,3
28	-759	193	131	25,4	7,5	1,9
29	-757	217	144	24,7	9,2	1,2
30	-798	209	126	16,6	13,6	1,5
31	-741	215	175	31,1	9,7	2,1
32	-808	198	140	16,3	15,8	2,2
33	-708	239	156	34,4	4	1,6
34	-705	215	185	38,7	5,5	1,2
35	-746	204	167	29	7,5	2,2
36	-728	234	182	32	8,3	1,9
37	-803	187	178	19,5	17,4	2,1
38	-793	221	124	19	16,3	1
39	-813	181	123	14,6	13,6	1,8
40	-794	205	145	18,2	13,5	2
41	-733	236	166	29,8	7,9	1,5
42	-668	262	265	44,6	7	0,5
43	-786	221	146	19,6	14	2,1
44	-758	219	165	25,6	10	1,9
45	-762	217	174	25,1	10,5	1,3
46	-768	220	160	23,4	11,2	1,7
47	-811	205	123	14,9	16,6	2,1
48	-815	210	135	15,4	19,9	0,8
49	-772	201	175	24,3	11,7	1,9
50	-827	202	139	15,5	25,8	1,4
51	-753	207	170	28,4	9,5	1,6
52	-749	253	226	32,3	20	1,5
53	-806	201	161	19,8	22,5	1,5
54	-727	219	175	33,2	7,3	1,5
55	-828	194	130	13	20,5	2
56	-777	230	159	21	12,8	1,5
57	-821	230	158	17,9	30,7	1,3
58	-800	211	144	18,2	16,7	0,6
59	-780	238	147	23,5	20,5	2,2

Tabelle 25: Originaldaten „Rechte Lunge“

Patient	MLD in HE	StdDev in HE	FWHM in HE	HAV in %	LAV in %	DSA-Score
1	-674	261	231	44,5	8,8	1
2	-833	167	125	13	19,3	2,1
3	-711	234	156	34,4	5,2	1,1
4	-689	234	153	37,9	1,9	0,8
5	-818	196	126	15,6	19,9	1,7
6	-810	199	125	16,4	17,2	1,9
7	-707	224	187	38,9	7	1
8	-761	232	160	24,1	11,1	1,3
9	-715	238	149	33	4	2
10	-679	259	225	42,6	7,4	0
11	-772	210	137	21,8	10,1	2
12	-743	236	167	27,6	9,3	1,3
13	-776	202	135	21,4	10,6	1,9
14	-719	229	139	32,1	5,1	1,1
15	-759	219	118	22	7,6	1,4
16	-784	214	128	19,3	11,7	1,2
17	-770	202	163	24,7	10,6	1,4
18	-697	269	178	36,6	7,2	0,8
19	-769	214	142	22,3	9,8	1,1
20	-805	182	120	15,2	11,5	2,1
21	-762	225	111	21,2	7	0,9
22	-769	227	168	24,1	13,8	1,1
23	-820	190	108	13,3	16,1	1,4
24	-834	178	123	12,7	20,9	1,8
25	-717	214	144	34,4	4,8	1
26	-796	206	122	17,9	13,5	2,7
27	-738	231	130	27,3	6,7	1,3
28	-747	207	146	26,9	6,6	0,6
29	-776	197	153	22,2	10,4	1,7
30	-740	238	127	27	7,4	1,6
31	-737	210	168	32,2	8,7	2,6
32	-773	213	132	21,9	10,9	1
33	-714	228	151	33,4	3,6	1,1
34	-659	262	218	46,4	5,1	1,2
35	-738	196	168	31,2	6,2	1,2
36	-712	249	177	34,8	7,5	1,3
37	-795	208	163	19,9	17	0,7
38	-804	200	116	18,1	17	1,7
39	-745	218	138	26,5	6,4	1,3
40	-774	210	144	22,3	11,1	1,9
41	-748	221	168	27,4	8,5	2,1
42	-655	267	275	46,7	6,2	1
43	-782	219	150	20,4	13,1	2,3
44	-775	201	157	22,8	11	2,4
45	-763	209	164	26	10,8	1,3
46	-731	245	185	30,1	8,3	1,4
47	-773	230	144	21	11,3	1,9
48	-812	219	128	16	20,2	1,1
49	-782	213	164	22,2	14,1	1,7
50	-802	219	170	19,7	21,9	1,1
51	-725	219	220	34,7	7,7	2,6
52	-735	253	212	35,2	18	1,9
53	-786	219	162	23,5	20,2	1,9
54	-677	234	215	44,4	4,7	1,3
55	-827	198	128	13,1	20,4	2,1
56	-786	226	151	19,5	14,2	0,6
57	-824	222	147	17,7	30,3	0,4
58	-770	222	155	24,1	13	0,3
59	-780	246	160	23,2	21,2	1,6

