

**Histogram-Functional-Shape-Methode zur automatischen Schweregrad-  
einteilung von Fibrose und Emphysem an Lungenlappen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Huwe, Johann Reinhold  
aus München

Gießen 2020

Aus der  
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Kinderradiologie,  
unter der Leitung von  
Univ.-Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach,  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach

Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Natascha Sommer

Tag der Disputation: 20.10.2020

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Aufbau der Lunge .....	1
1.2. Relevante Lungenerkrankungen dieser Studie .....	3
1.2.1. Emphysem.....	3
1.2.1.1. Definition.....	3
1.2.1.2. Ätiopathogenese.....	3
1.2.1.3. Emphysem in der Bildgebung .....	3
1.2.1.4. Therapie des Emphysems .....	4
1.2.2. Fibrose.....	4
1.2.2.1. Definition.....	4
1.2.2.2. Fibrose in der Bildgebung .....	5
1.2.2.3. Therapie der Fibrose.....	5
1.3. Räumliche Aspekte zu den Lungenerkrankungen .....	6
1.4. Automatische Befundungen in der Lungendiagnostik.....	6
1.5. Ziel dieser Studie .....	8
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>10</b>
2.1. Beschreibung des Patientenkollektivs .....	10
2.2. CT-Protokoll .....	10
2.3. Die Computertomographie und ihre Funktionsweise .....	11
2.4. Die Hounsfield-Skala und die Fensterung .....	11
2.5. Die Segmentierung des Lungengewebes .....	12
2.5.1. Der Segmentierungsprozess .....	12
2.5.2. Die Software Mevis Pulmo3D .....	13
2.6. Beschreibung der Histogram-Functional-Shape-Methode .....	14
2.6.1. Erstellung der HE-Histogramme.....	14
2.6.2. Die Verhulst-Gleichung .....	16
2.6.3. Die Parameter der Verhulst-Gleichung .....	17
2.7. Visuelle Befundung – Erhebung des Goldstandards .....	18
2.8. Beschreibung der Scores .....	19
2.8.1. Der Goddard-Score .....	19
2.8.2. Der Gay-Score .....	21
2.9. Statistische Methoden .....	24
2.9.1. Software .....	24

2.9.2. Die multinomiale logistische Regressionsanalyse.....	24
2.9.3. Sensitivität und Spezifität .....	25
2.9.4. Computerhardware.....	26
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
3.1. Ergebnisse der Segmentierung .....	26
3.2. HE-Verteilungshistogramme .....	26
3.3. Kumulative Form der Kurven .....	28
3.4. Kurvenanpassung mithilfe der Verhulst-Gleichung .....	28
3.5. Ergebnisse der multinomialen logistischen Regressionsanalyse.....	30
3.5.1. MLR-Analyse an Lappen mit Emphysem .....	30
3.5.2. Informationen zur Modellanpassung beim Goddard-Score .....	33
3.5.3. Ergebnisse nach Patienten .....	33
3.5.4. MLR-Analyse an Lappen mit Fibrose – Alveolar-Score.....	34
3.5.5. Informationen zur Modellanpassung beim Alveolar-Score .....	37
3.5.6. Ergebnisse nach Patienten .....	37
3.5.7. MLR-Analyse an Lappen mit Fibrose – Interstitial-Score.....	38
3.5.8. Informationen zur Modellanpassung beim Interstitial-Score.....	41
3.5.9. Ergebnisse nach Patienten .....	41
3.6. Sensitivität und Spezifität der HFS-Methode.....	42
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>43</b>
4.1. Diskussion der Ergebnisse .....	43
4.1.1. Ergebnisse beim Emphysem .....	43
4.1.2. Ergebnisse bei Fibrose .....	44
4.2. Fehlerdiskussion .....	45
4.2.1. Mischdiagnosen im Patientenkollektiv.....	45
4.2.2. Scanparameter.....	45
4.2.3. Segmentierung der Lungenlappen.....	46
4.2.4. Befundung der Lungenlappen .....	46
4.3. Probleme und Grenzen der HFS-Methode .....	47
4.4. Ausblick .....	48
4.5. Bedeutung der Studie – Schlussfolgerung.....	50
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>52</b>

<b>6. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>9. Anhang.....</b>	<b>57</b>
<b>10. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>11. Publikationsverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>12. Erklärung zur Dissertation.....</b>	<b>80</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>81</b>

## 1. Einleitung

Lungenemphysem und -fibrose sind im Alltag eines Radiologen häufige Krankheitsbilder. Die Bildgebung mithilfe der Computertomographie (CT) und die radiologische Befundung sind wichtige Schritte bei der Diagnostik dieser Erkrankungen. Inzwischen gibt es Anwendungen, die den Radiologen bei seiner Arbeit unterstützen. Dazu gehören Computerassistierte Detektionssysteme (CAD-Systeme), die eine Gruppe von objektiven (i. d. R. numerischen) Methoden darstellen, bei denen der Computer mittels Mustererkennung automatisch Diagnosen herleitet (Doi 2005). In vorliegender Studie soll ein Computerprogramm evaluiert werden, welches mit der Histogram-Functional-Shape-Methode (HFS-Methode), ein numerisches und dadurch streng reproduzierbares Verfahren, Bilddaten auswertet. Das Programm untersucht hierbei CT-Bilddatensätze von Lungenlappen hinsichtlich des Schweregrades ihrer Erkrankung.

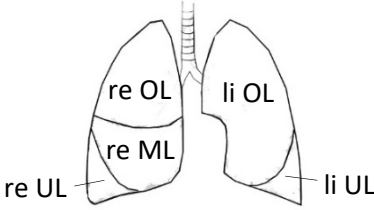
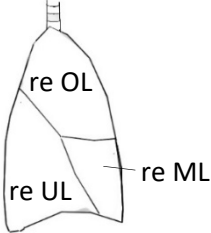
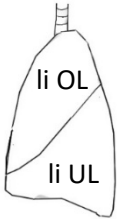
Die vorliegende Arbeit geht zunächst auf die Charakteristika ein, wie sich Fibrose und Emphysem in der Bildgebung darstellen. Es folgt eine detaillierte Vorstellung der HFS-Methode und der visuellen Scores und Kriterien anhand deren ein Goldstandard für diese Studie erstellt wurde. Bei Definitionen zu Merkmalen wird das Glossar der Fleischner Society als Referenz herangezogen. Anschließend wird das Vorgehen beschrieben, wie die HFS-Methode angewendet und statistisch untersucht wurde. Im Ergebnisteil wird dargestellt, wie sensitiv und spezifisch die HFS-Methode ist und im Diskussionsteil wird auf Probleme und Optimierungsmaßnahmen hingewiesen.

### 1.1. Aufbau der Lunge

Die Lunge besteht aus 5 unterschiedlich großen Lappen. Der rechte Lungenflügel (*Pulmo dexter*) besteht aus 3 Lungenlappen, der linke Lungenflügel (*Pulmo sinister*) aus 2 Lappen (Schünke 2012). Die Lungenlappen stellen weitgehend eigene funktionelle Systeme dar und werden unabhängig voneinander von Bronchien und Gefäßen versorgt (Kuhnigk 2003; Ross 2009).

Man unterscheidet am rechten Lungenflügel den rechten Lungenoberlappen (*Lobus superior pulmonis dextri*), den rechten Lungenmittellappen (*Lobus medius pulmonis dextri*) und den rechten Lungenunterlappen (*Lobus inferior pulmonis dextri*). Am linken Lungenflügel unterscheidet man den linken Lungenoberlappen (*Lobus superior pulmonis sinistri*) und den linken Lungenunterlappen (*Lobus inferior pulmonis sinistri*).

Alle Lungenlappen können weiter in Lungensegmente unterteilt werden. Die Atemwege folgen der Aufteilung, die Trachea teilt sich an der Karina (*Carina trachea*) in zwei Hauptbronchien, der rechte Hauptbronchus teilt sich in 3 Lappenbronchien, der linke Hauptbronchus in 2 Lappenbronchien. Die Lappenbronchien teilen sich dann in die Segmentbronchien (Schünke 2012). In seltenen Fällen entspringt ein Bronchus oberhalb der Karina aus der Trachea und wird als *Trachealbronchus* bezeichnet (Krombach 2015). Es folgt eine grobe Übersicht zu den Lungenlappen (siehe Tab. 1).

frontal	
sagittal rechts	
sagittal links	

**Tab. 1: Übersicht über die Lungenlappen.** OL: Oberlappen, ML: Mittellappen, UL: Unterlappen, li: linker, re: rechter.

## **1.2. Relevante Lungenerkrankungen dieser Studie**

Im Folgenden werden die Lungenerkrankungen Emphysem und Fibrose vorgestellt, es wird hier insbesondere auf den CT-Befund eingegangen.

