

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Dual-Energy-CT-Angiographie von Becken-Bein-Arterien
bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dipl.-Phys. Thomas Werncke
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. T. Albrecht
2. Prof. Dr. med. F. Wacker
3. Priv.-Doz. Dr. med. K. Nikolaou

Datum der Promotion: 18.11.2011

1 Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Inhaltsverzeichnis | 1 |
| 2 | Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 3 | Kurzzusammenfassung | 5 |
| 4 | Einleitung und Zielstellung | 6 |
| 5 | Methodenbeschreibung | 7 |
| 5.1 | Leistungsfähigkeit der CT-Angiographie der Becken- und Beinarterien in Abhängigkeit von Gefäßverkalkungen und dem kardiovaskulärem Risikoprofil..... | 7 |
| 5.1.1 | Patientenpopulation..... | 7 |
| 5.1.2 | Bildakquisition | 7 |
| 5.1.3 | Digitale Subtraktionsangiographie der Becken- und Beinarterien | 8 |
| 5.2 | Experimentelle Dual-Energy-CT am Gefäßphantom | 8 |
| 5.2.1 | Gefäßphantom..... | 8 |
| 5.2.2 | Bildakquisition | 9 |
| 5.3 | Dual-Energy-CT-Angiographie der Becken- und Beinarterien..... | 9 |
| 5.3.1 | Patientenpopulation..... | 9 |
| 5.3.2 | Bildakquisition | 9 |
| 5.3.3 | Dual-Energy-Bildrekonstruktion | 9 |
| 6 | Ergebnisse | 10 |
| 6.1 | Untersuchung zur Aussagekraft der Becken-Bein-CTA in Abhängigkeit von Gefäßverkalkungen und dem kardiovaskulärem Risikoprofil | 10 |
| 6.2 | Einsatz der Dual-Energy-Akquisition bei der Becken-Bein-CTA | 11 |
| 7 | Diskussion | 12 |
| 8 | Literatur | 15 |
| 9 | Anteilerklärung | 19 |
| 10 | Druckexemplare der Publikationen | 21 |
| 10.1 | Meyer BC, Werncke T, Hopfenmuller W, et al. Dual energy CT of peripheral arteries: Effect of automatic bone and plaque removal on image quality and grading of stenoses. Eur J Radiol 2008;68:414-422 | 21 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 10.2 | Werncke T, Albrecht T, Wolf KJ, Meyer BC. Dual energy CT of the peripheral arteries: a phantom study to assess the effect of automatic plaque removal on stenosis grading. Rofo 2010; 182:682-689 | 21 |
| 10.3 | Meyer BC, Werncke T, Foert E, et al. Do the cardiovascular risk profile and the degree of arterial wall calcification influence the performance of MDCT angiography of lower extremity arteries? Eur Radiol 2010; 20:497-505 | 21 |
| 11 | Lebenslauf | 22 |
| 12 | Vollständige Publikationsliste | 23 |
| 13 | Selbstständigkeitserklärung | 25 |
| 14 | Danksagung | 26 |

2 Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Beschreibung |
|-------------------------|--|
| ABS | mittels Dual-Energy-Technik automatisch knochensubtrahierter Datensatz |
| ABS-B | nach zusätzlich manueller Knochenentfernung bearbeiteter ABS |
| ABPS | mittels Dual-Energy-Technik automatisch plaque- und knochensubtrahierter Datensatz |
| BB-CTA | computertomographische Angiographie der Becken- und Beinarterien |
| BB-DSA | DSA der Becken- und Beinarterien |
| BB-MRA | magnetresonanztomographische Angiographie der Becken- und Beinarterien |
| CT | Computertomographie |
| CTA | computertomographische Angiographie |
| Curved-MPR | gekrümmte multiplanare Reformatierungen |
| CTDI _{Vol} | volumenbezogener CT-Dosisindex |
| DE | Dual-Energy |
| DE-BB-CTA | computertomographische Dual-Energy-Angiographie der Becken- und Beinarterien |
| DECT | Dual-Energy-CT |
| DE-PS | mittels Dual-Energy-Technik plaquesubtrahierter Datensatz |
| DSA | digitale Subtraktionsangiographie |
| FKDS | farbkodierte Duplexsonographie |
| HE | Hounsfield-Einheiten |
| I, I _{QualRef} | Röhrenstrom, Referenz-Röhrenstrom-Zeit-Produkt |
| kV | Kilovolt |
| mAs | Milliamperesekunden |
| mas% | Massenprozent |
| MBS | manuell knochensubtrahierter Datensatz |
| MIP | Maximumintensitätsprojektion |
| MMWP | Multimodality Workplace |
| MPR | multiplanare Reformatierungen |
| MRA | magnetresonanztomographische Angiographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |

| | |
|------|--|
| MSCT | Multislice-CT |
| NPV | negativer prädiktiver Wert |
| N-PS | nicht plaquesubtrahierter Datensatz |
| P | p-Wert des Kruskal-Wallis Tests |
| PAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PPV | positiver prädiktiver Wert |
| PS | Plaquesubtraktion |
| ROI | region of interest, Messregion |

3 Kurzzusammenfassung

Ziel: In dieser Arbeit werden die Anwendungsmöglichkeiten der Dual-Energy (DE) Computertomographie (CT) für die angiografische Darstellung der Becken- und Beinstrombahn (BB-CTA) bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) untersucht.

Material und Methoden: In zwei klinischen und einer experimentellen Studie wurde erstens der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von die Diagnose einschränkenden starken Gefäßverkalkungen bei PAVK-Patienten untersucht. Zweitens wurde die Effizienz der DE-basierten Nachbearbeitung für die Befundung und Demonstration im Vergleich zu bisherigen manuellen, teils semiautomatischen Nachbearbeitungsmethoden der BB-CTA experimentell und klinisch ermittelt.

