

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Fractal Analysis of the Ischemic Transition Region
in Chronic Ischemic Heart Disease
Using Magnetic Resonance Imaging

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Michallek
aus Halle/Saale

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

<i>Zusammenfassung</i>	3
<i>Eidesstattliche Versicherung</i>	7
<i>Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation</i>	8
<i>Auszug aus der Journal Summary List</i>	9
<i>Druckexemplar der ausgewählten Publikation</i>	10
<i>Lebenslauf</i>	21
<i>Publikationsliste</i>	22
<i>Danksagung</i>	23

Zusammenfassung

Deutsch

Hintergrund

Die Klassifikation des prädominanten Pathomechanismus der chronischen Myokardischämie beim individuellen Patienten ist von entscheidender Bedeutung, um die adäquaten therapeutischen Konsequenzen ziehen zu können. Dazu existiert jedoch zur Zeit keine klinisch anwendbare Methode.

Zielsetzung

Ein neues pathophysiologisch orientiertes Konzept und die dazugehörige Methode werden eingeführt, welche in der Lage sind, die pathomechanische Komposition der chronischen Myokardischämie zu charakterisieren.

Methoden

Eine Software („FraktalWandler“) ist im Rahmen dieses Projekts entwickelt worden, welche die lokale Fraktal-Analyse (FA) der ischämischen myokardialen Übergangsregion in der Perfusionsbildgebung, hier Magnetresonanztomografie (MRI), implementiert. Die fraktalen Eigenschaften der Perfusions-Regulation werden ausgenutzt, um die stenotische koronare Herzkrankheit (CAD) von der koronaren mikrovaskulären Dysfunktion (CMD) zu differenzieren. Die FA liefert die fraktale Dimension (FD) der Übergangsregion als Maß der geometrischen Komplexität. Gemäß der Hypothese lässt die FD während der first-pass Perfusionsphase ($FD_{\text{first-pass}}$) Rückschlüsse auf den prädominanten Pathomechanismus zu, wohingegen die FD während der Rezirkulationsphase ($FD_{\text{recirculation}}$) die Schwere der Ischämie einschätzt. Die FA wurde statistisch mittels Receiver-Operating-Characteristics (ROC) Analyse, sowie univariater und bivariater deskriptiver Statistik ausgewertet. Der koronarangiografische prozentuale Stenosegrad diente als Referenz.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 108 ischämische Myokardsegmente bei 26 Patienten (davon 5 Frauen) mit chronischer Myokardischämie ausgewertet. Die Klassifikation des prädominanten Pathomechanismus mittels FA gelang erfolgreich. Der optimale Klassifikationspunkt nach ROC-Analyse lag bei $FD_{\text{first-pass}} = 2,358$. Mittelwert \pm Standardabweichung von $FD_{\text{first-pass}}$ und

$FD_{\text{recirculation}}$ waren $2,449 \pm 0,035$ und $2,215 \pm 0,085$ für klassifizierte CAD-Läsionen, bzw. $2,280 \pm 0,039$ und $2,127 \pm 0,044$ für klassifizierte CMD-Läsionen. Wie gemäß der Hypothese zu erwarten, zeigte sich eine moderate lineare Korrelation zwischen $FD_{\text{recirculation}}$ und dem koronarangiografischen prozentualen Stenosegrad bei klassifizierten CAD-Läsionen ($r = 0,472$, $p = 0,001$), nicht jedoch bei klassifizierten CMD-Läsionen ($r = 0,082$, $p = 0,600$).

Schlussfolgerungen

Die ischämische myokardiale Übergangsregion liefert Informationen über die pathomechanische Komposition und Schwere der Myokardischämie beim individuellen Patienten. Die FA ist eine geeignete Methode, diese Informationen quantitativ zu erfassen und ist darüber hinaus unabhängig von der verwendeten Bildgebungsmodalität. Das vorgestellte Konzept hilft, pathophysiologische Vorgänge der chronischen Myokardischämie besser zu verstehen und könnte die therapeutische Entscheidungsfindung erleichtern.

Englisch

Background

Classification of the predominating pathomechanism in chronic ischemic heart disease (IHD) in the individual patient is pivotal to draw the adequate therapeutic consequences. However, no suitable clinical method currently exists to approach this problem.

Objectives

To establish a novel pathophysiology-driven concept and a corresponding method characterising the composition of pathomechanisms underlying myocardial ischemia in chronic IHD.

Methods

A software is developed (“FraktalWandler”) implementing local fractal analysis (FA) of the ischemic myocardial transition region in perfusion imaging, here using magnetic resonance imaging (MRI). Fractal properties of perfusion regulation are exploited to differentiate stenotic coronary artery disease (CAD) and coronary microvascular dysfunction (CMD). FA provides the fractal dimension (FD) of the transition region as a measure of geometrical complexity. FD during first-pass ($FD_{\text{first-pass}}$) and recirculation ($FD_{\text{recirculation}}$) are hypothesised to indicate the predominating pathomechanism and ischemic severity, respectively. FA was evaluated by receiver operating characteristics (ROC) analysis, as well as univariate and bivariate descriptive statistics. Percent diameter stenosis in invasive coronary angiography (ICA) served as reference.