### **1.2.1. Emphysem**

#### **1.2.1.1. Definition**

Das Lungenemphysem stellt eine irreversible Erweiterung und Zerstörung der terminalen Luftwege dar, einhergehend mit einer Obstruktion der Atemwege und einer Erhöhung des Lungenvolumens (Fraser 1974; Vogelmeier 2018).

#### **1.2.1.2. Ätiopathogenese**

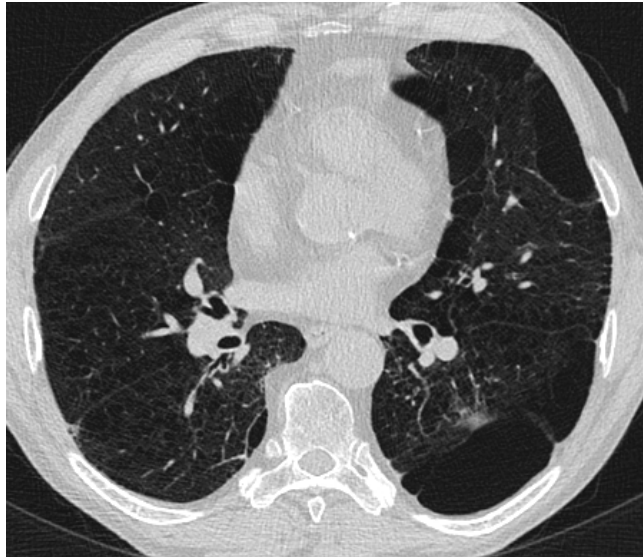
Das Emphysem kann im Rahmen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung auftreten (Herold 2016). Neben einem Ungleichgewicht von Proteasen und Proteaseinhibitoren, können zahlreiche Faktoren durch eine chronische Entzündungsreaktion ein Lungenemphysem auslösen (Tuder 2006; Sharafkhaneh 2008; Vogelmeier 2018). Es betrifft zu einem hohen Anteil Raucher. Als Komplikationen kann neben Infekten, auch eine pulmonale Hypertonie auftreten, die durch den Verlust der Kapillarstrombahn verursacht wird (Wormanns 2015).

#### **1.2.1.3. Emphysem in der Bildgebung**

Das Emphysem ist eine blasenbildende (*Bullae*) Erkrankungen der gesamten Lunge. Die Lunge stellt sich in der Computertomographie meist überbläht dar. Man erkennt in der CT, wie sich die Lunge zwischen den Rippen vorwölbt und das Zwerchfell in der sagittalen Rekonstruktion abflacht. In der CT weisen die betroffenen Lungenareale eine verringerte Lungendichte auf, inspiratorisch sind Areale mit -900 bis -960 Hounsfield-Einheiten (HE) in der CT als Emphysem anzusehen (Robertson 1999). Gerade die CT eignet sich, das Ausmaß und die Lokalisation des Emphysems zu bestimmen (Vogelmeier 2018).

## Einleitung

Ein weiteres Merkmal stellen die Gefäßveränderungen dar, es kommt zu einer Streckung und Abnahme der Verzweigungen der Gefäße. Häufig liegt auch eine pulmonale Hypertonie vor, bei der sich die zentralen Pulmonalgefäße weit darstellen (Chaouat 2008; Wells 2013).



**Abb. 1: Vom Emphysem betroffene Lunge im CT.**

### 1.2.1.4. Therapie des Emphysems

Als Therapie kommen Medikamente, wie Bronchodilatoren, Anticholinergika oder inhalative Kortikosteroide zur Anwendung. Aber auch die Physiotherapie, Raucherentwöhnung und Patientenschulung sind wichtige Bestandteile der Therapie (Vogelmeier 2018). Es gibt auch die Möglichkeit einer operativen Lungenvolumenreduktion (Cooper 1995) einer Bullektomie oder Lungentransplantation (Meyers 2003).

## 1.2.2. Fibrose

### 1.2.2.1. Definition

Die Lungenfibrose ist eine schwerwiegende Veränderung des Lungengewebes, die bei verschiedenen Erkrankungen auftreten kann und durch eine verstärkte Bildung von Bindegewebe zwischen den Lungenbläschen (Alveolen) und den sie umgebenden Blutgefäßen gekennzeichnet ist (Behr 2013).

### 1.2.2.2. Fibrose in der Bildgebung

Neben Lungenfunktionsparametern stellt die Computertomographie die wesentliche Komponente in der Diagnostik der Fibrose dar. Dabei kann im fortgeschrittenen Status ein sog. Wabenmuster (*Honeycombing*) auftreten. Dabei handelt es sich um in Bindegewebe umgewandeltes Lungengewebe, bei dem häufig subpleural zystische, luftgefüllte Areale (3-10 mm, selten bis 25 mm) von dicken Wänden umgeben sind (Wormanns 2015). Sie stellen ein typisches, aber nicht obligatorisches Fibrosezeichen (Sensitivität: 90%, Spezifität: 86%) dar (Misumi 2006). Die Fibrose geht mit einer Erhöhung der Dichte einher, es kann lokal zu Konsolidierungen und Dichteanhebungen, sog. Milchglastrübungen kommen. Diese sind auf der Hounsfield-Skala im Bereich von  $>-700$  HE einzuordnen (Shin 2011).



**Abb. 2: Von Fibrose betroffene Lunge im CT.**

### 1.3.2.3. Therapie der Fibrose

Die Therapie der Lungenfibrose umfasst neben der Vermeidung von inhalativen Noxen und Physiotherapie auch medikamentöse Ansätze (z. B. mit Pirfenidon). Bei respiratorischer Insuffizienz kann eine  $O_2$ -Langzeittherapie indiziert sein (Herold 2016).

### **1.3. Räumliche Aspekte zu den Lungenerkrankungen**

Emphysem und Fibrose sind Lungenerkrankungen, die abhängig von ihrer Art lokal oder diffus in der gesamten Lunge auftreten können (Oberdalhoff 1959; Stern 1994; Thurlbeck 1994). Im Lungengewebe liegen häufig Areale mit unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung vor. Diese Areale können nur wenige Alveolen umfassen, aber auch ganze Lappen und mehr; sie liegen einzeln, multipel oder diffus vor (Arnold 1960). Lungenlappen können daher schwerer oder leichter betroffen sein (Heard 1958).

Gerade beim Emphysem liegt die Erkrankung abhängig von der Art des Emphysems ungleichmäßig verteilt in der Lunge vor (Stavngaard 2014), so z. B. stellen beim zentri-lobulären Emphysem häufig die Oberlappen eine Prädilektionsstelle des Emphysems dar (Cockroft 1982). Typisch für eine Idiopathische Lungenfibrose hingegen ist eine sub-pleurale, Unterlappen betonte oder periphere Lokalisation (Meltzer 2008).

Oft berücksichtigt die Erkrankung die Grenzen der Lungenlappen nicht, sondern überschreitet und zerstört diese (Köhler 2010). So kommt es beim Emphysem auch zu einer Zunahme der sog. interlobären kollateralen Ventilation (Koster 2016), bei der Verbindungen der Luftwege zwischen den Lappen entstehen. Die Lunge kann so stark befallen sein, dass eine Beurteilung der Lappengrenzen (*Fissurae*) in der CT nicht mehr möglich ist (Hayashi 2001).

### **1.4. Automatische Befundungen in der Lungendiagnostik**

Die Befundung des CT-Bildmaterials setzt die Erfahrung und Übung des Betrachters voraus, verschiedene Betrachter kommen nicht unbedingt zum gleichen Ergebnis, sowohl bei der Befundung vom Emphysem als auch der Fibrose (Bankier 1999; Watadani 2013; Hersh 2007). Sogar manuelle Volumetriebestimmungen von Lungenlappen unterliegen untersucherabhängig Schwankungen (Molinari 2010), wie auch das exakte Auffinden der Fissuren (Kuhnigk 2003). Das Befundungsergebnis ist von vielen Faktoren, wie dem tageszeitlichen, physischen und psychischen Zustand des Befunders, der Beleuchtung und dem Betrachtungsgerät abhängig (Erickson 2002). Daher sollten objektive Methode ergänzend eingesetzt werden (Bankier 1999).

