

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Computergestützte, nicht-invasive Risikostratifizierung der Hämodynamik von
CTEPH-Patienten mittels Computertomographien**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der**

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

Vorgelegt von: Sophie Endres

geb. am: 25.04.1998 in Homburg

Tag der Promotion: 21.08.2025

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Fries

Prof. Dr. med. Bruno Scheller-Clever

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Abkürzungsverzeichnis	3
3	Einleitung	6
3.1	Pulmonale Hypertonie	6
3.1.1	Definition	6
3.1.2	Hämodynamische Unterteilung	6
3.1.3	Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	7
3.2	Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie	7
3.2.1	Allgemeines	7
3.2.2	Klinische Symptomatik	9
3.2.3	Pathophysiologie	9
3.2.4	Diagnostik	12
3.2.5	Therapie	14
3.3	Computertomographie	17
3.3.1	Funktionsweise des CT-Gerätes	17
3.3.2	Computertomographie versus Rechtsherzkatheteruntersuchung	18
3.3.3	Aktuelle Studienlage CT-grafisch erhobener Parameter	19
3.4	Machine Learning	20
3.4.1	Hintergrund	20
3.4.2	Anwendung in der Thorax-Diagnostik	20
3.5	Zielstellung der Dissertation	21
4	Material und Methodik	22
4.1	Studiendesign	22
4.2	Schnittbilddatengenerierung	22
4.3	Erhebung der hämodynamischen Parameter	23
4.4	Erhebung der CT-grafisch ermittelten Parameter	23
4.4.1	Quantitative Parameter	24
4.4.2	Qualitative Parameter	29
4.5	Datenanalyse	31
4.5.1	Univariate Analyse	32
4.5.2	Machine Learning-Algorithmus	32
5	Ergebnisse	34
5.1	EKG-synchronisiert versus Nicht-EKG-synchronisiert	34
5.2	Axial versus MPR	34
5.3	Vorhersagekraft der quantitativen CT-Parameter	35
5.4	Vorhersagekraft der qualitativen CT-Parameter	39
5.5	Nicht-invasive Risikostratifizierung	43

6 Diskussion	46
7 Literaturverzeichnis	52
8 Abbildungsverzeichnis	60
9 Publikation/ Danksagung	61
9.1 Publikation	61
9.2 Danksagung	62
10 Lebenslauf	63

1 Zusammenfassung

Die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie ist eine progressiv verlaufende pulmonalvaskuläre Erkrankung ([1]), die sich durch fibrothrombotische Obstruktionen großer Pulmonalarterien einhergehend mit einer Arteriopathie der kleinen Gefäße auszeichnet ([2]). Da sie die einzige potenziell heilbare Form der pulmonalen Hypertonie darstellt, ist die frühe und exakte Diagnosestellung für den Behandlungserfolg der Erkrankung von großer Bedeutung ([3]). Hierzu ist derzeit eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Evaluation der Hämodynamik zwingend notwendig ([4]). Diese stellt jedoch ein invasives Verfahren dar, weshalb alternative, nicht-invasive, diagnostische Strategien im Kontext der Erkrankung von besonderem Interesse sind ([5]).

Um eine solche, nicht-invasive Alternative zu finden, wurden im Rahmen dieser Dissertation verschiedene, computertomographische Parameter hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft der angiographisch ermittelten Hämodynamik der untersuchten Patienten analysiert und zudem mittels Supervised Machine Learning-Modell und Fast-Correlation Based Filtering-Methode eine nicht-invasive Risikostratifizierung sowie eine optimierte Analyse der prädiktiven Wichtigkeit der Parameter durchgeführt.

Hierzu wurden die Datensätze von 127 Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ausgewertet, die präoperativ sowohl eine thorakale Computertomographie (davon 39 elektrokardiographisch-synchronisiert und 88 nicht-elektrokardiographisch-synchronisiert) als auch eine invasive Rechtsherzkatheteruntersuchung erhalten hatten. Die computertomographischen Parameter umfassten vierzehn quantitative und fünf qualitative Merkmale gemessen in axialen und multiplanar reformierten Schnittbildern. Sie zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den elektrokardiographisch- und den nicht-elektrokardiographisch-synchronisierten Aufnahmen. Bezogen auf die Rekonstruktionsebene (axial versus multiplanar reformiert) lagen die absoluten Unterschiede bei unter 0,3 Millimetern und es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer Korrelationen zu den hämodynamischen Kenngrößen beobachtet werden.

Sechs quantitative Parameter zeigten Korrelationen mit signifikanten bis hochsignifikanten P-Werten zum rechtsatrialen Druck, elf zum mittleren pulmonalarteriellen Druck und acht zur pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung. Hochsignifikante P-Werte in allen drei Fällen fanden sich für den Kurzachsendurchmesser des rechten Vorhofs (r^2 :0,5;0,37;-0,37) und dessen Verhältnis zum linken Ventrikel (r^2 :0,41;0,44;-0,51). Zudem ließen sich bei drei der fünf qualitativen Merkmale signifikante bis hochsignifikante Differenzen bezogen auf alle drei hämodynamischen Variablen beobachten. Der Kontrastmittelrückstau in die Lebervenen wies hierbei drei jeweils hochsignifikante Differenzen (P-Wert:0,001;<0,0001;<0,0001) auf. Im Rahmen der nicht-invasiven Risikostratifizierung mittels Supervised Machine Learning-Modell ergab sich für die binäre Vorhersage des pulmonalarteriellen Mitteldrucks eine Area under the curve von 0,82, für die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung betrug sie 0,74. Die Fast-Correlation Based Filtering-Methode ergab für die binären Vorhersagen des pulmonalarteriellen Mitteldrucks und der Sauerstoffsättigung je vier wichtige Merkmale, wobei das Verhältnis des rechten Vorhofs zum linken Ventrikel und der Kontrastmittelrückstau in die Lebervenen auch hier die insgesamt bedeutendsten Parameter darstellten. Insbesondere diese beiden bildbasierten Variablen waren somit neben weiteren Kenngrößen in der Lage, die Hämodynamik der Patienten sicher vorherzusagen. Gleichfalls wurde eine nicht-invasive Risikostratifizierung ermöglicht, die in der Zukunft als diagnostisches Werkzeug dienen könnte.

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a progressive disease of the pulmonary vasculature ([1]) that is characterised by fibrothrombotic obstructions of large pulmonary arteries accompanied by a small-vessel arteriopathy ([2]). As it is the only potentially curable form of pulmonary hypertension an early and precise diagnosis is an especially crucial factor regarding the treatment success ([3]). Currently a right heart catheterisation to evaluate the hemodynamics is mandatory for this diagnosis ([4]). Since this is an invasive procedure alternative non-invasive diagnostic strategies are of particular interest in the context of the disease ([5]).

To develop such a non-invasive alternative in the course of this dissertation various computed tomographic parameters were analysed in consideration of their predictive power for the angiographically derived hemodynamics of the examined patients and furthermore a non-invasive risk stratification and an optimised analysis of the feature importances were realised using a supervised machine learning model and a fast correlation based filtering method.

For this purpose the data of 127 patients with a chronic thromboembolic pulmonary hypertension all of which had undergone a preoperative computed tomography scan of the chest (39 electrocardiographically synchronised and 88 non-electrocardiographically synchronised) and an invasive right heart catheterisation were analysed. The computed tomographic parameters consisted of fourteen quantitative and five qualitative features which were measured in axial and adjusted multiplane reconstructions. They did not show any significant differences between electrocardiographically and non-electrocardiographically synchronised computed tomographies. Relating to the reconstruction plane (axial versus adjusted multiplane reconstructions) the absolute differences were below 0.3 millimeters and beyond that no significant differences were found concerning their correlations with the hemodynamic characteristics. Six quantitative parameters showed correlations with significant to highly significant p-values to the right atrial pressure, eleven to the mean pulmonary artery pressure and eight to the pulmonary artery oxygen saturation. Highly significant p-values in all three cases were found for the short axis diameter of the right atrium ($r^2:0,5;0,37;-0,37$) and the ratio of the right atrium and the left ventricle ($r^2:0,41;0,44;-0,51$). Furthermore significant to highly significant differences for all three hemodynamic characteristics could be observed for three of the five qualitative parameters. Indeed the contrast agent retention in hepatic veins showed three highly significant differences ($P\text{-Wert}:0,001;<0,0001;<0,0001$). In the context of the non invasive risk stratification using a random forest machine learning algorithm an area under the curve of 0.82 was observed for the binary prediction of the mean pulmonary artery pressure, for the pulmonary artery oxygen saturation the area under the curve was 0.74. The fast-correlation based filtering method resulted in four important features for the binary predictions of the mean pulmonary artery pressure and four for the oxygen saturation. Out of these the ratio of the right atrium and the left ventricle as well as the contrast agent retention in hepatic veins likewise were the most important features overall. Consequently especially these two image based parameters alongside others were able to reliably predict the patients' hemodynamics. In addition a non invasive risk stratification was facilitated that could generally be used as a diagnostic tool.

2 Abkürzungsverzeichnis

ADMA	Asymmetric dimethylarginine (Asymmetrisches Dimethylarginin)
AUC	Area under the curve
bFGF	Basic fibroblast growth factor (basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor)
BNP	Brain natriuretic peptide (Typ B natriuretisches Peptid)
BPA	Balloon pulmonary angioplasty (pulmonale Ballonangioplastie)
°C	Grad Celsius
CNN	Convolutional neural network (gefaltetes neuronales Netzwerk)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CpcPH	Combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension (kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie)
CPET	Cardiopulmonary exercise test (kardiopulmonale Belastungsuntersuchung)
CRP	C-reactive protein (C-reaktives Protein)
CT	Computed tomography (Computertomographie)
CTEPD	Chronic thromboembolic pulmonary disease (chronisch thromboembolische pulmonale Erkrankung)
CTEPH	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie)
CTPA	Computed tomography pulmonary angiography (Computertomographie der Pulmonalarterien)
DPAH	Drug-associated pulmonary arterial hypertension (pulmonalarterielle Hypertonie assoziiert mit Medikamenten, Drogen und Toxinen)
DECT	Dual-energy computed tomography (Dual-Energy-Computertomographie)
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSA	Digital subtraction angiography (digitale Subtraktionsangiographie)
EIPH	Exercise-induced pulmonary hypertension (belastungsinduzierte pulmonale Hypertonie)
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	European Respiratory Society (Europäische Gesellschaft für Atemwegserkrankungen)
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
FCBF	Fast-Correlation Based Filtering
IP-10	Interferon- γ induced protein 10 (Interferon γ -induziertes Protein 10)
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension (idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie)
IpcPH	Isolated post-capillary pulmonary hypertension (isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie)
HIV	Human immunodeficiency virus (Humanes Immundefizienz-Virus)

HU/HE	Hounsfield units/ Hounsfield-Einheiten
HPAH	Hereditary pulmonary arterial hypertension (hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie)
HZV	Herzzeitvolumen
kV	Kilo-Volt
kVp	Kilovoltage peak (Spitzenkilovoltspannung)
LAE	Lungenarterienembolie
mAs	Milliamperesekunde
MIP 1- α	Macrophage Inflammatory Protein-1 α (Makrophagen- Entzündungsprotein 1- α)
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
l	Liter
min	Minute
ml	Milliliter
ML	Machine Learning
mPAP	Mean pulmonary artery pressure (mittlerer pulmonalarterieller Druck)
MDT	Multidisciplinary team (multidisziplinäres Team)
mg	Milligramm
MPR	Multiplanar reformation (Multiplanare Reformation)
MRT	Magnetresonanztomographie
NT-pro-BNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
PAH	Pulmonary arterial hypertension (pulmonalarterielle Hypertonie)
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1 (Plasminogenaktivatorinhibitor-1)
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure (pulmonalkapillärer Wedge-Druck)
PEA	Pulmonary endarterectomy (pulmonale Thrombendarteriektomie)
PECAM-1	Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (Thrombozyten-Endothelzellen-Adhäsionsmolekül-1)
PH	Pulmonary Hypertension (pulmonale Hypertonie)
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn (persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen)
PTTM	Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (pulmonale Tumorthrombotische Mikroangiopathie)
PVR	Pulmonary vascular resistance (pulmonalvaskulärer Widerstand)
RAP	Right atrial pressure (rechtsatrialer Druck)
RHC	right heart catheter (Rechtsherzkatheter)
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
s	Sekunde
s.c.	subcutaneous (subkutan)
sPAP	systolic pulmonary artery pressure (systolischer pulmonalarterieller Druck)
SPECT	Single photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)

TGF β	Transforming growth factor β (Transformierender Wachstumsfaktor β)
t-PA	tissue plasminogen activator (Gewebespezifischer Plasminogenaktivator)
TAFI	Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor)
TNF α	Tumor necrosis factor α (Tumornekrosefaktor α)
Tr.p./PA SO ₂	Pulmonary trunc/ pulmonary artery oxygen saturation (Sauerstoffsättigung im Truncus pulmonalis bzw. in den Pulmonalarterien)
VCI	Vena cava inferior
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren)
V/Q scan	Ventilation/perfusion scan (Ventilations-Perfusions-Szintigraphie)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WU/WE	Wood units/ Wood-Einheiten

3 Einleitung

3.1 Pulmonale Hypertonie

3.1.1 Definition

Grundsätzlich bezeichnet die pulmonale Hypertonie eine Erhöhung der Druckverhältnisse in der pulmonalen Gefäßstrombahn. Gemäß der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaften für Kardiologie und Atemwegserkrankungen, auf Englisch „European Society of Cardiology“ (ESC) und „European Respiratory Society“ (ERS), besteht eine solche Hypertonie bei Vorliegen eines im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung invasiv gemessenen, chronisch erhöhten pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) in Ruhe von über 20 mmHg. ([6]).

3.1.2 Häodynamische Unterteilung

Definition	Häodynamische Charakterisierung
Pulmonale Hypertonie	mPAP > 20 mmHg
Präkapilläre pulmonale Hypertonie	mPAP > 20 mmHg PCWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WE
Isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie	mPAP > 20 mmHg PCWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WE
Kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie	mPAP > 20 mmHg PCWP > 15 mmHg PVR > 2 WE
Belastungsinduzierte pulmonale Hypertonie	mPAP/ HZV-Anstieg zwischen Ruhe und Belastung > 3 mmHg/l/min

Abbildung 1: Aktuelle häodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie in Anlehnung an die ESC/ERS-Leitlinien von 2022 für die Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie ([6])

mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PCWP: pulmonalkapillärer Wedge-Druck; PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; HZV: Herzzeitvolumen; WE: Wood-Einheiten

Gemäß der aktuellen Leitlinien unterteilt man die pulmonale Hypertonie anhand verschiedener häodynamischer Parameter in vier Untergruppen. So liegt eine präkapilläre Hypertonie bei einem mPAP >20 mmHg sowie bei einem pulmonalkapillären Wedge-Druck (PCWP) ≤15 mmHg und einem pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) >2 Wood-Einheiten vor. Demgegenüber steht die postkapilläre pulmonale Hypertonie, bei der der Wedge-Druck dagegen mehr als 15 mmHg beträgt. Diese kann weiter unterteilt werden in die isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie, die sich zusätzlich durch einen PVR ≤2 WE auszeichnet und die kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie, bei der der pulmonal-vaskuläre Widerstand über 2 WE liegt. Eine Sonderform bildet die belastungsinduzierte pulmonale Hypertonie, auf Englisch „exercise-induced pulmonary hypertension“ (EIPH), die definiert ist als pulmonale Hypertonie, bei der der Quotient aus mPAP und Herzzeitvolumen (HZV) zwischen Ruhe und Belastung um >3 mmHg/l/min

ansteigt. Bei den Patienten mit erhöhtem mPAP, deren Wedge-Druck und pulmonalvaskulärer Widerstand unter den entsprechenden Grenzwerten von 15 mmHg und 2 WE liegen, spricht man von unklassifizierter pulmonaler Hypertonie ([6]).

3.1.3 Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Gleichzeitig lässt sich die pulmonale Hypertonie anhand der ESC-ERS-Klassifikation von 2022 auch nach klinischen Aspekten untergliedern. Hierdurch ergeben sich fünf Gruppen ([7]). Die erste Gruppe bildet die pulmonalarterielle Hypertonie, die in die idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH), die hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie (HPAH), die pulmonalarterielle Hypertonie assoziiert mit Medikamenten, Drogen und Toxinen, auf Englisch „drug-associated PAH“ (DPAH), die pulmonalarterielle Hypertonie assoziiert mit zugrundeliegenden Krankheitsbildern wie beispielsweise Bindegewbserkrankungen oder angeborene Herzerkrankungen, die pulmonalarterielle Hypertonie mit Zeichen einer venösen und/oder kapillären Beteiligung und in die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen unterteilt wird ([6]). Die mit etwa 65% häufigste Subgruppe ist die sogenannte pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen ([8]). Sie kann mit einer Herzinsuffizienz mit oder ohne erhaltene Ejektionsfraktion, Herzklappenerkrankungen oder mit angeborenen und erworbenen kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sein ([6]). Die dritte Gruppe bildet die pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/ oder Hypoxie. Die zugrunde liegenden Lungenerkrankungen können rein obstruktiver, rein restriktiver oder auch gemischter Natur sein. Zudem können Hypoventilationssyndrome, Hypoxien ohne pulmonale Erkrankungen und Entwicklungsstörungen der Lunge ursächlich sein ([7]). Als vierte Gruppe der ESC-ERS-Klassifikation wird die pulmonale Hypertonie assoziiert mit pulmonalarteriellen Obstruktionen bezeichnet. Darunter fallen einerseits die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) und andererseits andere pulmonalarterielle Obstruktionen wie beispielsweise Sarkome oder eine Arteriitis. Die letzte Subgruppe dieser Klassifikation bildet die pulmonale Hypertonie unklarer und/oder multifaktorieller Genese. Ursächlich für dieses Krankheitsbild können sowohl hämatologische Erkrankungen wie eine chronisch-hämolytische Anämie als auch systemische oder metabolische Erkrankungen wie beispielsweise eine Sarkoidose oder Glykogenspeicherkrankheiten sein. Gleichwohl kann diese Form der pulmonalen Hypertonie auf Grunderkrankungen wie eine chronische Niereninsuffizienz mit oder ohne Dialysepflichtigkeit, eine pulmonale tumorthrombotische Mikroangiopathie (PTTM) oder eine fibrosierende Mediastinitis zurückzuführen sein ([6]).

3.2 Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie

3.2.1 Allgemeines

Zwar gehört die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie mit einem Anteil von etwa 2% zu den selteneren Unterformen der pulmonalen Hypertonie ([8]), dennoch ist sie in vielerlei Hinsicht von großer Relevanz. So stellt sie unterdessen eine der führenden Ursachen schwerer pulmonaler Hypertonien dar ([9]). Weiterhin verläuft sie progressiv ([10]) und zeichnet sich grundsätzlich durch eine hohe Morbidität und Mortalität aus ([11]). Unbehandelt ging die Erkrankung Studienergebnissen zufolge bei einem mPAP von mehr als 40 mmHg mit einer 5-Jahres-

Überlebensrate von 30%, bei einem mPAP über 50 mmHg mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 10% einher ([12]).

Die CTEPH wird der chronisch thromboembolischen pulmonalen Erkrankung, auf Englisch „chronic thromboembolic pulmonary disease“ (CTEPD), zugeordnet, die symptomatische, post-thrombotische Erkrankungsbilder mit und ohne pulmonale Hypertonie zusammenfasst ([6]). Definiert ist die CTEPH als eine mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung nachgewiesene, präkapilläre pulmonale Hypertonie bei Vorliegen multipler, chronischer bzw. organisierter, fibrothrombotischer Obstruktionen im Bereich der Pulmonalarterien nach einer mindestens dreimonatigen, effektiven Antikoagulation ([13]). Die Obstruktionen können hierbei im Bereich des Lungenarterienhauptstamms, in den Lappenarterien oder weiter distal gelegen sein ([8]) und werden zudem von einer Arteriopathie der kleinen Gefäße begleitet ([2]). Diese Veränderungen des pulmonalen Gefäßbettes führen unter anderem zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes ([14]). So fand sich in einer großen, internationalen Registerstudie bei den untersuchten CTEPH-Patienten ein durchschnittlicher mPAP von 47 mmHg und der PVR lag bei durchschnittlich 8,9 Wood-Einheiten, was einer schweren, präkapillären pulmonalen Hypertonie entspricht ([15]).

Grundsätzlich geht man davon aus, dass eine CTEPH häufig als Langzeitkomplikation einer akuten Lungenarterienembolie entsteht ([11]). In der zuvor beschriebenen Registerstudie konnte bei 74,8% der untersuchten CTEPH-Patienten eine in der Vergangenheit erlittene, akute Lungenarterienembolie und bei 56,1% der Erkrankten eine tiefe Venenthrombose in der Patientenvorgeschichte nachgewiesen werden ([16]). Insgesamt liegen die Inzidenzraten der Erkrankung infolge einer akuten Lungenarterienembolie Studienergebnissen zufolge zwischen 0,4 und 9,1% ([4]). Ein wesentlicher Teil der CTEPH-Erkrankungen könnte zudem auf asymptomatische Thromboembolien zurückgehen ([17]). Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz der CTEPH sind in der Vergangenheit sukzessiv gestiegen, werden aber vermutlich beispielsweise aufgrund der oft unspezifischen Symptomatik oder des individuell unterschiedlichen Krankheitsverlaufes dennoch unterschätzt ([18]). Erschwerend kommt hinzu, dass eine signifikante Anzahl der Patienten eine CTEPH entwickelt, ohne zuvor eine akute Lungenarterienembolie erlitten zu haben ([10]), nach einer Studie von Lang et al. sogar bis zu 63% der CTEPH-Patienten ([19]). Neben den zuvor beschriebenen Faktoren stellen beispielsweise erhöhte Faktor VIII-Level, Antiphospholipidantikörper, intrinsische Fibrinogenanomalien, eine Splenektomie oder Krebserkrankung in der Patientenvorgeschichte, ventrikuloatriale Shunts, eine Hypothyreose oder chronisch-inflammatorische Erkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder eine Osteomyelitis Risikofaktoren für das Auftreten einer CTEPH dar ([20]). Im Rahmen einer Studie von Bonderman et al. erhöhten eine zuvor durchgeführte Splenektomie und ein ventrikuloatrialer Shunt das Risiko, an einer CTEPH zu erkranken, jeweils um das 13-fache, bei Vorliegen einer chronischen Inflammation war dieses sogar um das 67-fache erhöht ([21]).

Von besonderem Interesse ist die CTEPH auch deshalb, weil sie die einzige, grundsätzlich heilbare Form der pulmonalen Hypertonie darstellt, weshalb unter anderem eine frühe Diagnose wichtig ist ([3]).

3.2.2 Klinische Symptomatik

Generell sind die Symptome der CTEPH oft subtil oder unspezifisch und können beispielsweise auch erst infolge einer monate- bis jahrelangen, sogenannten „honeymoon period“ auftreten ([19]). Das grundsätzlich führende Symptom stellt die belastungsinduzierte Dyspnoe des Patienten dar ([4]), weiterhin können unter anderem eine Fatiguesymptomatik, pektanginöse Beschwerden und in fortgeschrittenen Stadien auch Synkopen oder Ödeme auftreten ([3]). Klinische Zeichen sind häufig ebenfalls subtil. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung können eine parasternale Hebung tastbar oder ein prominenter pulmonaler Anteil des zweiten Herztones und systolische Herzgeräusche im Kontext einer Trikuspidalklappeninsuffizienz auskultierbar sein. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zeigen sich zudem Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz wie periphere Ödeme, eine Halsvenenstauung, eine Akrozyanose und Aszites. Ein seltenes, aber vermutlich sehr spezifisches Zeichen besteht in auskultatorisch hörbaren, peripheren, sowie basal betonten Lungengeräuschen, die vermutlich durch einen turbulenten Blutfluss in teilweise verschlossenen Lungenarealen entstehen ([9]).

3.2.3 Pathophysiologie

Die Pathogenese der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie ist komplex ([22]) und noch nicht vollständig verstanden ([23]). Grundsätzlich betrachtet man die CTEPH wie bereits zuvor beschrieben als Langzeitkomplikation einer oder multipel aufgetretener, akuter Lungenarterienembolien. Normalerweise kommt es in Folge dessen zu einer maßgeblichen Wiederauflösung des Embolus sowie zur konsekutiven Wiederherstellung des Blutflusses und zu einer Normalisierung der Hämodynamik. In seltenen Fällen ist diese Thrombusresolution allerdings gestört und das thrombotische Material verbleibt an der Gefäßwand. Im Verlauf kommt es zur Thrombusorganisation und zum fibrotischen Umbau, wodurch der Blutfluss beeinträchtigt wird. Man geht davon aus, dass verschiedene Faktoren diese unzureichende Thrombusresolution bedingen ([1]).

Zunächst zeigten CTEPH-Patienten in der Vergangenheit erhöhte Plasmaspiegel des sogenannten von-Willebrandt-Faktors sowie des Faktors VIII des Gerinnungssystems. Für einen prothrombotischen Zustand im Kontext der Erkrankung sprechen zudem der vermehrte Nachweis von Antiphospholipidantikörpern und Lupus-Antikoagulans ([17]) sowie erhöhte Plasmaspiegel des Lipoproteins a im Plasma der Untersuchten ([20]). Verglichen mit ihrer Kontrollgruppe fanden sich bei CTEPH-Patienten außerdem eine verminderte Thrombozytenanzahl, ein gesteigertes mittleres Thrombozytenvolumen, eine erhöhte Spontan- und eine verminderte induzierte Thrombozytenaggregation, was für eine chronische Thrombozytenaktivierung bzw. -Verbrauch spricht. Darüber hinaus ist die GTPase RhoA, die unter anderem an der Thrombozytenaggregation beteiligt ist, auf den Blutplättchen von CTEPH-Patienten aktiviert. In pulmonalen Thrombendarteriektomie-Gewebeproben zeigten sich des Weiteren erhöhte Plättchenfaktor 4-Spiegel, was möglicherweise mit einer verminderten Angiogenese assoziiert ist ([24]). Eine weitere Rolle könnte das Adhäsionsmolekül „Platelet endothelial cell adhesion molecule-1“ (PECAM-1) spielen, das an der Leukozytenmigration und an der Reaktion auf inflammatorische Stimuli beteiligt ist. Beide sind im Rahmen der Thrombusresolution von zentraler Bedeutung. Im Mausmodell tiefer Venenthrombosen führte eine Verminderung von PECAM-1 zu signifikant größeren Thromben und einer gestörten Thrombusauflösung. Analytierte Thromben von CTEPH-Patienten zeigten ebenfalls eine

reduzierte PECAM-1-Expression ([1]).

Des Weiteren fanden sich bei CTEPH-Patienten Veränderungen der Struktur und Funktion von Fibrinogen, das eine nachweislich gesteigerte Fibrinolyseresistenz aufweist ([20]). Zudem ließen sich erhöhte Plasmaspiegel des sogenannten Thrombin aktivierbaren Fibrinolyse Inhibitors (TA-FI), eines Hemmstoffes der Fibrinolyse, und eine vermehrte Freisetzung desselben aus Thrombozyten nachweisen. Dessen Spiegel korrelierte in Vollblut-Assays zudem signifikant mit der Thrombolyseresistenz ([1]). Die basalen Plasmaspiegel der beiden Fibrinolyseeinflussfaktoren Gewebespezifischer Plasminogenaktivator, auf Englisch „tissue plasminogen activator“ (t-PA), und Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1 (PAI-1) zeigten sich in CTEPH-Patienten ebenfalls gesteigert, allerdings bei unveränderter Enzymaktivität. Zudem konnte man mittels In-situ-Hybridisierung eine erhöhte Expression des PAI-1-Antigens und der entsprechenden Messenger-RNA in den glatten Muskelzellen und im Endothel untersuchter PEA-Proben nachweisen. PAI-1 könnte als Gegenspieler der Fibrinolyse Thromben stabilisieren und die Narbenbildung vorantreiben ([25]).