Tabelle 26: Originaldaten „Linke Lunge“

Patient	MLD in HE	StdDev in HE	FWHM in HE	HAV in %	LAV in %	DSA-Score
1	-759	214	178	27,1	12	1
2	-828	177	118	13,3	18,9	1,7
3	-755	192	159	26,9	7,1	1
4	-763	196	117	20,8	4,2	1,7
5	-831	183	135	12,9	20	2
6	-826	188	102	12,5	17	1
7	-732	212	142	31,7	6,9	1,3
8	-792	214	150	19,5	14,8	2,3
9	-800	204	93	16,2	10	2
10	-738	220	177	32,2	10,5	0
11	-780	195	115	19,3	8,2	1
12	-753	225	148	24,8	8,4	1
13	-765	206	126	22,5	8,4	1,7
14	-745	201	110	25,9	4,7	3
15	-779	194	110	18,3	6,8	1
16	-812	184	122	15,1	14,2	0
17	-767	202	160	23,8	8,7	2,3
18	-760	243	137	23,8	11,1	0,7
19	-804	184	124	16,6	12,8	2,3
20	-826	163	104	11,4	12,9	1,7
21	-815	183	84	11,8	9,9	1,7
22	-792	213	162	20,2	16,4	0,7
23	-834	159	95	11,2	15,5	2
24	-810	198	140	14,7	15,2	2
25	-768	175	123	22,4	6	2,3
26	-804	197	92	16,3	12,5	2,7
27	-774	204	121	20,2	8,3	2,7
28	-773	177	116	22,5	7,8	2,7
29	-750	199	110	25,5	5,6	1,7
30	-792	208	120	16,7	10,9	2
31	-748	207	196	30,2	9,9	2
32	-821	202	117	13,1	16,5	2
33	-666	247	129	42,8	1,2	0,7
34	-727	203	136	33,5	5,8	0,7
35	-765	195	123	24,8	8,1	2,7
36	-764	201	155	24,8	9,1	3
37	-819	176	151	16,1	19,2	2
38	-811	203	118	15,4	17	1
39	-811	178	99	15	12,3	2,3
40	-793	215	141	17,4	13,4	1,7
41	-770	213	136	21,7	9,4	1,7
42	-738	226	201	31,4	10,3	1,7
43	-794	222	129	17,3	14,5	2
44	-757	222	129	25	9,4	0,7
45	-727	223	168	31,8	6	1
46	-768	224	150	22,6	11	1,3
47	-835	181	125	11,7	19,7	2,3
48	-817	209	153	14,7	19,5	0,7
49	-794	190	149	19,4	13	2,3
50	-829	191	139	14,9	24,6	2
51	-764	204	152	25,7	10,2	1
52	-731	262	260	36,3	18	2
53	-776	204	170	25,5	16,2	1
54	-756	193	144	27,6	8,2	3
55	-839	192	127	11	22,6	2,3
56	-788	224	144	18,5	13,5	2
57	-819	224	139	16,3	26,4	1
58	-816	198	134	15,3	18,3	1
59	-767	235	179	26,1	17,5	2

