

Anwendung quantitativer Analyseparameter zur Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems anhand von HR-CT Daten

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Hannah Schröer
aus Köln

Gießen 2015

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktorin: Prof. Dr. Gabriele A. Krombach
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Krombach
Gutachter: PD. Dr. Hackstein

Tag der Disputation: 13.07.2016

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>Einleitung</u>	<u>1</u>
1.1	COPD und Lungenemphysem.....	1
1.1.1	Definition, Ätiologie und Pathogenese der COPD	1
1.1.2	Klinische Symptome	4
1.1.3	Diagnostik der COPD	4
1.1.3.1	Funktionelle Diagnostik	4
1.1.3.2	HR-CT Diagnostik des Lungenemphysems	5
1.2	Objektive computerbasierte Analyseverfahren.....	6
1.2.1	Emphyseminindex	7
1.2.2	Fraktale Geometrie.....	8
1.2.2.1	Dimension.....	8
1.2.2.2	Selbstähnlichkeit und Skaleninvarianz	9
1.2.2.3	Die Anwendung des Konzeptes der fraktalen Geometrie in der medizinischen Forschung.....	10
1.2.2.4	Fraktale Dimension und Lungenemphysem	11
1.3	Ziel der Studie	12
<u>2</u>	<u>Material und Methoden</u>	<u>14</u>
2.1	Patientenkollektiv.....	14
2.2	Computertomographie des Thorax.....	15
2.3	Software zur Datenauswertung	15
2.3.1	Segmentierung	15
2.3.2	Bestimmung der Fraktalen Dimension	17
2.4	Statistik	20
<u>3</u>	<u>Ergebnisse</u>	<u>22</u>
3.1	Segmentierung	22
3.2	Berechnung der fraktalen Dimension	28
3.3	Auswertung der CT-Parameter.....	30
3.3.1	Fraktale Dimension.....	31
3.3.2	Emphyseminindex	32
3.3.3	Lungenvolumen	34
3.3.4	Lungendichte	35

3.4	Korrelationen zwischen den CT-Parametern.....	37
4	<u>Diskussion</u>	<u>42</u>
4.1	Diskussion der Ergebnisse für die fraktale Dimension	42
4.1.1	Diskussion der Korrelationsergebnisse	42
4.1.2	Diskussion der fehlenden Gruppenunterschiede.....	47
4.2	Diskussion der Ergebnisse für den Emphyseindex	51
4.3	Diskussion der Ergebnisse für das Lungenvolumen	52
4.4	Diskussion der Ergebnisse für die Lungendichte	53
4.5	Der Einfluss verschiedener pathologischer pulmonaler Umbauprozesse auf die Analyseparameter.....	54
4.6	Einflussfaktoren auf die CT Densitometrie	56
4.7	Limitationen der vorliegenden Studie	57
4.8	Schlussfolgerung	59
4.9	Ausblick	60
5	<u>Zusammenfassung.....</u>	<u>62</u>
6	<u>Abstract.....</u>	<u>63</u>
7	<u>Abkürzungsverzeichnis.....</u>	<u>64</u>
8	<u>Abbildungsverzeichnis.....</u>	<u>66</u>
9	<u>Tabellenverzeichnis.....</u>	<u>68</u>
10	<u>Literaturverzeichnis.....</u>	<u>69</u>
11	<u>Publikationen.....</u>	<u>76</u>
	 <u>Ehrenwörtliche Erklärung.....</u>	 <u>77</u>
	<u>Danksagung</u>	<u>78</u>

1 Einleitung

1.1 COPD und Lungenemphysem

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease = COPD) ist zurzeit weltweit eine der häufigsten Todesursachen und die Tendenz ist weiterhin steigend: im Jahr 2000 nahm die COPD den vierten Platz in der Liste der häufigsten Todesursachen ein, im Jahr 2012 teilte sie sich bereits den dritten Platz zusammen mit der Pneumonie und war für 3.1 Millionen Sterbefälle verantwortlich (World Health Organization 2012). Dem statistischen Bundesamt zufolge belegt die COPD 2013 den fünften Platz in der Todesursachenstatistik in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2015). Gemäß der 2007 durchgeführten repräsentativen BOLD-Studie liegt in Deutschland die Prävalenz der COPD bei ca. 13 % (18,1 % Männer und 9,3 % Frauen), wobei die Erkrankung bei nur 7,7 % ärztlich diagnostiziert ist (Geldmacher et al. 2007). Es besteht eine hohe Dunkelziffer, was nach Juergens et al. zum einen durch Definitionsprobleme, zum anderen durch eine Unterschätzung der Symptomatik komme (Juergens, Schulze-Werninghausen & Steinkamp 2003).

1.1.1 Definition, Ätiologie und Pathogenese der COPD

Die COPD ist als eine chronische Lungenerkrankung mit progredienter, nach Gabe von Bronchodilatoren und/ oder Glucocorticoiden nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/ oder eines Lungenemphysems definiert. Die Genese der COPD ist multifaktoriell, wobei das Zigarettenrauchen für fast 90% der Erkrankungen verantwortlich gemacht wird; als weitere Risikofaktoren sind die Umweltverschmutzung, rezidivierende bronchopulmonale Infekte und der alpha-1-Antitrypsinmangel zu nennen (Herold 2014).

Für die Pathogenese der COPD ist die chronische Entzündung der kleinen Atemwege von zentraler Bedeutung. Diese führt zu einer Hypertrophie der Bronchialschleimhaut, einer vermehrten Mukussekretion sowie einer Funktionsstörung des Flimmerepithels, was mit der Zeit zu einer bronchialen Hyperreagibilität mit Atemwegsobstruktion führt. Diese Prozesse münden in einem Teufelskreis aus Zerstörung des Flimmerepithels, Atrophie der Bronchialschleimhaut und Bronchuskollaps bei forcierter Expiration. Das Lungenemphysem entsteht aufgrund eines Proteasen-Antiproteasen-Ungleichgewichts, welches durch eine Störung des Verhältnisses von protektiven und schädigenden Faktoren bedingt wird. Die neutrophilen Granulozyten setzen normalerweise Proteasen (z.B. Elastase) in den Alveolen frei, die wiederum durch Antiproteasen (z.B. alpha-1-Antitrypsin)

inaktiviert werden. Ist dieses Gleichgewicht gestört, kommt es zu einer Destruktion von Alveolarsepten vor allem im Bereich der zuführenden Bronchioli. Morphologisch resultiert daraus ein Lungenemphysem mit zunehmender respiratorischen Partialinsuffizienz. Die Kombination aus Überblähung und Obstruktion führt zu einer zunehmenden Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und die ventilatorische Verteilungsstörung führt zu einer pulmonalen Hypertonie und Cor pulmonale (Hansell 2005; Kuhn 1986).

Die Begriffe COPD und Lungenemphysem werden häufig fälschlicherweise synonym verwendet. Abbildung 1 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Lungenemphysem, chronischer Bronchitis, Obstruktion und Asthma. So gibt es Menschen mit einer COPD die kein Lungenemphysem aufweisen und ebenso gibt es Menschen mit Lungenemphysem ohne Obstruktion (Russi & Anderhub 2002). Hogg konnte zeigen, dass nur 40 % der starken Raucher in ihrem Leben ein Lungenemphysem entwickelten, auf der anderen Seite konnte vereinzelt auch bei Menschen ohne funktionelle pulmonale Einschränkung und ohne Raucherhistorie ein Lungenemphysem nachgewiesen werden (Hogg 2004). Die genauen Einflussfaktoren und Entstehungsmechanismen des Lungenemphysems sind bis heute nicht vollständig verstanden.

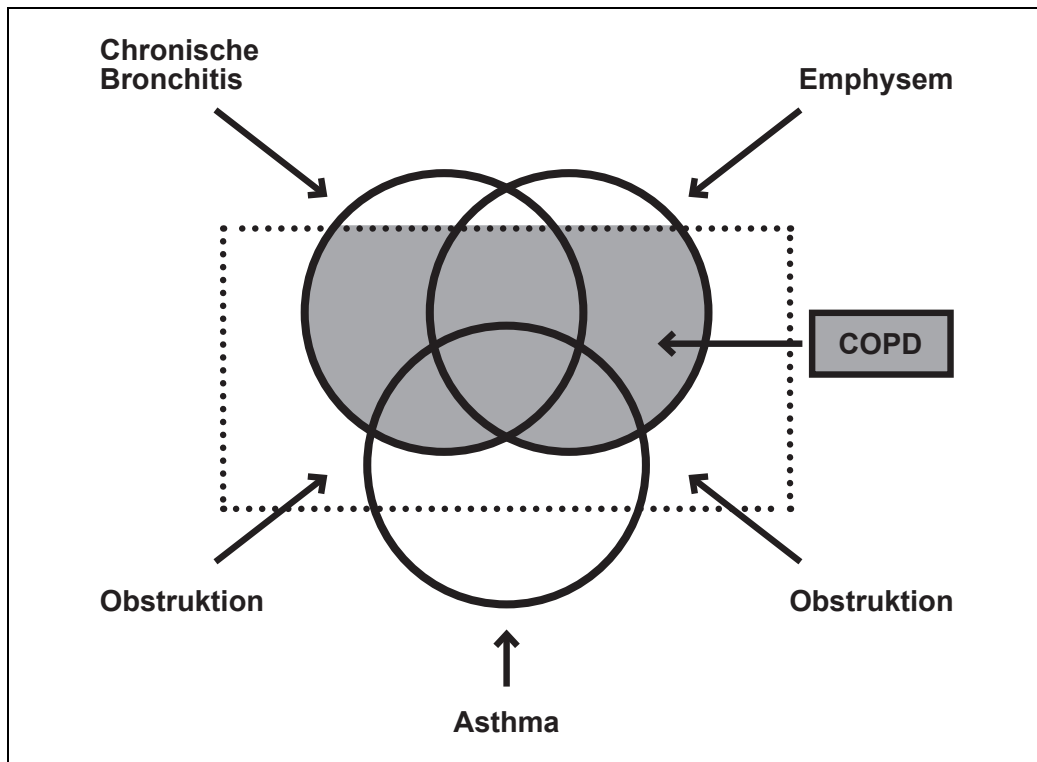


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Lungenemphysem und den verschiedenen obstruktiven Lungenerkrankungen. Der gestrichelte Kasten demonstriert den Bereich der Obstruktion, die drei schwarzen Kreise stehen für die Krankheitsbilder der chronischen Bronchitis, des Asthmas und des Lungenemphysems. Die COPD setzt sich aus verschiedenen Krankheitsaspekten zusammen und ist durch den grau hinterlegten Bereich gekennzeichnet (nach Russi & Anderhub 2002).

Morphologisch lassen sich drei Emphysemarten voneinander unterscheiden: das zentrilobuläre, das panlobuläre und das paraseptale Lungenemphysem. Das zentrilobuläre Emphysem resultiert aus einer Dilatation und Destruktion der Bronchioli respiratorii und es ist stark mit dem Zigarettenrauchen assoziiert (Paulwels, Buist & Calverley 2001). Es entstehen kleine, überblähte Regionen zwischen normalem Parenchym, die Alveolarsepten sind aber noch intakt. Die Erkrankung befällt hauptsächlich die oberen Lungenbereiche und wird häufig bei COPD Patienten beschrieben. Das panlobuläre Lungenemphysem ist mit dem alpha-1-Antitrypsinmangel assoziiert und es betrifft auch die Ductus alveolares und die Alveolen selbst. Emphysematöse Areale konfluieren und gesundes Parenchym ist kaum noch vorhanden. Es betrifft hauptsächlich die unteren Lungenbereiche (Litmanovitch, Boiselle & Bankier 2009). Das paraseptale Emphysem befindet sich hauptsächlich in den Lungenspitzen, in den Zwerchfellrippenwinkeln sowie in den bronchovaskulären Verzweigungen. Die Patienten sind meistens asymptomatisch, es wird aber diskutiert, ob es für spontane Pneumothoraces bei jungen Menschen mitverantwortlich ist (Lesur, Delorme & Fromaget 1990).

1.1.2 Klinische Symptome

Der COPD geht meistens eine chronische Bronchitis voraus. Diese kann diagnostiziert werden, wenn Husten und Auswurf an den meisten Tagen an mindestens drei Monaten an zwei aufeinanderfolgenden Jahren bestehen. Dieses Frühstadium ist noch reversibel wenn die inhalativen Noxen ausgeschaltet werden, andernfalls kommt es zur Krankheitsprogression. Ein Kardinalsymptom der COPD ist somit zum einen Husten und Auswurf, welches verstärkt in den Morgenstunden auftritt, sowie rezidivierende pulmonale Infekte. Ausserdem kommt es zur Belastungsdyspnoe mit zunehmender Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur respiratorischen Insuffizienz, die sich in Tachypnoe, Dyspnoe sowie peripherer und zentraler Zyanose äußert. Die Hyperkapnie führt zu Tremor und Unruhe, zur venösen Dilatation und letztendlich zur Somnolenz mit gesteigertem Hirndruck. Das Cor pulmonale führt im Spätstadium zu einer oberen und unteren Einflusstauung mit Beinödemen und zu einer Zyanose. Es treten auch extrapulmonale Begleiterscheinungen wie Gewichtsabnahme und Muskelschwäche auf. Eine gefürchtete Komplikation sind die rezidivierenden akuten Exazerbationen, die zu einem Zusammenbruch der bereits eingeschränkten Lungenfunktion führen können. Für viele Patienten resultiert dies in einer potentiell lebensbedrohlichen Situation (Herold 2014; GOLD 2015).

1.1.3 Diagnostik der COPD

Bei der körperlichen Inspektion von COPD Patienten imponiert bei Vorliegen eines Lungenemphysems der Fassthorax mit vergrößertem anterior-posteriorem Durchmesser. Außerdem fallen eine Zyanose und Uhrglasnägel auf. Anamnestisch ist fast immer eine Raucherhistorie zu eruieren. Auskultatorisch zeigt sich ein abgeschwächtes Atemgeräusch als Zeichen der Lungenüberblähung, ein expiratorisches Giemen als Zeichen der Obstruktion und feuchte Rasselgeräusche als Ausdruck der Verschleimung beziehungsweise der akuten Infektion.

Im Blutbild zeigt sich häufig eine sekundäre Polyglobulie und bei Infektexazerbation ein erhöhtes CRP (C-reaktives Protein) und eine Leukozytose. Eine Blutgasanalyse gibt Aufschluss über das Vorliegen einer Hyperkapnie mit einer respiratorischen Azidose und gegebenenfalls einer Hypoxämie (Herold 2014).

1.1.3.1 Funktionelle Diagnostik

Besteht klinisch der Verdacht auf eine COPD wird zur Diagnosefindung eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Eine COPD liegt vor, wenn der Tiffeneau-Index (expirato-

rische Einsekundenkapazität/ forcierte Vitalkapazität = FEV_1/VC) als Zeichen der Obstruktion $<70\%$ liegt. Um zu überprüfen, ob es sich um eine irreversible Obstruktion handelt, wird ein Bronchospasmodolysetest mit einem schnell wirksamen β -Sympathomimetikum durchgeführt. Kommt es zu einem Anstieg des Tiffenau-Indexes von $>200\text{ ml}$ beziehungsweise um $>15\%$ spricht das gegen das Vorliegen einer COPD und weist eher auf ein Asthma bronchiale hin. Der Schweregrad der COPD wird anhand der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität im Vergleich zur Altersnorm (= $FEV_1\%$ vom Soll) ermittelt und kann nach den GOLD-Kriterien in vier Schweregrade eingeteilt werden:

Schweregrad		$FEV_1\%$ vom Soll
Patienten mit $FEV_1/VC <70\%$		
GOLD I	mild	>80
GOLD II	moderat	50-80
GOLD III	schwer	30-49
GOLD IV	sehr schwer	<30

Tabelle 1: Einteilung der COPD nach den GOLD-Kriterien (GOLD 2015).

Die Diffusionskapazität DLCO spiegelt ebenfalls die Schwere der COPD wider und liefert Informationen über die funktionelle Bedeutung des Lungenemphysems (GOLD 2015).

1.1.3.2 HR-CT Diagnostik des Lungenemphysems

Die Computertomographie ist bei Lungenerkrankungen eine sehr wichtige Ergänzungsuntersuchung zum normalen Thoraxbild. Die CT-Technik, die zur Untersuchung der Lunge eingesetzt wird, wird hochauflösendes CT oder high resolution CT (HR-CT) genannt. Dabei werden sehr dünne Schichtbilder von 1 mm Dicke rekonstruiert, wobei der Patient während der Untersuchung die Luft anhält. Wegen der hohen Detailauflösung und der überlagerungsfreien Darstellung der Parenchymstrukturen kann die CT Untersuchung Lungenveränderungen nachweisen, die auf dem konventionellen Röntgen nicht sicher erkennbar sind. So lassen sich vor allem leichte Lungenemphyseme besser detektieren. Außerdem ist eine Einschätzung des Emphysemschweregrades leichter möglich

(Novelline 2001).

Emphysematöses Lungengewebe ist durch umschriebene Areale erhöhter Lungentransparenz charakterisiert. Dichteverminderungen von weniger als -900 HE gelten als emphysemsuspekt (Webb et al. 1988). Ein weiteres Merkmal ist die Rarefizierung und Verschmälerung der Gefäße. Die verschiedenen Emphysemarten sind durch unterschiedliche Lokalisationen und Merkmale charakterisiert. Das zentrilobuläre Emphysem tritt ungleich verteilt auf und ist bevorzugt in den Oberlappen in Umgebung einer zentrilobulären Arterie lokalisiert. Es bestehen multiple umschriebene Dichteminderungen ohne sichtbare Wandung. Der Durchmesser beträgt einige Millimeter (Murata et al. 1986; Webb et al. 1988). Das panlobuläre Emphysem präsentiert sich durch eine ausgedehnte Destruktion aller Alveolen eines sekundären Lobulus. Es ist entweder vorwiegend in den unteren Lungenbereichen lokalisiert oder es befällt die gesamte Lunge in einem relativ homogenen Muster (Webb et al. 1988). Lassen sich lufthaltige Räume von mehr als 1 cm Durchmesser finden, so spricht man von Bulla. Aufgrund der Zerstörung von Alveolarsepten, kommt es zur Konfluenz von mehreren Sekundärlobuli. Das paraseptale Emphysem präsentiert sich als lufthaltigen Hohlraum in der Nähe der Pleura oder perilobulärer Septen (Bittner & Roßdeutscher 1996).

1.2 Objektive computerbasierte Analyseverfahren

Mit der zunehmenden Qualität computertomographischer Bilddaten ist der Wunsch nach objektiven Analysemethoden zur Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems entstanden. Dies hat in der Vergangenheit zur Entwicklung verschiedener quantitativer Messmethoden geführt. Zum einen wurden Parameter eingeführt, die direkt oder indirekt die Röntgendichte der Lunge messen, wie zum Beispiel die mittlere Lungendichte, das Lungenvolumen und der Emphysemindeks als Quotient aus Emphysem- zu Lungenvolumen (Kalender, Riemüller & Seissler 1990). Zum anderen wurden komplexe Methoden entwickelt, die die Struktur und den Aufbau der Lunge analysieren. Hier ist eines der führenden Konzepte die Theorie der fraktalen Geometrie.

Im folgenden Abschnitt soll nun zunächst das Konzept des Emphysemindekses vorgestellt und relevante Forschungsergebnisse präsentiert werden. Im zweiten Abschnitt wird ein Einblick in die theoretischen Grundzüge der fraktalen Geometrie gegeben und dessen Einsatz in der medizinischen Forschung, insbesondere in der Emphysemforschung, aufgezeigt.

1.2.1 Emphyseminindex

Der erste Versuch die Schwere des Lungenemphysems mittels CT Daten zu quantifizieren, wurde von Hayhurst und seinen Kollegen 1984 unternommen. Die Autoren zeigten auf, dass sich die HE-Verteilung von Patienten mit histologisch gesichertem Lungenemphysem von denen gesunder Probanden signifikant unterscheiden (Hayhurst et al. 1984). Dies führte einige Jahre später zur Einführung des Emphyseminindex, der auch als low attenuation area (LAA = Bereich von geringer Röntgenstrahlauslöschung) bezeichnet wird. Diese Methode basiert auf der Überlegung, dass emphysematöses Lungengewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe eine geringere Röntgen-Dichteverteilung aufweist. So betragen die Dichtewerte der Lunge bei tiefer Inspiration ungefähr -770 bis -875 Hounsfield Einheiten (HE), während sich Emphysemareale mit Werten zwischen -900 und -970 HE darstellen. Es ist eine Quantifizierung emphysematöser Lungenbereiche möglich, indem ein bestimmter, emphysemspezifischer HE-Grenzwert festgelegt und der Anteil des Gewebes, der unter diesen Schwellenwert fällt, prozentual ermittelt wird. Der Emphyseminindex berechnet sich als Quotient aus Emphysemvolumen und Lungenvolumen und wird in Prozent angegeben. In Studien konnte gezeigt werden, dass der Emphyseminindex mit der FEV₁ (Cerveri et al. 2004; Timmins et al. 2012), mit der Diffusionskapazität (DLCO) (Cerveri et al. 2004) sowie mit der Häufigkeit von Exazerbationen (Han et al. 2011) korreliert. Die verwendeten HE-Grenzwerte schwanken jedoch in der Literatur. Die Schwierigkeit besteht darin, einen Schwellenwert zu benennen, der eine möglichst exakte Schätzung des Lungenemphysems ermöglicht, dieses also weder unterschätzt noch überschätzt.

Die in der Literatur verwendeten Grenzwerte variieren zwischen -900 und -970 HE (Adams, Bernard & McConnochie 1991; Mishima, Oku & Kawakami 1997; Stern & Frank 1994). Genois et al. (1995) untersuchten verschiedene Grenzwerte, indem sie pulmonale CT Scans von 63 Emphysempatienten analysierten und zahlreiche Emphyseminindizes im Bereich von -900 bis -970 HE ermittelten. Die verschiedenen Werte wurden mit makroskopisch ermittelten Werten verglichen. Die Korrelation der Daten war bei dem Schwellenwert von -950 HE am höchsten (Gevenois, de Maertelaar & De Vuyst 1995). In einer späteren Studie von 1996 konnten Genois et al. dieses Ergebnis auch für die Korrelation mit mikroskopischen Daten bestätigen. Auch hier ergab sich die höchste Korrelation ($r=0.7$) bei -950 HE (Gevenois, De Vuyst & Maertelaar 1996).

Aufgrund dieser Forschungsarbeiten wird in der vorliegenden Studie der Emphyseminindex bei einem Grenzwert von -950 HE festgelegt.

1.2.2 Fraktale Geometrie

Das Konzept der fraktalen Geometrie wurde von Benoit B. Mandelbrot 1975 eingeführt und steht im Kontrast zur klassisch euklidischen Geometrie (Mandelbrot 1975). Mandelbrot betrachtete natürliche Objekte und Strukturen und bemängelte, dass diese durch die euklidische Geometrie nur unzureichend dargestellt werden können. Ein berühmtes Beispiel ist seine Frage nach der Länge der Küstenlinie Großbritanniens. Die offiziellen Messungen variieren zwischen 7200 und 8000 Kilometern. Wie kommt das zustande? Die Länge der Küstenlinie hängt vom Maßstab der Betrachtung ab; in jeder Einbuchtung zeigen sich bei genauerem Hinsehen neue Zerklüftungen. Mandelbrot schlussfolgerte, dass bei unendlich kleinem Maßstab die Länge sogar gegen unendlich streben würde (Mandelbrot 1967). Die Vermessung der Küstenlinie ist nur ein Beispiel, viele natürliche Strukturen lassen sich durch die euklidische Geometrie nur unzureichend beschreiben (Schmitter 1989).

Der Begriff des Fraktals leitet sich von dem lateinischen Adjektiv "fractus" ab was "zerbrochen" bedeutet. Fraktale sind Objekte, die durch ihre Irregularität und Komplexität charakterisiert sind. Egal aus welcher Entfernung diese betrachtet werden, jeder noch so klein gewählte Ausschnitt zeigt eine neue Struktur. Das System wird als unordentlich bezeichnet. In Kontrast dazu beschreibt die klassisch euklidische Geometrie Standardfiguren wie Kreise, Quadrate und Dreiecke die für die geometrische Idealvorstellung der "Glattheit" stehen. Glattheit bedeutet, dass jedes dieser Gebilde in einem genügend klein gewählten Bereich durch eine Gerade angenähert werden kann. An jedem Punkt eines Kreises kann eine Gerade als Tangente angelegt werden, die ursprüngliche Struktur des Objektes geht somit zunehmend verloren. Diese Eigenschaft wird als ordentlich bezeichnet.

1.2.2.1 Dimension

Sowohl in der euklidischen als auch in der fraktalen Geometrie spielt der Begriff der Dimension eine wichtige Rolle. In der euklidischen Geometrie beschreibt die Dimension eines Objektes seine Ausdehnung im Raum. So ist eine Gerade eindimensional, da sie sich in eine Richtung ausbreitet, bei einer Fläche kommt eine zweite Ausbreitungsrichtung hinzu, sie hat also die Dimension 2. Ein Würfel ist dreidimensional, seine Punkte werden durch drei Koordinaten beschrieben. Die Dimension eines Objektes ist somit immer ganzzahlig, ein Objekt kann sich nicht in 1,5 Richtungen ausdehnen.

In der fraktalen Geometrie gelten diese Merkmale nicht. Ein Fraktal ist gerade dadurch gekennzeichnet, dass seine Dimension gebrochen sein kann und somit nicht durch eine

ganze rationale Zahl ausgedrückt werden kann. Dieser Begriff Dimension wurde 1919 von Hausdorff eingeführt und durch Besicovitch weiterentwickelt: *“Ein Fraktal ist nach Definition eine Menge, deren Hausdorff-Besicovitch-Dimension echt die topologische Dimension übersteigt”* (Mandelbrot 1987, S. 27). Die fraktale Dimension hat eine Ausdehnung zwischen einem Punkt und einem Würfel und kann somit Werte zwischen 0 und 3 annehmen. Ein Fraktal von 1,58 beispielsweise ist mehr als eine eindimensionale Gerade und weniger als eine zweidimensionale Ebene. Die oben erwähnte Küstenlinie Großbritanniens hat nach Berechnungen von Barnsley einen ungefähren fraktalen Wert von 1,2 (Barnsley 1988). Dehnt sich das Fraktal im Raum aus, so ist seine Dimension zwischen größer als 0 und einschließlich 3 anzusiedeln. Die fraktale Dimension beschreibt also, wie dicht Fraktale den metrischen Raum, in dem sie liegen, ausfüllen.

1.2.2.2 Selbstähnlichkeit und Skaleninvarianz

Ein weiteres Merkmal fraktaler Strukturen ist die Selbstähnlichkeit durch Skaleninvarianz. Dies bedeutet, dass egal mit welchem Maßstab ein Fraktal betrachtet wird, es immer dieselben Struktureinheiten aufweist. Fraktale Systeme sind durch ihre iterative Generierung charakterisiert. Ein und dasselbe Strukturmerkmal wird in unterschiedlichem Größenmaßstab unendlich oft wiederholt. Ein typisches Beispiel für diesen Sachverhalt ist die Koch-Kurve (Koch 1904).