Interessanterweise könnte die gestörte Thrombusresolution auch durch Infektionen und Entzündungszustände mitbedingt sein. So verzögerten Staphylokokkeninfektionen in einem Mausmodell venöser Thrombosen die Thrombusauflösung. Zudem zeigte sich hierbei eine Hochregulierung des sogenannten „transforming growth factors β “ (TGF β) und des „connective tissue growth factors“ ([1]). Während eine vorübergehende Entzündung grundsätzlich notwendig für die Thrombusauflösung ist, könnte eine übermäßige Inflammation diese beeinträchtigen. Dies wird auch anhand dessen deutlich, dass die CTEPH wie bereits beschrieben mit infektiösen und nicht-infektiösen Entzündungszuständen wie infizierten Schrittmachern, chronischer Osteomyelitis oder Malignomen assoziiert ist ([25]). CTEPH-Patienten zeigten Studienergebnissen zufolge weiterhin erhöhte Plasmaspiegel der Interleukine 1b, 2, 4, 8 und 10 ([20]) sowie gesteigerte Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein (CRP) und den Tumornekrosefaktor α (TNF α) im Plasma und in untersuchtem Thrombusmaterial ([17]).

Weiterhin vermutet man, dass auch eine gestörte Angiogenese zu der Pathogenese der CTEPH beiträgt. So wiesen PEA-Proben einen Mangel an Gefäßen und eine Erhöhung angiostatischer Faktoren wie Plättchenfaktor 4, Kollagen Typ 1 und Interferon γ -induziertes Protein 10 (IP-10) auf. Zudem reduzierte eine Endothelzellen-spezifische Deletion des sogenannten „kinase insert domain protein“-Rezeptors im Mausmodell tiefer Venenthrombosen die Angiogenese innerhalb des Thrombus und verzögerte zudem dessen Auflösung ([1]).

Neben den beschriebenen, organisierten Okklusionen in den betroffenen Pulmonalarterien, die von Simonneau et al. als initialer Trigger der CTEPH-Genese beschrieben werden, kommt es im Verlauf der Erkrankung zusätzlich zu einer sekundären Mikrovaskulopathie, die sich durch nicht-thrombotische, obstruktive Umbauvorgänge der entsprechenden Gefäße auszeichnet [26]). Man nimmt an, dass es einerseits durch eine Blutflussumverteilung zu erhöhten Drücken und einer Schub- bzw. Scherbeanspruchung in nicht okkludierten Lungengefäßabschnitten kommt. In der Folge entwickeln sich unter anderem intimale, fibromuskuläre Proliferationen und eine exzentrische Intimafibrose. Solche mikrovaskulopathischen Veränderungen findet man allerdings auch distal okkludierter Pulmonalarterien. Dies führt man auf die Eröffnung von Anastomosen zwischen den betroffenen Pulmonalarterien und systemischen Gefäßen respektive Bronchialarterien und Vasa vasorum zurück, wodurch die betroffenen Gefäße systemische Druckverhältnisse erfah-

ren. In seltenen Fällen könnten mikrovaskulopathische Veränderungen auch auf distale Thrombosen zurückgehen, die am ehesten dadurch entstehen, dass kleine Arteriolen distal proximaler Okklusionen durch eine zu geringe Anastomosenbildung nicht offen gehalten werden können ([1]). Die genauen molekularen Grundlagen der sekundären Mikrovaskulopathie sind derzeit noch nicht bekannt. Grundsätzlich geht man davon aus, dass eine Dysregulation verschiedener Signalwege einhergehend mit einer endothelialen Dysfunktion eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielt. Die positive Wirkung der Medikamente „Riociguat“, „Macitentan“ und „Treprostinil“ lässt eine Beteiligung der entsprechenden Signalwege vermuten. „Riociguat“ stellt einen Stimulator der löslichen Guanylat-Cyclase dar, die Teil des Stickstoffmonoxid-Signalweges ist. Von Endothelzellen produziertes Stickstoffmonoxid und dessen Second Messenger zyklisches Guanosinmonophosphat führen normalerweise zur Relaxation glatter Muskelzellen bzw. zur Vasodilatation und hemmen die Thrombozytenaggregation, die Anlockung und Aktivierung von Entzündungszellen und das Wachstum glatter Muskelzellen ([26]). CTEPH-Patienten zeigen außerdem nachweislich verminderte endogene Stickstoffmonoxidspiegel und erhöhte Plasmaspiegel von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA), einem Inhibitor der NO-Synthase ([1]). Prostacyclin, das auch von Endothelzellen gebildet wird, stellt ebenfalls einen Vasodilatator und starken Inhibitor der Plättchenaggregation dar und hat zudem antiproliferative und immunmodulatorische Wirkungen. Das Prostanoid „Treprostinil“ nutzt den Prostacyclinsignalweg. Im Tierversuch zeigten transgene Mäuse mit einer Defizienz des Prostacyclin-Rezeptors eine gesteigerte Anfälligkeit für Thrombosen und entwickelten eine Intimahyperplasie. Weiterhin ist Prostacyclin bei Patienten mit verschiedenen PAH-Formen häufig vermindert. Die Endothelzellen produzieren darüber hinaus Endothelin-1, das zur Vasokonstriktion und zur Proliferation glatter Muskelzellen führt. Es zeigte sich im Plasma und in Gewebeproben von CTEPH-Patienten erhöht. Seine Serumspiegel sollen zudem mit der Krankheitsschwere der CTEPH korrelieren. Das dritte wirksame CTEPH-Medikament „Macitentan“ stellt einen Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten dar ([26]).

In der Gesamtheit resultieren die Gefäßobstruktionen und die mikrovaskulopathischen Veränderungen in einem Anstieg des pulmonal-vaskulären Widerstandes und in einer verminderten pulmonal-vaskulären Compliance. Hierdurch kommt es zu einer Nachlaststeigerung des rechten Ventrikels, der aufgrund dessen dilatiert und hypertrophiert ([14]). Die Zunahme der Wandstärke kann die Wandspannung zunächst reduzieren und die Pumpfähigkeit verbessern, was man als adaptives Remodeling bezeichnet. Eine anhaltend erhöhte Druckbelastung des rechten Ventrikels einhergehend mit einem voranschreitenden Remodeling der pulmonalen Strombahn führt letztendlich zur Dekompensation der adaptiven Mechanismen. In der Folge kommt es zur exzentrischen Hypertrophie, rechtsventrikulären Dilatation und verminderten Kontraktilität, sowie zur diastolischen Dysfunktion und Myokardfibrose. Durch eine erhöhte Wandspannung steigt der Sauerstoffbedarf und die Perfusion nimmt ab, wodurch ein Circulus vitiosus mit weiter sinkender Kontraktilität und zusätzlicher Ventrikeldilatation entsteht. Ein reduziertes Auswurfvolumen führt letztlich zum Vorwärtversagen mit Hypotension und herabgesetzter, rechtsventrikulärer Koronarperfusion. Dieses maladaptive Remodeling kann schließlich bis zur Herzinsuffizienz und sogar bis zum Tod des Patienten voranschreiten ([1]).

3.2.4 Diagnostik

Die frühe Diagnose und Überweisung in ein CTEPH-Expertenzentrum sind für eine optimale Therapie von zentraler Bedeutung, da eine Verzögerung der Diagnosestellung mit einer nachgewiesenen schlechteren Hämodynamik und einer kürzeren Überlebenszeit des Patienten assoziiert ist ([27]. Allerdings beträgt die diagnostische Latenz ab dem Beginn der Initialsymptomatik durchschnittlich 14 Monate ([16]). In einer Studie von Held et al. lag sie sogar bei 18 ± 26 Monaten und mehr als 70% der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits im WHO-Funktionsstadium III oder IV ([28]).

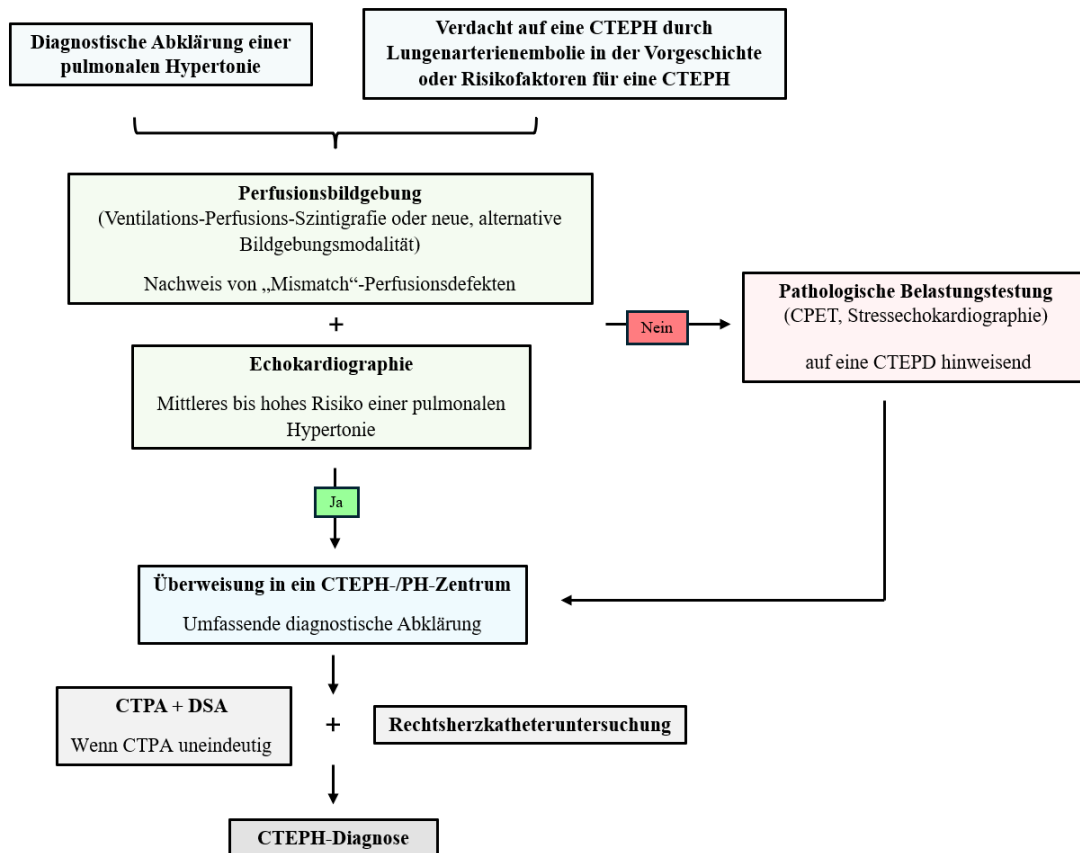


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie in Anlehnung an die ESC/ERS-Leitlinien von 2022 für die Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie ([6])

CPET: Kardiopulmonale Belastungsuntersuchung; CTEPD: Chronische thromboembolische pulmonale Erkrankung; CTEPH: Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; CTPA: Computertomographie der Pulmonalarterien; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie; PH: Pulmonale Hypertonie

Eine mögliche CTEPH sollte grundsätzlich bei allen PH-Formen bedacht werden. Bestehen Warnzeichen wie eine schnell voranschreitende oder stark ausgeprägte Symptomatik (WHO-Stufe III-IV, also Patienten mit Symptomen bei leichter körperlicher Anstrengung oder in Ruhe), klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz oder eines niedrigen Herzzeitvolumens, Synkopen, schlecht tolerierte Arrhythmien und eine Verschlechterung des hämodynamischen Status oder wird eine PAH oder CTEPH vermutet, sollte der Erkrankte sofort in ein PH-Zentrum überwie-

sen werden. Bei Patienten mit ungeklärter Dyspnoe und/oder anderen auf eine pulmonale Hypertonie hinweisenden Symptomen erfolgen zunächst differentialdiagnostische Untersuchungen und das Risiko für eine solche pulmonale Hypertonie wird bestimmt. Hierzu werden zunächst allgemeine Untersuchungen wie eine ausführliche Anamnese sowie klinische und laborchemische Untersuchungen durchgeführt, woran sich eine nicht-invasive Beurteilung der Herz- und Lungenfunktion unter anderem mittels Blutgasanalyse, Lungenfunktionsprüfung und Echokardiographie anschließt ([6]). Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie ergibt sich aus der echokardiografisch ermittelten, maximalen Refluxgeschwindigkeit an der Trikuspidalklappe, auf Englisch „peak tricuspid regurgitation velocity“ und dem echokardiografischen Nachweis weiterer PH-Zeichen wie beispielsweise eines vergrößerten Pulmonalarteriendurchmessers ([7]). Liegt eine mittlere bis hohe Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale Hypertonie vor oder bestehen Risikofaktoren für eine PAH oder CTEPH wie eine in der Vergangenheit erlittene Lungenarterienembolie oder eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung wird der Patient ebenfalls in ein Expertenzentrum überwiesen ([6]). Ein echokardiografisches Screening aller LAE-Patienten hat sich allerdings als diagnostisch wenig sinnvoll und insgesamt kostengünstig erwiesen. Ein Follow-Up nach drei bis sechs Monaten wird daher nur bei Patienten mit persistierender Dyspnoe und/oder bestehenden Risikofaktoren für eine CTEPH empfohlen ([27]). Auch bei Patienten, bei denen sich im Rahmen der CT-Diagnostik ihrer Lungenarterienembolie radiologische Zeichen einer CTEPH wie Füllungsdefekte oder eine Pulmonalarteriendilatation zeigen und/oder deren systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP) echokardiografisch >60 mmHg geschätzt wird, sollte eine CTEPH bedacht werden. Grundsätzlich ist hierbei jedoch anzumerken, dass der geschätzte sPAP-Wert unter anderem auf der häufig sehr ungenauen, echokardiografischen Abschätzung des Druckes im rechten Vorhof (RAP) basiert und aufgrunddessen in den Leitlinien nicht zur Einschätzung der PH-Wahrscheinlichkeit empfohlen wird ([6]).

Besteht ein erhöhtes PH-Risiko, sollte eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie durchgeführt werden. Mit einem negativen Vorhersagewert von fast 100% schließt ein negatives Ergebnis eine CTEPH aus. Zeigen sich sogenannte „Mismatch“-Perfusionsdefekte, müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um eine CTEPH zu bestätigen ([27]). Dies liegt darin begründet, dass es sich bei diesen Perfusionsdefekten um Unstimmigkeiten zwischen der fehlenden Perfusion und der noch vorhandenen Ventilation handelt, die nicht spezifisch für eine CTEPH sind, sondern beispielsweise auch im Rahmen von Vaskulitiden oder bei einem Sarkom der Pulmonalarterien zu finden sind ([3]). Alternative Techniken zur Perfusionsdarstellung wie Iodkarten, die Dual-Energy-Computertomographie (DECT) und das Perfusions-MRT sind derzeit noch nicht ausreichend evaluiert. Ist das Ergebnis der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie positiv, muss der Patient in ein CTEPH-Experten-Zentrum überwiesen werden ([6]). Besteht trotz echokardiografisch niedriger PH-Wahrscheinlichkeit der klinische Verdacht auf eine chronische thromboembolische Erkrankung bzw. Hypertonie, sollte ein kardiopulmonaler Belastungstest erfolgen ([4]). Fällt dieser Belastungstest oder eine Stressechokardiographie positiv aus, ist gleichfalls die Überweisung in ein CTEPH-Zentrum indiziert. In einem solchen Zentrum erfolgt dann eine umfassende Evaluation des Patienten, in der Regel nach einer dreimonatigen, therapeutischen Antikoagulation, es sei denn, der Erkrankte ist instabil oder sein Zustand verschlechtert sich zunehmend. In diesen Fällen muss die Evaluation bereits früher erfolgen ([6]). Von besonderer Bedeutung sind hier-

bei der pulmonalen Angiographie, der Computertomographie der Lungenarterien und der Rechtsherzkatheteruntersuchung ([27]). Die Computertomographie der Pulmonalarterien, auf Englisch „computed tomography pulmonary angiogram“ (CTPA), dient vorwiegend der Diagnosestellung einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Erkrankung und der Operabilitätsbeurteilung des Patienten. Bei Vorliegen einer CTEPH zeigen sich in der CTPA unter anderem vaskuläre Füllungsdefekte, netz- oder bandartige Strukturen im Bereich der Pulmonalarterien, Einziehungen und Aufweitungen derselben, pulmonale Mosaikperfusionsmuster und vergrößerte Bronchialarterien. Sind die Ergebnisse der CTPA nicht eindeutig, sollte die Diagnostik zudem durch eine Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ergänzt werden. Fällt die CTPA negativ aus, kann eine CTEPH damit nicht konsekutiv ausgeschlossen werden, da distale Erkrankungsformen mittels CTPA übersehen werden können ([6]). Um die Diagnose einer CTEPH stellen zu können, ist zuletzt eine hämodynamische Beurteilung mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung zwingend notwendig ([3]). Diese erfasst die Druckverhältnisse im rechten Vorhof und Ventrikel sowie im Bereich der Pulmonalarterien, außerdem das Herzzeitvolumen, die Sauerstoffsättigung und indirekt auch den pulmonal-vaskulären Widerstand ([4]). Wie bereits zuvor beschrieben definiert ein pulmonalarterieller Mitteldruck >20 mmHg die pulmonale Hypertonie ([7]).

3.2.5 Therapie

Der Therapiealgorithmus der CTEPH basiert auf einem multimodalen Ansatz, der neben einer medikamentösen Therapie der Patienten vor allem auch die pulmonale Thrombendarteriektomie (PEA) und die Ballonangioplastie (BPA) umfasst ([6]). Bei als operabel eingestuften Patienten stellt die PEA die primäre Behandlungsmethode dar ([7]). Durch sie hat sich die Prognose der Erkrankung in der Vergangenheit signifikant verbessert, was kausal auf eine Normalisierung der hämodynamischen Parameter und ein verbessertes klinisches Outcome, insbesondere bei Patienten mit zentral gelegenen vaskulären Obstruktionen, zurückzuführen ist ([10]). Newman bezeichnete diese Operation in seinem Review aus dem Jahr 2005 sogar als das möglicherweise erfolgreichste kurative Verfahren der pneumatologischen Medizin ([29]). Leider kann die Erkrankung trotz Behandlung bis zur Rechtsherzinsuffizienz fortschreiten ([14]).

Zunächst sollten alle CTEPH-Patienten lebenslang antikoaguliert werden, um rekurrenten, pulmonalen Thromboembolien und einer unvollständigen Thrombusauflösung entgegenzuwirken. Obwohl es keine kontrollierten Studien zur Wirkung der gängigen Antikoagulantien bei CTEPH-Patienten gibt, werden Vitamin-K-Antagonisten dennoch von Experten empfohlen und weitläufig eingesetzt. Daneben werden alternativ zunehmend auch die neuen oralen Antikoagulantien verwendet. Letztere resultierten Studienergebnissen zufolge vergleichbar häufig in Blutungen, zeigten allerdings höhere Raten an rekurrenten, venösen Thromboembolien. Alle CTEPH-Patienten sollten bei ihrer Diagnosestellung zudem auf ein Antiphospholipidsyndrom hin untersucht werden, weil sie bei Vorliegen eines solchen Syndroms nur mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden sollten ([6]). Da auch ein gemäßigtes Bewegungstraining bei CTEPH-Patienten in der Vergangenheit positive Effekte erzielen konnte ([4]), wird dieses sowohl für inoperable Patienten als auch nach einer PEA empfohlen ([6]).

Die Einschätzung der Operabilität des Patienten sowie die weiteren Therapieentscheidungen sollten von einem multidisziplinären CTEPH-Expertenteam getroffen werden ([4]). Ein solches

Team sollte aus einem PEA-Operateur, einem BPA-Interventionisten, einem PH-Spezialisten und einem Thoraxradiologen bestehen, die zudem über eine ausreichende Expertise verfügen sollten. Im besten Fall sollte das Expertenzentrum über 50 PEAs und über 100 BPAs jährlich durchführen bzw. über 30 BPA-Patienten pro Jahr behandeln ([6]).

Wie bereits beschrieben stellt die PEA, die bei zentralen Erkrankungsformen indiziert ist, den therapeutischen Standard im Kontext der CTEPH dar ([24]). Im Rahmen dieses Eingriffs erfolgt eine bilaterale Endarteriektomie zur Entfernung obstruktiven Materials, das sich als verdicktes, narbiges Gewebe darstellt. Die vollständige Entfernung desselben ist von zentraler Bedeutung, da die Therapie im Verlauf ineffektiv ist, wenn lediglich der zunächst sichtbare Thrombusanteil grob entfernt wird ([30]). En detail wird die Operation mittels medianer Sterniotomie ([5]) sowie in Phasen zirkulatorischen Arrests und in tiefer Hypothermie durchgeführt. Dies gewährleistet eine gute Sicht auf das Operationsfeld bzw. verhindert einen Blutzufuss aus den bronchopulmonalen Kollateralen und schützt zugleich die neurokognitiven Fähigkeiten des Patienten ([4]). Darüber hinaus erfolgt zum Schutz des Herzmuskelgewebes eine Kardioplegie und eine zusätzliche Kühlung des Herzens. Es wird zuerst die rechte Pulmonalarterie dargestellt und längs inzidiert, wobei erste lose Thrombusanteile entfernt werden. Da das Auffinden der korrekten Dissektionsebene von zentraler Relevanz ist, wird nun meist ein kardiopulmonaler Arrest erzeugt und die Blutleere des Operationsfeldes abgewartet. Die Operationsebene stellt sich dann perlweiß, glatt und seidenartig dar. Mittels Eversionstechnik erfolgt die Endarteriektomie zwischen der Tunica intima und der Tunica media. Um eine vollständige Entfernung des obstruierenden Gewebes zu gewährleisten, wird jeder subsegmentale Gefäßast einzeln ausgeschält, bis sich das zu entfernende Gewebe selbstständig von der Gefäßwand löst. Abschließend wird die Arteriotomie verschlossen und der kardiopulmonale Arrest aufgehoben. Auf die gleiche Art und Weise wird im Anschluss auch die linke Seite operiert ([30]). Da die PEA die Hämodynamik und Funktionsfähigkeit eines Patienten normalisieren kann und operable Patienten, die den Eingriff ablehnten, eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 53%, verglichen mit einer Wahrscheinlichkeit von 83% bei Patienten nach einer PEA, zeigten, sollte sie allen operablen Patienten mit günstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis angeboten werden ([6]). Faktoren wie ein erhöhtes Patientenalter stellen keine absoluten Kontraindikationen für eine PEA dar und es existiert beispielsweise kein präoperativer PVR-Grenzwert, der eine Operation von vorne herein ausschließen würde ([4]). Liegen die Obstruktionen im Bereich des Hauptstammes, der Lappen- und proximalen Segmentarterien ist der Patient in der Regel als operabel einzustufen. Veränderungen in den distalen Segment- und Subsegmentarterien dagegen sind schwieriger zu entfernen. Die Operabilität des Patienten wird in solchen Fällen vorwiegend von der Expertise des Operateurs bestimmt und eine Zweitmeinung wird im Falle einer InoperabilitätsEinstufung empfohlen ([30]). Zudem ist die Zahl an Patienten, die als inoperabel eingestuft werden, in Zentren mit niedrigeren Fallzahlen höher, sodass eine PEA in Zentren mit großen Fallzahlen erfolgen sollte ([4]). Beispielsweise wurden einer spanischen Studie zufolge in CTEPH-Expertenzentren 47,9% der Patienten operiert und nur 4,6% der Erkrankten in anderen Einrichtungen ([31]). Insgesamt werden Studienergebnissen nach etwa 24-37% der CTEPH-Patienten auf Basis einer zu distalen Erkrankungsform, relevanter Komorbiditäten oder einer Ablehnung vonseiten des Patienten als inoperabel eingestuft ([32]).

Nach einer PEA leiden bis zu 35% der Patienten an einer sogenannten persistenten pulmonalen

Hypertonie, das heißt sie zeigen postoperativ weiterhin hämodynamische Zeichen einer pulmonalen Hypertonie. Dies ist vermutlich auf eine unvollständige Thrombusentfernung und/oder eine Vaskulopathie der kleinen Gefäße zurückzuführen und trägt stark zum postoperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei. Allerdings können auch Patienten, deren Hämodynamik nach der PEA zunächst wieder physiologische Werte angenommen hatte, erneut eine pulmonale Hypertonie entwickeln, die man dann als rekurrente pulmonale Hypertonie bezeichnet. Man vermutet, dass diese auf eine unzureichende Antikoagulation oder ebenfalls auf eine distale Vaskulopathie zurück geht und bis zu zehn Jahre nach einer pulmonalen Thrombendarteriektomie auftreten kann. Aus diesem Grund sollten CTEPH-Patienten nach einer PEA lange hämodynamisch nachbeobachtet werden ([12]). Um infolge einer PEA oder BPA die Notwendigkeit eines multimodalen Behandlungskonzepts einschätzen zu können, sollte hierzu nach drei bis sechs Monaten eine invasive Evaluation mittels Rechtsherzkatheter erfolgen. Nach einer erfolgreichen Behandlung sollten jährliche, nicht-invasive Kontrollen mittels Echokardiographie und einer Belastungstestung durchgeführt werden ([6]).

Inoperable und an einer persistierenden oder rekurrenten pulmonalen Hypertonie leidende CTEPH-Patienten haben ohne eine zusätzliche Therapie eine wesentlich schlechtere Prognose ([4]). Für sie kommen daher medikamentöse Therapien und die perkutane Ballonangioplastie in Frage. Leitliniengerecht sollte bei diesen Patienten immer ein multimodaler Behandlungsansatz erwogen werden. Den Angriffspunkt medikamentöser Therapien stellt die distale Mikrovaskulopathie dar. Aktuell gibt es drei Medikamente, für die randomisierte, kontrollierte Studienergebnisse vorliegen. So konnte „Riociguat“, ein oraler Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, verglichen mit Placebo die 6-Minuten-Gehstrecke der untersuchten Probanden verbessern und den PVR der Patienten um 31% reduzieren. Es wird gemäß den aktuellen Leitlinien für symptomatische, inoperable und an einer persistierenden oder rekurrenten pulmonalen Hypertonie leidende CTEPH-Patienten empfohlen. In einer weiteren Phase-3-Studie zeigten Patienten, die eine Hochdosistherapie des Prostacyclin-Analogons „Treprostinil“ s.c. erhalten hatten, verglichen mit Patienten, denen eine geringere Dosis verabreicht worden war, nach 24 Wochen eine verbesserte 6-Minuten-Gehstrecke. „Treprostinil“ kann bei inoperablen Erkrankten oder Patienten mit einer rekurrenten oder persistierenden PH im WHO-Stadium III bis IV erwogen werden. Darüber hinaus untersuchte eine Phase-2 Studie die Wirkung von 10 mg „Macitentan“ bei inoperablen Patienten. Im Vergleich zu Placebo verbesserte „Macitentan“ hierbei die 6-Minuten-Gehstrecke und den PVR der Patienten nach 16 und 24 Wochen. Entsprechende Phase-3-Studienergebnisse zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von „Macitentan“ (75 mg) bei inoperabler, persistierender und rekurrenter Erkrankung stehen allerdings noch aus. Darüber hinaus gibt es Medikamente, zu denen noch keine randomisierten, kontrollierten Studien oder Registerstudien vorliegen und die daher Off-Label eingesetzt werden. Zu ihnen zählen Phosphodiesterase-5-Hemmer wie „Sildenafil“ und der Endothelin-Rezeptor-Antagonist „Bosentan“. Nach einer PEA wird eine medikamentöse Therapie meist bei einem mPAP über 30 mmHg begonnen. Eine entsprechende Therapie zur Verbesserung der Hämodynamik vor einer PEA ist umstritten, da sie die Überweisung und definitive, operative Therapie verzögern kann. ([6]).