Ergebnisse: Die BB-CTA zeigt im Vergleich zum Goldstandard der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) eine vergleichbar gute Gefäßbildgebung der Becken- und Beinarterien bei PAVK-Patienten. Diabetes mellitus und Dialyse sind die stärksten Prädiktoren für das Vorliegen von kompromittierenden Gefäßverkalkungen. Die DE-basierte Nachbearbeitung beschleunigt die Erstellung von DSA-ähnlichen Luminogrammen deutlich, wobei die erstmals mögliche Plaquesubtraktion bisher nur bei guter Kontrastierung in der Becken- und Oberschenkeletage funktioniert.

Schlussfolgerung: Die BB-CTA ist eine sehr gute Bildgebungsmodalität der Becken- und Beinstrombahn. Da ihre Aussagekraft bei starken Gefäßverkalkungen insbesondere am Unterschenkel noch eingeschränkt ist, sollten Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von kompromittierenden Gefäßverkalkungen, z.B. Diabetiker und Dialysepatienten, andere Bildgebungen erhalten. Die relativ neue Technik der Dual-Energy-BB-CTA zeigt, dass die zusätzliche spektrale Information die Bildrekonstruktion bereits deutlich verbessert aber im Bereich der Plaquesubtraktion noch limitiert ist.

4 Einleitung und Zielstellung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) wird definiert als Einschränkung der Durchblutung der die Extremitäten versorgenden Arterien durch Stenosen oder Verschlüsse. Hauptursache für die chronische PAVK ist hierbei die Arteriosklerose. Mit zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz zu und beträgt in der Subgruppe der über 70jährigen zwischen 15-20% [1,2]. Die führenden Behandlungsziele sind hierbei, ein weiteres Fortschreiten der PAVK zu vermeiden, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu minimieren und die Lebensqualität, Belastbarkeit und Gehleistung zu verbessern [3,4].

Die Basisdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine PAVK umfasst die Anamnese, die Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes und die Duplexsonographie. Liegt eine höhergradige PAVK vor, so ist es notwendig, den Gesamtstatus zu erheben. Hierfür ist die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der Goldstandard. Durch neue Entwicklungen der Computertomographie (CT) sind kurze Akquisitionszeiten und räumliche Auflösungen bis in den Submillimeterbereich möglich. Seit der Integration zweier Röhren-Detektorsysteme in die Gantry wird unter Verwendung verschiedener Röntgenstrahlungsenergien (Dual-Energy-CT, DECT) eine spektrale Differenzierung von Materialien realisierbar [5-10].

Im Gegensatz zur konventionellen DSA und MR-Angiographie (MRA) wird bei der CT-Angiographie (CTA) aus Strahlenschutzgründen keine Maske erstellt und keine Subtraktion durchgeführt, so dass die Gefäßwand mit abgebildet wird. Daraus resultiert der wesentlich höhere Nachbearbeitungsaufwand, um mittels Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP) ein zur klassischen Angiographie vergleichbares Luminogramm zu erhalten. Überlagernde Strukturen mit einer höheren Dichte als die kontrastierten Gefäße, wie z.B. Knochen und verkalkte Plaques müssen entfernt werden. Während die Knochenentfernung bisher manuell oder semiautomatisch erfolgt, kann bei der DECT die spektrale Information für die Differenzierung zwischen Kalk und Iod genutzt werden.

Ziel dieser Arbeit war es, die Becken-Bein-CTA (BB-CTA) mittels der Dual-Energy-Technik sowohl am Phantom als auch im klinischen Einsatz bei Patienten mit PAVK zu evaluieren.

Folgende Fragestellungen sollten bearbeitet werden:

- 1.) Ab welchem Ausmaß führen Gefäßverkalkungen zu einer Einschränkung der diagnostischen Aussagekraft der BB-CTA und gibt es kardiovaskuläre Risikofaktoren als Prädiktoren?
- 2.) Wie zuverlässig kann mit der DECT eine Materialdifferenzierung von Calcium und Iod durchgeführt und diese für die Erleichterung der Nachbearbeitung genutzt werden?

5 Methodenbeschreibung

In dieser Arbeit wurden eine experimentelle und zwei klinische Studien zur Evaluation der BB-CTA und der DE-BB-CTA durchgeführt. Für die klinischen Studien lag das Einverständnis der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin vor.

5.1 Leistungsfähigkeit der CT-Angiographie der Becken- und Beinarterien in Abhängigkeit von Gefäßverkalkungen und dem kardiovaskulärem Risikoprofil

5.1.1 Patientenpopulation

In dieser Studie wurden insgesamt 200 Patienten eingeschlossen, die zwischen Februar 2004 und März 2006 an einem 16-Zeilen-Computertomographen (CT) untersucht wurden.

5.1.2 Bildakquisition

Alle BB-CTA Untersuchungen dieser Studie [11] wurden an einem 16-Zeilen-Computertomographen (Somatom Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Forchheim) mit den vom Hersteller empfohlenen Akquisitionseinstellungen (Röhrenspannung 120kV, effektiver Röhrenstrom 140mAs, Kollimation 16 x 1,5mm, Rotationszeit 0,5s, Tischvorschub 40mm/s, Pitchfaktor 0,83, Schichtdicke 2mm, Schichtinkrement 1,2mm) durchgeführt. Die Kontrastmittelapplikation erfolgte über eine großlumige Venenverweilkanüle (18G) in der Armbeuge. Appliziert wurden 100ml Iomeprol mit einer Jodkonzentration von 400mg/ml gefolgt von 60ml physiologischer Kochsalzlösung mit einer Flussrate von 4ml/s. Die Bildakquisition begann automatisch 4s nach Erreichen eines Schwellenwertes von 250HE in der abdominalen Aorta (CareBolus®, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) und umfasste den Bereich von der Aorta abdominalis (5cm oberhalb des Zwerchfells) bis zu den Füßen. Bei Nichterreichen der Schwelle wurde die Bildakquisition manuell gestartet. Um den venösen Rückstrom und damit venöse Überlagerungen zu reduzieren, wurden um beide Oberschenkel Venenstauschläuche angelegt.