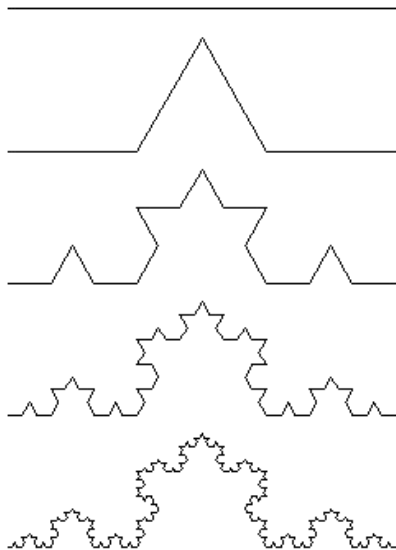


Abbildung 2: Generierung der Koch-Kurve

Fraktale sind somit unendlich komplex und münden nie in einer euklidischen Struktur. Egal wie klein der Betrachtungsausschnitt auch gewählt wird, ein Fraktal behält seine Komplexität bei.

In der Natur gibt es viele Beispiele für selbstähnliche Objekte, so ist zum Beispiel eine Schneeflocke, die Verzweigungen eines Baumes, das Blutsystem des Menschen, das Bronchial- und Alveolarsystem der Lunge und vieles mehr zu nennen. Im Gegensatz zu computergenerierten fraktalen Strukturen sind die natürlichen Systeme in ihrer Selbstähnlichkeit nie exakt, die Miniaturausgaben der Grundstruktur zeigen immer kleine Abweichungen vom Original. Eine solche Struktur nennt man statistisch selbstähnlich (Mandelbrot 1985).

Das Konzept der Fraktalen hat in den letzten Jahren zunehmend Beachtung gefunden um geophysikalische, biologische und medizinische Strukturen zu quantifizieren. Im nächsten Abschnitt soll ein kurzer Überblick über den Einsatz der fraktalen Geometrie in der medizinischen Forschung gegeben werden. Ein eigener Abschnitt ist der Darstellung von Studien aus dem Bereich der Lungenemphysemforschung gewidmet.

1.2.2.3 Die Anwendung des Konzeptes der fraktalen Geometrie in der medizinischen Forschung

In den letzten Jahrzehnten wurde das Konzept der fraktalen Dimension in den verschiedensten medizinischen Forschungsbereichen angewandt. In der Hirnforschung wurde die fraktale Dimension verwendet um craniale CT und craniale MRT Bilder zu analysieren, wobei sich einige Arbeiten vorwiegend auf die weiße Substanz konzentrierten (Liu, Zhang & Yue 2003), andere hingegen den Fokus auf die graue Substanz legten (Blanton et al. 2001). Bullmore et al. quantifizierten die Grenze zwischen dem cerebralen Cortex und der weißen Substanz bei Schizophrenen, manisch Depressiven und gesunden Probanden. Die Berechnungen ergaben eine höhere fraktale Dimension bei den manisch Depressiven als bei der Kontrollgruppe und eine geringere fraktale Dimension bei den Schizophrenen. Die Autoren betonten die mögliche Bedeutung der fraktalen Dimension bei der Interpretation von MRT Bildern (Bullmore et al. 1994).

Ein anderes Anwendungsbeispiel ist die Analyse der Trabekelstruktur des Knochens. Khosrovi et al. (1994) konnten zeigen, dass sich die Röntgenaufnahmen osteoporotisch veränderter Handgelenke im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe im Hinblick auf die fraktale Dimension unterschieden (Khosrovi et al. 1994). Den gleichen Effekt konnten Benhamou et al. (1994) für den Calcaneus feststellen (Benhamou et al. 1994). Andere Studien unterzogen Knochenfrakturen einer fraktalen Analyse und zeigten, dass sich die fraktale Dimension von der gesunden Knochensubstanz unterschied (Caligiuri, Giger & Favus 1994).

Auch das Bronchial- und Alveolarsystem der Lunge mit seinen Verästelungen und Ver-

zweigungen scheint ein geeignetes System zu sein, um mit dem Konzept der fraktalen Geometrie betrachtet zu werden. In vielen Studien wurden die unterschiedlichsten pathologischen Lungenveränderungen untersucht. Shoji et al. (2002) berechneten in ihrer Studie die fraktale Dimension für verschiedene nodale Lungenveränderungen; sie analysierten Hamartome, granulomatöse Veränderungen im Rahmen einer Tuberkulose, organisierte pneumonische Herde, sowie Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome. Die Autoren schlussfolgerten aufgrund ihrer Ergebnisse, dass die fraktale Dimension ein geeigneter Parameter ist, um zwischen Bronchialkarzinom und gutartigen nodalen Veränderungen zu unterscheiden. Es ließ sich sogar ein signifikanter Unterschied in der fraktalen Dimension von Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen nachweisen, wodurch eine Differenzierung der Karzinomart möglich sein könnte (Kido et al. 2002).

In anderen Untersuchungen war die pulmonale Hypertonie Gegenstand des Forschungsinteresses und die fraktale Geometrie wurde verwendet um Veränderungen des Gefäßsystems zu quantifizieren. Die fraktale Dimension der Lungenarterien war signifikant höher als die der Kontrollgruppe. Außerdem korrelierte die fraktale Dimension signifikant mit dem pulmonalen arteriellen Druck (Haitao et al. 2011). Moledina et al. (2011) fanden heraus, dass die Krankheitsprogression der pulmonalen Hypertonie gut durch die fraktale Dimension erfasst werden kann und dies zur Beurteilung der Therapiekontrolle eingesetzt werden könnte (Moledina et al. 2011).

1.2.2.4 Fraktale Dimension und Lungenemphysem

Auch in dem Bereich der Lungenemphysemforschung hat das Konzept der fraktalen Dimension vielfältig Anwendung gefunden. Mishima et al. versuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 1999 anhand von computertomographischen Bilddaten das beginnende Lungenemphysem bei COPD Patienten mit Hilfe von LAAs und der fraktalen Dimension zu detektieren. Die Autoren definierten emphysematöse Lungenbereiche als dichteverminderte Areale mit einer Hounsfield Einheit von -960 . Die LAAs der COPD Patienten variierten zwischen 2,6-67,7 %, wohingegen die gesunden Probanden immer einen LAA von <30 % aufwiesen. Die Autoren fanden heraus, dass die Größenunterschiede der LAAs durch ein Potenzgesetz mit dem Exponenten D beschrieben werden konnten. Die COPD Patienten, die, wie die Gesunden, einen LAA von <30 % aufwiesen, hatten einen signifikant kleineren Exponenten D als die COPD Patienten mit LAA >30 %. Die Autoren interpretierten den Exponenten D dahingehend, dass er die Selbstähnlichkeit der Struktur widerspiegelt und der fraktalen Dimension entspricht. Dieser Exponent D korrelierte mit einer schlechteren Diffusionskapazität, nicht jedoch nicht mit einer schlechteren Lungenfunktion (Mishima et al. 1999).

In einer Studie von Nagao et al. (1998) wurde die fraktale Dimension von Lungenemphysepatienten im Rahmen einer Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (single-photon emission computed tomographie = SPECT) nach Inhalation mit radioaktiv markiertem ^{99m}Tc bestimmt. Es wurden verschiedene Grenzwerte (15 %, 20 %, 25 %, 30 % und 35 % der maximalen radioaktiven Pixel) festgelegt und jeweils die fraktale Dimension berechnet. Die Analysen ergaben einen Anstieg der fraktalen Dimension mit zunehmenden Emphysem-Schweregrad (Nagao et al. 1998).

Mit dem Ziel gesunde Lungen von emphysematösen Lungen sowie gesunde von emphysematösen Regionen innerhalb einer Lunge zu unterscheiden, haben Uppaluri et al. (1997) eine Strukturanalyse (adaptive multiple feature method = AMFM) entwickelt, die auf dem Konzept der fraktalen Dimension basiert. Die Autoren untersuchten 3 mm dicke CT-Schichtbilder und analysierten diese mit der AMFM-Methode, der mittleren Lungendichte und der Methode der untersten fünften Perzentile des HE-Histogramms (lowest fifth percentile of the histogram of attenuation values = HIST). Die Genauigkeit der Methoden in der Unterscheidung von gesunden und emphysematösen Lungen lag bei der AMFM bei 100 %, der mittleren Lungendichte bei 95 % und der HIST-Methode bei 97 %. Die Unterscheidung von emphysematösen und gesunden Regionen innerhalb einer Lunge gelang mit der AMFM Methode zu 98 %, mit der mittleren Lungendichte zu 90 % und mit der HIST-Methode zu 99 %. Es zeigte sich jedoch keine Korrelation mit spirometrischen Lungenparametern (Uppaluri et al. 1997).

Um den Einfluss von Exazerbationen auf die Progression des Lungenemphysems zu untersuchen, haben Tanabe et al. COPD Patienten in einer Längsschnittstudie untersucht. Das Lungenemphysem wurde anhand von LAAs und der fraktalen Dimension quantifiziert und sowohl nach einem Jahr, als auch nach zwei Jahren erhoben. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit Exazerbationen einen stärkeren Anstieg der LAAs sowie eine stärkere Abnahme der fraktalen Dimension nach zwei Jahren aufwiesen. Diesen Ergebnissen zufolge scheinen Exazerbationen zu einer Progression des Lungenemphysems zu führen (Tanabe et al. 2011).

1.3 Ziel der Studie

In der vorliegenden Untersuchung werden HR-CT Daten von COPD Patienten sowie von gesunden Probanden mit einem computerbasierten Analyseprogramm ausgewertet und die fraktale Dimension, der Emphysemindeks, das totale Lungenvolumen und die Lungendichte bestimmt. Es soll untersucht werden, ob diese Parameter geeignet sind, das Lungenemphysem zu quantifizieren und zwischen den Gruppen "COPD" und "Gesund" zu

unterscheiden. Außerdem wird überprüft, ob eines der Parameter darüber hinaus zwischen den verschiedenen Schweregraden der COPD Patienten nach der GOLD Klassifikation diskriminieren kann.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzt sich aus Patienten, die in der klinischen Routine im Zeitraum von November 2011 bis November 2012 ein HR-CT (High Resolution Computertomographie) des Thorax erhalten haben, zusammen. Vor diesem Zeitraum wurden die HR-CTs im Universitätsklinikum Giessen als sequentielle CTs durchgeführt und konnten aus Gründen der Vergleichbarkeit in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden. Ein Ethikantrag wurde im März 2012 bei der Ethikkommission eingereicht und von dieser bewilligt (Aktenzeichen: 45/12, Sitzungsdatum: 08.03.2012).

Über die Suchfunktion des Radiologie-Management-Systems MEDOS (Version 07/2012, Nexus AG Diagnostic Information Systems/ DIS GmbH, Villingen-Schwenningen, Deutschland) wurden mit Hilfe der Begriffe „*emphysem*“, „COPD“, „obstruktive Lungenerkrankung“ in Verbindung mit „HR-CT“ Patienten herausgefiltert, die eine computertomographische Untersuchung mit der Verdachtsdiagnose bzw. zur Verlaufskontrolle eines Lungenemphysems erhalten hatten. Patienten, die von einer weiteren Lungenerkrankung wie Sarkoidose, Asbestose, maligne Raumforderungen etc. betroffen waren, wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenso wie lungentransplantierte Patienten. Als gesunde Kontrollgruppe wurden Personen ermittelt, die eine computertomographische Untersuchung ohne pathologischen Befund erhalten hatten. Mit Hilfe der Suchbegriffe „kein Anhalt für“, „kein Hinweis auf“, „ohne pathologischen Befund“ in Verbindung mit „HR-CT“ wurde das MEDOS Datenbanksystem durchsucht und so die gesunden Patienten ermittelt. Es ergab sich ein Patientenkollektiv von 51 Patienten mit Lungenemphysem und eine Kontrollgruppe von 23 gesunden Personen. Anhand der Arztbriefe ließen sich die Patienten in die COPD Schweregrade GOLD I-IV einteilen: 4 Personen (5,4 %) waren in GOLD Klasse I, 18 Personen (24,3 %) in GOLD Klasse II, 15 Personen (20,3 %) in GOLD Klasse III und 13 Personen (17,6 %) in GOLD Klasse IV. Insgesamt wurden 50 Männer und 24 Frauen in die Studie aufgenommen, wobei sich die „Emphysem-Gruppe“ aus 40 Männern (78 %) und 11 Frauen (22 %) zusammensetzt, die Kontrollgruppe aus 10 Männern (43 %) und 13 Frauen (57 %). Das Durchschnittsalter beträgt in der Emphysem-Gruppe 66 Jahre (Spanne 46-82 Jahre), in der Kontrollgruppe 48 Jahre (Spanne 28-79 Jahre).

Für diese retrospektive Studie bedurfte es keiner schriftlichen Patienteneinwilligung. Die Patientendaten wurden anonymisiert sodass die elektronisch gespeicherten Daten keinen Personenbezug ermöglichen. Die Identifizierung der einzelnen Patienten ist nur mit ma-

nuell geführten Listen möglich, welche Daten wie Namen, Geburtsdatum, Untersuchungs-ID und Patienten-ID enthalten. Die Untersuchungslisten wurden sorgfältig und verschlossen archiviert. Die zugehörigen Bilddaten wurden auf eine externe Festplatte kopiert und sind nur mit der Untersuchungsnummer versehen.

2.2 Computertomographie des Thorax

Alle computertomographischen Aufnahmen wurden entweder mit einem CT-Scanner vom Typ Siemens Somatom Definition (64 Zeilen-Scanner) oder Siemens Somatom Definition AS (40 Zeilen-Scanner) durchgeführt. Die Aufnahme der CT-Daten geschah in Rückenlage bei maximaler Inspiration. Folgendes Untersuchungsprotokoll wurde einheitlich für alle Datensätze verwendet: Schichtdicke (1 mm), Röhrenspannung (120 kV), Strahlungsenergie (Patientengewicht <75 kg: 25 mAs; Patientengewicht >75 kg: 45 mAs), Kollimation (SOMATOM Definition: 64 x 0,6 mm; SOMATOM Definition: AS: 40 x 0,6 mm) und das Inkrement (Rekonstruktionsintervall) (1 mm). Alle Bilddaten wurden mit dem Kernel W70f rekonstruiert.

Die Bilddateien wurden auf einen Windows Vista PC mit 3 GHz Intel® Core™ 2 Duo CPU und 6 GB RAM übertragen. An diesem PC wurden mit einer eigens hierfür entwickelten Software die Lungen segmentiert und numerisch ausgewertet.

2.3 Software zur Datenauswertung

Die Technik der Bildbearbeitung und -analyse, die in der vorliegenden Studie verwendet wird, soll in den nächsten Abschnitten dargestellt werden.

2.3.1 Segmentierung

Um die Lunge gezielt untersuchen zu können muss das Lungengewebe von dem umliegenden Gewebe separiert werden, damit nur der Bildbereich in die Analyse eingeht, der von Interesse ist. Dieser erste Schritt in der Bildverarbeitung ist die Lungensegmentierung.

In der Literatur finden sich verschiedene gut etablierte Ansätze um Bilddatensätze von Lungen zu segmentieren. In dieser Studie wurde ein Ansatz gewählt, bei dem jeder 3D-Bilddatensatz zunächst einzeln betrachtet und auf Vollständigkeit des Datenmaterials sowie Bildqualität hin untersucht wurde. Die Vollständigkeit des Datenmaterials bezieht sich auf die lückenlose Aufzeichnung des Analysebereichs, es durften also weder Schnittbilder fehlen noch Lungenbereiche nicht aufgezeichnet gewesen sein. Die Bildqua-

lität beinhaltete Bewegungsartefakte, Patientenkonstitution, Kontrastauflösung, Schichtdicke und Rauschen. Außerdem wurden Bilder ermittelt, die den Anfang und das Ende des Lungenbereichs kennzeichneten, um somit den späteren Analysebereich in der z-Richtung festzulegen.

Der nächste Schritt wurde von einer speziell für diese Untersuchung programmierte Software durchgeführt, welche mit der Programmiersprache IDL (Version 8.1.0, Exelis Visual Information Solutions, Boulder, Colorado, USA, 2012) geschrieben wurde. Das von Dr. Martin Obert erstellte Programm wurde in einer Dissertationsschrift aus dem Jahre 2013 bereits detailliert dargestellt (Dietz, M. 2013). Nach dem Start der Programmausführung erschien auf dem Bildschirm das CT-Bild, das im vorherigen Schritt als Startbild festgelegt wurde. Die Trachea wurde mittig mit einem Mausklick angetippt, wodurch das Zentrum in xy-Ebene festgelegt wurde, was dem Saatpunkt (seed-point) im verwendeten Saatkorn-Algorithmus (seed-growth Algorithmus) entspricht. Dieser Algorithmus verwendet Hounsfield-Einheiten als Schwellenwerte, mit deren Hilfe der Voxelbereich definiert wird, der die Trachea und die Lunge vom umliegenden Gewebe abgrenzt. Die Schwellenwerte wurden in der vorliegenden Studie bei -1000 bis -450 HE festgelegt, es wurden also zunächst nur Pixel innerhalb dieser Werte beachtet.

Die verwendete Software verwendet jedoch nicht nur diesen Schwellenwert-Algorithmus sondern bezieht auch morphologische Bildmerkmale in die Analyse mit ein. Es werden auch Voxel berücksichtigt, die sich außerhalb des vorher festgelegten Bereichs befinden aber durch die geometrischen Bildeigenschaften als noch zum Lungengewebe gehörig erkannt werden. Es wird also eine Kombination aus unterschiedlichen Graustufen (IDL Funktion „region_grow“) und geometrisch-anatomischen Merkmalen (IDL Funktion „morph_close“) als Segmentationsgrundlage verwendet um die luftgefüllten Atemwege vom umliegenden Gewebe zu differenzieren.

Die xy-Koordinaten des ersten segmentierten Lungenbildes werden automatisch als Saatpunkt für das nächste CT-Bild des Datensatzes verwendet. Diese „Kettenreaktion“ wird so lange fortgesetzt, bis das letzte CT-Bild des Sets beziehungsweise das als Endpunkt definierte Bild segmentiert ist.

Die ermittelten xyz-Koordinaten und die korrespondierenden Hounsfield-Einheiten der segmentierten Bildserie werden automatisch in einer Datei gespeichert. Während der Segmentierung werden die Daten in ein Binärbild umgewandelt. Der segmentierte Analysebereich erhält den Datenwert „1“, das umliegende Gewebe den Wert „0“. Der Bereich mit dem Datenwert „1“ wird weiss dargestellt, der Wert „0“ entspricht den schwarzen

Darstellungsbereichen. Abbildung 3 zeigt die verschiedenen Abschnitte des Segmentierungsprozesses. Die binarisierten Datensätze werden zur weiteren Berechnung der fraktalen Dimension herangezogen.



Abbildung 3: Darstellung verschiedener Segmentierungsschritte. Das linke Bild zeigt das Originalschnittbild. Im mittleren Bild ist der nach dem Schwellenwert-Algorithmus segmentierte Bereich weiß gefärbt. Das rechte Bild demonstriert das Ergebnis des fertigen Segmentierungsprozesses.

Im folgenden Text wird der Begriff „Lunge“ synonym für das untere Atemwegssystem, also Trachea, Bronchien und Lunge, verwendet.

2.3.2 Die Bestimmung der Fraktalen Dimension

Die theoretische Grundlage zur fraktalen Dimension wurde bereits in Kapitel 1.2.2 dargestellt. Um die fraktale Dimension numerisch zu bestimmen, gibt es zahlreiche Methoden. Eine häufig verwendete Technik ist die „Box-Zähl Methode“ (Obert 1991; Lopes & Betrouni 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde eine andere Herangehensweise verwendet, die „Masse-Radius Methode“ (Obert 1991).

Bei dieser Methode wird ein Objekt, hier die segmentierte Lungenuntersuchung, auf einem Gitter mit dem Gitterabstand ϵ betrachtet. Es wird nun ein Zentrum festgelegt von dem aus das binarisierte Objekt analysiert wird. Von diesem Zentrum werden Kreise in immer größer werdenden Radien r gezogen und es wird gezählt, wie viele Voxel oder Massepunkte innerhalb dieser Kreise liegen. r geht dabei gegen ϵ . Damit die Berechnung nicht davon beeinflusst wird, an welcher Stelle des Objektes das Zentrum festgelegt wurde, werden mehrere willkürliche Punkte (Voxel) eines Datensatzes zu Zentren einer Masse-Radius Auszählung ausgewählt. Im Anschluss wird die mittlere Masse in Abhängigkeit der Radien $M(r)$ bestimmt:

Masse(r) $\propto r^D$

Für die Analyse der fraktale Dimension wird zum einen die gesamte segmentierte Lunge verwendet, zum anderen werden nur Teilmengen der Voxel-Dichteverteilung in die Analyse einbezogen. Hierzu müssen verschiedene Schwellenwerte festgelegt werden, die einen HE-Bereich beschreiben, innerhalb dessen die Teilmenge einer Lunge definiert ist. Ein Grenzwert wird bei -950 HE festgelegt. Es werden hier also alle Voxel mit Werten kleiner oder gleich -950 HE und größer als -1000 HE zu dieser Menge gezählt. Dieser Grenzwert entspricht dem des Emphyseindexes. Drei andere Grenzwerte werden explorativ festgelegt, wobei sowohl die „dichten“ Lungenbereiche, also Bereiche mit hohen HE-Werten, als auch die „weichen“ Bereiche mit niedrigen HE-Werten separat betrachtet werden. Die Lungenmenge mit den niedrigen Dichtewerten enthält Voxel aus dem HE-Bereich von -1000 HE bis -900 HE. Die Analyse der „dichten“ Lungenbereiche wird bei einer Voxeldichte von mindestens -300 HE festgelegt; hier werden also alle HE-Werte berücksichtigt, die oberhalb des genannten Schwellenwertes liegen. Der mittlere Dichtebereich wird mit einem Grenzwert von mindestens -600 HE festgelegt und enthält ebenfalls alle HE-Werte die oberhalb dieses Wertes liegen. Die verschiedenen Lungenmengen werden als Threshold (Th) [-1000, -950] HE, [-1000, -900] HE, [>-600] HE und [>-300] HE bezeichnet. Die „weichen“ Teilmengen, also Th [-1000, -950] HE und Th [-1000, -900] HE, enthalten hauptsächlich die luftgefüllten emphysematösen Lungenbereiche, der „dichte“ Lungenbereich Th [>-300] HE das Gewebe und die flüssigkeitsgefüllten Anteile. Es resultieren also fünf verschiedene Datensätze: Th complete (die gesamte segmentierte Lunge), Th [-1000, -950] HE, Th [-1000, -900] HE, Th [>-600] HE und Th [>-300] HE. Jede segmentierte Lunge enthält somit fünf verschiedene Schätzwerte der fraktalen Dimension D_c , $D_{Th[-1000,-950]HE}$, $D_{Th[-1000,-900]HE}$, $D_{Th[>-600]HE}$ und $D_{Th[>-300]HE}$. Tabelle 2 fasst die einzelnen Analysebereiche zur besseren Übersicht noch einmal zusammen.

	D_c	$D_{Th[-1000,-950]HE}$	$D_{Th[-1000,-900]HE}$	$D_{Th[>-600]HE}$	$D_{Th[>-300]HE}$
HE-Analysebereich	-1000 bis max.	-1000 bis -950	-1000 bis -900	-600 bis max.	-300 bis max.

Tabelle 2: HE-Analysebereiche der einzelnen Schätzwerte der fraktalen Dimension. „max“ bezeichnet den höchsten HE-Wert in einer Lunge.

Die Berechnung der fraktalen Dimension wurde, wie bereits beschrieben, nach der Masse-Radius Methode berechnet. „Masse“ bezeichnet in diesem Zusammenhang ein in dem binarisierten Datensatz belegtes Voxel, wobei ein Voxel dann als belegt gilt, wenn es zu einem der fünf Datensets gehört.

Gemäß der oben aufgeführten Gleichung lässt sich der Exponent D bestimmen, indem die Funktion **log Masse (r)** gegen **log (r)** aufgetragen wird und die Steigung des Graphen bestimmt wird. Die Steigung dieses Potenzgesetzes ist nur in einem bestimmten Wertebereich von r definiert, da D an bestimmte Grenzwerte gebunden ist. Der untere Grenzwert $e_{\min}$ wird durch die kleinsten geometrischen Merkmale des Datenmaterials bestimmt; im vorliegenden Fall entspricht dies der kleinstmöglichen Bildauflösung. Der $e_{\max}$ -Wert bezieht sich auf die größten Systemeigenschaften, der Systemdurchmesser bzw. die größten visualisierten Bildanteile. Für die Bestimmung der fraktalen Dimension D wurden 100 verschiedene Zentren als Startpunkte zufällig ausgewählt und ein Durchschnittswert für D berechnet. Die folgende Abbildung verdeutlicht das Prinzip der Masse-Radius Methode.

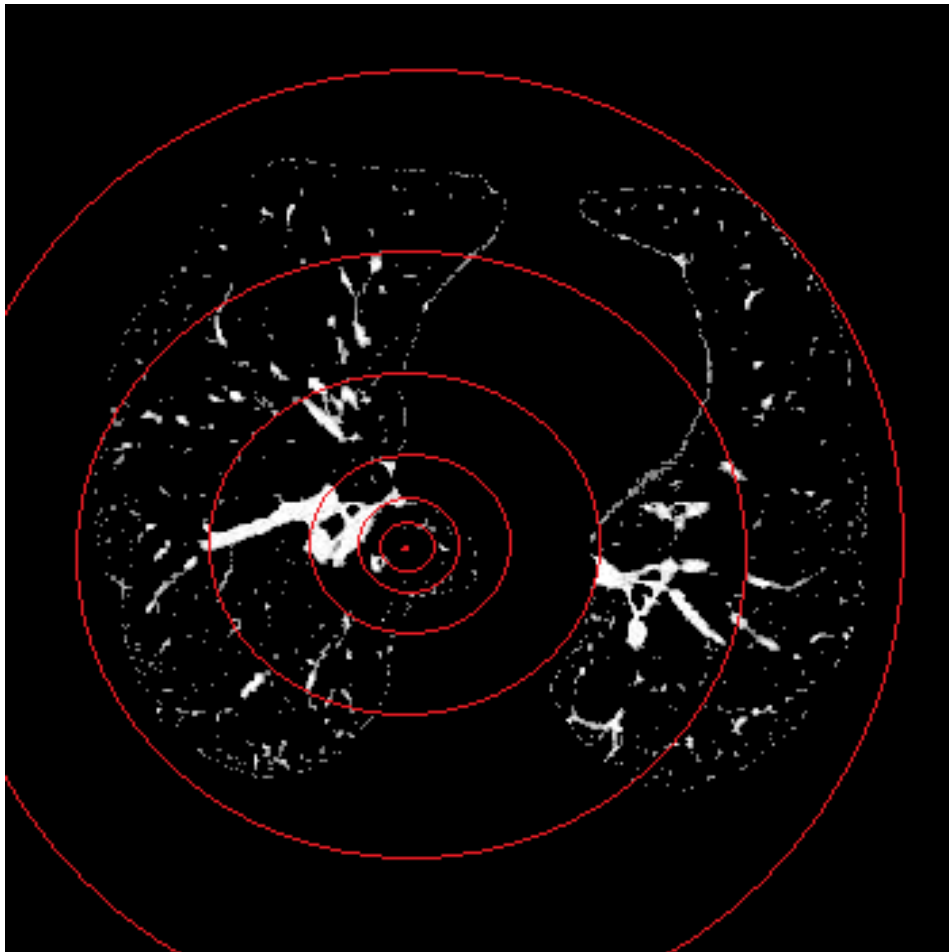


Abbildung 4: Dargestellt ist das Prinzip der Masse-Radius Methode. In dem binarisierten segmentierten Lungenbild wird ein Zentrum zufällig ausgewählt und es werden Radien mit zunehmender Größe um das Zentrum herum gezogen (hier in rot dargestellt). Die weißen Voxel entsprechen der "Masse" und werden mengenmäßig für die einzelnen Radien berechnet. Da die Analyse auf dreidimensionalen Bildern basiert, handelt es sich nicht im eigentlichen Sinne um Kreise, sondern um Kugeln.