Die pulmonale Ballonangioplastie ist ein Katheter-basiertes Verfahren, bei dem durch das Aufblasen eines Ballons Gefäßstenosen erweitert und intraluminale Bänder und Netze durchbrochen

werden, wodurch der Blutfluss in den entsprechenden Gefäßen wiederhergestellt werden kann. Häufig werden hierbei mehrere Therapiesitzungen benötigt ([12]). In der Gesamtheit konnten Verbesserungen der Hämodynamik, der Rechtsherzfunktion und der Belastbarkeit der untersuchten Patienten nachgewiesen werden. Die Langzeitergebnisse sind zwar vielversprechend, dennoch ist die Evidenz des noch jungen Verfahrens bisher begrenzt. Folgeschwere Komplikationen stellen beispielsweise Gefäßperforationen oder pulmonale Verletzungen mit Hypoxie und Hämoptysen dar. Die Komplikationsrate hat im Kontext einer ausgesprochenen Lernkurve abgenommen, dennoch sollte die Intervention nur in einem CTEPH-Zentrum durchgeführt werden. Ein möglicher, kombinierter Therapieansatz könnte bei CTEPH-Patienten von Nutzen sein, bei denen nur eine Lunge operabel ist. Inoperable Läsionen der anderen Seite könnten vorher oder zeitgleich mittels BPA behandelt werden und so das Operationsrisiko senken und das -Endergebnis verbessern ([6]).

Wenn letztlich alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden, kann eine Lungentransplantation als letzte Behandlungsoption erwogen werden. Diese Möglichkeit gilt für Patienten, die jünger als 60 Jahre alt sind und keine signifikanten Komorbiditäten vorweisen ([4]).

3.3 Computertomographie

3.3.1 Funktionsweise des CT-Gerätes

Wie bereits beschrieben stellt die CTPA im Kontext der CTEPH-Diagnose eine etablierte Bildgebungsmodalität dar ([4]). Grundsätzlich basiert die Computertomographie auf einer schichtweisen Darstellung des Patienten mittels Röntgenstrahlung ([33]). En detail setzt sich das CT-Gerät hierbei aus einem Patiententisch für die horizontale und vertikale Positionierung des Patienten und einer rotierenden Gantry zusammen. Diese enthält den Röntgenstrahler sowie das Blendensystem, die Detektoren, ein Kühlsystem und mechanische Elemente. Durch Anlegen einer Heizspannung an die im Vakuum befindliche Kathode der Röntgenröhre kommt es zur Elektronenemission ([34],[35]). Eine zweite Spannung von 70 bis 150 kV ([36]) beschleunigt die Elektronen zur Anode, wo sie plötzlich abgebremst werden. Hierbei entsteht neben der charakteristischen Röntgenstrahlung die Röntgenbremsstrahlung. Beim Röntgenstrahler eines CTs handelt es sich um einen Drehgehäusestrahler, bei dem das Gehäuse inklusive Anode und Kathode um den Patienten rotiert. Dies bietet gegenüber dem Drehanodenstrahler einer konventionellen Röntgenröhre durch eine effizientere Kühlung hohe Leistungsreserven und schnellere Scan-Wiederholungen ([34],[35]).

Die ausgesandten Röntgenstrahlen werden beim Durchdringen des Patienten unterschiedlich stark abgeschwächt, was von den Detektoren erfasst wird. Als Maß der lokalen Röntgenschwächung wird dann jeder Volumeneinheit namens Voxel anhand der sogenannten Hounsfield-Skala ein Zahlenwert zugeordnet, den man auch als CT-Wert bezeichnet. Wasser besitzt einen CT-Wert von 0 Hounsfield-Einheiten (HE), Luft beispielsweise liegt im Bereich von -1000 HE. Da das menschliche Auge allerdings nur eine begrenzte Anzahl an Graustufen differenzieren kann, nutzt man zur Darstellung sogenannte Fensterungen mit definierter HE-Weite und -Lage ([33]).

Erste sequentielle Aufnahmetechniken nutzten das sogenannte „Step and Shoot“-Verfahren, bei dem axiale Schicht-für-Schicht-Aufnahmen angefertigt wurden, zwischen denen der Tisch bewegt werden musste. Durch die Einführung der Spiral-CTs in den 1990er Jahren, die auf einer fortlaufenden, helikalen Gantryrotation bei kontinuierlichem Tischvorschub basieren, konnten die Akquisitionszeiten stark verkürzt werden. Gleichzeitig konnte man die Kontrastmittelapplikation

reduzieren und eine lückenlose Aufnahme ermöglichte Rekonstruktionen wie die Multiplanare Reformation (MPR). Die ersten, eingeführten Mehrschicht-CTs wiederum erlaubten durch die Aneinanderreihung von vier Detektorreihen unter anderem die Abdeckung eines größeren Volumens und somit verkürzte Untersuchungszeiten ([35]). Auf sie folgten dann Mehrschicht-CTs mit sechs, acht, 16, 64 und sogar 128 Detektorzeilen. Neben den verkürzten Aufnahmezeiten und der Akquisition größerer Volumina ermöglichten diese weiterhin eine höhere Auflösung in Patientenlängsrichtung ([34]).

Im Rahmen einer CT-Angiographie der Pulmonalgefäße erfolgen zusätzlich kontrastmittelverstärkte Aufnahmen. Um eine optimale Darstellung des rechten Herzens und der pulmonalarteriellen Strombahn zu erreichen, nutzt man entweder ein sogenanntes „Bolus Tracking“, bei dem ein Cursor im Truncus pulmonalis positioniert wird, der ab einer festgelegten Schwelle von in der Regel 150 HE die CT-Untersuchung auslöst oder das Testbolusprinzip. Hierbei plant man auf Basis eines Low-Dose-CTs mit einem Testbolus von 20 bis 25 ml Kontrastmittel und dessen zeitabhängiger Dichtekurve die eigentliche computertomographische Aufnahme ([37]).

Um die Auflösung zu optimieren und herzbedingte Bewegungsartefakte zu vermindern, nutzt man häufig EKG-synchronisierte Aufnahmen ([38]). Diese können als prospektives, sequentielles Verfahren mit Applikation der Röntgenstrahlung zu einem definierten Zeitpunkt des Herzzyklus und als retrospektives EKG-Gating erfolgen, bei dem einzelne Phasen des Herzzyklus retrospektiv ausgewählt werden können ([34]).

3.3.2 Computertomographie versus Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die CTPA stellt als Bildmodalität den Goldstandard zur Diagnose einer chronisch thromboembolischen Erkrankung dar ([37]), da sie in diesem Kontext eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist ([3]). Weitere Vorteile bestehen in der hohen Verfügbarkeit und in ihrer schnellen Durchführbarkeit ([38]). Weiterhin wird sie von den Patienten in der Regel gut toleriert ([11]) und stellt als präzise und nicht-invasive Untersuchungsmethode eine Alternative zu angiographischen Methoden wie der DSA dar ([38]).

Im Vergleich dazu ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung, die für die Diagnose einer CTEPH derzeit zwingend notwendig ist ([3]), ein invasives Verfahren ([39]), bei dem ein Swan-Ganz-Katheter über das venöse System bis zum cavoatrialen Übergang vorgeführt und dann mithilfe eines luftgefüllten Ballons entlang des natürlichen Blutflusses ausgehend vom rechten Atrium in die Pulmonalarterien eingeschwenkt wird ([40]). Dies ermöglicht eine hämodynamische Beurteilung des Patienten ([3]). Zwar sind die Risiken dieses Eingriffes in PH-Zentren mit einer untersuchungsbezogenen Mortalität von 0,055% und einer Häufigkeit schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse von 1,1% nachweislich gering ([6]), dennoch können Komplikationen wie beispielsweise Pseudoaneurysmata, arteriovenöse Fistelbildungen, Verletzungen der Trikuspidalklappe, schwere Arrhythmien, Perforationen des rechten Ventrikels oder auch Rupturen des rechten Atriums oder der Pulmonalarterien auftreten, die unter Umständen fatal sein können ([41]). Grundsätzlich sollte immer eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und die Intervention nach einem standardisierten Protokoll sowie nur bei entsprechender Expertise durchgeführt werden. Kontraindikationen gegen eine Rechtsherzkatheteruntersuchung stellen unter anderem Thromben und Tumoren im Bereich des rechten Herzens, akute Infektionen oder ein frisch implantierter Herzschrittmacher

dar ([6]).

3.3.3 Aktuelle Studienlage CT-grafisch erhobener Parameter

Bereits in der Vergangenheit wurden unterschiedliche, computertomographische Parameter und häufige CTEPH-Zeichen erhoben und mit hämodynamischen Parametern korreliert.

So wiesen Grosse et al. signifikante Korrelationen zwischen dem mPAP und den in EKG-synchronisierten CTs gemessenen Durchmessern des rechten Atriums, des rechten Ventrikels und des Truncus pulmonalis sowie zu den Verhältnissen des rechten zum linken Ventrikel und des Truncus pulmonalis zur Aorta ascendens nach ([42]). Im Rahmen einer Studie von Roller et al. wurden neben dem Durchmesser des Truncus pulmonalis und dessen Verhältnis zur Aorta ascendens sowie neben der Ratio der Kurzachsendurchmesser des rechten und linken Ventrikels gemessen im Vierkammerblick auch der Quotient der beiden ventrikulären Volumina und der sogenannte Septumwinkel erhoben. Letzterer bezeichnet den im axialen Schnittbild gemessenen Winkel zwischen der Achse des Septum interventrikuläre und der Sternum-Wirbelkörperachse, die die Mitte des Sternums des jeweiligen Anschnitts mit dem Zentrum des Wirbelkörpers selber Höhe verbindet. Anschließend wurden alle erhobenen Parameter auf Korrelationen zum mPAP hin untersucht. Die Verhältnisse der Durchmesser und Volumina des rechten und linken Ventrikels wurden außerdem an den Pulmonalarterienindex und den Index des Truncus pulmonalis zur Aorta ascendens angepasst. Der an letzteren Index angepasste Quotient zeigte neben dem nicht angepassten Quotienten die stärkste Korrelation zum mPAP und erreichte eine Area under the curve (AUC) von 0,923 für die Vorhersage eines mPAP über 40 mmHg bzw. von 0,864 für die Prädiktion eines mPAP über 30 mmHg ([43]). Eine weitere Studie, in der der mPAP mit dem Quotienten der Gefäßdiameter des Truncus pulmonalis und der Aorta ascendens korrelierte, fand zudem eine Korrelation desselben mit dem Verhältnis des Gefäßquerschnitts des Truncus pulmonalis zum Durchmesser der Aorta ascendens ([44]). Auch in einer Arbeit von Demchenkova et al. korrelierte der mPAP mit dem Diameter des Truncus pulmonalis und dessen Verhältnis zur Aorta ascendens sowie mit der Wandstärke des rechten Ventrikels, welche wiederum signifikant mit dem PVR korrelierte ([45]). In einer Studie von Liu et al. zeigte der mPAP ebenfalls Assoziationen zum Durchmesser des Truncus pulmonalis, zur anterioren, rechtsventrikulären Wandstärke sowie gleichfalls zum Verhältnis der ventrikulären Durchmesser ([46]). Zudem korrelierten in einer zweiten Studie von Liu et al. sowohl der Septumwinkel, als auch das Verhältnis der ventrikulären Durchmesser und das Verhältnis beider, sogenannter „ventricular areas“ mit dem PVR. Letztere beschreibt die in der Diastole gemessene Flächenausdehnung der Herzkammern ([47]). Ein CT-Score von Leone et al. zeigte hochsignifikante Korrelationen mit dem mPAP wie auch mit dem PVR. Weiterhin korrelierte der mPAP in dieser Studie mit dem Durchmesser des Truncus pulmonalis. Sowohl der mPAP als auch der PVR zeigten zudem erkennbare Zusammenhänge zur Schwere der festgestellten, pulmonalen Mosaikperfusionsmuster ([5]). Diese Mosaikperfusionsmuster spiegeln hypoperfundierte Lungensegmente wider ([37]) und zählen Studienergebnissen zufolge neben Lungeninfarkten zu den häufigsten sekundären Zeichen einer CTEPH in der computertomographischen Bildgebung, gefolgt von einer rechtsventrikulären Hypertrophie und einer Vergrößerung der Pulmonalarterien. Weniger häufig zeigt sich auch ein Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior (VCI) oder eine Erweiterung der Bronchialarterien ([48]). Verglichen mit COPD-Patienten und Probanden

mit anderen PH-Formen sind Mosaikmuster Studienberichten zufolge öfter bei CTEPH-Patienten zu finden ([49],[50]) und ihr Vorliegen ist grundsätzlich mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CTEPH assoziiert ([51]). Unter Verwendung einer Software entwickelten Cerny et al. eine semiautomatische Detektionsmethode von solch hypoperfundiertem Lungengewebe mittels CT, wobei das Ausmaß der pulmonalen Mosaikperfusionsmuster signifikant mit dem mPAP und dem PVR der Patienten korrelierte ([52]). Neben einem pulmonalen Mosaikmuster zeigten CTEPH-Patienten in der Vergangenheit gegenüber jenen, die unter anderen PH-Formen litten, zudem signifikant häufiger vaskuläre Zeichen chronischer, pulmonaler Embolien, Verdichtungen des Parenchyms, Größenunterschiede der segmentalen Gefäße, sowie bronchiale Erweiterungen und Kollateralenbildungen [53]). Eine CT-grafische Verlagerung bzw. Wölbung des interventrikulären Septums korrelierte in einer Studie von Sugiura et al. außerdem sowohl mit dem systolischen als auch mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck signifikant ([54]). Zudem fanden Li et al. in der von ihnen untersuchten CTEPH-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Wanddicke der Atemwege, die ebenfalls signifikant mit dem mPAP korrelierte ([55]).

3.4 Machine Learning

3.4.1 Hintergrund

Das sogenannte Machine Learning (ML) ist eine Subgruppe der künstlichen Intelligenz. Vereinfacht gesagt lernen Algorithmen hierbei anstatt auf der Basis eines festgelegten Regelwerks anhand von Merkmalen, auf Englisch „feature learning“, was sie in der Folge dazu befähigt, bestimmte Aufgaben zu lösen. Das Lernen erfolgt dabei anhand einer Trainingsdatenmenge. Je nach Art des Lernens unterscheidet man beispielsweise „supervised“- von „unsupervised Machine Learning“-Algorithmen. Beim überwachten Lernen ist es notwendig, die Trainingsdaten zunächst zu klassifizieren, damit ein Modell entwickelt werden kann, das genutzt wird, um in der Folge Vorhersagen zu treffen ([56]). Mithilfe eines Testdatensatzes wird letztlich die Genauigkeit des Modells bestimmt. Hierzu werden verschiedene Kombinationen der Trainings- und Testdatenmenge überprüft und der mittlere absolute Fehler zwischen den Vorhersagewerten und den wahren Werten errechnet ([57]).

3.4.2 Anwendung in der Thorax-Diagnostik

In der CT-Diagnostik des Thorax werden Machine Learning-Modelle beispielsweise zur Detektion und Messung potenziell maligner, pulmonaler Knötchen genutzt. In nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen konnten solche Algorithmen verwendet werden, um CT-grafische, phänotypische Aspekte des Tumors mit dem Gesamt- und tumorfreien Überleben des Patienten zu assoziieren. Weitere CT-basierte Einsatzgebiete umfassen die Beurteilung des Calciumgehaltes der Koronarien und der hämodynamischen Signifikanz von Koronarstenosen, die Vorhersage der 5-Jahres-Mortalität von Patienten mit Koronarer Herzerkrankung, den Nachweis von Myokardinfarkten mittels Texturanalysen, Segmentierungen der Aorta, die Detektion von Thrombusmaterial und die Klassifizierung der COPD ([58]). Grundsätzlich könnte die Analyse quantitativer CT-Merkmale unter der Nutzung künstlicher Intelligenz im Kontext der PH-Diagnostik unter anderem quantifizierbare Daten generieren, automatisierte Messungen ermöglichen oder die Zeit zur Diagno-

sestellung verkürzen. Zudem könnte sie helfen, komplexere, diagnostisch und/oder prognostisch wertvolle Biomarker zu identifizieren. Für PAH-Patienten erreichte ein Deep Learning-Modell auf Basis von CT-Bildern beispielsweise eine Genauigkeit von 94% in der Segmentierung des pulmonalen Gefäßbettes ([56]). Bezogen auf die CTEPH konnte das von einem Machine Learning-Algorithmus ermittelte CT-graphische Verhältnis des rechten zum linken Ventrikel einen verlängerten Intensiv-aufenthalt des Patienten vorhersagen und zeigte zudem Assoziationen zur Krankheitsschwere [59]).

3.5 Zielstellung der Dissertation

Wie bereits zuvor beschrieben ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung für die Diagnosestellung einer CTEPH zurzeit obligatorisch ([3]). Zwar stellt sie grundsätzlich einen Eingriff mit niedrigem Risikopotenzial dar, dennoch wurden in der Vergangenheit Komplikationen beobachtet, die gegebenenfalls fatal für den Patienten sein können ([41]). Demgegenüber stellt die CTPA im Kontext der CTEPH eine zuverlässige und zugleich weniger invasive Untersuchungsmodalität dar ([11]), die sich zugleich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Detektion dieses Krankheitsbildes auszeichnet ([38]). Nicht-invasive Bildgebungsmodalitäten wie diese besitzen das Potenzial, eine frühere Diagnosestellung und konsekutiv auch einen zeitigeren Therapiebeginn mit möglicherweise verbesserter Krankheitsprognose zu ermöglichen ([60]). Daher gibt es auch bezogen auf die CTEPH ein zunehmendes Interesse an nicht-invasiven Methoden zur Evaluation der Hämodynamik betroffener Patienten ([3]). Darüber hinaus besitzen Machine Learning-Modelle durch automatisierte Analysen ebenfalls das Potenzial, eine PH-Diagnose zu beschleunigen. Quantitative CT-Parameter könnten so genutzt werden, um diagnostische und prognostische Biomarker ausfindig zu machen, die die Patientenversorgung und das Outcome des Patienten beeinflussen könnten ([56]).

Basierend auf diesen Überlegungen bestand das Ziel dieser Arbeit darin, eine Möglichkeit zur nicht-invasiven Risikostratifizierung von CTEPH-Patienten zu finden, die es ermöglicht, hämodynamische Risikogruppen durch die Auswertung CT-grafischer Charakteristika sicher vorhersagen zu können.

Im Rahmen einer univariaten Analyse sollten hierzu zunächst auf Basis einer breiten Analyse vieler CT-Parameter diejenigen mit den stärksten Korrelationen zu den hämodynamischen Kenngrößen erfasst werden. Da Random Forest-Algorithmen aufgrund ihrer höheren Flexibilität gegenüber linearen Regressionsmodellen nachweislich superior in ihren Vorhersagen sind ([61]), sollte die Risikostratifizierung mithilfe eines Machine Learning-Modells erfolgen und zuletzt zur optimierten Merkmalsanalyse eine besondere Filtermethode namens Fast-Correlation Based Filtering (FCBF) angewandt werden, um die für die Vorhersage der Hämodynamik wichtigsten Merkmale identifizieren zu können.

Darüber hinaus sollte die Datenanalyse eine mögliche Einflussnahme der Bildakquisitionso-der der Rekonstruktionstechniken auf die untersuchten Korrelationen evaluieren, um so gegebenenfalls auch Handlungsempfehlungen für die Untersucher ableiten zu können.

4 Material und Methodik

4.1 Studiendesign

Die Datenerhebung und anschließende -Analyse wurden durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kenn-Nummer des Ethikvotums: 139/21) genehmigt.

Basierend auf einer Liste aller CTEPH-Patienten, die im Zeitraum von 2012 bis 2020 mittels pulmonaler Thrombendarterektomie am CTEPH-Zentrum des Universitätsklinikums des Saarlandes operativ therapiert worden waren, wurde eine retrospektive Datenanalyse geplant. Die bildmorphologischen und klinischen Daten waren von der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes erhoben worden.

Insgesamt wurden 127 zuvor diagnostizierte CTEPH-Patienten in die Studie aufgenommen. Die gesamte Datenerhebung und -analyse dieser Patienten erfolgte anonymisiert. Eine CTEPH wurde entsprechend der damals aktuellen Leitlinie definiert als Zunahme des mittleren pulmonalarteriellen Drucks auf ≥ 25 mmHg in Ruhe basierend auf persistierenden Obstruktionen der pulmonalarteriellen Strombahn durch organisierte Thromben und trotz adäquater, mindestens dreimonatiger, antikoagulativer Therapie ([62]). Alle in die Studie eingeschlossenen CTEPH-Patienten waren vorab als operabel eingestuft und zwischen 2015 und 2020 mittels pulmonaler Thrombendarterektomie versorgt worden. Zur Operationsvorbereitung hatten sie zudem alle sowohl eine Computertomographie des Thorax (EKG-synchronisiert oder nicht-EKG-synchronisiert) als auch eine invasive Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Evaluation der Hämodynamik erhalten.

Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, also die Patienten, die präoperativ keine entsprechende Computertomographie oder Rechtsherzkatheteruntersuchung erhalten hatten oder deren CTs aufgrund ausgeprägter Artefakte nicht ausreichend beurteilbar waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

4.2 Schnittbilddatengenerierung

Die CT-graphischen Untersuchungen basierten auf der Verwendung eines Dual-Source CT-Scanners der dritten Generation, des sogenannten Siemens Somatom Force (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland).

Präferiert wurden grundsätzlich EKG-synchronisierte Cardio-CTs mit einer Schichtdicke von 0,6 Millimetern. Zur EKG-Synchronisation wurde in Abhängigkeit von der jeweiligen Herzfrequenz und vom Herzrhythmus der Patienten einerseits das prospektive EKG-Triggern und andererseits das retrospektive EKG-Gating genutzt. Entsprechende EKG-synchronisierte CT-Aufnahmen des Herzens lagen bei 39 der 127 analysierten CTEPH-Patienten vor. Sie dienten dem präoperativen Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung.

Die Aufnahmen erfolgten unter automatisierter Kontrolle der Strahlenbelastung (CAREDo-se 4D, CAREkV, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durch Anpassung der jeweiligen Röhrenspannung und des Röhrenstroms auf Basis des Body-Mass-Index bzw. des Körperbaus der untersuchten Patienten. Die Referenzröhrenspannung betrug hierbei 100 kVp, der Referenzröhrenstrom 288 mAs und die Kollimation 192 x 0,6. Unter Verwendung eines Weichgewebefaltungskerns (Bv 40) sowie des CT-Rekonstruktionsverfahrens „advanced model iterative reconstruction“ (ADMIRE, Siemens Healthineers) Grad 3 wurden enddiastolische Bilder mit einer axia-

len Schichtdicke von 0,6 mm erstellt.

Von 88 Teilnehmern standen keine EKG-synchronisierten Cardio-CTs zur Verfügung. In diesen Fällen wurde stattdessen eine nicht-EKG-synchronisierte, alternative, computertomographische Thoraxbildgebung wie eine CT-Angiographie der Pulmonalarterien oder ein kontrastmittelgestütztes CT-Thorax mit einer Schichtdicke von 1 mm verwendet. Hierzu kamen Dual-Source CT-Angiographien zur Anwendung, bei denen die Referenzröhrenspannung bei 90 kVp (Röhre A) und bei 150 Sn kVp (Röhre B), der effektive Referenzröhrenstrom bei 100 mAs (Röhre A) und bei 75 mAs (Röhre B) sowie die Kollimation bei 192 x 0,6 lag. Auch diese Untersuchungen erfolgten unter automatisierter Kontrolle der Strahlenbelastung. Zur Bildrekonstruktion wurde hier ebenfalls ein Weichgewebe-Faltungskern (Qr 40) mit „advanced model iterative reconstruction“ (ADMIRE, Siemens Healthineers) dritten Grades verwendet.

Die Kontrastmittelapplikation erfolgte bei allen CT-Angiographien als intravenöse Bolusgabe des Kontrastmittels (Imeron 400, Bracco Imaging S.p.A., Mailand, Italien). Dieses wurde je nach Untersuchungszweck, Gewicht des Patienten und venösem Zugang unter Verwendung von je 60 bis 90 ml Kontrastmittel und mit Flussraten von 3,5 ml/s bis 5 ml/s appliziert. Hierzu wurde ein Doppelkolben-Kontrastmittelinjektor CT-D (Medtronic AG, Saarbrücken) genutzt. Zudem erfolgte im Anschluss an die Kontrastmittelapplikation eine intravenöse Bolusgabe isotonischer Kochsalzlösung.

4.3 Erhebung der hämodynamischen Parameter

Zu Beginn wurden die im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung invasiv gemessenen, hämodynamischen Parameter erhoben. Sie umfassten die systolischen, diastolischen und gemittelten Drücke im Bereich der Vena cava inferior, des rechten Atriums, des rechten Ventrikels und des Truncus pulmonalis bzw. der Pulmonalarterien. Die notwendige Rechtsherzkatheteruntersuchung war in der Regel mittels kubitalem Zugang des Swan-Ganz-Katheters in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt worden. Darüber hinaus wurden auch vorliegende, systolische, diastolische und mittlere Druckwerte des Lungenkapillaren-Verschlussdrucks bzw. des Wedge-Drucks sowie des linken Ventrikels und der Aorta mit aufgelistet. Weitere hämodynamische Parameter umfassten den transpulmonalen Druckgradienten, den pulmonalvaskulären Widerstand und das Herzzeitvolumen.

Darüber hinaus konnten auf Basis der vorliegenden Rechtsherzkatheteruntersuchungen auch der Kohlenstoffdioxidpartialdruck, der Sauerstoffpartialdruck und die Sauerstoffsättigung der untersuchten CTEPH-Patienten erhoben werden. All diese Werte waren hierbei ebenfalls im Bereich der Vena cava inferior, des rechten Atriums und des Truncus pulmonalis erfasst worden.

In wenigen Fällen musste auf Werte extern durchgeführter, präoperativer Rechtsherzkatheteruntersuchungen zurückgegriffen werden. Zum Teil wurde die erstellte Auflistung im Rahmen der Datensichtung weiterhin durch die Ergebnisse extern erfolgter Blutgasuntersuchungen und Etanoxymetriem ergänzt.