Computerassistierte Detektionssysteme (CAD-Systeme, engl. *computer-assisted detection* oder auch *computer-aided diagnosis*) können hierbei helfen, indem sie bei unterschiedlichen Fragestellungen automatisch wiederkehrende pathologische Muster erkennen und dadurch Diagnosen ableiten (Renz 2013).

Dadurch können auch bei großen Datenmengen reproduzierbare und genaue Befundungen in kurzer Zeit durchgeführt werden (Doi 2005). Gerade bei Schnittbildverfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT), CT oder Sonographie findet die CAD häufig Anwendung (Giger 2001). Bei der Verwendung von CAD-Systemen geht es aber nicht darum „bessere“ Ergebnisse als der Radiologe zu erzielen, sondern ihn bei der finalen Entscheidungsfindung mit einer „zweiten Meinung“ komplementär zu unterstützen (Li 2005; Doi 2007).

Automatische Befundung von Lungen gibt es schon bereits in Form von verschiedener Software seit Jahrzehnten (Heußel 2006) z. B. in der Rundherd- bzw. Metastasensuche bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom oder bei kleinen Lungenembolien. Es zeigte sich, dass die CAD in der Lage ist mit einer höheren Sensitivität Rundherde zu detektieren als ein Radiologe, die Spezifität allerdings geringer ausfällt (Lochner 2012).

Das Emphysem eignet sich sehr gut für eine automatische Detektion, da man mit der Bestimmung des Emphysem-Index oder der mittleren Lungendichte (*Mean Lung Density*) ein einfaches, aber zuverlässiges Mittel hat Emphysem zu quantifizieren (Blechsmidt 1997; Heußel 2006; Malich 2011; Harmouche 2016).

Die Firma Mevis (MeVis Research GmbH, Bremen, Deutschland) hat mit dem Programm Pulmo3D ein CAD-Verfahren entwickelt. Es konnte gezeigt werden, dass die vom Programm ermittelten CT-Parameter (wie Lungenvolumen, intrathorakales Gasvolumen, mittlere Lungendichte, etc.) signifikant mit Lungenfunktionsparametern korrelieren (Mikulik 2012). Auch eine Schweregradeinteilung kann mittels dieser CT-Parameter durchgeführt werden, da diese mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren. Allerdings macht hier die Erkennung von leichten Erkrankungsstufen Schwierigkeiten, da signifikante Unterschiede der Parameter nur bei gesunden oder schwerstkranken Lungen bestehen. Um dennoch eine Schweregradeinteilung durchzuführen, sollten Schwellenwerte der CT-Parameter eingesetzt werden (Mikulik 2012).

Andere Studien werten statistische Informationen über das Histogramm der HE-Verteilung, so können z. B. mit einer Gaußschen Kurvenanpassung von HE-Verteilungskurven sogar mehrere verschiedene Lungenerkrankungen von gesunden Lungen unterschieden werden (Obert 2014).

Auch zur automatischen Detektion von fibrotischen Veränderungen im Lungengewebe eignen sich CADs, beispielsweise lässt sich über die fraktale Geometrie eine signifikante Unterscheidung zwischen Gesund und Fibrose durchführen (Obert 2015). Auch Gesund und Emphysem können auf diese Weise unterschieden werden (Uppaluri 1997).

Die in dieser Studie beschriebene HFS-Methode kam bereits erfolgreich bei der automatischen Unterscheidung von Gesund, Fibrose und Emphysem zum Einsatz (Obert 2018). Hier wurden neben der HFS-Methode auch andere Radiomics-Bildmarker in die Bildanalyse hinzugezogen und mithilfe einer multinomialen logistischen Regressionsanalyse ausgewertet. Es zeigte sich, dass die HFS-Methode geeignet war, eine Unterscheidung der Lungen durchzuführen, der Nagelkerke-Koeffizient lag bei  $NR^2=0,798$  und ließ sich mit dem Hinzuziehen weiterer Bildmarker auf  $NR^2=0,951$  steigern, was einer sehr guten Modellgüte entspricht.

### **1.5. Ziel dieser Studie**

Die vorliegende Studie soll untersuchen, ob mithilfe der Histogram-Functional-Shape-Methode (HFS-Methode) Lungenlappen automatisiert und objektiv befundet und in Erkrankungsschweregrade von Emphysem oder Fibrose eingeteilt werden können.

Hier soll es nicht darum gehen zwischen Gesund, Fibrose oder Emphysem zu unterscheiden, sondern innerhalb einer Lunge bei bereits gesicherter Diagnose eine Schweregradeinteilung der Erkrankung vorzunehmen. Die HFS-Methode, die ein numerisches Verfahren darstellt, analysiert CT-Bilddatensätze voxelbasiert und macht Aussagen, die auf dem HE-Verteilungshistogramm beruhen. Das Verfahren wird im Material und Methodenteil dieser Arbeit im Einzelnen vorgestellt.

Die Studie findet nicht an ganzen Lungen statt, sondern soll an Lungenlappen durchgeführt werden. Hierbei sollen möglichst Lappen von Mischdiagnosen freien Lungen untersucht werden. Durch die Befundung von Lungenlappen kann bei jedem Patienten der Erkrankungszustand detaillierter erfasst werden, als wenn die Lunge als Ganzes analysiert wird. Gleichzeitig soll auch die Anwendbarkeit der HFS-Methode an Lungenlappen überprüft werden.

Als Goldstandard dient ein visueller Befundungsdurchlauf, mit dem die Ergebnisse der HFS-Methode verglichen und deren Güte gemessen wird. Dieser Goldstandard wurde mithilfe von zwei Scores (jeweils einer für Fibrose oder Emphysem) erhoben, die auch im Material- und Methodenteil dieser Arbeit beschrieben werden. Liegt ein Zusammenhang zwischen den von der HFS-Methode bestimmten Parametern und den visuell bestimmten Schweregraden vor, gilt einzuschätzen, ob die Methode als klinisches Hilfsmittel für den Radiologen geeignet sein könnte.

## Einleitung

Gerade heutzutage bei immer größeren Datenmengen, könnte durch automatisierte Verfahren der Radiologe unterstützt werden, indem Erkrankungen durch Software eingeschätzt und vorsortiert, aber auch Befunde des Radiologen gegenkontrolliert werden (Doi 2005).

Fest steht aber, dass die HFS-Methode (anders als z. B. neuronale Netze) eine streng auf numerischen Algorithmen beruhende, objektive Methode ist.

## **2. Material und Methoden**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (siehe Aktenzeichen Projekt 222/16) und an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt.

### **2.1. Beschreibung des Patientenkollektivs**

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus High-Resolution-CT-Datensätzen von 145 Patienten (88 Männer und 57 Frauen, mittleres Alter 59,6 Jahre (J), Standardabweichung (SD)  $\pm 12,1$  J) aus der klinischen Routine. Es umfasste 52 Gesunde (29 Frauen, 23 Männer, mittleres Alter 48,6 J, SD  $\pm 16,3$  J), 48 Emphysem- (13 Frauen, 35 Männer, mittleres Alter 63,6 J, SD  $\pm 10,9$  J) und 45 Fibrose-Datensätze (15 Frauen, 30 Männer, mittleres Alter 68,2 J, SD  $\pm 8,5$  J). Die Daten wurden herausgesucht und von zwei Radiologen (10 Jahre Erfahrung und über 25 Jahre Erfahrung) für die Studien validiert und freigegeben. Innerhalb der Gruppen waren keine Mischdiagnosen vorhanden. Die Patientendaten wurden in einem Zeitraum von Januar 2011 bis April 2016 erhoben und mit dem Radiology Information System (RIS) und Bilder Archivierungs- und Kommunikationssystem INFINITT Healthcare Co., Ltd., Korea verwaltet. Datensätze mit anderen Erkrankungen oder Bewegungsartefakten wurden ausgeschlossen.