5.1.2.1 Rekonstruktion der CT-Angiographien

An einer Workstation (Leonardo Workstation, Version VB30A, Siemens Medical Solutions, Forchheim) wurde zur Erstellung von Maximumintensitätsprojektionen (MIP) zunächst semiautomatisch schwellenwertbasiert der Knochen aus den Datensätzen subtrahiert. Hierzu wurde im Knochen ein Startpunkt definiert und ein interaktiv bestimmter Schwellenwert (>280HE) bestimmt, der eine sichere Segmentierung des Knochens ermöglichte. Für die Becken-, Oberschenkel- und Unterschenkeletage wurden radiale MIP-Serien mit je 8 Bildern erstellt (Winkelabstand 22°, Umfang 176°). Bei Bedarf (z. B. bei langstreckigen Gefäßverkalkungen) wurden zusätzlich gekrümmte multiplanare Reformatierungen entlang des Gefäßverlaufs angefertigt.

Als Gefäßimitate dienten dünnwandige Plexiglasröhrchen gefüllt mit Plaquematerial verschiedener Dichte und Stenosegrade (25-30%, 50%, 66-75%, Verschluss) sowie kontrastmittelhaltigem Blut definierter Dichte (150, 300, 450 HE). Zur Imitation eines homogenen Hintergrundes und Simulation des menschlichen Körpers erfolgten die Messungen in einem Wasserbecken [9,16].

5.2.2 Bildakquisition

Die computertomographische Abbildung erfolgte am Somatom Definition CT (Siemens, Medical Solutions, Forchheim, Deutschland), in dem zwei Röhren-Detektorsysteme die gleichzeitige Akquisition bei zwei Röhrenspannungen (z.B. 80kV und 140kV) ermöglichen. Durch Variation der Akquisitionsparameter Kollimation (Schichtkollimation 14 x 1,2mm, Schichtdicke 1,5mm; 32 x 0,6mm, 1mm) und Exposition (140kV-Röhre: 56mAs und 112mAs, 80kV-Röhre: 234mAs und 468mAs) in je 2 Stufen wurde deren Einfluss auf die Qualität der Plaquesubtraktion untersucht. Aus den gemessenen Rohdaten wurde mit dem Kernel D30 für 80kV und 140kV je ein nativer Datensatz (140kV-DS, 80kV-DS) und ein virtueller 120kV-Datensatz (120kV-DS, Wichtung 140kV-Bild: 30%, 80kV-Bild: 70%) berechnet und an eine dedizierte Workstation transferiert (MMWP, VE25A, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) [9].

5.3 Dual-Energy-CT-Angiographie der Becken- und Beinarterien

5.3.1 Patientenpopulation

In diese klinische Studie wurden 50 Patienten eingeschlossen, welche zu einer BB-CTA zwischen August 2007 und Februar 2008 überwiesen worden waren.

5.3.2 Bildakquisition

Die Dual-Energy-Becken-Bein-CT-Angiographien in der klinischen Studie erfolgten an einem Somatom Definition Computertomographen. Als Untersuchungsprotokoll wurden die vom Hersteller empfohlenen Akquisitionsparameter verwendet (Kollimation 2x32x0,6mm, Röhrenspannung 80kV/140kV, Referenz-Strom-Zeit-Produkt I_{qualRef} 238/56mAs, Dosismodulation CareDose4D[®], Rotationszeit 0,33s, Tischvorschub 37mm/s, Pitchfaktor 0,65, Schichtdicke 1mm, Schichtinkrement 0,7mm). Die Kontrastmittelgabe und der weitere Untersuchungsablauf erfolgten analog zur ersten klinischen Studie (Abschnitt 5.1.2). Aus den nach der Untersuchung erhaltenen CT-Rohdaten wurde mit dem Kernel D30 analog zur Phantomstudie (siehe Abschnitt 5.2.2) ein 80kV und 140kV sowie ein virtueller 120kV-Mischdatensatz generiert und an eine dedizierte Workstation zur weiteren DE-Berechnung transferiert.

5.3.3 Dual-Energy-Bildrekonstruktion

Auf der Workstation wurde unter Verwendung der Standardparameter mit einer speziellen DE-Softwareapplikation Knochen (ABS) und verkalkte Plaques (ABPS) entfernt und als neue Daten-

sätze für die weitere Auswertung gespeichert. Grundlage für die Materialdifferenzierung bildeten hierbei die unterschiedlichen Absorptionseigenschaften von Calcium und Iod bei 80 und 140kV. Für die Unterscheidung zwischen Knochen und kalkdichten Plaques werden in der Software zusätzlich morphologische Kriterien verwendet.

6 Ergebnisse

6.1 Untersuchung zur Aussagekraft der Becken-Bein-CTA in Abhängigkeit von Gefäßverkalkungen und dem kardiovaskulärem Risikoprofil

Ziel dieser zweistufigen Studie [17] war es, Risikofaktoren für Patienten zu ermitteln, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kompromittierenden Gefäßverkalkungen aufweisen. Im ersten Schritt wurde im Vergleich zwischen BB-CTA und dem Goldstandard DSA analysiert, ob es einen Schwellenwert für die diagnostische Genauigkeit einschränkende Gefäßverkalkungen gibt. Im zweiten Schritt wurde die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von kompromittierenden Gefäßverkalkungen in Abhängigkeit vom Alter, dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und dem Schweregrad der Erkrankung analysiert.