4.4 Erhebung der CT-graphisch ermittelten Parameter

Im Folgenden begann die Erhebung der insgesamt neunzehn computertomographischen Parameter, wobei die zu untersuchenden Variablen bereits im Rahmen einer vorab durchgeführten Litera-

turrecherche ausgewählt worden waren. Da eine besonders umfassende Analyse angestrebt wurde, beinhaltete sie sowohl quantitative als auch qualitative Merkmale.

4.4.1 Quantitative Parameter

Die quantitativen Merkmale umfassten vierzehn CT-basierte Parameter. Zu diesen zählten zunächst die jeweils größten Durchmesser des Truncus pulmonalis, der Aorta ascendens und der rechten und linken Pulmonalarterie. Die erste Messung erfolgte bei allen vier Parametern im axialen CT-Schnittbild, anschließend wurden alle Kenngrößen zusätzlich in der Multiplanaren Reformation erhoben.

Im axialen Schnittbild wurde der Durchmesser des Truncus pulmonalis senkrecht zur Gefäßachse und an seiner jeweils breitesten Stelle, aber dennoch vor seiner Aufzweigung in die Pulmonalarterien ermittelt. In den multiplanar reformierten Schnittbildern erfolgte eine entsprechende Anpassung der Achsen an den Gefäßverlauf des Truncus pulmonalis. Auch hier wurde der Maximaldurchmesser in Folge dessen senkrecht zum Gefäßlängsschnitt erhoben (vgl. Abbildung 3). Die Anpassung der Achsen in der Multiplanaren Reformation ermöglichte so eine exaktere bzw. anatomisch korrektere Vergleichsmessung des Gefäßdiameters des Truncus pulmonalis.

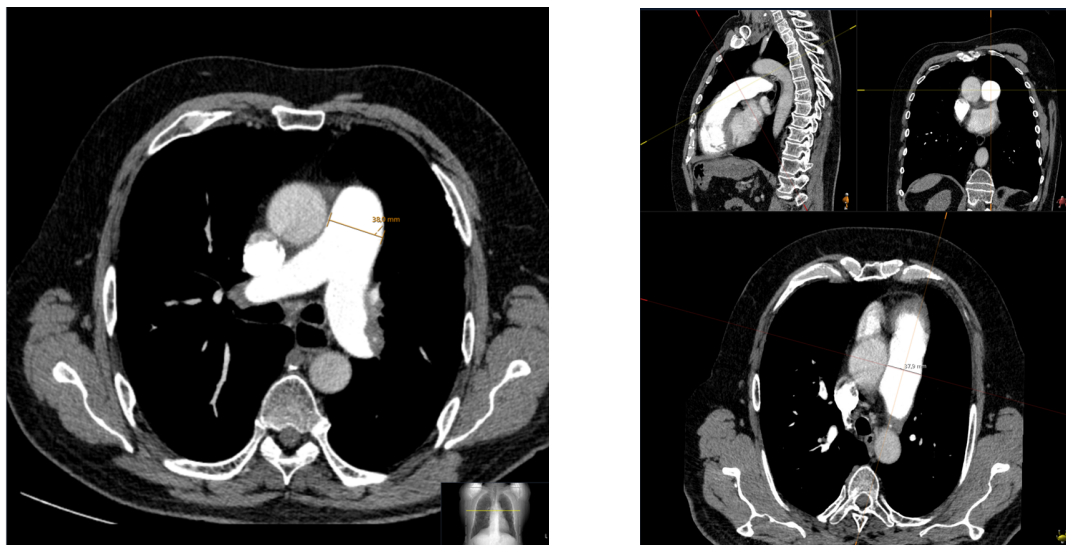


Abbildung 3: Größter Durchmesser des Truncus pulmonalis im axialen Querschnitt und in der Multiplanaren Reformation

Der Durchmesser der Aorta ascendens wiederum wurde grundsätzlich kranial der Abgänge beider Koronararterien und zugleich auf Höhe des Truncus pulmonalis gemessen. Um den tatsächlich größten Diameter des abgebildeten, aortalen Gefäßquerschnittes zu ermitteln, erfolgten hierbei häufig mehrere, vergleichende Messungen, von denen der größte Wert in die Auflistung notiert wurde. Darüber hinaus wurde auch hier eine Messung in der Multiplanaren Reformation, nach Anpassung der Achsen an den Gefäßverlauf der Aorta ascendens, durchgeführt (siehe Abbildung 4).

Die Durchmesser beider Pulmonalarterien wurden ebenfalls senkrecht zum jeweiligen Gefäßverlauf, an ihrer breitesten Stelle und vor ihrer Aufzweigung in die Lappenarterien erhoben.

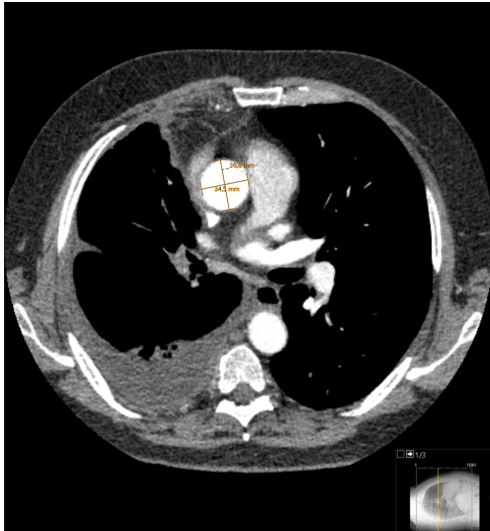


Abbildung 4: Maximale Diameter der Aorta ascendens axial und in der MPR

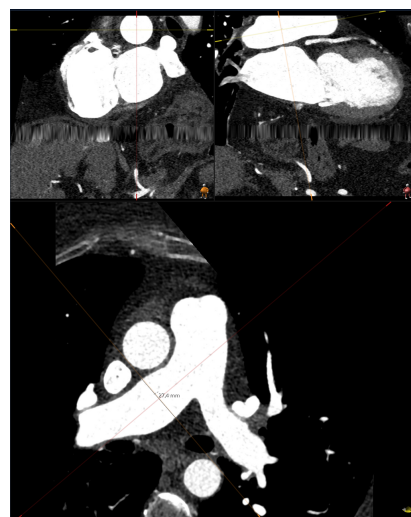
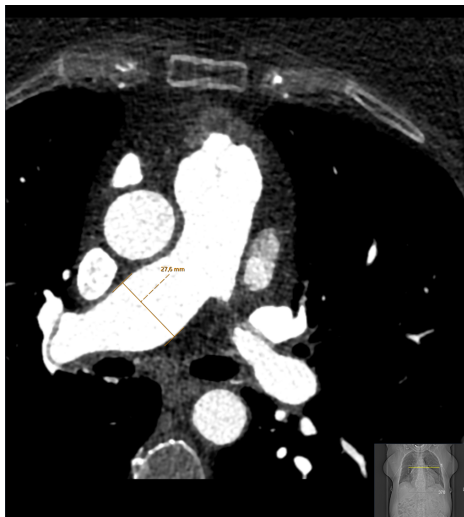


Abbildung 5: Maximaldurchmesser einer rechten Pulmonalarterie axial und in der MPR

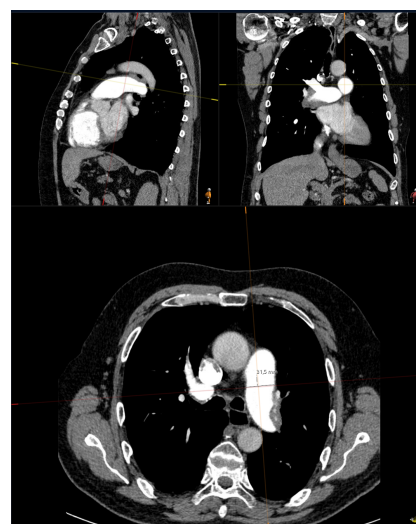
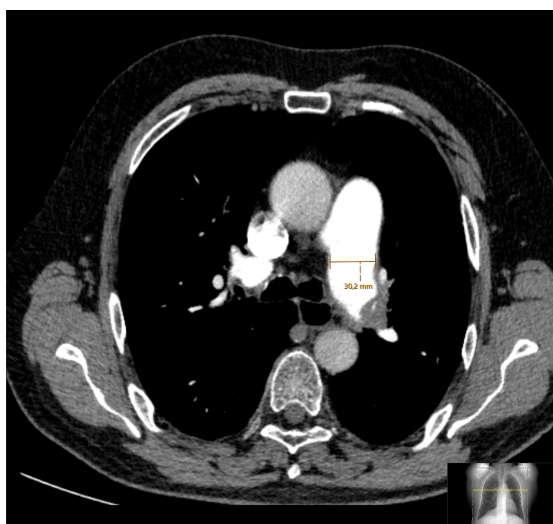


Abbildung 6: Größter Diameter der linken Pulmonalarterie eines CTEPH-Patienten im axialen Schnitt sowie in der Multiplanaren Reformation

Ebenso erfolgte eine Messung in der MPR nach Anpassung aller Achsen (vgl. Abbildungen 5 und 6).

Neben den beschriebenen Gefäßdurchmessern wurden auch kardiale Parameter erhoben. Hierzu zählten die sogenannten Kurzachsendurchmesser, auf Englisch „short axis diameter“, des rechten und linken Vorhofs (vgl. Abbildungen 7 und 8), sowie des rechten und linken Ventrikels (siehe Abbildungen 9 und 10). Diese wurden ebenfalls sowohl axial als auch in der Multiplanaren Reformation ermittelt.

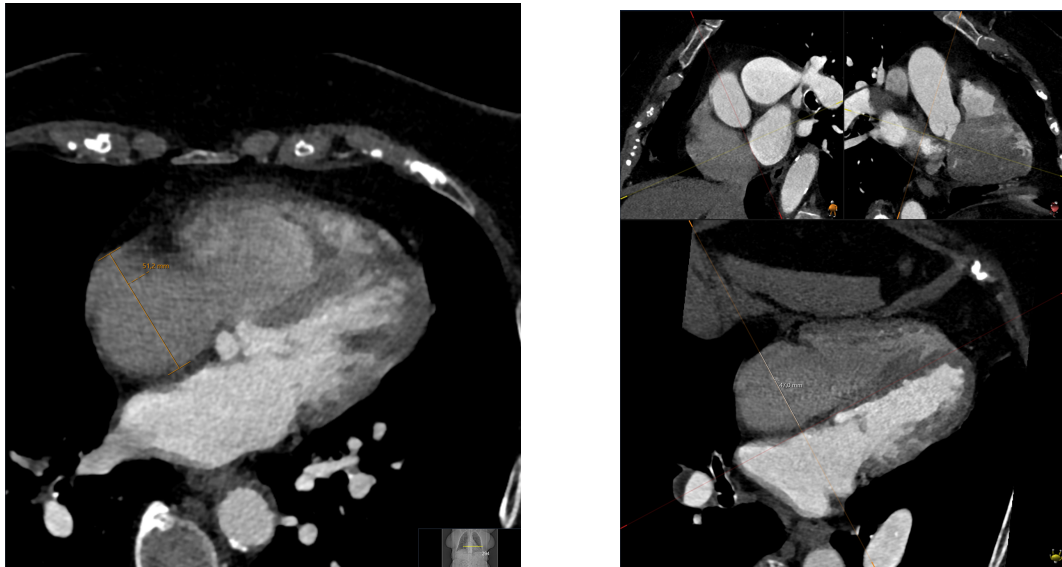


Abbildung 7: Kurzachsendurchmesser des rechten Vorhofs axial und in der MPR

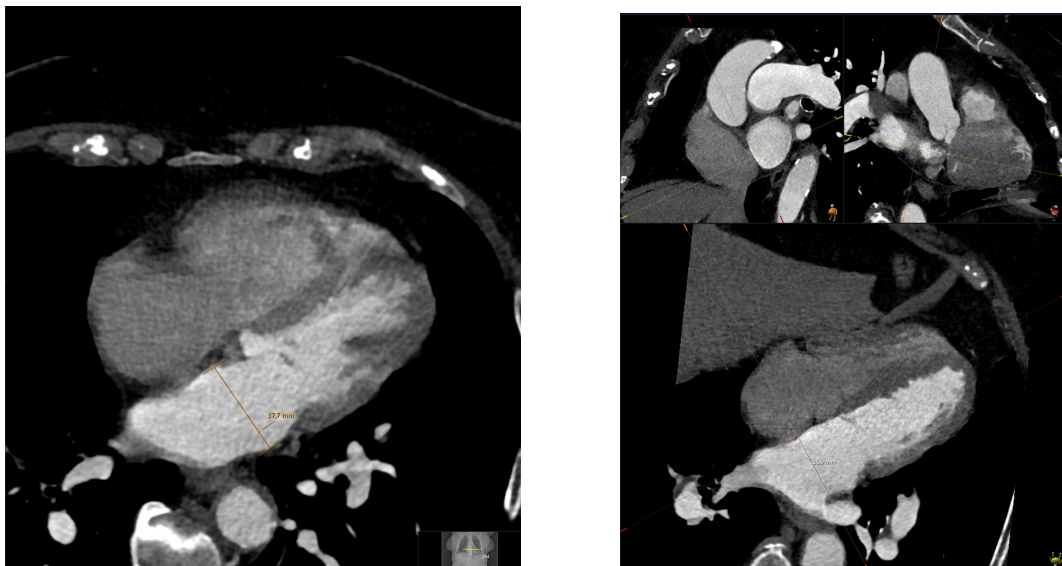


Abbildung 8: Jeweilige Kurzachsendurchmesser des linken Atriums eines CTEPH-Patienten

Die Messungen waren hierbei jeweils auf die kontrastmittelgefüllte Herzhöhle beschränkt und dementsprechend beidseitig durch das Endokard begrenzt. Vereinfacht gesagt wurde der größte Durchmesser eines Herzbinnenraumes senkrecht zum jeweiligen Septum gemessen. Wichtig war außerdem, dass die Messung an einer möglichst vergleichbaren Stelle, also beispielsweise nicht im Bereich eines beginnenden Ausflusstraktes, durchgeführt wurde.

Im axialen Schnittbild wurden die Diameter zur Vereinheitlichung der Ergebnisse zusätzlich auf einer Höhe gemessen, auf der alle vier Kammern gleichzeitig angeschnitten waren. In der Multiplanaren Reformation erlaubte die Anpassung der verschiedenen Achsen an die Herzachse sowie an die beiden Septa die Beurteilung der entsprechenden Parameter im sogenannten Vierkammerblick. En detail wurde hierzu die erste Achse entlang des interventrikulären Septums ausgerichtet (vgl. jeweiliger, unterer Bildanteil), die zweite Achse an die gedachte Verbindungslinie zwischen Herzbasis und Herzapex (siehe rechter, oberer Bildanteil) und die dritte je nach Messung an die Achse des interventrikulären (vgl. beispielsweise Abbildung 9) oder des interatrialen Septums (vgl. beispielsweise Abbildung 7) (vgl. linker, oberer Bildanteil).

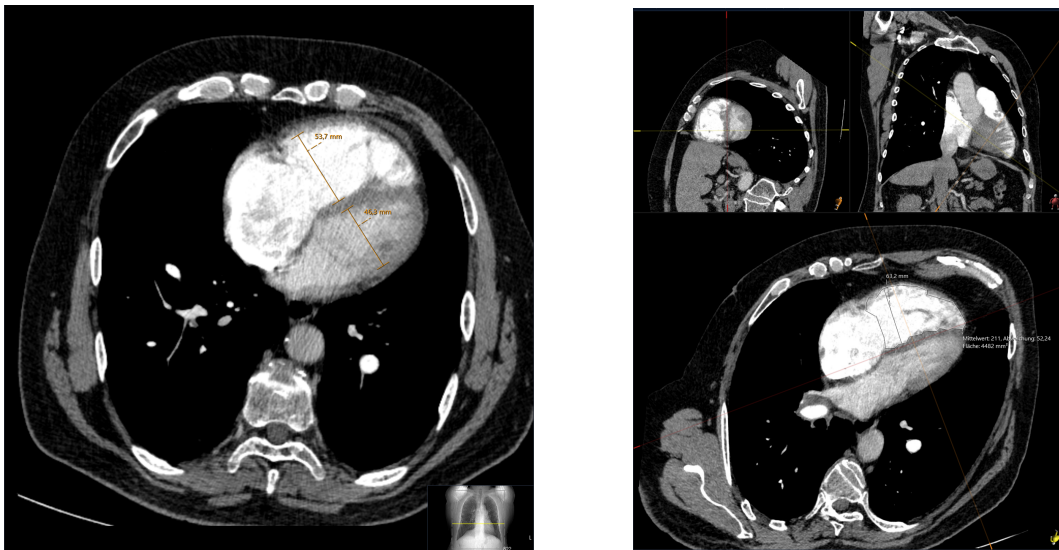


Abbildung 9: Kurzachsendiameter des rechten Ventrikels axial und in der Multiplanaren Reformation sowie die lediglich in der MPR gemessene ventrikuläre Fläche des rechten Ventrikels

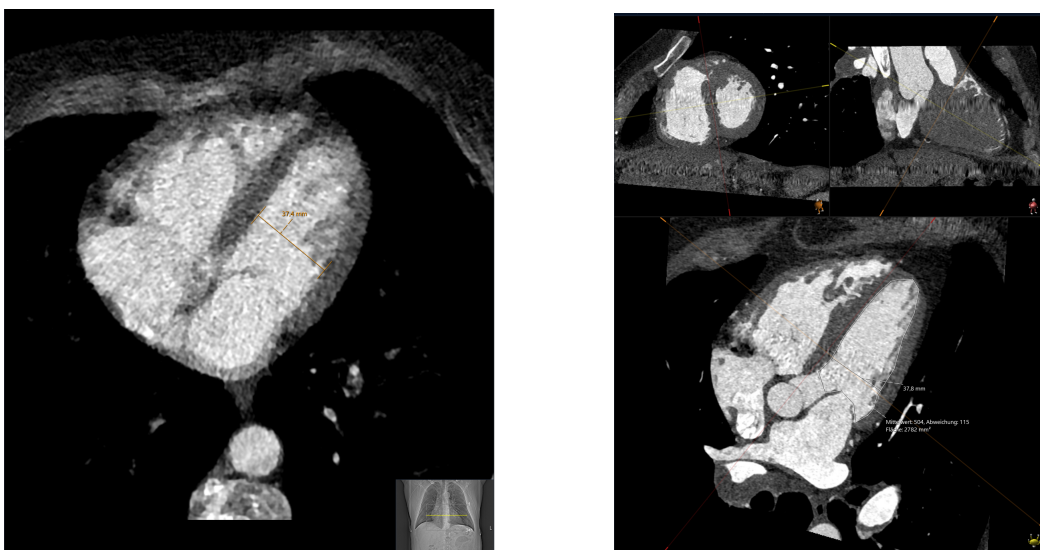


Abbildung 10: Kurzachsendurchmesser des linken Ventrikels im axialen Schnittbild und in der Multiplanaren Reformation mit dazu gehöriger „ventricular area“

Im Vierkammerblick wurde zudem die sogenannte „ventricular area“ erhoben. Diese beschreibt die maximale Fläche eines Ventrikels gemessen in der Diastole. Hierbei bildete ebenfalls das En-

dokard sowie nach kranial die Herzklappenebene die Begrenzung der ermittelten Fläche. Die Messung erfolgte zudem nach Anpassung aller Achsen in den MPR-Schnittbildern (vgl. Abbildungen 9 und 10).

Sowohl axial als auch multiplanar wurde schließlich zudem die Dicke des interventrikulären Septums erfasst. Die Messung erfolgte hierbei an einer möglichst repräsentativen Stelle des Septums, also in dessen mittlerem bis proximalen Anteil und beispielsweise nicht im Bereich eines mitangeschnittenen Papillarmuskelbälkchens. In beiden Fällen wurde die Breite des interventrikulären Septums zudem senkrecht zu dessen Achse gemessen. Nach der zuvor genauer beschriebenen Anpassung der Achsen an die Herzanatomie erfolgte zudem eine zweite Messung in der MPR (siehe Abbildung 11).

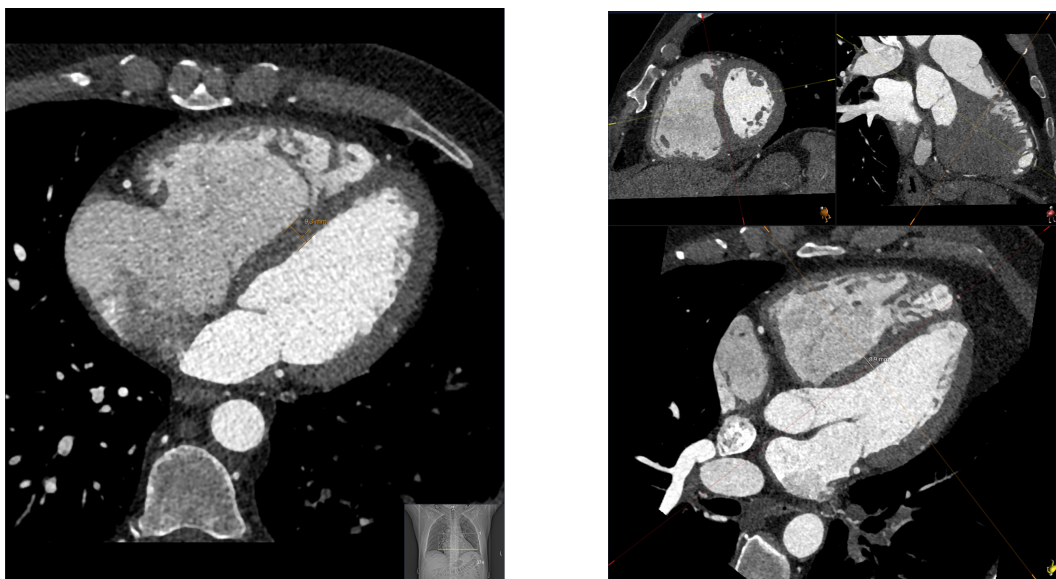


Abbildung 11: Durchmesser des Septum interventriculare jeweils axial und in der MPR

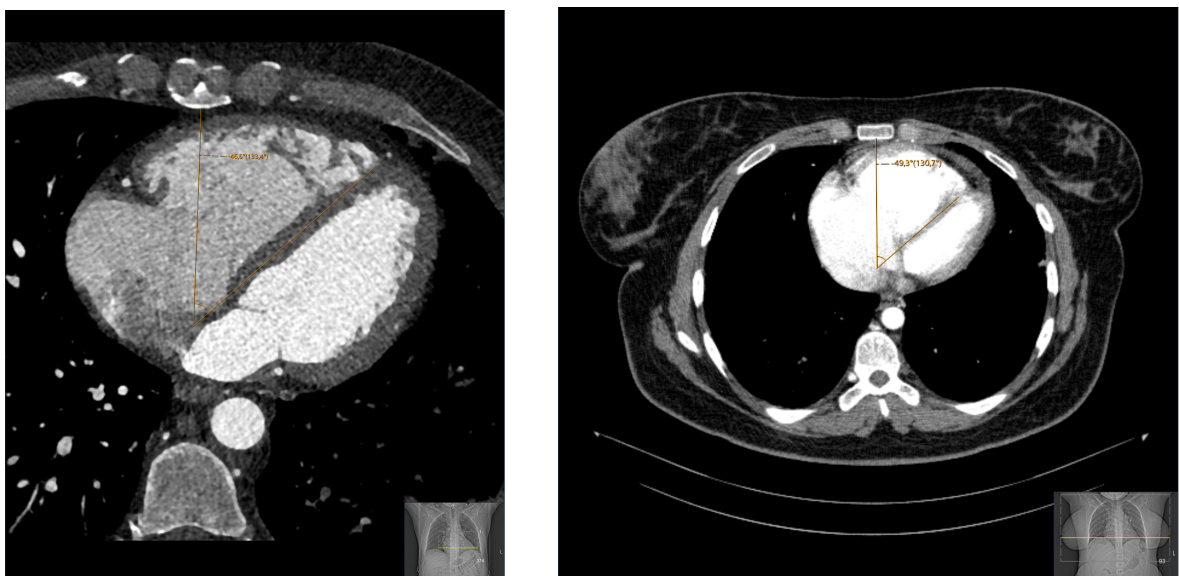


Abbildung 12: zwei Beispiele des ausschließlich in axialen Schnittbildern gemessenen Septumwinkels

Darüber hinaus konnte der sogenannte Septumwinkel als Winkel zwischen der Achse des

Septum interventriculare und der Sternum-Wirbelkörper-Achse derselben Höhe erhoben werden. Letztere verbindet die Mitte des Sternums mit dem entsprechenden Processus spinosus bzw. mit der Mitte des angeschnittenen Wirbelkörpers (vgl. Abbildung 12). Dieser Winkel wurde lediglich in den axialen Schnittbildern gemessen.

Die quantitativen Parameter wurden letztlich außerdem um zwei errechnete Quotienten erweitert. Diese umfassten das Verhältnis des Truncus pulmonalis zur Aorta ascendens und das der Kurzachsendurchmesser des rechten Atriums und des linken Ventrikels. Beide wurden sowohl für die axialen als auch für die in der MPR erhobenen Messwerte berechnet.

4.4.2 Qualitative Parameter

Die neunzehn CT-graphischen Parameter umfassten zudem fünf qualitative Merkmale. Zu diesen zählten der Nachweis eines Perikardergusses (vgl. Abbildung 13) und ein Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior (vgl. Abbildung 14) oder sogar bis in die Lebervenen (vgl. Abbildung 15).

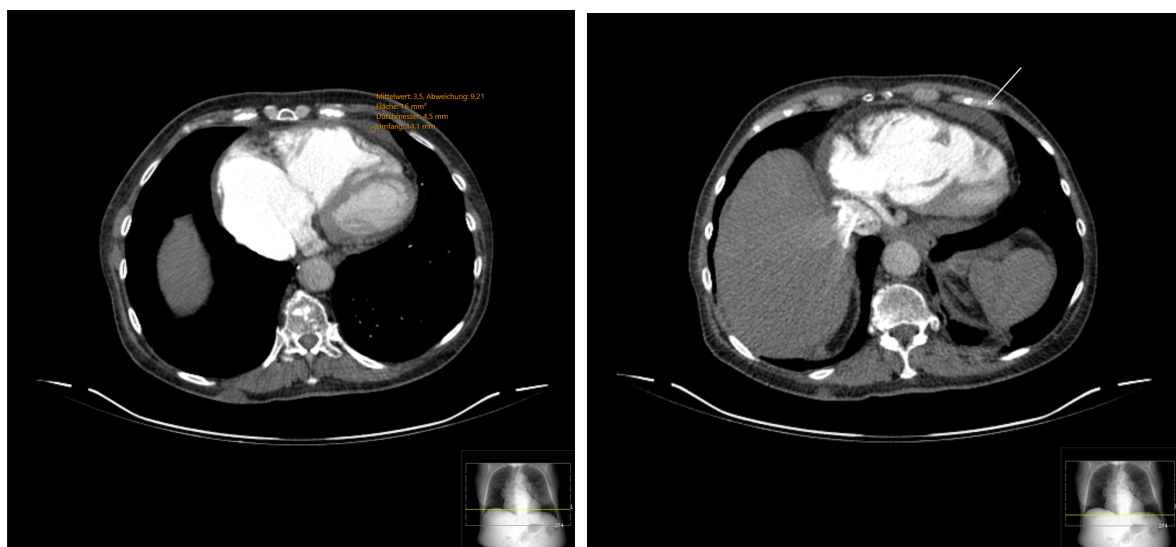


Abbildung 13: Beispielhafte Darstellungen eines Perikardergusses

Zur Definition des Kontrastmittelrückstaus wurde hierbei die Klassifikation nach Groves genutzt, die sechs Stufen des CT-graphischen Kontrastmittelrückstaus unterscheidet. Bei der ersten Stufe fehlt dieser gänzlich, bei der zweiten finden sich lediglich Spuren des Kontrastmittels in der Vena cava inferior. Ein Rückstau dritten Grades entspricht einem Reflux von Kontrastmittel in die VCI ohne entsprechenden Rückfluss in die Lebervenen. Zeigen sich neben der Vena cava inferior auch die proximalen Anteile der Lebervenen kontrastiert, entspricht dies der vierten Stufe nach Groves. Ist ein Reflux in die mittleren Anteile der Lebervenen nachweisbar, liegt ein Reflux fünften Grades vor. Bei einem Kontrastmittelrückstau sechsten Grades zeigen sich zudem auch die distalen Anteile der Lebervenen in der computertomografischen Untersuchung kontrastiert ([63]). Gemäß dieser Definitionen entsprach ein Rückstau des Kontrastmittels in die Vena cava inferior der dritten Stufe nach Groves, also wie bereits beschrieben einem Reflux in selbige ohne Kontrastierung der Lebervenen. Ein Kontrastmittelrückfluss in die Lebervenen entsprach der fünften

Stufe der Klassifikation nach Groves. Dieser war somit nachweisbar, wenn sich neben der Vena cava inferior auch die mittleren Anteile der Lebervenen kontrastiert zeigten.