Results

A total of 108 ischemic myocardial segments in 26 patients (5 females) with chronic IHD were analysed. Classification of the predominating pathomechanism using the FA software was feasible. Optimal classification point in ROC-analysis was $FD_{\text{first-pass}} = 2.358$. Mean \pm standard deviation of $FD_{\text{first-pass}}$ and $FD_{\text{recirculation}}$ were on average 2.449 ± 0.035 and 2.215 ± 0.085 for classified CAD lesions, and 2.280 ± 0.039 and 2.127 ± 0.044 for classified CMD lesions, respectively. As predicted by the hypothesis, a moderate linear correlation was found between $FD_{\text{recirculation}}$ and percent diameter stenosis in ICA in classified CAD lesions ($r = 0.472$, $p = 0.001$) but not in classified CMD lesions ($r = 0.082$, $p = 0.600$).

Conclusions

The ischemic myocardial transition region provides information on pathomechanical composition and severity of myocardial ischemia in the individual patient. FA is a suitable method to quantitatively assess this information and it is independent of the employed imaging modality. The presented concept helps to gain insight into the pathophysiology of chronic IHD and may facilitate therapeutic decision making.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Florian Michallek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Fractal Analysis of the Ischemic Transition Region in Chronic Ischemic Heart Disease Using Magnetic Resonance Imaging“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 27.06.2016

Florian Michallek

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Michallek F, Dewey M. Fractal Analysis of the Ischemic Transition Region in Chronic Ischemic Heart Disease Using Magnetic Resonance Imaging. European Radiology. 2016. DOI 10.1007/s00330-016-4492-2

Beitrag im Einzelnen (bitte **ausführlich** ausführen):

- Thema (Michallek, Dewey)
- Entwicklung der Hypothesen (Michallek, Dewey)
- Softwareentwicklung, Methodenetablierung (de novo Programmierung der Auswertungssoftware, „FraktalWandler“, in Java) (Michallek)
- Erfinderische Tätigkeit mit Einreichung einer Patentanmeldung (Michallek, Dewey)
- Durchführung der Analysen (Michallek, Dewey)
- Auswertung der Ergebnisse (qualitativ, quantitativ, statistisch) (Michallek, Dewey)
- kritische Diskussion von Methode und Ergebnissen, Einordnung in den klinischen Kontext (Michallek, Dewey)
- Manuskripterstellung und -einreichung (inkl. Korrespondenz) (Michallek, Dewey)
- Präsentation der Arbeit (mündlicher Vortrag, 12 Minuten) auf einem internationalen Kongress (Society of Cardiovascular Computed Tomography 2016 Annual Scientific Meeting, Orlando, USA, 23-26. Juni 2016) (Michallek, Dewey)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Prof. Dr. med. Marc Dewey

Unterschrift des Doktoranden

Florian Michallek

Auszug aus der Journal Summary List

ISI Web of Knowledge

Journal Citation Reports®



2014 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 125)



Page 1 of 7

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor® Metrics ⁱ	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
<input type="checkbox"/>	1	JACC-CARDIOVASC IMAG	1936-878X	4390	7.188	6.754	2.022	89	3.6	0.02461	2.777
<input type="checkbox"/>	2	RADIOLOGY	0033-8419	48908	6.867	7.259	0.935	369	>10.0	0.07686	2.548
<input type="checkbox"/>	3	NEUROIMAGE	1053-8119	78028	6.357	7.289	1.500	1033	6.5	0.17239	2.257
<input type="checkbox"/>	4	J NUCL MED	0161-5505	22620	6.160	6.280	1.208	308	7.5	0.04246	1.968
<input type="checkbox"/>	5	HUM BRAIN MAPP	1065-9471	16505	5.969	6.687	1.176	454	6.0	0.04232	2.288
<input type="checkbox"/>	6	CIRC-CARDIOVASC IMAG	1941-9651	2786	5.555	6.131	1.367	98	3.3	0.01759	2.688
<input type="checkbox"/>	7	EUR J NUCL MED MOL I	1619-7070	11724	5.383	5.090	1.427	232	6.1	0.02590	1.537
<input type="checkbox"/>	8	ULTRASCHALL MED	0172-4614	1476	4.924	3.468	0.621	58	3.5	0.00380	0.805
<input type="checkbox"/>	9	J CARDIOVASC MAGN R	1097-6647	2741	4.719	4.428	0.667	96	4.1	0.01145	1.785
<input type="checkbox"/>	10	INVEST RADIOL	0020-9996	5463	4.437	4.418	0.745	102	6.8	0.01291	1.526
<input type="checkbox"/>	11	RADIOTHER ONCOL	0167-8140	12939	4.363	4.502	0.963	300	5.8	0.03164	1.382
<input type="checkbox"/>	12	INT J RADIAT ONCOL	0360-3016	39876	4.258	4.359	1.148	427	7.6	0.07684	1.389
<input type="checkbox"/>	13	SEMIN RADIAT ONCOL	1053-4296	1924	4.029	4.124	0.351	37	7.9	0.00411	1.530
<input type="checkbox"/>	14	EUR RADIOL	0938-7994	13516	4.014	3.735	0.560	377	6.1	0.03391	1.240
<input type="checkbox"/>	15	CLIN NUCL MED	0363-9762	3237	3.931	3.504	0.827	104	5.2	0.00617	0.800
<input type="checkbox"/>	16	ULTRASOUND OBST GYN	0960-7692	9248	3.853	3.584	0.887	186	7.1	0.01836	1.127
<input type="checkbox"/>	17	MED IMAGE ANAL	1361-8415	4058	3.654	4.454	0.647	102	6.5	0.00847	1.316
<input type="checkbox"/>	18	BIOMED OPT EXPRESS	2156-7085	3804	3.648	3.752	0.656	346	2.8	0.01633	1.083
<input type="checkbox"/>	19	AM J NEURORADIOL	0195-6108	19657	3.589	3.870	0.577	378	8.1	0.03604	1.269
<input type="checkbox"/>	20	MAGN RESON MED	0740-3194	26697	3.571	3.751	0.763	426	9.8	0.03836	1.214