Im Vergleich zum Goldstandard der DSA zeigte sich in den Becken- und Oberschenkelarterien eine Gesamtsensitivität von 93% und eine Spezifität von 95% für die Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen. In den Unterschenkelarterien reduzierte sich die Gesamtsensitivität auf 83% und die Gesamtspezifität auf 93%. Zwischen den zwei auswertenden Radiologen konnte weiterhin eine hohe Interobserver-Übereinstimmung beobachtet werden.

In Abhängigkeit vom Verkalkungsgrad der Gefäße konnte bei den Gefäßen oberhalb des Knies nur beim höchsten Verkalkungsgrad ein geringer, aber signifikanter Abfall der Spezifität beobachtet werden. Bei den Unterschenkelarterien trat bei den Gefäßen mit dem höchsten Verkalkungsgrad ein deutlicher Abfall der Sensitivität und Spezifität (Sensitivität 66%, Spezifität 65%, $p < 0,0001$) auf. Die Interobserver-Übereinstimmung war am höchsten für den geringsten Verkalkungsgrad ($\kappa = 0,95$) und nahm auf ($\kappa = 0,82$) für den höchsten Verkalkungsgrad (Ca^{++3} , verkalkte Gefäßlänge $> 50\%$) ab.

Damit wurde der höchste Verkalkungsgrad (Ca^{++3}) als Schwellenwert für störende Verkalkungen in den folgenden Regressionsanalysen angesetzt.

Diese zeigte, dass in den größeren Becken- und Oberschenkelarterien das höchste Risiko für kompromittierende Gefäßverkalkungen mit einer Odds ratio von 2,9 bei einem PAVK Stadium 3 und 4 gefolgt von Diabetes mellitus (Odds ratio 2,4), Nierenversagen (2,1) und Rauchen (1,7) besteht. Eine Assoziation mit Bluthochdruck, Hyperlipidämie und fortgeschrittenem Alter konnte nicht nachgewiesen werden.

Mit den gleichen Prädiktoren waren die Korrelationskoeffizienten im Unterschenkel höher als im Becken. Mit einer Odds ratio von 12,2 war Nierenversagen der stärkste Prädiktor für störende Verkalkungen, gefolgt von Diabetes mellitus (Odds ratio 3,3) im Unterschenkel. Im Vergleich zu den großen Gefäßen war der Einfluss einer schweren PAVK und Rauchen für Verkalkungen am Unterschenkel nicht nachweisbar.

Zusammengefasst lässt sich daraus schlussfolgern, dass die Wahrscheinlichkeit für kompromittierende Gefäßverkalkungen am Unterschenkel bei Diabetikern und Dialysepatienten am höchsten ist und somit eine alternative Bildgebungsmodalität wie z.B. die DSA bei diesen Patienten indiziert ist.

6.2 Einsatz der Dual-Energy-Akquisition bei der Becken-Bein-CTA

In der Phantomstudie [12] konnte gezeigt werden, dass die DE-basierte Plaquesubtraktion mit der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Akquisitions- und Rekonstruktionstechnik im Bereich der größeren Gefäßphantome ($\geq 5\text{mm}$) bei guter Gefäßkontrastierung ($\geq 300\text{ HE}$) und hohen Plaquedichten ($\geq 550\text{ HE}$) gute Ergebnisse erzielt (exzellente Übereinstimmung, $\kappa_{\text{Lin}} = 0,92 - 0,96$) [18-20]. Ein deutlicher Abfall der Übereinstimmung in den großen Gefäßphantomen war bei geringer Kontrastierung (150HE) und geringen Plaquedichten ($\kappa_{\text{Lin}} = 300\text{ HE}$) zu beobachten ($\kappa_{\text{Lin}} = 0,70 - 0,82$). In den kleinen Gefäßphantomen (3mm) war auch bei kräftiger Kontrastierung und hohen Plaquedichten die Übereinstimmung niedrig ($\kappa_{\text{Lin}} = 0,44 - 0,64$). Im zum Vergleich analysierten virtuellen 120kV -Datensatz war die Übereinstimmung besser. Jedoch waren hier die Gefäßphantome mit gleicher Plaque- und Lumendichte in der Auswertung nicht berücksichtigt, da in diesem Fall keine Plaquedifferenzierung im Single-Energy-Ansatz möglich war. Hingegen war hier im Dual-Energy-Verfahren eine Plaquedifferenzierung erstmals möglich.

In der klinischen Studie [11] konnten die experimentell gewonnenen Ergebnisse bestätigt werden. Während die Übereinstimmung der Stenosegraduierung in der Aorta und in den Beckenarterien gut war ($\kappa = 0,70$), zeigte sich ein deutlicher Abfall in den Oberschenkelarterien ($\kappa = 0,57$) und den Unterschenkelarterien ($\kappa = 0,16$). Mit fallender Lumenkontrastierung fiel die Übereinstimmung im Oberschenkel ($P = 0,005$) und Unterschenkel ($P < 0,00001$) signifikant ab. Kompromittierende Gefäßsubtraktionsartefakte wurden im Vergleich zur manuellen Knochensubtraktion ($15,2\%$ der Gefäßsegmente) mit der DE-basierten Knochensubtraktion signifikant seltener beobachtet ($10,6\%$ der Gefäßsegmente, $P < 0,001$). Die benutzerabhängige Zeit zur Berechnung der Dual-Energy-basierten Knochensubtraktionen mit gegebenenfalls manueller Nachbearbeitung lag mit $2,1 \pm 1,1$ Minuten deutlich unterhalb der für die manuelle, semiautomatische Nachbearbeitung benötigten Zeit von $6,8 \pm 2$ Minuten.

7 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit dem Einsatz der Becken-Bein-CT-Angiographie bei Patienten mit PAVK insbesondere in Hinblick auf die Anwendung der neuen Dual-Energy-CT-Technik.