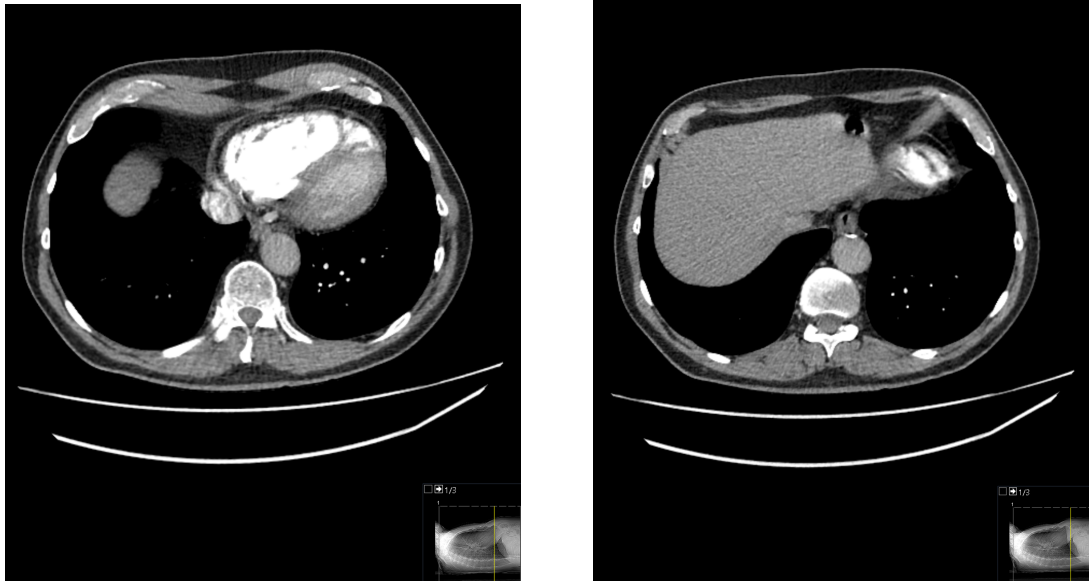


Abbildung 14: Kontrastmittlrückstau in die Vena cava inferior ohne Kontrastierung der Lebervenen bei einem CTEPH-Patienten

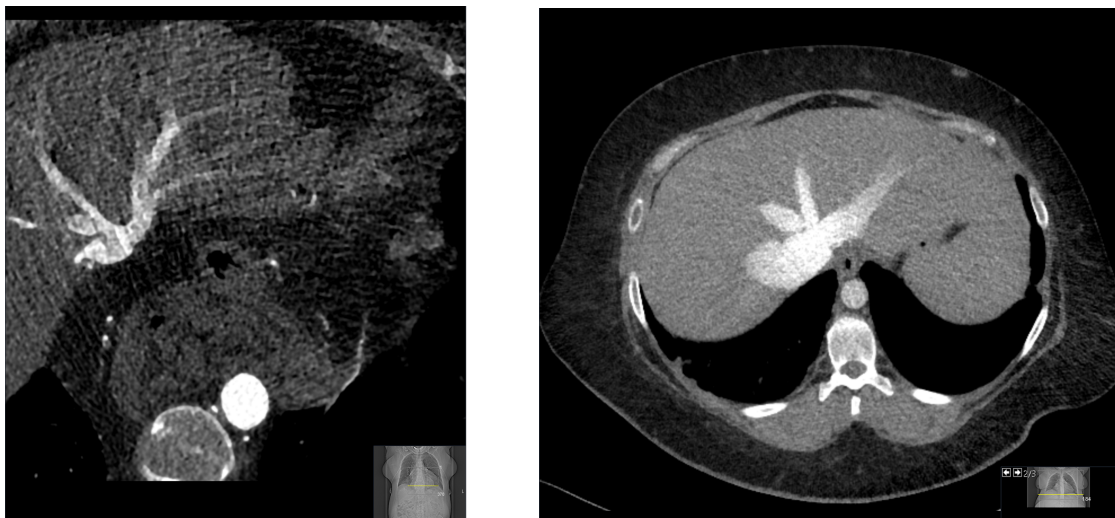


Abbildung 15: Abbildungen eines Kontrastmittlrückstaus in die Lebervenen

Daneben wurden zudem pulmonale Veränderungen in den Lungenfenstern der thorakalen CT-Aufnahmen erfasst. Zu diesen zählten einerseits Milchglasinfiltrate (vgl. Abbildung 16) und andererseits pulmonale Mosaikperfusionsmuster wie in Abbildung 17 beispielhaft dargestellt. Die Erhebung beider Charakteristika erfolgte allerdings unabhängig von ihrer Ausprägungsstärke und Verteilung in der Lunge.

Im Anschluss an diese Datenakquisition wurden die qualitativen Merkmale zur Vereinheitlichung der Daten erneut von einem Facharzt für Radiologie überprüft.

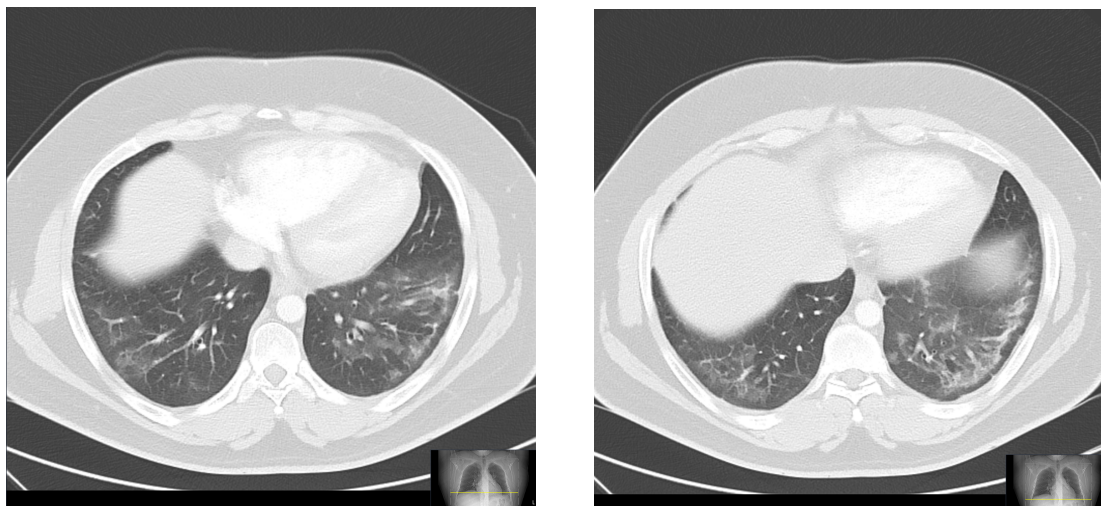


Abbildung 16: Milchglasinfiltrate in der Lunge eines CTEPH-Patienten

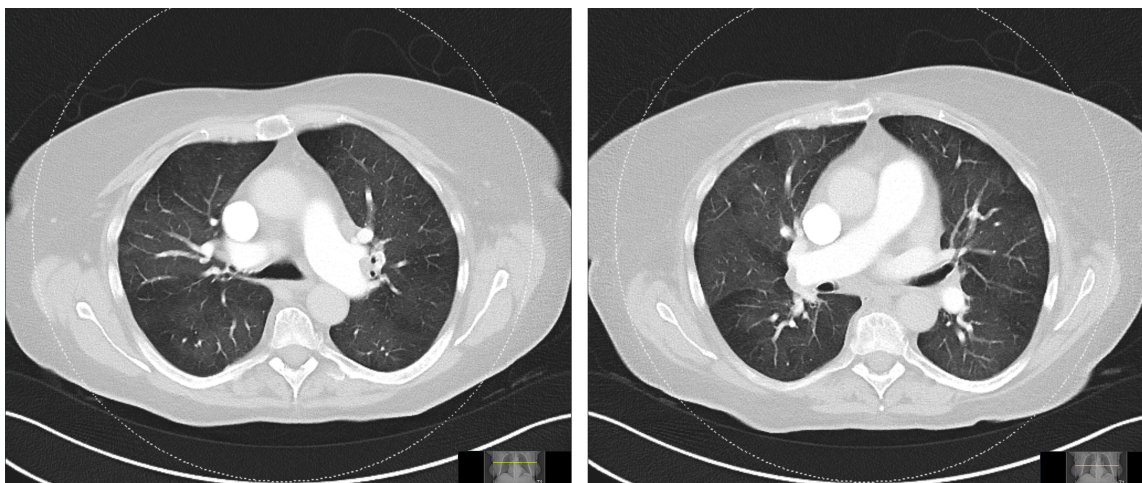


Abbildung 17: beispielhafte CT-Aufnahmen des pulmonalen Mosaikperfusionsmusters eines CTEPH-Patienten

4.5 Datenanalyse

Auf Basis der erhobenen Daten wurde dann eine statistische Analyse durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte mithilfe eines Machine Learning-Modells eine nicht-invasive, hämodynamische Risikostratifizierung. Hierzu wurden die Programme „Python“ (Version 3.9.5), „Scikit-learn“ (Version 1.1) und „JMP“ (SAS, USA) verwendet. Es wurden alle computertomographischen Parameter in die Analyse eingeschlossen. Hinsichtlich der hämodynamischen Variablen konzentrierte sich die Auswertung auf die drei Parameter, von denen die meisten präoperativen, invasiv gemessenen Patientenwerte vorlagen. Diese umfassten den mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP), der von allen 127 Patienten vorlag, den Druck im rechten Vorhof, auf Englisch „right atrial pressure“ (RAP), der bei 101 Teilnehmern erhoben worden war und die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung, die im Bereich des Truncus pulmonalis bzw. der Pulmonalarterien erhoben worden war (Tr.p./PA SO_2). Diese wiederum stand bei 55 der 127 CTEPH-Patienten zur Verfügung.

4.5.1 Univariate Analyse

Im Rahmen der univariaten Analyse wurde die Vorhersagekraft der quantitativen und qualitativen CT-Parameter für die drei hämodynamischen Variablen mPAP, RAP und Tr.p./PA SO₂ untersucht. Um die Korrelationen der quantitativen Merkmale mit den hämodynamischen Variablen zu erheben, wurden deren Bestimmtheitsmaße (r^2) mittels Regressionsanalyse berechnet. Zur Einschätzung der Vorhersagekraft der qualitativen Charakteristika wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben genutzt, in dessen Rahmen auch ein Test auf Normalverteilung durchgeführt wurde. Mithilfe dieses t-Tests konnten die Differenzen der Mittelwerte der jeweiligen Gruppen abhängig vom Nachweis der qualitativen Charakteristika und bezogen auf die drei hämodynamischen Variablen bestimmt werden.

Zunächst wurden alle erhobenen CT-Parameter hinsichtlich der CT-grafischen Aufnahmetechnik analysiert. Das heißt die Ergebnisse der statistischen Analyse wurden zwischen den EKG-synchronisierten und den Nicht-EKG-synchronisierten Aufnahmen miteinander verglichen.

Im Rahmen der Analyse der quantitativen CT-Parameter wurden dann zunächst beide Rekonstruktionsebenen (axial versus MPR) einander gegenüber gestellt. Hierzu wurde auf Basis des durchschnittlichen, axial erhobenen und des durchschnittlichen, in der Multiplanaren Reformation ermittelten Messwertes eines quantitativen Parameters dessen jeweilige, mittlere Differenz und das Signifikanzniveau dieser mittleren Differenz bestimmt. Anschließend erfolgte wie bereits beschrieben die Berechnung der Korrelationsstärke aller vierzehn quantitativen Merkmale zu den hämodynamischen Kenngrößen pulmonalarterieller Mitteldruck, rechtsatrialer Druck und pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung. Diese Korrelationen wurden hierbei ebenfalls hinsichtlich ihrer Rekonstruktionsebene (axial versus MPR) miteinander verglichen.

Insgesamt wurde ein P-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant definiert.

4.5.2 Machine Learning-Algorithmus

Die nicht-invasive Risikostratifizierung erfolgte unter Nutzung eines sogenannten Random Forest Machine Learning-Algorithmus. Ziel war es hierbei, auf Basis der erhobenen Daten ein Machine Learning-Modell zu trainieren, das in der Lage ist, auf Basis der bildmorphologischen Parameter die hämodynamischen Risikogruppen der CTEPH-Patienten vorherzusagen.

Random Forest-Algorithmen nutzen zur Prädiktion sogenannte „tree based models“, also Entscheidungsbaum-basierte Modelle. Bei diesen wird der Datensatz basierend auf festgelegten Aufteilungskriterien fortlaufend immer wieder in zwei Gruppen unterteilt, bis eine vordefinierte, sogenannte Stoppbedingung erreicht ist ([61]).

Für den verwendeten Algorithmus wurden zwei Klassifikationsaufgaben bestimmt. Basierend auf einer Studie von Cannon et al. wurde für den mPAP ein Cut-Off-Wert von 38 mmHg festgelegt ([64]), um so die Hochrisikopatienten von den Niedrigrisikopatienten abgrenzen zu können. Die erste Aufgabe des Algorithmus bestand dementsprechend darin, unter Nutzung der CT-grafischen Daten eine hämodynamische Risikosituation im Sinne eines mPAP über 38 mmHg vorherzusagen. Für die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung wurde ein Cut-Off-Wert von 60% definiert. Somit bestand die zweite Aufgabe des ML-Modells darin, eine Risikokonstellation der analysierten CTEPH-Patienten, definiert als Sauerstoffsättigung von unter 60%, vorherzusagen. Der Machine Learning-Algorithmus wurde dann für diese beiden Klassifikationssysteme trainiert.

Die Evaluation des ML-Modells erfolgte mittels Zufallsstichprobenerhebung an der Testdatenmenge. Auf Basis dessen konnte die AUC für die binäre Vorhersage des mPAP und für die binäre Prädiktion der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung berechnet werden. Dies ermöglichte die Beurteilung der Güte des verwendeten Machine Learning-Modells hinsichtlich der hämodynamischen Risikogruppenvorhersage der untersuchten CTEPH-Patienten.

Zuletzt wurde ein sogenanntes Fast-Correlation Based Filtering angewandt. Hierbei handelt es sich um eine spezielle Filtermethode, die Merkmale anhand bestimmter Evaluationskriterien auf eine optimierte Teilmenge reduziert. Dies bedeutet, dass zunächst die für die Klassifikation relevantesten Merkmale identifiziert werden ([65]). Dazu wird die sogenannte symmetrische Unsicherheit genutzt, die vereinfacht gesagt die wechselseitige Informationsbias verschiedener Parameter ausgleichen kann, wenn diese sich symmetrisch verhalten ([66]). Sie kann als Maß für die Wichtigkeit der untersuchten Merkmale dienen, da sie die Korrelation zwischen dem Merkmal und der entsprechenden Kategorie widerspiegelt. Anhand eines Schwellenwertes der symmetrischen Unsicherheit können die Charakteristika somit gewichtet bzw. eine Teilgruppe relevanter Merkmale ausgewählt werden, deren symmetrische Unsicherheit über diesem Schwellenwert liegt. Darüber hinaus sollen die redundanten Merkmale dieser Teilgruppe ausgeschlossen werden. Es handelt sich hierbei um die Merkmale, deren Korrelationen untereinander, die sogenannten f-Korrelationen, zu groß sind. Da die symmetrische Unsicherheit auch diese f-Korrelationen abbildet, kann sie im Kontext der FCBF-Methode ebenfalls dazu genutzt werden, die redundanten Merkmale zu identifizieren und diese dann entsprechend zu entfernen ([65]).

Die im Rahmen dieser Arbeit angewandte Fast-Correlation Based Filtering-Methode diene in diesem Sinne dazu, die für die binäre Prädiktion des pulmonalarteriellen Mitteldrucks und der Sauerstoffsättigung im Truncus pulmonalis wichtigsten, beziehungsweise relevantesten CT-grafischen Merkmale ausfindig zu machen. Eine solche Analyse sollte es ermöglichen, die Hämodynamik eines CTEPH-Patienten bzw. das Vorliegen einer hämodynamischen Risikokonstellation dieses Erkrankten auch auf Basis weniger, besonders wichtiger, prädiktiver Parameter möglichst sicher vorherzusagen.

5 Ergebnisse

5.1 EKG-synchronisiert versus Nicht-EKG-synchronisiert

Im Rahmen der univariaten Analyse zeigten die quantitativen und qualitativen CT-Merkmale keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den EKG-synchronisierten Cardio-CT-Aufnahmen und den nicht-EKG-synchronisierten, alternativen, computertomographischen Untersuchungssequenzen. Aus diesem Grund wurden beide Gruppen hinsichtlich der weiteren Auswertung als gemeinsame Grundgesamtheit zusammengefasst.

5.2 Axial versus MPR

Die Berechnung der mittleren Differenzen zwischen den durchschnittlichen, axial ermittelten und den in der Multiplanaren Reformation gemessenen Durchschnittswerten der quantitativen Parameter ergab fünf signifikante bis hochsignifikante Unterschiede (vgl. Abbildung 18).

Erhobener Parameter	Durchschnittlicher axialer Messwert [mm]	Durchschnittlicher MPR-Messwert [mm]	Mittlere Differenz [mm]	P-Wert
Durchmesser Truncus pulmonalis	3,44	3,43	0,007	0,499
Durchmesser linke Pulmonalarterie	2,62	2,64	0,019	0,0129*
Durchmesser rechte Pulmonalarterie	2,77	3,06	0,29	<0,0001**
Durchmesser Aorta ascendens	3,37	3,54	0,17	<0,0001**
Kurze Achse linker Vorhof	3,83	3,93	0,1	0,0004**
Kurze Achse rechter Vorhof	5,80	5,83	0,03	0,47
Kurze Achse linker Ventrikel	4,07	4,07	0,002	0,89
Kurze Achse rechter Ventrikel	5,11	5,31	0,2	<0,0001**
Septumdicke	0,89	0,89	0,002	0,8

Abbildung 18: Absolute, mittlere Differenzen zwischen den axialen und den MPR-Messungen
*: signifikanter Unterschied (P-Wert <0,05), **: hochsignifikanter Unterschied (P-Wert <0,001)

Ein signifikanter Unterschied zwischen den axialen und den in der Multiplanaren Reformation erhobenen Messwerten fand sich zunächst für die Maximaldiameter der linken Pulmonalarterie. Bei diesen belief sich die mittlere Differenz auf 0,019 mm, der P-Wert lag bei 0,0129.

Darüber hinaus zeigten sich bei vier der quantitativen Parameter hochsignifikante Differenzen hinsichtlich der beiden Reformationsebenen. Hierzu zählte zunächst der Kurzachsendurchmesser des linken Vorhofs mit einem P-Wert von 0,0004. Der durchschnittliche, axiale Messwert lag hier bei 3,83 mm, die in der MPR erhobene Messung bei durchschnittlich 3,93 mm. Hochsignifikante Differenzen zeigten zudem die Durchmesser der rechten Pulmonalarterie und der Aorta ascendens, sowie die „short axis“-Diameter des rechten Ventrikels. Bei letzterem beispielsweise lag der

mittlere, axiale Wert bei 5,11 mm und der MPR-Durchschnittswert bei 5,31 mm. Die Durchmesser der rechten Pulmonalarterie wiesen mit einer mittleren Differenz von 0,29 mm den insgesamt größten, absoluten Unterschied zwischen den axialen und den MPR-Messwerten auf. Die P-Werte dieser drei hochsignifikanten Unterschiede lagen bei unter 0,0001.

Keine signifikanten Differenzen mit P-Werten zwischen 0,47 und 0,89 fanden sich dagegen für die vier übrigen quantitativen CT-Parameter. Diese umfassten den Durchmesser des Truncus pulmonalis, die Kurzachsendiameter des rechten Vorhofs und des linken Ventrikels sowie die Septumdicke.

Zwar gab es damit zusammenfassend sowohl (hoch-)signifikante als auch nicht signifikante Unterschiede der quantitativen Merkmale bezogen auf die Rekonstruktionsebene, allerdings betrugen die mittleren Differenzen insgesamt Werte zwischen 0,002 mm und 0,29 mm und lagen damit global betrachtet unter 0,3 mm.

Darüber hinaus ergab sich hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft der hämodynamischen Parameter, also des mittleren pulmonalarteriellen Drucks, des rechtsatrialen Drucks und der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung, kein signifikanter Unterschied zwischen den axialen und den in der MPR gemessenen Werten. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Unterscheidung der Rekonstruktionsebene in diesem Kontext eine eher untergeordnete Rolle spielt und dass die vergleichsweise einfacheren, axialen Messungen den MPR-Messungen bezogen auf ihre Vorhersagekraft der Hämodynamik eines CTEPH-Patienten gleichwertig sind.

5.3 Vorhersagekraft der quantitativen CT-Parameter

Insgesamt ergab die univariate Analyse viele Positivkorrelationen mit signifikanten bis hochsignifikanten P-Werten zwischen den vierzehn quantitativen Merkmalen und den untersuchten, hämodynamischen Parametern pulmonalarterieller Mitteldruck, rechtsatrialer Druck und pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung (vgl. Abbildung 19).

Für den Druck im rechten Vorhof wies der Kurzachsendurchmesser des rechten Atriums unter allen untersuchten, quantitativen Parametern die beste Vorhersagekraft auf ($r^2=0,5$). Drei weitere Parameter, nämlich die „ventricular area“ bzw. die ventrikuläre Fläche und der Kurzachsendurchmesser des rechten Ventrikels sowie das Verhältnis des rechten Vorhofs zum linken Ventrikel, zeigten Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten zum rechtsatrialen Druck. R^2 lag bei diesen quantitativen Parametern zwischen 0,36 und 0,41. Die Ratio der Durchmesser des rechten Atriums und des linken Ventrikels zeigte hierbei nach dem Kurzachsendurchmesser des rechten Vorhofs die zweitstärkste Korrelation mit dem RAP ($r^2=0,41$). Daraus ergibt sich, dass die Größe des rechten Vorhofs insgesamt besonders gut mit dem rechtsatrialen Druck korrelierte und im Rahmen dieser Erhebung die stärkste Vorhersagekraft für selbigen aufwies. Zudem konnten alle Korrelationen zum RAP, bei denen hochsignifikante P-Werte vorlagen, bei den CT-Parametern des rechten Herzens beobachtet werden.

Positivkorrelationen zum RAP mit signifikanten P-Werten fanden sich weiterhin für den Septumwinkel, wobei r^2 0,3 betrug, und für das Verhältnis des Truncus pulmonalis zur Aorta ascendens ($r^2=0,25$).

Die übrigen acht quantitativen Kenngrößen, also die Diameter der Aorta ascendens, der linken und rechten Pulmonalarterie und des Truncus pulmonalis sowie die Kurzachsendurchmesser des

linken Vorhofs und Ventrikels, dessen „ventricular area“ bzw. ventrikuläre Fläche und die Septumdicke zeigten Korrelationen mit nicht-signifikanten P-Werten zum Druck im rechten Vorhof. Hier lag r^2 zwischen -0,007 und 0,19.

Erhobener Parameter	RAP	mPAP	Tr.p./PA SO ₂
Durchmesser Aorta ascendens	-0,08	0,005	0,31*
Durchmesser linke Pulmonalarterie	0,18	0,49**	-0,14
Durchmesser rechte Pulmonalarterie	0,15	0,48**	0,04
Durchmesser Truncus pulmonalis	0,19	0,46**	-0,14
Kurze Achse rechter Ventrikel	0,39**	0,44**	-0,1
Kurze Achse linker Ventrikel	-0,1	-0,35**	0,38**
Kurze Achse rechter Vorhof	0,5**	0,37**	-0,37**
Kurze Achse linker Vorhof	-0,03	-0,03	0,37**
Durchmesser rechtes Atrium / Durchmesser linker Ventrikel	0,41**	0,44**	-0,51**
Septumwinkel	0,3*	0,45**	-0,31*
Septumdicke	-0,007	0,01	-0,01
Durchmesser Truncus pulmonalis / Durchmesser Aorta ascendens	0,25*	0,41**	-0,49**
Linke ventrikuläre Fläche	-0,09	-0,42**	0,35**
Rechte ventrikuläre Fläche	0,36**	0,44**	-0,21

Abbildung 19: Bestimmtheitsmaße (r^2) für die drei hämodynamischen Parameter (rechtsatrialer Druck (RAP), pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP) und Sauerstoffsättigung im Truncus pulmonalis/ in den Pulmonalarterien (Tr.p./PA SO₂)) und die vierzehn quantitativen CT-Parameter
*: signifikant (P-Wert < 0,05), **: hochsignifikant (P-Wert < 0,001)

Hinsichtlich des mittleren pulmonalarteriellen Drucks wies der Durchmesser der linken Pulmonalarterie mit r^2 von 0,49 die stärkste Vorhersagekraft auf. Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten fanden sich bei insgesamt elf der vierzehn quantitativen Parameter. Zu diesen zählten weiterhin die Diameter der rechten Pulmonalarterie ($r^2=0,48$) und des Truncus pulmonalis ($r^2=0,46$) sowie die Kurzachsendurchmesser des rechten Vorhofs ($r^2=0,37$) und des rechten ($r^2=0,44$) und linken Ventrikels ($r^2=-0,35$).

Hochsignifikante P-Werte fanden sich zudem für die Korrelationen zwischen dem mPAP und den beiden Quotienten, nämlich dem Verhältnis des rechten Vorhofs zum linken Ventrikel und dem Verhältnis des Truncus pulmonalis zur Aorta ascendens. Bei letzterem betrug r^2 0,41, für den Quotienten der Kurzachsendurchmesser des rechten Vorhofs und des linken Ventrikels lag r^2 bei 0,44. Vergleichbar gute Korrelationen fanden sich zudem zwischen dem pulmonalarteriellen Mitteldruck und der rechten ($r^2=0,44$) und linken ventrikulären Fläche ($r^2=-0,42$) sowie zum Septumwinkel ($r^2=0,45$). R^2 lag bei diesen elf Parametern daher zusammenfassend zwischen -0,35 und 0,49.