### **2.2. CT-Protokoll**

Die Erhebung der Bilddatensätze wurde entweder an einem 64 oder 40 Mehrzeilen CT-Gerät durchgeführt (Somatom Definition Dual Source oder Somatom Definition AS, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland). Dabei wurden folgende Standardeinstellungen gewählt: Der Patient lag auf dem Rücken im CT-Gerät, mit dem Kopf voran. Eine CT-Untersuchung umfasste die Lunge vom Apex bis zum Diaphragma.

Die Untersuchungs-Parameter wurden folgendermaßen eingestellt: Nativ-CT-Bilder wurden mit einer Spannung von 120 kV aufgenommen. Die Röhrenstromstärke war gewichtsadaptiert: weniger als 75 kg: 25 mAs; Patienten mit mehr als 75 kg: 50 mAs beim 40 Zeilen-Gerät bzw. 45 mAs beim 64 Zeilen-Gerät. Der Pitch betrug 1,2. Beide Geräte benutzten einen Standard-Rekonstruktionskernel B50f. Die Schichtdicke der Bilder betrug 1 mm, die Rekonstruktion erfolgte in eine 512×512 Voxel-Matrix.

### 2.3. Die Computertomographie und ihre Funktionsweise

Die CT ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem Röntgenstrahlen aus verschiedenen Richtungen den Körper durchdringen (Kalender 2000). Ein CT-Gerät besteht üblicherweise aus einer Liege, einer „Gantry“, bei der eine Röntgenröhre und ein Detektor gegenüberliegend über einen Bereich von 360° rotieren und einem Terminal, über den die Auswertung erfolgt. Bei aktuellen CT-Geräten durchdringen die Röntgenstrahlen fächerförmig das Objekt (Buzug 2004). Gemessen wird die durch das Objekt abgeschwächte Intensität (Schwächungskoeffizient  $\mu$ ) der Röntgenstrahlung. Dieser Schwächungskoeffizient hängt von der verwendeten Röhrenspannung ab, sodass er mit  $\mu_{\text{Wasser}}$  (oder  $\mu_{\text{Luft}}$ ) normiert werden muss (siehe Gleichung 1).

$$(1) \quad \text{CT-Zahl} = \frac{\mu_{\text{Gewebe}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}} * 1000 \text{ HE}$$

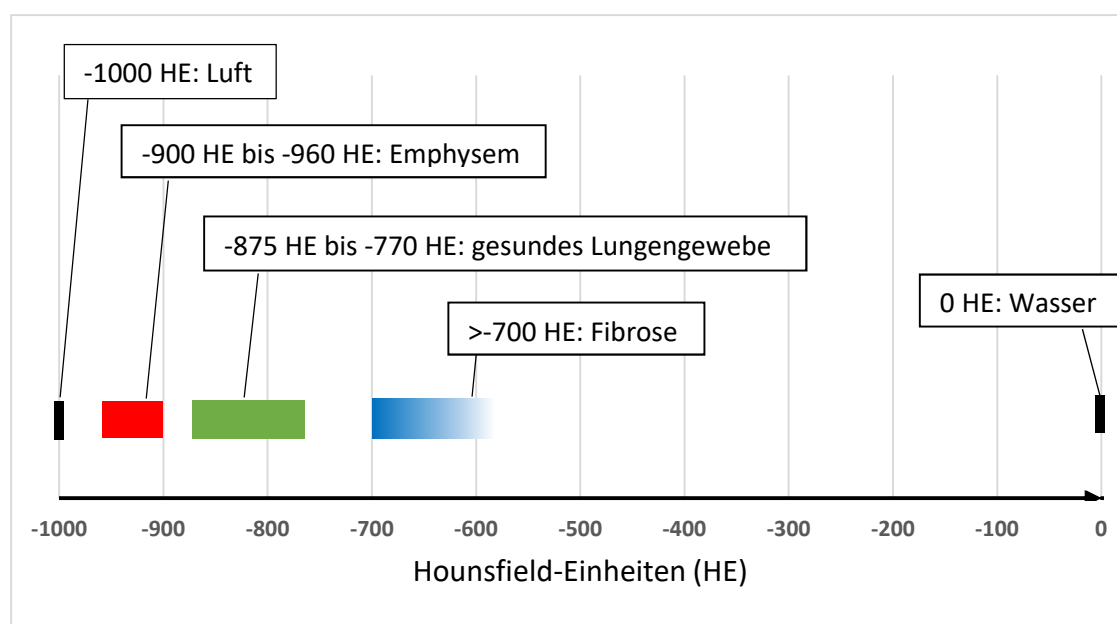
Die CT-Zahl entspricht einer Graustufe und wird in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben. Mithilfe eines Computers können hieraus überlagerungsfreie Schichtbilder errechnet werden. Durch weitere Berechnungen kann dieser „Bilderstapel“ auch in eine axiale, frontale (koronare) oder laterale Ansicht umgerechnet werden. Da es sich um eine dreidimensionale Rekonstruktion handelt, entspricht ein Pixel in der Schnittbilddarstellung automatisch einem Voxel, dessen Höhe unmittelbar vom Zeilenabstand abhängt (Kalender 2000).

### 2.4. Die Hounsfield-Skala und die Fensterung

Die Hounsfield-Skala umfasst bei medizinischen Geräten meist 4096 Graustufen, ist aber prinzipiell nach oben offen (Kalender 2000). Jede Graustufe entspricht dabei einer bestimmten HE. Wasser hat definitionsmäßig die HE 0 und Luft die HE -1000. Normale Befundungsmonitore können 256 (oder neuerdings maximal 1024) Graustufen zur Darstellung bringen (Kimpe 2007; Handels 2009). Das menschliche Auge kann logarithmisch abhängig von der Helligkeit bis zu 1000 Graustufen voneinander unterscheiden (Barten 1992). Manche Autoren gehen aber auch nur von 30-40 Graustufen aus (Gomori 1987). Man kann also nicht das gesamte Grauspektrum zur Darstellung bringen.

Deshalb kommt die sog. Fensterung zum Einsatz. Hierbei wird nur ein Ausschnitt des gesamten Grauspektrums, mit einer oberen und unteren HE-Grenze gezeigt, innerhalb dessen linear nach Signalintensität Graustufen vergeben werden. Jenseits dieses Intervalls erscheinen alle Signale entweder weiß oder schwarz (Handels 2009).

Das Lungenfenster z. B. hat üblicherweise eine Breite (engl. *Width*) von 1500 HE um den Mittelwert (engl. *Level*) von -600 HE (Stern 1995). In Abb. 3 ist eine kleine Auswahl von HE-Bereichen verschiedener Gewebearten dargestellt.



**Abb. 3: Hounsfield-Skala.** HE-Bereiche von gesundem und erkranktem Lungengewebe nach Literaturangaben. Luft hat definitionsmäßig den Wert -1000 HE, Wasser 0 HE (Adams 1991; Bankier 2004; Friedman 2008; Shin 2011).

## 2.5. Die Segmentierung des Lungengewebes

### 2.5.1. Der Segmentierungsprozess

Die Segmentierung von CT-Bildern ist ein Bildbearbeitungsprozess, bei dem für Diagnostik oder Therapieplanung wichtige Ausschnitte aus Bildern getrennt vom Rest dargestellt werden. Dabei wird im Prinzip für jeden Voxel des Datensatzes entschieden, ob er zu einem bestimmten interessierenden Areal zugehört oder nicht. Bei diesem aufwendigen Prozess werden unterschiedlichen Techniken eingesetzt (Kuhnigk 2003).

Dazu gehört z. B. das *Thresholding* bei dem mit Schwellenwerten Voxel abhängig von ihren Grauwerten getrennt werden (Senthilkumar 2016). Aber auch *Region-Growing*

Algorithmen bei denen ausgehend von einem manuell festgelegten Startvoxel benachbarte Voxel mit gleichen Eigenschaften zu einer Region ausgewählt werden und kantenbasierte Methoden, bei denen die Segmentierung von Objekten anhand ihrer Konturen erfolgt, gehören dazu. Diese Techniken laufen halb- oder vollautomatisch ab und werden in folgenden Referenzen genauer beschrieben (Adams 1994; Kuhnigk 2003; Jähne 2005; Wilms 2011; Lassen 2011).