Anhand experimenteller und klinischer Studien konnte gezeigt werden:

- 1) Die BB-CTA ist sehr zuverlässig, jedoch ist die Aussagekraft und Genauigkeit der Stenosequantifizierung bei ausgeprägten Gefäßverkalkungen noch limitiert.
- 2) Die Wahrscheinlichkeit, dass Gefäßverkalkungen vorliegen, die die Aussagekraft der CTA limitieren, ist beim Vorliegen gewisser Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes, Niereninsuffizienz) erhöht. Deshalb sollten diese Patienten eher anderen Bildgebungsmodalitäten zugeführt werden.
- 3) Die Dual-Energy-CT-Becken-Bein Angiographie als neue Akquisitionstechnik reduziert signifikant den manuellen Nachbearbeitungsaufwand. Jedoch ist die Subtraktion verkalkter Plaques gegenwärtig nur in der Becken- und Oberschenkeletage bei kräftiger Lumenkontrastierung mit gutem Ergebnis einsetzbar.

Ein wesentliches Ziel bei der Behandlung von PAVK-Patienten ist es, durch eine frühzeitige Diagnosestellung und stadiengerechte Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und die Lebensqualität (Verbesserung der Gehstrecke, Vermeidung von Ulzerationen) zu verbessern. Der etablierte Goldstandard für die Abbildung der Becken-Bein-Arterien stellt die invasive BB-DSA dar. Als Alternativen stehen der DSA die nichtinvasive farbkodierte Duplexsonographie (FKDS), die BB-MRA und die BB-CTA gegenüber. Die BB-MRA weist inzwischen eine sehr hohe diagnostische Aussagekraft mit einer Sensitivität zwischen 92-100% und Spezifität von 91-99% auf [21-24]. Wesentliche Kontraindikationen sind bei der BB-MRA Patienten mit Klaustrophobie oder einem Herzschrittmacher. Limitierend ist weiterhin die begrenzte Verfügbarkeit der MRA. Nachteile der FKDS sind die fehlende Übersichtsdarstellung gesamter Gefäßterritorien, Einschränkungen bei der Beurteilung der Beckenarterien sowie eine geringere Genauigkeit im Vergleich zur MRA [25].

Aufgrund der zunehmenden Verfügbarkeit schneller Computertomographen gewinnt die BB-CTA an Bedeutung[26]. Insbesondere ihre geringe Invasivität, die Abbildung großer Gefäßterritorien, eine kurze Untersuchungszeit und die damit verbundene geringe subjektive Belastung der Patienten tragen hierzu bei. Weiterhin sprechen der geringe Personalaufwand, die im Vergleich zur DSA geringere Strahlenexposition und die Robustheit der Methode durch die Verwendung von standardisierten Kontrastmittelinjektionsprotokollen für die BB-CTA [27-29].

Bereits bei frühen an 4-Zeilen-CT durchgeführten Arbeiten konnten hohe Sensitivitäten (88,6-99,2%) und Spezifitäten (93,0-99,1%) für die Detektion therapierelevanter Stenosen im Vergleich zur DSA nachgewiesen werden [30-33]. Jedoch wurden insbesondere im Bereich der kleinen Unterschenkelarterien hohe Diskrepanzen zwischen CTA und DSA beobachtet [31]. Diese lassen sich mit der 16-Zeilen-CT in einer höheren Auflösung darstellen. Albrecht et al. konnten in [34] zeigen, dass die BB-CTA am 16-Zeilen-CT im Vergleich zur BB-DSA eine Sensitivität von 91,7% und eine Spezifität von 96,1% für die Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen aufweist. Diese sehr gute Übereinstimmung konnten wir in der ersten klinischen Studie mit einer Sensitivität von 93% und Spezifität von 95% in der Becken- und Oberschenkeletage mit einem Abfall auf 83% (Sensitivität) und 93% (Spezifität) bestätigen [17]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die 2-dimensionale Darstellung des Goldstandards DSA der 3-dimensionalen Darstellung unterlegen sein kann, wie in der Arbeit von Anzalone et al. im Vergleich zur MRA und Rotationsangiographie gezeigt wurde [26,35]. Die in unserer Studie [17] gezeigte hohe Interobserver-Übereinstimmung in der Stenosequantifizierung unterstreicht die Zuverlässigkeit der BB-CTA.

Eine der Hauptlimitationen der BB-CTA stellen Gefäßwandverkalkungen dar. Durch Blooming- und Partialvolumeneffekte wird eine Abgrenzung des Lumens insbesondere bei kleinen Gefäßdurchmessern von der Gefäßwand erschwert. Bisher wurde dies nur orientierend in einer retrospektiven Studie von Ouwendijk et al. [36] untersucht. Die Autoren bewerteten in dieser Studie lediglich das Vorhandensein von Verkalkungen pro Gefäßsegment und summierten die Gefäßsegmente pro Patient auf. Im Ergebnis beschrieben die Autoren, dass unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen von Gefäßverkalkungen das Alter, eine koronare Herzkrankheit und Diabetes mellitus sind. Die Autoren schlussfolgerten, dass präzisere Aussagen durch eine weitere Differenzierung der Verkalkungsgrade möglich sein könnten.

In unserer Studie [17] legten wir zunächst durch den Vergleich von CTA und DSA einen Schwellenwert für kompromittierende Gefäßverkalkungen fest und verwendeten diesen für die weiteren Regressionsanalysen getrennt für Becken- und Oberschenkelgefäße sowie Unterschenkelgefäße. Aufgrund der Festlegung eines Schwellenwertes konnten wir das Alter als Prädiktor nicht bestätigen. Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz ergaben sich als stärkste Prädiktoren für kompromittierende Gefäßverkalkungen (Unterschenkelarterien: Sensitivität 66% bzw. Spezifität 65%). Nikotinabusus war lediglich bei den großen Gefäßen ein Prädiktor. Da bei Diabetikern oder Dialysepatienten mit einer PAVK 4 am Unterschenkel die Beurteilung dieser Gefäße wichtig für eine Therapieplanung ist, sollte hier möglichst eine andere Bildgebungsmodalität wie z.B. die DSA oder MRA gewählt werden.