Die Software berechnet neben der fraktalen Dimension auch das totale Lungenvolumen

und die Lungendichte. Zusammenfassend resultierten somit folgende Werte:

- Lungenvolumen (LV)
- Lungendichte (LD)
- Emphyseindex (EI)
- Fraktale Dimension complete (D_c)
- Fraktale Dimension Th [-1000, -950] HE ($D_{Th[-1000,-950]HE}$)
- Fraktale Dimension Th [-1000, -900] HE ($D_{Th[-1000,-900]HE}$)
- Fraktale Dimension Th [>-600] HE ($D_{Th[>-600]HE}$)
- Fraktale Dimension Th [>-300] HE ($D_{Th[>-300]HE}$)

2.4 Statistik

Grundlagen über die Statistik und ihre Methodik, wie sie in der vorliegenden Arbeit angewendet werden, können den folgenden Standardwerken entnommen werden (Hartung, Statistik 2005; IBM SPSS Statistics 20.0). Zunächst wurden mittels deskriptiver Statistik Mittelwerte, Minimum, Maximum, Standardabweichungen und Median für die einzelnen Parameter der Versuchs- und Kontrollgruppe berechnet. Außerdem wurde die Versuchsgruppe anhand der GOLD-Kriterien in die vier COPD Schweregrade eingeteilt und die deskriptive Statistik wurde ebenfalls bestimmt.

Da die meisten statistischen Tests voraussetzen, dass die zu untersuchenden Daten in der Grundgesamtheit normalverteilt sind, muss vor der Anwendung solcher Verfahren überprüft werden, ob dies zumindest annähernd der Fall ist bzw. ob eine Normalverteilung im statistischen Sinne plausibel angenommen werden kann. Diese Forderung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.

Mittelwertvergleiche zwischen der Versuchs- und Kontrollgruppe wurden mit dem T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Im Vorfeld wurde der Levene-Test zur Überprüfung der Varianzhomogenität angewandt. Kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Varianzen in der Grundgesamtheit homogen sind, muss der konservativere Test mit gepoolten Varianzen verwendet werden.

Um zu überprüfen, ob sich die einzelnen COPD-Schweregrade in Bezug auf die untersuchten Parameter unterscheiden, wurde eine unifaktorielle ANOVA gerechnet. Die signifikanten Ergebnisse wurden Post-hoc mit dem Scheffé-Test überprüft, um ein differenziertes Bild darüber zu erhalten, welche Untergruppen signifikante Unterschiede auf-

weisen.

Als Zusammenhangsmaß wurde die Pearson's Produkt-Moment-Korrelation für normal-verteilte Variablen herangezogen und die CT-Parameter korreliert.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig geprüft und das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics 22) erstellt.

3 Ergebnisse

Im diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Datenanalyse präsentiert, wobei diese folgendermaßen gegliedert sind: zunächst werden die Ergebnisse der Bildsegmentierung sowie die Histogramme der Hounsfield Einheiten dargestellt. Im Anschluss werden die einzelnen computerbasierten Analyseparameter, also die fraktale Dimension, der Emphysemindex, das Lungenvolumen und die Lungendichte näher beleuchtet, wobei sowohl eine deskriptive Auswertung der Daten erfolgt, als auch eine mittelwertsvergleichende statistische Analyse durchgeführt wird. Um eine differenziertere Betrachtungsweise der signifikanten Ergebnisse zu ermöglichen werden die COPD Patienten außerdem nach den GOLD-Kriterien in die vier Schweregrade eingeteilt und nach signifikanten Ergebnissen der Untergruppen hin untersucht. Abschließend werden Korrelationen zwischen einzelnen Parametern berechnet.

3.1 Segmentierung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Bildsegmentierung präsentiert. Es wurde ein Beispielpatient mit Lungenemphysem und ein gesunder Patient ausgewählt und jeweils drei Bilder in unterschiedlicher Schnittebene aus der jeweiligen CT-Bildserie für die verschiedenen Schätzwerte der fraktalen Dimension dargestellt. Für jeden dieser Schätzwerte werden die segmentierten Bilder des COPD Patienten und des gesunden Patienten gegenübergestellt.

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der Lungensegmentierung für die verschiedenen Analysebereiche.

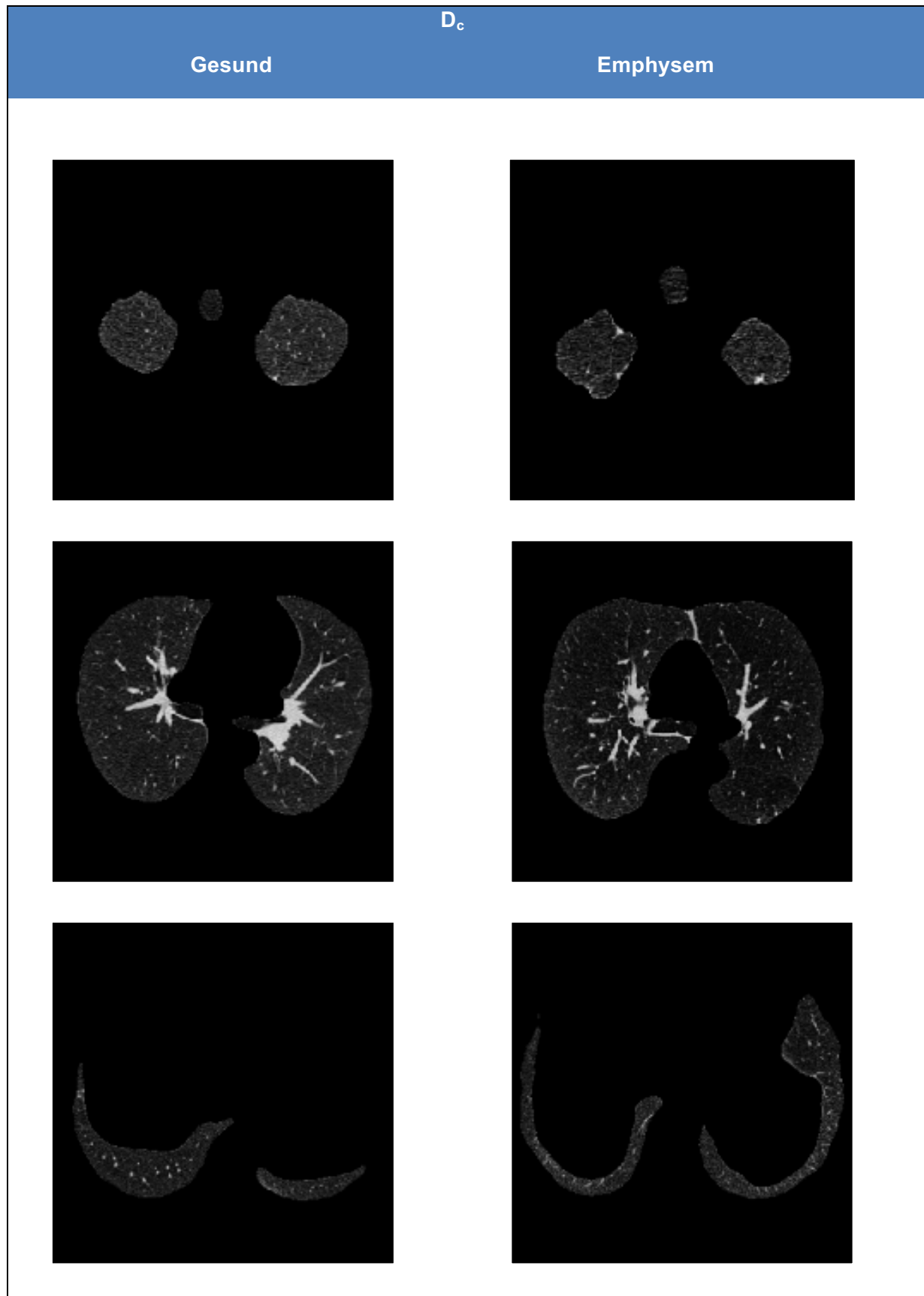


Abbildung 5: Exemplarisch sind die Resultate der Lungensegmentierung für den gesamten Analysebereich D_c dargestellt. Die linke Spalte zeigt eine gesunde Lunge, die Rechte eine COPD Lunge.

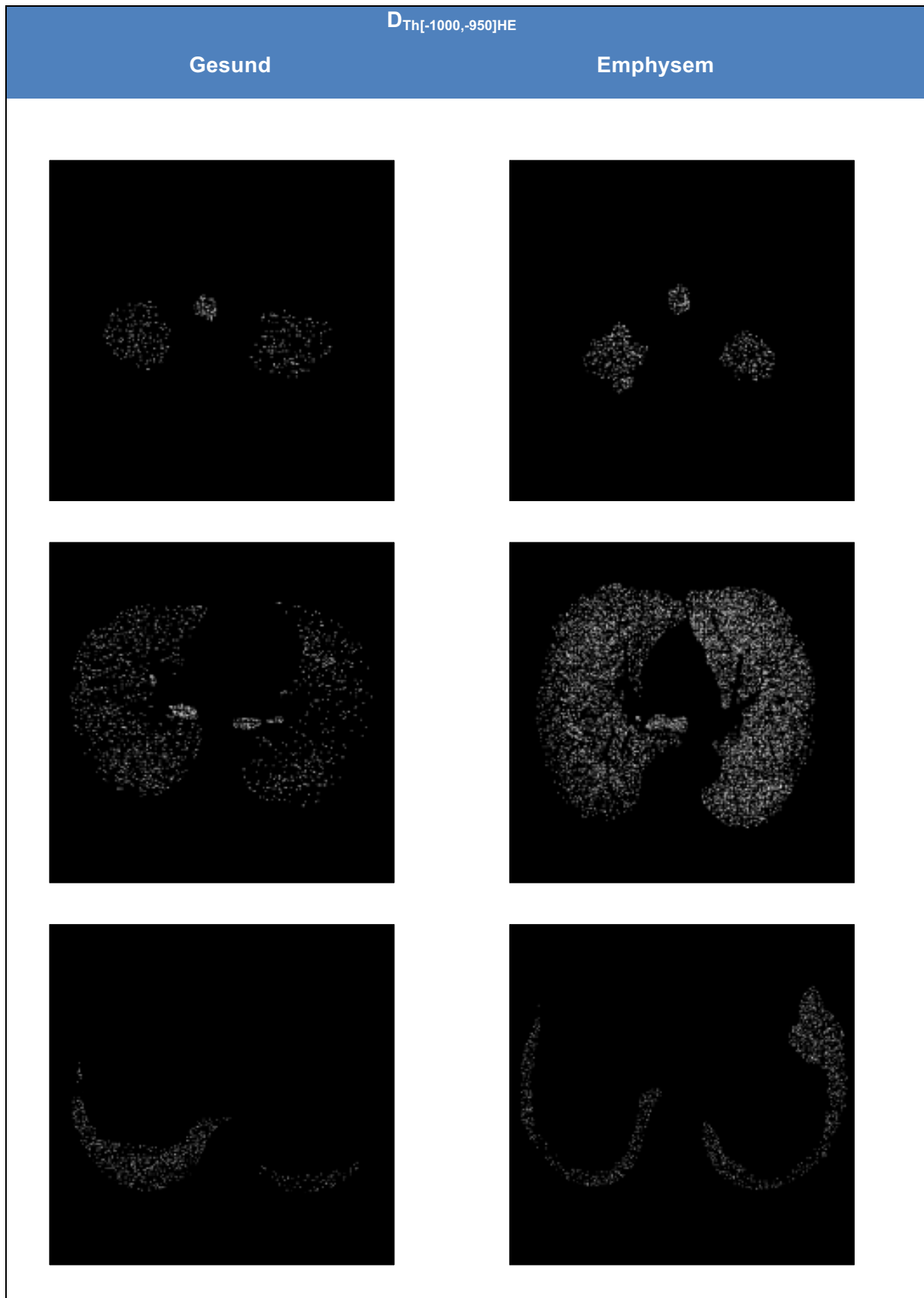


Abbildung 6: Exemplarisch sind die Resultate der Lungensegmentierung für den Schwellenwertbereich Th [-1000, -950] HE dargestellt. Die linke Spalte zeigt eine gesunde Lunge, die rechte Spalte eine COPD Lunge.

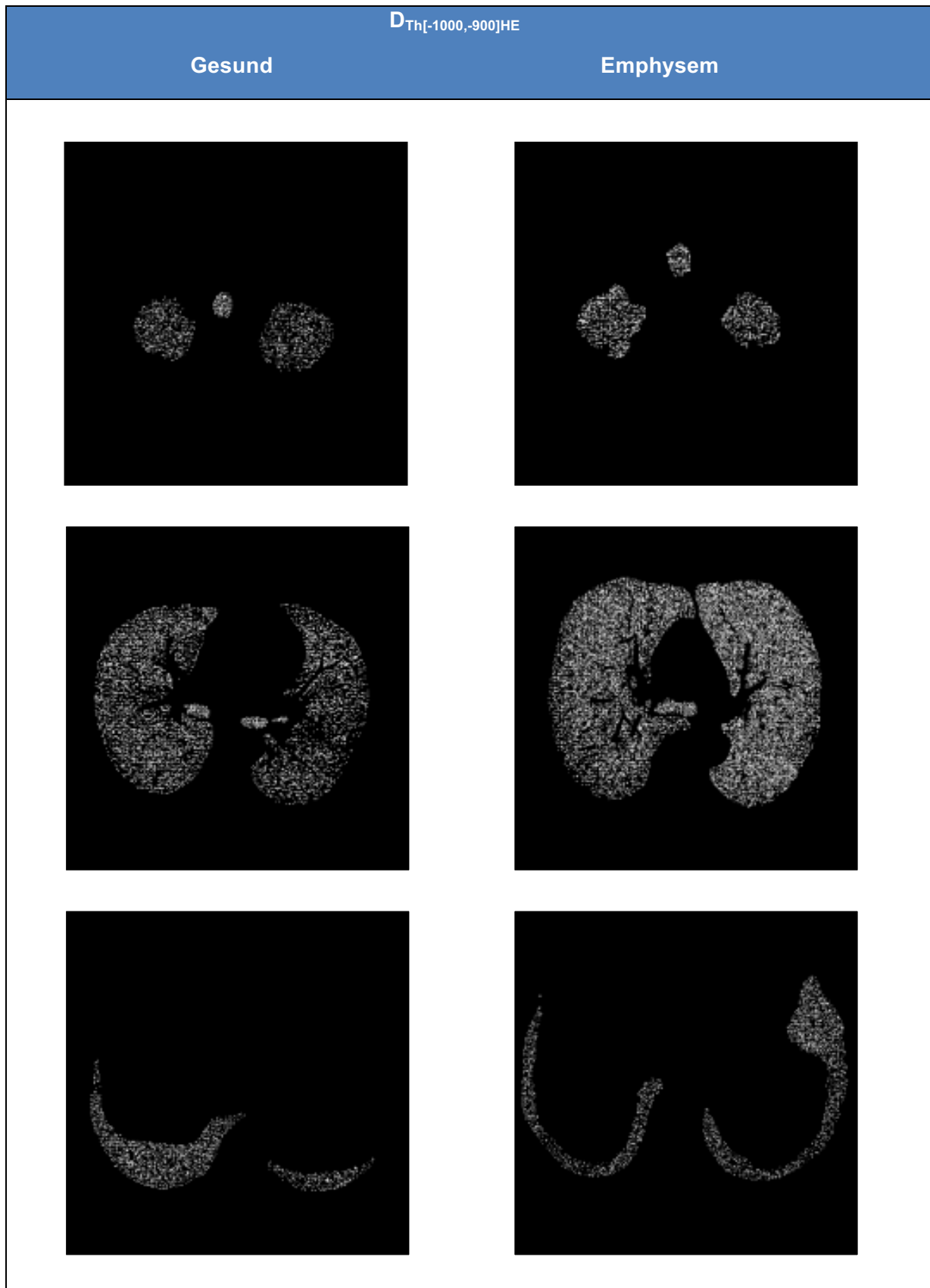


Abbildung 7: Exemplarisch sind die Resultate der Lungensegmentierung für den Schwellenwertbereich Th [-1000, -900] HE dargestellt. Die linke Spalte zeigt eine gesunde Lunge, die rechte Spalte eine COPD Lunge.

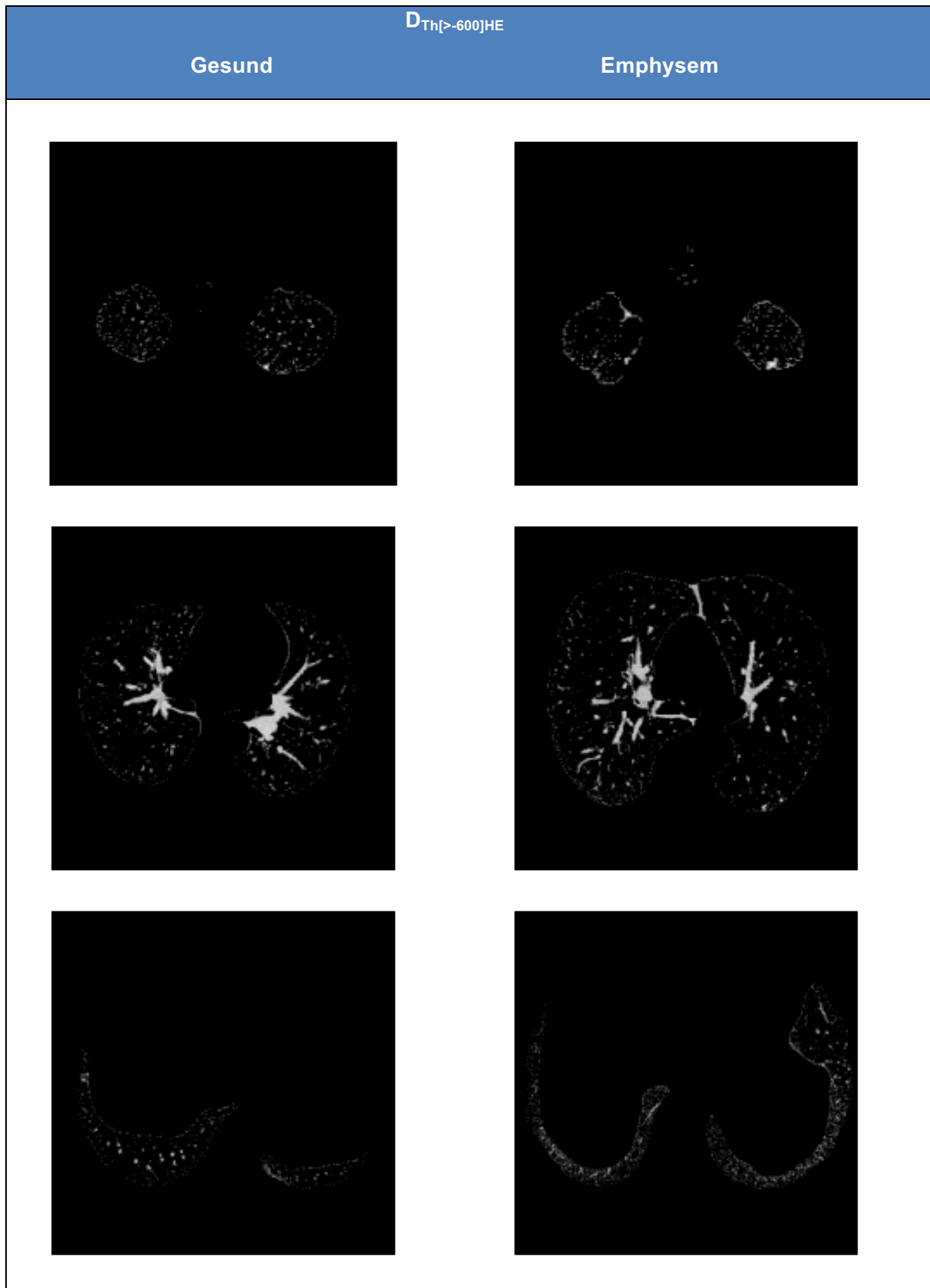


Abbildung 8: Exemplarisch sind die Resultate der Lungensegmentierung für den Schwellenwertbereich $Th [>-600] HE$ dargestellt. Die linke Spalte zeigt eine gesunde Lunge, die rechte Spalte eine COPD Lunge.

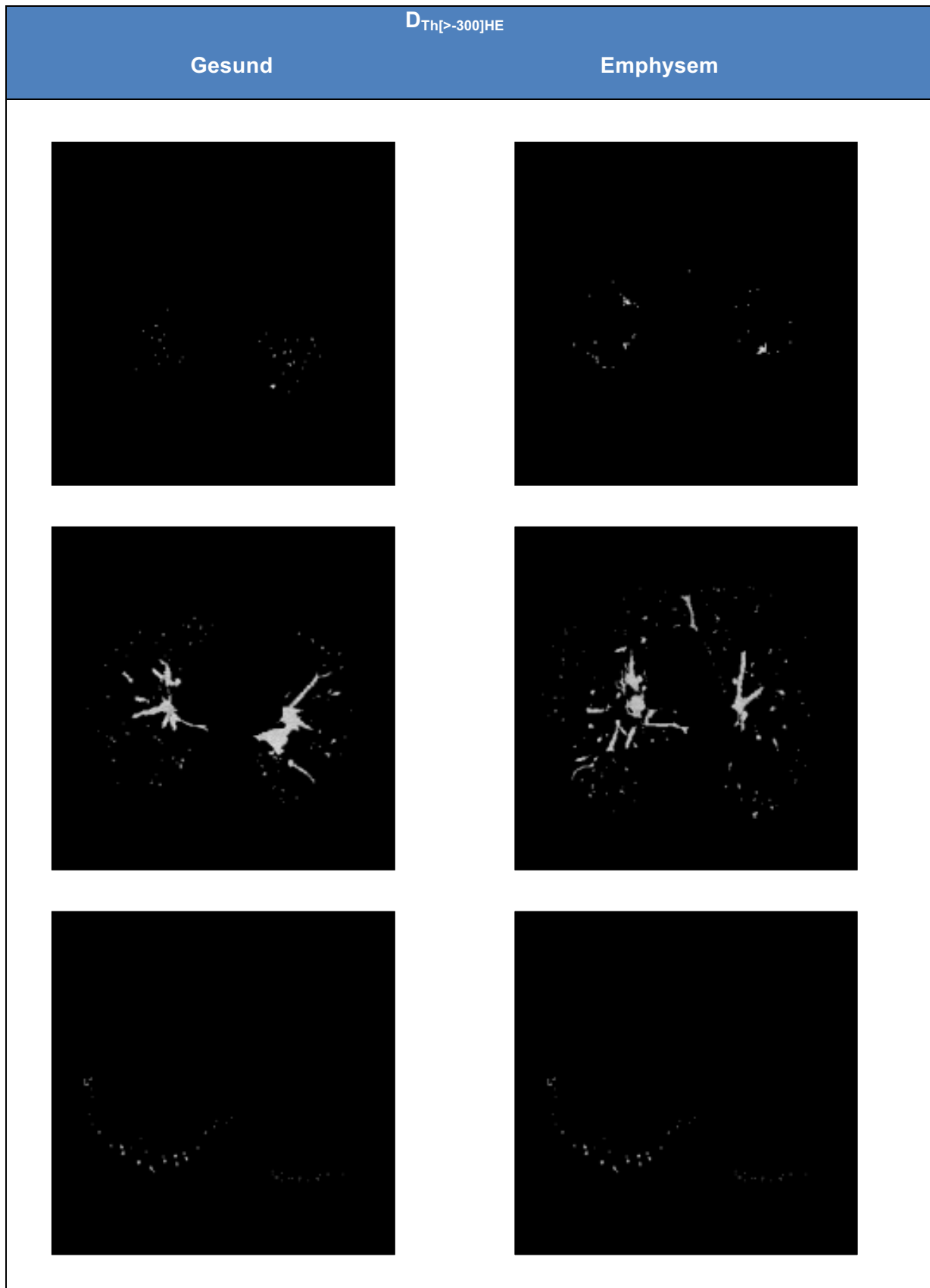


Abbildung 9: Exemplarisch sind die Resultate der Lungensegmentierung für den Schwellenwertbereich Th [>-300] HE dargestellt. Die linke Spalte zeigt eine gesunde Lunge, die rechte Spalte eine COPD Lunge

Wie bereits in Kapitel 2.3.1 dargestellt, wurden die ermittelten xyz-Koordinaten und die korrespondierenden Hounsfield-Einheiten der segmentierten Bildserie automatisch von einer Datei gespeichert. Anhand der HE-Werte erstellt ein weiteres über IDL erstelltes Programm Histogramme, die die Verteilung dieser Werte für die segmentierten Lungen darstellt. In Abbildung 10 ist ein solches Histogramm für eine gesunde Lunge und eine Lunge mit Emphysem dargestellt.

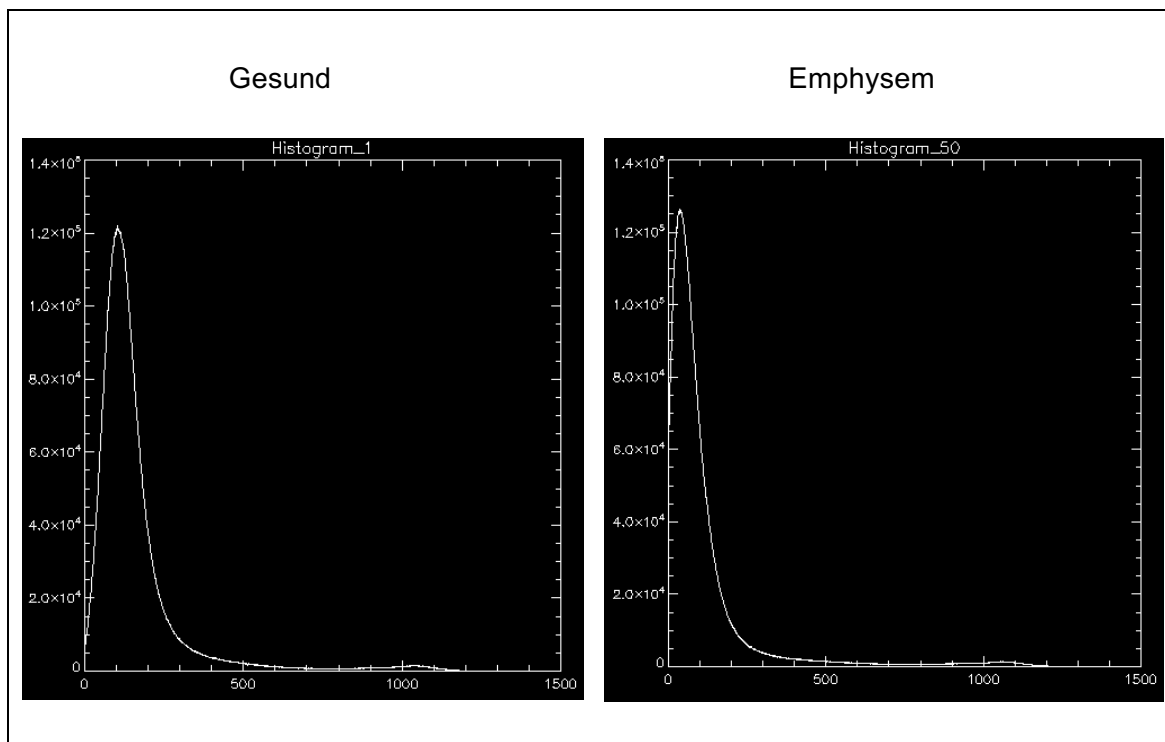


Abbildung 10: Dargestellt sind die Histogramme der HE-Verteilungen exemplarisch für eine Emphysemlunge und eine gesunde Lunge. Alle Werte auf der x-Achse müssen mit -1000 addiert werden um die HE-Werte zu erhalten. "0" entspricht somit dem HE-Wert -1000, 500 entspricht -500 und 1000 entspricht 0.

Bei der Emphysemlunge zeigt das Histogramm eine leichte Linksverschiebung der Verteilung in Richtung niedrigerer HE-Werte.

3.2 Berechnung der fraktalen Dimension

Wie bereits im Methodenteil dieser Arbeit erläutert, wird die fraktale Dimension ermittelt, indem die Masse (r) doppelt logarithmisch gegen r aufgetragen und die Steigerung der Ausgleichsgeraden geschätzt wird. Daraus resultieren sogenannte doppelt logarithmische Auftragungen, die in der folgenden Abbildung exemplarisch für den gesamten Analysebereich Th complete einer Emphysemlunge dargestellt ist:

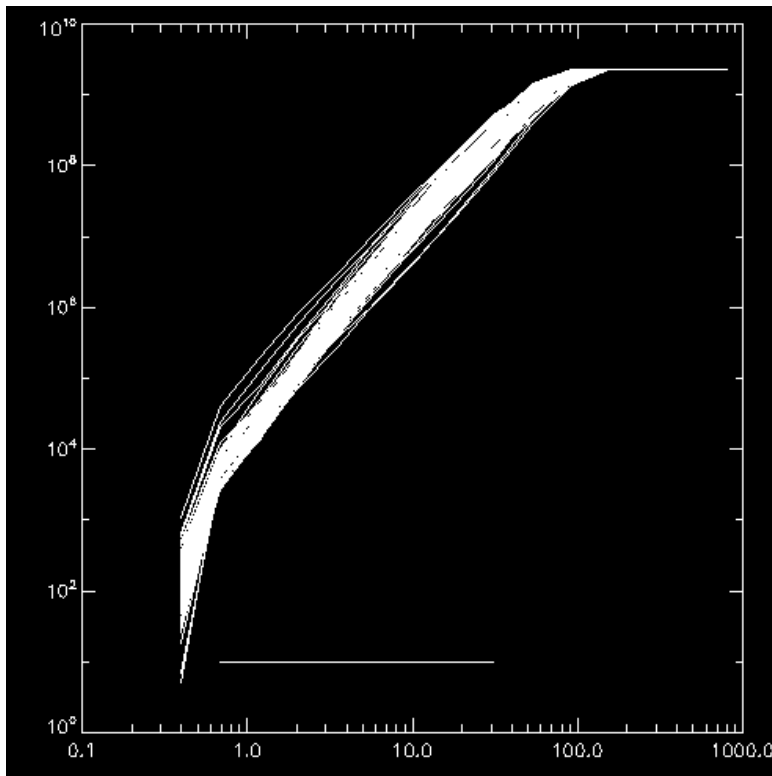


Abbildung 11: Die 100 einzelnen Aufzählungen sind in einer doppelt logarithmischen Auftragung für den Analysebereich Th complete für eine Emphysemlunge dargestellt.

Wird nun der Mittelwert aus den verschiedenen Zentren der Masse-Radius-Berechnung ermittelt, entsteht eine einzelne Ausgleichsgerade für die die Steigung berechnet wird (Abbildung 12). Man erhält so für jeden Patienten und jeden Schwellenwertebereich einen Wert für die fraktale Dimension.

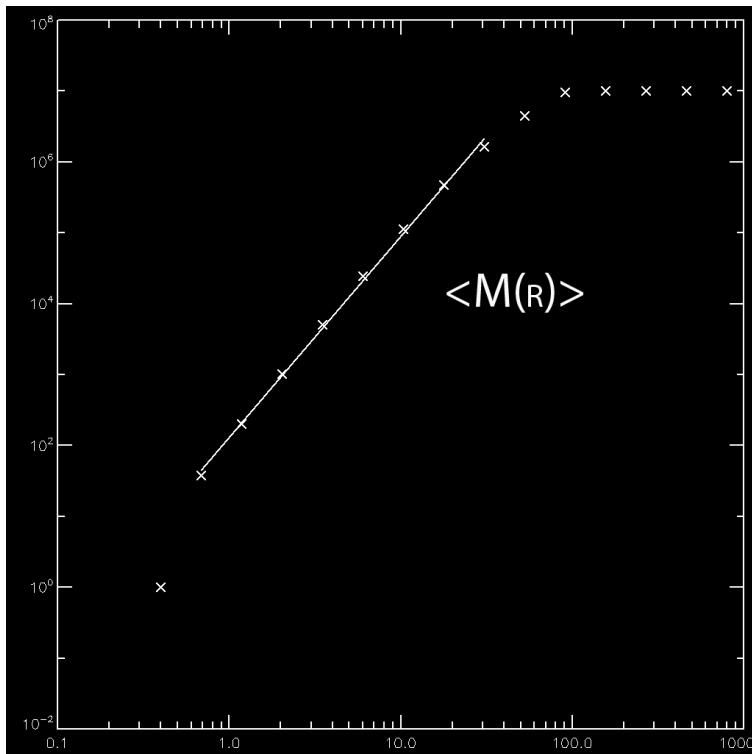


Abbildung 12: Abgebildet ist die doppelt logarithmische Auftragung der mittleren Masse (r) als Funktion des Radius von 100 verschiedenen Zentrumspositionen für eine Emphysemlunge. Bei der gezeigten Linie handelt es sich um eine Regressionsgerade. Innerhalb des Radiusbereiches R der Regressionsgeraden, wurde die Dimension bestimmt.

3.3 Auswertung der CT-Parameter

Für die Parameter der fraktalen Dimensionen D_c , $D_{Th[-1000,-950]HE}$, $D_{Th[-1000,-900]HE}$, $D_{Th[>-600]HE}$ und $D_{Th[>-300]HE}$ und Emphyseminde (EI), Lungenvolumen (LV) und Lungendichte (LD), wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimalwert und Maximalwert bestimmt. Diese sind in der folgenden Tabelle für die Gruppen der COPD Patienten und für die Kontrollgruppe zusammengefasst.

CT-Parameter	COPD			Gesund		
	Mittelwert	SD	Spanne	Mittelwert	SD	Spanne
D _{complete}	2,81	0,03	2,69-2,87	2,82	0,03	2,75-2,86
D _{Th[-1000,-950]HE}	2,72	0,09	2,40-2,84	2,69	0,07	2,47-2,78
D _{Th[-1000,-900]HE}	2,76	0,07	2,49-2,86	2,76	0,04	2,64-2,80
D _{Th[>-600]HE}	2,43	0,08	2,32-2,64	2,46	0,07	2,32-2,63
D _{Th[>-300]HE}	2,21	0,07	2,08-2,43	2,20	0,04	2,11-2,30
EI	14,8	7,1	3,4-36,16	7,3	2,9	1,9–12,3
LV	6,37	1,78	1,4-10,1	5,1	1,1	3,6-7,2
LD	408,0	131,6	209-841	471,8	102,1	330-697

Tabelle 3: Darstellung der Ergebnisse der CT Parameter. Die Mittelwerte, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum für die Gruppe der COPD Patienten und der gesunden Kontrollgruppe sind jeweils berechnet.

3.3.1 Die fraktale Dimension

Bei Betrachtung der fraktalen Dimension fällt auf, dass unabhängig davon welche Grenzwerte miteinander verglichen werden, der Unterschied in den Mittelwerten deskriptiv gering erscheint. Bei dem Schwellenwert von Th [-1000, -950] HE erhalten die COPD Patienten beispielsweise einen Wert von 2,72 und die gesunden Probanden einen Wert von 2,69. Die statistischen Mittelwertsvergleiche anhand des T-Tests für unabhängige Stichproben ergeben keine signifikanten Ergebnisse. Die verschiedenen Schätzwerte der fraktalen Dimension sind in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.

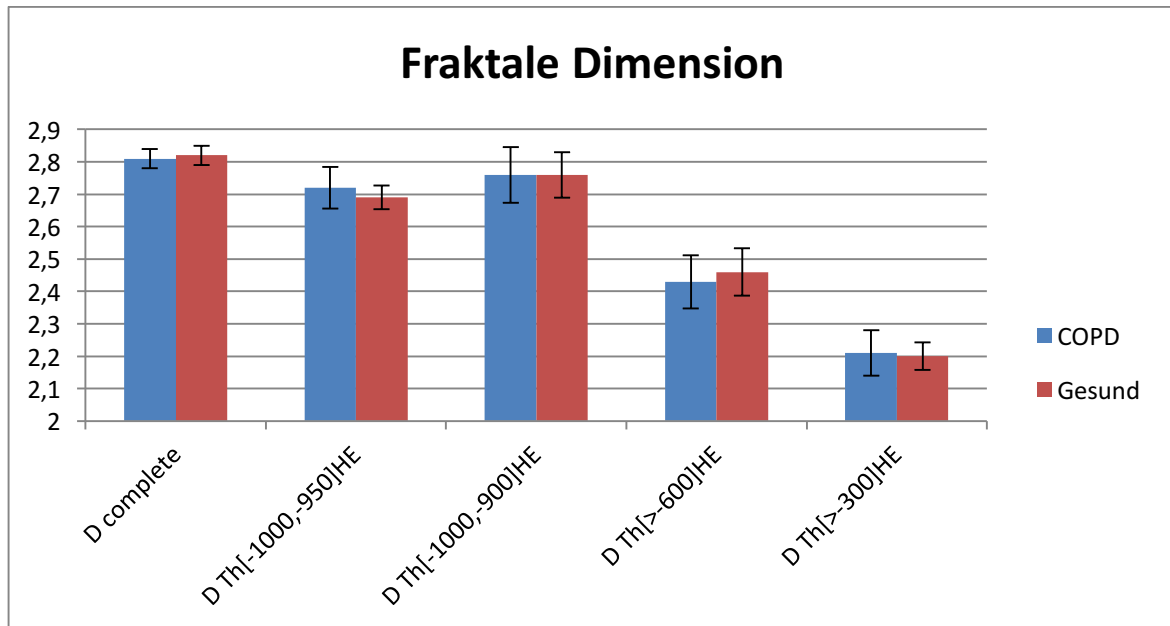


Abbildung 13: Graphische Darstellung der verschiedenen Schätzwerte der fraktale Dimension für beide Versuchsgruppen. Der Standardfehler ist dargestellt.

3.3.2 Emphyseminindex

Im Gegensatz hierzu erlangen die COPD Patienten einen fast doppelt so hohen Emphyseminindex verglichen mit der Gruppe der gesunden Probanden. Die COPD Patienten haben im Durchschnitt einen Mittelwert von 14,8 % die Kontrollgruppe von 7,3 %. Dieser Unterschied ist mit $p < 0,01$ hoch signifikant. Das folgende Diagramm veranschaulicht die Höhe des Unterschiedes.

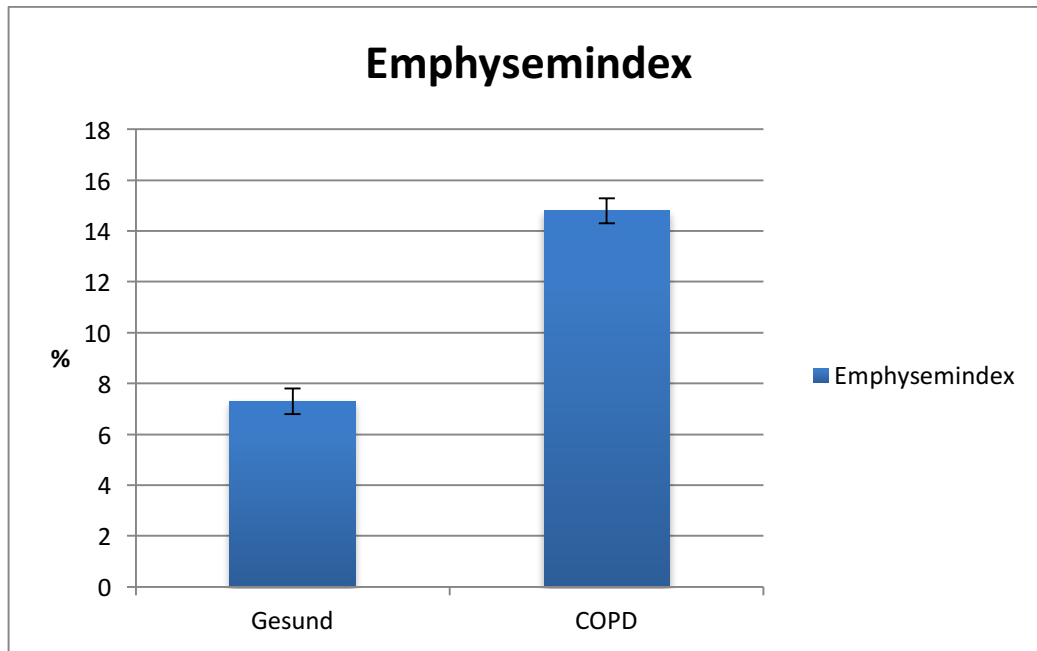


Abbildung 14: Dargestellt sind die Mittelwerte des Emphyseminindex für die COPD Patienten und für die gesunde Kontrollgruppe. Der Standardfehler des Mittelwertes ist angegeben.

Um zu überprüfen ob sich der Emphyseminindex mit dem Ausprägungsgrad der Krankheit verändert, werden die COPD Patienten nach den GOLD-Kriterien in vier Schweregrade eingeteilt und es werden jeweils die Mittelwerte für diese Subtypen ermittelt. Die gesunden Patienten werden ebenfalls in die Analyse mit einbezogen. Wie der Abbildung 9 zu entnehmen ist, steigt der Emphyseminindex von 7,3 % bei der Kontrollgruppe auf 9,9 % bei COPD GOLD I, zu 12,8 % bei GOLD II, zu 15,5 % bei GOLD III zu 18,7 % bei GOLD IV stetig an. Im Anschluss wurde eine ANOVA gerechnet, um zu überprüfen, ob die Unterschiede statistisch signifikant sind. Der Emphyseminindex ist mit $p < 0,01$ hoch signifikant. Um eine differenzierte Aussage darüber treffen zu können, welche COPD Untergruppen sich signifikant voneinander unterscheiden wird ein Paarvergleich im Rahmen einer Post-hoc Analyse durchgeführt. Diese ergibt, dass sich die gesunden Probanden signifikant von der COPD GOLD II, III und IV unterscheiden ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Die anderen Paarvergleiche liefern keine signifikanten Ergebnisse.

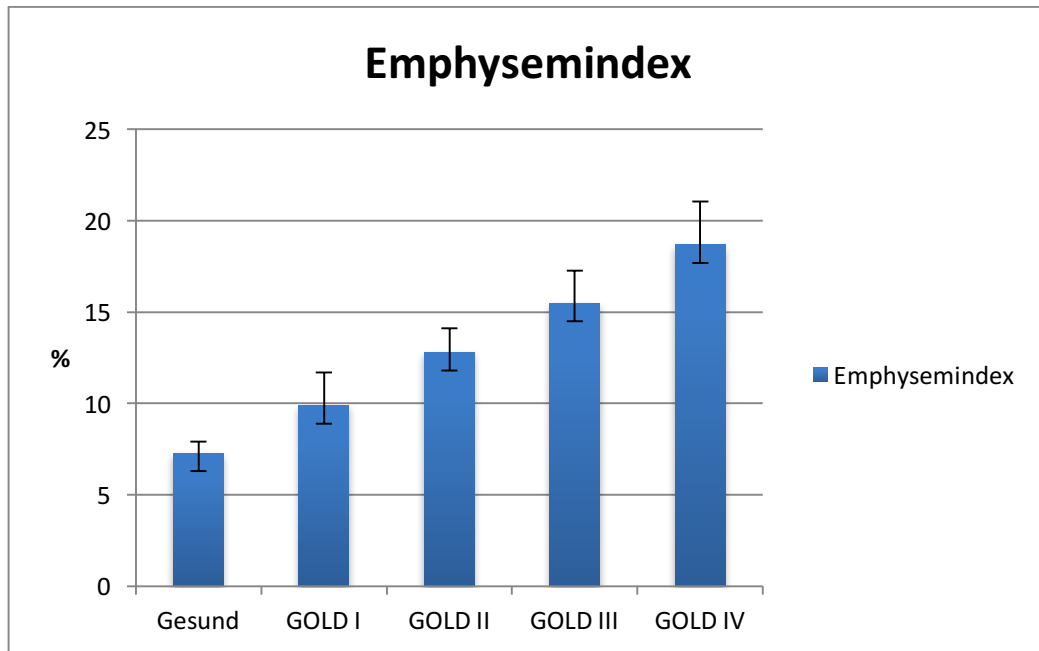


Abbildung 15: Darstellung der Mittelwerte des Emphyseminindex für die verschiedenen Schweregrade der COPD und für die gesunden Probanden.

3.3.3 Das Lungenvolumen

Das mittlere Lungenvolumen unterscheidet sich zwischen den COPD Patienten mit 6,37 Litern und der Kontrollgruppe mit 5,11 Litern hoch signifikant ($p < 0,01$).

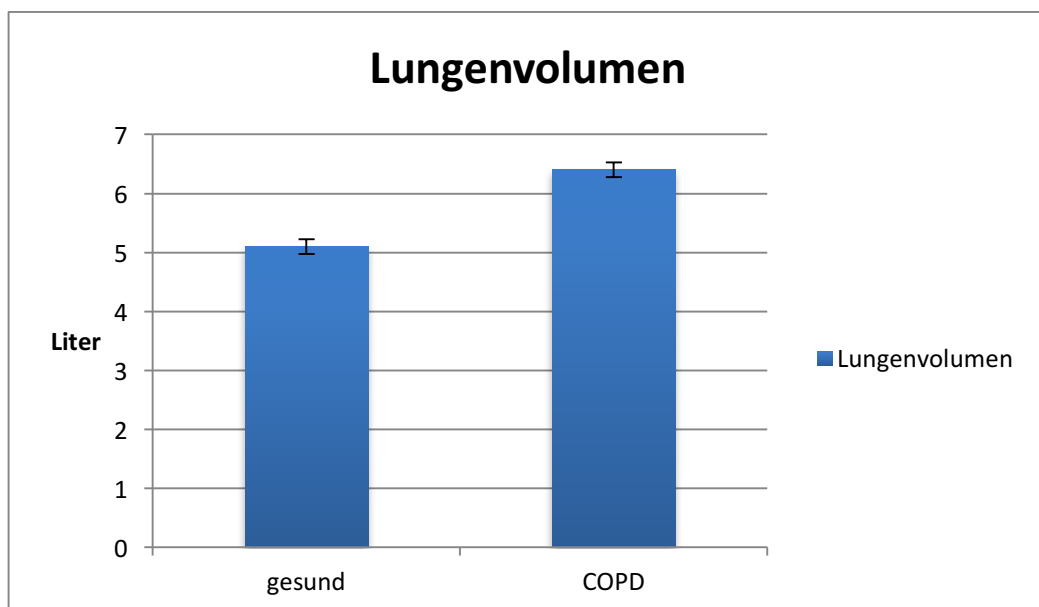


Abbildung 16: Dargestellt sind die Mittelwerte der Lungenvolumina für die COPD Patienten und für die gesunde Kontrollgruppe. Der Standardfehler des Mittelwertes ist angegeben.

Auch hier wurde im Anschluss geprüft, ob die verschiedenen Krankheitsstadien mit

unterschiedlichen Lungenvolumina assoziiert sind. Die gesunden Probanden hatten ein durchschnittliches Lungenvolumen von 5,1 Litern, die COPD Gruppe GOLD I von 5,9 Litern, die COPD GOLD II von 5,8 Litern, COPD GOLD III von 6,5 Litern und GOLD IV von 7 Litern. In der durchgeführten ANOVA ergibt sich ein signifikanter Mittelwertunterschied mit $p < 0,05$. Die Post-hoc Analyse des Lungenvolumens liefert ein signifikantes Ergebnis für den Vergleich von den gesunden Probanden und der COPD Gruppe GOLD IV. Die anderen Paarvergleiche bleiben ohne signifikantes Ergebnis. Die Berechnung der Lungenvolumina für die verschiedenen Subgruppen ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

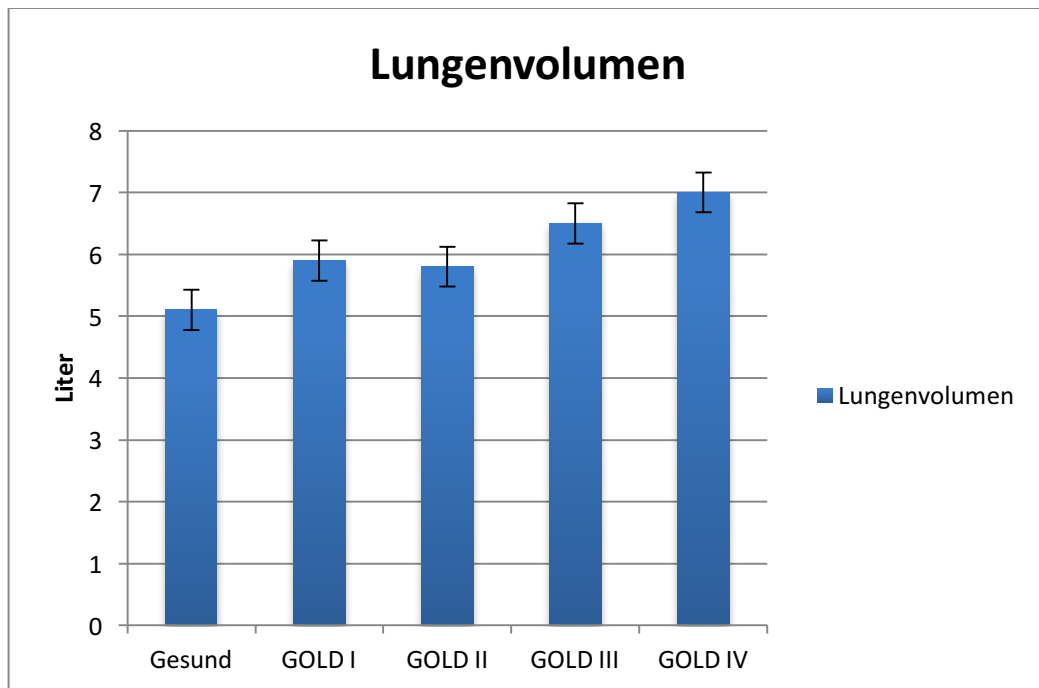


Abbildung 17: Dargestellt sind die Mittelwerte der Lungenvolumina für die GOLD Schweregrade der COPD Patienten und für die gesunde Kontrollgruppe. Der Standardfehler des Mittelwertes ist angegeben.

3.3.4 Die Lungendichte

Die Analyse der Lungendichte ergibt einen Mittelwert von $408,02 \text{ HU/cm}^3$ bei den COPD Patienten und von $471,08 \text{ HU/cm}^3$ bei der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist auf dem 5 % Niveau signifikant.

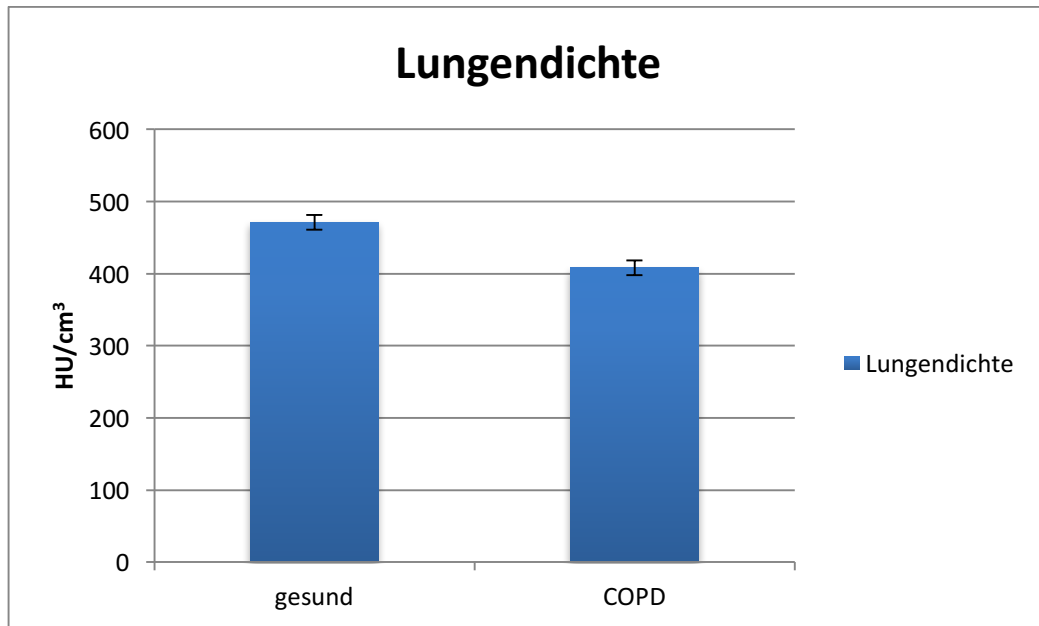


Abbildung 18: Dargestellt sind die Mittelwerte der Lungendichte der COPD Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Der Standardfehler des Mittelwertes ist angegeben.