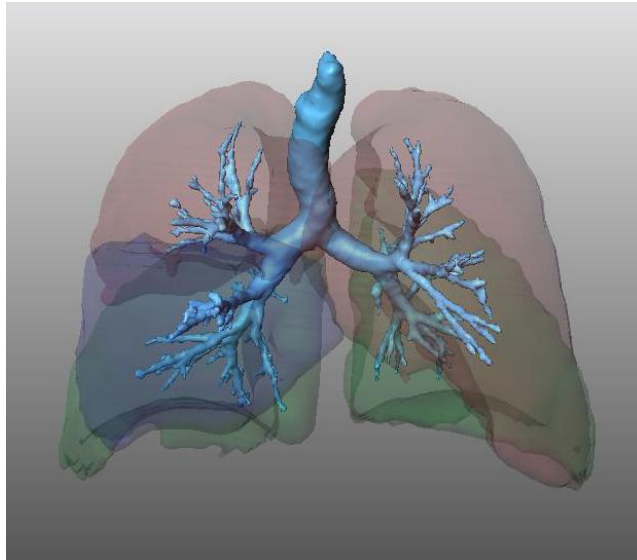
Die Segmentierung von Lungenlappen ist bei der Diagnostik, auch beim Monitoring und der Therapieplanung von Lungenerkrankungen von großem Interesse (Zhang 2006; Rikxoort 2009; Lassen 2013).

### **2.5.2. Die Software Mevis Pulmo3D**

Für die Segmentierung des Lungengewebes bzw. der Lungenlappen aus den CT-Datensätzen wurde die Software Pulmo3D (MeVis Medical Solutions AG, Bremen) eingesetzt.

Die Software segmentiert zunächst den Bronchialbaum mittels einem *Region-Growing*-Algorithmus. Mit einer 3D-Wasserscheidentransformation werden die beiden Lungenflügel getrennt. Anschließend wird das Parenchym mit einem *Region-Growing*-Algorithmus in einem *Threshold*-Intervall segmentiert. Schließlich werden nicht miterfasste Spalten mittels morphologischem Schließen (*Closing*) aufgefüllt (Kuhnigk 2003). Mit *Closing* können Grenzflächen geglättet und Löcher aus Objekten entfernt werden (Smith 1999). In Abb. 4 ist als Beispiel die fertige Segmentierung einer Emphysemlunge dargestellt.

Das Segmentierungsergebnis sind HE-Tabellen, geordnet nach Lungen, Lungenflügel, und Lungenlappen. Die HE-Tabellen letzterer werden für die im Ergebnisteil beschriebenen Hounsfield-Histogramme benötigt. Mevis Pulmo3D gibt die Segmentierung in einem Bereich von -1024 bis 116 HE an.



**Abb. 4: Lungensegmentierung mit Mevis Pulmo3D.** Vollständige Segmentierung des Lungengewebes, der Lungenlappen sowie des Bronchialbaums von Mevis Pulmo3D.

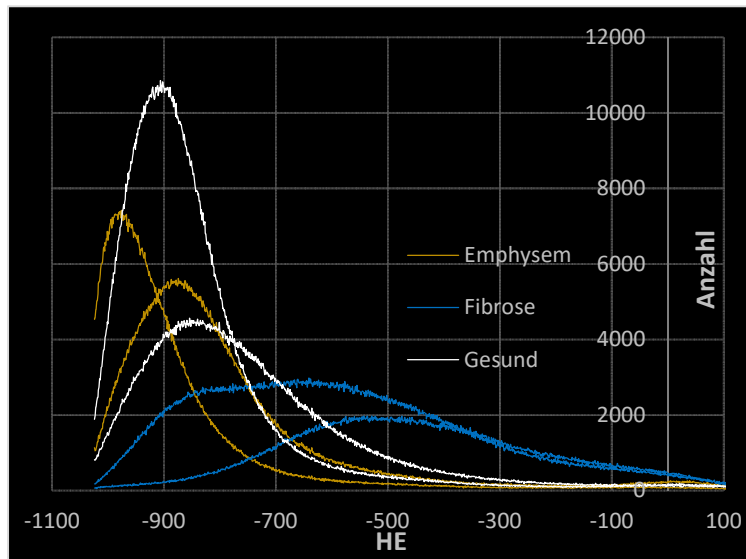
## 2.6. Beschreibung der Histogram-Functional-Shape-Methode

Bei der Histogram-Functional-Shape-Methode (HFS-Methode) handelt es sich um einen Radiomics-Bildmarker, der auf einer Dichtekurvenanalytik beruht.

### 2.6.1. Erstellung der HE-Histogramme

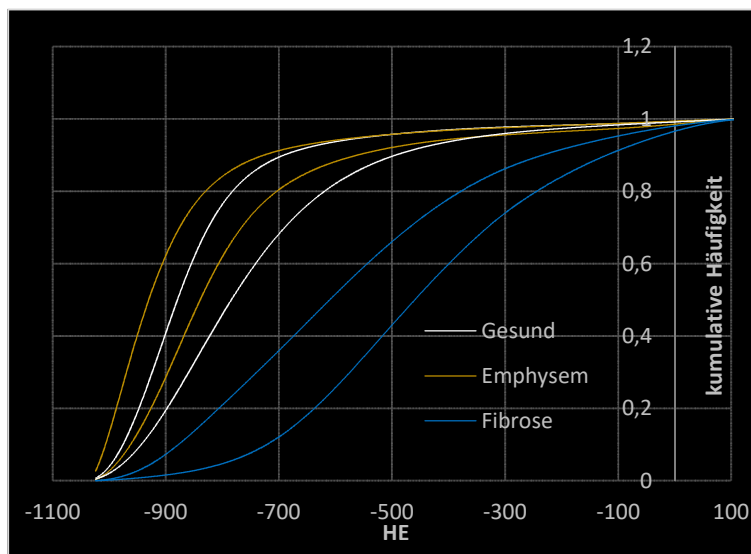
Zunächst wird für jeden segmentierten Lungenlappen eine HE-Häufigkeitsverteilung generiert. Anschließend wird diese umgeformt und mit einer logistischen Funktion beschrieben.

Dieses HE-Verteilungshistogramm lässt sich in einem Zweiachsendiagramm als Häufigkeitsverteilungskurve zumeist mit einem Maximum darstellen (x-Achse: HE, y-Achse: absolute Häufigkeit/Frequenz, siehe Abb. 5). Man erkennt, dass die Kurven sehr unterschiedliche Verläufe annehmen. Das macht es schwer eine einheitlich mathematische Beschreibung für sie zu finden (v.a. bei Fibrose-Lappen).



**Abb. 5: Beispiele einiger HE-Verteilungen von gesunden, Fibrose- und Emphysem-Lappen.**

Diese HE-Verteilungshistogramme werden im nächsten Schritt in eine kumulative Form umgewandelt. Dazu wird für jede  $HE_n$  die Summe der  $HE_{\leq n}$  gebildet und als Anteil der Gesamtanzahl der HEs des Lappens angegeben. Dadurch wird ein monoton steigender Verlauf der Kurve erzeugt. Zusätzlich wird der y-Wertebereich auf einen Bereich von 0-1 normiert. Die Kurven kann man nun mathematisch besser beschreiben, siehe Abb. 6.



**Abb. 6: kumulative HE-Kurven von den Lappen aus Abb. 5.**

### 2.6.2. Die Verhulst-Gleichung

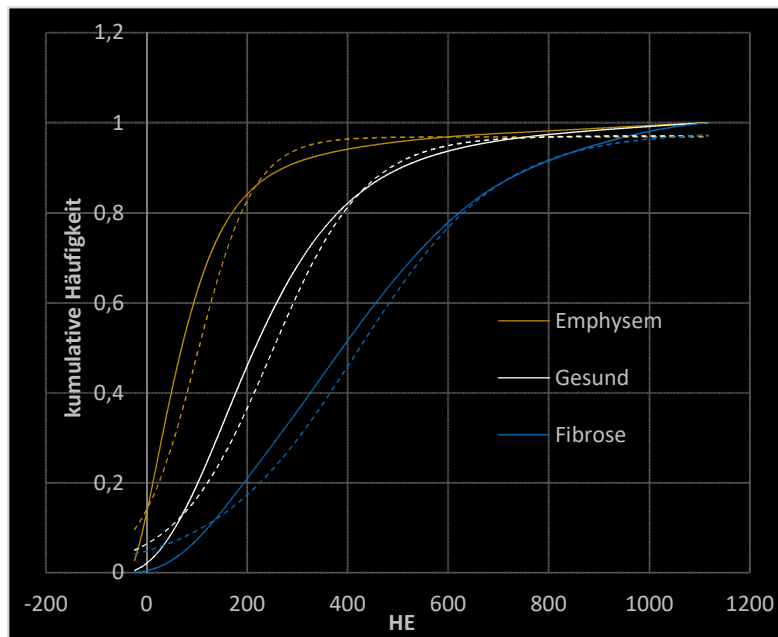
Mit der sog. Verhulst-Gleichung (siehe Gleichung 2) können die Kurven der kumulativen Form näherungsweise beschrieben werden. Sie wurde 1837 von dem belgischen Mathematiker Pierre-Francois Verhulst zur Beschreibung von demographischen Prozessen beschrieben (Verhulst 1844). Der Graph der Funktion stellt einen logistischen Kurvenverlauf dar.