Tabelle 27: Originaldaten „Rechter Oberlappen“

Patient	MLD in HE	StdDev in HE	FWHM in HE	HAV in %	LAV in %	DSA-Score
1	-733	234	227	34,6	13,7	1
2	-862	144	128	9,2	25,9	3
3	-756	203	157	27,5	9,8	3
4	-766	219	120	21,3	8,6	0
5	-833	182	124	14,3	23,8	1,5
6	-853	166	130	10,5	25,4	1,5
7	-787	190	161	22,1	14,2	3
8	-820	161	151	17,1	19,2	3
9	-788	204	93	18,4	9,6	2
10	-743	231	181	30,3	11,6	0
11	-739	229	133	27,9	7,6	0
12	-761	241	134	23,9	12,6	0
13	-801	189	129	18,4	15,8	3
14	-776	193	132	21,7	10,2	0
15	-820	169	130	15,1	17,4	3
16	-843	153	102	10,6	18,9	3
17	-768	218	162	25,2	13	0
18	-810	174	151	18,1	17,5	3
19	-805	202	97	15,8	14,8	1
20	-822	167	99	12,2	13,5	2
21	-837	158	86	10,1	16,5	2
22	-823	187	107	15,9	21,6	2
23	-805	202	120	15,7	15	0
24	-835	164	124	14	22,4	3
25	-767	196	157	25,6	11,2	1,5
26	-791	214	120	20,6	16,5	3
27	-762	219	172	25,6	12,1	2
28	-799	165	128	18,2	12,1	1
29	-777	204	162	22,3	12,4	1
30	-792	221	143	18,4	14,7	1
31	-763	222	170	25	12,1	0
32	-832	184	102	13,2	21,9	2
33	-686	257	151	37,9	3,1	1
34	-740	196	172	32,6	8,8	3
35	-727	219	192	33,4	7,5	0
36	-747	239	161	28,1	12,2	2
37	-811	197	139	16,8	19,2	0
38	-805	214	117	17,3	18,7	1
39	-804	190	116	16	13,2	1,5
40	-816	189	128	14,8	17	2
41	-776	217	143	21,4	11,8	1
42	-657	252	263	48,3	5,6	0
43	-806	203	138	16,6	16,5	1,5
44	-789	199	146	20,2	13,1	1
45	-786	200	141	20,5	12,7	2
46	-788	198	157	21,1	13,7	1
47	-798	230	128	16,2	15,9	1
48	-831	189	120	13,1	21,4	0
49	-765	205	163	26,2	11,5	1,5
50	-852	179	128	12,7	31,2	1
51	-787	188	130	22	13,3	0
52	-778	241	191	27,5	24,6	1
53	-826	190	157	16,8	26	2
54	-702	241	188	37,8	6,6	0
55	-817	208	123	14,9	19,7	1
56	-785	221	126	20,4	14,2	1,5
57	-835	238	162	16,7	36,8	0
58	-821	200	136	14,4	19,5	0
59	-818	210	145	17,5	25,9	1,5

Tabelle 28: Originaldaten „Rechter Mittellappen“

Patient	MLD in HE	StdDev in HE	FWHM in HE	HAV in %	LAV in %	DSA-Score
1	-696	245	249	41,3	9,6	1
2	-821	182	140	14,7	18,2	1,2
3	-715	218	143	34,3	4,7	1
4	-696	206	114	37,9	2,2	3
5	-792	217	159	19,7	16,8	1,2
6	-801	214	118	17	16,4	1,8
7	-759	210	183	28	12,1	1,2
8	-781	217	127	21,1	13,7	1,2
9	-718	230	146	31,9	3,8	2,4
10	-666	272	225	44	7,3	0,4
11	-768	191	154	24,6	9,7	3
12	-726	258	149	29,3	8,6	0,4
13	-794	197	155	18,7	14	1,8
14	-749	214	134	25,5	6,5	1,2
15	-792	182	120	18,3	11,3	3
16	-821	162	108	13,5	14,5	3
17	-766	221	164	24,9	11,8	0,4
18	-646	290	230	47,5	6,4	1,2
19	-782	207	138	19	10,2	2,6
20	-813	160	125	13,7	11,1	3
21	-760	229	112	21,5	7,4	1,6
22	-758	234	152	26,4	13,5	1,2
23	-801	210	113	15,2	13,8	1,4
24	-828	180	104	13,8	20,3	2,4
25	-741	202	162	30,4	7,3	1
26	-781	211	127	20,2	11,9	3
27	-756	231	149	24,4	9,6	2,2
28	-733	209	133	30,3	5,5	2
29	-754	234	156	25,2	10,5	1
30	-805	204	114	15,9	15,3	1,4
31	-721	216	203	35,6	8	3
32	-785	196	154	20,6	12,9	2,4
33	-752	215	135	26	6,6	2,4
34	-665	229	184	47,7	3,8	0,8
35	-742	203	139	29,8	7,3	2,8
36	-654	267	212	46,7	5	1,2
37	-777	193	177	25,1	14,3	3
38	-760	243	151	24,8	13,6	1
39	-816	180	115	14	14,4	1,6
40	-784	201	146	20,5	12,1	2,2
41	-676	255	194	42,1	4,3	1,6
42	-591	285	273	58,4	3,8	0
43	-761	230	155	24,5	11,5	2,4
44	-745	223	173	28,5	9	3
45	-774	217	166	22,7	12,5	1,2
46	-760	224	170	24,9	10,5	2,2
47	-798	213	125	16,9	14,4	2,4
48	-809	217	143	16,8	19,6	1,2
49	-737	214	201	32,4	9,3	1,8
50	-819	214	149	16,6	25,3	1,2
51	-730	214	182	33,2	7,4	2,6
52	-754	249	209	30,5	19,7	1,4
53	-815	203	151	18,1	24,4	1,6
54	-715	227	181	35,9	6,9	1,2
55	-821	190	143	14,4	18,6	2,2
56	-762	240	159	23,6	11,4	1,2
57	-816	230	177	19,6	30,5	2
58	-781	223	156	21,8	14,4	0,6
59	-777	246	145	23,8	20,7	2,6