Ein weiterer Nachteil der BB-CTA ist der hohe Nachbearbeitungsaufwand. In einer BB-CTA werden teilweise mehr als 1500 Einzelbilder akquiriert. Die Befundung jedes einzelnen axialen Quellbildes ist weiterhin die zentrale Aufgabe des Radiologen. Eine sinnvolle Befunddemonstration ist jedoch dem klinischen Kollegen anhand der axialen Einzelbilder kaum möglich [37]. Die Beurteilung komplexer Befunde mit Stenosen, Verschlüssen und Kollateralen wird durch 2D und 3D Rekonstruktionen deutlich erleichtert. Für die Übersichtsdarstellung hat sich daher die an die DSA angelehnte MIP-Darstellung der Quellbilder nach Knochensubtraktion etabliert.

Die für die Knochensegmentation verwendeten Algorithmen und die Hardware sind in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt worden. So verringerte sich die Zeit für die Nachbearbeitung von $13,5 \pm 4$ Minuten [38] auf $6,8 \pm 2,0$ Minuten [11]. Durch den Einsatz der DE-BB-CTA wurde durch die DE-basierte Knochensegmentierung die manuelle Nachbearbeitungszeit auf $2,1 \pm 1,1$ Minuten gesenkt [11]. Zudem konnte die Häufigkeit des Auftretens kompromittierender Subtraktionsfehler signifikant gesenkt werden (A. tibialis anterior, A. fibularis, A. dorsalis pedis). Yamamoto et al. bestätigten dies in einer kürzlich erschienenen Studie [39]. Somit stellt die DE-basierte Knochensubtraktion eine deutliche Verbesserung dar.

Der Versuch, DE-basiert eine Plaquesubtraktion durchzuführen, war weniger erfolgreich [11,12]. Sowohl im Phantomversuch als auch in der klinischen Studie ließ sich eine exakte Stenosequantifizierung nur in größeren Gefäßen mit kräftiger Lumenkontrastierung bei stark verkalkten Plaques erzielen. Ein wesentlicher Grund für die Limitation bei geringeren Dichteunterschieden ist die große Überlappung der verwendeten Spektren bei Röhrenspannungen von 80kV und 140kV. Bei den DECT-Geräten neuester Generation sind die Spektren durch den Einsatz eines zusätzlichen Zinn-Filters besser getrennt [40]. Es ist zu erwarten, dass dies zu einer Verbesserung der Plaquesdifferenzierung führt, was aber in weiteren Studien noch validiert werden muss.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die BB-CTA bei PAVK-Patienten eine im Vergleich zur BB-DSA und BB-MRA vergleichbar gute Gefäßbildgebung der Becken- und Beinarterien bei wesentlich geringerem Zeitaufwand und hoher Patientenakzeptanz ermöglicht. Bei Patienten, bei denen die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass Verkalkungen vorliegen, die die Aussagekraft der BB-CTA limitieren, wie z.B. bei Diabetikern und niereninsuffizienten Patienten, ist anderen Bildgebungsmodalitäten der Vorrang zu geben.

Die neue Technik der Becken-Bein-Dual-Energy-CT-Angiographie zeigt, dass die zusätzliche spektrale Information die Bildrekonstruktion verbessert. Das Potential der Dual-Energy-CTA zeigt sich sowohl in der verbesserten Knochensubtraktion als auch im Bereich der erstmals möglichen Plaquesubtraktion, wobei hier die Anwendbarkeit derzeit noch auf die großen Gefäße limitiert ist.

8 Literatur

- 1 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45:S5-S67
- 2 Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172:95-105
- 3 Schulte KL. Arterielle Verschlusskrankheit. *Der Internist* 2009;50:927-935
- 4 Meyer BC (2010): Einsetzbarkeit der computertomographischen Angiographie der Becken- und Beinarterien bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit, Habilitation, Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin.
- 5 Tran DN, Straka M, Roos JE, Napel S, Fleischmann D. Dual-energy CT discrimination of iodine and calcium: experimental results and implications for lower extremity CT angiography. *Acad Radiol* 2009;16:160-171
- 6 Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol* 2006;16:256-268
- 7 Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M, et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol* 2007;17:1510-1517
- 8 Hidas G, Eliahou R, Duvdevani M, et al. Determination of Renal Stone Composition with Dual-Energy CT: In Vivo Analysis and Comparison with X-ray Diffraction 1. *Radiology*
- 9 Petersilka M, Bruder H, Krauss B, Stierstorfer K, Flohr TG. Technical principles of dual source CT. *Eur J Radiol* 2008;68:362-368
- 10 Karcaaltincaba M, Karaosmanoglu D, Akata D, et al. Dual Energy Virtual CT Colonoscopy with Dual Source Computed Tomography: Initial Experience. *RoFo* 2009;181:859-862
- 11 Meyer BC, Werncke T, Hopfenmuller W, et al. Dual energy CT of peripheral arteries: Effect of automatic bone and plaque removal on image quality and grading of stenoses. *Eur J Radiol* 2008;68:414-422
- 12 Werncke T, Albrecht T, Wolf KJ, Meyer BC. [Dual energy CT of the peripheral arteries: a phantom study to assess the effect of automatic plaque removal on stenosis grading]. *Rofo* 2010;182:682-689

- 13 Süß C, Kalender WA. Wasser- und knochenäquivalente Materialien und Phantome für die Qualitätssicherung von DXA- und QCT-Knochenmineralmessungen. *Z Med Phys* 1996;6:20-28
- 14 Berger MJ, Hubbell JH, Seltzer SM, et al. XCOM: Photon Cross Section Database (version 1.3) [Online] Available: <http://physics.nist.gov/xcom>. In: National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD; 2005
- 15 O'Neill WC. Vascular calcification: Not so crystal clear. *Kidney Int* 2007;71:282-283
- 16 Radiation dosimetry: X rays generated at potentials of 5 to 150 kV. In, ICRU Publications, Report 17; 1970
- 17 Meyer BC, Werncke T, Foert E, et al. Do the cardiovascular risk profile and the degree of arterial wall calcification influence the performance of MDCT angiography of lower extremity arteries? *Eur Radiol* 2010;20:497-505
- 18 Lin L, Hedayat AS, Wu W. A unified approach for assessing agreement for continuous and categorical data. *J Biopharm Stat* 2007;17:629-652
- 19 Lin L, Torbeck LD. Coefficient of accuracy and concordance correlation coefficient: new statistics for methods comparison. *PDA J Pharm Sci Technol* 1998;52:55-59
- 20 Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989;45:255-268
- 21 Bezooijen R, van den Bosch HC, Tielbeek AV, et al. Peripheral arterial disease: sensitivity-encoded multiposition MR angiography compared with intraarterial angiography and conventional multiposition MR angiography. *Radiology* 2004;231:263-271
- 22 Janka R, Fellner C, Wenkel E, et al. Contrast-enhanced MR angiography of peripheral arteries including pedal vessels at 1.0 T: feasibility study with dedicated peripheral angiography coil. *Radiology* 2005;235:319-326
- 23 Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P, et al. Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1641-1650
- 24 Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology* 2000;217:105-114
- 25 Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US--a meta-analysis. *Radiology* 2000;216:67-77

- 26 Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic Performance of Computed Tomography Angiography in Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415-424
- 27 Topaltzikis T, Rountas C, Moissidou R, et al. Radiation dose to patients and staff during angiography of the lower limbs. Derivation of local dose reference levels. *Phys Med* 2009
- 28 Van der Molen AJ, Veldkamp WJ, Geleijns J. 16-slice CT: achievable effective doses of common protocols in comparison with recent CT dose surveys. *Br J Radiol* 2007;80:248-255
- 29 Meyer BC, Oldenburg A, Frericks BB, et al. Quantitative and qualitative evaluation of the influence of different table feeds on visualization of peripheral arteries in CT angiography of aortoiliac and lower extremity arteries. *Eur Radiol* 2008;18:1546-1555
- 30 Ota H, Takase K, Igarashi K, et al. MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:201-209
- 31 Ofer A, Nitecki SS, Linn S, et al. Multidetector CT angiography of peripheral vascular disease: a prospective comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:719-724
- 32 Tins B, Oxtoby J, Patel S. Comparison of CT angiography with conventional arterial angiography in aortoiliac occlusive disease. *Br J Radiol* 2001;74:219-225
- 33 Catalano C, Fraioli F, Laghi A, et al. Infrarenal aortic and lower-extremity arterial disease: diagnostic performance of multi-detector row CT angiography. *Radiology* 2004;231:555-563
- 34 Albrecht T, Foert E, Holtkamp R, et al. 16-MDCT angiography of aortoiliac and lower extremity arteries: comparison with digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:702-711
- 35 Anzalone N, Scomazzoni F, Castellano R, et al. Carotid artery stenosis: intraindividual correlations of 3D time-of-flight MR angiography, contrast-enhanced MR angiography, conventional DSA, and rotational angiography for detection and grading. *Radiology* 2005;236:204-213
- 36 Ouwendijk R, Kock MC, van Dijk LC, et al. Vessel wall calcifications at multi-detector row CT angiography in patients with peripheral arterial disease: effect on clinical utility and clinical predictors. *Radiology* 2006;241:603-608

- 37 Chin AS, Rubin GD. CT Angiography of Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Tech Vasc Interv Radiol* 2006;9:143-149
- 38 Meyer BC, Ribbe C, Kruschewski M, Wolf KJ, Albrecht T. Becken-Bein-CT-Angiographie mit der 16-Zeilen-Multislice-Technik: Kontrastmittel-Enhancement und Bildqualität unter Einsatz eines standardisierten Untersuchungsprotokolls. *RoFo* 2005;1562-1570
- 39 Yamamoto S, McWilliams J, Arellano C, et al. Dual-energy CT angiography of pelvic and lower extremity arteries: dual-energy bone subtraction versus manual bone subtraction. *Clin Radiol* 2009;64:1088-1096
- 40 Primak AN, Giraldo JCR, Liu X, Yu L, McCollough CH. Improved dual-energy material discrimination for dual-source CT by means of additional spectral filtration. *Med Phys* 2009;36:1359-1369

9 Anteilserklärung

Herr Dipl.-Phys. **Thomas Werncke** hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen und den damit verbundenen Forschungsarbeiten:

1. Meyer BC, **Werncke T**, Hopfenmuller W, et al. Dual energy CT of peripheral arteries: Effect of automatic bone and plaque removal on image quality and grading of stenoses. Eur J Radiol 2008;68:414-422

Impactfactor (2009: 2.645; 5-Jahres-Impactfactor 2.619)

Anteil: 50%

Beitrag im Einzelnen :

1. Weiterentwicklung der Datenbank
 2. Durchführung der Patientenuntersuchungen
 3. Auswertung der Patientendaten und statistische Aufbereitung
 4. Erstellung und Aufbereitung des Bildmaterials und der Graphiken.
 5. Korrekturen des Manuskripts
-
2. **Werncke T**, Albrecht T, Wolf KJ, Meyer BC. Dual energy CT of the peripheral arteries: a phantom study to assess the effect of automatic plaque removal on stenosis grading. Rofo 2010; 182:682-689

Impactfactor (2009: 2,025; 5-Jahres-Impactfactor 1,445)

Anteil: 90%

Beitrag im Einzelnen:

1. Entwicklung und Realisierung des Phantommodells
2. Vorbereitung und Durchführung der Versuche
3. Erstellung der Datenbank und statistische Auswertung der erhobenen Messwerte
4. Erstellung und Aufbereitung des Bildmaterials und der Graphiken
5. Verfassen des Artikels

3. Meyer BC, **Werncke T**, Foert E, et al. Do the cardiovascular risk profile and the degree of arterial wall calcification influence the performance of MDCT angiography of lower extremity arteries? Eur Radiol 2010; 20:497-505

Impactfactor (2009:3.589; 5-Jahres-Impactfactor 3.375)

Anteil: 30%

Beitrag im Einzelnen:

1. Weiterentwicklung der Datenbank
2. Aufbereitung der Patientendaten und statistische Auswertung
3. Erstellung und Aufbereitung des Bildmaterials und der Graphiken
4. Durchführung von Korrekturarbeiten am Manuskript

10 Druckexemplare der Publikationen

- 10.1 Meyer BC, Werncke T, Hopfenmuller W, et al. Dual energy CT of peripheral arteries: Effect of automatic bone and plaque removal on image quality and grading of stenoses. Eur J Radiol 2008;68:414-422
- 10.2 Werncke T, Albrecht T, Wolf KJ, Meyer BC. Dual energy CT of the peripheral arteries: a phantom study to assess the effect of automatic plaque removal on stenosis grading. Rofo 2010; 182:682-689
- 10.3 Meyer BC, Werncke T, Foert E, et al. Do the cardiovascular risk profile and the degree of arterial wall calcification influence the performance of MDCT angiography of lower extremity arteries? Eur Radiol 2010; 20:497-505

11 Lebenslauf

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

12 Vollständige Publikationsliste

Zeitschriften

1. Meyer BC, Werncke T, Hopfenmuller W, et al. Dual energy CT of peripheral arteries: Effect of automatic bone and plaque removal on image quality and grading of stenoses. Eur J Radiol 2008;68:414-422
2. Werncke T, Albrecht T, Wolf KJ, Meyer BC. Dual energy CT of the peripheral arteries: a phantom study to assess the effect of automatic plaque removal on stenosis grading. Rofo 2010;182:682-689
3. Meyer BC, Werncke T, Foert E, et al. Do the cardiovascular risk profile and the degree of arterial wall calcification influence the performance of MDCT angiography of lower extremity arteries? Eur Radiol 2010;20:497-505
4. Ermilov EA, Tannert S, Werncke T, et al. Photoinduced electron and energy transfer in a new porphyrin-phthalocyanine triad. Chemical Physics 2006;328:428-437

Vorträge:

Deutscher Röntgenkongress, DRK 2008

Werncke, T.; Meyer, B.; Wolf, K. J.; Albrecht, T.:

Automatische Plaque-Entfernung mittels Dual Energy CTA: Beurteilung der Effektivität und des Einflusses auf die Stenosegradbestimmung – Eine Phantomstudie

Meyer, B. C.; Werncke, T.; Wolf, K. J.; Albrecht, T.:

Automatische Knochensubtraktion in CT-Becken-Bein-Angiographien unter Verwendung der Dual Energy-Akquisition

Europäischer Röntgenkongress, ECR 2009

Automatic plaque removal by dual energy CTA: Assessment of effectiveness and impact on quantification of stenosis - a phantom study

T. Werncke, B. Meyer, K.-J. Wolf, T. Albrecht; Berlin/DE

Amerikanischer Röntgenkongress, ARRS 2009

Automatic Plaque Removal by Dual Energy CT Angiography: Assessment of Effectiveness and Impact on Quantification of Stenosis-A Phantom Study

Werncke, T.; Meyer, B.; Wolf, K.; Albrecht, T. Charité, Berlin, Germany

Deutscher Röntgenkongress, DRK 2010

Werncke, T; Wolf, KJ; Meyer, BC:

CT Angiographie der Becken- und Bein Gefäße – Die klinische Wertigkeit als Primärdiagnostik

Eingeladene Beiträge zur Kongresszeitschrift CurrentCongress des Deutschen Röntgenkongresses

2008

Automatische Plaque-Entfernung mittels Dual Energy CTA

Beurteilung der Effektivität und des Einflusses auf die Stenosegradbestimmung

2010

CT-Angiografie der Becken- und Bein Gefäße als primärdiagnostisches Verfahren?

Potenzielles Einsatzgebiet reicht von der PAVK bis zur Planung von Nierentransplantationen

13 Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Thomas Werncke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Dual-Energy-CT-Angiographie von Becken-Bein-Arterien bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit“ verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

14 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich auf dem Wege zur Promotion unterstützt und damit wesentlich zu deren Gelingen beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Wolf in dessen Abteilung mir die Möglichkeit eröffnet wurde diese Arbeit anzufertigen. Die jederzeit gute Arbeitsatmosphäre hat wesentlich zum Erfolg beigetragen.

Meinen Doktorvater Herrn Professor Albrecht möchte ich für das spannende Promotionsthema danken, das mir viel Spaß machte und mir viele Möglichkeiten bot und weiterhin bietet. Ein großes Dankeschön geht an meinen Betreuer PD Dr. Bernhard Meyer, für die vielen Diskussionen, wertvollen Anregungen aber auch kritischen und lehrreichen Auseinandersetzungen.

Gedankt sei auch Herrn Scholze, der mir mit Rat und Tat bei so mancher Phantomentwicklung mit der Drehbank zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern, meiner Freundin Kristin und meinen Freunden, die mich mit viel Geduld und Ausdauer unterstützt haben, für alles danken, was so entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beitrug, auch wenn es sich hier nicht in Worte fassen lässt.