$$(2) \quad y = \frac{1}{A_0 A_1^x + A_2}$$

Die Verhulst-Gleichung besitzt die drei Kurvenparameter  $A_0$ ,  $A_1$ , und  $A_2$ . Durch das Anpassen (engl. *Fit*, *Fitting*) dieser Parameter soll eine Verhulst-Gleichung gefunden werden, die die kumulative HE-Kurve möglichst genau beschreibt.

Das *Fitting* erfolgt durch Angabe von Startwerten, die über das Prinzip der kleinsten Fehlerquadrate optimiert werden. Das Ganze findet in Form von Wiederholungsschritten (engl. *Iterations*) statt. Dabei werden schrittweise die Parameter derjenigen Verhulst-Funktion gesucht, bei der die Summe der quadrierten y-Abweichungen von der kumulativen HE-Kurve ( $\text{Chi}_{\text{HFS}}^2$ ) minimal wird (Taylor 1997).

Dies wurde mit einem separaten Programm durchgeführt, welches mit IDL (IBM, Version Armonk, NY, USA) von Herrn Dr. Martin Obert programmiert wurde. Als Startwerte wurden für  $A_0=25,0$  und  $A_1=A_2=0,8$  verwendet. Wenn  $\text{Chi}_{\text{HFS}}^2 \leq 0,05$  betrug, wurde der *Fit*-Vorgang als erfolgreich angesehen. Die Anzahl der *Iterations* wurde auf maximal 20 festgelegt.



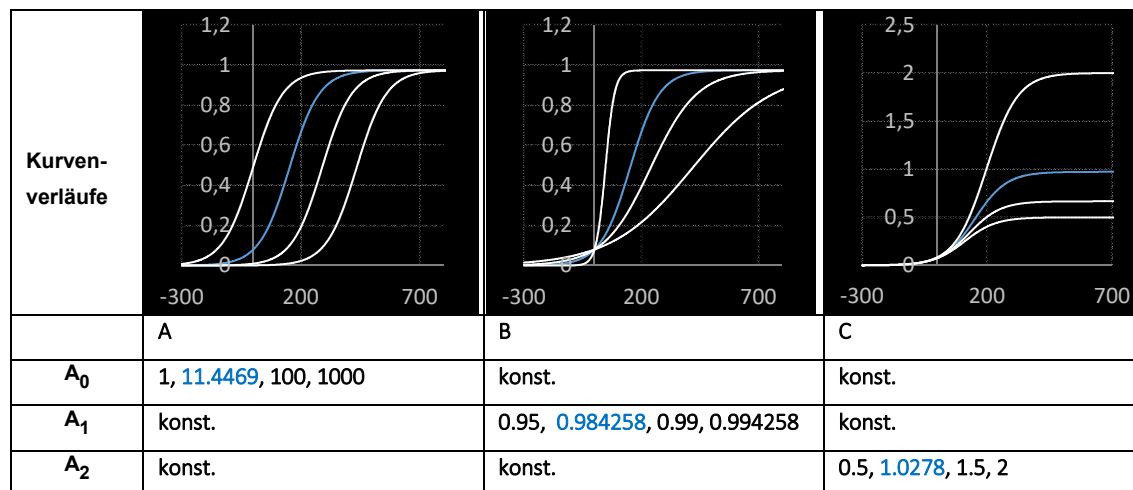
**Abb. 7: Kurvenanpassungen mit der Verhulst-Gleichung.** Um +1000 HE *geschiftete* und normierte kumulative HE-Verteilung (durchgezogene Linien) und dazugehörige *gefittete* Verhulst-Kurve (gestrichelte Linien) von drei Kurven aus Abb. 6.

Zur Ermöglichung der numerischen Kurvenanpassung, wurden die Kurven der kumulativen, normierten HE-Verteilung um +1000 HE nach rechts auf der x-Achse verschoben („*geschiftet*“). Die Kurvenanpassung erfolgte dann an den *geschifteten* Kurven (siehe Abb. 7).

### 2.6.3. Die Parameter der Verhulst-Gleichung

Wenn man einen der Parameter der Verhulst-Gleichung (Gleichung 2) variiert und die beiden anderen konstant lässt, ergeben sich charakteristische Veränderungen im Kurvenverlauf. Siehe dazu Zahlenbeispiele in Tab. 2.

Erhöht man  $A_0$ , verschiebt sich der Wendepunkt der Kurve von links nach rechts auf der x-Achse (A). Erhöht man  $A_1$ , nimmt die Steilheit der Kurve ab (B). Erhöht man  $A_2$ , kann der Maximalwert der Kurve gesenkt werden (C).



**Tab. 2: Variation der Verhulst-Kurvenparameter.** Abwechselnd wird immer ein Kurvenparameter variiert, während die beiden anderen konstant bleiben. A: Variation der  $A_0$ -Werte, B: Variation der  $A_1$ -Werte, C: Variation der  $A_2$ -Werte.

## 2.7. Visuelle Befundung – Erhebung des Goldstandards

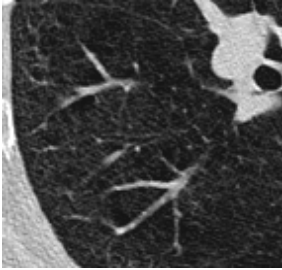
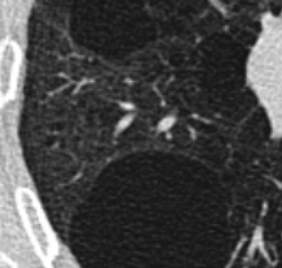
Für den Goldstandard mussten alle 725 Lappen am Nativ-Bilddatensatz mit Scores befundet werden. Dies wurde von einem Radiologen mit über 25 Jahren Erfahrung für jeden Lappen einzeln durchgeführt. Der Goddard-Score wurde für die Emphysem-Datensätze, der Gay-Score kam für die Fibrose zum Einsatz. Die 260 gesunden Lappen aus den 52 Gesunden Lungen-CTs bedurften keiner Befundung, sie stellen in beiden Scores durchgehend die Stufe 0 (Gesund) dar. Alle 465 erkrankten Lappen (240 Emphysem, 225 Fibrose) wurden mit einem Schweregrad ihrer Erkrankung versehen. Auf diese Weise wurde den HFS-Kurvenparametern eines jeden Lappens jeweils ein Schweregrad zugeordnet, was statistisch ausgewertet werden konnte. Zur Anwendung kamen einfache, leicht reproduzierbare Scores, die nur visuellen Bewertungskriterien folgen. Die Befundung der Lungenlappen wurde mit der Software RadiAnt DICOM Viewer, Medixant, Polen durchgeführt. Das Fensterlevel betrug -400 HE, die Fensterbreite 1500 HE. Die Befundung erfolgte in axialer Sicht. Im Folgenden werden die Scores detailliert beschrieben.

## 2.8. Beschreibung der Scores

### 2.8.1. Der Goddard-Score

Der Goddard-Score wurde 1982 in Goddard et al., *Computed Tomography in Pulmonary Emphysema* vorgestellt (Goddard 1982). Der Score wurde ursprünglich für die Befundung von Lungen in CT-Bildern entwickelt.

In dieser Studie wird der Score an Lungenlappen angewendet. Die Befundung erfolgte nach genau definierten Kriterien (siehe Tab. 3), die Goddard angibt (Goddard 1982).