Interessanterweise ließen sich bei den Kenngrößen des linken Ventrikels, nämlich bei dessen Kurzachsendurchmesser ($r^2=-0,35$) und „ventricular area“ ($r^2=-0,42$), entsprechende Negativkorrelationen beobachten. Wie bereits beschrieben waren die P-Werte in beiden Fällen hochsignifikant.

Eine weitere Negativkorrelation zum mPAP fand sich auch für den „short axis“-Diameter des linken Vorhofs, wobei der P-Wert allerdings unterhalb des Signifikanzniveaus lag. R^2 betrug hierbei $-0,03$. Auch die beiden übrigen quantitativen Merkmale, der Durchmesser der Aorta ascendens ($r^2=0,005$) und die Septumdicke ($r^2=0,01$) zeigten Korrelationen zum mPAP mit nicht-signifikanten P-Werten.

Bei acht weiteren der elf beschriebenen Parameter lag $r^2 > 0,4$, bei sieben von ihnen $\geq 0,44$ und bei drei der Parameter sogar bei $\geq 0,46$. Diese drei Parameter mit der insgesamt höchsten Vorhersagekraft für den mPAP umfassten den Maximaldurchmesser des Truncus pulmonalis, bei dem sich r^2 auf $0,46$ belief, den Diameter der rechten Pulmonalarterie mit r^2 von $0,48$ und den wie bereits zuvor beschriebenen, stärksten Prädiktor des mPAP, den Durchmesser der linken Pulmonalarterie, mit r^2 von $0,49$.

Somit fanden sich in der Gesamtschau auffallend viele Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten zwischen den analysierten, quantitativen Merkmalen und dem pulmonalarteriellen Mitteldruck.

Bezogen auf den dritten hämodynamischen Parameter, die Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis bzw. der Pulmonalarterien (Tr.p./PA SO_2), zeigte das Verhältnis des rechten Vorhofs zum linken Ventrikel die stärkste (Negativ-)Korrelation. R^2 betrug hierbei $-0,51$. Eine ähnlich starke Negativkorrelation zur pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung mit ebenfalls hochsignifikantem P-Wert wies die Ratio der Durchmesser des Truncus pulmonalis und der Aorta ascendens auf ($r^2=-0,49$). Dementsprechend stellten die beiden errechneten Quotienten die bezogen auf die Sauerstoffsättigung stärksten Prädiktoren dar.

Vier weitere Kenngrößen zeigten Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten zur pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung. Zu diesen zählten zunächst die drei Parameter des linken Herzens, nämlich die Kurzachsendurchmesser des linken Vorhofs ($r^2=0,37$) und Ventrikels ($r^2=0,38$) sowie die linke „ventricular area“ ($r^2=0,35$). Gemäß der aufgeführten Bestimmtheitsmaße handelte es sich hierbei um entsprechende Positivkorrelationen. Den vierten Parameter stellt der „short axis“-Diameter des rechten Vorhofs mit r^2 von $-0,37$ dar. Auch dieser zeigte eine Korrelation zur pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung mit hochsignifikantem P-Wert, hier handelte es sich allerdings wiederum um eine Negativkorrelation.

Korrelationen mit signifikanten P-Werten bezogen auf die Sauerstoffsättigung in den Pulmonalarterien fanden sich darüber hinaus für den Maximaldurchmesser der Aorta ascendens ($r^2=0,31$) und für den Septumwinkel ($r^2=-0,31$).

Die übrigen sechs quantitativen CT-Parameter, also die Diameter der rechten und linken Pulmonalarterie sowie des Truncus pulmonalis, die ventrikuläre Fläche und der Kurzachsendurchmesser des rechten Ventrikels wie auch die Septumdicke wiesen Korrelationen zur pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung unterhalb des Signifikanzniveaus auf. Bei ihnen lag r^2 zwischen $-0,21$ und $0,04$.

Insgesamt ist hervorzuheben, dass zwei der analysierten, quantitativen Parameter, nämlich der

Kurzachsendurchmesser des rechten Vorhofs (r^2 : 0,5; 0,37; -0,37) und das Verhältnis des rechten Atriums zum linken Ventrikel (r^2 : 0,41; 0,44; -0,51) Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten zu allen drei hämodynamischen Parametern zeigten. Sie wiesen damit global betrachtet die stärkste Vorhersagekraft hinsichtlich der Hämodynamik der untersuchten CTEPH-Patienten auf.

Das Verhältnis des Truncus pulmonalis zur Aorta ascendens zeigte zudem in jeweils zwei von drei Fällen, nämlich zum mPAP und zur Tr.p./PA SO_2 , entsprechende Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten und eine Korrelation mit signifikantem P-Wert zum rechtsatrialen Druck. Somit lassen sich grundsätzlich auch die beiden Ratios als besonders gute Prädiktoren der Hämodynamik der Erkrankten herausstellen.

Zu nennen ist weiterhin der Septumwinkel, dessen Korrelation zum mPAP einen hochsignifikanten P-Wert und dessen Korrelationen zu den beiden anderen hämodynamischen Parametern einen jeweils signifikanten P-Wert aufwiesen.

Jeweils zwei Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten fanden sich darüber hinaus bei den Parametern der beiden Ventrikel. Diese umfassten die ventrikulären Flächen und die Kurzachsendurchmesser beider Kammern. Hierbei zeigten die rechtsventrikulären Kenngrößen entsprechende Korrelationen zum rechtsatrialen und zum mittleren pulmonalarteriellen Druck, die linksventrikulären Parameter dagegen zum mPAP und zur pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung. Darüber hinaus verhielten sie sich jeweils gegenläufig. Korrelierte ein Parameter des rechten Herzens positiv mit einer hämodynamischen Variablen, so zeigte der entsprechende linksseitige Parameter eine Negativkorrelation und umgekehrt.

Die übrigen Parameter, also der Durchmesser der Aorta ascendens, der linken und rechten Pulmonalarterie und des Truncus pulmonalis sowie der Kurzachsendiameter des linken Atriums zeigten je eine Korrelation mit signifikantem bis hochsignifikantem P-Wert.

Die insgesamt schlechteste Vorhersagekraft wies die Septumdicke auf, da sie bezogen auf keine der drei hämodynamischen Kenngrößen Korrelationen mit P-Werten über Signifikanzniveau erreichen konnte. R^2 betrug hierbei -0,007 für den RAP, 0,01 für den mPAP und -0,01 für die Tr.p./PA SO_2 .

Die folgende Abbildung 20 demonstriert die zuvor beschriebenen Untersuchungsergebnisse zusätzlich in Form eines Balkendiagrammes. In diesem wurden die quantitativen Parameter im unteren Anteil der Abbildung parallel zur x-Achse aufgelistet. Deren jeweiliges Bestimmtheitsmaß (r^2) ist entsprechend der Höhe des zugehörigen Balkens auf der y-Achse abzulesen. Die Positivkorrelationen liegen jeweils oberhalb, die Negativkorrelationen unterhalb der x-Achse. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Balken des Diagramms zudem den hämodynamischen Parametern entsprechend farblich markiert. Die Korrelationen mit dem rechtsatrialen Druck wurden blau, die mit dem pulmonalarteriellen Mitteldruck rot und die mit der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung grün abgebildet. Somit finden sich oberhalb der Auflistung eines einzelnen, quantitativen Parameters je drei Balken entsprechend seiner Korrelationen zum von links nach rechts RAP, mPAP und zur Tr.p./PA SO_2 (vgl. Abbildung 20).

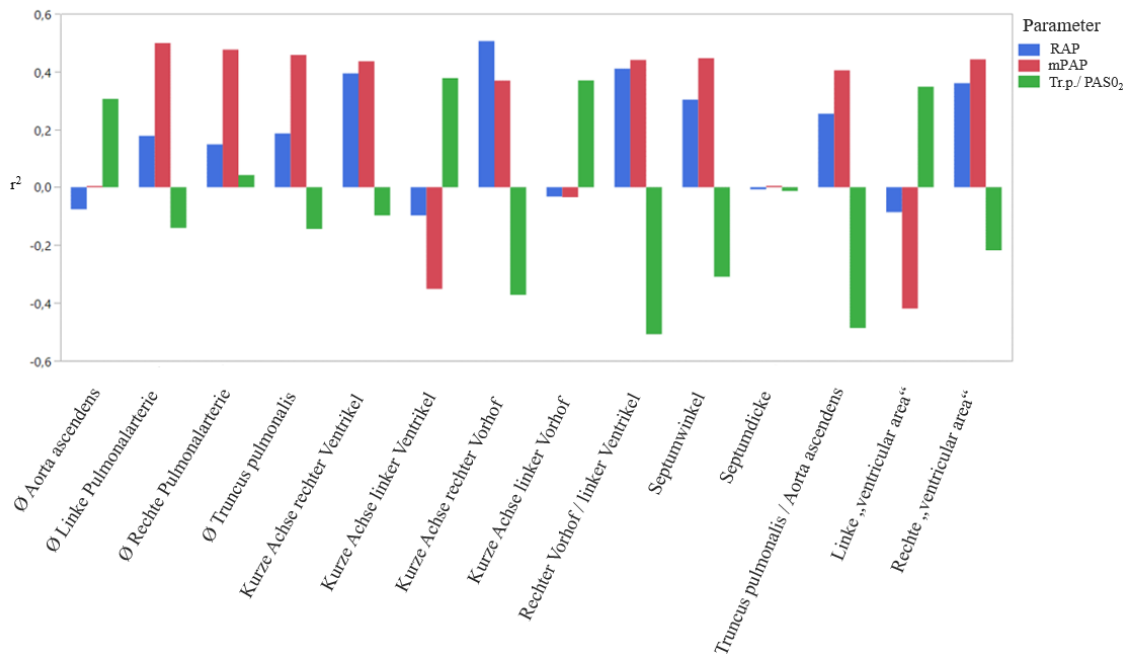


Abbildung 20: Bildliche Darstellung der Bestimmtheitsmaße (r^2) der quantitativen CT-Parameter für die drei hämodynamischen Kenngrößen rechtsatrialer Druck (RAP), mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) und Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis bzw. der Pulmonalarterien (Tr.p./PA SO₂)

5.4 Vorhersagekraft der qualitativen CT-Parameter

Hinsichtlich der Vorhersagekraft der qualitativen Merkmale bezogen auf die drei hämodynamischen Kenngrößen mittlerer pulmonalarterieller Druck, rechtsatrialer Druck und pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung zeigten vier der fünf qualitativen Parameter im Rahmen der univariaten Analyse signifikante bis hochsignifikante Differenzen. Diese Unterschiede und ihre Signifikanzniveaus können der Abbildung 21 entnommen werden. Hier wurden in der ersten Spalte alle fünf analysierten, qualitativen Merkmale untereinander aufgelistet, von oben nach unten umfassten diese einen Kontrastmittlrückstau bis in die Lebervenen, einen Reflux des Kontrastmittels in die VCI, den Nachweis eines Perikardergusses, pulmonale Milchglasinfiltrate und das Vorliegen eines Mosaikperfusionsmusters in der Lunge. In der obersten Zeile finden sich die untersuchten, hämodynamischen Parameter, von links nach rechts die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung, der pulmonalarterielle Mitteldruck und der rechtsatriale Druck. Gemäß dem positiven Nachweis oder dem fehlenden Vorliegen des entsprechenden qualitativen Parameters wurden die Patienten jeweils in zwei Gruppen unterteilt, dies ist in der Tabelle mit „Ja“ und „Nein“ verdeutlicht. Innerhalb dieser Gruppe wurde dann der Mittelwert der betrachteten, hämodynamischen Kenngröße bestimmt. Dieser Mittelwert ist in der Tabelle jeweils innerhalb der „Ja“- bzw. „Nein“-Spalte und auf Höhe des betreffenden, qualitativen Merkmals zu finden. Dementsprechend betrug beispielsweise der Mittelwert der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung bei Vorliegen eines Kontrastmittlrückstaus in die Lebervenen 58% gegenüber einem Mittelwert von 67% bei fehlendem Kontrastmittlrückstau in die Lebervenen. Die P-Werte der abgebildeten Differenzen der qualitativen Charakteristika sind jeweils rechts neben den beiden Mittelwerten in der entsprechenden P-Wert-Spalte zu finden (vgl. Abbildung 21).

Erhobener Parameter	Tr.p./PA SO ₂			mPAP			RAP		
	Ja	Nein	P-Wert	Ja	Nein	P-Wert	Ja	Nein	P-Wert
Kontrastmittelrückstau in die Lebervenen	58	67	<0,0001**	46	37	<0,0001**	11	7,5	0,001**
Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior	61	67	0,003*	42	37	0,0349*	10,7	7,2	0,0005**
Perikarderguss	58,1	65,2	0,0447*	44	39	0,0403*	12	4,3	0,0023*
Milchglasinfiltrat	60,5	64	0,3102	43	39,7	0,21	10,9	8,6	0,21
Mosaikmuster	62,7	64,2	0,4727	44,9	33,4	<0,001**	10,5	7,1	0,0009**

Abbildung 21: Darstellung der Differenzen der qualitativen CT-Parameter bezogen auf die angiographisch ermittelten, hämodynamischen Parameter Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis bzw. der Pulmonalarterien (Tr.p./PA SO₂), mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) und rechtsatrialer Druck (RAP)

*: signifikante Differenz (P-Wert < 0, 05), **: hochsignifikante Differenz (P-Wert <0,001)

Bei drei der fünf qualitativen Merkmale fanden sich im Rahmen der univariaten Analyse signifikante bis hochsignifikante Differenzen für alle drei untersuchten, hämodynamischen Variablen.

So ließen sich für den Nachweis eines Perikardergusses zunächst drei signifikante Unterschiede mit P-Werten zwischen 0,0023 und 0,0447 beobachten. En detail zeigten die CTEPH-Patienten mit Perikarderguss eine durchschnittliche, pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung von 58,1% gegenüber 65,2% bei den Patienten, die keinen Perikarderguss aufwiesen. Der P-Wert dieser Differenz betrug 0,0447. Bezogen auf den mPAP ließ sich bei den Erkrankten mit positivem Nachweis eines Perikardergusses ein Mittelwert von 44 mmHg beobachten, verglichen mit einem Mittelwert von 39 mmHg bei den Individuen ohne Perikarderguss. Der P-Wert dieser Differenz lag bei 0,0403. Für den rechtsatrialen Druck zeigte sich der größte, signifikante Unterschied mit einem Mittelwert von 12 mmHg bei Patienten mit Perikarderguss gegenüber 4,3 mmHg ohne diesen und einem P-Wert der Differenz von 0,0023.

Ein Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior wies für zwei der drei hämodynamischen Kenngrößen signifikante Differenzen auf, nämlich bezogen auf die Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis (P-Wert=0,003) und den mittleren pulmonalarteriellen Druck (P-Wert=0,0349). Die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung wies bei den Patienten, bei denen ein Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior nachgewiesen werden konnte, einen Mittelwert von 61% auf, bei den Patienten ohne einen solchen Reflux betrug dieser 67%. Für den mPAP ließ sich bei den Probanden mit Kontrastmittelrückfluss in die VCI ein Mittelwert von 42 mmHg beobachten, verglichen mit einem Mittelwert von 37 mmHg bei den restlichen CTEPH-Patienten. Für den Druck im rechten Vorhof fand sich bei diesem qualitativen Merkmal sogar ein hochsignifikanter Unterschied mit einem P-Wert von 0,0005. Der Mittelwert des RAP lag hier bei 10,7 mmHg für die Patienten mit vorliegendem Kontrastmittelrückstau in die VCI und bei 7,2 mmHg für die Patienten ohne selbigen.

Eines dieser drei Merkmale, nämlich der Kontrastmittelrückstau in die Lebervenen, zeigte sogar hochsignifikante Differenzen in Bezug auf alle drei invasiv gemessenen Parameter. Patienten mit einem solchen Kontrastmittelrückstau wiesen eine pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung von

durchschnittlich 58% gegenüber 67% bei fehlendem Nachweis desselben auf. Weiterhin betrugen die mPAP-Mittelwerte 46 mmHg bei Vorliegen eines Kontrastmittelrückstaus in die Lebervenen und 37 mmHg bei den Patienten, bei denen kein entsprechender Kontrastmittelreflux beobachtet werden konnte. Der RAP der Probanden mit positivem Nachweis dieses qualitativen Merkmals lag bei 11 mmHg. Demgegenüber zeigten die Patienten ohne einen Kontrastmittelrückstau in die Lebervenen einen durchschnittlichen RAP von 7,5 mmHg. Für dessen Differenz ergab sich ein P-Wert von 0,001, die der beiden anderen hämodynamischen Parameter, nämlich der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung und des mittleren pulmonalarteriellen Drucks lagen sogar bei jeweils $< 0,0001$. Dementsprechend besaß der Nachweis eines Kontrastmittelrückstaus in die Lebervenen unter den qualitativen Parametern die stärkste Vorhersagekraft für die drei hämodynamischen Kenngrößen und ist damit unter den analysierten, CT-grafischen Parametern besonders hervorzuheben.

Hinsichtlich der pulmonalen Merkmale zeigte das Vorliegen eines Mosaikmusters in der Lunge für zwei der hämodynamischen Parameter hochsignifikante Unterschiede. Bei diesen handelte es sich um den pulmonalarteriellen Mitteldruck (P-Wert $< 0,001$) und um den Druck im rechten Atrium (P-Wert=0,0009). Bezogen auf ersteren ließ sich bei den CTEPH-Patienten mit positivem, pulmonalem Mosaik ein Mittelwert von 44,9 mmHg beobachten. Bei den Erkrankten, die kein Mosaikperfusionsmuster aufwiesen, lag der mPAP-Mittelwert dagegen bei 33,4 mmHg. Zudem zeigten diese einen durchschnittlichen RAP von 7,1 mmHg, verglichen mit einem Mittelwert von 10,5 mmHg bei den Probanden mit Vorliegen eines pulmonalen Mosaiks. Für die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung zeigte sich bei diesem qualitativen Merkmal allerdings kein signifikanter Unterschied (P-Wert=0,4727).

Der Nachweis von Milchglasinfiltraten wies letztlich unter den qualitativen Parametern die schlechteste Vorhersagekraft auf. Für ihn ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Tr.p./ PA SO_2 (P-Wert=0,3102), den mPAP (P-Wert=0,21) und den RAP (P-Wert=0,21) beobachten.

Eine genauere Darstellung der Verteilungen dieser Daten bieten die Abbildungen 22 bis 24, die die Ergebnisse der univariaten Analyse zusätzlich anhand von sogenannten Boxplots darstellen.

Die Abbildung 22 demonstriert die Differenzen der qualitativen Parameter bezogen auf die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung, die Abbildung 23 die Differenzen dieser in Bezug auf den mittleren pulmonalarteriellen Druck und die Abbildung 24 die entsprechenden Differenzen für den Druck im rechten Vorhof. Die hämodynamischen Werte sind jeweils auf der y-Achse zu finden, wobei die Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis in Prozent, der mPAP und der RAP jeweils in Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) aufgetragen wurden. Da das Vorliegen von Milchglasinfiltraten wie bereits zuvor beschrieben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der hämodynamischen Merkmale zeigte, wurde dieser Parameter nicht in die Abbildungen mit aufgenommen. Die vier restlichen qualitativen Parameter finden sich entlang der x-Achse nebeneinander aufgereiht. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden ihre entsprechenden Boxplots zudem farblich markiert. Von links nach rechts handelt es sich hierbei jeweils um den Rückstau von Kontrastmittel in die Lebervenen in blau dargestellt, den Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior in rot, den Nachweis eines Perikardergusses in grün und das Vorliegen eines pulmonalen Mosaikmusters in violett. Jedem qualitativen Parameter sind zwei Boxplots zugeordnet, einer für

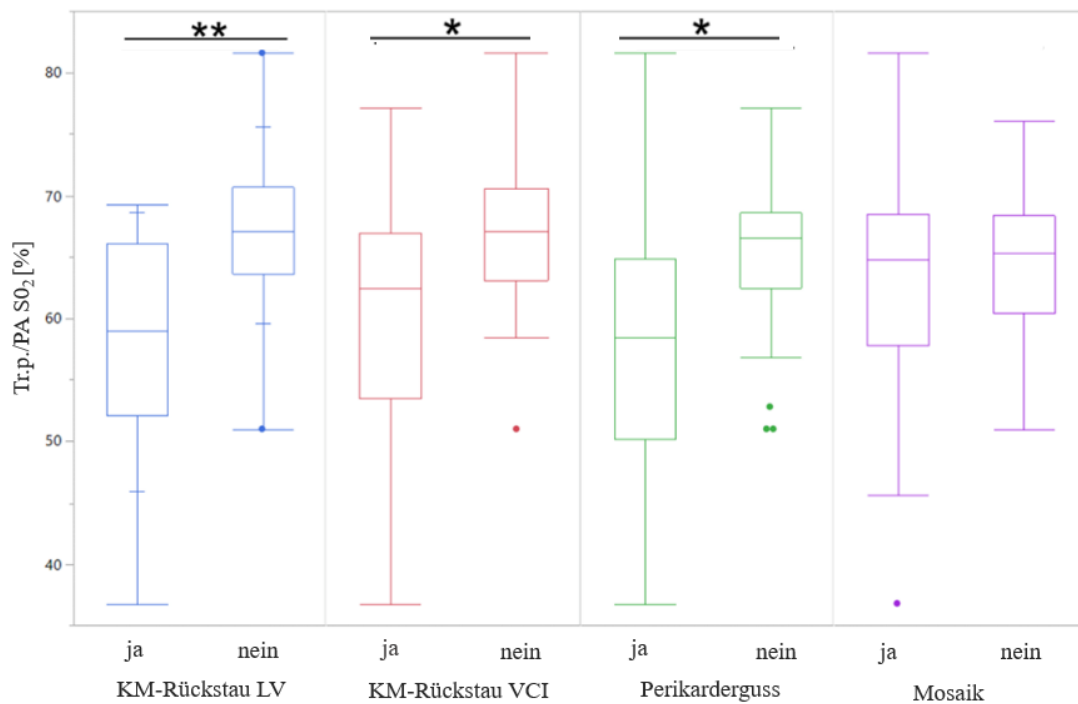


Abbildung 22: Differenzen der qualitativen Parameter bezogen auf die Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis bzw. der Pulmonalarterien (Tr.p./PA SO₂)

KM-Rückstau LV: Kontrastmittelrückstau in die Lebervenen, KM-Rückstau VCI: Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior, Mosaik: pulmonales Mosaikmuster

*: signifikante Differenz (P-Wert < 0,05), **: hochsignifikante Differenz (P-Wert<0,001)

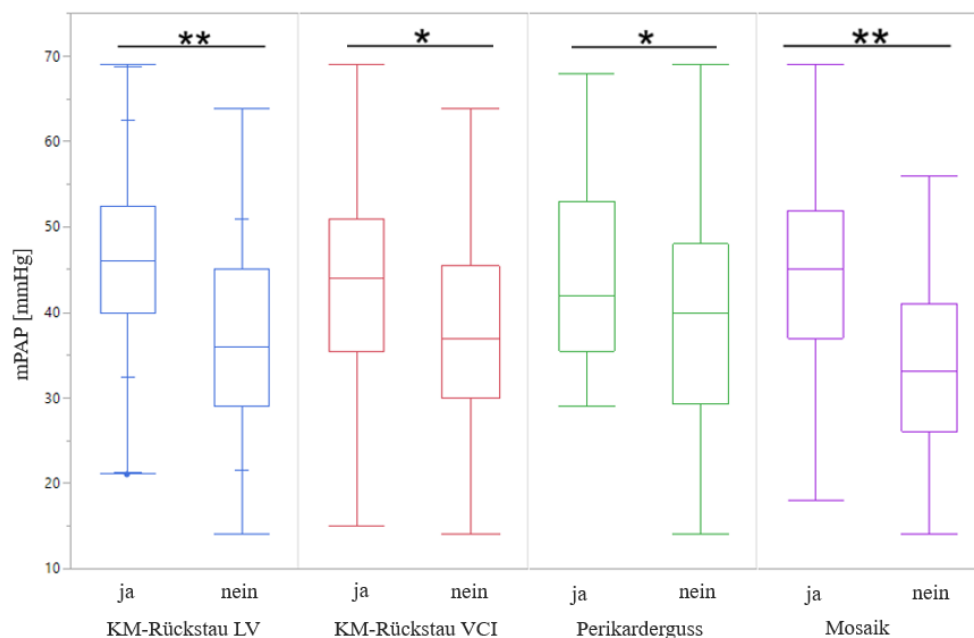


Abbildung 23: Differenzen der qualitativen Parameter für den pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP)

KM-Rückstau LV: Kontrastmittelrückstau in die Lebervenen, KM-Rückstau VCI: Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior, Mosaik: pulmonales Mosaikmuster

*: signifikante Differenz (P-Wert < 0,05), **: hochsignifikante Differenz (P-Wert<0,001)

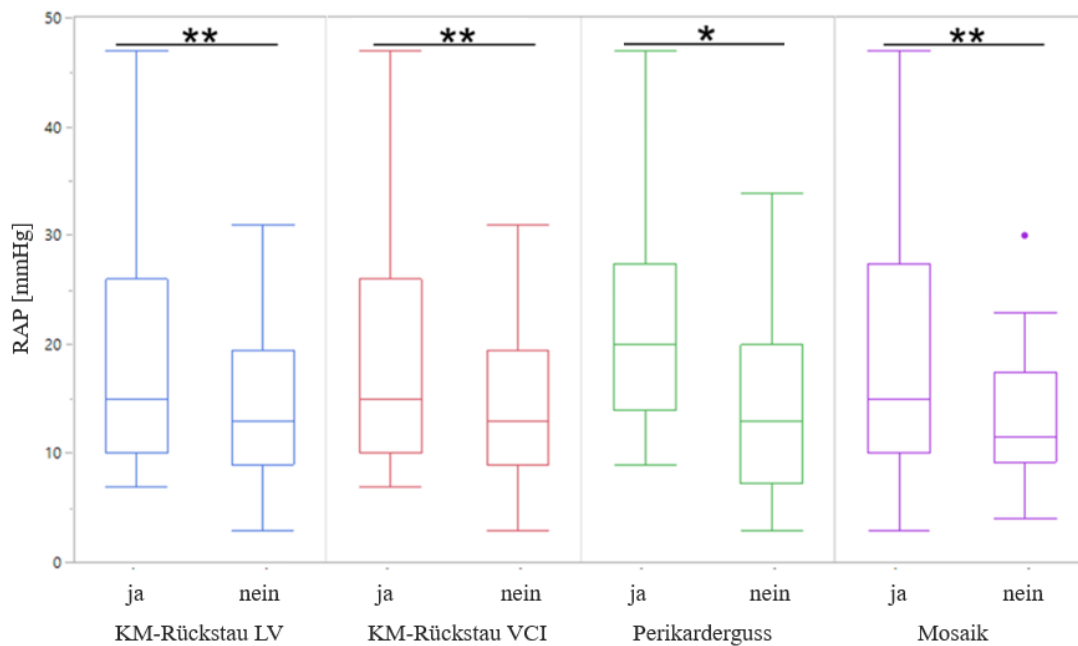


Abbildung 24: Differenzen der qualitativen Parameter hinsichtlich des rechtsatrialen Drucks (RAP)

KM-Rückstau LV: Kontrastmittelrückstau in die Lebervenen, KM-Rückstau VCI: Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior, Mosaik: pulmonales Mosaikmuster

*: signifikante Differenz (P-Wert < 0,05), **: hochsignifikante Differenz (P-Wert < 0,001)

das Kriterium „Ja“, also für den Nachweis des entsprechenden qualitativen Merkmals, und einer für das Kriterium „Nein“ jeweils rechts daneben.