Tabelle 29: Originaldaten „Rechter Unterlappen“

Patient	MLD in HE	StdDev in HE	FWHM in HE	HAV in %	LAV in %	DSA-Score
1	-712	233	221	38,1	9,6	1
2	-835	167	122	12,7	20,1	2,3
3	-734	224	149	29,2	6,2	1
4	-731	207	107	27,7	2,6	0,8
5	-831	187	111	13,5	21,2	1,8
6	-830	189	100	13,2	20,4	1,5
7	-700	222	192	40	5,8	1
8	-760	230	166	24,2	10,6	2
9	-746	216	142	27,5	5,4	2
10	-712	246	171	36,1	9,1	0
11	-764	212	129	23	8,3	2
12	-766	211	122	23,8	10,3	3
13	-770	197	115	22	8,5	2
14	-731	220	130	29,3	5,3	1,8
15	-752	225	111	22,7	6,5	0,5
16	-798	214	121	17,1	13,7	2,3
17	-794	182	134	19,6	12,4	1,5
18	-750	231	139	26,2	8,9	1
19	-789	201	118	18,5	11,4	2,5
20	-813	182	111	13,9	12,8	1,5
21	-764	224	106	20,6	6,8	0,5
22	-790	210	160	20,2	15,4	1,5
23	-829	177	113	12,6	16,9	1,8
24	-827	177	131	13,1	18,7	2,5
25	-715	213	138	34,4	4,1	1
26	-807	201	98	16,4	15	2,8
27	-750	215	122	24,8	6,4	2
28	-771	193	148	22,5	8,9	0,5
29	-784	168	125	21,4	9,8	1,8
30	-742	232	152	26,4	6,7	1,8
31	-741	215	192	31,1	9,5	2
32	-796	199	121	16,8	12,5	1,5
33	-690	243	173	37,6	2,4	1
34	-683	253	168	41,4	6,1	1,5
35	-763	188	132	25	7,7	1,5
36	-762	216	137	24,8	10,1	1,8
37	-812	197	142	16,8	19,2	1
38	-813	198	119	16,2	18	0,8
39	-769	202	123	21,3	7,4	1,3
40	-785	203	150	20	12	3
41	-790	191	138	18,9	11,2	2,8
42	-711	238	199	36,4	8,3	1
43	-794	217	147	18,2	15	2,3
44	-788	191	150	20,4	12	2,5
45	-752	206	176	28	8,9	1,5
46	-736	237	164	29,4	8	1,3
47	-780	228	140	19,6	12,1	2
48	-818	210	126	14,8	20,3	1,5
49	-812	187	142	16,2	16,5	2
50	-809	209	168	18,1	22,1	1,5
51	-736	213	179	32,4	8,3	2,3
52	-720	251	216	38,7	15,9	2
53	-777	203	177	26,5	17,9	2,8
54	-667	238	220	46,6	4,1	1
55	-828	201	130	12,9	21	2
56	-801	215	138	16,8	15,6	0
57	-825	228	150	16,9	30,9	0,8
58	-791	206	152	20,2	14,8	0,8
59	-787	237	166	22,1	21,7	2,3