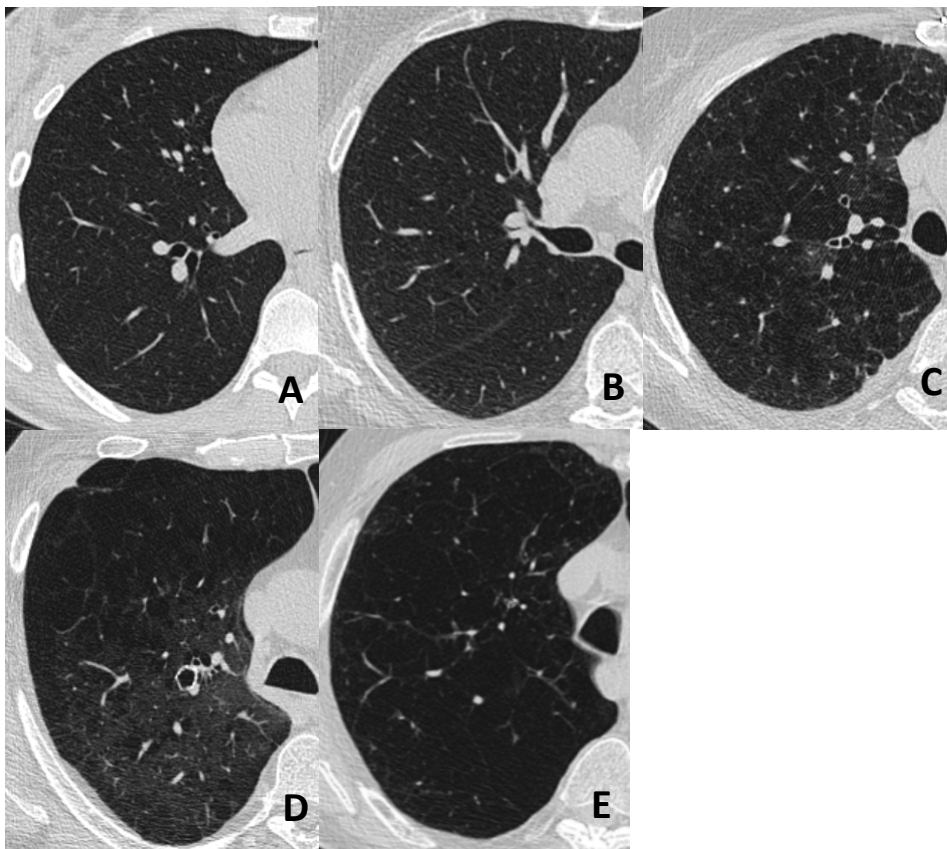
Kriterien	Merkmal im Nativ-CT	
1. Veränderung der Gefäßarchitektur	Verlust der typischen Gefäßbaumstruktur durch abruptes Enden und verringerte Anzahl an Verzweigungen  Deformierung der Pulmonalgefäße nahe Gebieten geringer Dichte  Vergrößerung der pulmonalen Hauptgefäße	
2. Areale mit Dichteminderung	z. B. Bullae	

**Tab. 3: Kriterien des Goddard-Scores.** Anhand dieser Kriterien wird der Schweregrad des Emphysems bestimmt.

Das Ausmaß dieser Kriterien wurde in fünf Schweregrade (0-4) unterteilt. Abhängig davon wie viel Prozent des Lungengewebes eines Lappen von diesen Anomalien befallen war, wurde allen 240 Lungenlappen der 48 Lungen mit Emphysem gemäß Tab. 4 jeweils ein Schweregrad zugeordnet. In Abb. 8 sind einige Beispiele dieser Befundung gezeigt. Die Prozentabstufungen werden vom Befunder geschätzt.

% des Lappengewebes mit Kriterien des Emphysems	Goddard-Score
0	0
bis 25%	1
bis 50%	2
bis 75%	4
>75%	5

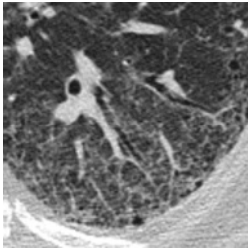
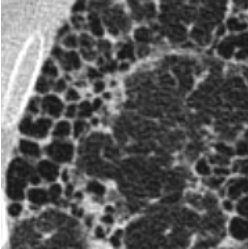
**Tab. 4: Stufen des Goddard-Scores.**



**Abb. 8: Befundung von Lungenlappen mit Emphysem.** A: Goddard-Score 0 mit keinen Anomalien B: Goddard-Score 1 mit ca. 2-3% Emphysem im re OL, C: Goddard-Score 2 mit ca. 40-45% Emphysem, D: Goddard-Score 3 mit ca. 55-60% Emphysem, E: Goddard-Score 4 mit ca. 95% Emphysem.

### 2.8.2. Der Gay-Score

Der Gay-Score wurde 1998 in Gay et al., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis Predicting Response to Therapy and Survival* als eigens für Fibrose-betroffene Lungenlappen entwickelter Score vorgestellt (Gay 1998). Er wurde damals auf den Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und Langzeitüberlebensrate untersucht. Die Kriterien, auf die sich der Gay-Score beruft sind in Tab. 5 zusammengefasst.

Kriterien	Merkmal im Nativ-CT	
1. <i>Ground-glass opacity</i>	Dichteanhebung im CT-Bild, Milchglastrübung	
2. <i>Honeycombing</i>	Wabenstruktur	

**Tab. 5: Kriterien des Gay-Scores.** Anhand dieser Kriterien wird der Schweregrad der Fibrose bestimmt.

Die genaue Definition dieser Kriterien wurde aus dem Glossar für thoraxradiologischer Begriffe der Fleischner-Society entnommen (Wormanns 2015). *Ground-glass opacity* wird als *Milchglastrübung* aufgeführt und im CT-Bild als eine „Dichteanhebung des Lungengewebes geringer Dichte, bei der die Gefäße und die Bronchialwände innerhalb der Verdichtung sichtbar sind“ beschrieben. Dem zugrunde liegen eine Verdrängung der Luft aus den Alveolarräumen und eine Verdickung des Interstitiums durch Infiltrate oder Gewebe (Wormanns 2015).

Das Kriterium *Honeycombing* ist im Glossar als *Honigwabenmuster* aufgeführt, worunter man eine Ansammlung zahlreicher ca. 3-10 mm großer, zystischer, glattbegrenzter, luftgefüllter Strukturen versteht, die sich v.a. subpleural befinden (Wormanns 2015).

Ein Wabenmuster stellt ein sehr wichtiges und zuverlässiges Zeichen bei der Erkennung einer interstitiellen Lungenerkrankung dar (Sundaram 2007).