Grundsätzlich markiert der zentrale Strich des Boxplots den errechneten Median, also den Wert, der genau in der Mitte der Datenverteilung liegt. Daran angrenzend finden sich das obere und das untere Quartil als Teil der sogenannten Box, die die mittleren 50% der Daten abbildet. Den beidseitigen Abschluss des Boxplots bilden schließlich die sogenannten oberen und unteren Whisker der Verteilung ([67]). Die Signifikanzniveaus der abgebildeten Differenzen wurden wie in Abbildung 21 anhand von Sternen verdeutlicht. Ein Stern entspricht hierbei einer signifikanten Differenz mit einem P-Wert kleiner 0,05, zwei Sterne entsprechen einer hochsignifikanten Differenz mit einem P-Wert von unter 0,001. Wie bereits zuvor beschrieben zeigte der Kontrastmittelrückstau in die Lebervenen dementsprechend drei hochsignifikante Differenzen, der Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior jeweils eine signifikante Differenz für die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung und für den mittleren pulmonalarteriellen Druck sowie eine hochsignifikante Differenz für den rechtsatrialen Druck. Bezogen auf den Nachweis eines Perikardergusses ließen sich drei signifikante Unterschiede beobachten und die pulmonalen Mosaikmuster wiesen zwei hochsignifikante Differenzen auf, nämlich für den mPAP und den RAP.

5.5 Nicht-invasive Risikostratifizierung

Die Stichprobenerhebungen zur Evaluation des verwendeten Random Forest Machine Learning-Algorithmus ergaben eine Area under the curve von 0,82 für die binäre Vorhersage des pulmonalarteriellen Mitteldrucks, für den wie bereits beschrieben ein Cut-Off-Wert von 38 mmHg festgelegt

worden war. Bezogen auf die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung, für die ein Schwellenwert von 60% definiert worden war, erreichte das ML-Modell eine AUC von 0,74. Der mPAP stellte somit das superiore Klassifikationssystem für die nicht-invasive Risikostratifizierung der untersuchten CTEPH-Patienten dar.

En detail ergab sich für den mPAP eine Sensitivität von 97%, eine Spezifität von 52% und ein positiv prädiktiver Wert von 92%. Dies bedeutet, dass der Algorithmus bei 97% der CTEPH-Patienten, deren pulmonalarterieller Mitteldruck tatsächlich über dem Cut-off-Wert von 38 mmHg gelegen hatte, in der Lage war, auf Basis der CT-grafischen Parameter richtigerweise auch einen erhöhten mPAP vorherzusagen. Bei 52% der Patienten mit einem Mitteldruck unter 38 mmHg hatte er diesen korrekterweise niedrig prognostiziert. Zudem lag bei 92% der Erkrankten, bei denen der Algorithmus einen zu hohen mPAP vorausgesagt hatte, auch tatsächlich ein erhöhter pulmonalarterieller Mitteldruck vor.

Für die Risikostratifizierung auf Basis der Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis erreichte das Modell eine Sensitivität von 90%, eine Spezifität von 50% und einen positiv prädiktiven Wert von 81%. Dementsprechend sagte der Algorithmus hier bei 90% der CTEPH-Patienten mit einer reell erniedrigten Sauerstoffsättigung von unter 60% richtigerweise auch eine verminderte Sauerstoffsättigung voraus. Bei 50% der Patienten mit einer pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung von über 60% war der Algorithmus in der Lage, diese nicht pathologisch erniedrigte Sauerstoffsättigung auch als solche vorherzusagen. Zudem wiesen 81% der Erkrankten, bei denen das Modell eine unter den Schwellenwert erniedrigte Sauerstoffsättigung prognostiziert hatte, diese tatsächlich auch auf.

Das Fast-Correlation Based Filtering, das dazu genutzt worden war, um die für beide Vorhersagemodelle besonders relevanten Merkmale zu detektieren, konnte jeweils vier besonders wichtige Parameter für die Prädiktion des pulmonalarteriellen Mitteldrucks und der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung identifizieren.

Bezogen auf die binäre Vorhersage des mPAP mit der Klassifikationsaufgabe eines Schwellenwerts von 38 mmHg erwies sich das Verhältnis der Kurzachsendurchmesser des rechten Vorhofs und des linken Ventrikels als insgesamt wichtigstes Merkmal im Rahmen der FCBF-Methode. Dieser quantitative Parameter war bereits im Rahmen der zuvor beschriebenen univariaten Analyse als besonders starker Prädiktor der Hämodynamik der untersuchten CTEPH-Patienten aufgefallen, da er in dieser zu allen drei hämodynamischen Parametern Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten gezeigt hatte. Bezogen auf den mPAP war hierbei ein r^2 von 0,44 zu beobachten gewesen. Als zweitwichtigsten Parameter für die Prädiktion einer Risikokonstellation des mittleren pulmonalarteriellen Drucks ermittelte die angewandte Filtermethode das Vorhandensein von pulmonalen Mosaikmustern. Dieser qualitative Parameter hatte zuvor wie bereits beschrieben unter anderem eine hochsignifikante Differenz für den mPAP gezeigt. Der Durchmesser der linken Pulmonalarterie konnte durch das FCBF als drittwichtigster Prädiktor für einen erhöhten mPAP identifiziert werden. Bereits im Rahmen der univariaten Analyse hatte diese Kenngröße mit einem r^2 von 0,49 die unter allen quantitativen Parametern stärkste Korrelation zum pulmonalarteriellen Mitteldruck gezeigt. Letztlich ergab sich der Nachweis eines Kontrastmittlrückstaus in die Lebervenen als viertwichtigstes Merkmal für die binäre Vorhersage des mPAPs. Auch dieser qualitative Parameter war bereits im Kontext der univariaten Analyse als besonders guter Prädiktor der Hämodyna-

mik der untersuchten CTEPH-Patienten hervorzuheben gewesen, da er für alle drei analysierten, hämodynamischen Kenngrößen hochsignifikante Differenzen gezeigt hatte.

Selbiger Parameter, nämlich ein Kontrastmittelrückstau in die Lebervenen, erwies sich im Kontext des Fast-Correlation Based Filtering zudem auch als wichtigstes Merkmal für die binäre Vorhersage der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung mit einem Cut-Off-Wert von 60%. Somit zählte dieser Parameter hinsichtlich beider Vorhersagemodelle zu den wichtigsten Merkmalen, weshalb sein prädiktives Potenzial hinsichtlich der Hämodynamik möglicher CTEPH-Patienten erneut zu betonen ist. Das zweitwichtigste Merkmal für die Vorhersage einer Sauerstoffrisikokonstellation in den pulmonalarteriellen Gefäßen stellte gemäß der FCBF-Methode das Verhältnis des Truncus pulmonalis zur Aorta ascendens dar. Dieses hatte in der univariaten Analyse Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten zum mPAP und zur Tr.p./PA SO_2 sowie eine Korrelation mit signifikantem P-Wert zum RAP gezeigt. Der Nachweis eines Perikardergusses, der in selbiger signifikante Differenzen für alle drei hämodynamischen Parametern gezeigt hatte, wurde durch die angewandte Filtermethode als drittwichtigstes Merkmal hinsichtlich der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung identifiziert. Zuletzt erwies sich die Ratio der Kurzachsendurchmesser des rechten Vorhofs und des linken Ventrikels als viertwichtigstes Merkmal für die Risikogruppenvorhersage der Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis. Dieser Parameter hatte im Rahmen der univariaten Analyse wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben zu allen drei hämodynamischen Kenngrößen Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten gezeigt.

Interessanterweise zählte der Kurzachsendurchmesser des rechten Vorhofs, der in der univariaten Analyse ebenfalls zu allen drei hämodynamischen Parametern Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten aufgewiesen hatte, gemäß des angewandten Fast-Correlation Based Filterings nicht zu den wichtigsten Merkmalen für die binäre Prädiktion des mPAP und der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung.

Insgesamt zeigten sich der Kontrastmittelrückstau in die Lebervenen und das Verhältnis des rechten Vorhofs zum linken Ventrikel als besonders starke Prädiktoren der Hämodynamik im Kontext einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie. Zudem scheinen die beiden Ratios insbesondere im Rahmen dieser filterbasierten Analyse grundsätzlich superior gegenüber den einfachen, quantitativen Messungen zu sein, da sie in drei von acht Fällen zu den wichtigsten Charakteristika für beide binären Vorhersagen zählten. Demgegenüber stellte der Durchmesser der linken Pulmonalarterie das einzig einfach gemessene, quantitative Merkmal von besonderer Wichtigkeit dar. Hervorzuheben ist zudem, dass es sich bei vier der acht wichtigsten Charakteristika um qualitative Parameter handelte, sodass auch ihnen ein bisher mutmaßlich unterschätztes, prädiktives Potenzial im Kontext der hämodynamischen Beurteilung von CTEPH-Patienten zugeschrieben werden kann.

6 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, durch die Auswertung multipler, CT-grafischer Parameter und unter Nutzung eines Machine Learning-Modells eine computergestützte, nicht-invasive, hämodynamische Risikostratifizierung von CTEPH-Patienten zu ermöglichen.

Nicht-invasive, diagnostische Strategien als Alternative zur invasiven Rechtsherzkatheteruntersuchung sind im Kontext einer CTEPH grundsätzlich von besonderem Interesse ([5]). Eine solche Rechtsherzkatheteruntersuchung, die zur Diagnosestellung einer CTEPH derzeit zwingend notwendig ist ([3]), stellt ein invasives Vefahren dar ([39]), dessen Komplikationen für den Patienten mitunter fatal sein können ([41]). Des Weiteren existieren grundsätzliche Kontraindikationen gegen eine Rechtsherzkatheteruntersuchung wie beispielweise Thromben und Tumoren im Bereich des rechten Herzens, akute Infektionen oder ein frisch implantierter Herzschrittmacher ([6]). Für betreffende Patienten könnte ein nicht-invasiver, diagnostischer Ansatz im Kontext dieses Erkrankungsbildes ebenfalls von besonderem Interesse sein. Zudem besitzen nicht-invasive Bildgebungsmodalitäten das Potenzial, eine frühere Diagnosestellung und einen konsekutiv früheren Beginn der Therapie mit möglicherweise verbesserter Krankheitsprognose zu ermöglichen ([60]). Dies ist insbesondere im Falle einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie ausschlaggebend, da sie die einzig potenziell heilbare Form der pulmonalen Hypertonie darstellt ([3]) und eine Verzögerung der Krankheitsdiagnose und nachfolgend auch des Therapiebeginns einen nachgewiesen negativen Einfluss auf die Prognose von CTEPH-Patienten hat ([68]).

Im Rahmen dieser Arbeit konnten nun zunächst einige quantitative und auch qualitative CT-basierte Parameter identifiziert werden, die Korrelationen mit signifikanten bis hochsignifikanten P-Werten zu den untersuchten, hämodynamischen Kenngrößen mittlerer pulmonalarterieller Druck, rechtsatrialer Druck und pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung aufwiesen. Besonders hervorzuheben sind hierbei der Kurzachsendurchmesser des rechten Vorhofs und dessen Verhältnis zum linken Ventrikel, da beide Merkmale bezogen auf alle drei hämodynamischen Parameter Korrelationen mit hochsignifikanten P-Werten zeigten. R^2 betrug hierbei 0,5, 0,37 und -0,37 für den Kurzachsendurchmesser des rechten Vorhofs und 0,41, 0,44 und -0,51 für dessen Verhältnis zum linken Ventrikel. Letzteres stellte zudem das Merkmal mit der insgesamt stärksten Vorhersagekraft für die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung dar ($r^2=-0,51$) und der Kurzachsendurchmesser des rechten Atriums den stärksten Prädiktor für den rechtsatrialen Druck ($r^2=0,5$). Die größte Korrelation zum mPAP zeigte darüber hinaus der Durchmesser der linken Pulmonalarterie ($r^2=0,49$). Als besonders guter Prädiktor der Hämodynamik der untersuchten CTEPH-Patienten erwies sich auch eines der qualitativen Merkmale, nämlich der Nachweis eines Kontrastmittelrückstaus in die Lebervenen, der ebenfalls für alle drei hämodynamischen Parameter hochsignifikante Differenzen zeigte. Die P-Werte dieser Differenzen waren hierbei für den mPAP und die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung jeweils $<0,0001$, der P-Wert für den RAP betrug 0,001. Diese CT-grafischen Parameter erreichten somit sehr gute Vorhersagekräfte für die hämodynamische Situation der analysierten CTEPH-Patienten. Sie könnten somit zukünftig als vielversprechende Werkzeuge im Kontext der alternativen, bildbasierten und nicht-invasiven Beurteilung der Hämodynamik möglicher CTEPH-Patienten dienen. Ihr potenzieller Stellenwert im Rahmen des diagnostischen Algorithmus der CTEPH bedarf hierzu weiterführender Untersuchungen. Diese Ergebnisse bekräftigen zudem den grundsätzlichen Nutzen der Computertomographie, die eine fundamentale Rolle im

Rahmen des diagnostischen CTEPH-Algorithmus darstellt ([42]), im Kontext dieses Erkrankungsbildes und verdeutlichen deren Potenzial für eine nicht-invasive Vorhersage des mPAP, des RAP und der Tr.p./PA SO_2 .

Darüber hinaus war es möglich unter Verwendung aller erhobener, quantitativer und qualitativer CT-Parameter einen Machine Learning-Algorithmus zu trainieren, auf Basis dessen eine nicht-invasive Risikostratifizierung der untersuchten CTEPH-Patienten durchgeführt werden konnte. Hinsichtlich der binären Vorhersage des mPAP, für den basierend auf einer Studie von Cannon et al. ([64]) ein Cut-Off-Wert von 38 mmHg festgelegt worden war, um so die Hochrisikopatienten von den Niedrigrisikopatienten abgrenzen zu können, erreichte das Machine Learning-Modell eine AUC von 0,82. Bezogen auf die Risikogruppenvorhersage der pulmonalerteriellen Sauerstoffsättigung, für die ein Schwellenwert von 60% definiert worden war, konnte der angewandte Algorithmus eine AUC von 0,74 erreichen. Im Detail belief sich die Sensitivität des Machine Learning-Modells für die binäre mPAP-Vorhersage auf 97%, die Spezifität auf 52% und der positiv prädiktive Wert auf 92%. Für die Prädiktion der sauerstoffbezogenen Risikogruppen lag die Sensitivität des Machine Learning-Modells bei 90%, die Spezifität bei 50% und der positiv prädiktive Wert bei 81%. Somit war es möglich, das Vorliegen einer hämodynamischen Risikokonstellation bei den untersuchten CTEPH-Patienten im Sinne eines pulmonalerteriellen Mitteldrucks über 38 mmHg und einer pulmonalerteriellen Sauerstoffsättigung von unter 60% sicher vorherzusagen. Gemäß der erreichten AUCs erwies sich der mPAP, der die Grundlage für die Definition der pulmonalen Hypertonie darstellt ([6]), hierbei als die bessere der beiden Klassifikationsaufgaben für die Prädiktion der Hämodynamik der CTEPH-Patienten.

Grundsätzlich besteht das Ziel, in Zukunft mit einer einzigen, bildgebenden Modalität in der Lage zu sein, sowohl das CTEPH-Screening, als auch die -Diagnose und die Beurteilung der Operabilität eines Patienten durchführen zu können ([27]). Die Ermöglichung der nicht-invasiven, hämodynamischen Risikostratifizierung auf Basis von CT-grafisch erhobenen Parametern im Rahmen dieses Erkrankungsbildes stellt dahingehend einen ersten Schritt dar. Dennoch wären auch hier weitere Studien notwendig, um die zukünftige Realisierbarkeit dieses Ziels und die Bedeutung dieser Ergebnisse für den diagnostischen Algorithmus der CTEPH genauer beurteilen zu können.

Bereits in früheren Studien war gezeigt worden, dass der mPAP bei CTEPH-Patienten signifikant mit unterschiedlichen CT-Parametern korreliert. So konnten Grosse et al. in einer retrospektiven Analyse von 76 EKG-synchronisierten Computertomographien neu diagnostizierter CTEPH-Patienten signifikante Korrelationen zwischen dem mPAP der Patienten und fünf CT-grafisch erhobenen Parametern nachweisen. Diese umfassten die Ratio der Durchmesser des rechten und linken Ventrikels, den Diameter des rechten Atriums, des rechten Ventrikels und des Truncus pulmonalis sowie dessen Verhältnis zum Durchmesser der Aorta ascendens. Darüber hinaus waren im Rahmen dieser Studie auch qualitative CTEPH-Zeichen wie beispielsweise eine Mosaikperfusion oder parenchymale Verdichtungen erhoben worden, hinsichtlich derer der mPAP allerdings keine signifikanten Unterschiede zeigte ([42]). Die Messungen der quantitativen Parameter waren in der Studie von Grosse et al. allerdings lediglich in axialen Schnitten und nicht zusätzlich in der Multiplanaren Reformation erfolgt. Demgegenüber wurden neun der vierzehn quantitativen Parameter im Rahmen dieser Erhebung sowohl in den axialen CT-Schnittbildern als auch infolge einer An-

passung aller Achsen in der Multiplanaren Reformation erhoben. Hinsichtlich der Korrelationen zu den drei hämodynamischen Parametern pulmonaler Mitteldruck, rechtsatrialer Druck und pulmonaler Sauerstoffsättigung ergab die univariate Analyse dieser Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den Messungen dieser beiden Reformationsebenen. Die absoluten, mittleren Differenzen der quantitativen Parameter beliefen sich zudem global betrachtet auf unter 0,3 Millimeter. Sie waren somit vernachlässigbar klein, woraus sich schlussfolgern lässt, dass es im Klinikalltag für eine Einschätzung der hämodynamischen Situation der CTEPH-Patienten ausreichend sein kann, die entsprechenden, quantitativen Parameter in den axialen Schnittbildern zu messen. Dies entspricht einer praktikableren und zugleich zeitgünstigeren Handhabung.

Roller et al. hatten in einer anderen Studie die EKG-synchronisierten CT-Aufnahmen von 45 CTEPH-Patienten untersucht. Zu den erhobenen CT-Parametern zählten hierbei ebenfalls der Durchmesser des Truncus pulmonalis, dessen Verhältnis zur Aorta ascendens und die Ratio der Durchmesser des rechten und linken Ventrikels. Darüber hinaus wurden zusätzlich der sogenannte Septumwinkel, als Winkel zwischen der Achse des interventrikulären Septums und der Sternum-Wirbelkörperachse selber Höhe, und das Verhältnis der ventrikulären Volumina zueinander erhoben. Abgesehen vom Septumwinkel, der signifikant mit dem mPAP korrelierte, zeigten alle diese Parameter hochsignifikante Korrelationen zum pulmonaler Mitteldruck. Das Verhältnis der ventrikulären Volumina angepasst an den Index des Truncus pulmonalis zur Aorta ascendens wies in dieser Studie die größte Korrelation zum mPAP auf. Für die auf selbigem Parameter beruhende Vorhersage eines mPAP >40 mmHg ergab sich zudem eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 95,83%, ein positiv prädiktiver Wert von 88,46% und ein negativ prädiktiver Wert von 94,12% ([43]). Demgegenüber erzielte das ML-Modell dieser Dissertation für die binäre Prädiktion eines mPAP >38 mmHg wie bereits beschrieben eine Sensitivität von 97%, eine Spezifität von 52% und einen positiv prädiktiven Wert von 92%. Damit erreichte das angewandte ML-Modell im direkten Vergleich zwar eine geringere Spezifität als das Vorhersagemodell von Roller et al., aber eine wesentlich höhere Sensitivität und einen ebenfalls höheren positiv prädiktiven Wert.

Auch in einer Studie von Demchenkova et al., im Rahmen derer die CTPAs von 45 CTEPH-Patienten untersucht worden waren, korrelierte der mPAP mit dem Durchmesser des Truncus pulmonalis, mit dessen Verhältnis zur Aorta ascendens sowie außerdem mit der Wandstärke des rechten Ventrikels. Letztere wies zudem Korrelationen zum PVR auf ([45]). Korrelationen zum PVR fanden sich in einer Studie von Liu et al., in der die EKG-synchronisierten CTPAs von 90 CTEPH-Patienten analysiert worden waren, weiterhin für den zuvor beschriebenen Septumwinkel sowie für die Verhältnisse der ventrikulären Transversaldurchmesser und der sogenannten „ventricular areas“, also der in der Diastole gemessenen Flächen beider Kammern ([47]). Hochsignifikante Korrelationen zum mPAP und zum PVR waren darüber hinaus für einen von Leone et al. entwickelten CT-Score zu beobachten gewesen. Dieser basierte auf den Parametern Krankheitsbefall, Durchmesser des Truncus pulmonalis sowie Ausprägungsstärke eines pulmonalen Mosaiks und einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Hierzu wurden Computertomographien von 145 CTEPH-Patienten analysiert, von denen 69 Patienten schließlich auch einer PEA zugeführt wurden. Bei den ausgewerteten Computertomographien handelte es sich hierbei allerdings um Nicht-EKG-synchronisierte CT-Aufnahmen. Des Weiteren ließen sich im Rahmen der Studie von Leone et al. Korrelationen zwischen dem mPAP und dem Durchmesser des Truncus pulmonalis beobachten

und beide hämodynamischen Parameter, nämlich der mPAP und der PVR, zeigten erkennbare Zusammenhänge zur Schwere der ebenfalls erhobenen, pulmonalen Mosaikmuster ([5]). Die Ausprägungsstärke von solch hypoperfundierten Lungenarealen korrelierte auch im Rahmen einer Studie von Cerny et al., die die Computertomographien von 58 CTEPH-Patienten untersuchte, signifikant mit dem mPAP und der PVR ([52]).

Verglichen mit den vorherigen Studien waren im Rahmen dieser Arbeit neunzehn CT-basierte Parameter in 39 EKG-synchronisierten und 88 nicht-EKG-synchronisierten Computertomographien von insgesamt 127 CTEPH-Patienten erhoben worden. Gegenüber den zuvor beschriebenen Studien wurden die zu analysierenden, hämodynamischen Parameter um die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung und den Druck im rechten Atrium erweitert. Dies sollte eine differenziertere Beurteilung der Prädiktionsgüte der CT-grafischen Parameter für die verschiedenen hämodynamischen Kenngrößen ermöglichen.

Um die für die ML-basierte Risikostratifizierung wichtigsten CT-Parameter identifizieren zu können, wurde außerdem eine sogenannte Fast-Correlation Based Filtering-Methode verwendet. Diese identifizierte jeweils vier besonders wichtige Merkmale für beide binären Risikogruppen-vorhersagen. Das Verhältnis des rechten Vorhofs zum linken Ventrikel erwies sich hierbei als wichtigste Größe für die Vorhersage des mPAP und als viertwichtigster Parameter hinsichtlich der pulmonalarteriellen Sauerstoffprädiktion. Zudem stellte die Ratio des Truncus pulmonalis zur Aorta ascendens dem FCBF nach das wichtigste Merkmal für die Vorhersage der Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis dar. Dementsprechend scheinen die beiden errechneten Quotienten besonders gute Prädiktoren der Hämodynamik und den einfachen, quantitativen Messparametern in deren Vorhersage grundsätzlich überlegen zu sein.

Hervorzuheben ist zudem, dass vier der nach dem FCBF wichtigsten acht Merkmale qualitative Parameter darstellten. Diese umfassten den Nachweis pulmonaler Mosaikmuster sowie eines Perikardergusses und insbesondere auch das Vorliegen eines Kontrastmittelrückstaus in die Lebervenen. Dies verdeutlicht das bislang unterschätzte, prädiktive Potenzial dieser qualitativen Charakteristika im Zuge der CTEPH-Diagnostik. Es sollten weitere Studien durchgeführt werden, um deren zukünftige Anwendungsmöglichkeiten im Kontext des diagnostischen Algorithmus der CTEPH genauer zu erforschen.

Grundsätzlich konnten die einzelnen Parameter durch das Fast-Correlation Based Filtering hinsichtlich ihrer Wichtigkeit für die nicht-invasive Risikostratifizierung differenzierter gewichtet werden. Die Nutzung dieser wenigen, besonders wichtigen Merkmale könnte eine praktikablere Beurteilung der Hämodynamik der zu untersuchenden CTEPH-Patienten ermöglichen, da diese grundsätzlich ausreichend sein könnten, um das Vorliegen einer hämodynamischen Risikosituation des jeweiligen Erkrankten einzuschätzen. Die Verifizierung dieses diagnostischen Ansatzes bedürfte allerdings ebenfalls weiterführender Evaluationen.

Zu den Limitationen dieser Erhebung zählen zunächst das monoinstitutionelle Studiendesign und die begrenzte Fallzahl von 127 untersuchten Probanden. Allerdings handelt es sich hierbei um eine respektable Fallzahl in Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei der CTEPH um eine seltene Form der pulmonalen Hypertonie handelt ([6]) und dass es deutschlandweit lediglich drei CTEPH-Zentren gibt ([69]), die sich auf dieses Krankheitsbild spezialisiert haben und an denen pulmonale Thrombendarteriektomien durchgeführt werden. Zum Vergleich lag die Anzahl der analysierten

Probanden in den zuvor beschriebenen Studien von Grosse et al. und Roller et al. beispielsweise bei 76 ([42]) respektive 45 CTEPH-Patienten ([43]).

Zudem standen nicht von allen Patienten EKG-synchronisierte CT-Aufnahmen zur Verfügung, sodass in diesen Fällen alternative, nicht-EKG-synchronisierte, computertomographische Aufnahmen analysiert wurden. Hierbei ergaben sich jedoch im Rahmen unserer Datenanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den EKG-synchronisierten (n=39) und den nicht-EKG-synchronisierten (n=88) CT-Aufnahmen bezüglich der untersuchten, quantitativen und qualitativen CT-Parameter. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Nuffer et al., die EKG-synchronisierte und nicht-EKG-synchronisierte CT-Aufnahmen von 138 Patienten miteinander verglich. Hierbei konnten Vergrößerungen des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels anhand von Diametermessungen in beiden Modalitäten sicher diagnostiziert werden ([70]).