Journals 1 - 20 (of 125)



Page 1 of 7

[Acceptable Use Policy](#)
Copyright © 2016 Thomson Reuters.

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Michallek F, Dewey M. Fractal Analysis of the Ischemic Transition Region in Chronic Ischemic Heart Disease Using Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol.* 2016.

DOI 10.1007/s00330-016-4492-2

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436024>

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4492-2>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- Michallek F, Dewey M. Fractal Analysis of the Ischemic Transition Region in Chronic Ischemic Heart Disease Using Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol.* 2016. DOI 10.1007/s00330-016-4492-2. *Impact Factor:* 4,014 (JCR 2014)
- Michallek F, Dewey M. Fractal Analysis of Perfusion Imaging for Characterization of the Pathomechanical Composition in Chronic Ischemic Heart Disease. (*Präsentation der Arbeit, mündlicher Vortrag*) SSCT2016 Annual Scientific Meeting, Orlando. 2016.
- Michallek F, Dewey M. Fractal analysis in radiological and nuclear medicine perfusion imaging: a systematic review. *Eur Radiol.* 2014;24:60-69. *Impact Factor:* 4,338 (JCR 2013)
- Feger S, Michallek F, Dewey M. Ausschluss und Diagnose der KHK: Alternativen zum „Katheter“. *Dtsch Arztebl.* 2016;113(12):[14]. *Impact Factor:* NA
- Michallek R, Michallek F. Gefäßmedizin in der ägyptischen Antike, Teil IV. *Gefäßchirurgie.* 2015;20(8):581-588. *Impact Factor:* NA
- Michallek R, Michallek F. Gefäßmedizin in der ägyptischen Antike, Teil III. *Gefäßchirurgie.* 2015; 20(6):455-462. *Impact Factor:* NA
- Michallek R, Michallek F. Gefäßmedizin in der ägyptischen Antike, Teil II. *Gefäßchirurgie.* 2015; 20(3):217-224. *Impact Factor:* NA
- Michallek R, Michallek F. Gefäßmedizin in der ägyptischen Antike, Teil I. *Gefäßchirurgie.* 2015; 20(1):54-62. *Impact Factor:* NA
- Michallek R, Michallek F. Über die resorbierbare Gefäßprothese aus Magnesium um 1900. *Gefäßchirurgie.* 2013;18(3):224-230. *Impact Factor:* 0,235 (JCR 2012)
- Michallek R, Michallek F. Die „Akiurgischen Abbildungen“ von Ernst Blasius (1802-1875), Teil II. *Gefäßchirurgie.* 2012;17(7):669-680. *Impact Factor:* 0,235 (JCR 2012)
- Michallek R, Michallek F. Die „Akiurgischen Abbildungen“ von Ernst Blasius (1802-1875), Teil I. *Gefäßchirurgie.* 2012;17(4):280-288. *Impact Factor:* 0,235 (JCR 2012)

Danksagung

Meinen hochachtungsvollen Dank, wissenschaftlich wie persönlich, möchte ich
Herrn Prof. Dr. med. Marc Dewey
aussprechen.

Seine exzellente Mentorenschaft und sein Gespür für Innovation
sind von zentraler Bedeutung für meine wissenschaftliche und ärztliche Ausbildung.

Den Mitgliedern der AG Dewey danke ich
für das ausgezeichnete wissenschaftliche Umfeld, die aufschlussreichen und spannenden
Diskussionen, sowie die Unterstützung in organisatorischen und persönlichen Fragen.

Für die sprachliche Prüfung des englischen Manuskripts möchte ich
Frau Bettina Herwig danken.

Einen ganz lieben Dank richte ich
an meine Eltern
für die stets liebevolle Unterstützung und den familiären Rückhalt.