Tabelle 30: Originaldaten „Linker Oberlappen“

Patient	MLD in HE	StdDev in HE	FWHM in HE	HAV in %	LAV in %	DSA-Score
1	-622	288	318	53,4	7,8	1
2	-830	167	125	13,2	18,5	2
3	-684	242	170	40,4	4	2
4	-633	255	122	51,6	1	1
5	-802	207	129	18,5	18,1	1,6
6	-780	208	145	21,3	12,2	2,2
7	-714	225	175	37,6	8,4	1
8	-762	234	151	24	11,6	0,8
9	-682	255	150	39,1	2,5	2
10	-633	270	254	51,8	5	0
11	-781	208	136	20,5	12,1	2
12	-704	269	174	34,1	7,5	0
13	-782	206	147	20,8	12,6	1,8
14	-706	237	135	35,2	4,9	0,6
15	-769	211	117	21,1	9	2,2
16	-770	213	138	21,5	9,6	0,4
17	-745	217	174	29,9	8,7	1,4
18	-608	303	237	54,1	4,2	0,6
19	-743	227	136	27,3	7,6	0
20	-797	182	128	16,7	10,1	2,6
21	-759	227	117	21,9	7,2	1,2
22	-747	242	159	28,4	12,2	0,8
23	-813	200	121	13,9	15,4	1,2
24	-840	178	121	12,2	23,1	1,2
25	-720	214	167	34,4	5,5	1
26	-787	210	110	19,3	12,2	2,6
27	-724	250	142	30,5	7	0,8
28	-720	217	139	31,5	4,2	0,6
29	-770	213	143	22,7	10,8	1,6
30	-736	247	147	27,9	8,3	1,4
31	-730	204	168	33,9	7,6	3
32	-738	228	146	29,4	8,5	0,6
33	-754	194	118	26,3	5,7	1,2
34	-617	271	208	55,1	3,3	1
35	-708	201	168	38,5	4,4	1
36	-623	276	185	52,4	3	1
37	-779	216	163	23	14,8	0,4
38	-783	204	144	22,7	14,8	2,4
39	-717	233	168	32,7	5,3	1,4
40	-755	219	173	26,4	9,7	1
41	-696	244	183	38,2	5,1	1,6
42	-582	285	266	60,1	3,5	1
43	-768	220	163	23	10,9	2,4
44	-761	211	169	25,5	9,8	2,4
45	-771	211	165	24,3	12,3	1,2
46	-726	254	177	30,9	8,5	1,6
47	-766	231	136	22,3	10,5	1,8
48	-804	229	156	17,6	20,1	0,8
49	-736	239	196	31,1	10,6	1,4
50	-794	228	178	21,1	21,7	0,8
51	-708	226	181	38,2	6,7	2,8
52	-753	255	189	30,7	20,6	1,8
53	-791	229	167	21,4	21,8	1,2
54	-690	229	203	42	5,4	1,6
55	-825	195	124	13,3	19,8	2,2
56	-769	237	150	22,6	12,6	1,2
57	-822	213	164	18,7	29,6	0,2
58	-743	238	187	29,3	10,6	0
59	-771	256	161	24,5	20,7	1

Tabelle 31: Originaldaten „Linker Unterlappen“

12. Publikationsverzeichnis

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) Annual Meeting, Heidelberg (2014),
Poster: Repeatability of lobe-based densitometric and volumetric measurements in
thoracic CT. Haug M, Rohrmeier SJ, Kirchner R, Donath C, Kraß S, Kuhnigk JM, Tiede
H, Krombach GA

13. Ehrenwörtliche Erklärung

Erklärung zur Dissertation

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

Erfurt, den 12.05.2017

Ort, Datum



Unterschrift

14. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Gabriele A. Krombach für die Überlassung des Dissertationsthemas, für ihre exzellente Betreuung sowie für ihre wegweisenden und konstruktiven Ratschläge. Den theoretischen Hintergrund und den methodischen Aufbau dieser Arbeit hat sie entscheidend mitgeprägt.

Daneben gilt mein besonderer Dank Dr. Martin Obert, der mir jederzeit tatkräftig und mit vielen hilfreichen Ideen zur Seite stand. Durch seine hervorragende Unterstützung hat Martin Obert meine Dissertation entscheidend voran gebracht.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Dr. Johannes Herrmann, M. Sc. Nicola Désirée Klotz und Dr. Henning Gall für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung bedanken. An diesem Punkt danke ich insbesondere M. Sc. Nicola Désirée Klotz, die mir stets mit förderlichen Ratschlägen vor allem im Bereich des wissenschaftlichen Arbeitens zur Seite stand und mir jederzeit eine große Hilfe war.

Obendrein bedanke ich mich bei Dr. Jan-Martin Kuhnigk und Dr. Stefan Kraß des Fraunhofer-Instituts für Bildgestützte Medizin MEVIS, Bremen, die sie sich die Zeit nahmen mein Dissertationsvorhaben zu betrachten und zu bekräftigen. Zudem half mir Herr Kuhnigk bei jeglicher Fragestellung bezüglich des Computerprogrammes.

Zudem danke ich meinem Freund, Philip Edelmann, für die liebevolle Begleitung während der Erarbeitung dieser Dissertation sowie Sebastian Josef Rohrmeier für so manche fachliche Diskussion und für die Korrektur meiner Arbeit.

Darüber hinaus danke ich von ganzem Herzen meinen lieben Eltern, die mir die Studienzeit sowie die Anfertigung dieser Arbeit ermöglicht und mich jederzeit unterstützt haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich an dieser Stelle bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.