Für das Machine Learning entwickeln sich in der klinischen Praxis derzeit immer mehr Anwendungsbereiche und Einsatzmöglichkeiten ([71]). Insbesondere im Forschungsgebiet der Herz-Thorax-Bildgebung haben Machine- und Deep Learning immer mehr an Attraktivität gewonnen ([72]). Im Bereich der Computertomographien des Thorax werden ML-Modelle vorwiegend zur Detektion von pulmonalen Noduli und im Rahmen der sogenannten Radiomics-Analyse verwendet. Letztere soll den Bilddaten mittels computerbasierter, mathematischer Analysen Informationen entnehmen, die sich der visuellen Wahrnehmung entziehen. Zu den Anwendungsbereichen zählen Vorhersagen über Krankheitsverläufe, Überlebensraten und das Therapieansprechen von Patienten im Rahmen onkologischer Erkrankungen ([56]) oder Anwendungen hinsichtlich pulmonaler Krankheiten wie beispielsweise idiopathischer Lungenfibrosen ([73]), interstitieller Lungenerkrankungen im Rahmen von Kollagenosen oder auch der exogen-allergischen Alveolitis ([74]). Bei CTEPH-Patienten konnte zudem das mittels Machine Learning-Algorithmus erhobene, CT-grafische Verhältnis der Ventrikeldiameter in einer Studie von Shikhare et al. einen verlängerten Intensivaufenthalt der Patienten prognostizieren ([59]). Das in dieser Arbeit angewandte ML-Modell war wie bereits zuvor beschrieben in der Lage, eine Risikokonstellation des pulmonalarteriellen Mitteldrucks und der dortigen Sauerstoffsättigung mit einer Sensitivität von 97% respektive 90% vorherzusagen. Diese Ergebnisse unterstreichen das prädiktive Potenzial solcher Machine Learning-Modelle bezogen auf die Prädiktion der Hämodynamik von CTEPH-Patienten.

Ein interessantes Forschungsfeld stellen auch die sogenannten CNNs, vom Englischen „convolutional neural networks“ und zu Deutsch in etwa gefaltete neuronale Netzwerke, dar. Diese sind Techniken des Deep Learnings, die in der Medizin zunehmend Verwendung finden und im Rahmen der Bildverarbeitung als bahnbrechender Fortschritt angesehen werden. Dies liegt unter anderem daran, dass sie die Leistung des zugrundeliegenden Netzwerks wie auch dessen Verallgemeinerungsvermögen verbessern können ([75]). Letzteres bezeichnet man auch als Generalisierung. Diese beschreibt die Fähigkeit eines trainierten Modells, auch die Fälle oder Betrachtungsbeispiele richtig vorherzusagen, die zuvor nicht für das Training des Modells genutzt worden waren ([76]). In vergangenen Erhebungen erwiesen sich die CNNs im Kontext der computertomographischen Bildgebung superior gegenüber den klassischen Machine Learning-Methoden. Zu ihren bisherigen Einsatzgebieten zählen beispielsweise Vorhersagen über das 1-Jahres-Lungenkrebsrisiko von Patienten auf Basis ihrer CT-grafischen Screeninguntersuchungen oder die Detektion von Lungemphysemen und infiltrativen Lungenerkrankungen ([71]). Für PAH-Patienten erreichte ein

CT-basiertes Deep Learning-CNN außerdem eine Genauigkeit von 94% in der Segmentierung des pulmonalen Gefäßbettes ([56]). Das Entscheidungsbaum-basierte Machine Learning-Modell dieser Erhebung nutzte lediglich messbare bzw. beobachtbare Eingabedaten. Der Einsatz gefalteter neuronaler Netzwerke im Zuge der Prädiktion der Hämodynamik von CTEPH-Patienten stellt einen interessanten und möglicherweise vielversprechenden Ansatz dar. Um dessen Potenzial im Kontext der CTEPH-Diagnostik besser beurteilen zu können, sollten zukünftig weiterführende Evaluationen erfolgen.

Zusammenfassend war es im Rahmen dieser Arbeit möglich, mittels univariater Analyse die Vorhersagekraft verschiedener, quantitativer und qualitativer CT-Parameter für die Hämodynamik von CTEPH-Patienten zu ermitteln. Hierbei ergaben sich sowohl Korrelationen mit signifikanten bis hochsignifikanten P-Werten zu den untersuchten hämodynamischen Parametern für die quantitativen Kenngrößen als auch signifikante bis hochsignifikante Differenzen der qualitativen Merkmale bezogen auf die Hämodynamik der Patienten. Letztere erwiesen sich auch in einer anschließend durchgeführten Filter-basierten Merkmalsanalyse als besonders wichtige Merkmale für die hämodynamische Prädiktion, was ihr bisher unterschätztes Potenzial im Kontext der Vorhersage der Hämodynamik von CTEPH-Patienten unterstreicht. Auf Basis der CT-grafischen Parameter konnte zudem eine ML-basierte Risikostratifizierung der präoperativ untersuchten CTEPH-Patienten durchgeführt werden, was in der Zukunft eine entsprechende präoperative, nicht-invasive, hämodynamische Evaluation dieser Patienten in der klinischen Praxis ermöglicht.

7 Literaturverzeichnis

Literatur

- [1] Gérald Simonneau, Adam Torbicki, Peter Dorfmüller, and Nick Kim. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 26(143), 2017.
- [2] Marion Delcroix, Irene Lang, Joanna Pepke-Zaba, Pavel Jansa, Andrea M D’Armini, Repke Snijder, Paul Bresser, Adam Torbicki, Sören Mellemejaer, Jerzy Lewczuk, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*, 133(9):859–871, 2016.
- [3] Deepa Gopalan, Marion Delcroix, and Matthias Held. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 26(143), 2017.
- [4] Heinrike Wilkens, Stavros Konstantinides, Irene M Lang, Alexander C Bunck, Mario Gerges, Felix Gerhardt, Aleksandar Grgic, Christian Grohé, Stefan Guth, Matthias Held, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (cteph): updated recommendations from the cologne consensus conference 2018. *International journal of cardiology*, 272:69–78, 2018.
- [5] Maria Barbara Leone, Marica Giannotta, Massimiliano Palazzini, Mariano Cefarelli, Sofia Martín Suárez, Enrico Gotti, Maria Letizia Bacchi Reggiani, Maurizio Zompatori, and Nazzareno Galiè. A new ct-score as index of hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *La radiologia medica*, 122(7):495–504, 2017.
- [6] Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M Hoeper, Roberto Badagliacca, Rolf MF Berger, Margarita Brida, Jørn Carlsen, Andrew JS Coats, Pilar Escribano-Subias, Pisana Ferrari, et al. 2022 esc/ers guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by 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 for heart and lung transplantation (ishlt) and the european reference network on rare respiratory diseases (ern-lung). *European heart journal*, 43(38):3618–3731, 2022.
- [7] Stephan Rosenkranz. 2022 esc/ers-leitlinien zur diagnostik und therapie der pulmonalen hypertonie. *Herz*, 48(1):23–30, 2023.
- [8] Gerd Herold. *Innere Medizin 2020*. De Gruyter, 2020.
- [9] Marius M Hoeper, Eckhard Mayer, Gérald Simonneau, and Lewis J Rubin. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 113(16):2011–2020, 2006.
- [10] Grzegorz Kopeć, Olga Dzikowska-Diduch, Ewa Mroczek, Tatiana Mularek-Kubzdela, Łukasz Chrzanowski, Ilona Skoczylas, Michał Tomaszewski, Małgorzata Peregud-Pogorzelska, Danuta Karasek, Ewa Lewicka, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic

thromboembolic pulmonary hypertension in the era of modern therapeutic approaches: data from the polish multicenter registry (bnp-pl). *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 12:20406223211002961, 2021.

- [11] İK ÇALIŞ. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks*, 62(3):199–206, 2014.
- [12] Michael Madani, Takeshi Ogo, and Gérald Simonneau. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *European Respiratory Review*, 26(146), 2017.
- [13] Heinrike Wilkens, Irene Lang, Jürgen Behr, Thomas Berghaus, Christian Grohe, Stefan Guth, Marius M Hoeper, Thorsten Kramm, Ulrich Krüger, Frank Langer, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (cteph): updated recommendations of the cologne consensus conference 2011. *International journal of cardiology*, 154:S54–S60, 2011.
- [14] Kelly Stam, Sebastian Clauss, Yannick JHJ Taverne, and Daphne Merkus. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—what have we learned from large animal models. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8:224, 2021.
- [15] Gérald Simonneau, David Montani, David S Celermajer, Christopher P Denton, Michael A Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G Williams, and Rogerio Souza. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1), 2019.
- [16] Joanna Pepke-Zaba, Marion Delcroix, Irene Lang, Eckhard Mayer, Pavel Jansa, David Ambroz, Carmen Treacy, Andrea M D’Armini, Marco Morsolini, Repke Snijder, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (cteph) results from an international prospective registry. *Circulation*, 124(18):1973–1981, 2011.
- [17] Irene M Lang, Raffaele Pesavento, Diana Bonderman, and Jason XJ Yuan. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *European Respiratory Journal*, 41(2):462–468, 2013.
- [18] Hiroshi Tajima, Hajime Kasai, Nobuhiro Tanabe, Toshihiko Sugiura, Hideki Miwa, Aki-ra Naito, Rika Suda, Rintaro Nishimura, Takayuki Jujo Sanada, Seiichiro Sakao, et al. Clinical characteristics and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a concomitant psychiatric disorder. *Pulmonary circulation*, 9(1):2045894019836420, 2019.
- [19] Richard Coulden. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(7):577–583, 2006.
- [20] NH Kim and IM Lang. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 21(123):27–31, 2012.

- [21] Diana Bonderman, Johannes Jakowitsch, Christopher Adlbrecht, Michael Schemper, Paul A Kyrle, Verena Schönauer, Markus Exner, Walter Klepetko, Meinhard P Kneussl, Gerald Maurer, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thrombosis and haemostasis*, 93(03):512–516, 2005.
- [22] Edward TD Hoey, Saeed Mirsadraee, Joanna Pepke-Zaba, David P Jenkins, Deepa Gopalan, and Nicholas J Screatton. Dual-energy ct angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. *American Journal of Roentgenology*, 196(3):524–532, 2011.
- [23] Gudula JAM Boon, Nienke van Rein, Harm Jan Bogaard, Yvonne M Ende-Verhaar, Menno V Huisman, Lucia JM Kroft, Felix JM van der Meer, Lilian J Meijboom, Petr Symersky, Anton Vonk Noordegraaf, et al. Quality of initial anticoagulant treatment and risk of cteph after acute pulmonary embolism. *PloS one*, 15(4):e0232354, 2020.
- [24] Naoyuki Otani, Ryo Watanabe, Takashi Tomoe, Shigeru Toyoda, Takanori Yasu, and Takaaki Nakamoto. Pathophysiology and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4):3979, 2023.
- [25] Daniel T Matthews and Anna R Hemnes. Current concepts in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation*, 6(2):145–154, 2016.
- [26] Gérald Simonneau, Peter Dorfmueller, Christophe Guignabert, Olaf Mercier, and Marc Humbert. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The magic of pathophysiology. *Annals of cardiothoracic surgery*, 11(2):106, 2022.
- [27] Tom Verbelen, Laurent Godinas, Geert Maleux, Johan Coolen, Guido Claessen, Catharina Belge, Bart Meyns, and Marion Delcroix. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis, operability assessment and patient selection for pulmonary endarterectomy. *Annals of cardiothoracic surgery*, 11(2):82, 2022.
- [28] M Held, M Grün, R Holl, F Walter, H-J Schäfers, T Graeter, H Wilkens, and B Jany. Chronisch thromboembolische pulmonale hypertonie: Latenz bis zur diagnosesicherung und klinischer zustand bei diagnosestellung. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 139(33):1647–1652, 2014.
- [29] John H Newman. Pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 172(9):1072–1077, 2005.
- [30] Michael M Madani. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pulmonary thromboendarterectomy. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 12(4):213, 2016.
- [31] Pilar Escribano-Subías, Roberto del Pozo, Antonio Román-Broto, JA Domingo Morera, Antonio Lara-Padrón, T Elias Hernandez, Luis Molina-Ferragut, Isabel Blanco, Jose Cortina, Joan Albert Barberà, et al. Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from expert centers to a nationwide perspective. *International journal of cardiology*, 203:938–944, 2016.

- [32] Henning Gall, Marius M Hoeper, Manuel J Richter, William Cacheris, Barbara Hinzmann, and Eckhard Mayer. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the usa, europe and japan. *European Respiratory Review*, 26(143), 2017.
- [33] Wolfgang Reith. Computertomographie. *Diagnostische und interventionelle Radiologie*, pages 29–35, 2011.
- [34] Hatem Alkadhi, Sebastian Leschka, Paul Stolzmann, and Hans Scheffel. *Wie funktioniert CT?*, volume 4. Springer, 2011.
- [35] Martina Kahl-Scholz and Christel Vockelmann. *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. Springer-Verlag, 2017.
- [36] Luiz AP Santos. An overview on bipolar junction transistor as a sensor for x-ray beams used in medical diagnosis. *Sensors*, 22(5):1923, 2022.
- [37] Gareth Lewis, Edward TD Hoey, John H Reynolds, Arul Ganeshan, and Jerome Ment. Multi-detector ct assessment in pulmonary hypertension: techniques, systematic approach to interpretation and key findings. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 5(3):423, 2015.
- [38] Seth Kligerman and Albert Hsiao. Optimizing the diagnosis and assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with advancing imaging modalities. *Pulmonary circulation*, 11(2):20458940211007375, 2021.
- [39] Grzegorz M Kubiak, Agnieszka Ciarka, Monika Biniecka, and Piotr Ceranowicz. Right heart catheterization—background, physiological basics, and clinical implications. *Journal of clinical medicine*, 8(9):1331, 2019.
- [40] Sripal Bangalore and Deepak L Bhatt. Right heart catheterization, coronary angiography, and percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 124(17):e428–e433, 2011.
- [41] Yuefeng Chen, Evan Shlofmitz, Nauman Khalid, Nelson L Bernardo, Itsik Ben-Dor, William S Weintraub, and Ron Waksman. Right heart catheterization-related complications: a review of the literature and best practices. *Cardiology in Review*, 28(1):36–41, 2020.
- [42] Alexandra Grosse, Claudia Grosse, and Irene Lang. Evaluation of the ct imaging findings in patients newly diagnosed with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One*, 13(7):e0201468, 2018.
- [43] Fritz C Roller, Selcuk M Yildiz, Steffen D Kriechbaum, Sebastian Harth, Andreas Breithacker, Christoph Liebetrau, Armin Schüßler, Eckhard Mayer, Christian W Hamm, Stefan Guth, et al. Noninvasive prediction of pulmonary hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension by electrocardiogram-gated computed tomography. *European Journal of Radiology Open*, 8:100384, 2021.
- [44] Anand Devaraj, Athol U Wells, Mark G Meister, Tamera J Corte, Stephen J Wort, and David M Hansell. Detection of pulmonary hypertension with multidetector ct and echocardiography alone and in combination. *Radiology*, 254(2):609–616, 2010.

- [45] A Yu Demchenkova, TN Veselova, TV Martynyuk, NM Danilov, KV Mershin, SK Ternovoy, and IE Chazova. The state of vascular bed, parenchyma and perfusion of lungs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to data of subtraction pulmonary angiography. *Kardiologiia*, (5):48–56, 2018.
- [46] Min Liu, Zhanhong Ma, Xiaojuan Guo, Hongxia Zhang, Yuanhua Yang, and Chen Wang. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction. *European journal of radiology*, 80(3):e462–e469, 2011.
- [47] Min Liu, Zhanhong Ma, Xiaojuan Guo, Xiangyun Chen, Yuanhua Yang, and Chen Wang. Cardiovascular parameters of computed tomographic pulmonary angiography to assess pulmonary vascular resistance in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *International journal of cardiology*, 164(3):295–300, 2013.
- [48] WM Xie, M Liu, HW Yang, XC Tao, F Lin, YN Zhen, J Wan, and ZG Zhai. Imaging findings of ct pulmonary angiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Zhonghua yi xue za zhi*, 100(26):2012–2017, 2020.
- [49] Florence Coste, Ilyes Benlala, Gaël Dournes, Claire Dromer, Elodie Blanchard, Pierre-Olivier Girodet, Michel Montaudon, Fabien Baldacci, François Picard, Roger Marthan, et al. Quantitative ct assessment of bronchial and vascular alterations in severe precapillary pulmonary hypertension. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 14:381, 2019.
- [50] Yan Zhang, ZH Zhang, ZY Jin, YQ Zhang, Bing Qi, JX Liang, HF Zhu, WM Zhao, and Yun Wang. Application of multi-slice spiral ct in the diagnosis of pulmonary hypertension. *Zhongguo yi xue ke xue Yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 28(1):44–48, 2006.
- [51] Giovanni Lorenz, Mnahi Bin Saeedan, Jennifer Bullen, Frederikus A Klok, Lucia JM Kroft, Lilian J Meijboom, Gustavo A Heresi, Apichaya Sripariwuth, and Rahul D Renapurkar. Ct-based biomarkers for prediction of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after an acute pulmonary embolic event. *American Journal of Roentgenology*, 215(4):800–806, 2020.
- [52] V Cerny, J Pagac, M Novak, and P Jansa. Semi-automatic quantification of mosaic perfusion of lung parenchyma and its correlation with haemodynamic parameters in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clinical Radiology*, 78(12):e918–e924, 2023.
- [53] Alexandra Grosse, Claudia Grosse, and Irene M Lang. Distinguishing chronic thromboembolic pulmonary hypertension from other causes of pulmonary hypertension using ct. *American Journal of Roentgenology*, 209(6):1228–1238, 2017.
- [54] Toshihiko Sugiura, Nobuhiro Tanabe, Yukiko Matsuura, Ayako Shigeta, Naoko Kawata, Takayuki Jujo, Noriyuki Yanagawa, Seiichiro Sakao, Yasunori Kasahara, and Koichiro Tatsumi.

- Role of 320-slice ct imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 143(4):1070–1077, 2013.
- [55] F Li, P Yuan, S-G Gong, Q-H Zhao, R Jiang, L Wang, J-Y Shi, and J Liu. Ct measurement of airway remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *A54. WHAT'S NEW IN CTEPH?: CLINICAL STUDIES*, pages A2033–A2033. American Thoracic Society, 2020.
- [56] Krit Dwivedi, Michael Sharkey, Robin Condliffe, Johanna M Uthoff, Samer Alabed, Peter Metherall, Haiping Lu, Jim M Wild, Eric A Hoffman, Andrew J Swift, et al. Pulmonary hypertension in association with lung disease: quantitative ct and artificial intelligence to the rescue? state-of-the-art review. *Diagnostics*, 11(4):679, 2021.
- [57] Ramesh Medar, Vijay S Rajpurohit, and B Rashmi. Impact of training and testing data splits on accuracy of time series forecasting in machine learning. In *2017 International Conference on Computing, Communication, Control and Automation (ICCUBE)*, pages 1–6. IEEE, 2017.
- [58] Tara A Retson, Alexandra H Besser, Sean Sall, Daniel Golden, and Albert Hsiao. Machine learning and deep neural networks in thoracic and cardiovascular imaging. *Journal of thoracic imaging*, 34(3):192, 2019.
- [59] Sumer Shikhare, Indranil Balki, Yuliang Shi, John Kavanagh, Laura Donahoe, Wei Xu, Dmitry Rozenberg, Marc de Perrot, and Micheal McInnis. Right-to-left ventricle ratio determined by machine learning algorithms on ct pulmonary angiography images predicts prolonged icu length of stay in operated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The British Journal of Radiology*, 95(1139):20210722, 2022.
- [60] David J Hur and Lissa Sugeng. Non-invasive multimodality cardiovascular imaging of the right heart and pulmonary circulation in pulmonary hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6:24, 2019.
- [61] Matthias Schonlau and Rosie Yuyan Zou. The random forest algorithm for statistical learning. *The Stata Journal*, 20(1):3–29, 2020.
- [62] Fredrikus A Klok, Francis Couturaud, Marion Delcroix, and Marc Humbert. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, 55(6), 2020.
- [63] AM Groves, T Win, SC Charman, C Wisbey, J Pepke-Zaba, and RA Coulden. Semi-quantitative assessment of tricuspid regurgitation on contrast-enhanced multidetector ct. *Clinical radiology*, 59(8):715–719, 2004.
- [64] John E Cannon, Li Su, David G Kiely, Kathleen Page, Mark Toshner, Emilia Swietlik, Carmen Treacy, Anie Ponnaberanam, Robin Condliffe, Karen Sheares, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the united kingdom national cohort. *Circulation*, 133(18):1761–1771, 2016.

- [65] Lei Yu and Huan Liu. Feature selection for high-dimensional data: A fast correlation-based filter solution. In *Proceedings of the 20th international conference on machine learning (ICML-03)*, pages 856–863, 2003.
- [66] Bharat Singh, Nidhi Kushwaha, Om Prakash Vyas, et al. A feature subset selection technique for high dimensional data using symmetric uncertainty. *Journal of Data Analysis and Information Processing*, 2(04):95, 2014.
- [67] Peter J Rousseeuw and Ida Ruts. Constructing the bivariate tukey median. *Statistica Sinica*, pages 827–839, 1998.
- [68] Frederikus A Klok, Stefano Barco, Stavros V Konstantinides, Philippe Darteville, Elie Fadel, David Jenkins, Nick H Kim, Michael Madani, Hiromi Matsubara, Eckhard Mayer, et al. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the european cteph registry. *European Respiratory Journal*, 52(6), 2018.
- [69] Thorsten Kramm, Heinrike Wilkens, Jan Fuge, Hans-Joachim Schäfers, Stefan Guth, Christoph B Wiedenroth, Bettina Weingard, Doerte Huscher, David Pittrow, Serghei Cebotari, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in germany. *Clinical Research in Cardiology*, 107:548–553, 2018.
- [70] Zachary Nuffer, Timothy M Baran, Vijay Krishnamoorthy, Katherine Kaproth-Joslin, and Abhishek Chaturvedi. Accuracy of non–electrocardiographically gated thoracic ct angiography for right atrial and right ventricular enlargement. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 1(4):e190008, 2019.
- [71] Guillaume Chassagnon, Maria Vakalopoulou, Nikos Paragios, and Marie-Pierre Revel. Deep learning: definition and perspectives for thoracic imaging. *European radiology*, 30:2021–2030, 2020.
- [72] Bardia Khosravi, Pouria Rouzrokh, Shahriar Faghani, Mana Moassefi, Sanaz Vahdati, Elham Mahmoudi, Hamid Chalian, and Bradley J Erickson. Machine learning and deep learning in cardiothoracic imaging: A scoping review. *Diagnostics*, 12(10):2512, 2022.
- [73] Alessandro Stefano, Mauro Gioè, Giorgio Russo, Stefano Palmucci, Sebastiano Emanuele Torrisi, Samuel Bignardi, Antonio Basile, Albert Comelli, Viviana Benfante, Gianluca Sambataro, et al. Performance of radiomics features in the quantification of idiopathic pulmonary fibrosis from hrct. *Diagnostics*, 10(5):306, 2020.
- [74] Anne-Noëlle Frix, François Cousin, Turkey Refaee, Fabio Bottari, Akshayaa Vaidyanathan, Colin Desir, Wim Vos, Sean Walsh, Mariaelena Occhipinti, Pierre Lovinfosse, et al. Radiomics in lung diseases imaging: state-of-the-art for clinicians. *Journal of Personalized Medicine*, 11(7):602, 2021.
- [75] Xujing Yao, Xinyue Wang, Shui-Hua Wang, and Yu-Dong Zhang. A comprehensive survey on convolutional neural network in medical image analysis. *Multimedia Tools and Applications*, pages 1–45, 2020.

- [76] Yeounoh Chung, Peter J Haas, Eli Upfal, and Tim Kraska. Unknown examples & machine learning model generalization. *arXiv preprint arXiv:1808.08294*, 2018.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1	Aktuelle hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie in Anlehnung an die ESC/ERS-Leitlinien von 2022 für die Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie ([6]) mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PCWP: pulmonalkapillärer Wedge-Druck; PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; HZV: Herzzeitvolumen; WE: Wood-Einheiten	6
18	Absolute, mittlere Differenzen zwischen den axialen und den MPR-Messungen *: signifikanter Unterschied (P-Wert <0,05), **: hochsignifikanter Unterschied (P-Wert <0,001)	34
19	Bestimmtheitsmaße (r^2) für die drei hämodynamischen Parameter (rechtsatrialer Druck (RAP), pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP) und Sauerstoffsättigung im Truncus pulmonalis/ in den Pulmonalarterien (Tr.p./PA SO_2)) und die vierzehn quantitativen CT-Parameter *: signifikant (P-Wert < 0,05), **: hochsignifikant (P-Wert <0,001)	36
20	Bildliche Darstellung der Bestimmtheitsmaße (r^2) der quantitativen CT-Parameter für die drei hämodynamischen Kenngrößen rechtsatrialer Druck (RAP), mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) und Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis bzw. der Pulmonalarterien (Tr.p./PA SO_2)	39
21	Darstellung der Differenzen der qualitativen CT-Parameter bezogen auf die angiographisch ermittelten, hämodynamischen Parameter Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis bzw. der Pulmonalarterien (Tr.p./PA SO_2), mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) und rechtsatrialer Druck (RAP) *: signifikante Differenz (P-Wert < 0,05), **: hochsignifikante Differenz (P-Wert <0,001) . . .	40
22	Differenzen der qualitativen Parameter bezogen auf die Sauerstoffsättigung im Bereich des Truncus pulmonalis bzw. der Pulmonalarterien (Tr.p./PA SO_2) KM-Rückstau LV: Kontrastmittlrückstau in die Lebervenen, KM-Rückstau VCI: Kontrastmittlrückstau in die Vena cava inferior, Mosaik: pulmonales Mosaikmuster *: signifikante Differenz (P-Wert < 0,05), **: hochsignifikante Differenz (P-Wert <0,001)	42
23	Differenzen der qualitativen Parameter für den pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP) KM-Rückstau LV: Kontrastmittlrückstau in die Lebervenen, KM-Rückstau VCI: Kontrastmittlrückstau in die Vena cava inferior, Mosaik: pulmonales Mosaikmuster *: signifikante Differenz (P-Wert < 0,05), **: hochsignifikante Differenz (P-Wert <0,001)	42
24	Differenzen der qualitativen Parameter hinsichtlich des rechtsatrialen Drucks (RAP) KM-Rückstau LV: Kontrastmittlrückstau in die Lebervenen, KM-Rückstau VCI: Kontrastmittlrückstau in die Vena cava inferior, Mosaik: pulmonales Mosaikmuster *: signifikante Differenz (P-Wert < 0,05), **: hochsignifikante Differenz (P-Wert <0,001)	43

9 Publikation/ Danksagung

9.1 Publikation

Joshua Gawlitza , Sophie Endres, Peter Fries, Markus Graf, Heinrike Wilkens , Jonas Stroeder , Arno Buecker, Alexander Massmann, Sebastian Ziegelmayr

Machine learning assisted feature identification and prediction of hemodynamic endpoints using computed tomography in patients with CTEPH.

Int J Cardiovasc Imaging. 2024 Mar;40(3):569-577. doi: 10.1007/s10554-023-03026-2. Epub 2023 Dec 24.

9.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Dieser Dank gilt insbesondere Herrn Priv.-Doz. Dr. Joshua Gawlitza und Herrn Prof. Dr. Peter Fries für die Betreuung und die große Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Außerdem danke ich dem Institutsleiter Herrn Prof. Dr. Bücken, Frau Prof. Dr. Wilkens und Herrn Prof. Dr. Alexander Maßmann für die Bereitstellung ihrer Daten sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. Jonas Ströder für seinen Beitrag bei der Datenüberprüfung.

Ein besonderer Dank gilt weiterhin meinen Eltern, die mich im Rahmen meines Studiums und dieser Dissertation mit ihren aufbauenden Worten begleitet haben. Ich danke den Eltern meines Freundes für ihren Zuspruch und ihre vielen Ermutigungen. Abschließend möchte ich vor allem meinem Freund danken, für seine Anregungen, seinen emotionalen Rückhalt und seine unermüdliche Unterstützung.

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht