

Diplomarbeit

FRAKTALANALYSE VON NEUROGLIOMA

eingereicht von

Martin Etschmaier

Geb.Dat.: 19.11.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Biophysik

unter der Anleitung von

Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Helmut Ahammer

Sen.Scientist Dr.med.univ. Martin Asslaber

Graz, 19.02.2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.02.2014

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Wenn nicht anders angegeben, werden beide Geschlechter gleichermaßen angesprochen.

Danksagungen

Zuallererst bedanke ich mich bei meinen beiden Betreuern Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Helmut Ahammer und Sen.Scientist Dr.med.univ. Martin Asslaber, die mir im Lauf dieser Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mir mit großer Geduld und jeglicher Unterstützung das Medizinstudium ermöglichten.

Ein großes Dankeschön gebührt auch meinem Bruder und meiner Freundin, die mir während des Verfassens dieser Arbeit moralisch beistanden.

Ich bedanke mich auch bei meiner restlichen Familie und all meinen Freunden, die mein Studium zu einer wunderschönen Zeit machten.

Zusammenfassung

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit dem Thema der neuroglialen Tumore und versucht, zur Entwicklung einer objektiven Methode zur Differenzierung bestimmter Subtypen der Low-grade Gliome beizutragen. Diese Low-grade Gliome führen aufgrund ihres Auftretens in unterschiedlichen Ausprägungen und ihrer Beteiligung bei Mischgliomen immer wieder zu Unklarheiten im diagnostischen Prozess. Zur Erarbeitung dieser objektiven Methode wurde in dieser Arbeit die fraktale Dimension von Bildern und verschiedene Arbeitsweisen zur Bestimmung dieser herangezogen. Verwendet wurden insgesamt 31 HE-gefärbte histologische Schnitte, welche nach Digitalisierung in Grauwertbilder umgewandelt wurden. Erreicht wurde dies durch Aufspaltung der ursprünglichen RGB Bilder in deren isolierte Farbkanäle und einer Umwandlung in RGBmean Bilder. Alle verwendeten Methoden zur Bestimmung der fraktalen Dimension ließen Differenzierungen der untersuchten Entitäten zu. Die besten Ergebnisse und hoch signifikante Unterschiede erreichte die Boxcounting Methode. Das durch diese Resultate erlangte Wissen kann als zusätzliche, objektive Entscheidungshilfe bei der Differenzierung von Gliomen sowohl im klinischen Alltag als auch in der Lehre angewendet werden.

Abstract

This diploma thesis examines tumours of neuroepithelial tissue and attempts to contribute to an objective method to differentiate certain subtypes of low-grade glioma. Due to their variable occurrence and their participation in mixed glioma these low-grade glioma sometimes lead to ambiguity in the diagnostic process. To establish this objective method, fractal dimensions of pictures and different procedures to calculate these were used. Altogether 31 HE-stained, histological sections were used and after digitalization converted into greyscale pictures. This was achieved by dissociation of the original RGB images into their isolated colour channels and the creation of RGBmean images. All used methods to calculate the fractal dimension allowed an effective differentiation between the analysed entities. The best results and highly significant differences were accomplished by using the Boxcounting-method. The knowledge created by this outcome can be used as an additional, objective decision guidance in differentiating glioma during clinical routine as well as teaching.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Tabellenverzeichnis.....	x
1 Einleitung.....	1
1.1 Mathematische Grundlagen.....	2
1.1.1 Nicht-Fraktal/Fraktal	2
1.1.2 Definition.....	3
1.1.3 Berechnung der fraktalen Dimension	7
1.2 Pathologie der Hirntumore	11
1.2.1 Gliederung der Hirntumore.....	11
1.2.2 Epidemiologie.....	13
1.2.3 Symptomatologie	14
1.2.4 Low-Grade Gliome	15
1.2.5 Low-Grade Astrozytome	15
1.2.6 Oligodendrogliale Tumore	18
2 Material und Methoden	20
2.1 Bereitstellung der histologischen Schnitte.....	20
2.2 Digitalisieren der Bilder	20
2.3 IQM	21
2.4 Bildbearbeitung	21
2.4.1 Bildbearbeitung der Bilder zur Analyse mittels FFT und Higuchi-Dimension	22
2.4.2 Bildbearbeitung der Bilder zur Analyse mittels Boxcounting	23
2.4.3 Dreidimensionale Darstellung der Grauwertbilder.....	24
2.5 Bildverarbeitung	25
2.5.1 Anwendung der Fast Fourier Transformation.....	25
2.5.2 Anwendung der Higuchi Methode	26
2.5.3 Anwendung der Boxcounting Methode	27
2.6 Statistik.....	28

3 Ergebnisse – Resultate.....	29
3.1 Ergebnisse der Fast Fourier Transformation	29
3.1.1 Ergebnisse ohne Modifikation des Regressionsbereiches	29
3.1.2 Ergebnisse mit unterschiedlichen Modifikationen des Regressionsbereiches	29
3.1.3 Ergebnisse mit Modifikation des Regressionsbereiches für $k = 1 - 150\,000$	30
3.2 Ergebnisse der Higuchi-Dimension.....	35
3.2.1 Ergebnisse der Analyse der Rotkanäle	35
3.2.2 Ergebnisse der Analyse der Grünkanäle	36
3.2.3 Ergebnisse der Analyse der Blaukanäle	37
3.2.4 Ergebnisse der Analyse der RGBmean Bilder.....	38
3.2.5 Kombiniertes Mittelwertvergleich aller Kanäle und der RGBmean Bilder.....	39
3.3 Ergebnisse der Boxcounting Methode	40
4 Diskussion	41
4.1 Erwartungen	41
4.2 Bewertung der Ergebnisse der fraktalen Dimension berechnet mit der Fast Fourier Transformation.....	42
4.2.1 Vor Modifikation des Regressionsbereichs	42
4.2.2 Nach Modifikation der Regressionsgeraden.....	42
4.3 Bewertung der Ergebnisse der fraktalen Dimension berechnet mit der Higuchi Methode	43
4.3.1 Unterschiede in den Farbkanälen	43
4.4 Bewertung der Ergebnisse der fraktalen Dimension berechnet mit der Boxcounting Methode	44
4.5 Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den verwendeten Methoden.....	44
4.6 Vor- und Nachteile der verwendeten Methoden.....	45
4.6.1 Fast Fourier Transformation	45
4.6.2 Higuchi Methode.....	46
4.6.3 Boxcounting Methode.....	46
5 Konklusion	47
5.1 Forschungsimpulse	47
5.2 Anwendbarkeit	48
5.3 Nutzen im klinischen Alltag	48
6 Literaturverzeichnis	49
Anhang	51

Glossar und Abkürzungen

DCO	Death Certificate Only
DFT	Diskrete Fourier-Transformation
FFT	Fast - Fourier-Transformation
Gy	Gray
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQM	Interactive Quantitative Morphology
JPEG	Joint Photographic Experts Group
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
pdf	probability density function (Dichtefunktion)
RGBmean	gemittelttes Grauwertbild
RGB-Threshold	rot-, grün-, blau- Schwellenwert
ROI	Region Of Interest
SVS	ScanScope Virtual Slide
TIFF	Tagged Image File Format
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Nicht Fraktal, aus (Liebovitch, 1998).	2
Abbildung 1-2: Fraktal, aus (Liebovitch, 1998).	2
Abbildung 1-3: Sierpinski-Dreieck, erstellt in IQM. Die kleinen Details des Dreiecks sind exakte Kopien des großen, ursprünglichen Musters.	3
Abbildung 1-4: Farn.	4
Abbildung 1-5: Doppellogarithmischer Plot verschiedener Küstenlängen, aus (Mandelbrot, 1967).	5
Abbildung 1-6: Diskrete Fourier Transformation, modifiziert aus (Smith, 1997).	8
Abbildung 1-7: Boxcounting-Methode, modifiziert aus (Liebovitch, 1998).	10
Abbildung 1-8: Verteilung der primären glialen Tumore im ZNS nach histologischen Subtypen, aus (Ostrom, et al., 2013).	11
Abbildung 1-9: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz bzw. Mortalität der bösartigen Neubildungen des Gehirns, aus (Statistik Austria, 2011).	14
Abbildung 1-10: Fibrilläres Astrozytom	16
Abbildung 1-11: Gemistozytisches Astrozytom	16
Abbildung 1-12: Protoplasmatisches Astrozytom, aus (Manley, et al., 2010).	17
Abbildung 1-13: Histologische Eigenschaften der Oligodendrogliome: A) Honigwabemuster, B) Gefäßproliferation, C) Verkalkungen.	19
Abbildung 2-1: Bildpyramide, aus (Aperio Technologies, Inc., 2008).	21
Abbildung 2-2: RGB-Histogram, generiert in IQM	22
Abbildung 2-3: A) originales RGB-Bild und isolierte rot- (B), grün- (C) und blau- (D) Kanäle.	22
Abbildung 2-4: A) originales RGB-Bild und B) RGBmean-Bild	23
Abbildung 2-5: A) originales RGB-Bild, B) Hervorhebung der Kerne durch den IQM Algorithmus „RGB Relative“, C) binarisiertes Bild.	23
Abbildung 2-6: Binäre Bilder vor (A) und nach (B) Anwendung des Opening-Operators.	24
Abbildung 2-7: Darstellung eines Grauwertbildes in einer dreidimensionalen Oberfläche, generiert in ImageJ	24
Abbildung 2-8: Powerspektrum, generiert in IQM.	25
Abbildung 2-9: Doppellogarithmischer Plot der FFT, generiert in IQM.	26
Abbildung 2-10: Eindimensionale Projektionen der Grauwertbilder in x- (A) und y-Richtung (B), generiert in IQM.	26
Abbildung 2-11: Doppellogarithmische Plots der Higuchi Methode für Projektion in x- (A) und y-Richtung (B), generiert in IQM. k... maximale Größe des Intervalls, L... Mittelwert der Längen;	27
Abbildung 2-12: Doppellogarithmischer Plot der Boxcounting Methode, generiert in IQM.	27
Abbildung 3-1: Darstellung der Mittelwerttrends ohne/mit Anpassung des Regressionsbereichs am Beispiel der RGBmean Bilder.	29

Abbildung 3-2: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_f der Rotkanalbilder, errechnet mittels Fast Fourier Transformation.	30
Abbildung 3-3: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_f der Grünkanalbilder, errechnet mittels Fast Fourier Transformation.	31
Abbildung 3-4: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_f der Blaukanalbilder, errechnet mittels Fast Fourier Transformation.	32
Abbildung 3-5: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_f der RGBmean-Bilder, errechnet mittels Fast Fourier Transformation.	33
Abbildung 3-6: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der fraktalen Dimensionen D_f aller Bildqualitäten, errechnet mittels Fast Fourier Transformation.	34
Abbildung 3-7: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_h der Rotkanalbilder, errechnet mittels Higuchi Methode.	35
Abbildung 3-8: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_h der Grünkanalbilder, errechnet mittels Higuchi Methode.	36
Abbildung 3-9: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_h der Blaukanalbilder, errechnet mittels Higuchi Methode.	37
Abbildung 3-10: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_h der RGBmean-Bilder, errechnet mittels Higuchi Methode.	38
Abbildung 3-11: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der fraktalen Dimensionen D_h aller Bildqualitäten, errechnet mittels Higuchi Methode.....	39
Abbildung 3-12: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_b der binär-Bilder, errechnet mittels Boxcounting Methode.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der häufigsten Hirntumore, aus (Louis, et al., 2007)	12
Tabelle 2: Bösartige Neubildungen des Gehirns (07-09), aus (Statistik Austria, 2011).	13
Tabelle 3: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Rotkanalbilder (FFT).	30
Tabelle 4: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Grünkanalbilder (FFT).	31
Tabelle 5: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Blaukanalbilder (FFT).	32
Tabelle 6: Ergebnis des Tukey-HSD Test für RGBmean Bilder (FFT).	33
Tabelle 7: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Rotkanalbilder (Higuchi).	35
Tabelle 8: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Grünkanalbilder (Higuchi).	36
Tabelle 9: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Blaukanalbilder (Higuchi).	37
Tabelle 10: Ergebnis des Tukey-HSD Test für RGBmean Bilder (Higuchi).	38
Tabelle 11: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Binärbilder (Boxcounting).	40
Tabelle 12: Mittlere benötigte Rechenzeit der verwendeten Methoden für Bilder mit 1024x1024 Pixel.	45

1 Einleitung

Diese Arbeit behandelt die Unterschiede und Gleichheiten dreier Hirntumorentitäten; jene des *fibrillären Astrozytoms*, des *gemistozytischen Astrozytoms* und des *Oligodendroglioms*. Die drei Tumorarten gehören zur Gruppe der Gliome und wurden aufgrund von Ähnlichkeiten in Wachstumsverhalten und Rezidivneigung als WHO Grad II deklariert. Ein bedeutender Unterschied trennt aber diese beiden Neoplasien: Im Therapieplan der Oligodendrogliome ist eine Chemotherapie inkludiert, in dem der Astrozytome nicht. Dies führt zu Unterschieden in der Gesamtüberlebenszeit der betroffenen Patienten. Peter C. Burger machte diese Tatsache in seinen kritischen Artikel „What is an Oligodendroglioma?“ (Burger, 2002) für den stetigen und unrealistischen Anstieg der Oligodendrogliomdiagnosen in manchen akademischen Instituten verantwortlich. Er schrieb: *„A liberal approach to the diagnosis of oligodendroglioma is often defended by the desire that no oligodendroglioma escape detection, and no affected patient be deprived of the relative prognostic optimism associated with the tumour, or the possibility of anti-oligodendroglioma therapy.“* Dieser gut gemeinte Ansatz erschwert nicht nur die exakte Diagnose von Gliomen und verstört Patienten, deren histologische Proben bei einem Institut als „benignes“ Grad II Oligodendroglioma und bei einem anderen als „malignes“ Grad III Astrocytoma deklariert werden, sondern führt auch zu einer Vielzahl unnötiger und ineffektiver Chemotherapien und allem, was damit einhergeht. Obwohl durch diese lockeren Diagnosekriterien weniger Oligodendrogliome übersehen werden, meint Burger weiter: *„Clearly, an objective diagnostic tool is required.“*

Einen zusätzlichen Schritt in Richtung dieses objektiven diagnostischen Instruments soll, neben immunhistochemischen Färbungen und Genanalysen, diese Arbeit liefern. Eine computerunterstützte Entscheidungshilfe könnte den Pathologen Sicherheit in ihrem diagnostischen Prozess geben und den betroffenen Patienten eine optimale Versorgung gewährleisten.

1.1 Mathematische Grundlagen

1.1.1 Nicht-Fraktal/Fraktal

Nicht-Fraktale sind Objekte der euklidischen Geometrie. Alle Gebilde in dieser Lehre des Raums besitzen einen charakterisierenden Maßstab. Dies bedeutet, dass in diesem Maßstab das kleinste Charakteristikum des Objekts abgebildet ist und somit bei einer weiteren Vergrößerung keine neuen Details sichtbar werden (Abbildung 1-1). Werden nun Fläche, Volumen oder Länge dieses Objekts in einer Vergrößerung gemessen, welche kleiner oder gleich dem charakterisierenden Maßstab ist, sind alle Details inkludiert und ergeben somit immer den gleichen, korrekten Wert.

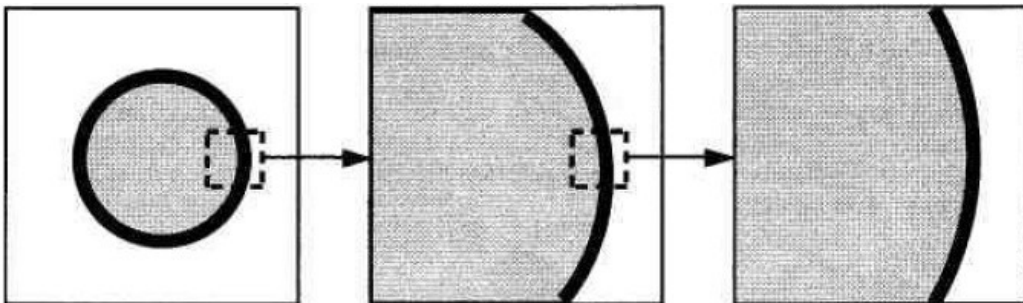


Abbildung 1-1: Nicht Fraktal, aus (Liebovitch, 1998). Bei stärkerer Vergrößerung des Objekts werden keine zusätzlichen Details sichtbar.

Fraktale hingegen besitzen keinen charakterisierenden Maßstab. Bei steigender Vergrößerung werden, bis zur Unendlichkeit, immer mehr Details sichtbar (Abbildung 1-2). Deshalb sind Fläche, Volumen und Länge eines Fraktals abhängig von der Auflösung in der sie gemessen werden.

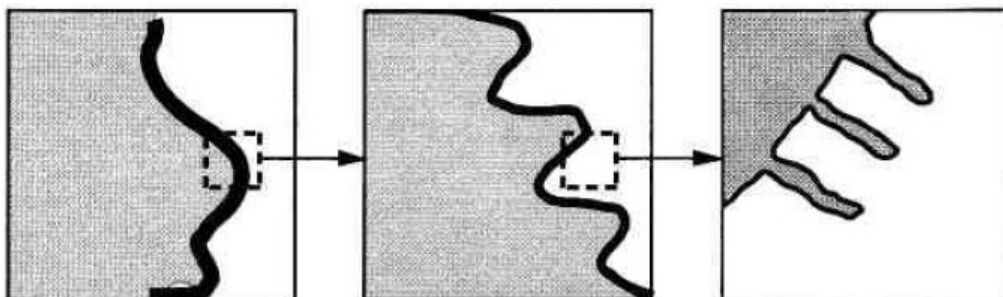


Abbildung 1-2: Fraktal, aus (Liebovitch, 1998). Bei stärkerer Vergrößerung des Objekts werden immer weitere Details sichtbar.

1.1.2 Definition

„Bottomless wonders spring from simple rules, which are repeated without end.“

(“Bodenlose Wunder entspringen aus simplen Regeln, die ohne Ende wiederholt werden.”)

Benoît B. Mandelbrot

Das Begriff Fraktal stammt vom lateinischen Wort *fractus* „gebrochen“ ab, und definiert ein Objekt mit unendlicher Rauheit. Er bezieht sich sowohl auf geometrische Muster als auch auf natürliche und künstliche Gebilde.

In unserem täglichen Leben treffen wir ständig auf Fraktale, ohne dass wir uns dessen bewusst sind. Die Reichweite der fraktalen Geometrie reicht von kleinen Schneeflocken über Bakterienkolonien, Pflanzen, Organsystemen und Blitzen bis hin zu den gigantischen Spiralen der Galaxien.

Um als Fraktal zu gelten, muss ein Objekt folgende vier Eigenschaften besitzen: Selbstähnlichkeit, Skalierbarkeit, fraktale Dimension und besondere statistische Eigenschaften.

1.1.2.1 Selbstähnlichkeit

Hier ist zwischen einer geometrischen Selbstähnlichkeit, wie sie eigentlich nur in mathematischen Objekten zu finden ist und einer statistischen Selbstähnlichkeit zu unterscheiden.

Als Beispiel für eine geometrische Selbstähnlichkeit dient das von Waclaw Sierpiński im Jahre 1915 erstmals beschriebene Sierpinski Dreieck (Abbildung 1-3).

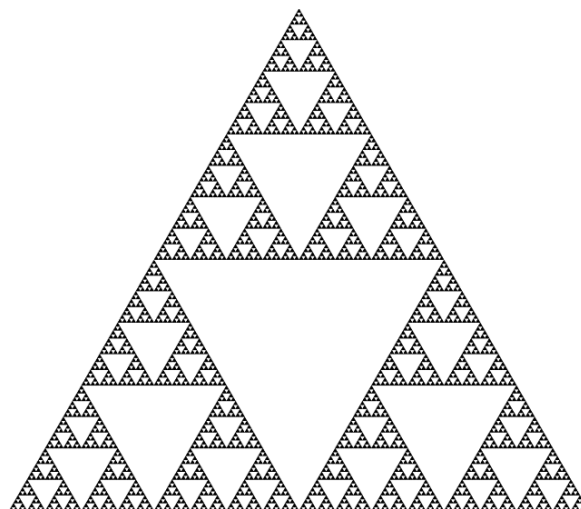


Abbildung 1-3: Sierpinski-Dreieck, erstellt in IQM. Die kleinen Details des Dreiecks sind exakte Kopien des großen, ursprünglichen Musters.

Bei diesem geometrischen Muster sind die kleineren, eingeschlossenen Dreiecke exakte Kopien der größeren Dreiecke. Bei jeder Vergrößerungsstufe, bis hin zur Unendlichkeit, ergibt sich dasselbe Bild. Basis dieser Struktur ist ein gleichseitiges Dreieck dessen Seiten halbiert und die entstandenen Mittelpunkte miteinander verbunden werden. Diese einfache Regel wird auf die neu entstandenen Dreiecke wiederholt und ergibt bei unendlicher Anwendung ein Sierpinski Dreieck.

Natürliche Strukturen sind in der Regel keine exakten Kopien größerer Objekte und dadurch nicht geometrisch selbstähnlich. Sie besitzen eine so genannte statistische Selbstähnlichkeit. Dies bedeutet, dass die Kopien untereinander zwar annähernd ähnlich aber nicht ident und auf die Endlichkeit begrenzt sind. In der Pflanzenwelt sind solche statistischen Selbstähnlichkeiten allgegenwärtig und besonders anschaulich an der Gruppe der Farne (Abbildung 1-4) zu beobachten.



Abbildung 1-4: Farn. Die Struktur dieses Farns besteht aus demselben Muster auf unterschiedlichen Stufen.

Statistische Selbstähnlichkeit bedeutet also, dass zum Beispiel der Umfang eines Fraktals $Q(ar)$ gemessen bei einer bestimmten Auflösung ar proportional ist dem Umfang $Q(r)$ gemessen bei einer anderen Auflösung r .

$$Q(ar) = k * Q(r)$$

Die Konstante k in dieser Formel entspricht dem Proportionalitätsfaktor.

Da Selbstähnlichkeit nicht auf räumliche Objekte beschränkt ist, sondern auch auf zeitliche Verläufe erweitert werden kann, erfolgt eine statistische Beschreibung der Selbstähnlichkeit mithilfe der Dichtefunktion pdf (probability density function). Diese beschreibt die statistische Eigenschaft eines Objekts durch die Anzahl seiner verschiedenen großen Teile, aus denen es besteht. Statistische Selbstähnlichkeit besteht also, wenn die Dichtefunktion bei einer Auflösung ar ähnlich jener bei der Auflösung r ist.

$$pdf[Q(ar)] = pdf[Q(r)]$$

Beispiele für statistische Selbstähnlichkeiten in zeitlichen Abläufen finden sich in der elektrischen Ladung über der Membran von T-Lymphozyten (Churilla, et al., 1996), bei der Durchgängigkeit von Ionenkanälen (Liebovitch, et al., 2001) und der Herzfrequenzvariabilität (Sandercock & Brodie, 2006).

1.1.2.2 Skalierbarkeit

Die Skalierbarkeit eines Fraktals wird durch seine Selbstähnlichkeit indiziert und beschreibt die Abhängigkeit des gemessenen Wertes von der Auflösung, bei der die Messung durchgeführt wurde. Als eine der ersten Beschreibungen dieses Prinzips diente Benoît Mandelbrot die Küste Britanniens (Mandelbrot, 1967). Obwohl die Fläche der Insel endlich ist, strebt ihr Umfang mit steigender Auflösung ins Unendliche (Abbildung 1-5). Mathematisch beschrieben stellt sich folgende Gleichung mit B und b als Konstanten dar:

$$Q(r) = B * r^b$$

Trägt man die gemessenen Werte gegenüber den Auflösungen, bei denen die Messungen durchgeführt wurden, in einen doppellogarithmischen Plot auf, entsteht bei Fraktalen eine Gerade.

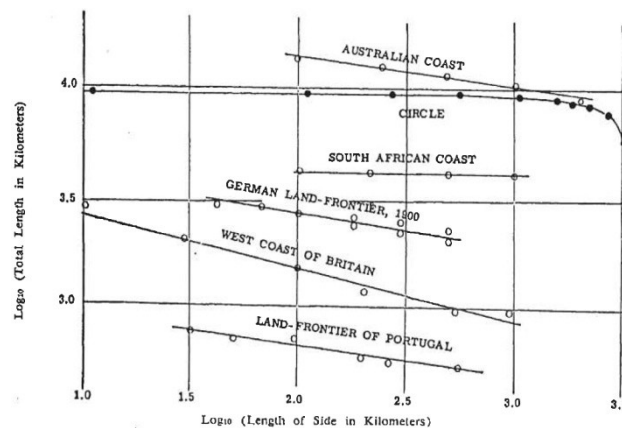


Abbildung 1-5: Doppellogarithmischer Plot verschiedener Küstenlängen, aus (Mandelbrot, 1967).

1.1.2.3 Dimension

Nach Liebovitch kann jedes Objekt durch drei Arten von Dimensionen, die jeweils unterschiedliche Eigenschaften beschreiben, definiert werden (Liebovitch, 1998).

1.1.2.3.1 Topologische Dimension

Die topologische Dimension beschreibt, wie Punkte innerhalb eines Objekts miteinander verbunden sind und gibt Auskunft, ob es sich um eine Länge, eine Fläche oder ein Volumen handelt. So kann zum Beispiel eine Linie noch so gebogen und gewunden sein, ihre topologische Dimension bleibt dennoch eins.

1.1.2.3.2 Fraktale Dimension

Die fraktale Dimension beschreibt, zu welchem Grad ein Objekt einen Raum ausfüllt und gibt Auskunft über Länge, Fläche oder Volumen. Des Weiteren gibt sie einen quantitativen Wert der fraktalen Eigenschaften von Selbstähnlichkeit und Skalierbarkeit wieder. Sie stellt einen Wert dar, der Auskunft darüber gibt, wie viele kleinere Teile eines Objekts sichtbar werden, wenn es um einen bestimmten Wert vergrößert wird.

Ein Fraktal wird nun als ein Objekt im Raum oder ein Prozess in einem Zeitraum definiert, dessen fraktale Dimension größer ist als seine topologische Dimension.

Die für diese Arbeit verwendeten Methoden zur Bestimmung der fraktalen Dimension werden in den Kapiteln 1.1.3.1, 1.1.3.2 und 1.1.3.3 erläutert.

1.1.2.3.3 Einbettungsdimension

Die Einbettungsdimension beschreibt den Raum, den ein Objekt einnimmt.

Zum Beispiel nimmt eine ideale Schnur (mit der Dimension $D=1$) im Knäuel einen dreidimensionalen, abgerollt auf einem Tisch aber einen zweidimensionalen Raum ein (Liebovitch, 1998).

1.1.2.4 Besondere statistische Eigenschaften

Während die konservative Statistik vor allem auf der Gauß'schen Normalverteilung basiert, ergeben sich für die statistischen Eigenschaften der Fraktale einige Besonderheiten. Bei nicht-fraktalen Objekten erreicht der Mittelwert mit mehr und mehr gemessenen Werten einen endlichen, von Null verschiedenen Grenzwert. Bei Fraktalen jedoch gibt es zwei Möglichkeiten. Der entscheidende Beitrag zum Mittelwert kommt entweder von der großen Anzahl an kleinen Werten, in welchem Fall der Mittelwert gegen Null konvergiert,

oder von der kleinen Anzahl an großen Werten, in welchem Fall der Mittelwert gegen unendlich konvergiert (Liebovitch, 1998).

Eine weitere Besonderheit ergibt sich bei der Betrachtung der Varianz von Fraktalen. Da mit zunehmender Anzahl der analysierten Daten auch die Menge der selbst-ähnlichen Abschnitte variiert, steigt auch die Varianz gegen unendlich.

Dennoch lassen sich Mittelwert, Varianz und Standardabweichung von Fraktalen skalierungsabhängig messen und für statistische Zwecke benutzen.

1.1.3 Berechnung der fraktalen Dimension

Zur Berechnung der fraktalen Dimension gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten. Die in dieser Arbeit verwendeten Methoden werden in den nächsten Kapiteln beschrieben.

1.1.3.1 Fourier Transformationen

Fourier Analysen gehören zu einer Familie mathematischer Techniken, die alle dazu dienen, Signale in ein Spektrum zu zerlegen. Im nächsten Kapitel wird die Untergruppe der diskreten Fourier Transformationen (DFT) besprochen, welche zur digitalen Signalverarbeitung benutzt werden.

1.1.3.1.1 Diskrete Fourier Transformation

Das Ziel jeder Bildverarbeitung ist es, am Ende der Rechenschritte ein, gegenüber dem originalen Signal, einfacher zu handhabendes Ergebnis zu erhalten. Um dies zu erreichen, benutzt die DFT ein simples Prinzip: Sie ersetzt das ursprüngliche Signal durch eine Summe von Sinus- und Cosinus-Wellen (Abbildung 1-6).

Durch die Tatsache, dass sich Sinus- und Cosinus-Wellen immer von der negativen bis zur positiven Unendlichkeit erstrecken, ergibt sich für endliche Signale ein Problem. Es gibt keine Kombination unendlich langer Wellen, welche ein endliches Signal erzeugen. Um dies zu umgehen, verändert man das zu analysierende Signal dahingehend, dass es unendlich erscheint. Durchgeführt wird diese Veränderung durch unendliches Kopieren des Signals nach links und rechts im Koordinatensystem. Damit ergibt sich ein diskretes und periodisches Signal, und die DFT ist anwendbar.

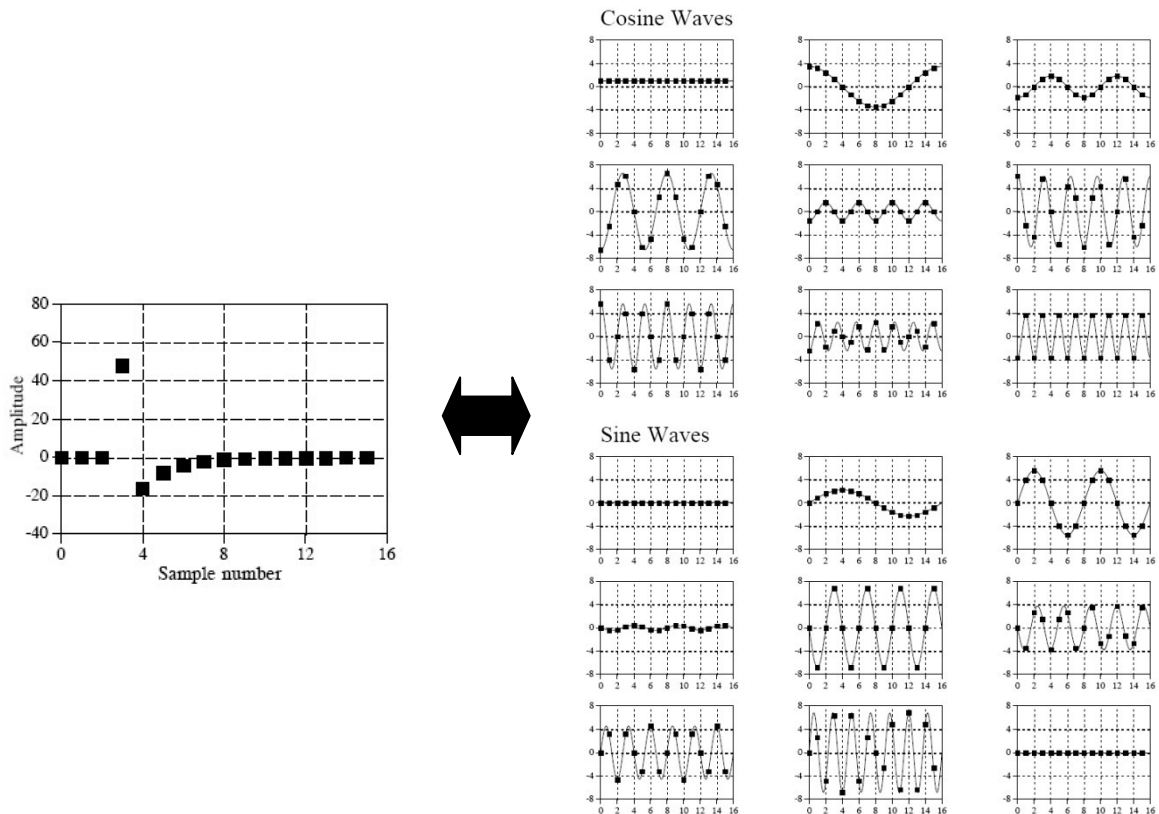


Abbildung 1-6: Diskrete Fourier Transformation, modifiziert aus (Smith, 1997). Das ursprüngliche Signal auf der linken Seite wird durch eine Reihe von Sinus- und Cosinuswellen dargestellt.

1.1.3.1.2 Fast Fourier Transformation

Die Fast - Fourier Transformation (FFT) ist eine von mehreren Möglichkeiten zur Berechnung der DFT. Da sie nur wenige Zeilen Code zur Programmierung benötigt, gehört sie zu den am weitest verbreiteten Algorithmen der digitalen Signalverarbeitung. Ihr Vorteil gegenüber anderen Methoden zur Berechnung der DFT ist ihre große Effizienz (Smith, 1997). Die FFT reduziert die Rechenzeit auf bis zu ein Hundertstel und ermöglicht damit seit ihrer Entwicklung zu Beginn des 20. Jahrhundert der Wissenschaft viele neue Wege.

1.1.3.2 Higuchi Methode

Auch die Higuchi Methode wurde zur Analyse eindimensionaler Signale entwickelt. Sie berechnet die Differenz benachbarter Werte und summiert diese über das gesamte Signal. Um auch bei dieser Methode eine Skala zu implementieren, variiert sie den Abstand der benachbarten Werte. So werden im ersten Schritt alle Differenzen der direkt benachbarten Punkte summiert. Im nächsten Schritt wird jeweils der direkte Nachbar übersprungen und

nur der übernächste Wert in die Rechnung inkludiert. Anschließend werden zwei Werte übersprungen und so weiter bis zu einem gegebenen Wert k .

Hinzu kommen Faktoren zur Normierung der Kurve und eine Variation des Startpunktes m (Higuchi, 1988) (Ahammer, 2011). Die Symbole $\lfloor \cdot \rfloor$ und $\lceil \cdot \rceil$ kennzeichnen die Gaußsche Abrundungsfunktion.

$$L_m(k) = \left\{ \left(\sum_{i=1}^{\lfloor \frac{N-m}{k} \rfloor} |X(m+ik) - X(m+(i-1)*k)| \right) \frac{N-1}{\lfloor \frac{N-m}{k} \rfloor * k} \right\} / k$$

Der Mittelwert der verschiedenen Längen, welche durch Variation des Startpunktes entstanden sind, wird durch folgende Gleichung berechnet:

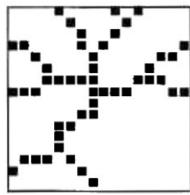
$$L(k) = \frac{1}{k} \sum_{m=1}^k L_m(k)$$

1.1.3.3 Boxcounting Methode

Diese Methode zur Berechnung der Fraktalen Dimension lässt sich besonders gut bei digitalen Bildern auf Grund deren Rasterstruktur anwenden. Im Vergleich zu anderen Methoden, die ein Objekt in unterschiedlichen Vergrößerungsstufen betrachten, um verschiedene Details zu erkennen, verwendet die Boxcounting Methode einen anderen Ansatz: Sie verändert die Größe des Elements, welches zur Analyse des Objekts benutzt wird.

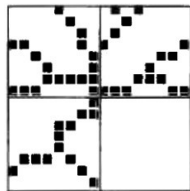
Bei digitalen, binarisierten Bildern gibt es für jedes Pixel zwei Möglichkeiten: Es ist Teil des abgebildeten Objekts (1), oder es ist nicht Teil dieses Objekts (0). Die Boxcounting Methode unterteilt, durch Auflegen eines Gitters, ein Bild in mehrere gleich große Quadrate (Boxen) mit der Seitenlänge r . Nun wird die Anzahl N_r der Boxen ermittelt, die einen Teil des Objekts beinhalten. Im nächsten Schritt wird die Seitenlänge der Boxen halbiert $r=l/2$ und der Zählvorgang wiederholt. Dieser Ablauf wird nun beliebig oft durchgeführt und die Ergebnisse in einen doppellogarithmischen Plot (N_r gegen $1/r$) eingetragen.

Als Erklärung dient das Beispiel der Boxcounting Methode (Abbildung 1-7) aus (Liebovitch, 1998):



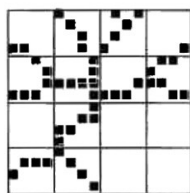
$r = 1$
 $N = 1$

Legt man ein einzelnes Quadrat mit der Seitenlänge $r = l$ über das zu analysierende Bild, ist das Objekt darin enthalten.



$r = 1/2$
 $N = 3$

Durch Halbieren der Seitenlänge entstehen vier Quadrate. Das Objekt ist nur mehr in drei davon vorhanden.



$r = 1/4$
 $N = 11$

Erneutes Halbieren der Seitenlänge erzeugt 16 Quadrate, von denen elf das Objekt beinhalten.

Abbildung 1-7: Boxcounting-Methode, modifiziert aus (Liebovitch, 1998). Durch Reduktion der Kantenlänge der Boxen zeigen sich immer mehr leere Quadrate.

1.2 Pathologie der Hirntumore

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Pathologie intrakranieller Tumore (Hirntumore). Definiert werden diese als „raumfordernde intrakranielle Neoplasmen, die von Neuroepithel und von den umgebenden Strukturen (Meningen, Nervenscheiden, Hypophyse) ausgehen oder entwicklungsgeschichtlich ektopie intrakranielle Gewebsdifferenzierungen darstellen (Keimzell- und Fehlbildungstumore)“ (Masuhr & Neumann, 2007).

1.2.1 Gliederung der Hirntumore

Eine grobe Einteilung der intrakranielle Neoplasien erfolgt in primäre Tumore, die wiederum in intra- und extrazerebral gegliedert werden, und sekundäre, metastatische Tumore. Die genaue histologische Einteilung der primären Hirntumore, vorgenommen durch die WHO, zeigt Tabelle 1.

Abbildung 1-8 zeigt die Verteilung der primären glialen Tumore im ZNS in den Vereinigten Staaten im Zeitraum 2006-2010. Diffuse Astrozytome und Oligodendrogliome traten in ähnlicher Häufigkeit auf. Mehr als die Hälfte der Fälle wurden als Glioblastom deklariert.

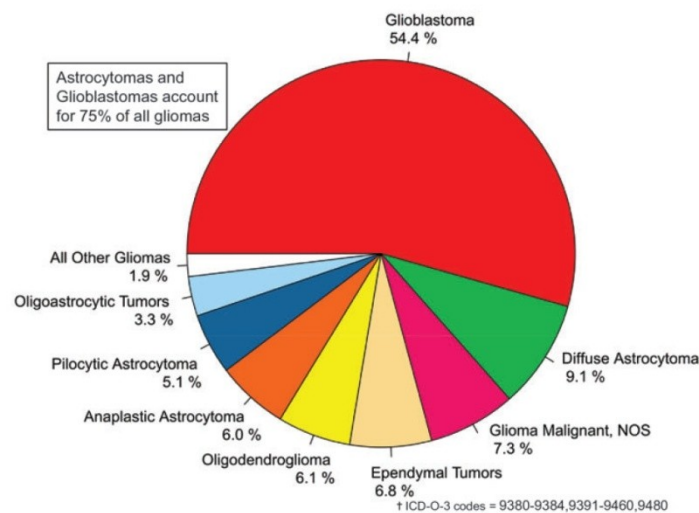


Abbildung 1-8: Verteilung der primären glialen Tumore im ZNS nach histologischen Subtypen, aus (Ostrom, et al., 2013). (N = 92 504)

Tabelle 1: Einteilung der häufigsten Hirntumore, aus (Louis, et al., 2007)

**TUMOURS OF
NEUROEPITHELIAL TISSUE**

Astrocytic tumours

Piloicytic astrocytoma
Piloxyoid astrocytoma
Subependymal giant cell
astrocytoma
Pleomorphic xanthoastrocytoma
Diffuse astrocytoma
Fibrillary astrocytoma
Gemistocytic astrocytoma
Protoplasmic astrocytoma
Anaplastic astrocytoma
Glioblastoma
Giant cell glioblastoma
Gliosarcoma
Gliomatosis cerebri

Oligodendroglial tumours

Oligodendroglioma
Anaplastic oligodendroglioma

Oligoastrocytic tumours

Oligoastrocytoma
Anaplastic oligoastrocytoma

Ependymal tumours

Subependymoma
Myxopapillary ependymoma
Ependymoma
Cellular
Papillary
Clear cell
Tanycytic
Anaplastic ependymoma

Choroid plexus tumours

Choroid plexus papilloma
Atypical choroid plexus papilloma
Choroid plexus carcinoma

Other neuroepithelial tumours

Astroblastoma
Chordoid glioma of the third ventricle
Angiocentric glioma

**Neuronal and mixed neuronal-
glial tumours**

Dysplastic gangliocytoma of
cerebellum (Lhermitte-Duclos)
Desmoplastic infantile astrocytoma/
ganglioglioma
Dysembryoplastic neuroepithelial
tumour
Gangliocytoma
Ganglioglioma
Anaplastic ganglioglioma
Central neurocytoma
Extraventricular neurocytoma
Cerebellar liponeurocytoma
Papillary glioneuronal tumour
Rosette-forming glioneuronal tumour
of the fourth ventricle
Paraganglioma

Tumours of the pineal region

Pineocytoma
Pineal parenchymal tumour of
intermediate differentiation
Pineoblastoma
Papillary tumour of the pineal region

Embryonal tumours

Medulloblastoma
Desmoplastic/nodular
medulloblastoma
Medulloblastoma with extensive
nodularity
Anaplastic medulloblastoma
Large cell medulloblastoma
CNS primitive neuroectodermal
tumour
CNS Neuroblastoma
CNS Ganglioneuroblastoma
Medulloepithelioma
Ependymoblastoma
Atypical teratoid / rhabdoid tumour

**TUMOURS OF CRANIAL AND
PARASPINAL NERVES**

Schwannoma (neurilemoma,
neurinoma)
Cellular
Plexiform
Melanotic

Neurofibroma
Plexiform

Perineurioma
Perineurioma, NOS

Malignant perineurioma
Malignant peripheral
nerve sheath tumour (MPNST)
Epithelioid MPNST
MPNST with mesenchymal
differentiation
Melanotic MPNST
MPNST with glandular
differentiation

**TUMOURS OF THE
MENINGES**

Tumours of meningotheial cells

Meningioma
Meningotheial
Fibrous (fibroblastic)
Transitional (mixed)
Psammomatous
Angiomatous
Microcystic
Secretory
Lymphoplasmacyte-rich
Metaplastic
Chordoid
Clear cell
Atypical
Papillary
Rhabdoid
Anaplastic (malignant)

Mesenchymal tumours

Lipoma
Angiolipoma
Hibernoma
Liposarcoma
Solitary fibrous tumour

Fibrosarcoma
Malignant fibrous histiocytoma
Leiomyoma
Leiomyosarcoma
Rhabdomyoma
Rhabdomyosarcoma
Chondroma
Chondrosarcoma
Osteoma
Osteosarcoma
Osteochondroma
Haemangioma
Epithelioid
haemangioendothelioma
Haemangiopericytoma
Anaplastic haemangiopericytoma
Angiosarcoma
Kaposi sarcoma
Ewing sarcoma – PNET

**Primary melanocytic
lesions**

Diffuse melanocytosis
Melanocytoma
Malignant melanoma
Meningeal melanomatosis

**Other neoplasms related
to the meninges**

Haemangioblastoma

**LYMPHOMAS AND
HAEMATOPOIETIC
NEOPLASMS**

Malignant lymphomas
Plasmacytoma
Granulocytic sarcoma

GERM CELL TUMOURS

Germinoma
Embryonal carcinoma
Yolk sac tumour
Choriocarcinoma
Teratoma
Mature
Immature
Teratoma with malignant
transformation
Mixed germ cell tumour

**TUMOURS OF THE
SELLAR REGION**

Craniopharyngioma
Adamantinomatous
Papillary
Granular cell tumour
Pituicytoma
Spindle cell oncocytoma of the
adenohypophysis

METASTATIC TUMOURS

1.2.2 Epidemiologie

In Österreich machten die malignen Gehirntumore in den Jahren 2007 bis 2009 mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 574 pro 100 000 Einwohnern ca. 2% aller Krebserkrankungen aus. Frauen sind seltener von Hirntumoren betroffen und besitzen eine höhere Gesamtüberlebenszeit als Männer. Die größte Gruppe der Hirntumore sind Tumore des neuroepithelialen Gewebes. In dieser Gruppe treten besonders Gliome und hier wiederum am häufigsten astrozytische Gliome auf (Tabelle 2) (Statistik Austria, 2011).

Tabelle 2: Bösartige Neubildungen des Gehirns (07-09), aus (Statistik Austria, 2011).

Bösartige Neubildungen, C70-C72 (Jahresdurchschnitt 2007-2009)				
Tumorstadium	männlich		weiblich	
	n	%	n	%
insgesamt	304	100,0	270	100,0
lokalisiert	111	36,4	93	34,3
regionalisiert	11	3,6	7	2,7
disseminiert	3	1,0	3	1,2
Systemerkrankung	-	-	-	-
unbekannt	144	47,4	124	45,8
DCO-Fall	35	11,5	43	16
Histologie, ohne DCO-Fälle	n	%	n	%
zusammen	269	100,0	228	100,0
Tumore des neuroepithelialen Gewebes	248	92,3	198	87,0
Gliome	235	94,5*	189	95,3*
Astrozytisches Gliom	202	85,9*	159	84,1*
Mischgliome	17	7,1*	15	7,8*
Ependymome	7	2,9*	7	3,6*
Andere Gliome	10	4,1*	9	4,6*
Embryonale Tumore	12	4,7*	8	4,2*
Medulloblastome	5	42,7*	4	44,6*
Andere Embryonale Tumore	7	57,3*	5	56,6*
Andere neuroepitheliale Tumore	2	0,8*	1	0,5*
Sonstige bösartige Neubildungen m.n.A.	11	4,1	16	6,9
Bösartige Neubildungen o.n.A.	10	3,6	14	6,1
Qualitätsmerkmale	männlich		weiblich	
Mikroskopisch verifiziert	82,0%		75,2%	
DCO-Rate	11,5%		16,0%	
Mortality/Incidence Ratio	0,85		0,82	

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand: 13.09.2011) und Todesursachenstatistik. - *) Diese Werte beziehen sich auf alle Karzinome bzw. Sarkome.

n...absolute Anzahl der Erkrankungen pro Jahr,
%...relative Anzahl der Erkrankungen pro Jahr,
DCO...Death Certificate Only (Tumorerkrankung nur durch den Totenschein bestätigt),
C70-C72...ICD10 Kodierung für bösartigen Neubildungen des Gehirns
Astrozytische Tumoren nehmen den größten Anteil an Tumoren des neuroepithelialen Gewebes ein.

Wie Abbildung 1-9 zeigt, besitzen sowohl Inzidenz als auch Mortalität der Hirntumore Häufigkeitsgipfel um das 70. Lebensjahr. Sie könne jedoch in jedem Alter auftreten und machen im Kindesalter sogar 20% der Krebsinzidenzen aus (Statistik Austria, 2011).

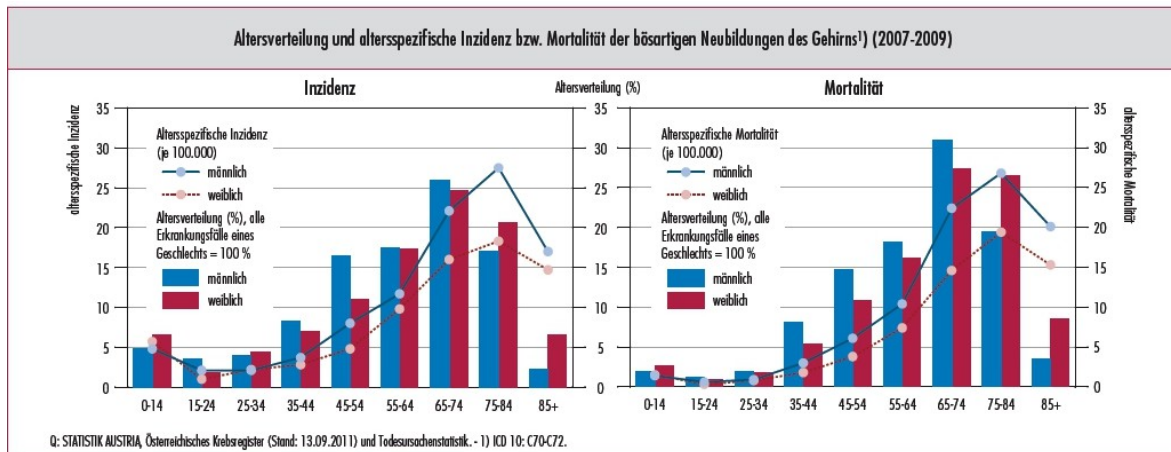


Abbildung 1-9: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz bzw. Mortalität der bösartigen Neubildungen des Gehirns, aus (Statistik Austria, 2011).

1.2.3 Symptomatologie

Das am häufigsten auftretende und von den Betroffenen als am schwerwiegendsten beschriebene Symptom eines Hirntumors ist die Ermüderscheinung (Cahill, et al., 2012). Diese zeigt sich bei Erwachsenen als Verminderung des Antriebs und der Spontanität und Abnahme der persönlichen Interessen. Bei Kindern wird häufig ein Abfall der Lebhaftigkeit und eine vermehrte Neigung zur Abgeschlossenheit beobachtet.

Ein weiteres charakteristisches Symptom der Hirntumore ist der durch eine Hirndrucksteigerung ausgelöste Kopfschmerz. Dieser tritt zwar bei einem Großteil der betroffenen Patienten auf, ist aber generell das klinisch am häufigsten beschriebene Symptom, und daher äußerst unspezifisch. Hinweise auf eine intrakranielle Druckerhöhung können vor allem frontal betonte Kopfschmerzen, Schmerzspitzen am Morgen und beim Bücken und eine Assoziation mit Übelkeit und Erbrechen liefern (Masuhr & Neumann, 2007).

Die Bandbreite der neurologischen und psychischen Symptome einer intrakraniellen Neoplasie ist ebenso vielseitig wie variabel. In Abhängigkeit der Tumorlokalisation und des Wachstumsmusters können Hypästhesien, Dysästhesien und neurologische Ausfälle einzelner Körperregionen, bis hin zu Hemiparesen, Aphasien und Apraxien auftreten. Zusätzlich kann es bei Tumoren in der Kleinhirnregion zu Störungen der Koordination und des Gleichgewichts kommen.

Den neurologischen Ausfällen gehen häufig epileptische Anfälle voraus. Diese führen in bis zu 38% der Fälle als Initialsymptom zur Diagnose eines Hirntumors (Lynam, et al., 2007). Die Ausprägung der epileptischen Anfälle ist ebenfalls von der betroffenen Hirnregion abhängig und reicht von isolierten Auren, über komplex fokale Anfälle und sensible oder motorische Jackson-Anfälle, bis hin zu Grand-mal-Status.

1.2.4 Low-Grade Gliome

Der Begriff „Gliom“ verweist auf Tumorarten, die ähnliche histologische Eigenschaften wie normale Gliazellen (Astrozyten, Oligodendrozyten, Ependymzellen) besitzen. Hierdurch erfolgt auch die Einteilung der Gliome in Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome und Mischgliome.

„Low-Grade“ bezeichnet den Differenzierungsgrad der Neoplasien. Low-Grade Tumore besitzen ein gut differenziertes Gewebe mit hoher histologischer Übereinstimmung zu gesunden Zellen.

Neben den beiden im Folgenden näher beschriebenen Tumorentitäten zählen auch Pilozytische Astrozytome, Pleomorphe Xanthoastrozytome, Ependymome und manche Mischtumore zu den Low-Grade Gliomen.

1.2.5 Low-Grade Astrozytome

Low-Grade Astrozytome entstehen durch Entartung von Astrozyten und gehören zu den niedrigmalignen Gliomen mit WHO-Grad I-II. Die am häufigsten auftretende Entität dieser Gruppe ist das diffuse Astrozytome.

1.2.5.1 Diffuses (infiltrierendes) Astrozytom (WHO II)

Mit einer Inzidenzrate von 0,15 pro 100 000 Einwohner und Jahr und einem Häufigkeitsgipfel um das 34. Lebensjahr machen diffus infiltrierende Astrozytome 10-15% aller astrozytischen Tumore aus. Männer sind mit einer Rate von 1,18:1 häufiger betroffen als Frauen (McLendon, et al., 2006).

Auftreten kann diese Neoplasie im gesamten ZNS, am häufigsten in den Frontal- und Temporallappen, seltener in Hirnstamm und Rückenmark.

Radiologisch weisen die diffusen Astrozytome Ähnlichkeiten zu den Oligodendrogliomen auf. In CT-Untersuchungen werden sie als schlecht begrenzte, homogene und hypodense Massen ohne signifikante Kontrastmittelaufnahme beschrieben. Die MR-Untersuchung dieser Entität zeigt in T1 gewichteten Bildern eine hypointense- und in T2 gewichteten Bildern eine hyperintense Läsion (Louis, et al., 2007).

Makroskopisch besitzt das diffus infiltrierende Astrozytom eine grau- weißliche Schnittfläche mit unscharfen Grenzen zu den benachbarten anatomischen Strukturen. Teile des Tumors können aus granuliertem, verhärtetem oder aufgelockertem Gewebe oder aus Zysten unterschiedlicher Größe bestehen.

Das diffus infiltrierende Astrozytom kann aufgrund des vorherrschenden Zelltyps in drei histologische Varianten aufgeteilt werden: fibrilläres Astrozytom, gemistozytisches Astrozytom, protoplasmatisches Astrozytom; Alle drei weisen im Schnittbild eine leicht erhöhte Zellzahl mit gelegentlich auftretenden zellulären Atypien auf.

1.2.5.1.1 Fibrilläres Astrozytom

Dies ist die am häufigsten auftretende Variante des diffusen Astrozytoms. Sie ist gekennzeichnet durch Tumorzellen mit kaum erkennbaren Zytoplasmen und sternförmigen Fortsätzen, welche die fibrilläre und locker texturierte Struktur des Gewebes ausmachen (Abbildung 1-8). Weitere Charakteristika für diesen Tumortyp sind geringe nukleäre Atypien mit etwas vergrößerten, zigarrenförmigen oder leicht irregulär hyperchromatischen Zellkernen, sowie gelegentlich auftretende mukoide Mikrozysten.

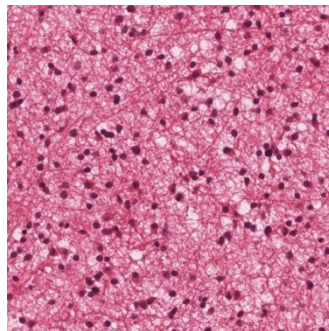


Abbildung 1-10: Fibrilläres Astrozytom

1.2.5.1.2 Gemistozytisches Astrozytom

Bei diesem neoplastischen Gewebe werden variierend große Ansammlungen von gemistozytischen Astrozyten beschrieben (Abbildung 1-11). Durchschnittlich beträgt ihr Anteil am Tumorgewebe etwa 35%. Gemistozyten besitzen große und ausgefranste Zelleiber mit randständigen Kernen und eosinophilem Zytoplasma. Die astrozytären Fortsätze bilden ein grob fibrilläres Netzwerk.

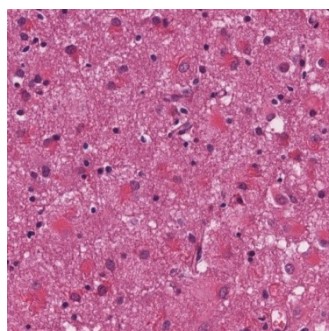


Abbildung 1-11: Gemistozytisches Astrozytom

1.2.5.1.3 Protoplasmatisches Astrozytom

Die Astrozyten in dieser selteneren Unterart des diffus infiltrierenden Astrozytoms besitzen schmale Zellkörper mit wenigen, schlaffen Fortsätzen und runde bis ovale Zellkerne. Durch mukoide Degeneration ist das histologische Bild von mikrozystischen Veränderungen geprägt (Abbildung 1-12).

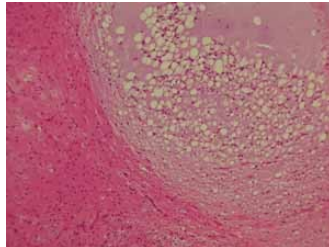


Abbildung 1-12: Protoplasmatisches Astrozytom , aus (Manley, et al., 2010)

Das rein protoplasmatisches Astrozytom wurde aufgrund seiner Seltenheit nicht in dieser Arbeit inkludiert.

1.2.5.2 Therapieansätze des diffusen Astrozytoms

Diffuse Astrozytome besitzen die Möglichkeit einer Progression, die zur Umwandlung in ein High-Grade-Gliom mit verschlechterter Prognose führt. Deshalb bevorzugen viele Neurochirurgen die frühestmögliche, maximale Resektion des Tumorgewebes als Therapie des diffusen Astrozytoms. Ein anderer Therapieansatz ist das Aussetzen dieser chirurgischen Intervention, bis es radiologisch den Beweis eines Tumorwachstums gibt.

Bei Fällen, bei denen die Resektion des Tumors nicht vollständig war, kann eine adjuvante Radiotherapie der Tumorresiduen durchgeführt werden. Angewendet werden meist Dosen im Bereich von 45 bis 60 Gy. Obwohl die Radiotherapie die Progression der Low-Grade-Gliome in ein High-Grade-Gliom verlangsamt, kann sie diese nicht verhindern und hat auch keinen positiven Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit (van den Bent, et al., 2005).

1.2.6 Oligodendrogliale Tumore

Bis Ende der 1990er Jahre wurden oligodendrogliale Tumore als Varianten der glialen Tumore mit, im Vergleich zu den astrozytischen Tumoren, besserer Prognose bezeichnet (Recht, 2013). Durch Entwicklung der genetischen Analytik zeigte sich ein bedeutender Unterschied. 70 - 85% der oligodendroglialen Tumore besitzen eine Co-Deletion am kurzen Arm des Chromosom 1 (1p) und am langen Arm des Chromosom 19 (19q) (Barbashina, et al., 2005). Diese Tatsache weist nicht nur auf einen separaten Ursprung dieses Tumors hin, sondern erklärt möglicherweise auch die erhöhte Sensitivität gegenüber Chemotherapie, was wiederum mit der verlängerten Überlebenszeit korreliert.

1.2.6.1 Oligodendrogliom (WHO II)

Die Inzidenz der Oligodendrogliome lag in den Vereinigten Staaten in den Jahren 2006 bis 2010 bei 0,27 pro 100 000 Personen. Die durchschnittliche Fünfjahresüberlebensrate in diesem Zeitraum betrug 79,1% (Ostrom, et al., 2013). Der Häufigkeitsgipfel für diese Entität liegt zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr.

Am häufigsten treten Oligodendrogliome im Cortex oder der weißen Substanz der Großhirnhemisphären auf und hier am zahlreichsten in den Frontallappen. Nicht selten kommt es zur Tumorausbreitung in angrenzende anatomische Strukturen (Hirnareale, Meningen) oder zu Infiltration der gegenüberliegenden Hemisphäre.

Die CT-Untersuchung eines Oligodendroglioms zeigt typischerweise eine hypo- bis isodense Läsion mit meist schwach ausgeprägter Kontrastmittelanreicherung in bis zu 50% der Fälle. In MR-Untersuchungen sind Oligodendrogliome in T1 gewichteten Bildern als hypointens und in T2 gewichteten Bildern als hyperintens zu sehen (Lee & Van Tassel, 1989).

Der Tumor ist makroskopisch gut begrenzt und besitzt eine grau-pinke Schnittfläche mit einer Vielzahl von Verkalkungen.

Im Mikroskop betrachtet, zeigt das Oligodendrogliom eine mäßige Zelldichte, kann aber auch zell dichtere Areale, meist in Form von umschriebenen Knoten, aufweisen. Die Tumorzellen besitzen uniforme, runde, hyperchromatische Kerne ohne wesentliche Kernpolymorphien und die charakteristischen Honigwabennetze. Dies sind Artefakte, die durch Schwellung und Degeneration der Zellen bei Formalin-Fixation und Paraffineinbettung entstehen. Durch das Herauslösen des Zytoplasmas entstehen vergrößerte Zellen mit klaren Grenzen und zentral gelegenen Kernen. Zusätzlich können in Oligodendrogliomen Tumorzellen vorhanden sein, die morphologisch Gemistozysten ähneln. Diese sogenannten Minigemistozysten besitzen ein eosinophiles Zytoplasma und einen exzentrisch gelagerten

Kern. Ein weiteres Charakteristikum dieser Entität sind dichte und stark verzweigende Kapillarnetze, die in Verbindung mit den Mikroverkalkungen auftreten können (Abbildung 1-13).

Die Proliferationsrate des Oligodendroglioms liegt bei unter 5% (Louis, et al., 2007).

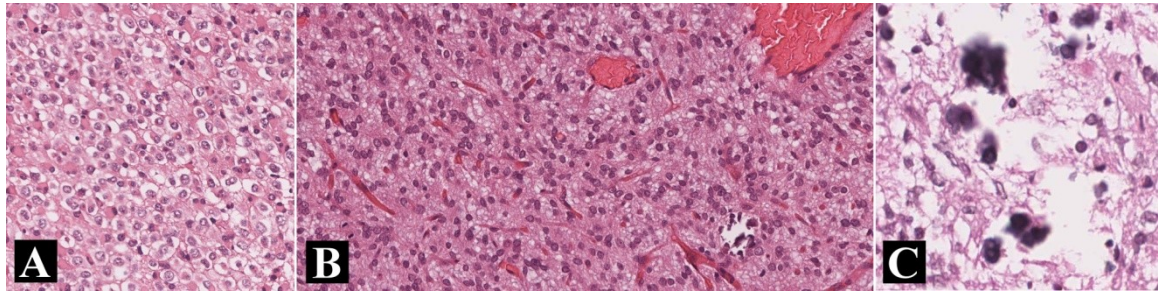


Abbildung 1-13: Histologische Eigenschaften der Oligodendrogliome: A) Honigwabenmuster, B) Gefäßproliferation, C) Verkalkungen.

Die Therapie der Oligodendrogliome ist wie bei den meisten anderen Hirntumoren multidisziplinär.

In den meisten Fällen steht die bestmögliche chirurgische Resektion des Tumors im Vordergrund. Ausgenommen hiervon sind nur Patienten, deren einzige Symptome medikamentös kontrollierbare epileptische Anfälle sind. Das postoperative Vorgehen ist von einigen Faktoren abhängig:

Bei jüngeren Patienten mit guter Prognose und auf epileptische Anfälle limitierte Symptome ist eine „Beobachten und Abwarten“ Strategie nach der initialen chirurgischen Entfernung angezeigt. Zusätzlich für diese Behandlungsstrategie spricht das Vorhandensein der 1p/19q Co-Deletion, da Tumore mit dieser Mutation oft eine geringere Wachstumsrate besitzen (Kouwenhoven, et al., 2009).

Das Vorhandensein fokaler Defizite, residualer Läsionen oder anaplastischer Tumorbereiche indiziert die Anwendung einer adjuvanten Therapie. Diese beinhaltet eine Radiotherapie mit Dosen von 60 - 65 Gy in Sitzungen bis zu 35 Gy oder Polychemotherapie mit Procarbacin, Lomustin und Vincristin oder als Alternative hierzu Temozolomid (National Comprehensive Cancer Network, 2013). Besonders effektiv zeigt sich die Chemotherapie bei Oligodendrogliomen, die die 1p/19q Co-Deletion aufweisen.

2 Material und Methoden

2.1 Bereitstellung der histologischen Schnitte

Die in dieser Arbeit verwendeten Hämatoxylin-Eosin-gefärbten histologischen Schnitte wurden vom Institut für Pathologie der medizinischen Universität Graz bereitgestellt. Die Schnitte wurden vom medizinisch-technischen Personal des Institutes digitalisiert, und anonymisiert dem Projekt für die weitere Analyse zur Verfügung gestellt. Patientenbezogene Daten wurden keine erhoben.

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (kurz HE-Färbung) verwendet den sauren Farbstoff Hämatoxylin und den basischen Farbstoff Eosin zum Färben histologischer Schnitte. Hämatoxylin lagert sich besonders an basophilen Strukturen (insbesondere Zellkerne) an und färbt diese blau. Eosin hingegen färbt acidophile Strukturen wie Zellplasmaproteine und Kollagenfasern rot. Dies ermöglicht eine deutlichere Unterscheidung verschiedener Gewebsstrukturen in den histologischen Schnitten.

2.2 Digitalisieren der Bilder

Um ein computerunterstütztes Bearbeiten und Verarbeiten der histologischen Schnitte durchführen zu können, war eine Digitalisierung der Präparate notwendig. Erreicht wurde dies mit Hilfe des Aperio Scan Scope AT (Leica Mikrosysteme Handelsges.m.b.H., Wien, Österreich). Dieser Scanner besitzt ein inkludiertes Lichtmikroskop mit auswechselbaren Optiken (von 20- bis 40-facher Vergrößerung), wodurch ein hochauflösendes Scannen der Schnitte ermöglicht wurde.

Die für diese Arbeit verwendeten Bilder wurden mit einem Objektiv mit 40-facher Vergrößerung aufgenommen, was einer Auflösung von 0,25 $\mu\text{m}/\text{Pixel}$ entspricht. Nach dem Scannen der Präparate führt das System eine JPEG Image Compression durch und speichert die Bilder als standard pyramid tiled TIFF im Format SVS (ScanScope Virtual Slide) ab. JPEG Image Compression benutzt arithmetisches Kodieren, um Bilder in 8x8 Pixel Blöcken zu formatieren (Aperio Technologies, Inc., 2008).

Das SVS-Format, in dem die fertigen Bilder gespeichert werden, entspricht dem TIFF/BigTIFF-Format und bietet dadurch eine Vielzahl an Eigenschaften, die das Bearbeiten und Verarbeiten erleichtern.

SVS Dateien können mehrere Bilder in einer Datei beinhalten. Das erste Bild der Datei ist das Basisbild, welches das gescannte Objekt in voller Auflösung wiedergibt. Hierauf folgt das Thumbnail Bild. Dieses Vorschaubild ist eine Abbildung des Originals in kleinerer Auflösung und ermöglicht durch die kleinere Speichergröße ein schnelles und einfaches

Organisieren der Bilder. Im Anschluss an das Thumbnail kann das SVS-Format mehrere „Pyramiden“-Bilder in verschiedenen Vergrößerungsstufen beinhalten. Diese Bilder werden aufgerufen, wenn nicht die gesamte Auflösung des Basisbildes erforderlich ist, wodurch eine Reduzierung der benötigten Rechenleistung erzielt wird. Übereinander gelegt ergeben diese Bilder in den unterschiedlichen Auflösungen eine Pyramide.

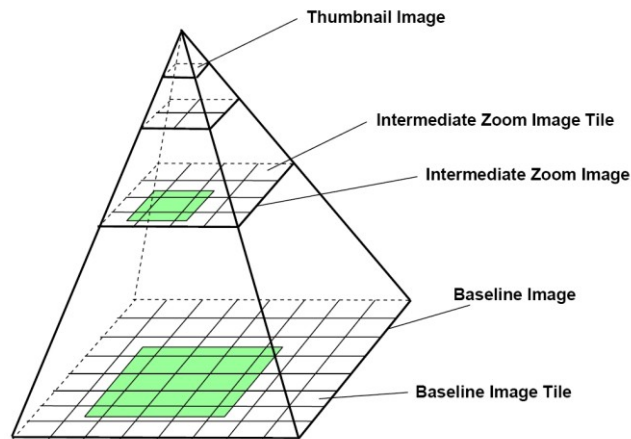


Abbildung 2-1: Bildpyramide, aus (Aperio Technologies, Inc., 2008). Die Pyramide beinhaltet die verschiedenen Vergrößerungsstufen und Bildniveaus des SVS-Formats.

Das Speichern der Pixel wird auf jeder Ebene durch Anlegen von Bild-Kacheln (Image Tiles) übernommen, die das Bild in mehrere Abschnitte unterteilen. Wird nun nur ein Teil des Bildes betrachtet, muss der Computer nicht das ganze Bild, sondern nur eine Untermenge der Kacheln laden, und die benötigte Rechenleistung wird weiter reduziert. Bewegt man den betrachteten Bildausschnitt, stellt das System durch Laden von zusätzlichen Kacheln die benötigte Information bereit.

2.3 IQM

Sowohl zur Bildbearbeitung als auch zu Bildverarbeitung wurde für diese Arbeit das Programm IQM „Interactive Quantitative Morphology“ in der Version 3.0 verwendet (erhältlich unter: <http://sourceforge.net/projects/iqm/>). Diese Software bietet neben einer großen Auswahl an Funktionen zur Bildbearbeitung auch die Möglichkeit fraktale Analysen durchzuführen.

2.4 Bildbearbeitung

Nach dem Scannen der histologischen Schnitte wurden manuell Bildabschnitte mit einer Abmessung von 1024 x 1024 Pixeln der gewünschten Gewebsstrukturen selektiert und zur weiteren Bildverarbeitung freigegeben. Die korrekte Zuweisung der Bildabschnitte zu den entsprechenden Entitäten wurde von Martin Asslaber überprüft und bestätigt.

2.4.1 Bildbearbeitung der Bilder zur Analyse mittels FFT und Higuchi-Dimension

Um diese beiden Methoden der Bildverarbeitung anzuwenden zu können, wurden die durch das Scannen generierten Farbbilder in Grauwertbilder umgewandelt. Dies wurde durch zwei unterschiedliche Arbeitsweisen erreicht:

2.4.1.1 Isolierte Betrachtung der Farbkanäle eines Bildes

Die für diese Arbeit verwendeten Farbbilder bestehen - wie viele digitale Bilder - aus jeweils drei Farbkanälen (rot, grün, blau [RGB]), die wiederum jeweils in 256 (0 bis 255) Grauwerte (Abstufungen unterschiedlicher Intensitäten) unterteilt werden. Abbildung 2-2 zeigt ein Histogramm der drei Farbkanäle, wobei auf die X-Achse die 256 Grauwerte des jeweiligen Kanals, und auf die Y-Achse die Anzahl der Pixel, die diese Grauwerte aufweisen, aufgetragen wurden.

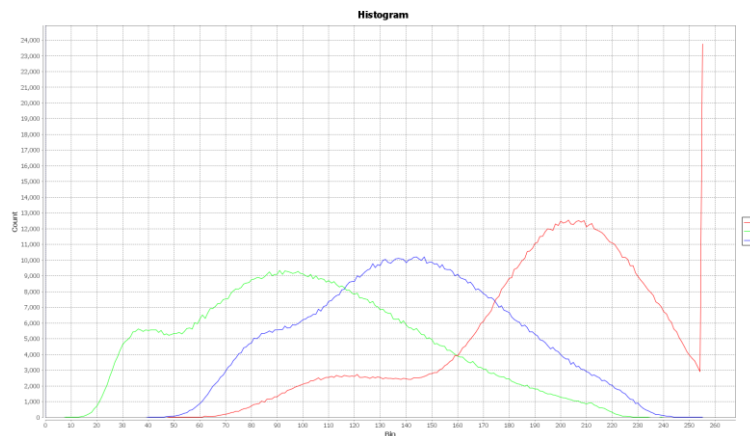


Abbildung 2-2: RGB-Histogramm, generiert in IQM

Um nun einzelne Grauwertbilder zu erhalten, wurde jeder Farbkanal isoliert dargestellt. Abbildung 2-3 zeigt ein originales RGB-Bild und die daraus isolierten rot-, grün- und blau-Kanäle.

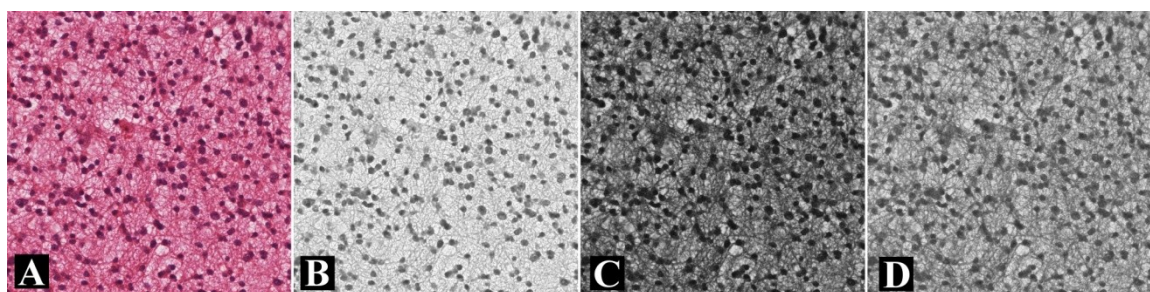


Abbildung 2-3: A) originales RGB-Bild und isolierte rot- (B), grün- (C) und blau- (D) Kanäle.

2.4.1.2 Erzeugung eines RGBmean-Bildes

Für diese Methode wurden die drei Farbwerte (R, G, B) jedes Pixels addiert, ein Mittelwert erzeugt und dieser Wert erneut einer Grauwertskala (von 0 = schwarz bis 255 = weiß) zugewiesen. Ein originales RGB Bild und das daraus gemittelte RGBmean Bild sind in Abbildung 2-4 dargestellt.

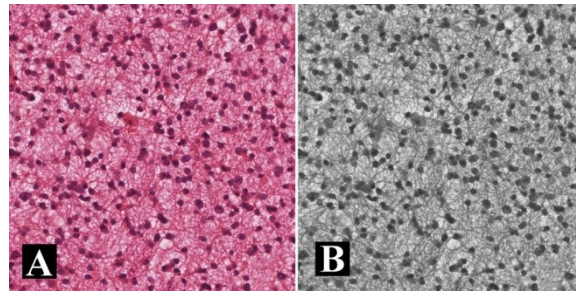


Abbildung 2-4: A) originales RGB-Bild und B) RGBmean-Bild

2.4.2 Bildbearbeitung der Bilder zur Analyse mittels Boxcounting

Bei dieser Methode wurde der Informationsgehalt der Zellkerne (Größe, Form, Verteilung, Anzahl) untersucht und der des umgebenden Gewebes ausgeblendet.

Als erster Schritt hierfür waren Identifizierung und Hervorheben der Zellkerne notwendig. Bedingt durch das Färbeverfahren weisen Zellkerne einen höheren Blauanteil als das umgebende Gewebe auf. Diese Tatsache nützt der IQM Algorithmus „RGB Relative“ und identifiziert Pixel, deren relativer Blauanteil einen vorgegebenen Wert überschreiten und färbt diese absolut blau (R=0, G=0, B=255).

$$\text{Relativer Blauanteil} = \frac{B}{R + B + G}$$

Um die durch das Färbeverfahren entstandenen Unterschiede in der Färbung der einzelnen Bilder auszugleichen, wurde dieser Wert manuell festgelegt und lag zwischen 34 und 40%. Im nächsten Schritt wurde durch Binarisierung jedes blaue Pixel weiß und alle restlichen schwarz gefärbt. Beispiele für diese Arbeitsschritte sind in Abbildung 2-5 abgebildet.

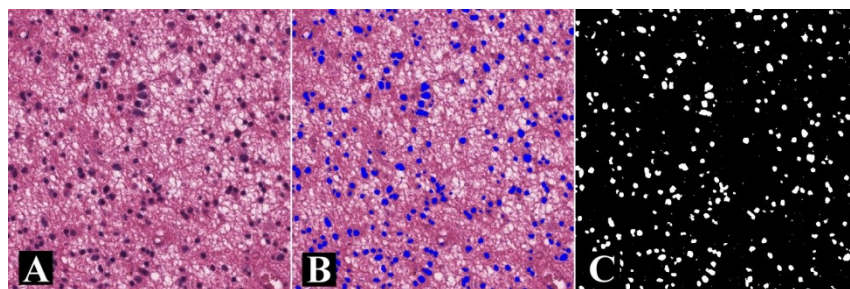


Abbildung 2-5: A) originales RGB-Bild, B) Hervorhebung der Kerne durch den IQM Algorithmus „RGB Relative“, C) binarisiertes Bild.

Anschließend wurden Artefakte, welche durch hohe Blauanteile im umgebenden Gewebe erzeugt wurden, mit Hilfe eines Opening-Operators reduziert. Dieser identifiziert kleine Anhäufungen von Bildpunkten und entfernt diese (Fisher, et al., 2013). Ein Beispiel für den Effekt dieses Operators zeigt Abbildung 2-6.

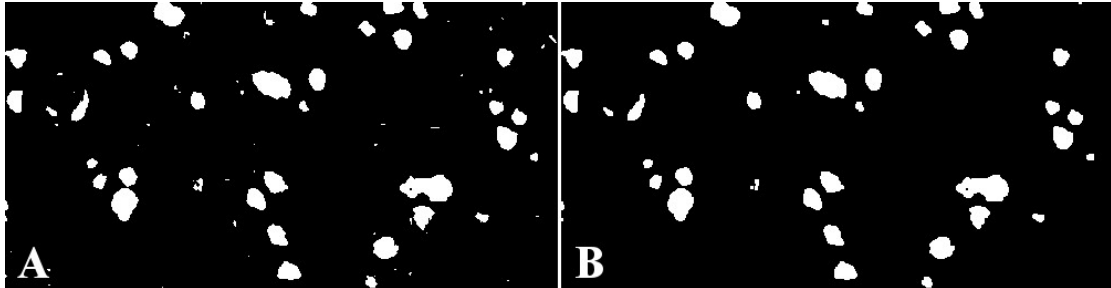


Abbildung 2-6: Binäre Bilder vor (A) und nach (B) Anwendung des Opening-Operators.

2.4.3 Dreidimensionale Darstellung der Grauwertbilder

Zum besseren Verständnis der Anwendbarkeit von FFT und Higuchi Methode bei Bildern können diese als dreidimensionale Objekte dargestellt werden.

Betrachtet man ein digitales Grauwertbild, besteht dieses aus einer großen Anzahl an Pixel, von denen jedes einen Grauwert besitzt. Dieser Wert gibt die scheinbare Helligkeit eines Bildpunktes an und kann einen Wert zwischen 0 (schwarz) und 255 (weiß) annehmen. Überträgt man diesen Wert für jedes Pixel als Z-Wert in ein dreidimensionales Koordinatensystem, wobei die X- und Y-Koordinate die Position des Pixels wiedergeben, erhält man eine Oberfläche (Abbildung 2-7). Je unregelmäßiger diese Oberfläche ist, also je stärker die Grauwerte variieren, desto höher ist ihre fraktale Dimension.

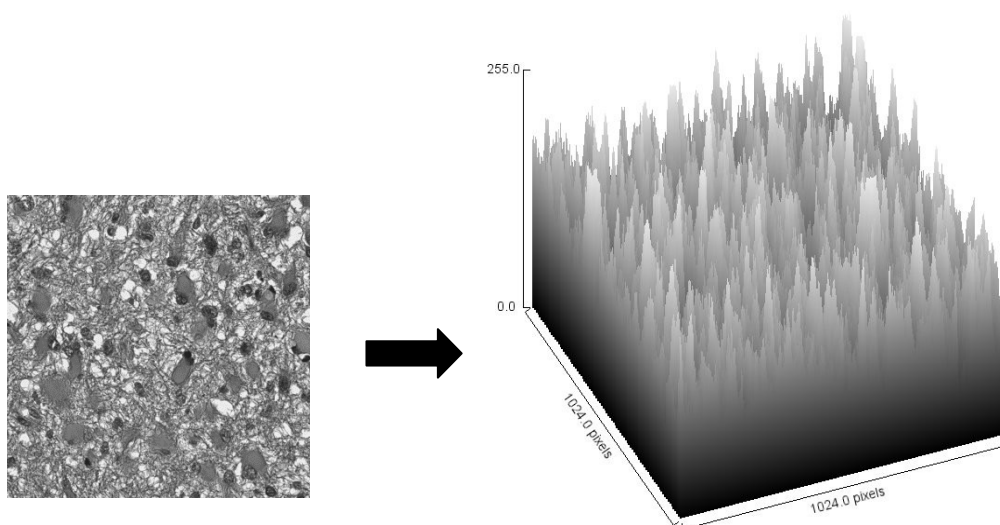


Abbildung 2-7: Darstellung eines Grauwertbildes in einer dreidimensionalen Oberfläche, generiert in ImageJ (National Institutes of Health, 2014).

2.5 Bildverarbeitung

2.5.1 Anwendung der Fast Fourier Transformation

Wie bereits in Kapitel 1.1.3.1.2 erwähnt, dient die FFT zur Analyse von Frequenzen in Signalen oder Bildern.

Ein digitales Grauwertbild besteht aus Pixel in Spalten und Zeilen, in denen die unterschiedlichen Grauwerte in variierenden Abständen wiederkehren. Bei der Anwendung der FFT werden diese Abstände zwischen Pixel mit demselben Grauwert in Frequenzen umgewandelt. Dabei erzeugen Grauwerte, die sich in kurzen Abständen wiederholen, hohe Frequenzen, und jene die sich in großen Abständen wiederholen, niedrige Frequenzen. Dies wird als „Übertragung des Bildes in den Frequenzraum“ bezeichnet (Turner, et al., 1998). Die auf diese Weise gebildeten Frequenzen werden als sogenanntes Powerspektrum dargestellt: Hierbei werden die Häufigkeiten der vorhandenen Frequenzen in einem quadratischen Bild wiedergegeben, wobei hohe Frequenzen in den Ecken und niedrige Frequenzen in der Mitte abgebildet werden. Je häufiger eine Frequenz in dem analysierten Bild vorliegt, desto heller wird ihr entsprechender Bereich im Powerspektrum dargestellt (Abbildung 2-8).

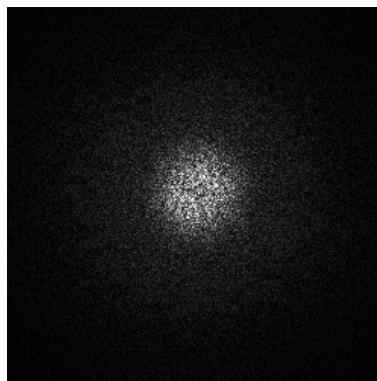


Abbildung 2-8: Powerspektrum, generiert in IQM.

Durch Übertragung dieser Werte in einen doppellogarithmischen Plot entsteht eine Punktwolke, in die durch Anpassung einer Geraden gelegt werden kann (Abbildung 2-9). Mit folgender Formel lässt sich die fraktale Dimension Df aus der Steigung b dieser Geraden berechnen.

$$Df = \frac{8 - b}{2}$$

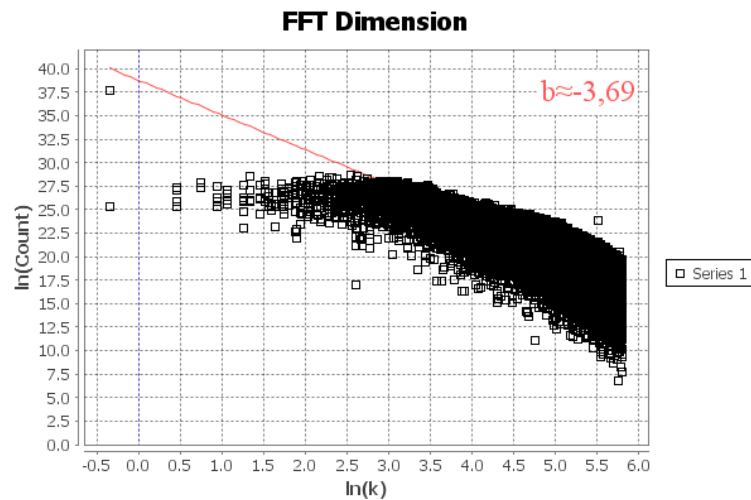


Abbildung 2-9: Doppellogarithmischer Plot der FFT, generiert in IQM. k ...Schwingungen/Einheit, Count...Anzahl der vorhandenen Frequenzen;

2.5.1.1 Modifikation des Regressionsbereichs

Artefakte, welche durch die Bildkompression oder durch Unreinheiten beim Scannen entstanden, wurden durch eine Modifikation der Regressionsgeraden verringert. Diese zeigen sich besonders bei eng benachbarten Pixeln, also sehr niedrigen Frequenzen. Daher wurden in dieser Arbeit die Frequenzen im Bereich $k > 150.000$ nicht berücksichtigt. Wobei k die physikalische Größe: Schwingungen pro Einheit besitzt.

2.5.2 Anwendung der Higuchi Methode

Wie die FFT wurde auch die Higuchi Methode ursprünglich zur Analyse eindimensionaler Signale entwickelt. Um eine Anwendung bei Bildern möglich zu machen, wurde in dieser Arbeit eine Projektion der Grauwerte in x- und y-Richtung auf die entsprechende Achse durchgeführt. Diese Projektion entspricht einer Aufsummierung der Grauwerte in jeder Spalte beziehungsweise Zeile, und erzeugt zwei eindimensionale Signale (Abbildung 2-10). Diese werden mittels Higuchi Methode analysiert und die daraus resultierenden Ergebnisse in zwei Doppellogarithmische Plots eingetragen (Abbildung 2-11).

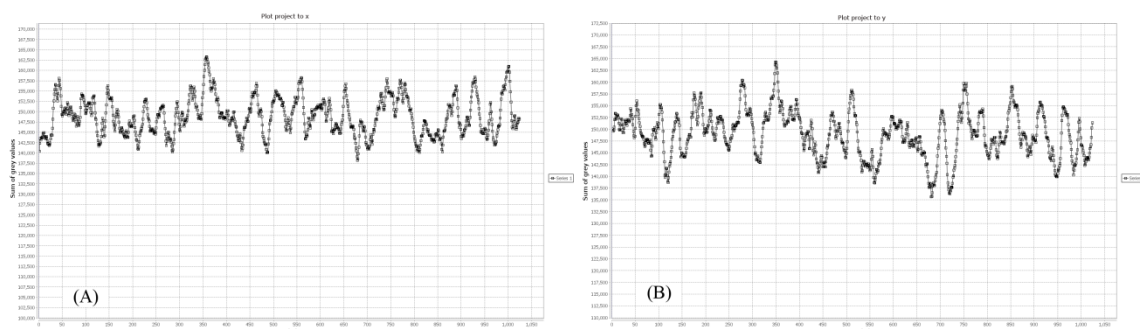


Abbildung 2-10: Eindimensionale Projektionen der Grauwertbilder in x- (A) und y-Richtung (B), generiert in IQM.

Aus der Steigung der beiden Geraden wird für jede Projektionsrichtung die fraktale Dimension errechnet. Die endgültige fraktale Dimension entspricht dem Mittelwert der fraktalen Dimensionen der beiden Projektionen.

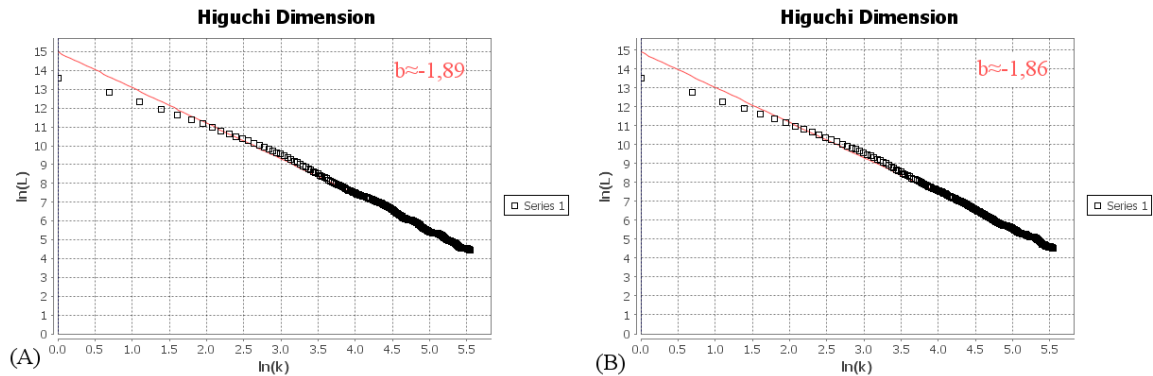


Abbildung 2-11: Doppellogarithmische Plots der Higuchi Methode für Projektion in x- (A) und y-Richtung (B), generiert in IQM. k...maximale Größe des Intervalls, L...Mittelwert der Längen;

2.5.3 Anwendung der Boxcounting Methode

Im Anschluss an die in Kapitel 2.4.2 beschriebene Bildbearbeitung wird die Anzahl der Boxen, die einen Teil des Objekts beinhalten N_r der Seitenlänge der Boxen r in einen doppellogarithmischen Plot gegenübergestellt (Abbildung 2-12).

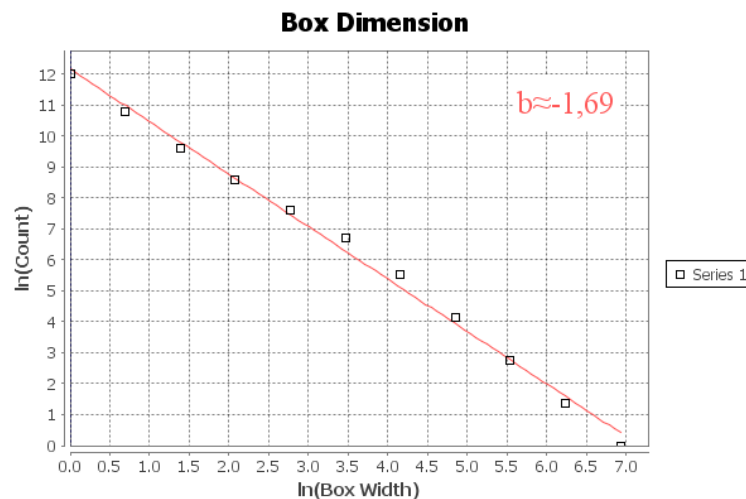


Abbildung 2-12: Doppellogarithmischer Plot der Boxcounting Methode, generiert in IQM. Box Width...Kantenlänge der Boxen, Count...Anzahl der Boxen, die einen Teil des Objekts beinhalten;

Nach Interpolation durch eine Gerade, ergibt deren Steigung Db die fraktale Dimension des Objekts.

$$Db = - \frac{\log N_r}{\log r} = -b$$

2.6 Statistik

Zur statistischen Analyse wurden alle in IQM generierten Werte nach durchgeführter Methode (FFT, Higuchi, Boxcounting) und Bildqualität (Rot-, Grün-, Blaukanal, RGBmean) gruppiert und in SPSS 21 (International Business Machines Corporation, 2013) importiert. Hier wurde jede Gruppe erneut nach Entität (fibrilläres Astrozytom, gemistozytisches Astrozytom, Oligodendrogliom) aufgeteilt und mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht. Im Anschluss wurden die Werte der fraktalen Dimensionen für die drei Entitäten in jeder Gruppe als Boxplot dargestellt und mit Hilfe des Tukey HSD als post hoc Test auf signifikante Unterschiede der Medianen untersucht. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ (*) angenommen. Werte mit einem $p < 0,01$ (**) wurden als hoch signifikant deklariert.

Für diese Arbeit wurden insgesamt 31 Tumore analysiert. 11 fibrilläre Astrozytome, 14 gemistozytische Astrozytome und 6 Oligodendrogliome. Die relativ geringe Anzahl an Oligodendrogliomen ist laut Befunddatenbank des Instituts für Pathologie der medizinischen Universität Graz so zu erklären, dass nur wenige reine Oligodendrogliome mit WHO II und ausreichender Probenqualität zur Verfügung standen.

3 Ergebnisse – Resultate

Alle folgenden Wertegruppen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht und deren Normalverteilung bestätigt ($p \geq 0,063$).

3.1 Ergebnisse der Fast Fourier Transformation

3.1.1 Ergebnisse ohne Modifikation des Regressionsbereiches

Die Ergebnisse der FFT vor Modifikation des Regressionsbereichs liegen in einem Bereich zwischen 1,82 und 2,23, wobei 65% einen Wert < 2 annehmen. Die fibrillären Astrozytome lieferten die höchsten fraktalen Dimensionen und die gemistozytischen die niedrigsten.

3.1.2 Ergebnisse mit unterschiedlichen Modifikationen des Regressionsbereiches

Nach schrittweiser Verkleinerung des Regressionsbereiches zeigten sich nicht nur die Werte im erwarteten Bereich ($2 < Df < 3$), sondern auch ein annähernd konstanter Trend der Mittelwerte (Abbildung 3-1). Die absoluten Werte aller Bildqualitäten werden im Anhang gezeigt.

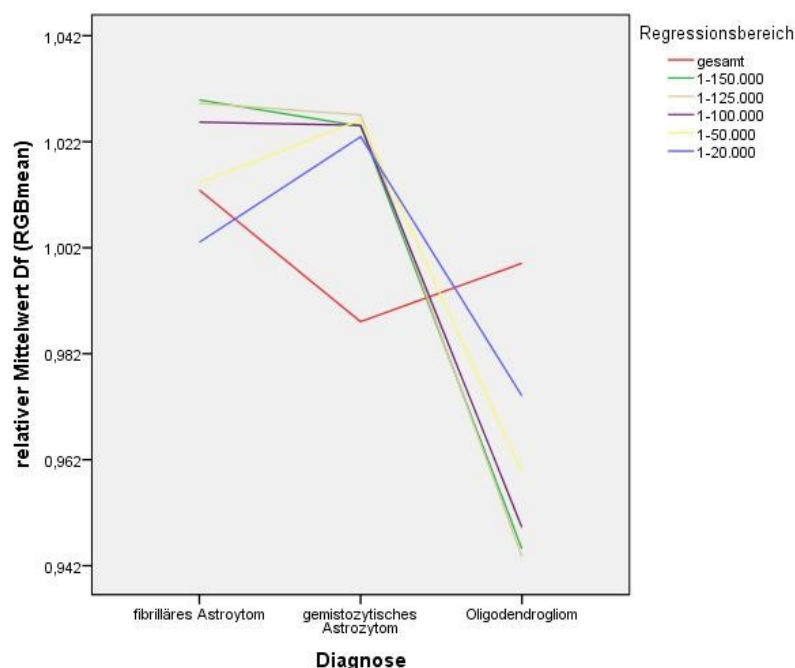


Abbildung 3-1: Darstellung der Mittelwerttrends ohne/mit Anpassung des Regressionsbereiches am Beispiel der RGBmean Bilder. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden relative Mittelwerte gebildet: Für jeden Regressionsbereich wurden die drei Mittelwerte aller Entitäten gemittelt und anschließend die spezifischen Mittelwerte der einzelnen Entitäten durch diesen neuen Mittelwert dividiert. Im Gegensatz zu den ursprünglichen Werten zeigen nach Modifikation des Regressionsbereiches die Mittelwerte einen ähnlichen Trend.

3.1.3 Ergebnisse mit Modifikation des Regressionsbereiches für $k = 1$ – 150 000

Die folgenden Ergebnisse der Bildanalyse mittels FFT wurden nach Modifikation der Regressionsgerade, wie in Kapitel 2.5.1.1 beschrieben, berechnet.

3.1.3.1 Ergebnisse der Analyse der Rotkanäle

Für die fraktale Dimension der Rotkanalbilder ergeben sich Werte zwischen 1,975 (Oligodendrogliom) und 2,736 (fibrilläres Astrozytom). Im Vergleich der Mittelwerte zwischen fibrillären Astrozytomen (2,355) und Oligodendrogliomen (2,097) zeigen sich hoch signifikante Unterschiede in deren Verteilung. Zwischen gemistozytischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen ergibt sich beinahe ($p = 0,054$) eine signifikante Differenz.

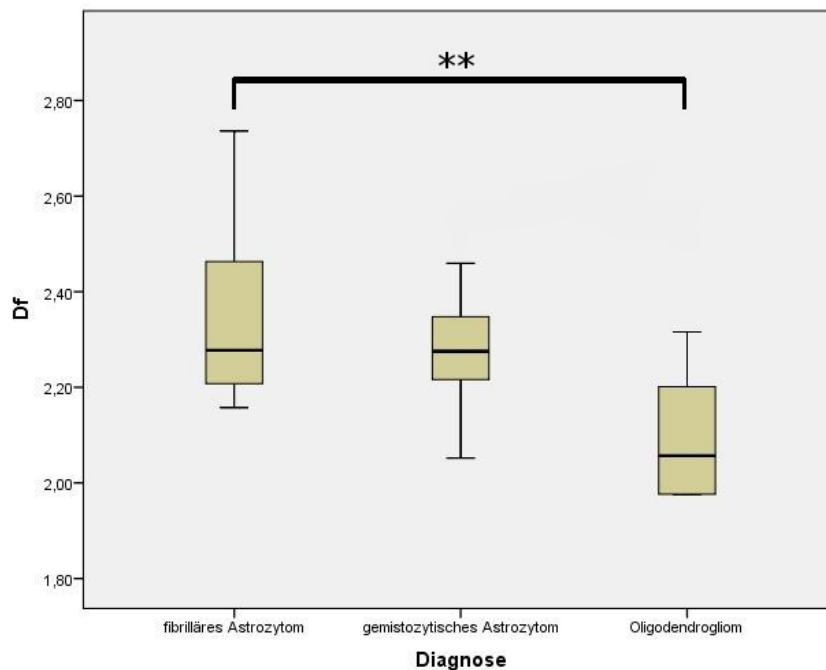


Abbildung 3-2: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_f der Rotkanalbilder, errechnet mittels Fast Fourier Transformation.

Die statistische Auswertung dieser Ergebnisse ist in Tabelle 3 zu sehen.

Tabelle 3: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Rotkanalbilder (FFT). Hoch signifikante Differenz zw. fibrillären Astrozytomen und Oligodendrogliomen.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	,075866529	,061661808	,446
	Oligodendrogliom	,257978654121**	,077671037	,007
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	-,075866529	,061661808	,446
	Oligodendrogliom	,182112126	,074676158	,054
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	-,257978654121**	,077671037	,007
	gemistozytisches Astrozytom	-,182112126	,074676158	,054

** Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.01 signifikant.

3.1.3.2 Ergebnisse der Analyse der Grünkanäle

Auch in der Auswertung der Rotkanalbilder stammt der höchste Wert aus der Gruppe der fibrillären Astrozytome (2,451) und der niedrigste aus der Gruppe der Oligodendrogliome (1,903). Die Mittelwerte der beiden Astrozytom-Gruppen zeigen ebenfalls signifikante Unterschiede gegenüber jenem der Oligodendrogliom-Gruppe.

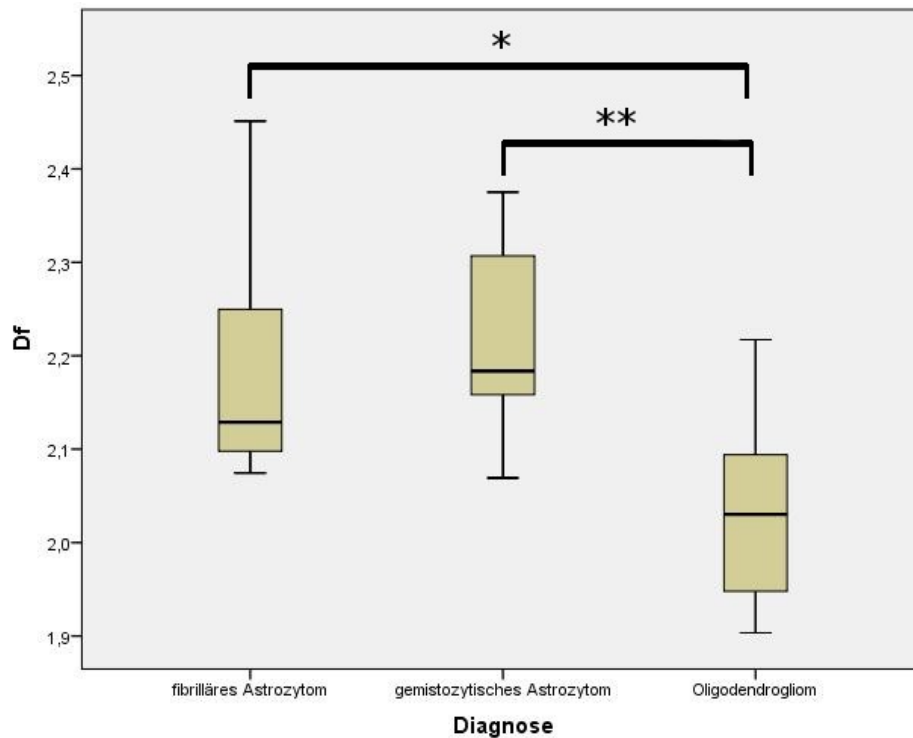


Abbildung 3-3: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_f der Grünkanalbilder, errechnet mittels Fast Fourier Transformation.

Tabelle 4 zeigt die statistische Auswertung dieser Ergebnisse.

Tabelle 4: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Grünkanalbilder (FFT). Signifikante Differenz zw. fibrillären Astrozytomen und Oligodendrogliomen und hoch signifikante Differenz zw. gemistozytischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,033624927526	,042987515680	,717
	Oligodendrogliom	,147849468379*	,054148346114	,028
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,033624927526	,042987515680	,717
	Oligodendrogliom	,181474395905**	,052060466828	,005
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	-,147849468379*	,054148346114	,028
	gemistozytisches Astrozytom	-,181474395905**	,052060466828	,005

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

**.. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.01 signifikant.

3.1.3.3 Ergebnisse der Analyse der Blaukanäle

Die Mittelwerte der Blaukanalbilder weisen eine ähnliche Verteilung wie jene der Grünkanalbilder auf. Der Mittelwert der fraktalen Dimension für die Gruppe der fibrillären Astrozytome beträgt 2,309, jener für die gemistozytischen Astrozytome 2,312 und jener für die Oligodendrogliome 2,152.

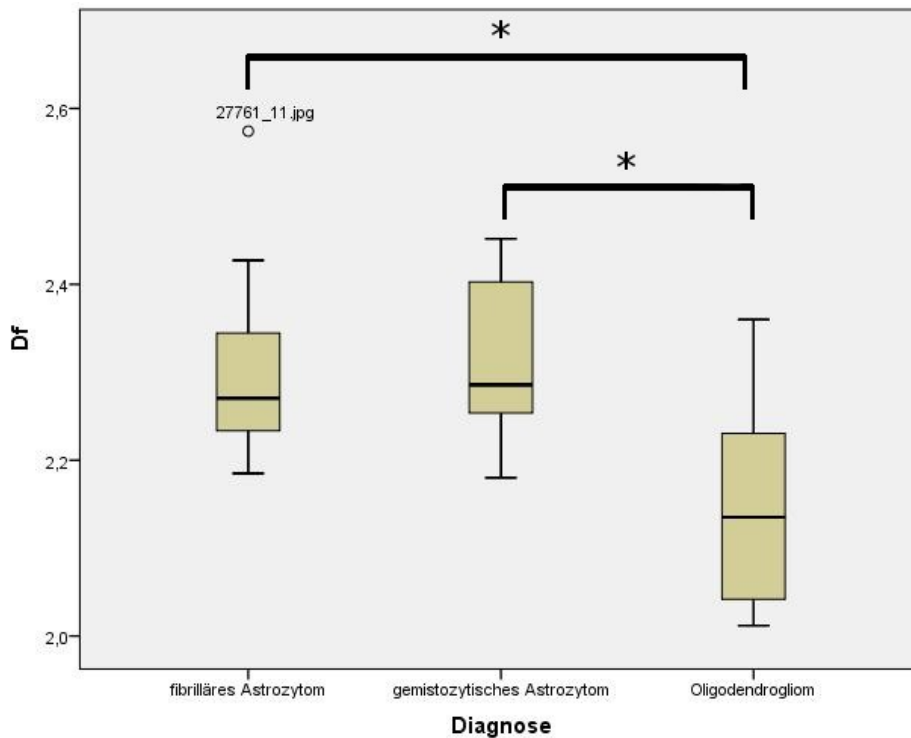


Abbildung 3-4: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen *Df* der Blaukanalbilder, errechnet mittels Fast Fourier Transformation.

Die Resultate des Tukey-HSD Tests für diese Ergebnisse sind in Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Blaukanalbilder (FFT). Signifikante Differenzen zw. fibrillären Astrozytomen und Oligodendrogliomen und zw. gemistozytischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,002294630656	,042546025946	,998
	Oligodendrogliom	,156984098939*	,053592232588	,018
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,002294630656	,042546025946	,998
	Oligodendrogliom	,159278729595*	,051525796208	,012
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	-,156984098939*	,053592232588	,018
	gemistozytisches Astrozytom	-,159278729595*	,051525796208	,012

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

3.1.3.4 Ergebnisse der Analyse der RGBmean Bilder

Der in den durch die vorhergegangenen Analysen entstandene Trend bestätigte sich in den Ergebnissen der RGBmean Bilder. Die Spannweite der fraktalen Dimension unter diesen Bildern reicht von 2,582 (fibrilläres Astrozytom) bis 1,964 (Oligodendrogliom).

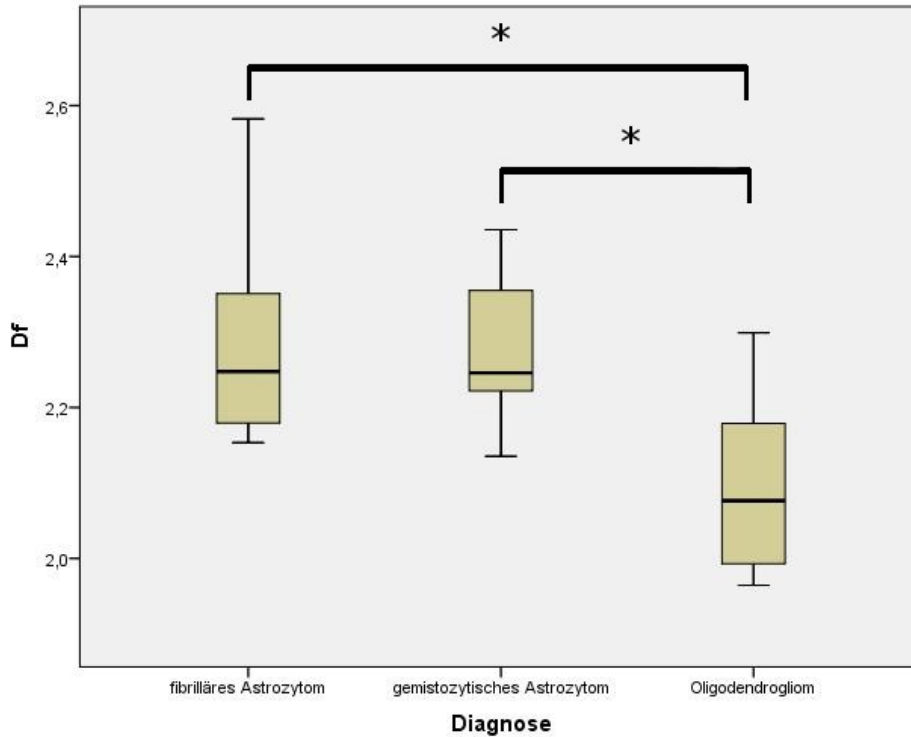


Abbildung 3-5: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_f der RGBmean-Bilder, errechnet mittels Fast Fourier Transformation.

Die statistische Auswertung dieser Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Ergebnis des Tukey-HSD Test für RGBmean Bilder (FFT). Signifikante Differenzen zw. fibrillären Astrozytomen und Oligodendrogliomen und zw. gemistozytischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	,007694798786	,047383863949	,986
	Oligodendrogliom	-,184687098333 [*]	,059686116416	,012
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	-,007694798786	,047383863949	,986
	Oligodendrogliom	,176992299548 [*]	,057384708985	,012
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	-,184687098333 [*]	,059686116416	,012
	gemistozytisches Astrozytom	-,176992299548 [*]	,057384708985	,012

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

3.1.3.5 Kombiniertes Mittelwertvergleich aller Kanäle und der RGBmean Bilder

Nach Modifikation der Regressionsgeraden auf den Bereich $k = 1$ bis 150000 und damit dem Ausschluss sehr kleiner Frequenzen, zeigt sich in allen Bildkanälen eine ähnliche Statistik. Wie in Abbildung 3-6 dargestellt, gibt es bei den Mittelwerten aller Kanäle eine ähnliche Tendenz. Die Mittelwerte der fibrillären Astrozytome und jene der gemistozytischen Astrozytome befinden sich auf ähnlichem Niveau und beide über jenen der Oligodendrogliome.

In keinem der untersuchten Farbkanäle ist eine signifikante Unterscheidung zwischen fibrillären und gemistozytischen Astrozytomen möglich. Der Mittelwert der fibrillären Astrozytome grenzt sich in allen vier Kanälen von jenem der Oligodendrogliome ab. Eine signifikante Unterscheidung zwischen gemistozytischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen ist, mit Ausnahme des Rotkanals, ebenfalls möglich. Zusätzlich zeigt die Analyse des Grünkanals stets die niedrigsten fraktalen Dimensionen in allen drei Entitäten.

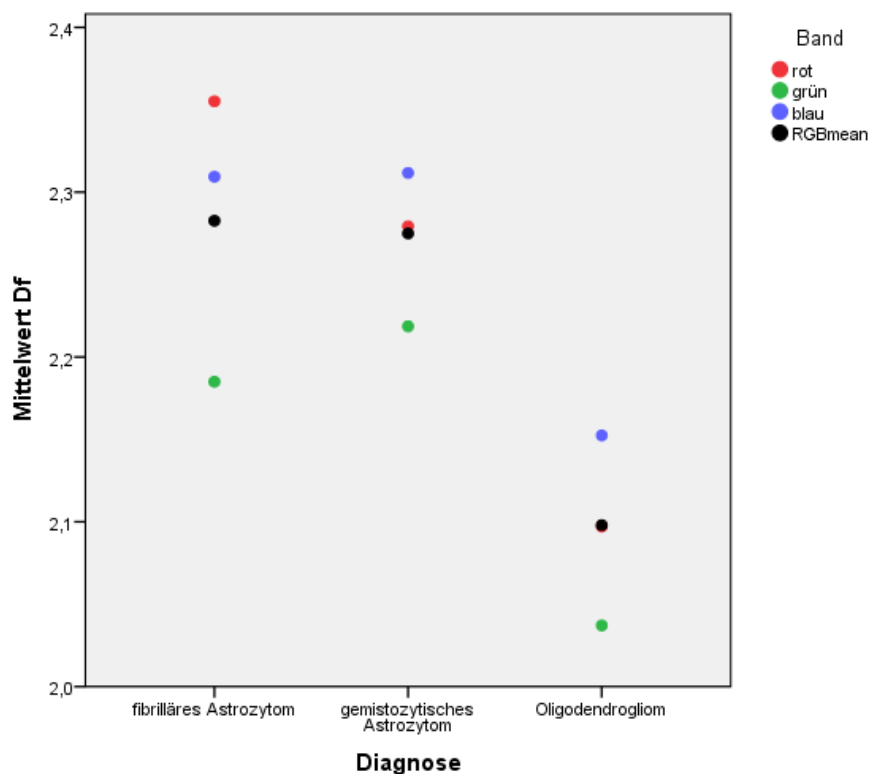


Abbildung 3-6: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der fraktalen Dimensionen D_f aller Bildqualitäten, errechnet mittels Fast Fourier Transformation.

3.2 Ergebnisse der Higuchi-Dimension

3.2.1 Ergebnisse der Analyse der Rotkanäle

Die mit Hilfe der Higuchi Methode errechneten Mittelwerte für die Rotkanalbilder betragen für die fibrillären Astrozytome 1,857, für die gemistozytischen Astrozytome 1,873 und für die Oligodendroglione 1,892. Ein signifikanter Unterschied besteht nur zwischen erster und dritter Gruppe. Im Unterschied zu den folgenden Ergebnissen stammt der höchste Wert (1,910) aus der Gruppe der Oligodendroglione.

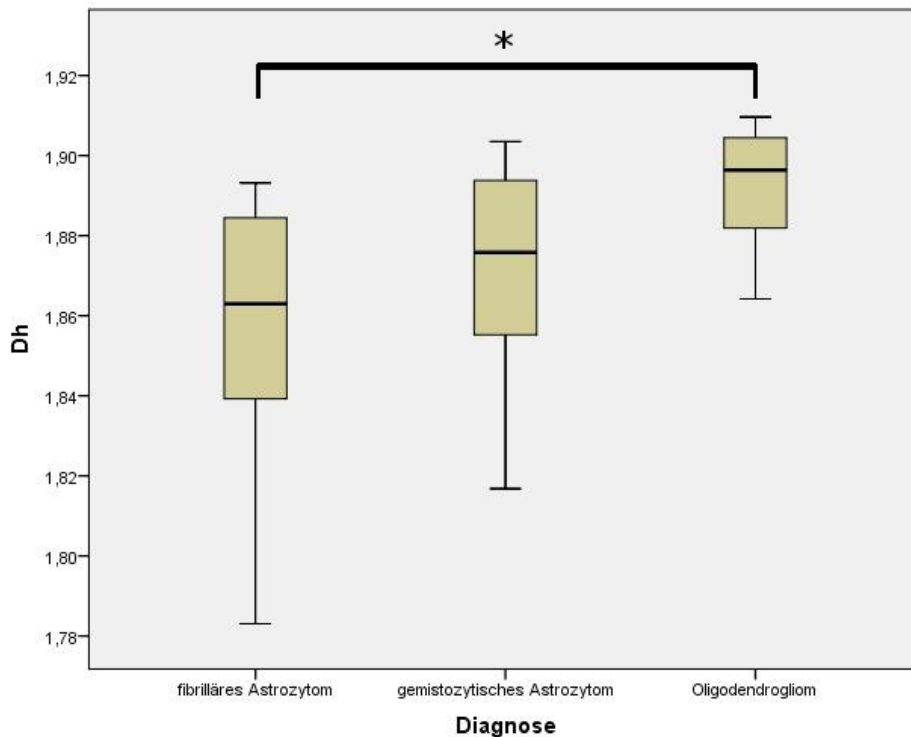


Abbildung 3-7: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_h der Rotkanalbilder, errechnet mittels Higuchi Methode.

Tabelle 7 zeigt die Resultate des Tukey-HSD Tests für diese Ergebnisse.

Tabelle 7: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Rotkanalbilder (Higuchi). mit signifikanter Differenz zw. fibrillären Astrozytomen und Oligodendroglionen.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,0154563348	,0108160389	,340
	Oligodendroglion	-,0348567704*	,0136242025	,042
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,0154563348	,0108160389	,340
	Oligodendroglion	-,0194004356	,0130988736	,315
Oligodendroglion	fibrilläres Astrozytom	,0348567704*	,0136242025	,042
	gemistozytisches Astrozytom	,0194004356	,0130988736	,315

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

3.2.2 Ergebnisse der Analyse der Grünkanäle

Der Grünkanal ermöglicht eine signifikante Differenzierung der Mittelwerte zwischen fibrillären Astrozytomen (1,806) und gemistozytischen Astrozytomen (1,863) und zwischen fibrillären Astrozytomen und Oligodendroglomen (1,878). Der höchste Wert in dieser Gruppe beträgt 1,916 und stammt von einem gemistozytischen Astrozytom. Den niedrigsten Wert von 1,708 erreichte ein fibrilläres Astrozytom.

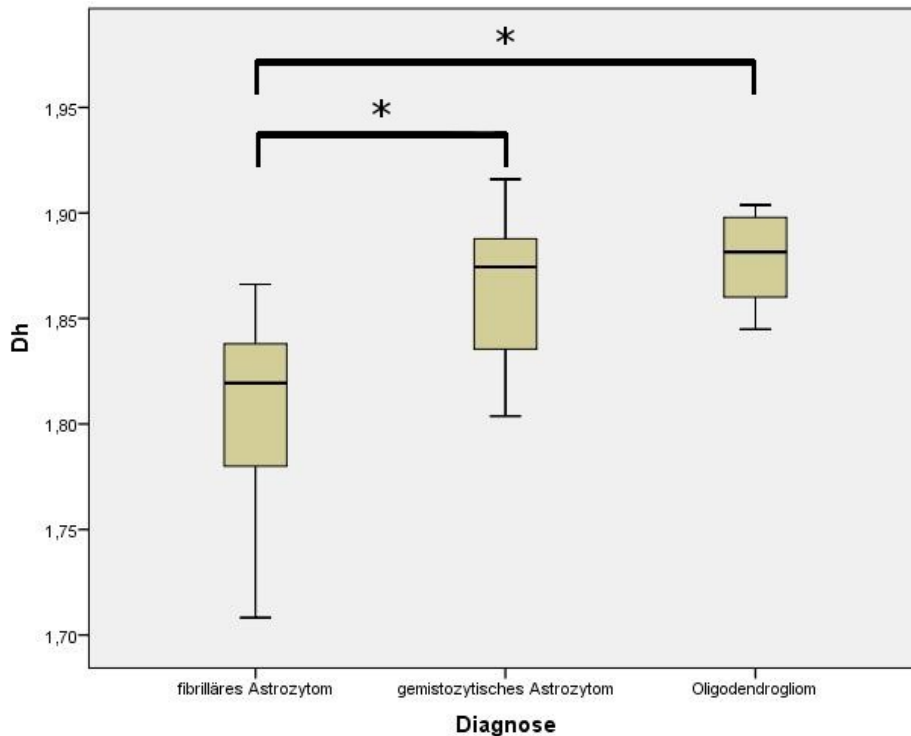


Abbildung 3-8: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_h der Grünkanalbilder, errechnet mittels Higuchi Methode.

Die statistische Auswertung dieser Ergebnisse ist in Tabelle 8 ersichtlich.

Tabelle 8: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Grünkanalbilder (Higuchi). Signifikante Differenzen zw. fibrillären Astrozytomen und gemistozytischen Astrozytomen und zw. fibrillären Astrozytomen und Oligodendroglomen.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,0568513907*	,0146697664	,002
	Oligodendroglom	-,0722281232*	,0184784717	,002
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,0568513907*	,0146697664	,002
	Oligodendroglom	-,0153767325	,0177659694	,666
Oligodendroglom	fibrilläres Astrozytom	,0722281232*	,0184784717	,002
	gemistozytisches Astrozytom	,0153767325	,0177659694	,666

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

3.2.3 Ergebnisse der Analyse der Blaukanäle

Bei Auswertung der Blaukanalbilder zeigt sich die Differenz der Mittelwerte zwischen fibrillären Astrozytomen (1,818) und gemistozytischen Astrozytomen (1,872) und zwischen fibrillären Astrozytomen und Oligodendroglomen (1,886) als hochsignifikant. Auch hier stammte der höchste Wert (1,906) aus der zweiten Gruppe und der niedrigste (1,725) aus der ersten.

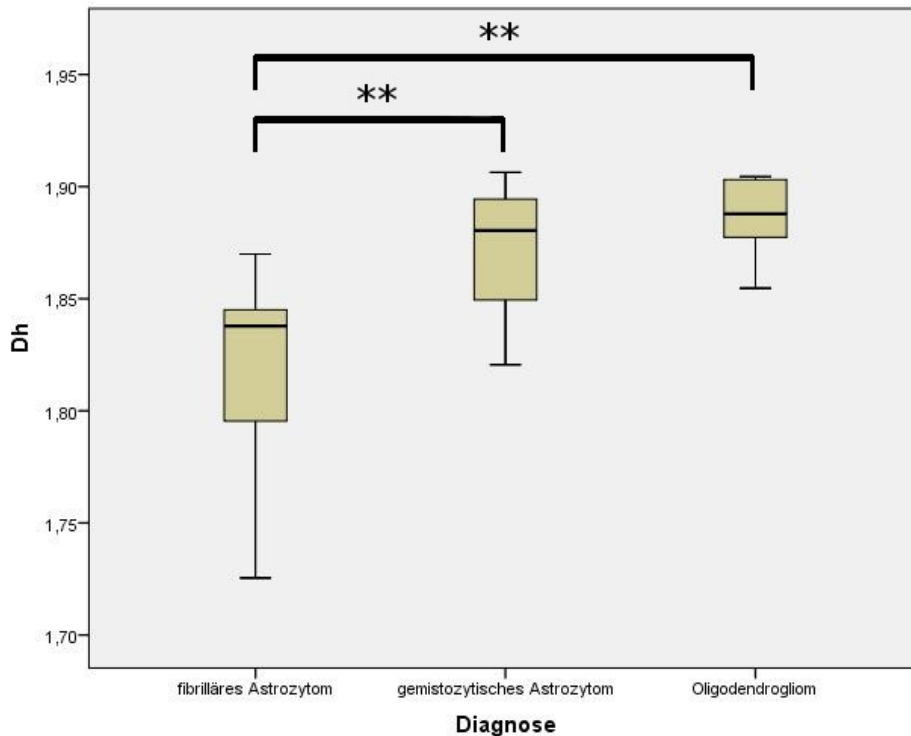


Abbildung 3-9: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_h der Blaukanalbilder, errechnet mittels Higuchi Methode.

Tabelle 9 zeigt die statistische Auswertung dieser Ergebnisse.

Tabelle 9: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Blaukanalbilder (Higuchi). Hoch signifikante Differenzen zw. fibrillären Astrozytomen und gemistozytischen Astrozytomen und zw. fibrillären Astrozytomen und Oligodendroglomen.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,0539228987**	,0131647745	,001
	Oligodendrogliom	-,0681147378**	,0165827393	,001
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,0539228987**	,0131647745	,001
	Oligodendrogliom	-,0141918391	,0159433337	,651
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	,0681147378**	,0165827393	,001
	gemistozytisches Astrozytom	,0141918391	,0159433337	,651

** Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.01 signifikant.

3.2.4 Ergebnisse der Analyse der RGBmean Bilder

Auch bei Verwendung der Higuchi Methode bestätigen die Ergebnisse der RGBmean Bilder den durch die Einzelanalysen der Farbkanäle entstandenen Trend. Es zeigen sich erneut hochsignifikante Unterschiede in den Mittelwerten jeweils zwischen den Astrozytom-Gruppen und der Oligodendrogliom-Gruppe.

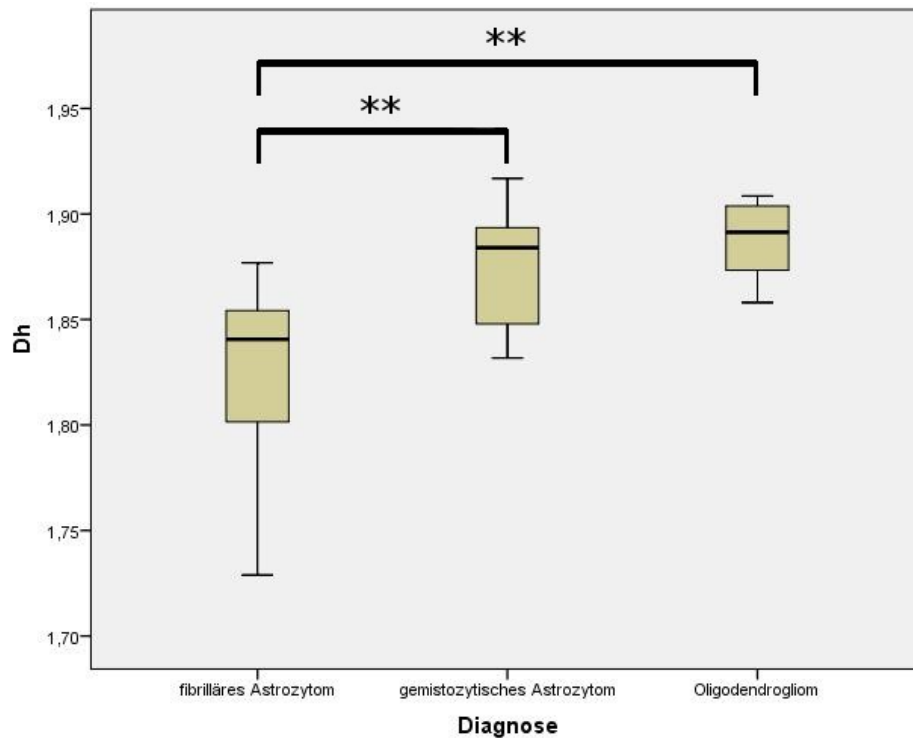


Abbildung 3-10: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_h der RGBmean-Bilder, errechnet mittels Higuchi Methode.

In Tabelle 10 ist die statistische Auswertung dieser Ergebnisse zu sehen.

Tabelle 10: Ergebnis des Tukey-HSD Test für RGBmean Bilder (Higuchi). Hoch signifikante Differenzen zw. fibrillären Astrozytomen und gemistozytischen Astrozytomen und zw. fibrillären Astrozytomen und Oligodendrogliomen.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,0500108954**	,0130522262	,002
	Oligodendrogliom	-,0638500829**	,0164409701	,002
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,0500108954**	,0130522262	,002
	Oligodendrogliom	-,0138391875	,0158070309	,660
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	,0638500829**	,0164409701	,002
	gemistozytisches Astrozytom	,0138391875	,0158070309	,660

** : Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.01 signifikant.

3.2.5 Kombiniertes Mittelwertvergleich aller Kanäle und der RGBmean Bilder

Auch die Ergebnisse der Higuchi Methode lassen unabhängig von der verwendeten Bildqualität eine Tendenz erkennen (Abbildung 3-11). Die Mittelwerte der Entitäten steigen stetig, beginnend mit den fibrillären Astrozytomen, über die gemistozytischen Astrozytome bis hin zu den Oligodendrogliomen.

Mit Ausnahme des Rotkanals lässt sich der Mittelwert der fibrillären Astrozytome konstant von den beiden anderen Gruppen abgrenzen. Eine signifikante Unterscheidung zwischen gemistozytischen Astrozytom und Oligodendrogliom war in keinen der untersuchten Bildkategorien möglich. Wie bereits bei der Auswertung der FFT (Kapitel 3.1.3.5) gezeigt, weist auch bei Verwendung der Higuchi Methode stets die Analyse des Grünkanals die niedrigsten fraktalen Dimensionen auf.

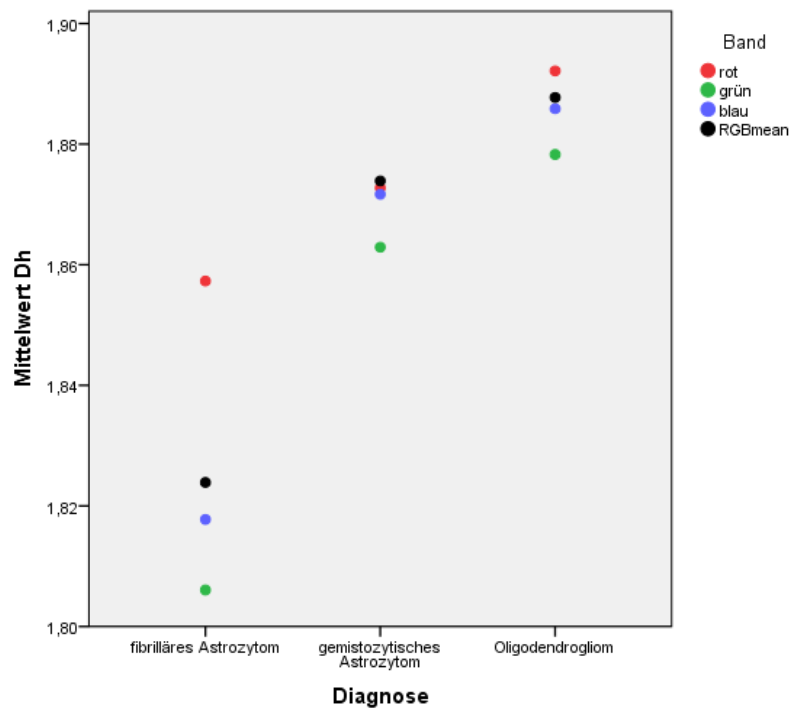


Abbildung 3-11: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der fraktalen Dimensionen D_h aller Bildqualitäten, errechnet mittels Higuchi Methode.

3.3 Ergebnisse der Boxcounting Methode

Die fraktalen Dimensionen errechnet mit der Boxcounting Methode erstrecken sich im Bereich von 1,233 (fibrilläres Astrozytom) bis 1,711 (Oligodendrogliom). Bei Analyse der Mittelwerte zeigen sich hoch signifikante Unterschiede zwischen den drei Entitäten und eine steigende Tendenz, ähnlich den Ergebnissen der Higuchi Methode. Die fraktalen Dimensionen der Oligodendrogliom-Gruppe grenzen sich absolut von jenen der beiden anderen ab. Der Minimalwert der Oligodendrogliome liegt bei 1,655, der Maximalwert der fibrillären Astrozytome bei 1,495 und der Maximalwert der gemistozytischen Astrozytome bei 1,623.

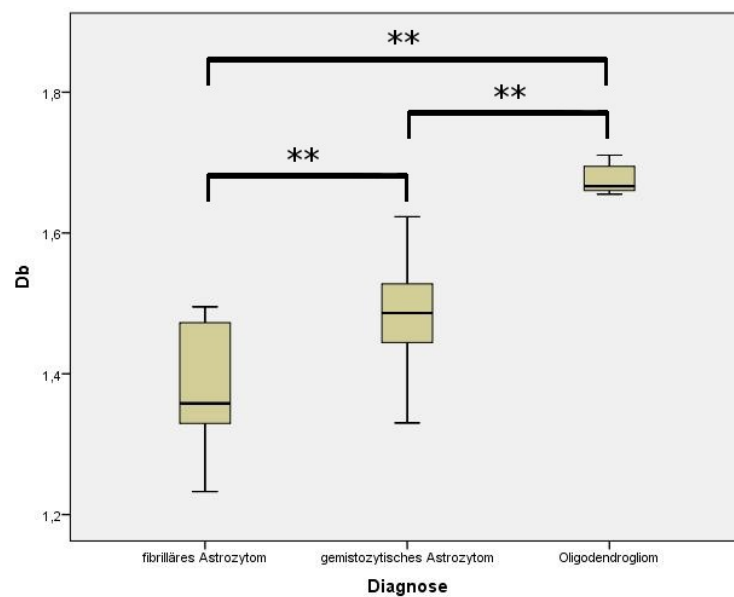


Abbildung 3-12: Boxplotdarstellung der fraktalen Dimensionen D_b der binär-Bilder, errechnet mittels Boxcounting Methode.

Die Resultate des Tukey-HSD Tests für diese Ergebnisse sind in Tabelle 11 gezeigt.

Tabelle 11: Ergebnis des Tukey-HSD Test für Binärbilder (Boxcounting). Hoch signifikante Differenzen zw. allen untersuchten Entitäten.

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,110401561481**	,034530811471	,009
	Oligodendrogliom	-,299972334909**	,043496031384	,000
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,110401561481**	,034530811471	,009
	Oligodendrogliom	-,189570773429**	,041818889431	,000
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	,299972334909**	,043496031384	,000
	gemistozytisches Astrozytom	,189570773429**	,041818889431	,000

** Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0,01 signifikant.

4 Diskussion

4.1 Erwartungen

Bereits mehrere Arbeiten untersuchten die Anwendbarkeit der fraktalen Dimension zur Unterscheidung verschiedener Neoplasien beziehungsweise deren Vorstufen.

In der Analyse histologischer HE-Färbungen konnten sowohl Kröpfl Julia für anale intraepitheliale Neoplasien (Kröpfl, 2007), als auch Fabrizii Markus für zervikale intraepitheliale Neoplasien (Fabrizii, 2013) durch Anwendung der FFT und der Blanket- bzw. Boxcounting Methode signifikante Unterschiede in den verschiedenen Vorstufen finden.

Ein Teil der Publikationen zum Thema Fraktalanalyse beschäftigte sich mit Gefäßen und analysiert deren Verteilung und Wachstum. Di Ieva et al untersuchten zum Beispiel mittels Boxcounting Methode die Gefäßarchitektur in Glioblastoma multiforme und konnten erfolgreich mehrere Subtypen voneinander abgrenzen (Di Ieva, et al., 2011).

Die Ähnlichkeiten der vorhergenannten Publikationen zu dieser Arbeit legen nahe, dass eine Unterscheidung der Neurogliome der Stufe WHO II mit Hilfe der fraktalen Dimension sehr sinnvoll erscheint.

4.2 Bewertung der Ergebnisse der fraktalen Dimension berechnet mit der Fast Fourier Transformation

4.2.1 Vor Modifikation des Regressionsbereichs

Die Ergebnisse der FFT vor Modifikation des Regressionsbereichs liegen in einem Bereich zwischen 1,82 und 2,23, wobei 65% einen Wert < 2 annehmen. Dies entspricht nicht dem erwarteten Bereich der Fraktalen Dimension von Bildern ($2 \leq D_f \leq 3$) und ist wahrscheinlich durch Artefakte oder eine mangelhafte Effektivität der Methode zu erklären. Auch die Verteilung der Mittelwerte, wie im Kapitel 3.1.1 gezeigt, entspricht nicht der Tendenz, welche durch die Modifikationen der Regressionsgeraden entstanden ist.

4.2.2 Nach Modifikation der Regressionsgeraden

Nach Modifikation der Regressionsgeraden zeigen die Oligodendrogliome niedrigere fraktale Dimensionen gegenüber den beiden Astrozytom-Subtypen. Dies lässt auf homogenere Farbverteilung der Bilder in dieser Gruppe schließen, welches sich bei optischer Betrachtung der Bilder bestätigen lässt. Das durch die Paraffineinbettung entstandene Honigwabenmuster der Oligodendrogliome (Kapitel 1.2.6.1) erzeugt viele homogengefärbte Bildabschnitte, welche in der FFT eine erhöhte Anzahl an niedrigen Frequenzen und dadurch niedrigere fraktale Dimensionen erzeugen. Die ähnliche Verteilung der beiden anderen Entitäten lässt sich optisch nicht verifizieren, da diese von ihren Farbverteilungen sehr unterschiedlich sind. Ein beeinflussender Faktor könnte das faserreiche Gewebe der fibrillären Astrozytome sein.

4.2.2.1 Unterschiede in den Farbkanälen

Bei der Analyse der einzelnen Farbkanäle erwies sich keine davon gegenüber den andern als absolut überlegen. Es konnten jedoch für die unterschiedlichen Farbkanäle einige Besonderheiten beobachtet werden:

Wie anzunehmen war, stellten die Ergebnisse der RGBmean Bilder die Mittelwerte jener drei isolierten Farbkanäle dar. Da diese Bilder aus der Summe der Einzelkanäle gebildet wurden, mussten auch deren Ergebnisse die Summe der Einzelanalysen bilden. Auffällig bei der Analyse der Einzelkanäle sind die niedrigen Werte der fraktalen Dimension der Grünkanalbilder. Dies entspricht ebenfalls der Erwartung, die durch Betrachtung der Bilder entstanden ist. Bedingt durch die HE-Färbung der Schnitte dominieren die roten und blauen Farbkanäle. Die Pixel des grünen Farbkanals besitzen die geringsten Intensitäten

(Abbildung 2-2), wodurch es zu einer homogeneren Verteilung der Grauwerte kommt. Wie bereits beschrieben, könnte dies zu niedrigeren fraktalen Dimensionen führen. Ein weiteres Merkmal in Abbildung 3-6 ist der überdurchschnittlich hohe Mittelwert der fibrillären Astrozytome in den Rotkanalbildern. Bedingt ist dieser wahrscheinlich ebenfalls durch die fibrilläre Struktur des Gewebes, welches sehr hohe Intensitäten im roten Farbkanal enthält. Der blaue Farbkanal, der intensiver in den Zellkernen auftritt, scheint in den beiden astrozytischen Untergruppen sehr ähnlich verteilt zu sein. Dies könnte durch den gemeinsamen Ursprung der beiden Entitäten ausgelöst werden.

4.3 Bewertung der Ergebnisse der fraktalen Dimension berechnet mit der Higuchi Methode

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der FFT stammen die niedrigsten Werte für die fraktale Dimension in jedem analysierten Farbkanal aus der Gruppe der fibrillären Astrozytome. Die Oligodendrogliome erzielten die höchsten Werte, die gemistozytischen Astrozytome lagen im Mittelfeld. Der Versuch diese Ergebnisse mit den Originalbildern abzugleichen, ist bei der hier verwendeten Methode nur erschwert möglich. Durch die Projektion der Grauwertbilder (Kapitel 2.5.2) entstanden neue Signale, welche den spezifischen Informationsgehalt der Originale nicht direkt wiedergeben.

4.3.1 Unterschiede in den Farbkanälen

Obwohl sich der grundlegende Trend der beiden bisher besprochenen Methoden unterscheidet und auch die Higuchi Methode keinen Farbkanal als hoch überlegen darstellt, zeigen beide Methoden einige auffällige Ähnlichkeiten.

Analog zu den Ergebnissen der FFT weist auch, bei Verwendung der Higuchi Methode, der Grünkanal die geringsten fraktalen Dimensionen auf. Dies ist auch hier durch die unterdurchschnittliche Intensität dieses Farbkanals zu begründen. Eine weitere auffällige Ähnlichkeit ist die hohe fraktale Dimension der fibrillären Astrozytome im Rotkanal, auch hier durch den hohen Eosinergehalt des fibrillären Gewebes dieser Entität zu erklären.

Als besonderes Merkmal der Higuchi Methode bildeten die Ergebnisse der RGBmean Bilder nicht die Mittelwerte jener der drei isolierten Farbkanäle. Im Fall der gemistozytischen Astrozytome lieferten die RGBmean Bilder sogar die höchsten Werte. Bei genauerer Betrachtung zeigten die Projektionen der Farbkanalbilder Ähnlichkeiten untereinander. Dies führte bei manchen der summierten RGBmean Bildern zur Verstärkung der Rauigkeit und damit zur Erhöhung der fraktalen Dimension.

4.4 Bewertung der Ergebnisse der fraktalen Dimension berechnet mit der Boxcounting Methode

Die Mittelwerte der Analyse mittels Boxcounting Methode, als scheinbar effektivste Methode, weisen einen sehr ähnlichen Trend zu jenen der Higuchi Methode auf: Die fibrillären Astrozytome zeigen die niedrigsten Werte der fraktalen Dimension, die Oligodendrogliome mit Abstand die höchsten. Bei optischer Betrachtung der untersuchten Binärbilder lässt sich dieses Ergebnis nur bedingt reproduzieren. Denn obwohl die Oligodendrogliome eine hohe Anzahl und eine gleichmäßige Verteilung der Kerne aufweisen, finden sich diese Eigenschaften auch mehr als vereinzelt in den beiden anderen Entitäten. Einen beeinflussenden Faktor könnte die Beschaffenheit der Kerne liefern. Durch die ungleichmäßigere Färbung der Kerne der Oligodendrogliome, zeigten auch die Binärbilder dieser Gruppe eine aufgelockerte und unregelmäßigere Struktur und führten dadurch möglicherweise zu den hohen Werten.

Die Boxcounting Methode stellte sich bereits in den beiden zuvor genannten Publikationen (Kröpfl, 2007; Fabrizii, 2013), als effektivstes Verfahren zur Berechnung der fraktalen Dimension von histologischen Schnitten heraus, und verfügt über das höchste diagnostische Potential. Ein Grund für die guten Ergebnisse dieser Methode könnte die Fokussierung auf Quantität und Morphologie der Zellkerne sein. Diese Faktoren spielen auch im diagnostischen Prozess der Pathologen eine bedeutende Rolle.

4.5 Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den verwendeten Methoden

Wie bereits in vorhergehenden Kapiteln erwähnt, setzen sich vor allem die fraktalen Dimensionen der fibrillären Astrozytome in der Analyse des Rotkanals von jenen der anderen Bildqualitäten ab. Neben der überdurchschnittlichen Intensität der roten Pixel spielt wahrscheinlich auch die lineare Ausrichtung des fibrillären Gewebes eine bedeutende Rolle. Auf Grund ihrer Funktionsweise ist besonders die FFT für solche Strukturen sensibel.

Ebenfalls schon behandelt wurden die niedrigen Ergebnisse der Grünkanalbilder aller Entitäten. Die mögliche Abhängigkeit dieser Tatsache von den geringeren Farbintensitäten dieses Kanals erlaubt die Annahme, dass auch die Intensitäten des Rot- und Blaukanals Einfluss auf die Berechnungen der fraktalen Dimensionen ausüben. Es zeigt sich jedoch in der Statistik kein offensichtlicher Zusammenhang.

Die Annahme, der Informationsgehalt der Kerne würde sich vor allem in blauen Farbkanälen der Bilder widerspiegeln, lässt sich in den Ergebnissen der unterschiedlichen Methoden nicht bestätigen. Die Verteilung der Werte sowohl jener des Blaukanals der FFT, als auch jene der Higuchi Methode zeigen keine besondere Ähnlichkeit zu den Ergebnissen der Boxcounting Methode. Möglicherweise ist dies durch den Einfluss der blauen Pixel im die Zellkerne umgebenden Gewebe oder die unterschiedlichen Funktionsweisen der Methoden zu erklären.

4.6 Vor- und Nachteile der verwendeten Methoden

Jede der in dieser Arbeit verwendeten Methoden besitzt eine unterschiedliche Effektivität in der Differenzierung der verschiedenen Neoplasien. Es zeigten sich jedoch weitere Vor- und Nachteile vor allem im Bereich der benötigten Rechenleistung (Tabelle 12), des Informationsverlustes durch die Bildbearbeitung und der Stabilität der Methoden.

Tabelle 12: Mittlere benötigte Rechenzeit der verwendeten Methoden für Bilder mit 1024x1024 Pixel. Ermittelt mit einem Doppelkernprozessor (2,2 GHz; 2GB DDR2).

	Benötigte Rechenzeit pro Kanal	Benötigte Rechenzeit pro Bild
Fast Fourier Transformation	10 s	45 s
Higuchi Methode	3 s	11 s
Boxcounting Methode	-	1 min 40 s

4.6.1 Fast Fourier Transformation

Die FFT erwies sich als besonders effektiv in der Unterscheidung der beiden Astrozytom Subtypen von den Oligodendrogliomen. Eine Unterscheidung zwischen fibrillären und gemistozytischen Astrozytomen war nicht möglich.

Ein Vorteil dieser Methode ist der relativ geringe Informationsverlust im Zuge der Bildbearbeitung. Die Anpassung des Regressionsbereichs reduziert zwar den Gehalt der verwendeten Daten, dennoch fließt in das Endergebnis Information aus jeder Reihe und Spalte des Bildes ein.

Diese Tatsache erhöht trotz effektiver Programmierung der FFT die benötigte Rechenleistung. Die benötigten Rechenzeiten zur Analyse der Bilder liegen zwischen jenen der Higuchi- und der Boxcounting Methode.

Die Schwankungen der Ergebnisse durch Anpassung des Regressionsbereichs weisen auf eine mäßige Stabilität der Methode hin. Dies bedeutet, dass unerwünschte Faktoren wie z.B. die manuelle Färbung der Bilder oder die Bildkompression Einfluss ausüben können.

4.6.2 Higuchi Methode

Die Higuchi Methode ermöglichte meist eine Differenzierung der fibrillären Astrozytome von den beiden anderen Entitäten, mit häufig sogar hoch signifikanten Ergebnissen.

Die benötigte Rechenleistung dieser Methode erwies sich als die geringste der drei verwendeten. Bedingt ist dies vor allem durch die Projektion der Bildebenen im Zuge der Bildbearbeitung und den damit einhergehenden Informationsverlust.

Trotzdem zeigte sich die Higuchi Methode als besonders stabil gegenüber Artefakten, speziell im Bereich mittlerer bis hoher Fraktalität.

4.6.3 Boxcounting Methode

Die Boxcounting Methode lieferte hoch signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der drei untersuchten Entitäten.

Trotz der Verwendung binärer Bilder und dem damit einhergehenden Informationsverlust bedingte diese Methode die höchste Rechenleistung. Sie erwies sich aber als besonders stabil gegenüber externen Einflüssen, zu denen auch die zusätzliche manuelle Bildbearbeitung zählt.

5 Konklusion

Alle in dieser Arbeit untersuchten Methoden ließen eine mehr oder weniger effektive Differenzierung der untersuchten Entitäten zu. Bei Anwendung der FFT konnte in allen Farbkanälen eine Unterscheidung zwischen fibrillären Astrozytomen und Oligodendrogliomen getroffen werden. Mit Ausnahme des Rotkanals konnte in den anderen Bildqualitäten auch gemistozytischen Astrozytome von den Oligodendrogliomen differenziert werden. Ein ähnliches Ergebnis lieferte die Higuchi Methode, mit welcher eine Unterscheidung zwischen fibrillärem Astrozytom und Oligodendrogliom in allen untersuchten Bildkanälen möglich war. In den Grün- und Blaukanalbildern sowie den RGBmean Bildern konnten zusätzlich fibrilläre Astrozytome und gemistozytische Astrozytome differenziert werden. Einen ähnlichen Trend der Mittelwerte und hoch signifikante Unterschiede zwischen allen Entitäten lieferte die Boxcounting Methode. Somit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass eine Abgrenzung der untersuchten Low-Grade Gliome mit Hilfe fraktaler Dimensionen möglich ist.

5.1 Forschungsimpulse

Um die Resultate dieser Arbeit weiterzuführen und zu verbessern, stehen folgende Optionen offen:

- Die Anzahl der vorhandenen Proben war für das Erstellen dieser Arbeit ausreichend, könnte aber durch Ausweitung des Einzugsgebietes erhöht werden und zu genaueren Ergebnissen führen.
- Die Analyse immunhistochemischer Färbungen und Gentests wurden in dieser Publikation nicht inkludiert, würden aber wahrscheinlich die Ergebnisse weiter verbessern.
- Einen positiven Einfluss auf Färbefaktoren könnte die Verwendung unterschiedlicher Färbemethoden mit sich bringen.
- Durch die Kompression der Bilder im Verlauf des Scannens kommt es zu einem geringen Informationsverlust. Durch verlustfreie Kompression könnten genauere Ergebnisse erzielt werden.
- Fraktale Dimensionen in histologischen Schnitten wurden bereits in mehreren Publikationen für verschiedener Neoplasien berechnet und untersucht. Eine Ausweitung der Ergebnisse dieser Arbeit auf andere Entitäten und Diagnosen ist daher naheliegend.

- Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es, neben den in dieser Arbeit verwendeten, weitere Methoden zur Berechnung der fraktalen Dimension. Jede davon besitzt Eigenheiten und Vorteile den anderen gegenüber. Durch den Einsatz dieser zusätzlichen Methoden könnte eine Verbesserung der Ergebnisqualität möglich sein.

5.2 Anwendbarkeit

Die fraktale Analyse von histologischen Schnitten könnte schon bald Einzug in die medizinische Routinediagnostik halten. In vielen größeren Instituten sind bereits Hardware und geschultes Personal zum Scannen der Schnitte vorhanden. Allein die Bildbearbeitung und Verarbeitung erwiesen sich während dieser Arbeit als sehr spezifisch, komplex und zeitaufwändig. In Zukunft wird hier eine besser ausgereifte Software mit mehr intelligenten, automatisierten Prozessen die Anwendung fraktaler Analysen attraktiver machen.

5.3 Nutzen im klinischen Alltag

Computerunterstützte, objektive Methoden zur Differenzierung verschiedener pathologischer Entitäten werden in Zukunft eine wichtige Rolle im diagnostischen Alltag und der Forschung spielen. Sie bieten Ärzten nicht nur erhöhte Sicherheit bei der Erstellung einer Diagnose, sondern ermöglichen auch einfache und unbeeinflussbare Vergleiche ähnlicher Fälle und bessere Verlaufskontrollen.

6 Literaturverzeichnis

- Ahammer, H., 2011. Higuchi Dimension of Digital Images. *PLoS One*, 6(9), pp. 1-8.
- Aperio Technologies, Inc., 2008. *Digital Slides and Third-Party Data Interchange*, Vista, Kalifornien, USA: aperio.
- Barbashina, V. et al., 2005. Allelic Losses at 1p36 and 19q13 in Gliomas: Correlation with Histologic Classification, Definition of a 150-kb Minimal Deleted Region on 1p36, and Evaluation of CAMTA1 as a Candidate Tumor Suppressor Gene. *Clinical Cancer Research*, Februar, 11(3), pp. 1119-28.
- Burger, P. C., 2002. What is an Oligodendroglioma?. *Brain Pathology*, April, 12(2), pp. 257-9.
- Cahill, J., LoBiondo-Wood, G., Bergstrom, N. & Armstrong, T., 2012. Brain Tumor Symptoms as Antecedents to Uncertainty: An Integrative Review. *Journal of Nursing Scholarship*, Juni, 44(2), pp. 145-155.
- Churilla, A. et al., 1996. Membrane potential fluctuations of human T-lymphocytes have fractal characteristics of fractional Brownian motion. *Annals of Biomedical Engineering*, Jan-Feb, 24(1), pp. 99-108.
- Di Ieva, A. et al., 2011. Angioarchitectural heterogeneity in human glioblastoma multiforme: A fractal-based histopathological assessment. *Microvascular Research*, März, 81(2), pp. 222-230.
- Fabrizii, M., 2013. *Fraktalanalyse zervikaler intraepithelialer Neoplasien*. Graz: Medizinische Universität Graz; [Diplomarbeit].
- Fisher, R., Perkins, S., Walker, A. & Wolfart, E., 2013. *HIPR2*. [Online] Available at: <http://homepages.inf.ed.ac.uk/rbf/HIPR2/open.htm> [Zugriff am 28 11 2013].
- Higuchi, T., 1988. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal Theory. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, Juni, 31(2), pp. 277-283.
- International Business Machines Corporation, 2013. *ibm.com*. [Online] Available at: www.ibm.com [Zugriff am 2013 11 28].
- Kouwenhoven, M. C. et al., 2009. Molecular analysis of anaplastic oligodendroglial tumors in a prospective randomized study: A report from EORTC study 26951. *Neuro-Oncology*, Dezember, 11(6), pp. 737-46.
- Kröpfl, J. M., 2007. *Fractal dimension and data mining related to image processing in medical research*. Graz: Karl-Franzens-Universität Graz; [Diplomarbeit].
- Lee, Y.-Y. & Van Tassel, P., 1989. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases. *American Journal of Roentgenology*, Februar, 152(2), pp. 361-9.
- Liebovitch, L. S., 1998. *Fractals and Chaos Simplified for the Life Sciences*. New York: Oxford University Press.
- Liebovitch, L. S., Scheurle, D., Rusek, M. & Zochowski, M., 2001. Fractal Methods to Analyze Ion Channel Kinetics. *Methods*, August, 24(4), pp. 359-75.
- Louis, D. N. et al., 2007. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*, November, 114(2), pp. 97-109.

- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D. & Cavenee, W. K., 2007. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4 Hrsg. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC).
- Lynam, L. et al., 2007. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: A retrospective review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, September, 109(7), pp. 634-8.
- Mandelbrot, B., 1967. How Long Is the Coast of Britain? Statistical Self-Similarity and Fractional Dimension. *Science*, Mai, 156(3775), pp. 636-8.
- Manley, S. et al., 2010. Diffuse Central Nervous System Protoplasmic Astrocytoma. *Pediatr Blood Cancer*, 54(5), pp. 768-9.
- Masuhr, K. F. & Neumann, M., 2007. *Neurologie*. 6 Hrsg. Stuttgart: Thieme.
- McLendon, R. E., Rosenblum, M. K. & Bigner, D. D., 2006. *Russell & Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System*. 7 Hrsg. Boca Raton: CRC Press.
- National Comprehensive Cancer Network, 2013. *NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers*. [Online]
Available at: www.nccn.org
[Zugriff am 2013 07 25].
- National Institutes of Health, 2014. *Image Processing and Analysis in Java*. [Online]
Available at: <http://imagej.nih.gov/ij/>
[Zugriff am 17 1 2014].
- Ostrom, Q. T. et al., 2013. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010.. *Neuro-Oncology*, November, 15(suppl 2), pp. ii1-ii56.
- Recht, L., 2013. *Diagnosis and classification of low-grade gliomas*. [Online]
Available at: www.uptodate.com
[Zugriff am 22 07 2013].
- Sandercock, G. & Brodie, D., 2006. The use of heart rate variability measures to assess autonomic control during exercise. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, Oktober, 16(5), pp. 302-13.
- Smith, S. W., 1997. *The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing*. 1 Hrsg. San Diego: California Technical Pub.
- Statistik Austria, 2011. *Österreichisches Krebsregister (Stand: 13.09.2011) und Todesursachenstatistik*. [Online]
Available at: www.statistik.at
[Zugriff am 20 07 2013].
- Turner, M. J., Blackledge, J. M. & Andrews, P. R., 1998. *Fractal Geometry in Digital Imaging*. 1 Hrsg. San Diego, California: Academic Press.
- van den Bent, M. et al., 2005. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*, 17-23 September, 366(9490), pp. 985-90.

Anhang

Inhaltsverzeichnis

Anhang Tabelle 1: Statistische Detailergebnisse FFT (k = 1 – 150000); roter Farbkanal	52
Anhang Tabelle 2: Statistische Detailergebnisse FFT (k = 1 – 150000); grüner Farbkanal	53
Anhang Tabelle 3: Statistische Detailergebnisse FFT (k = 1 – 150000); blauer Farbkanal	54
Anhang Tabelle 4: Statistische Detailergebnisse FFT (k = 1 – 150000); RGBmean	55
Anhang Tabelle 5: Statistische Detailergebnisse Higuchi Methode; roter Farbkanal	56
Anhang Tabelle 6: Statistische Detailergebnisse Higuchi Methode; grüner Farbkanal	57
Anhang Tabelle 7: Statistische Detailergebnisse Higuchi Methode; blauer Farbkanal	58
Anhang Tabelle 8: Statistische Detailergebnisse Higuchi Methode; RGBmean	59
Anhang Tabelle 9: Statistische Detailergebnisse Boxcounting Methode	60
Anhang Abbildung 1: Mittelwertverteilung aller Bildqualitäten: FFT, gesamter Regressionsbereich	61
Anhang Abbildung 2: Mittelwertverteilung aller Bildqualitäten: FFT, Regressionsbereich: k = 1 – 125.000 ...	61
Anhang Abbildung 3: Mittelwertverteilung aller Bildqualitäten: FFT, Regressionsbereich: k = 1 – 100.000 ...	61
Anhang Abbildung 4: Mittelwertverteilung aller Bildqualitäten: FFT, Regressionsbereich: k = 1 – 50.000	62
Anhang Abbildung 5: Mittelwertverteilung aller Bildqualitäten: FFT, Regressionsbereich: k = 1 – 20.000	62

Anhang Tabelle 1: Statistische Detailergebnisse FFT (k = 1 – 150000); roter Farbkanal: deskriptive Statistik, Kolmogorov-Smirnov, Tukey-HSD Test.

fibrilläres Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Standardfehler
		Statistik	
Mittelwert		2,35516756945	,059691408437
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	2,22216682319	
	Obergrenze	2,48816831572	
5% getrimmtes Mittel		2,34497543706	
Median		2,27762405900	
Varianz		,039	
Df	Standardabweichung	,197974004993	
Minimum		2,157591488	
Maximum		2,736202034	
Spannweite		,578610546	
Interquartilbereich		,269232065	
Schiefe		,927	,661
Kurtosis		-,311	1,279

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom

Oligodendrogliom:

Deskriptive Statistik ^a			Standardfehler
		Statistik	
Mittelwert		2,09718891533	,057751830972
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	1,94873310766	
	Obergrenze	2,24564472300	
5% getrimmtes Mittel		2,09179946898	
Median		2,05691235250	
Varianz		,020	
Df	Standardabweichung	,141462517592	
Minimum		1,975397122	
Maximum		2,315990743	
Spannweite		,340593621	
Interquartilbereich		,253815806	
Schiefe		,727	,845
Kurtosis		-1,059	1,741

a. Diagnose = Oligodendrogliom

Test auf Normalverteilung^a

Kolmogorov-Smirnov ^b			
	Statistik	df	Signifikanz
Df	,198	11	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

- a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Test auf Normalverteilung^a

Kolmogorov-Smirnov ^b			
	Statistik	df	Signifikanz
Df	,274	6	,181

a. Diagnose = Oligodendrogliom

- b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

gemistozytisches Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Standardfehler
		Statistik	
Mittelwert		2,27930104093	,030000409627
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	2,21448909629	
	Obergrenze	2,34411298557	
5% getrimmtes Mittel		2,28192349948	
Median		2,27541151450	
Varianz		,013	
Df	Standardabweichung	,112251254285	
Minimum		2,052034464	
Maximum		2,459363364	
Spannweite		,407328900	
Interquartilbereich		,146441986	
Schiefe		-,251	,597
Kurtosis		,019	1,154

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom

Test auf Normalverteilung^a

Kolmogorov-Smirnov ^b			
	Statistik	df	Signifikanz
Df	,116	14	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

- a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable: Df
Tukey-HSD

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	,075866528526	,061661808003	,446	-,07670638222	,22843943928
	Oligodendrogliom	,257978654121	,077671037020	,007	,06579330337	,45016400487
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	-,075866528526	,061661808003	,446	-,22843943928	,07670638222
	Oligodendrogliom	,182112125595	,074676157934	,054	-,00266284531	,36688709650
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	-,257978654121	,077671037020	,007	-,45016400487	-,06579330337
	gemistozytisches Astrozytom	-,182112125595	,074676157934	,054	-,36688709650	,00266284531

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Anhang Tabelle 2: Statistische Detailergebnisse FFT (k = 1 – 150000); grüner Farbkanal: deskriptive Statistik, Kolmogorov-Smirnov, Tukey-HSD Test.

fibrilläres Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a		
	Statistik	Standardfehler
Mittelwert	2,18498475555	,035775584550
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	2,10527178566
	Obergrenze	2,26469772543
5% getrimmtes Mittel	2,17633698850	
Median	2,12887318800	
Varianz	,014	
Df Standardabweichung	,118654190607	
Minimum	2,074476870	
Maximum	2,451152448	
Spannweite	,376675578	
Interquartilbereich	,164445593	
Schiefe	1,295	,661
Kurtosis	1,120	1,279

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom

Oligodendrogliom:

Deskriptive Statistik ^a		
	Statistik	Standardfehler
Mittelwert	2,03713528717	,048123029069
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	1,91343110277
	Obergrenze	2,16083947157
5% getrimmtes Mittel	2,03456168385	
Median	2,03011849400	
Varianz	,014	
Df Standardabweichung	,117876866096	
Minimum	1,903470666	
Maximum	2,217124768	
Spannweite	,313654102	
Interquartilbereich	,187968426	
Schiefe	,504	,845
Kurtosis	-,898	1,741

a. Diagnose = Oligodendrogliom

Test auf Normalverteilung^a

Df	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
11	,227	11	,117

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Test auf Normalverteilung^a

Df	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
6	,224	6	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = Oligodendrogliom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

gemistozytisches Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a		
	Statistik	Standardfehler
Mittelwert	2,21860968307	,024412595400
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	2,16586947715
	Obergrenze	2,27134988900
5% getrimmtes Mittel	2,21821194347	
Median	2,18359774250	
Varianz	,008	
Df Standardabweichung	,091343567909	
Minimum	2,069202596	
Maximum	2,375176083	
Spannweite	,305973487	
Interquartilbereich	,157034895	
Schiefe	,379	,597
Kurtosis	-,796	1,154

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom

Test auf Normalverteilung^a

Df	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
14	,221	14	,063

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable: Df
Tukey-HSD

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,033624927526	,042987515680	,717	-,13999109819	,07274124313
	Oligodendrogliom	,147849468379	,054148346114	,028	,01386749402	,28183144274
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,033624927526	,042987515680	,717	-,07274124313	,13999109819
	Oligodendrogliom	,181474395905	,052060466828	,005	,05265856620	,31029022561
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	-,147849468379	,054148346114	,028	-,28183144274	-,01386749402
	gemistozytisches Astrozytom	-,181474395905	,052060466828	,005	-,31029022561	-,05265856620

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Anhang Tabelle 3: Statistische Detailergebnisse FFT (k = 1 – 150000); blauer Farbkanal: deskriptive Statistik, Kolmogorov-Smirnov, Tukey-HSD Test.

fibrilläres Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a		
	Statistik	Standardfehler
Mittelwert	2,30937000427	,033682942376
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	2,23431973172
	Obergrenze	2,38442027683
5% getrimmtes Mittel	2,30156769641	
Median	2,27042446400	
Varianz	,012	
Df Standardabweichung	,111713681696	
Minimum	2,185003599	
Maximum	2,574177951	
Spannweite	,389174352	
Interquartilbereich	,128337581	
Schiefte	1,470	,661
Kurtosis	2,281	1,279

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom

Oligodendrogliom:

Deskriptive Statistik ^a		
	Statistik	Standardfehler
Mittelwert	2,15238590533	,055440278780
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	2,00987213174
	Obergrenze	2,29489967893
5% getrimmtes Mittel	2,14866351826	
Median	2,13507163350	
Varianz	,018	
Df Standardabweichung	,135800394208	
Minimum	2,011727496	
Maximum	2,360047282	
Spannweite	,348319786	
Interquartilbereich	,228449999	
Schiefte	,569	,845
Kurtosis	-1,084	1,741

a. Diagnose = Oligodendrogliom

Test auf Normalverteilung^a

Df	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
	,182	11	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Test auf Normalverteilung^a

Df	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
	,245	6	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = Oligodendrogliom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

gemistozytisches Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a		
	Statistik	Standardfehler
Mittelwert	2,31166463493	,022871948899
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	2,26225279341
	Obergrenze	2,36107647644
5% getrimmtes Mittel	2,31119302492	
Median	2,28562190850	
Varianz	,007	
Df Standardabweichung	,085578996548	
Minimum	2,180083420	
Maximum	2,451734830	
Spannweite	,271651410	
Interquartilbereich	,150233758	
Schiefte	,464	,597
Kurtosis	-,828	1,154

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom

Test auf Normalverteilung^a

Df	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
	,188	14	,195

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable: Df
Tukey-HSD

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,002294630656	,042546025946	,998	-,10756840108	,10297913976
	Oligodendrogliom	,156984098939	,053592232588	,018	,02437814423	,28959005365
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,002294630656	,042546025946	,998	-,10297913976	,10756840108
	Oligodendrogliom	,159278729595	,051525796208	,012	,03178586228	,28677159691
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	-,156984098939	,053592232588	,018	-,28959005365	-,02437814423
	gemistozytisches Astrozytom	-,159278729595	,051525796208	,012	-,28677159691	-,03178586228

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Anhang Tabelle 4: Statistische Detailergebnisse FFT (k = 1 – 150000); RGBmean: deskriptive Statistik, Kolmogorov-Smirnov, Tukey-HSD Test.

fibrilläres Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			2,28264645000	,041322640595
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		2,19057386902	
	Obergrenze		2,37471903098	
5% getrimmtes Mittel			2,27318004744	
Median			2,24747659700	
Varianz			,019	
Df Standardabweichung			,137051694199	
Minimum			2,153379675	
Maximum			2,582308471	
Spannweite			,428928796	
Interquartilbereich			,190727485	
Schiefte			1,220	,661
Kurtosis			,833	1,279

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom

Oligodendrogliom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			2,09795935167	,053271855012
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,96101968882	
	Obergrenze		2,23489901451	
5% getrimmtes Mittel			2,09421965374	
Median			2,07633377200	
Varianz			,017	
Df Standardabweichung			,130488862431	
Minimum			1,964329679	
Maximum			2,298903587	
Spannweite			,334573908	
Interquartilbereich			,223242921	
Schiefte			,613	,845
Kurtosis			-1,003	1,741

a. Diagnose = Oligodendrogliom

Test auf Normalverteilung^a

Df	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
	,232	11	,102

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Test auf Normalverteilung^a

Df	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
	,246	6	,200 [*]

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = Oligodendrogliom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

gemistozytisches Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			2,27495165121	,025059158854
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		2,22081462987	
	Obergrenze		2,32908867256	
5% getrimmtes Mittel			2,27379571240	
Median			2,24570859750	
Varianz			,009	
Df Standardabweichung			,093762786834	
Minimum			2,135253138	
Maximum			2,435457063	
Spannweite			,300203925	
Interquartilbereich			,139831491	
Schiefte			,328	,597
Kurtosis			-,705	1,154

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom

Test auf Normalverteilung^a

Df	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
	,160	14	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable: Df
Tukey-HSD

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	,007694798786	,047383863949	,986	-,10954947736	,12493907493
	Oligodendrogliom	,184687098333 [*]	,059686116416	,012	,03700274058	,33237145609
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	-,007694798786	,047383863949	,986	-,12493907493	,10954947736
	Oligodendrogliom	,176992299548 [*]	,057384708985	,012	,03500242987	,31898216922
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	-,184687098333 [*]	,059686116416	,012	-,33237145609	-,03700274058
	gemistozytisches Astrozytom	-,176992299548 [*]	,057384708985	,012	-,31898216922	-,03500242987

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Anhang Tabelle 5: Statistische Detailergebnisse Higuchi Methode; roter Farbkanal: deskriptive Statistik, Kolmogorov-Smirnov, Tukey-HSD Test.

fibrilläres Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,857290843	,0099467987
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,835127994	
	Obergrenze		1,879453691	
5% getrimmtes Mittel			1,859421057	
Median			1,862976284	
Varianz			,001	
Dh Standardabweichung			,0329897993	
Minimum			1,7830833	
Maximum			1,8931545	
Spannweite			,1100713	
Interquartilbereich			,0501878	
Schiefe			-1,024	,661
Kurtosis			1,272	1,279

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom

Oligodendrogliom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,892147613	,0069291446
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,874335680	
	Obergrenze		1,909959547	
5% getrimmtes Mittel			1,892729365	
Median			1,896352498	
Varianz			,000	
Dh Standardabweichung			,016928687	
Minimum			1,8641907	
Maximum			1,9096330	
Spannweite			,0454422	
Interquartilbereich			,0282715	
Schiefe			-,908	,845
Kurtosis			,053	1,741

a. Diagnose = Oligodendrogliom

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,157	11	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,217	6	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = Oligodendrogliom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

gemistozytisches Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,872747178	,0065692447
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,858555187	
	Obergrenze		1,886939168	
5% getrimmtes Mittel			1,874146430	
Median			1,875803737	
Varianz			,001	
Dh Standardabweichung			,0245798631	
Minimum			1,8167973	
Maximum			1,9035105	
Spannweite			,0867133	
Interquartilbereich			,0396981	
Schiefe			-,696	,597
Kurtosis			,394	1,154

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,125	14	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable: Dh
Tukey-HSD

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,0154563348	,0108160389	,340	-,042219004	,011306334
	Oligodendrogliom	-,0348567704	,0136242025	,042	-,068567819	-,001145721
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,0154563348	,0108160389	,340	-,011306334	,042219004
	Oligodendrogliom	-,0194004356	,0130988736	,315	-,051811637	,013010766
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	,0348567704	,0136242025	,042	,001145721	,068567819
	gemistozytisches Astrozytom	,0194004356	,0130988736	,315	-,013010766	,051811637

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Anhang Tabelle 6: Statistische Detailergebnisse Higuchi Methode; grüner Farbkanal: deskriptive Statistik, Kolmogorov-Smirnov, Tukey-HSD Test.

fibrilläres Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,806053832	,0138796607
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,775128021	
	Obergrenze		1,836979643	
5% getrimmtes Mittel			1,808148455	
Median			1,819425659	
Varianz			,002	
Dh Standardabweichung			,0460336269	
Minimum			1,7082387	
Maximum			1,8661657	
Spannweite			,1579270	
Interquartilbereich			,0737520	
Schiefe			-,881	,661
Kurtosis			,562	1,279

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom

Oligodendrogliom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,878281955	,0091701902
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,854709231	
	Obergrenze		1,901854680	
5% getrimmtes Mittel			1,878719349	
Median			1,881491473	
Varianz			,001	
Dh Standardabweichung			,0224622869	
Minimum			1,8449054	
Maximum			1,9037854	
Spannweite			,0588801	
Interquartilbereich			,0430301	
Schiefe			-,496	,845
Kurtosis			-,965	1,741

a. Diagnose = Oligodendrogliom

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,160	11	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,162	6	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = Oligodendrogliom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

gemistozytisches Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,862905223	,0085819673
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,844365010	
	Obergrenze		1,881445436	
5% getrimmtes Mittel			1,863246456	
Median			1,874420759	
Varianz			,001	
Dh Standardabweichung			,0321107812	
Minimum			1,8037356	
Maximum			1,9159326	
Spannweite			,1121970	
Interquartilbereich			,0540946	
Schiefe			-,365	,597
Kurtosis			-,712	1,154

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,181	14	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable: Dh
Tukey-HSD

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,0568513907	,0146697664	,002	-,093149531	-,020553250
	Oligodendrogliom	-,0722281232	,0184784717	,002	-,117950334	-,026505912
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,0568513907	,0146697664	,002	,020553250	,093149531
	Oligodendrogliom	-,0153767325	,0177659694	,666	-,059335964	,028582499
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	,0722281232	,0184784717	,002	,026505912	,117950334
	gemistozytisches Astrozytom	,0153767325	,0177659694	,666	-,028582499	,059335964

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Anhang Tabelle 7: Statistische Detailergebnisse Higuchi Methode; blauer Farbkanal: deskriptive Statistik, Kolmogorov-Smirnov, Tukey-HSD Test.

fibrilläres Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,817761548	,0129453176
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,788917583	
	Obergrenze		1,846605513	
5% getrimmtes Mittel			1,819994199	
Median			1,837809315	
Varianz			,002	
Dh Standardabweichung			,0429347613	
Minimum			1,7254551	
Maximum			1,8698803	
Spannweite			,1444252	
Interquartilbereich			,0565220	
Schiefte			-,974	,661
Kurtosis			,620	1,279

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom

Oligodendrogliom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,885876286	,0076407553
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,866235099	
	Obergrenze		1,905517473	
5% getrimmtes Mittel			1,886579012	
Median			1,887810640	
Varianz			,000	
Dh Standardabweichung			,0187159518	
Minimum			1,8546671	
Maximum			1,9044364	
Spannweite			,0497693	
Interquartilbereich			,0317229	
Schiefte			-,876	,845
Kurtosis			,389	1,741

a. Diagnose = Oligodendrogliom

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,225	11	,125

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,161	6	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = Oligodendrogliom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

gemistozytisches Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,871684447	,0073032280
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,855906782	
	Obergrenze		1,887462112	
5% getrimmtes Mittel			1,872597535	
Median			1,880441087	
Varianz			,001	
Dh Standardabweichung			,0273261771	
Minimum			1,8205606	
Maximum			1,9063727	
Spannweite			,0858121	
Interquartilbereich			,0470078	
Schiefte			-,456	,597
Kurtosis			-1,128	1,154

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,173	14	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable: Dh
Tukey-HSD

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,0539228987	,0131647745	,001	-,086497162	-,021348635
	Oligodendrogliom	-,0681147378	,0165827393	,001	-,109146243	-,027083232
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,0539228987	,0131647745	,001	,021348635	,086497162
	Oligodendrogliom	-,0141918391	,0159433337	,651	-,053641231	,025257553
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	,0681147378	,0165827393	,001	,027083232	,109146243
	gemistozytisches Astrozytom	,0141918391	,0159433337	,651	-,025257553	,053641231

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Anhang Tabelle 8: Statistische Detailergebnisse Higuchi Methode; RGBmean: deskriptive Statistik, Kolmogorov-Smirnov, Tukey-HSD Test.

fibrilläres Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,823887279	,0129380118
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,795059592	
	Obergrenze		1,852714966	
5% getrimmtes Mittel			1,826220762	
Median			1,840646862	
Varianz			,002	
Dh Standardabweichung			,0429105308	
Minimum			1,7289433	
Maximum			1,8768286	
Spannweite			,1478853	
Interquartilbereich			,0626303	
Schiefe			-1,034	,661
Kurtosis			1,024	1,279

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom

Oligodendrogliom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,887737362	,0077951321
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,867699337	
	Obergrenze		1,907775387	
5% getrimmtes Mittel			1,888228797	
Median			1,891325796	
Varianz			,000	
Dh Standardabweichung			,0190940960	
Minimum			1,8580976	
Maximum			1,9085313	
Spannweite			,0504337	
Interquartilbereich			,0353823	
Schiefe			-,670	,845
Kurtosis			-,618	1,741

a. Diagnose = Oligodendrogliom

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,197	11	,200 ^c

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,169	6	,200 ^c

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Diagnose = Oligodendrogliom

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

gemistozytisches Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,873898174	,0070895910
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,858582044	
	Obergrenze		1,889214304	
5% getrimmtes Mittel			1,873850547	
Median			1,884028214	
Varianz			,001	
Dh Standardabweichung			,0265268204	
Minimum			1,8317728	
Maximum			1,9168808	
Spannweite			,0851080	
Interquartilbereich			,0472337	
Schiefe			-,188	,597
Kurtosis			-1,276	1,154

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Dh	,192	14	,174

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable: Dh
Tukey-HSD

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	-,0500108954	,0130522262	,002	-,082306675	-,017715116
	Oligodendrogliom	-,0638500829	,0164409701	,002	-,104530802	-,023169364
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,0500108954	,0130522262	,002	,017715116	,082306675
	Oligodendrogliom	-,0138391875	,0158070309	,660	-,052951318	,025272943
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	,0638500829	,0164409701	,002	,023169364	,104530802
	gemistozytisches Astrozytom	,0138391875	,0158070309	,660	-,025272943	,052951318

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Anhang Tabelle 9: Statistische Detailergebnisse Boxcounting Methode: deskriptive Statistik, Kolmogorov-Smirnov, Tukey-HSD Test.

fibrilläres Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,37564793809	,028800928282
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,31147547081	
	Obergrenze		1,43982040537	
5% getrimmtes Mittel			1,37695511788	
Median			1,35781695900	
Varianz			,009	
Db Standardabweichung			,095521872724	
Minimum			1,232665128	
Maximum			1,495101512	
Spannweite			,262436384	
Interquartilbereich			,151094931	
Schiefte			-,141	,661
Kurtosis			-1,181	1,279

a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom

Oligodendrogliom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,67562027300	,008956676614
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,65259640279	
	Obergrenze		1,69864414321	
5% getrimmtes Mittel			1,67481811350	
Median			1,66652223100	
Varianz			,000	
Db Standardabweichung			,021939287494	
Minimum			1,655139453	
Maximum			1,710539964	
Spannweite			,055400511	
Interquartilbereich			,039540852	
Schiefte			1,011	,845
Kurtosis			-6,14	1,741

a. Diagnose = Oligodendrogliom

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Db	,199	11	,200

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = fibrilläres Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Db	,292	6	,119

a. Diagnose = Oligodendrogliom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

gemistozytisches Astrozytom:

Deskriptive Statistik ^a			Statistik	Standardfehler
Mittelwert			1,48604949957	,024808079971
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		1,43245490118	
	Obergrenze		1,53964409797	
5% getrimmtes Mittel			1,48708927158	
Median			1,48628107350	
Varianz			,009	
Db Standardabweichung			,09282335673	
Minimum			1,330229478	
Maximum			1,623153625	
Spannweite			,292924147	
Interquartilbereich			,118234911	
Schiefte			,013	,597
Kurtosis			-,535	1,154

a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom

Test auf Normalverteilung^a

	Kolmogorov-Smirnov ^b		
	Statistik	df	Signifikanz
Db	,136	14	,200

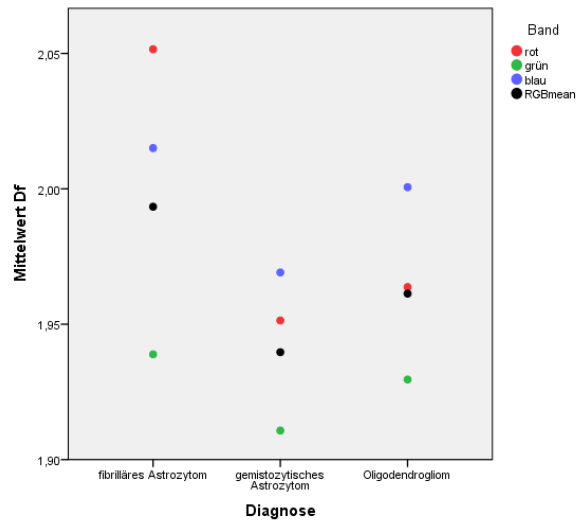
*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.
a. Diagnose = gemistozytisches Astrozytom
b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Mehrfachvergleiche

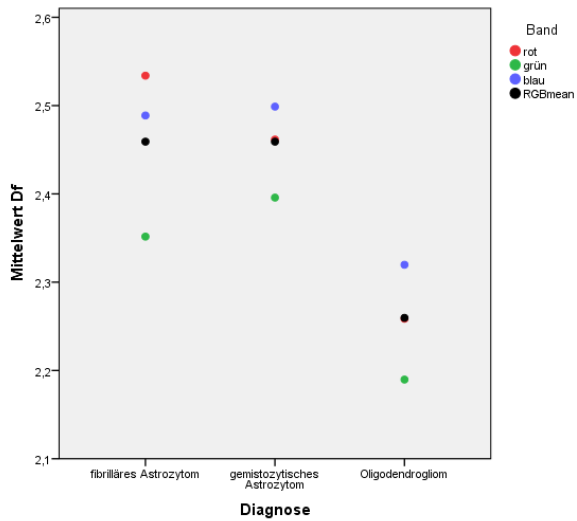
Abhängige Variable: Db
Tukey-HSD

(I) Diagnose	(J) Diagnose	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
fibrilläres Astrozytom	gemistozytisches Astrozytom	,110401561481	,034530811471	,009	-,19584288387	-,02496023909
	Oligodendrogliom	,299972334909	,043496031384	,000	-,40759675153	-,19234791829
gemistozytisches Astrozytom	fibrilläres Astrozytom	,110401561481	,034530811471	,009	,02496023909	,19584288387
	Oligodendrogliom	,189570773429	,041818889431	,000	-,29304535342	-,08609619343
Oligodendrogliom	fibrilläres Astrozytom	,299972334909	,043496031384	,000	,19234791829	,40759675153
	gemistozytisches Astrozytom	,189570773429	,041818889431	,000	,08609619343	,29304535342

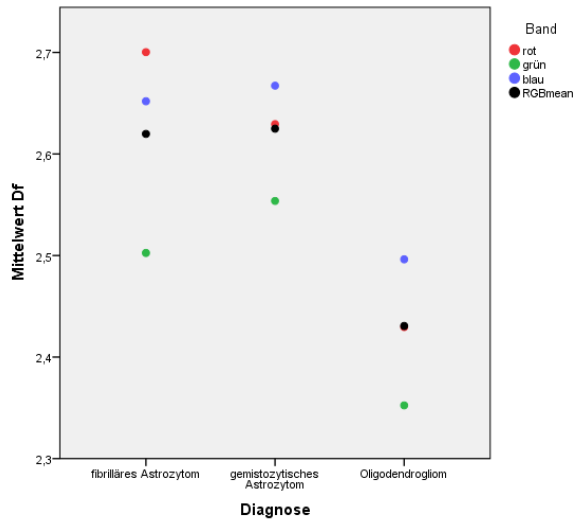
*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.



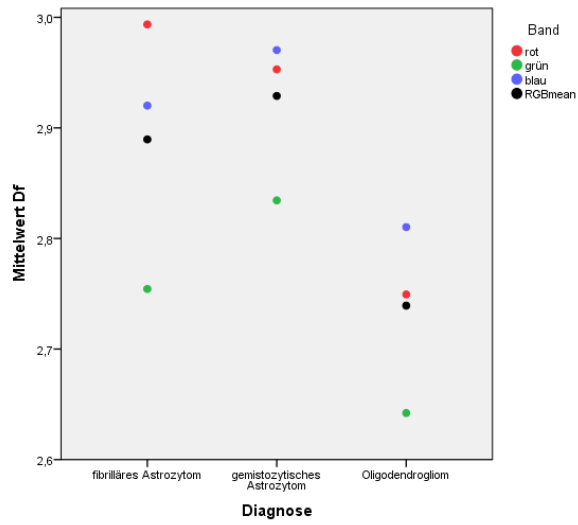
Anhang Abbildung 1: Mittelwertverteilung aller Bildqualitäten: FFT, gesamter Regressionsbereich



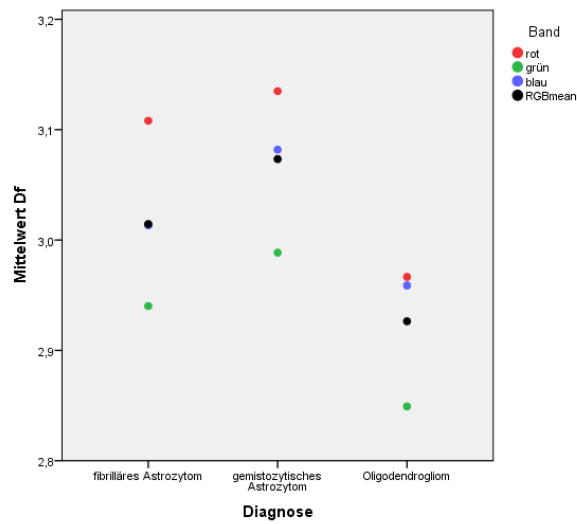
Anhang Abbildung 2: Mittelwertverteilung aller Bildqualitäten: FFT, Regressionsbereich: $k = 1 - 125.000$



Anhang Abbildung 3: Mittelwertverteilung aller Bildqualitäten: FFT, Regressionsbereich: $k = 1 - 100.000$



Anhang Abbildung 4: Mittelwertverteilung aller Bildqualitäten: FFT, Regressionsbereich: $k = 1 - 50.000$



Anhang Abbildung 5: Mittelwertverteilung aller Bildqualitäten: FFT, Regressionsbereich: $k = 1 - 20.000$