Eine differenziertere Betrachtung dieses Unterschieds ergibt eine durchschnittliche Lungendichte von 432 HU/cm³ für die COPD Gruppe GOLD I, die COPD GOLD II von 428 HU/cm³, die COPD GOLDIII von 400 HU/cm³ und die COPD GOLD IV von 386 HU/cm³. Deskriptiv zeigt die Lungendichte also eine abnehmende Tendenz von Gesund zu COPD Stadium GOLD IV. Die ANOVA ergibt jedoch kein signifikantes Ergebnis für diese Tendenz.

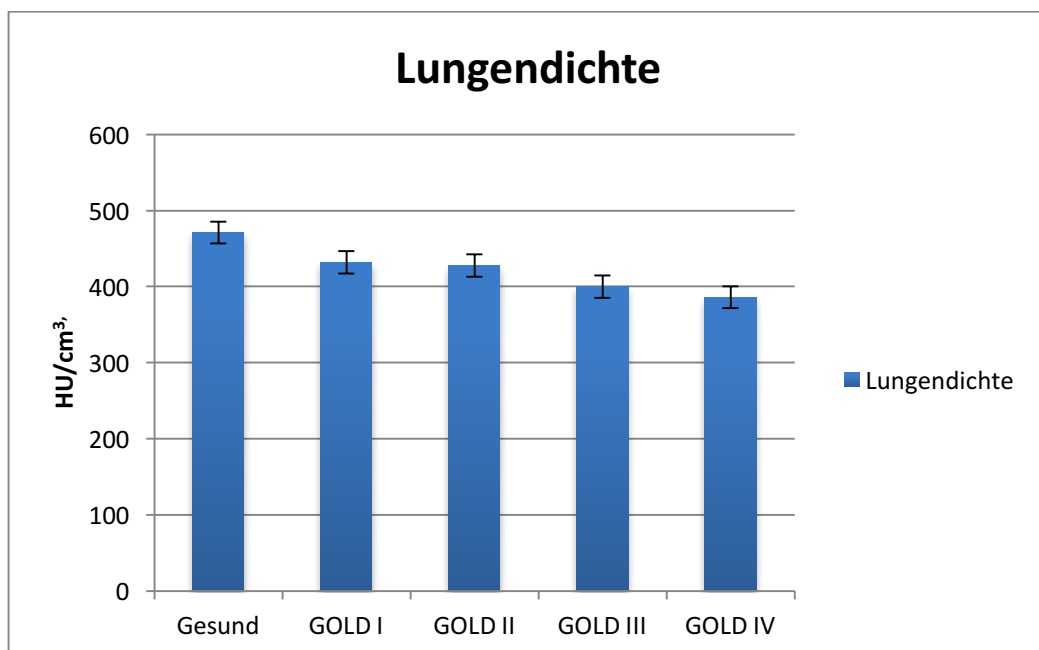


Abbildung 19: Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardfehler der Dichtewerte für die GOLD Untergruppen sowie für die Kontrollgruppe.

3.4 Korrelationen zwischen den CT-Parametern

Um zu überprüfen ob ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen CT Parametern besteht, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient für alle Parameter berechnet und in der folgenden Tabelle dargestellt.

	EI	LV	D _c	D _{Th[-1000,-950]HE}	D _{Th[-1000,-900]HE}	D _{Th[>-600]HE}	D _{Th[>-300]HE}	LD
EI	1	.64**	.41**	.67**	.60**	.49**	.18	-.60**
LV		1	.70**	.66**	.78**	.53**	.27**	-.84**
D _c			1	.62**	.81**	.45**	.28*	-.68**
D _{Th[-1000,-950]HE}				1	.88**	.36**	.19	-.60**
D _{Th[-1000,-900]HE}					1	.54**	.40**	-.75**
D _{Th[>-600]HE}						1	.77**	-.57**
D _{Th[>-300]HE}							1	-.35**
LD								1

Tabelle 4: Präsentiert sind die Ergebnisse der Pearson-Korrelation zwischen den einzelnen Analyse-Parametern. Die dick gedruckten Zahlen zeigen eine signifikante Korrelation an, *steht für $p < 0,05$, ** steht für $p < 0,01$.

Das Lungenvolumen und die Lungendichte korrelieren mit einem Korrelationskoeffizient von $r = -0,84$ hoch signifikant ($p < 0,001$). Wie in Abbildung 20 ersichtlich, sinkt mit zunehmendem Lungenvolumen die Dichte der Lunge.

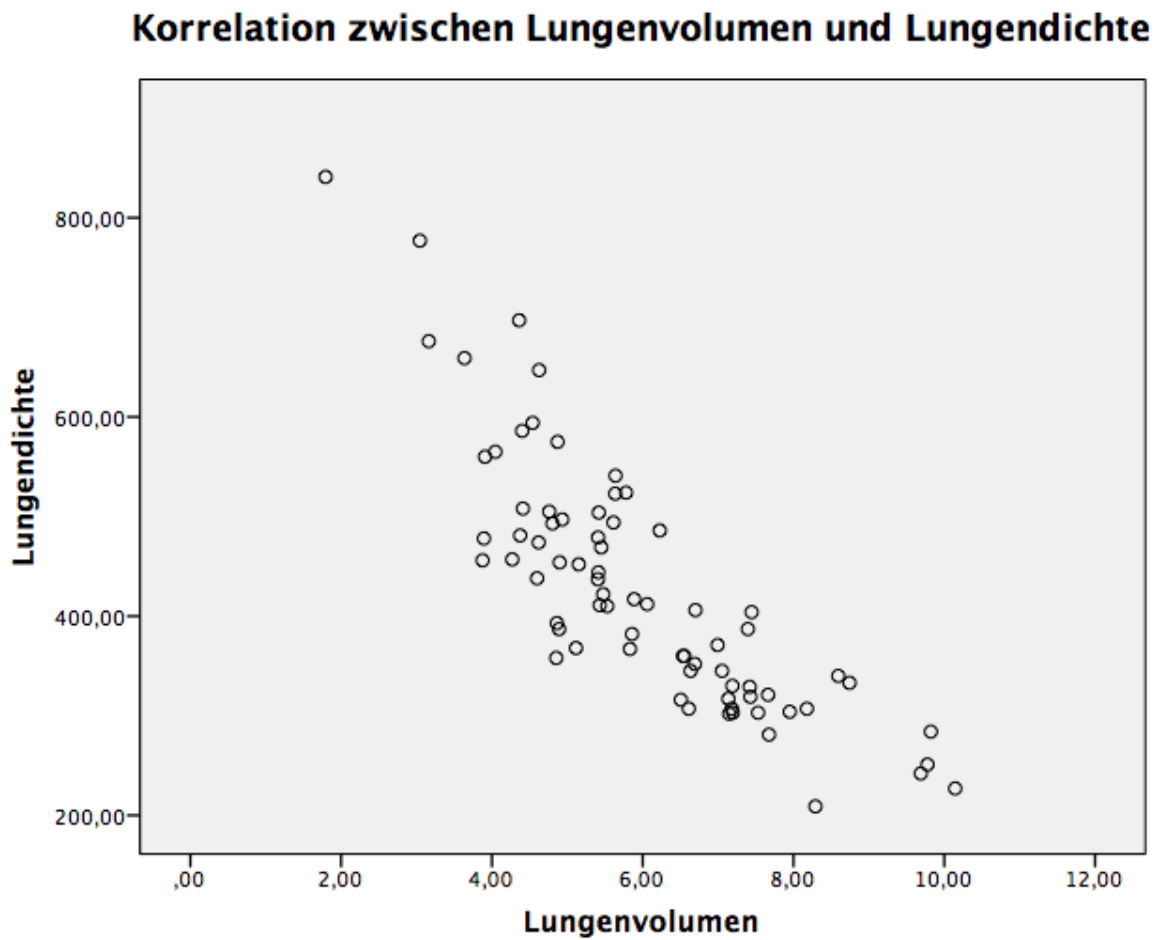


Abbildung 20: Korrelation zwischen Lungenvolumen und Lungendichte.

Die fraktale Dimension $D_{Th[-1000,-900]HE}$ korreliert mit dem Lungenvolumen mit $r=0,78$ ebenfalls auf dem 1 % Niveau hoch signifikant. Umso höher das Lungenvolumen, umso höher steigt die fraktale Dimension (Abbildung 21).

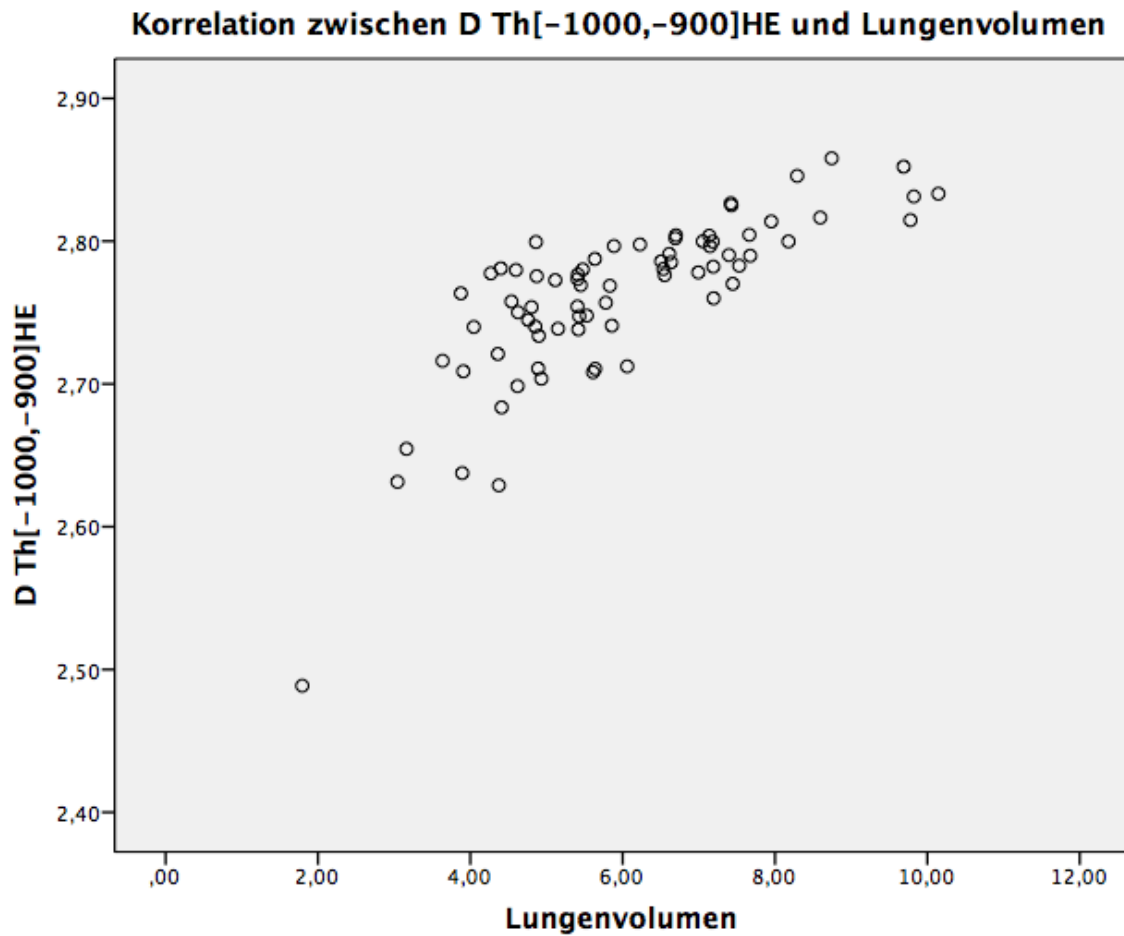


Abbildung 21: Korrelation zwischen $D_{Th[-1000,-900]HE}$ und dem Lungenvolumen.

Der Zusammenhang zwischen der fraktalen Dimension $Th [-1000, -900] HE$ und der Lungendichte liefert einen Korrelationskoeffizient von $r = -0,75$ ($p < 0,01$). Die fraktale Dimension sinkt somit mit zunehmender Lungendichte ab (Abbildung 22).

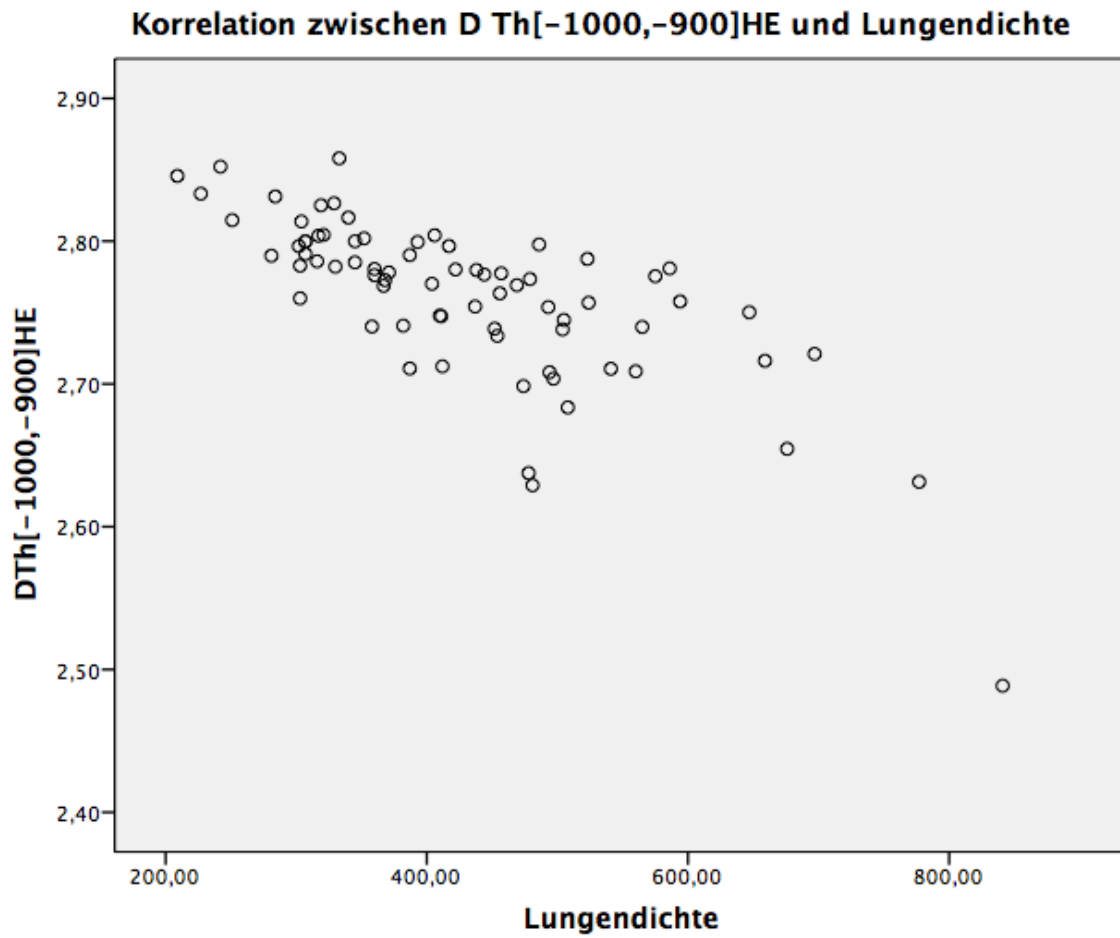
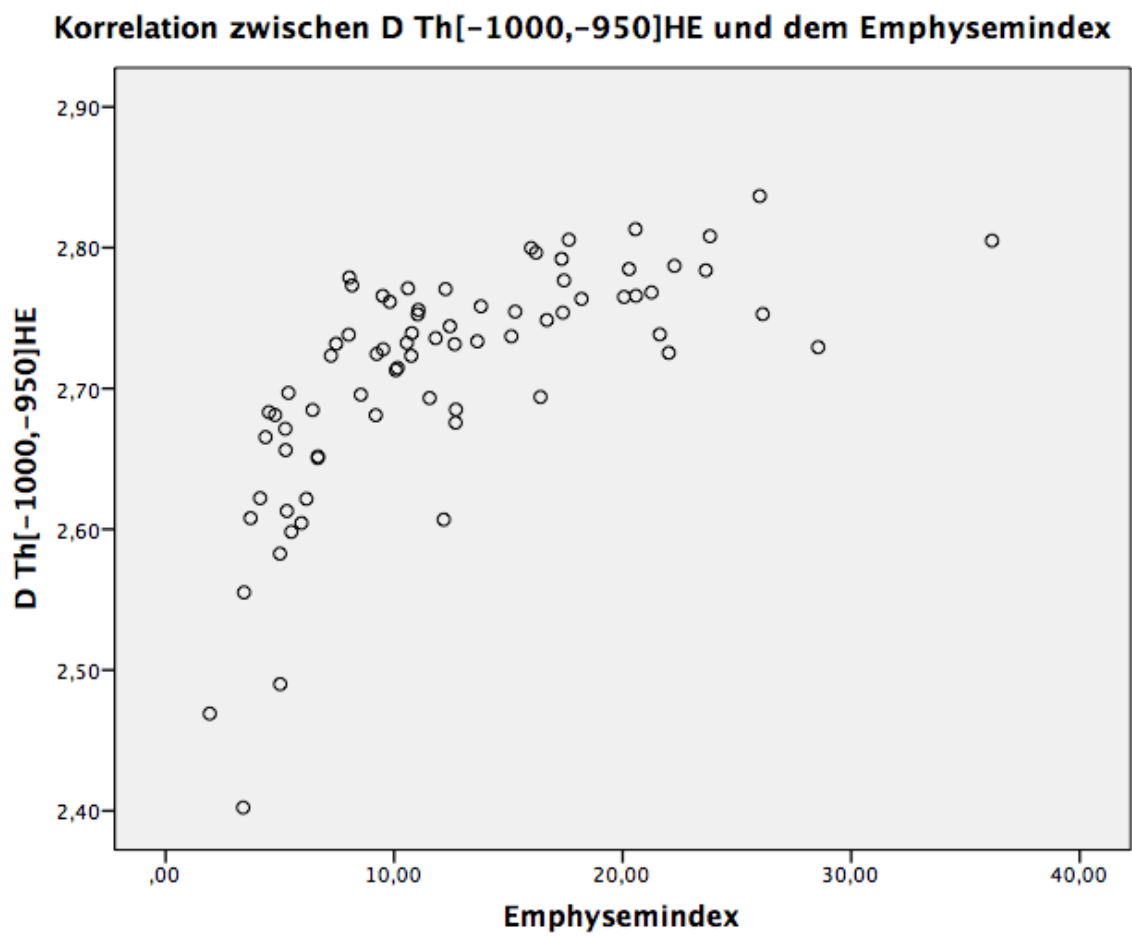


Abbildung 22: Korrelation zwischen $D_{Th[-1000,-900]HE}$ und der Lungendichte.

Der Emphyseindex korreliert mit der fraktalen Dimension $Th [-1000, -950] HE$ ebenfalls hoch signifikant. Mit zunehmendem Emphyseindex steigt auch die fraktale Dimension der Lunge an.



4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden CT Datensätze von COPD Patienten sowie von einer gesunden Kontrollgruppe untersucht um zu prüfen, ob es mithilfe computerbasierter Analyseverfahren möglich ist, emphysematös veränderte Lungen von gesunden Lungen zu unterscheiden. Es wurde die fraktale Dimension mit unterschiedlichen Schwellenwertbereichen, der Emphyseindex, das Lungenvolumen und die Lungendichte berechnet und sowohl auf Gruppenunterschiede als auch auf Zusammenhänge hin überprüft. Die fraktale Dimension wurde mit der in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Masse-Radius-Methode bestimmt.

Im Laufe der Diskussion haben sich Fragen ergeben, die zu neuen Auswertungen, statistischen Berechnungen und zusätzlichen Ergebnissen geführt haben. Diese Resultate werden im Diskussionsteil genannt, um die Verständlichkeit beim Lesen zu erleichtern, da so dem logischen Entwicklungsfluss der Gedankengänge leichter gefolgt werden kann.

4.1 Diskussion der Ergebnisse für die fraktale Dimension

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass die Analyse der fraktalen Dimension für keine der berechneten Schwellenwertbereiche signifikante Gruppenunterschiede ergibt. Im vorliegenden Patientenkollektiv ist die fraktale Dimension kein geeigneter Parameter, um zwischen COPD Patienten und gesunden Probanden zu unterscheiden. Es resultieren jedoch hoch signifikante Korrelationen zwischen den verschiedenen Schwellenwertbereichen der fraktalen Dimension und dem Lungenvolumen, der Lungendichte und dem Emphyseindex.

Im folgenden Abschnitt werden nun zunächst die Korrelationsergebnisse diskutiert um im Anschluss die fehlenden Gruppenunterschiede näher zu beleuchten.

4.1.1 Diskussion der Korrelationsergebnisse

Die Korrelationen zwischen der fraktalen Dimension und der Lungendichte, zwischen der fraktalen Dimension und dem Lungenvolumen sowie zwischen der fraktalen Dimension und dem Emphyseindex zeigen einen hochsignifikanten Zusammenhang. Mit zunehmendem Lungenvolumen steigt die fraktale Dimension besonders bei dem Schwellenwertbereich von Th [-1000, -900] HE an ($r = 0,78$); ebenso zeigt dieser Schwellenwertbereich die höchste Korrelation mit der Lungendichte ($r = -0,75$). Beim Emphyseindex wird die höchste Korrelation bei Th [-1000, -950] HE,

erzielt ($r = 0,67$). Umso höher das Lungenvolumen bzw. der Emphyseindex ansteigt, umso größer wird die fraktale Dimension der Lunge. Bei der Lungendichte ist dieser Zusammenhang umgekehrt: umso höher die Lungendichte, umso geringer ist die fraktale Dimension. Dieser Zusammenhang ist erwartungskonform, da das Lungenemphysem mit einem Strukturverlust der Lunge einhergeht, sodass es bei steigender fraktaler Dimension zu einem Anstieg des Lungenvolumens bzw. einem Abfall der Lungendichte kommt. Die fraktale Dimension scheint die Komplexität des Lungenaufbaus und dessen Abnahme durch die pathologischen Umbauprozesse abzubilden.

Dieses Ergebnis lässt sich gut in die bestehende Forschungslandschaft einbetten. So fanden Witten et al. heraus, dass die Umfangslänge der luftgefüllten Hohlräume in COPD Patienten eine geringere fraktale Dimension aufwiesen als die der gesunden Kontrollgruppe (Witten et al. 1997). In einem Tierexperiment mit Emphysem-Mäusen untersuchten Sato et al. die fraktalen Parameter der Größen- und Formverteilung der Alveolen und fanden heraus, dass diese Parameter mit der Progression des Lungenemphysems signifikant abnahmen (Sato et al. 2007). Andersen et al. kamen 2012 in ihrem Mäuseexperiment zu konsistenten Ergebnissen: nach Induktion eines Lungenemphysems mittels Elastase beobachteten die Autoren eine Zunahme der luftgefüllten Räume und eine Abnahme der fraktalen Dimension (Andersen et al. 2012).

Das Volumen und die Dichte der Lunge hängen neben dem Vorliegen von pathologischen Veränderungen, wie dem Emphysem oder der Fibrose, auch von anderen physiologischen Einflussfaktoren ab. Zum Beispiel spielen die Faktoren Alter, Körpergröße, Gewicht, Geschlecht und sportliche Aktivität der jeweiligen Person ebenfalls eine Rolle (Ulmer et al. 1991). Somit kann das Lungenvolumen bei gesunden Personen differieren, auch wenn keine pathologischen strukturellen Lungenveränderungen stattgefunden haben. Es ist also anzunehmen, dass bei den gesunden Lungen Unterschiede in den Lungenvolumina bzw. in der Lungendichte nicht mit Veränderungen des parenchymatösen Lungenaufbaus einhergehen und somit nicht zu Veränderungen der fraktalen Dimension führen. Da die oben dargestellten Korrelationen über die Gruppen hinweg berechnet wurden, also sowohl die Daten der gesunden Probanden als auch die der COPD Patienten in die Analyse miteinbezogen wurden, könnten stärkere korrelative Zusammenhänge zwischen den Parametern verschleiert worden sein. Aus diesem Grunde wird im folgenden Abschnitt eine weitere Datenanalyse vorgenommen, in der Korrelationen für beide Gruppen getrennt berechnet werden.

Die Ergebnisse der Korrelationen zwischen den Parametern Lungenvolumen, Lungendichte, Emphyseindex und den verschiedenen Thresholdbereichen der fraktalen Dimension sind für die Gruppe der COPD Patienten in der folgenden Tabelle dargestellt.

	EI	LV	D _c	D _{Th[-1000,-950]HE}	D _{Th[-1000,-900]HE}	D _{Th[>-600]HE}	D _{Th[>-300]HE}	LD
EI	1	.62**	.64**	.71**	.66**	.53**	.26	-.83**
LV		1	.86**	.75**	.86**	.61**	.40**	-.87**
D _c			1	.79**	.90**	.50**	.29*	-.81**
D _{Th[-1000,-950]HE}				1	.91**	.38**	.23	-.73**
D _{Th[-1000,-900]HE}					1	.54**	.40**	-.83**
D _{Th[>-600]HE}						1	.81**	-.62*
D _{Th[>-300]HE}							1	-.44**
LD								1

Tabelle 5: Dargestellt sind die Ergebnisse für die Pearson-Korrelation zwischen den einzelnen Analyseparametern für die Gruppe der COPD Patienten. Die dick gedruckten Zahlen zeigen eine signifikante Korrelation an, *steht für $p < 0,05$, ** steht für $p < 0,01$.

Wie der Tabelle 5 zu entnehmen ist, ergeben sich bei der getrennten Berechnung für die COPD Gruppe durchweg höhere Korrelationen als bei der Berechnung für beide Gruppen gemeinsam. Die fraktale Dimension für den Schwellenwertbereich von -900 HE korreliert erneut am höchsten mit dem Lungenvolumen mit $r = .86$ (vorher $r = .75$) und mit der Lungendichte mit $r = -.83$ (vorher $r = -.73$). Die fraktale Dimension des gesamten Analysebereiches D_c zeigt ebenfalls einen engen Zusammenhang mit dem Lungenvolumen ($r = .86$) und mit der Lungendichte ($r = -.81$).

Berechnet man diese Korrelationen für die Kontrollgruppe, zeigt sich ein umgekehrtes Bild: die Korrelationen sind deutlich geringer als bei der gemeinsamen Berechnung. Für die fraktale Dimension Th [-1000,-900] HE resultiert eine Korrelation von $r = 0,48$ mit dem Lungenvolumen ($r < 0,05$) und eine nicht signifikante Korrelation von $r = 0,39$ mit der Lungendichte. Ein Überblick über die gesamten Korrelationen wird in

Tabelle 6 geboten.

	EI	LV	D _c	D _{Th} [-1000, -950]HE	D _{Th} [-1000, -900]HE	D _{Th} [> -600]HE	D _{Th} [> -300]HE	LD
EI	1	.18	.16	.81**	.58**	.33	.29	-.11
LV		1	.59**	.27	.48*	.10	.12	-.70**
D _c			1	.21	.59**	.47*	.21	-.53**
D _{Th} [-1000, -950]HE				1	.81**	.24*	.11	-.11
D _{Th} [-1000, -900]HE					1	.47*	.25	-.39
D _{Th} [> -600]HE						1	.81**	-.32
D _{Th} [> -300]HE							1	-.14
LD								1

Tabelle 6: Dargestellt sind die Ergebnisse für die Pearson-Korrelation zwischen den einzelnen Analyseparameter für die Gruppe der gesunden Probanden. Die dick gedruckten Zahlen zeigen eine signifikante Korrelation an, *steht für $p < 0,05$, ** steht für $p < 0,01$.

Die Korrelationen zwischen der fraktalen Dimension Th [-1000, -900] HE und dem Lungenvolumen bzw. der Lungendichte werden für die COPD Patienten und für die gesunden Probanden in den folgenden Abbildungen noch einmal zur besseren Veranschauung gegenüber gestellt.

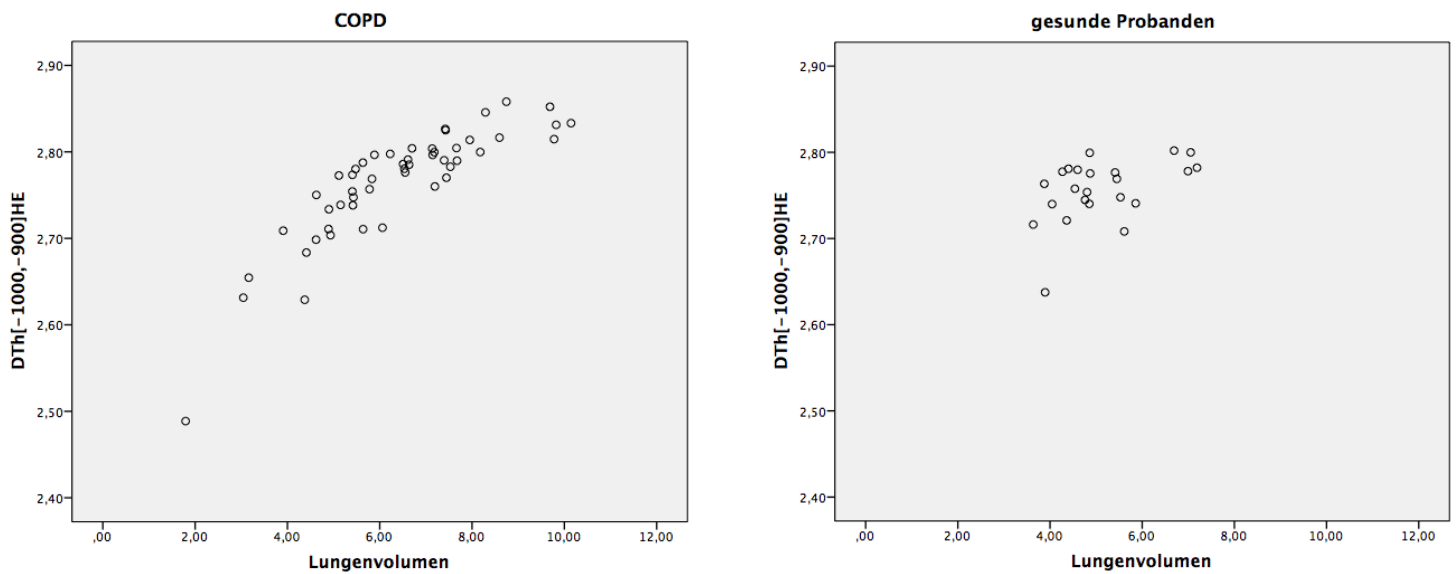


Abbildung 24: Vergleich der Korrelationen zwischen der fraktalen Dimension Th [-1000, -900] HE und dem Lungenvolumen für die COPD Patienten und die gesunde Kontrollgruppe.

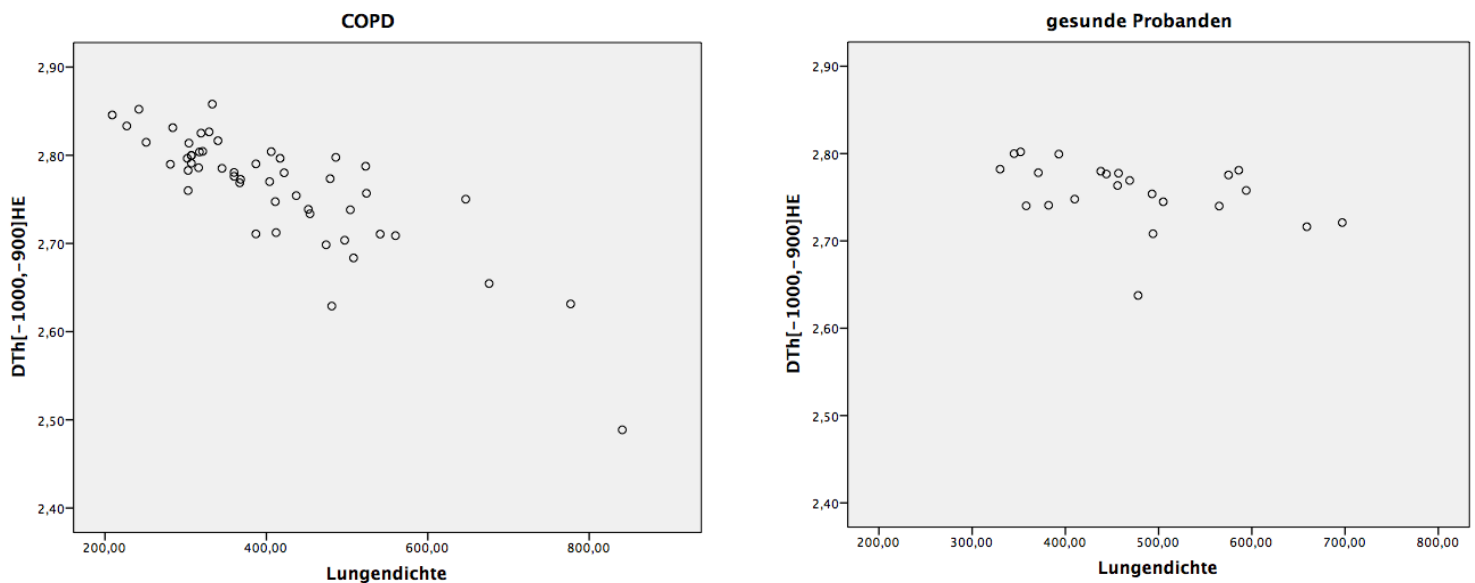


Abbildung 25: Vergleich der Korrelationen zwischen der fraktalen Dimension Th [-1000, -900] HE und der Lungendichte für die COPD Patienten und die gesunde Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Zusammenhänge zwischen der fraktalen Dimension und dem Lungenvolumen bzw. der Lungendichte stärker ausgeprägt sind, wenn pathologische Umbauprozesse den strukturellen Aufbau der Lunge verändert haben. Dies könnte dafür sprechen, dass die fraktale Dimension insbesondere bei dem Schwellenwertbereich von Th [-1000, -900] HE ein geeigneter

Parameter ist, um emphysematöse Veränderungen der Lunge numerisch abzubilden.

Es fällt auf, dass besonders die Berechnungen der fraktalen Dimension, die aufgrund der verwendeten Schwellenwerte vor allem luftgefüllte Räume darstellen (Th [-1000, -950] HE und Th [-1000, -900] HE) zu höheren Korrelationen mit dem Lungenvolumen und der Lungendichte führen, als die Berechnungen der fraktalen Dimension mit höheren Hounsfield Einheiten (Th [>-600] HE und Th [>-300] HE). Dieses Ergebnis ist gut nachvollziehbar wenn man bedenkt, dass sich die emphysematösen Lungenbereiche im HR-CT durch dichteverminderte Lungenbereiche präsentieren.

4.1.2 Diskussion der fehlenden Gruppenunterschiede

Die Ergebnisse der fraktale Dimension ergeben für keinen der berechneten Schwellenwertbereiche signifikante Gruppenunterschiede zwischen den COPD Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. In der vorliegenden Studie erweist sich die fraktale Dimension somit nicht als geeigneter Parameter um zwischen gesunden Lungen und COPD Lungen zu differenzieren.

Viele Untersuchungen der Vergangenheit lieferten jedoch Resultate, die einen signifikanten Unterschied zwischen gesunden Lungen und Emphysemlungen demonstrierten. So konnten Andersen et al. in einem kürzlich durchgeführten Experiment an Emphysem-Mäusen zeigen, dass anhand der fraktalen Dimension zwischen mildem und stärker ausgeprägtem Lungenemphysem unterschieden werden kann (Andersen et al. 2012). Tanabe et al. untersuchten 2011 den Einfluss von Rauchen auf die Progression des Lungenemphysems in einer Längsschnittstudie über 3 Jahre, indem sie aktuell rauchende COPD Patienten und Ex-Raucher in Hinblick auf LAAs, die fraktale Dimension und LAN (number of LAA clusters) miteinander verglichen. Bei den Rauchern zeigten alle Parameter eine signifikant stärkere Verschlechterung über die Jahre als bei den Ex-Rauchern. Bei den Ex-Rauchern fiel jedoch auf, dass sich die LAAs über die Zeit zwar nicht veränderten, sich die fraktale Dimension jedoch signifikant verschlechterte. Die Autoren schlussfolgerten, dass im Vergleich zu den LAAs die fraktale Dimension ein sensitiverer Parameter ist, um die Progression des Lungenemphysems zu detektieren (Tanabe et al. 2012).

Es stellt sich nun die Frage, wie die fehlenden Gruppenunterschiede in der vorliegenden Untersuchungen zu erklären sind. Betrachtet man Tabelle 3 fällt auf, dass die Gruppe der gesunden Probanden einen Emphysemindex zwischen 1,9 % und

12,3 % aufweisen, bei den COPD Patienten dieser Index zwischen 3,4 % und 36,1 % streut. Ein Emphyseindex im Wertebereich zwischen 3,4 % und 12,3 % kommt somit bei beiden Versuchsgruppen vor. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die gesunden Probanden mit höheren Emphyseindices ebenfalls emphysematöse Lungenveränderungen aufweisen, welche CT-morphologisch jedoch noch nicht als solche diagnostiziert wurden. Somit wären einige Probanden fälschlicherweise in die „gesunde Kontrollgruppe“ kategorisiert worden, obwohl sie bereits über ein mildes Lungenemphysem verfügten. Gietema et al. haben in einer groß angelegten Studie mit 2290 Patienten die Güte der Lungenemphysem-Diagnostik mittels subjektiver und objektiver Parameter untersucht. Die subjektive Schweregrad-Einschätzung wurde durch zwei Radiologen vorgenommen und bei Abweichung wurde der Mittelwert bestimmt. Die Ergebnisse zeigten, dass die subjektiven Einschätzungen im Vergleich zu der quantitativen Analyse mittels LAAs bei den milden Emphysem-Erscheinungsformen zu einer Unterschätzung des Lungenemphysems führten, wohingegen die fortgeschrittenen Stadien überschätzt wurden (Gietema et al. 2011). Da in der vorliegenden Studie die Gruppeneinteilung anhand der visuellen Diagnostik von Radiologen vorgenommen wurde, könnte eine Unterschätzung des Lungenemphysems stattgefunden haben.

Eine anderer Erklärungsansatz richtet das Augenmerk auf die Gruppe der COPD Patienten. Da die COPD Einteilung nach den GOLD Kriterien, wie bereits oben beschrieben, auf dem FEV_1 basiert und somit die Obstruktion der Bronchien und nicht das Lungenemphysem diagnosestellend ist, besteht die Möglichkeit, dass nicht alle COPD Patienten überhaupt ein relevantes Lungenemphysem aufweisen. Es ist denkbar, dass COPD Patienten, die sich im Anfangsstadium ihrer Erkrankung befinden noch keine gravierenden emphysematösen Veränderungen aufweisen, beziehungsweise diese noch nicht groß genug sind, um sich quantitativ von denen gesunder Personen zu unterscheiden. Ein maximaler Emphysemanteil von 12,3 %, wie er bei beiden Versuchsgruppen vorkommt, könnte somit noch physiologisch sein. Diese Überlegung wird auch durch den nicht signifikanten Unterschied im Emphyseindex zwischen den gesunden Probanden und den COPD GOLD I Patienten bekräftigt (siehe Kapitel 3.2.2).

Mishima et al. haben in ihrer Studie von 1999 eine ähnliche Beobachtung gemacht: die Autoren verglichen CT Bilder von COPD Patienten und gesunden Probanden in Bezug auf Unterschiede in den LAAs und fanden ebenfalls große Überschneidungen zwischen den Versuchsgruppen. Die Lungen der gesunden Probanden wiesen sogar LAAs von bis zu 30 % auf. Die Autoren nahmen daraufhin

eine neue Gruppeneinteilung vor indem sie die LAAs als Unterscheidungskriterium heranzogen. Der Grenzwert wurde bei 30 % festgelegt. Die Gruppe mit LAA <30 % setzte sich somit aus gesunden Probanden und COPD Patienten mit keinem oder geringem Lungenemphysem zusammen und die Gruppe >30 % bildeten die COPD Patienten mit ausgeprägterem Emphysem. Die darauffolgende Datenanalyse ergab einen hoch signifikanten Unterschied zwischen der fraktalen Dimension beider Versuchsgruppen. In einem weiteren Schritt wurde der Überschneidungsbereich LAA <30 % genauer betrachtet, indem die Autoren die fraktale Dimension der gesunden Probanden und der COPD Patienten mit geringem Emphysem auf Unterschiede hin überprüften. Auch hier resultierte ein signifikantes Ergebnis. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse dahingehend, dass in den Anfangsstadien des Lungenemphysems die Höhe der LAAs zwar noch unbeeinträchtigt bleibt, die Geometrie der Lungenstruktur jedoch schon Umbauprozessen unterworfen ist, was sich in der verringerten fraktalen Dimension widerspiegelt. Mit Hilfe der fraktalen Dimension wäre somit die Diagnostik von frühen pathologischen Lungenstrukturen möglich, noch bevor sich ein relevantes Lungenemphysem entwickelt (Mishima et al. 1999).

Die Vorgehensweise von Mishima et al. soll nun auch in der vorliegenden Untersuchung übernommen werden. Es wird folglich eine neue Gruppeneinteilung nach dem Emphyseminindex vorgenommen. Da der Überschneidungsbereich des Emphyseminindex im aktuellen Patientenkollektiv bei 12,3 % und nicht bei 30 % liegt, wird der Grenzwert bei 12,3 % festgelegt. Die Gruppe mit einem Emphyseminindex von <12,3 % besteht somit aus gesunden Probanden und COPD Patienten ohne beziehungsweise mit geringem Lungenemphysem. Die Gruppe mit einem Emphyseminindex von >12,3 % bilden die COPD Patienten mit fortgeschrittenerem Lungenemphysem. Nach dieser Einteilung bildeten 43 Personen die Gruppe EI <12,3 % und 31 Personen die Gruppe EI >12,3 %. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der fraktalen Dimension, des Lungenvolumens und der Lungendichte sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

	EI >12,3 %		EI <12,3 %	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
LV	7,2	1,40	5,1	1,28
LD	347,7	86,6	485,6	122,8
D _c	2,82	0,02	2,80	0,04
D _{Th[-1000,-950]HE}	2,76	0,04	2,67	0,08
D _{Th[-1000,-900]HE}	2,79	0,03	2,74	0,06
D _{Th[>-600]HE}	2,40	0,04	2,47	0,09
D _{Th[>-300]HE}	2,19	0,04	2,22	0,07

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen für die verschiedenen CT Parameter für die Gruppe EI >12,3 % und EI <12,3 %.

Bei der neuen Analyse unterscheiden sich die Mittelwerte der Emphysem-Gruppe <12,3 % und der Emphysem-Gruppe >12,3 % für die verschiedenen Schwellenwerte der fraktalen Dimensionen D_{Th[-1000,-950]HE}, D_{Th[-1000,-900]HE} und D_{Th[>-600]HE} hoch signifikant ($r < 0,01$). D_c ist auf dem 5 % Niveau signifikant. D_{Th[>-300]HE} ergibt keinen signifikanten Unterschied im Mittelwertvergleich der beiden Gruppen.

Die neue Datenanalyse legt nahe, dass die fraktale Dimension, besonders die der geringen Schwellenwertbereiche Th [-1000, -950] HE und Th [-1000, -900] HE, doch ein geeigneter Parameter ist, um zwischen gesunden und emphysematösen Lungen zu unterscheiden. Da wahrscheinlich nicht alle COPD Patienten ein relevantes Lungenemphysem aufweisen, kann die Einteilung der Versuchsgruppen nach spirometrischen Parametern vorhandene Effekte verschleiern. Dies wurde mit der neuen Gruppeneinteilung umgangen.

In einer weiteren Datenanalyse wurde die Gruppe EI <12,3 % noch einmal isoliert betrachtet um zu überprüfen, ob sich in diesem Bereich Unterschiede bezüglich der fraktalen Dimension zwischen den gesunden Probanden und den COPD Patienten finden lassen. Die Ergebnisse lieferten jedoch keine signifikanten Ergebnisse. Die Resultate von Mishima et al. (1999) konnten in diesem Punkt nicht repliziert werden.

Ein Grund dafür könnte der unterschiedlich gewählte Grenzwert sein. Mishima et al. legten in ihrer Studie aufgrund des großen Überschneidungsbereiches den

Grenzwert bei 30 % fest; dieser ist mehr als doppelt so hoch wie in der vorliegenden Studie. In unserem Patientenkollektiv erreicht sogar nur ein einziger COPD Patient überhaupt einen Emphyseindex von mehr als 30 % obwohl 13 Personen (13,7 %) die schwerste COPD Verlaufsform GOLD IV aufweisen. Gründe für diese Unterschiede sind schwer zu erruieren. Es fällt jedoch auf, dass Mishima et al. den Schwellenwert für den Emphyseindex nicht wie in der vorliegenden Studie bei -950 HE festgelegt haben, sondern bei -960 HE. Außerdem analysierten die Autoren lediglich 3 HR-CT Bilder pro Patient, jeweils eines aus dem oberen, mittleren und unteren Lungenbereich und die Schichtdicke der CT Bilder lag bei 2 mm und nicht, wie in der vorliegenden Studie, bei 1 mm. All diese Aspekte könnten die Vergleichbarkeit zwischen den Studien beeinträchtigt haben, da die Densitometrie der CT Bilder von vielen Faktoren beeinflusst wird. Darauf soll in Abschnitt 4.4 näher eingegangen werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse für den Emphyseindex

Im Jahr 2000 veröffentlichten Hitsuda et al. eine Studie, in der sich das Low attenuation volume (LAV) als präzisester Marker zur Emphysequantifizierung herausstellte (Hitsuda et al. 2000). Der Emphyseindex berechnet sich als Quotient aus Emphysemvolumen und Lungenvolumen. In der vorliegenden Studie wurde überprüft, ob es anhand des Emphyseindex möglich ist, zwischen COPD Patienten und gesunden Probanden zu unterscheiden. Es stellt sich heraus, dass der Emphyseindex der COPD Patienten einen signifikant höheren Wert ergibt, als der der gesunden Probanden. Darüber hinaus ermöglicht der Emphyseindex eine Differenzierung zwischen den gesunden Probanden und GOLD II, III und IV und lässt somit eine Aussage über den Schweregrad des Lungenemphysems zu. Für eine Diagnostik des Anfangsstadiums der COPD (GOLD I) scheinen die strukturellen Lungenveränderungen jedoch nicht ausreichend zu sein um zu einem signifikanten Unterschied im Emphyseindex zu führen. Tsushima et al. konnten hingegen bei COPD Patienten zeigen, dass Veränderungen in den Low attenuation areas (LAAs) auftreten bevor es zu Verschlechterungen in spirometrischen Funktionstests kommt (Tsushima et al. 2010).

In der Literatur konnte sich bis heute nicht auf einen einheitlichen Grenzwert für den Emphyseindex geeinigt werden. In der vorliegenden Studie wurde der Grenzwert von -950 HE aufgrund der Empfehlung von Gevenois et al. bei diesem Wert festgelegt (Gevenois, de Maertelaar & De Vuyst 1995). Betrachtet man die Korrelationen zwischen den verschiedenen Schwellenwertbereichen der fraktalen Dimension und

dem Lungenvolumen bzw. der Lungendichte, fällt auf, dass die höchste Korrelation bei dem Schwellenwertbereich von Th [-1000, -900] HE resultiert und nicht bei Th [-1000, -950] HE. Es wäre jedoch anzunehmen gewesen, dass die fraktale Dimension bei Th [-1000, -950] HE die emphysematösen Lungenbereiche am besten abbildet und somit die stärksten Zusammenhänge mit dem Lungenvolumen bzw. mit der Lungendichte liefert. Die Korrelationen mit diesem Schwellenwert ergeben jedoch geringere Werte (Lungenvolumen $r = 0,66$; Lungendichte $r = -0,6$) als mit dem Schwellenwert von [-1000, -900] HE (Lungenvolumen $r = 0,78$; Lungendichte $r = -0,75$).

In der Literatur werden unterschiedliche Grenzwerte für den Emphyseindex empfohlen: Werte zwischen -900 und -980 HE werden in verschiedenen Forschergruppen propagiert. In einer frühen Studie von Müller et al. aus dem Jahr 1988 wurde der Emphyseindex mit verschiedenen Grenzwerten berechnet und mit makroskopischen Lungendaten korreliert. Sie fanden die höchste Korrelation bei dem Schwellenwert von -910 HE (Müller et al. 1988).

In einer jüngeren Multi Detector CT-Studie von Madani et al. beobachteten die Autoren, dass die Schwellenwertbereiche zwischen -960 und -980 HE das Lungenemphysem bei Schichtdicken von 1,25, 5,0 und 10 mm bzw. einer Strahlungsenergie von 20 und 120 mAs am besten abbildeten. Diese Schwellenwertbereiche ergaben die höchsten Korrelationen mit makroskopischen und mikroskopischen Größen auch wenn der Schwellenwertbereich von -910 HE signifikant mit histopathologischen Indizes korrelierte (Mandani et al. 2006).

Trotz der vielfältigen Bemühungen einen einheitlichen Schwellenwert für den Emphyseindex festzulegen, besteht bis heute kein Konsens über den optimalen Grenzwert. Es werden noch weitere Forschungsarbeiten notwendig sein, um diese Problematik zufriedenstellend zu lösen. Der Grenzwert des Emphyseindex bei -950 HE könnte in der vorliegenden Studie somit zu einer Über- oder Unterschätzung des Lungenemphysems geführt haben.

4.3 Diskussion der Ergebnisse für das Lungenvolumen

Die Datenanalyse ergibt erwartungsgemäß hoch signifikante Unterschiede für das Lungenvolumen zwischen den COPD Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Das Lungenemphysem führt zu einer Überblähung der Lunge und damit zu einem Anstieg des Lungenvolumens. Pauls et al. zeigten mit ihrer Studie zur Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems eine Korrelation zwischen dem softwareba-

siert errechneten Lungenvolumen und der per Spirometrie ermittelten totalen Lungenskapazität (TLC) (Pauls et al. 2010).

Diese Arbeit zeigt weiterhin deskriptiv eine Zunahme des Lungengesamtvolumens mit zunehmendem COPD Schweregrad. Von GOLD Stadium I bis IV steigt das Volumen von 5,9 Liter auf 7 Liter an. Zwischen den leichter ausgeprägten COPD Schweregraden GOLD I bis II existiert jedoch kein Unterschied im Lungengesamtvolumen. Die signifikanzstatistische Analyse der Verteilung der Lungenvolumina ergibt lediglich ein signifikantes Ergebnis zwischen den gesunden Probanden und GOLD IV. Das Ausmaß und das Fortschreiten der Lungenüberblähung scheint bei den COPD Patienten interindividuell stark zu schwanken sodass keine differenzierte Aussage über den Schweregrad der Erkrankung anhand des Lungenvolumens möglich ist.

4.4 Diskussion der Ergebnisse für die Lungendichte

In der vorliegenden Untersuchung konnten bezüglich der Lungendichte signifikante Unterschiede zwischen den COPD Patienten und den gesunden Probanden gefunden werden. Die COPD Patienten hatten eine durchschnittliche Lungendichte von $408,02 \text{ HE/cm}^3$, die gesunden Probanden von $471,08 \text{ HE/cm}^3$. Das Lungenemphysem verringert erwartungsgemäß die Dichte der Lunge. Dies spiegelt sich auch in der signifikant negativen Korrelation zwischen der Lungendichte und dem Lungenvolumen bzw. zwischen der Lungendichte und dem Emphyseindex wider. Umso geringer die Lungendichte, umso höher ist das intrathorakale Gasvolumen und somit das Lungenvolumen bzw. der Emphyseindex.

Dieses Ergebnis ist konsistent mit anderen Forschungsergebnissen. Hayhurst et al. zeigten bereits 1984, dass die Dichteverteilung von Emphysemlungen aufgrund des erhöhten Luftgehalts deutlich in Richtung niedrigerer Dichtewerte verschoben ist. Daher resultiert eine verminderte durchschnittliche Lungendichte bei Emphysempatienten im Vergleich zu den gesunden Probanden (Hayhurst et al. 1984). Zu dieser Erkenntnis kamen auch Stolk et al. in ihrer Studie von 2001 in der sie schlussfolgerten, dass durch die Bestimmung der Lungendichte eine Detektion des Lungenemphysems möglich ist. Die Dichtewerte des Lungenparenchyms waren bei Vorliegen eines Emphysems reduziert (Stolk et al. 2001).

4.5 Der Einfluss verschiedener pathologischer pulmonaler Umbauprozesse auf die Analyseparameter

Die Auswahl des Patientenkollektivs erfolgte anhand der durch die Radiologen des UKGM erhobenen schriftlichen CT-Befunde im MEDOS-System. Bei der Durchsicht der Befunde fiel auf, dass viele COPD Patienten nicht nur das typische Lungenemphysem entwickelten, sondern zusätzlich eine Lungenfibrose aufwiesen. Eine Lungenfibrose bedeutet eine Verdichtung des Lungengewebes durch bindegewebige Umbauprozesse. Typischerweise sind die emphysematösen Lungenbereiche in den oberen Lungenregionen angesiedelt, während die fibrotischen Areale eher in den unteren Bereichen auftreten. Das gemeinsame Auftreten von Lungenemphysem und -fibrose bei COPD Patienten wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben (Wiggins, Strickland & Turner-Warwick 1990; Cottin et al. 2005; Mura et al. 2006). Die Pathophysiologie dahinter ist jedoch bis heute ungeklärt. Es wird angenommen, dass gemeinsame Triggersubstanzen oder genetische Prädisposition für das Entstehen des Emphysems sowie der Fibrose verantwortlich sind (Cottin et al. 2005). Welchen Einfluss jedoch die fibrotischen Veränderungen auf die HR-CT Bilder der Emphysemlungen haben, ist noch nicht eindeutig beschrieben worden (Tonelli, Stern & Glenny 1997). Es ist denkbar, dass die Analyseparameter fraktale Dimension, Emphysemindeks, Lungenvolumen und Lungendichte durch die parallel entstandene Lungenfibrose beeinflusst werden, da der typischen Überblähung der Lunge in den oberen Bereichen eine Dichtezunahme in den unteren Bereichen gegenübersteht. Welcher Prozess bei den einzelnen Patienten überwiegt scheint individuell verschieden zu sein und führt daher zu einer sehr heterogenen Versuchsgruppe.

Dies wird bestätigt, wenn man die Histogramme der HE-Verteilung betrachtet: die Emphysem-Patienten, die eine zusätzliche Lungenfibrose entwickelten, weisen eine andere HE-Verteilung auf als die Patienten mit einem ausschließlichen Lungenemphysem (siehe Abbildung 26).

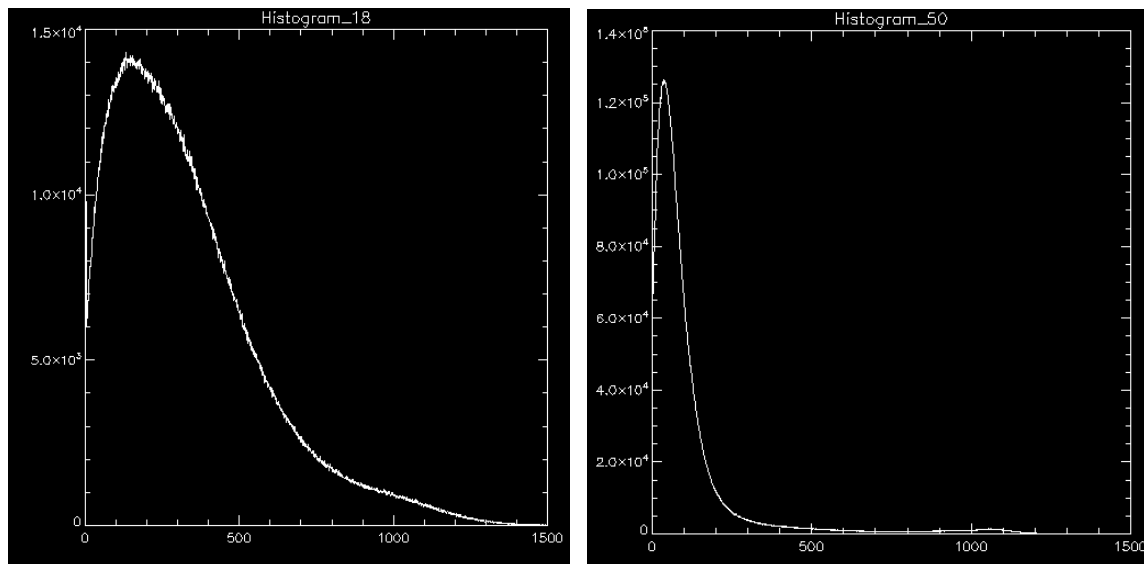


Abbildung 26: Das linke Histogramm zeigt die HE-Verteilung von einem Patienten mit Lungenemphysem und Lungenfibrose. Auf der rechten Seite ist das Histogramm eines Patienten mit einem reinen Lungenemphysem dargestellt.

Um dieser Gegebenheit in zukünftigen Studien gerecht zu werden, könnte es hilfreich sein, die Lunge nicht als Ganzes zu betrachten, sondern einzelne Bereiche getrennt voneinander zu analysieren. Das Resultat wäre folglich nicht mehr eine Maßzahl pro Parameter pro Lunge sondern unterschiedliche Regionen der Lunge würden durch einen Kennwert separat dargestellt werden. Dadurch könnten unterschiedliche pathologische Umbauprozesse aufgedeckt werden.

Darüber hinaus bestände mit einer solchen Einteilung nicht nur die Möglichkeit Emphysem von Fibrose voneinander zu unterscheiden, es könnten auch differenziertere Aussagen über die Emphysemverteilung gemacht werden. Der Emphyseindex, wie er in der vorliegenden Studie verwendet wurde, lässt nur quantitative Aussagen über das Lungenemphysem zu, Aussagen über dessen Verteilung sind nicht möglich. Die NETT-Studie aus dem Jahre 1996 bis 2005 (National Emphysema Treatment Trial) demonstrierte die Bedeutung der Emphysem-Verteilung für die Prognose der Erkrankung. Patienten die ein Emphysem hauptsächlich in den oberen Lungenbereichen aufwiesen, zeigten eine deutlich bessere Prognose als Patienten, bei denen verschiedene Lungenbereiche betroffen waren. Ein diffuses, schlecht lokalisierbares Lungenemphysem war ebenfalls prognostisch ungünstig (Fishman et al. 2003).

Gurney et al. demonstrierten in ihrer Studie, dass Patienten mit dominanten Emphysem im oberen Lungenlappen bei gesunden unteren Lungenbereichen kaum Verschlechterungen in spirometrischen Funktionstests aufwiesen verglichen mit Patien-

ten mit emphysematösen Veränderungen in den unteren Lungenbereichen (Gurney et al. 1992). Die anatomische Verteilung des Lungenemphysems hat somit einen direkten Einfluss auf die Verschlechterung der Lungenfunktion.

4.6 Einflussfaktoren auf die CT Densitometrie

Eine der wichtigsten Indikationen für die Durchführung computertomographischer Messungen bei COPD Patienten ist die Erstdiagnose eines Lungenemphysems sowie die Beurteilung der Krankheitsprogression. Die diagnostische Güte hängt eng mit der Objektivität und Reliabilität der diagnostischen Parameter zusammen. Die Qualität von CT Daten hängt von vielen Einflussfaktoren ab, wodurch eine krankheitsunabhängige intra- oder interindividuellen Variabilität resultiert.

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Dichtemessung der CT Bilder mit dem Alter korreliert (Thurlbeck 1967; Gillooly & Lamb 1993). Mit zunehmenden Alter kommt es zur Entwicklung des sogenannten „senilen Emphysems“ und somit zur Abnahme der Lungendichte. Soejima et al. untersuchten 36 gesunde Probanden über einen Zeitraum von 5 Jahren und entdeckten, dass der Emphysemindeks mit zunehmendem Alter anstieg, insbesondere in den mittleren und unteren Lungenbereichen (Soejima et al. 2000).

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf die Densitometrie von CT Bildern ist die Lungengröße. Unabhängig vom Lungenvolumen scheint die Größe der Lunge einen Einfluss auszuüben. In einer Studie mit 42 gesunden Probanden fanden Gevenois et al. eine signifikante Korrelation zwischen der totalen Lungkapazität und der durchschnittlichen Schwächung der Röntgenstrahlung ($r=-0,419$; $p<0,01$) sowie zwischen der totalen Lungkapazität und dem Emphysemindeks bei $Th < 950$ HE. Umso höher die totale Lungkapazität, umso geringer war die durchschnittliche Schwächung der Röntgenstrahlung und umso höher war der EI. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Menge des Lungengewebes pro Volumeneinheit in größeren Lungen geringer ist als in kleineren Lungen. Da die Struktur der Alveolarwände unabhängig von der Lungengröße ist, müssten demzufolge die luftgefüllten Bereiche in großen Lungen größer sein als in Kleinen (Gevenois et al. 1996).

Gietema et al. untersuchten die Reliabilität des Emphysemindeks, und fanden heraus, dass dieser eine geringe Reproduzierbarkeit aufweist (Gietema et al. 2007). In nachfolgenden Studien konnten unterschiedliche Ursachen für die hohe Variabilität identifiziert werden. So zeigte zum einen die Kalibrierung der Scanner (Parr et al. 2004) und zum anderen die Inspirationstiefe einen relevanten Effekt

(Stoel & Stolk 2004). Beide Parameter führten zu Veränderungen in der Dichte des Lungenparenchyms wodurch Schwankungen in den Analyseparametern resultierten. Es bestand eine starke Korrelation von $r = -0.83$ zwischen dem Inspirationsvolumen und den Veränderungen der Lungendichte (Coates, Gray & Mansell 1979). Konietzko wies darauf hin, dass sich die Lungendichte zwischen maximaler Inspiration und maximaler Expiration mehr als verdoppelt (Konietzko 2003).

Als weitere Einflussfaktoren wurden in der Literatur die Schichtdicke (Gierada et al. 2010), die Expositionsdosis (Yuan et al. 2007) und der Bildbearbeitungs-Algorithmus (Boedeker et al. 2004) beschrieben.

Die dargestellten Forschungsergebnisse zeigen, dass die Densitometrie der CT Bilder von einer Menge unterschiedlicher Faktoren abhängen. Schichtdicke, Expositionsdosis, Analyseparameter, Kalibrierung der Scanner, Inspirationstiefe, Alter und die Lungengröße sind als Einflussfaktoren beschrieben worden. All diese Faktoren führen dazu, dass die Vergleichbarkeit zwischen Studien limitiert ist und das Forschungsbestreben auf diesem Gebiet erschwert.

Aufgrund dieser Gegebenheiten haben Keller et al. (2011) in einer Studie ein multivariates Analysemodell entwickelt, das auf den Parametern Emphyseindex, Histogramm-Perzentile und der fraktalen Dimension basiert; die Lungendichte wurde nicht, wie sonst üblich, als abhängige Variable betrachtet, sondern als Kovariante mit in die Analyse einbezogen. Die Autoren untersuchten zwei zeitlich nah beieinanderliegende CT Untersuchung von COPD Patienten und werteten diese mit dem multivariaten Analysemodells aus. Es resultierte eine signifikante Reduktion der Interscan-Variabilität von bis zu 42,4 % (Keller et al. 2011). In der vorliegenden Studie wurden die einzelnen Parameter separat analysiert und der Vorteil von multivariaten Analysemodelle nicht genutzt. In Zukunft könnten solche Analysemodelle ein hilfreiches Werkzeug sein um Störeinflüsse zu reduzieren.

4.7 Limitationen der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Arbeit geht es zum einen darum, radiologisch gesundes Lungengewebe von emphysematösen Lungengewebe zu unterscheiden, zum anderen ist der Versuch unternommen worden, mit Hilfe quantitativer Methoden Aussagen über den Schweregrad der Erkrankung zu machen. Die Einteilung der COPD Patienten nach den GOLD-Kriterien erfolgte jedoch auf der Basis funktioneller Parameter und spiegelt somit nicht zwangsläufig den Schweregrad des Lungenemphysems wider. Die einzelnen Stufen der GOLD-Klassifikation könnten

somit sehr heterogene Gruppen bezüglich des Emphysem-Ausprägungsgrades beinhaltet haben. Es wäre von Vorteil gewesen, die Patienten nach radiologischen Kriterien in verschiedene Emphysem-Schweregrade einzuteilen um tatsächlich das Lungenemphysem und nicht die Obstruktion der Bronchien zu erfassen. Dies hätte zu homogeneren Subgruppen hinsichtlich des Emphysem-Schweregrades geführt.

Wie im vorherigen Abschnitt erläutert, beeinflussen Alterungsprozesse die Entstehung eines Lungenemphysems. In der vorliegenden Studie weisen die gesunden Probanden ein Durchschnittsalter von 48 Jahren auf, wohingegen die COPD Patienten durchschnittlich 66 Jahre alt sind. Dieser große Altersunterschied könnte die Studienergebnisse beeinflusst haben. Neben den pathophysiologischen Mechanismen der COPD könnte auch das höhere Alter der Versuchsgruppe zur Entstehung des Lungenemphysems beigetragen haben.

Da die vorliegende Untersuchung als retrospektive Studie durchgeführt wurde, wurde für die Auswahl der CT Untersuchung das Radiologie-Management-System der Diagnostischen und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum Gießen verwendet. Die dokumentierte Beurteilung der Ärzte wurde nach verschiedenen Suchkriterien hin durchsucht, um geeignete CT Untersuchungen aus der Datenbank heraus zu filtern. Es ist somit nichts über die Bedingung der Diagnosefindung bekannt; es bestehen keine Informationen über die Erfahrung des jeweiligen Arztes, ob die Beurteilung durch einen oder mehrere Ärzte stattfand oder ob andere Einflussfaktoren, wie Zeitdruck, Zustand nach Nachtdienst etc. relevant waren. Bankier et al. untersuchten die inter- und intraindividuelle Übereinstimmungsrate bei der Beurteilung von CT Bildern von drei Radiologen mit unterschiedlicher Berufserfahrung. Es resultierte lediglich eine mäßige Übereinstimmungsrate zwischen den jeweiligen Diagnostikern aber eine hohe intraindividuelle Übereinstimmungsrate. Die Berufserfahrung hatte keinen relevanten Effekt auf die Güte der Beurteilung. Im Vergleich zu objektiven quantitativen computerbasierten Analyseverfahren kam es bei der subjektiven Beurteilung zu einer systematischen Überschätzung des Emphysemschweregrades. Die Autoren schlussfolgerten, dass die subjektiven Beurteilungen mit objektiven Methoden ergänzt werden sollten um die Genauigkeit und Reliabilität von Diagnosen zu erhöhen (Bankier et al. 1999).

Die für die Arbeit verwendeten CT-Untersuchungen wurden routinemäßig in maximaler Inspiration durchgeführt. Wie bereits im vorherigen Abschnitt besprochen, hat die Atemlage einen direkten Effekt auf die Lungendichte (Konietzko 2003). Die Inspirationstiefe ist stark von der Mitarbeit des Patienten abhängig und hat somit

eine hohe subjektive Komponente. Um diesen Faktor kontrollieren zu können, wäre beispielsweise eine spirometrische Steuerung der CT-Aufnahmen notwendig. Kalender et al. verwendeten hierfür ein Taschenspirometer. Erst bei Erreichen eines definierten Atemvolumen wurde die CT-Untersuchung gestartet (Kalener, Rienmuller & Seissler 1990). Aufgrund des retrospektiven Designs kann in der vorliegenden Untersuchung nicht sichergestellt werden, ob sich der Patient während der CT-Aufnahme tatsächlich in maximaler Inspiration befunden hat.

Eine weitere Ursache für Messungenauigkeiten könnte das Segmentierungsprogramm sein. Die Segmentierung der Lungen schließt die größeren Atemwege, also Bronchien und Trachea, ein. Es existiert jedoch kein standardisierter Startpunkt für die Segmentierung, sondern jede CT-Bilderserie wurde einzeln betrachtet und ein Startpunkt festgelegt. Der Anteil der Trachea an der segmentierten Lunge variiert somit von Patient zu Patient und beeinflusst zu einem gewissen, wahrscheinlich geringen, Teil die Analyseparameter. Eine separate Segmentierung der Trachea könnte diese Störeinflüsse ausschalten.

4.8 Schlussfolgerung

Die COPD ist weltweit eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität und erlangt eine substantielle sozioökonomische Bedeutung mit weiterhin steigender Tendenz. Es ist daher von großer Bedeutung die Erkrankung bereits im Frühstadium zu diagnostizieren, um Patienten rechtzeitig präventive und therapeutische Maßnahmen zuführen zu können. Die radiologische Diagnostik hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht, insbesondere im Bereich der Computertomographie. Es besteht ein großes Forschungsbestreben objektive Analysemethoden zu entwickeln, um das Lungenemphysem quantifizierbar zu machen.

In der vorliegenden Untersuchung hat die Auswertung der Korrelationen zwischen den computerbasierten Analyseverfahren Anlass zu der Vermutung gegeben, dass es grundsätzlich möglich ist, mittels quantitativer Methoden emphysematöse Veränderungen der Lunge zu beschreiben. Es resultierten hoch signifikante Korrelationen zwischen dem Lungenvolumen, der Lungendichte, dem Emphyseindex und der fraktalen Dimension. Bei der isolierten Betrachtung der Gruppe der COPD Patienten ergaben die Korrelationen signifikant engere Zusammenhänge als bei der gemeinsamen Analyse. Dies ist ein Hinweis dafür, dass durch die Analyseparameter tatsächlich pathologische Umbauprozesse der Lunge erfasst werden.

Voraussetzung für den routinemäßigen Einsatz der computerbasierten Auswertung

von CT-Untersuchungen ist, dass eine objektive und reproduzierbare Aussage über das Vorhandensein und das Ausmaß einer Lungenerkrankung getätigt werden kann. In der vorliegenden Arbeit ermöglichen die Parameter Lungenvolumen, Lungendichte und Emphyseindex eine Differenzierung zwischen den gesunden Probanden und den COPD Patienten. Die genauere Analyse zeigt allerdings, dass eine Detektion der Anfangsstadien des Lungenemphysems nicht möglich ist. Unterschiede resultieren hauptsächlich zwischen den gesunden Probanden und den fortgeschritteneren Stadien der COPD Erkrankung. Da für die klinische Praxis jedoch besonders die Frühdiagnose von großer Bedeutung ist und auch für die Verlaufsbeurteilung geringe Verschlechterungen detektierbar sein müssen, sind die diagnostischen Anforderungen an die softwarebasierten Analyseparameter bis dato nicht erfüllt. Aus diesen Betrachtungen ergibt sich zum jetzigen Zeitpunkt eine eingeschränkte Nutzungsfähigkeit der quantitativen CT. Trotz der hoffnungsvollen Ergebnisse sind noch weitere Forschungsbemühen notwendig um ein präziseres diagnostisches Instrument zu entwickeln und zu etablieren.

4.9 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden CT-Studie demonstrieren, dass die Detektion des Lungenemphysems mithilfe quantitativer computerbasierter Analyseparameter grundsätzlich möglich ist. Dieses Resultat ist im Einklang mit anderen Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet (Keller et al. 2010). Um die Entwicklung quantitativer CT Verfahren weiter voran zu treiben, wird in Zukunft die Definition von Standards für die Durchführung von CT Untersuchungen unumgänglich sein. Um eine Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu ermöglichen, müssen die Einflussfaktoren auf die Densitometrie, wie Schichtdicke, Röhrenstromstärke, Inspirationstiefe etc. standardisiert werden.

Als mögliche Fehlerquelle ist in Kapitel 4.7 das Segmentierungsprogramm diskutiert worden. Um hier die Messgenauigkeit zu steigern sollte der Anteil der Trachea an den segmentierten Bildern ebenfalls standardisiert werden.

Außerdem wäre neben der quantitativen Erfassung des Lungenemphysems eine morphologische Auswertung sinnvoll, da die Verteilung des Lungenemphysems von unmittelbarer klinischer Relevanz ist. Dies würde auch der Tatsache Rechnung tragen, dass viele COPD Patienten neben dem Lungenemphysem gleichzeitig eine Lungenfibrose entwickeln, wobei die verschiedenen pathophysiologischen Umbauprozesse vorwiegend in unterschiedlichen Lungenbereichen ablaufen. Die Vermi-

schung von unterschiedlichen Prozessen kann die Aussagekraft der quantitativen Analyseparameter herabsetzen, ein Effekt, der durch eine separate Auswertung von verschiedenen Lungenbereichen reduziert würde.

In der vorliegenden Untersuchung ist es fraglich, ob die Wahl des Schwellenwertes für den Emphyseindex optimal war, um das Ausmaß des Lungenemphysems bestmöglich darzustellen. Da die höchsten Korrelationen mit der fraktalen Dimension bei dem Schwellenwert von Th [-1000, -900] HE erzielt wurden und nicht erwartungsgemäß bei Th [-1000, -950] HE könnte in einer Folgestudie der Grenzwert des Emphyseindex bei -900 HE festgesetzt werden. Es wäre interessant zu beobachten, ob dadurch das Lungenemphysem präziser abgebildet würde.

Zudem wäre der Vergleich zwischen der quantitativen CT und funktionellen Lungenparametern interessant. In einigen Forschungsarbeiten konnten bereits signifikante Korrelationen zwischen der totalen Lungenkapazität (TLC) und dem softwarebasiert errechnetem Lungenvolumen sowie zwischen der TLC und dem Emphyseindex gefunden werden (Pauls et al. 2010).

5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden HR-CT Untersuchung war die Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems mithilfe der computerbasierten Analyseparameter Emphyseminindex, fraktale Dimension, Lungenvolumen und Lungendichte.

In diese Studie gingen die HR-CT-Daten von 51 COPD Patienten und 23 gesunden Probanden ein. Mit Hilfe einer semiautomatischen Software wurden die HR-CT Bildserien segmentiert und analysiert. Für die fraktalen Dimensionen wurden anhand verschiedener Schwellenwerte fünf Analysebereiche festgelegt und mit der Masse-Radius Methode berechnet. Der Grenzwert für den Emphyseminindex wurde bei -950 HE festgelegt.

Die Ergebnisse zeigen hoch signifikante Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern, insbesondere wenn die Gruppe der COPD Patienten separat betrachtet wird. Für die fraktale Dimension erreicht der Schwellenwertbereich von Th [-1000, -900] HE die höchsten Korrelationen. Darüber hinaus können signifikante Unterschiede zwischen den COPD Patienten und den gesunden Probanden für den Emphyseminindex, das Lungenvolumen und die Lungendichte gefunden werden. Für das Anfangsstadium der COPD GOLD I resultierten keine signifikanten Ergebnisse. Die Berechnungen für die fraktale Dimension ergaben durchweg keine signifikanten Ergebnisse. Eine differenzierte Betrachtung zeigte, dass der Emphyseminindex einen großen Überschneidungsbereich zwischen beiden Gruppen aufweist. Gesunde Probanden und COPD Patienten verfügen über einen Emphyseminindex von bis zu 12,3 %; dieser Bereich scheint somit noch physiologisch zu sein. In einer neuen Gruppeneinteilung wurde der Emphyseminindex von 12,3 % als Grenzwert verwendet und anschließend erneut auf Unterschiede hinsichtlich der fraktalen Dimension untersucht. Es resultieren hoch signifikante Ergebnisse.

Die Analyseparameter Emphyseminindex, Lungenvolumen und -dichte sind geeignet um zwischen COPD Patienten und gesunden Probanden zu differenzieren. Schwierigkeiten bestehen in der reliablen Detektion milder Emphysem-Erscheinungsformen. Die neue Gruppeneinteilung führte auch bei der fraktalen Dimension zu signifikanten Ergebnissen, sodass auch dieser Parameter das Lungenemphysem erfolgreich zu quantifizieren scheint.

6 Abstract

The purpose of this HR-CT study was the detection and quantification of pulmonary emphysema with computer-based parameters such as emphysema index, fractal dimension, lung volume and lung density.

In this retrospective study, the HR-CT images of 51 COPD Patients and 23 healthy subjects were segmented and analyzed by a semi-automatically operating software. For the fractal dimensions five areas of analysis were defined based on different thresholds. They were calculated with the mass-radius-method. A cut-off threshold of -950 Hounsfield Units was used for the emphysema index.

The results show highly significant correlations between the different parameters, especially when COPD patients were considered separately. For the fractal dimension the highest correlation was achieved with a threshold of [-1000, -900] HU. In addition, significant differences were found between COPD patients and healthy subjects regarding emphysema index, lung volume and lung density. No significant results were found for the initial stage of COPD GOLD I. The calculation of the fractal dimension showed no significant results. A detailed analysis displayed a big overlap for the emphysema index between both groups. The emphysema index of the healthy subjects and COPD patients ranged up to 12,3 %; thus this range can be considered physiological. Within a new group classification the emphysema index of 12,3 % was used as threshold and subsequently analyzed on differences in the fractal dimension. The results were of great significant.

The parameters emphysema index, lung volume, and lung density are appropriate to distinguish between COPD patients and healthy subjects. Difficulties occur in the reliable detection of mild emphysema manifestations. The new group classification also led to significant results in the fractal dimension. On this account it seems to be a successful parameter to quantify pulmonary emphysema.

7 Abkürzungsverzeichnis

AMFM	Adaptive multiple feature method
bzw.	beziehungsweise
c	Massepunkt
cm ³	Kubikzentimeter
COPD	chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
D	fraktale Dimension
df	degrees of freedom = Freiheitsgrade
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
EI	Emphyseindex
FEV ₁	forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen
HE	Hounsfield Einheit = Hounsfield Unit (HU)
HIST	lowest fifth percentile of the histogram of attenuation values
HR-CT	Hight Resolution-Computed Tomography = hochauflösende Computertomographie
HU	Hounsfield Unit = Hounsfield Einheit (HE)
ID	Identität
kg	Kilogramm
kV	Kilovolt
L	Liter
LAA	low attenuation area = Bereich von geringer Röntgenstrahlauslöschung
LAV	low attenuation volume = geringes Schwächungsvolumen
LD	Lungendichte
log	Logarithmus
LuFu	Lungenfunktionsdiagnostik
LV	Lungenvolumen
m	Masse
mAs	Milliampersekunde
mm	Millimeter
r	Radius

SD	Standard deviation = Standardabweichung
SPECT	Single photon emission computed tomographie = Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
Tc	Technetium
Th	Threshold = Schwellenwert
TLC	total lung capacity = totale Lungenkapazität
UKGM	Universitätsklinikum Giessen Marburg
VC	vital capacity = Vitalkapazität
z.B.	zum Beispiel

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Lungenemphysem und den verschiedenen obstruktiven Lungenerkrankungen. Der gestrichelte Kasten demonstriert den Bereich der Obstruktion, die drei schwarzen Kreise stehen für die Krankheitsbilder der chronischen Bronchitis, des Asthmas und des Lungenemphysems. Die COPD setzt sich aus den verschiedenen Krankheitsaspekten zusammen und ist durch den grau hinterlegten Bereich gekennzeichnet (Russi & Anderhub 2002).....	3
Abbildung 2: Generierung der Koch-Kurve.....	9
Abbildung 3: Darstellung verschiedener Segmentierungsschritte. Das linke Bild zeigt das Originalschnittbild. Im mittleren Bild ist der nach dem Schwellenwert-Algorithmus segmentierte Bereich weiß gefärbt. Das rechte Bild demonstriert das Ergebnis des fertigen Segmentierungsprozesses.....	17
Abbildung 4: Dargestellt ist das Prinzip der Masse-Radius Methode. In dem binarisierten segmentierten Lungenbild wird ein Zentrum zufällig ausgewählt und es werden Radien mit zunehmender Größe um das Zentrum herum gezogen (hier in rot dargestellt). Die weißen Voxel entsprechen der "Masse" und werden mengenmäßig für die einzelnen Radien berechnet. Da die Analyse auf dreidimensionalen Bildern basiert, handelt es sich nicht im eigentlichen Sinne um Kreise, sondern um Kugeln.....	19
Abbildung 5: Exemplarisch sind die Resultate der Lungensegmentierung für den gesamten Thresholdbereich D_c dargestellt. Die linke Spalte zeigt eine gesunde Lunge, die Rechte eine COPD Lunge.....	23
Abbildung 6: Exemplarisch sind die Resultate der Lungensegmentierung für den Schwellenwertbereich $[-1000, -950]$ HE dargestellt. Die linke Spalte zeigt eine gesunde Lunge, die rechte Spalte eine COPD Lunge.....	24
Abbildung 7: Exemplarisch sind die Resultate der Lungensegmentierung für den Schwellenwertbereich $Th [-1000, -900]$ HE dargestellt. Die linke Spalte zeigt eine gesunde Lunge, die rechte Spalte eine COPD Lunge.....	25
Abbildung 8: Exemplarisch sind die Resultate der Lungensegmentierung für den Schwellenwertbereich $Th [>-600]$ HE dargestellt. Die linke Spalte zeigt eine gesunde Lunge, die rechte Spalte eine COPD Lunge.....	26
Abbildung 9: Exemplarisch sind die Resultate der Lungensegmentierung für den Schwellenwertbereich $Th [>-300]$ HE dargestellt. Die linke Spalte zeigt eine gesunde Lunge, die rechte Spalte eine COPD Lunge.....	27
Abbildung 10: Dargestellt sind die Histogramme der HE-Verteilungen exemplarisch für eine Emphysemlunge und eine gesunde Lunge. Alle Werte auf der x-Achse müssen mit -1000 addiert werden um die HE-Werte zu erhalten. "0" entspricht somit dem HE-Wert -1000, 500 entspricht -500 und 1000 entspricht 0.....	28
Abbildung 11: Die 100 einzelnen Aufzählungen sind in einer doppelt logarithmischen Auftragung für den Analysebereich Th complete für eine Emphysemlunge dargestellt....	29

Abbildung 12: Abgebildet ist die doppelt logarithmische Auftragung der mittleren Masse (r) als Funktion des Radius von 100 verschiedenen Zentrumspositionen für eine Emphysemlunge. Bei der gezeigten Linie handelt es sich um eine Regressionsgerade. Innerhalb des Radiusbereiches R der Regressionsgeraden, wurde die Dimension bestimmt.....	30
Abbildung 13: Graphische Darstellung der verschiedenen Schätzwerte der fraktale Dimension für beide Versuchsgruppen. Der Standardfehler ist mit dargestellt.....	32
Abbildung 14: Dargestellt sind die Mittelwerte des Emphysemindex für die COPD Patienten und für die gesunde Kontrollgruppe. Der Standardfehler des Mittelwertes ist mit angegeben.....	33
Abbildung 15: Darstellung der Mittelwerte des Emphysemindex für die verschiedenen Schweregrade der COPD und für die gesunden Probanden.....	34
Abbildung 16: Dargestellt sind die Mittelwerte der Lungenvolumina für die COPD Patienten und für die gesunde Kontrollgruppe. Der Standardfehler des Mittelwertes ist mit angegeben.....	34
Abbildung 17: Dargestellt sind die Mittelwerte der Lungenvolumina für die GOLD Schweregrade der COPD Patienten und für die gesunde Kontrollgruppe. Der Standardfehler des Mittelwertes ist mit angegeben.....	35
Abbildung 18: Dargestellt sind die Mittelwerte der Lungendichte der COPD Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Der Standardfehler des Mittelwertes ist angegeben.....	36
Abbildung 19: Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardfehler der Dichtewerte für die GOLD Untergruppen sowie für die Kontrollgruppe.....	36
Abbildung 20: Korrelation zwischen Lungenvolumen und Lungendichte.....	38
Abbildung 21: Korrelation zwischen $D_{Th_{900}}$ und dem Lungenvolumen.....	39
Abbildung 22: Korrelation zwischen $D_{Th_{900}}$ und der Lungendichte.....	40
Abbildung 23: Korrelation zwischen $D_{Th_{950}}$ und dem Emphysemindex.....	41
Abbildung 24: Vergleich der Korrelationen zwischen der fraktalen Dimension $Th [-1000, -900]$ HE und dem Lungenvolumen für die COPD Patienten und die gesunde Kontrollgruppe.	46
Abbildung 25: Vergleich der Korrelationen zwischen der fraktalen Dimension $Th [-1000, -900]$ HE und der Lungendichte für die COPD Patienten und die gesunde Kontrollgruppe.....	46
Abbildung 26: Das linke Histogramm zeigt die HE-Verteilung von einem Patienten mit Lungenemphysem und Lungenfibrose. Auf der rechten Seite ist das Histogramm eines Patienten mit einem reinen Lungenemphysem dargestellt.....	58

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der COPD nach den GOLD-Kriterien (GOLD 2015).....	5
Tabelle 2: HE-Analysebereiche der einzelnen Schätzwerte der fraktalen Dimension. „max“ bezeichnet den höchsten HE-Wert in einer Lunge.....	18
Tabelle 3: Darstellung der Ergebnisse der CT Parameter. Die Mittelwerte, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum für die Gruppe der COPD Patienten und der gesunden Kontrollgruppe sind jeweils berechnet.....	31
Tabelle 4: Präsentiert sind die Ergebnisse der Pearson-Korrelation zwischen den einzelnen Analyse-Parametern. Die dick gedruckten Zahlen zeigen eine signifikante Korrelation an, *steht für $p < 0,05$, ** steht für $p < 0,01$	37
Tabelle 5: Dargestellt sind die Ergebnisse für die Pearson-Korrelation zwischen den einzelnen Analyseparametern für die Gruppe der COPD Patienten. Die dick gedruckten Zahlen zeigen eine signifikante Korrelation an, *steht für $p < 0,05$, ** steht für $p < 0,01$	44
Tabelle 6: Dargestellt sind die Ergebnisse für die Pearson-Korrelation zwischen den einzelnen Analyseparameter für die Gruppe der gesunden Probanden. Die dick gedruckten Zahlen zeigen eine signifikante Korrelation an, *steht für $p < 0,05$, ** steht für $p < 0,01$	45
Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen für die verschiedenen CT Parameter für die Gruppe EI $> 12,3\%$ und EI $< 12,3\%$	50

10 Literaturverzeichnis

- Adams, H., Bernard, M. S., & Mc Connachie, K. (1991). An appraisal of CT pulmonary density mapping in normal subjects. *Clin Radiol* 43(4), S. 238-242.
- Andersen, M., Parham, A., Waldrep, J., McKenzie, W., Dhand, R. (2012). Alveolar fractal box dimension inversely correlates with mean linear intercept in mice with elastase-induced emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 7, S. 234-243.
- Bankier, A., De Maertelaer, V., Keyzer, C., Gevenois, P. (1999). Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology.* 211(3), S. 851-858.
- Barnsley, M. F. (1988). *Fractals everywhere*. San Diego: Academic Press Professional.
- Benhamou, C., Lespesailles, E., Jacquet, G., Harba, R., Jennane, R., Loussot, T., Tourliere, D., Ohley, W. (1994). Fractal organization of trabecular bone images on calcaneus radiographs. *Journal of Bone and Mineral Research* 9(12), S. 1909-1918.
- Bittner, R. C., & Roßdeutscher, R. (1996). In A. Schäffler, & U. Renz, *Leitfaden Radiologie. Indikationen, Befundung-Arbeitstechnik, Differentialdiagnose*. Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer Verlag.
- Blanton, R., Thompson, P., Narr, K., Capetillo-Cunliffe, L., Nobel, A., & Singerman, J. (2001). Mapping cortical asymmetry and complexity patterns in normal children. *Psychiatry Research* 107(1), S. 29-43.
- Boedeker, K., Nitt-Gray, M., Rogers, S., Truong, D., Brown, M., Gjertson, D., Goldin, J. (2004). Emphysema: effect on reconstruction algorithm on CT imaging measurements. *Radiology* 232(1), S. 295-301.
- Bullmore, E., Brammer, M., Harvey, I., Persaud, R., Murray, R., Ron, M. (1994). Fractal analysis of the boundary between white matter and cerebral cortex in magnetic resonance images: A controlled study of schizophrenic and manic-depressive patients. *Psychiatric Medicine* 24 (3), S. 771-781.
- Caligiuri, P., Giger, M., Favus, M. (1994). Multifractal radiographic analysis of osteoporosis. *Medical Physics* 21(4), S. 503-508.
- Cerveri, I., Dore, R., Corsico, A., Zoia, M. C., Pellegrino, R., Brusasco, V., Pozzi, E. (2004). Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest* 125(5), S. 1714-1718.
- Coates, G., Gray, G., Mansell, A. (1979). Changes in lung volume, lung density, and distribution of ventilation during hypobaric decompression. *J Appl Physiol* 46(4), S. 752-755.
- Cottin, V., Nunes, H., Brillet, P. Y., Delaval, P., Devouassoux, P., Tillie-Leblond, I., Israel-Biet, D., Court-Fortune, I., Valeyre, D., Cordier, J. (2005). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 26(4), S. 586-593.

- Dietz, M. (2013). Evaluation eines Computerprogramms zur Bestimmung unterschiedlicher Lungenparameter anhand von Volumen-Computertomographischen Datensätzen aus in vivo Mausuntersuchungen. Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades an der Fakultät für Medizin an der JLU Giessen. Giessen
- Fishman, A., Martinez, F., Naunheim, K., Piantadosi, S., Wise, R., Ries, A., Weinmann, G., Wood, D. (2003). A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 384(21), S. 2059-2073.
- Geldmacher, H., Urbanski, K., Herbst, A., Allison, M., Vollmer, W., Buist, A., Welte, T. (2007). COPD-Prävalenz in Deutschland – Ergebnisse der BOLD Studie. *Pneumologie* 61.
- Gevenois, P. A., de Maertelaar, V., De Vuyst, P. (1995). Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 152(2), S. 653-657.
- Gevenois, P. A., De Vuyst, P., de Maertelaar, V. (1996). Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 154(1), S. 187-192.
- Gevenois, P. A., Koop, M. C., Jacobovitz, D., De Vuyst, P., Yernault, J. C., Struyven, J. (1993). Whole lung sections for computed tomographic-pathologic correlations. Modified Gough-Wentworth technique. *Invest Radiol* 28(3), S. 242–246 .
- Gevenois, P., Scillia, P., de Maertelaer, V., Michils, A., De Vuyst, P., Yernault, J. (1996). The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT Lung densitometry. *AJR Am J Roentgenol* 167(5), S. 1169-1173.
- Gierada, D., Bierhals, A., Choong, C., Bartel, S., Ritter, J., Das, N., Hong, C., Pilgram, T., Bae, K., Whiting, B., Woods, J., Hogg, J., Lutey, B., Battafarano, R., Cooper, J., Meyers, B., Patterson, G. (2010). Effects of CT section thickness and reconstruction kernel on emphysema relationship to the magnitude of the CT emphysema index. *Acad Radiol* 65(2), S. 228-234.
- Gietema, H., Schilham, A., van Ginneken, B., van Klaveren, R., Lammers, J., Prokop, M. (2007). Monitoring of smoked-induced emphysema with CT in lung cancer screening setting: detection of real increase in extent of emphysema. *Radiology* 244(3), S. 890-897.
- Gietema, H., Müller, N., Nasute Fauerbach, P., Sharma, S., Edwards, L., Camp, P., Coxson, H. (2011). Quantifying the Extent of Emphysema: Factors associated with Radiologists' Estimations and Quantitative Indices of Emphysema Severity Using the ECLIPSE Cohort. *Acad Radiol* 18, S.661-671.
- Gillooly, M., Lamb, D. (1993). Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: the effect of age and sex. *Thorax* 48(1), S. 39-43.
- Glould, G. A., Redpath, A. T., Ryan, M., Warren, P. M., Best, J., Cameron, E. J., MacNee, W. (1993). Parenchymal emphysema measured by CT lung density correlates with lung function in patients with bullous disease. *Eur Respir J* 6(5), S. 698-704.

- GOLD. (2015). *Global strategy for the diagnose, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Abgerufen am 31. Januar 2015 von Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease:
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf
- Gurney, J., Jones, K., Robbins, R., Gossman G., Nelson, K., Daughton, D., Spurzem, J., Rennard, S. (1992). Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology* 183(2), S. 457-463.
- Haitao, S., Ning, L., Lijun, G., Fei, G., Cheng, L. (2011). Fractal Dimension Analysis of MDCT Images for Quantifying the Morphological Changes of the Pulmonary Artery Tree in Patients with Pulmonary Hypertension. *Korean J Radiol* 12(3), S. 789-796.
- Han, M. K., Kazerooni, E. A., Lynch, D. A., Liu, L. X., Murray, S., Curtis, J. L., Criner G.J., Kim, V., Bowler, R.P., Hanania, N.A., Anzueto, A.R., Make, B.J., Hokanson, J.E., Crapo, J.D., Silverman E.K., Martinez, F.J., Washko, G.R. (2011). Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 261(1), S. 274-282.
- Hansell, D. M. (2005). Airway diseases. In D. M. Hansell, P. Armstrong, D. Lynch, & H. P. McAdams, *Images of the diseases of the chest, 4th edn*. New York: Elsevier Mosby.
- Hartung, J., Elpelt, B., Klösener. (2005). *Statistik: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*. Oldenbourg Verlag.
- Hayhurst, M. D., MacNee, W., Flenley, D. C., Wright, D. C., McLean, A., Lamb, D., Wightman A.J., Best, J. (1984). Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet* 2(8398), S. 320-322.
- Herold, G. (2014). *Innere Medizin*. Herold Verlag.
- Hitsuda, Y., Kawasaki, Y., Igishi, T., Yasuda, K., Kato, K., Matsumoto, S., Nakamoto M., Hashimoto K., Fujii, Y., Miyata M., Sasaki, T., Shimizu, E. (2000). A study of the minimum number of slices required for quantification of pulmonary emphysema by computed tomography. *Jpn J Respir Soc* 38(6), S. 430-436.
- Hogg, J. C. (2004). Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 364, S. 709-721.
- Juergens, U. R., Schulze-Werninghausen, G., Steinkamp, G. (2003). Epidemiologie der COPD. In A. Gillissen, *Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung*. Bremen: Uni-Med Verlag.
- Kalender, W., Rienmuller, R., Seissler, W. (1990). Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT. *Radiology* 175(1), S. 265-268.
- Keller, B., Reeves, A., Henschke, C., Yankelevitz, D. (2011). Multivariate Compensation of Quantitative Pulmonary Emphysema Metric Variation from Low-Dose, Whole-Lung CT Scan. *AJR Am J Roentgenol* 197(3), S. 495-502.

- Keller, B., Reeves, A., Yankelevitz, D., Henschke, C. (2010). Automated Quantification of Pulmonary Emphysema from Computed Tomography Scans: Comparison of Variation and Correlation of Common Measures in a Large Cohort. *Medical Imaging* 7624. S. 26241Q.
- Khosrovi, P., Kahn, A., Genant, H., Majumdar, S. (1994). Characterization of trabecular bone structure from radiographs using fractal analysis. *Journal of Bone and Mineral Research* 9, S. 156-157.
- Kido, S., Kuriyama, K., Higashiyama, M., Kasugai, T., Kuroda, C. (2002). Fractal Analysis of Small Peripheral Pulmonary Nodules in Thin-section CT - Evaluation of the Lung-nodule Interfaces. *Journal of Computer Assisted Tomography* 26(4), S. 573-578.
- Koch, H. (1904). Une courbe continue sans tangente, obtenue par une construction géométrique élémentaire. *Arkiv för Matematik*, S. 681-704.
- Konietzko, N. (2003). American Thoracic Society/European Respiratory Society: Standards of the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 168, S. 818-900.
- Kuhn, C. (1986). The biochemical pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases: protease-antiprotease imbalance in emphysema and diseases of the airways. *J Thorac Imag* 1(2), S. 1-6.
- Lesur, O., Delorme, N., Fromaget, J. M. (1990). Computed tomography in the etiology assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax. *Chest* 98(2), S. 341-347.
- Litmanovitch, D., Boiselle, P., Bankier, A. (2009). CT of pulmonary emphysema - current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol* 19(3), S. 537-551.
- Liu, J., Zhang, L., Yue, G. (6 2003). Fractal dimension in human cerebellum measured by magnetic resonance imaging. *Biophysical Journal* 85(6), S. 4041-4046.
- Lopes, R. & Betrouni, N. (2009). Fractal and multifractal analysis: a review. *Med Image Anal* 13(4), S. 634-649.
- Müller, N. L., Stapels, C. A., Miller, R. R., Abboud, R. J. (1988). "Density Mask": an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 94(4), S. 782-787.
- Madani, A., Van Muylem, A., de Maertelaer, V., Zanen, J., Gevenois, P. (2008). Pulmonary emphysema: size distribution of emphysematous spaces on multidetector CT images - comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology.* 248(3), S. 1036-1041.
- Mandani, A., Zanen, J., De Maertelaer, V., Gevenois, P. (2006). Pulmonary emphysema: objective quantification at multidetector row CT: comparison with macroscopic and microscopic morphometry. . *Radiology* 238(3), S. 1036-1043.
- Mandelbrot, B. B. (1987). *Die fraktale Geometrie der Natur*. Basel: Birkhäuser.
- Mandelbrot, B. B. (1975). *Fractals: Form, Chance and Dimension*, by Benoit Mandelbrot. New York: W H Freeman and Co.

- Mandelbrot, B. B. (1967). How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension. *Science* 156(3775), S. 636-638.
- Mandelbrot, B. B. (1975). *Les objets fractals: forme, hasard et dimension*. Paris: Flammarion.
- Mandelbrot, B. B. (1985). Self-affine fractals and the fractal dimension. *Physica Scripta* 32, S. 257-260.
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projection of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3(11), S. 442.
- Mishima, M., Hirai, T., Itoh, H., Nakano, Y., Sakai, H., Muro, S., Nishimura, K. Oku, Y., Kazuo, C., Ohi, M., Nakamura, T., Bates, J., Alencar, A., Suki, B. (1999). Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Natl. Acad. Sci* 96(16), S. 8829–8834.
- Mishima, M., Oku, Y., Kawakami, K. (1997). Quantitative assessment of the spatial distribution of low attenuation areas on X-ray CT using texture analysis in patients with chronic pulmonary emphysema. *Front Med Biol Eng* 8(1), S. 19-34.
- Moledina, S., de Bruyn, A., Schievano, S., Owens, C., Young, C., Haworth, S., Taylor, A., Schulze-Neick, I., Muthurangu, V. (2011). Fractal branching quantifies vascular changes and predicts survival in pulmonary hypertension: a proof of principle study. *Heart* 97(15), S. 1245-1249.
- Mura, M., Zompatori, M., Pacilli, A. M., Fasano, L., Schiavina, M., Fabbri, M. (2006). The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 51 (3), S. 257-265.
- Murata, K., Itoh, H., Todo, G., Kanaoka, M., Noma, S., Itoh, T., Furuta M., Asamoto H., Torizuka K. (1986). Centrilobular lesions of the lung: demonstration by high-resolution CT and pathologic correlations. *Radiology* 161(3), S. 641-645.
- Nagao, M., Murase, K. (2003). Measurement of heterogeneous distribution on Technegas SPECT images by three-dimensional fractal analysis. *J Nucl Med* 44(2), S. 316-317.
- Nagao, M., Murase, K., Yasuhara, Y., Ikezoe, J. (1998). Quantitative analysis of pulmonary emphysema: three-dimensional fractal analysis of single-photon emission computed tomography images obtained with a carbon particle radioaerosol. *AJR* 171(6), S. 1657-1663.
- Novelline, R. A. (2001). *Squire's Radiologie - Grundlagen der klinischen Diagnostik für Studium und Praxis*. New York: Schattauer.
- Obert, M. (1991). Fraktale Charakterisierung von mikrobiologischen Zellverbänden und theoretische Modellbildung - Vergleich mit anorganischen Aggregationsprozessen. *Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld*. Bielefeld.
- Obert, M., Franzki, K., Schröer, H., Krombach, G. (2015). Semiautomatische Software ermöglicht Unterscheidung zwischen Gesunden und Patienten mit fibrotisiertem Lungengewebe anhand der fraktalen Dimension. 96. *Deutscher Röntgenkongress*, 13. - 16. Mai 2015. Hamburg.

- Papaloucas, C., Ward, R., Tonkin, C., Buckland-Wright, C. (2005). Cancellous bone changes in hip osteoarthritis: a short-term longitudinal study using fractal signature analysis. *OsteoArthritis and Cartilage* 13(11), S. 998-1003.
- Parr, D., Stoel, B., Stolk, J., Nightingale, P., Stockley, R. (2004). Influence of calibration on densitometric studies of emphysema progression using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 170(8), S. 883-890.
- Pauls, S., Gulkin, D., Feuerlein, S., Muche, R., Krüger, S., Schmidt, A., Dharaia E. et al. (2010). Assessment of COPD severity by computed tomography correlation with lung functional testing. *Clinical Imaging* 34(3), S. 172-178.
- Pauwels, R., Buist, A., Calverley, P. (2001). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Care Med*. 163(5), S. 1256-1276.
- Russi, E. W., Anderhub, H. P. (2002). Asthma und COPD. *Schweizer Med Forum* 20, S. 487-489.
- Sato, A., Hirai, T., Imura, A., Kita N., Iwano, A., Muro, S., Nabeshima, Y., Suki, B., Mishima, M. (2007). Morphological mechanism of the development of pulmonary emphysema in klotho mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 (7), S. 2361-2365.
- Schmitter, E. D. (1989). *Fraktale Geometrie: eine praktische Einführung auf dem Computer*. Holzkirchen: Hofacker.
- Soejima, K., Yamaguchi, K., Kohda, E., Takeshita, K., Ito, Y., Mastubara, H., Oguma T., Inoue T., Okubo Y., Amakawa K. (2000). Longitudinal follow-up study of smoking induced lung density changes in high resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 161(4), S. 1264-1273.
- Statistisches Bundesamt. (2015). *D_Statis*. Abgerufen am 28. Januar 2015 von <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>
- Stern, E.J., Frank, M.S. (1994). CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJA Am J Roentgenol* 162(4), S. 791-798.
- Stoel, B., Stolk, J. (2004). Optimization and standardization of lung densitometry in the assessment of pulmonary emphysema. *Invest Radiol* 39(11), S. 681-688.
- Stolk, J., Dirksen, A., van der Lugt, A., Hutsebaut J., Mathieu, J., de Ree J., Reiber, J.H., Stoel B.C. (2001). Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema. *Invest Radiol* 36(11), S. 648-651.
- Tanabe, N., Muro, S., Hirai, T., Oguma, T., Terada, K., Marumo, S., Kinose D., Ogawa E., Hoshino W., Mishima, M. (2011). Impact of Exacerbations on Emphysema Progression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183 (12), S. 1653-1659.

- Tanabe, N., Muro, S., Sato, S., Tanaka, S., Oguma, T., Kiyokawa, H., Takahashi T., Kinose D., Hoshino Y., Kubo T., Hirai T., Mishima M. (2012). Longitudinal Study of Spatially Heterogeneous Emphysema Progression in Current Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One* 7(9). e44993.
- Thurlbeck, W. (1967). The internal surface area of nonemphysematous lungs. *Am Rev Respir Dis* 95(5), S. 765-773.
- Timmins, S. C., Diba, C., Farrow, C. E., Schoeffel, R. E., Berend, N., Salome, C. M., et al. (2012). The relationship between airflow obstruction, emphysema extent, and small airways function in COPD. *Chest* 142(2), S. 312-319.
- Tonelli, M., Stern, E., & Glenny, R. (1997). HRCT evident fibrosis in isolated pulmonary emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 21(2), S. 322-323.
- Tsushima, K., Sone, S., Fujimoto, K., Kubo, K., Morita, S., Takegami, M., Fukuhara, S. (2010). Identification of occult parenchymal disease such as emphysema or airway disease using screening computed tomography. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 7(2), S. 117-125.
- Ulmer, W., Reichel, G., Nolte, D., Islam, M. (1991). *Die Lungenfunktion. Physiologie und Pathophysiologie, Methodik*. (Bd. 5. Auflage). Stuttgart: Thieme.
- Uppaluri, R., Mitsa, T., Sonka, M., Hoffman, E. A., McLennon, G. (1997). Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. *Am J Respir Crit Care Med* 156(1), S. 248-254.
- Webb, W., Stein, M., Finkbeiner, W., Im, J., Lynch, D., Gamsu, G. (1988). Normal and diseased isolated lungs: high resolution CT. *Radiography* 166(1), S. 81-87.
- Wiggins, J., Strickland, B., & Turner-Warwick, M. (1990). Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med* 84(5), S. 365-369.
- Witten, M., Tinajero, J., Sobonya, R., Lantz, R., Quan, S., Lemen, R. (1997). Human alveolar fractal dimension in normal and chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 98(2), S. 221-230.
- World Health Organization. (2012). *World Health Organization*. Abgerufen am 28. Januar 2015 von <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- Yi, W. J., Heo, M. S., Lee, S. S., Coi, S. C., Huh, K. H., Lee, S. P. (2007). Direct measurement of trabecular bone anisotropy using directional fractal dimension and principal axes of inertia. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 104(1), S. 110-116.
- Yuan, R., Mayo, J., Hogg, J., Pare, P., Mc Williams, A., Lam, S. (2007). The effects of radiation dose and CT manufacturer on measurements of lung densitometry. *Chest* 132(2), S. 617-623.

11 Publikationen

Teile dieser Dissertation wurden in einem Vortrag beim 96. Deutschen Röntgenkongress 2015 in Hamburg vorgetragen (Obert, M., Franzki, K., Schröder, H. & Krombach, G. (2015). Semiautomatische Software ermöglicht Unterscheidung zwischen Gesunden und Patienten mit fibrotisiertem Lungengewebe anhand der fraktalen Dimension. 96. Röntgenkongress, 13. bis 16. Mai 2015, Hamburg).

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, Dezember 2015

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen herzlich danken, die zur Entstehung der vorliegenden Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Professor Dr. med Gabriele A. Krombach, Direktorin der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Martin Obert, der mir das Thema der hier vorliegenden Arbeit überließ und mir während des gesamten Entstehungsprozesses mit Rat und Tat zur Seite stand. Seine immerwährende fachliche und freundschaftliche Betreuung, seine Geduld und sein unermüdliches Engagement haben die Entstehung dieser Arbeit erst ermöglicht. Ich bin mir bewusst, dass sein Einsatz in fachlicher und persönlicher Hinsicht über das Gewöhnliche hinaus geht und möchte mich dafür aus tiefstem Herzen bedanken!

Von ganzen Herzen danke ich meiner Familie, die mich auf meinem Weg stets uneingeschränkt unterstützt und mir in jeder Lebenslage den Rücken stärkt.