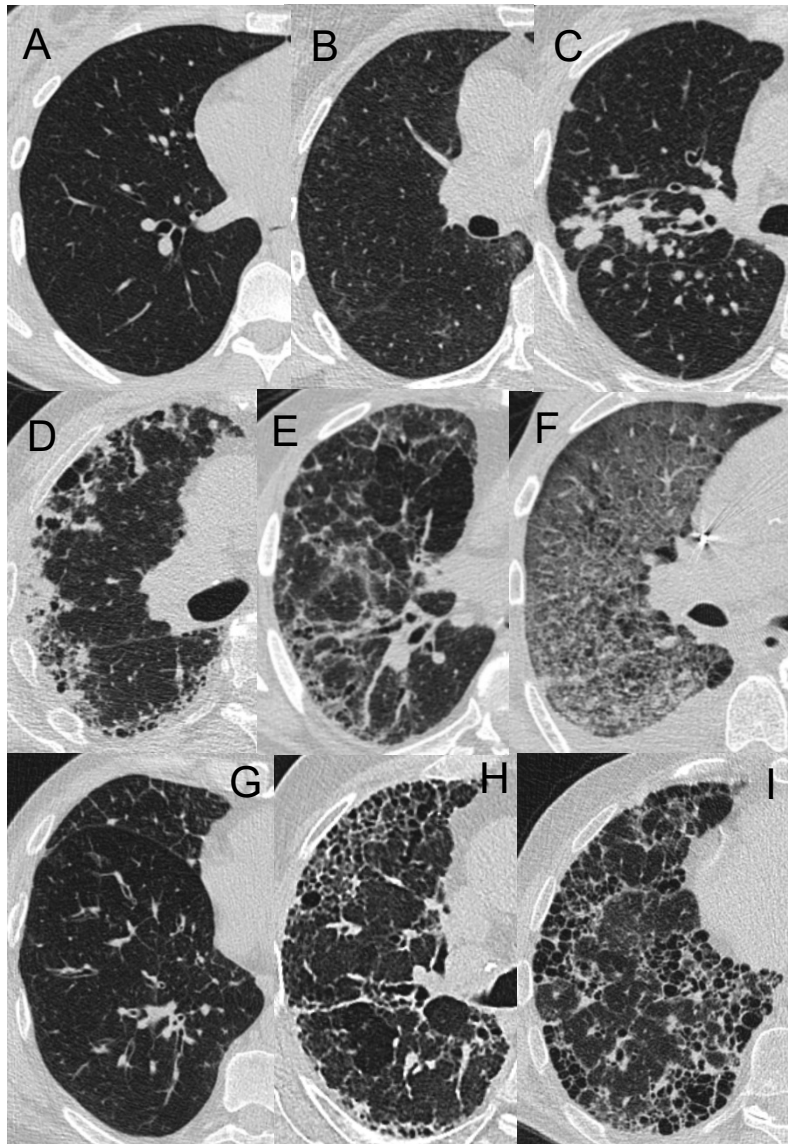
Der Gay-Score erfasst anders als der Goddard-Score die Kriterien nicht zusammen in einem Score, sondern behandelt jedes Kriterium in einem eigenem Score: Die Milchglatrübung wird im Alveolar-Score (siehe Tab. 6), das Wabenmuster im Interstitial-Score erfasst (siehe Tab. 7) (Gay 1998). Bei beiden Teilscores wird der prozentuale Anteil des Lappengewebes, der von den Fibrosekriterien betroffen ist, durch Schätzung des Befunders bestimmt. Die Stufe 0 stellt in beiden Scores den gesunden Zustand bzw. das Fehlen jeglicher Fibrosekriterien dar. Beim Alveolar-Score stellt die Stufe 1 mit unter 5% betroffenem Lappengewebe einen nur minimal erkrankten Lappen dar. Stufe 2 bedeutet ein Ausmaß von bis zu 25% abnormalen Lungengewebe, Stufe 3 bis 49%, Stufe 4 bis 75% und Stufe 5 mehr als 75%. Im Interstitial-Score entspricht Stufe 1 noch keinem Wabenmuster, aber einem Vorliegen von interlobulären septalen Verdickungen. In Stufe 2 weisen bis 25% des Lappengewebes ein Wabenmuster auf, in Stufe 3 sind es bis 49%, in Stufe 4 bis 75% und bis Stufe 5 mehr als 75%. Allen 225 Lungenlappen der 45 Fibrose Datensätze konnten mit dem Gay-Score jeweils zwei Schweregrade gemäß Tab. 6 und Tab. 7 zugeordnet werden. In Abb. 9 finden sich einige Beispiele der Befundung.

<b>% des Lappengewebes mit <i>Ground-glass opacity</i> (Milchglatrübung)</b>	<b>Alveolar-Score (Gay-Score)</b>
0	<b>0</b>
<5% (minimal)	<b>1</b>
bis 25%	<b>2</b>
bis 49%	<b>3</b>
bis 75%	<b>4</b>
>75%	<b>5</b>

**Tab. 6: Stufen des Alveolar-Scores (Gay-Score)**

<b>% des Lappengewebes mit <i>Honeycombing</i> (Wabenstruktur)</b>	<b>Interstitial-Score (Gay-Score)</b>
0	<b>0</b>
0; verdickte interlobuläre Septen	<b>1</b>
bis 25%	<b>2</b>
bis 49%	<b>3</b>
bis 75%	<b>4</b>
>75%	<b>5</b>

**Tab. 7: Stufen des Interstitial-Scores (Gay-Score)**



**Abb. 9: Befundung von Lungenlappen mit Fibrose.** A: gesunder Lappen, Alveolar-Score 0, Interstitial-Score 0, B: minimal erkrankter re OL mit ca. 4-5% Milchglatrübung, Alveolar-Score 1, Interstitial-Score 0, C: re OL mit ca. 20% Verdichtungen, Alveolar-Score 2, Interstitial-Score 0, D: re OL mit ca. 35-40% Verdichtungen und 10% Wabenmuster, Alveolar-Score 3, Interstitial-Score 1, E: re OL mit ca. 70% Verdichtungen, interlobulären septalen Verdichtungen, Alveolar-Score 3, Interstitial-Score 1, F: re OL mit fast kompletter Milchglatrübung und ca. 1-2% Wabenmuster, Alveolar-Score 5, Interstitial-Score 1, G: re UL mit <5% Milchglatrübung und diskreten interlobulären septalen Verdichtungen, Alveolar-Score 1, Interstitial-Score 1, H: re OL mit ca. 60-70% Milchglatrübung und 25-30% Wabenmuster, Alveolar-Score 4, Interstitial-Score 3, I: re OL mit ca. 50-60% Milchglatrübung und 30-40% Wabenmuster, Alveolar-Score 4, Interstitial-Score 3.

## 2.9. Statistische Methoden

### 2.9.1. Software

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics, Vers. 20.0, IBM Corporation, Armonk, NY, USA.

### 2.9.2. Die multinomiale logistische Regressionsanalyse

Die multinomiale (syn. auch *polytome*, *polychotome*) logistische Regressionsanalyse (MLR-Analyse) ist ein nützliches und häufiges angewendetes Verfahren in medizinischen Studien (Hedeker 2003). Mit ihr lassen sich mit Messwerten bzw. metrischen skalierten Vorhersagevariablen Aussagen über Gruppenzugehörigkeiten machen. Dabei sind die Gruppen nominal- oder ordinalskaliert und müssen mehr als zwei Ausprägungen haben (Bühl 2008; Kleinbaum 2010). Eine Gruppe bzw. Kategorie kann hierbei eine bestimmte Diagnose oder ein Krankheitsstadium darstellen (Kersten 2016).

Die drei Kurvenparameter der HFS-Methode stellen die unabhängigen Vorhersage-Variablen in dieser Studie dar. Sie sind metrisch skaliert. Der vom Radiologen befundete Schweregrad ist die abhängige Variable (nominal skaliert), die vom Score abhängig 5 bzw. 6 Ausprägungen besitzt und vorhergesagt werden soll. Für jeden Lappen soll genau ein Schweregrad definiert werden. Die Fallzahlen sind hier ausreichend groß, es gilt ein Minimum von 10 Fällen pro unabhängiger Variable (Peduzzi 1996). Das Verfahren eignet sich daher für diese Studie.

Die Zuordnung des korrekten Schweregrades zu einem Lappen erfolgt bei der MLR-Analyse mittels Schätzung der Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten für einen Schweregrad (Backhaus 2016; Fahrmeir 2013). Hiervon wird derjenige, mit der höchsten Wahrscheinlichkeit als korrekt angenommen (Hedeker 2003). Diese Zugehörigkeits- bzw. Eintrittswahrscheinlichkeiten können über Regressionsmodelle berechnet werden, bei denen mittels logistischer Verteilungsfunktionen die Vorhersage-Variablen in Wahrscheinlichkeiten transponiert werden (Backhaus 2016). Auf diese Weise kann der Einfluss der HFS-Variablen auf einen Schweregrad bestimmt werden, der in diesen Regressionsmodellen als abhängige Zufallsvariable auftritt. Es erfolgt keine Schweregradeinteilung über Schwellenwerte, da diese für die HFS-Variablen nicht existieren bzw. unbekannt sind.

Die Güte des Vorhersagemodells wird durch den Nagelkerke Pseudo- $R^2$ -Koeffizienten ( $NR^2$ ) erfasst. Der Nagelkerke Pseudo- $R^2$ -Koeffizient gibt Auskunft über den Zusammenhang abhängiger Variablen von unabhängigen Variablen. In diesem Fall gibt der

Koeffizient Auskunft wie gut das HFS-Modell mit seinen Parametern  $A_0$ ,  $A_1$  und  $A_2$  den Erkrankungsschweregrad vorhersagen kann. Sein Wert kann zwischen 0 und max. 1 liegen, wobei ein größerer Wert auf einen stärkeren Zusammenhang der Vorhersagevariablen mit dem Schweregrad hindeutet. Bei  $NR^2 > 0,75$  liegt ein sehr gutes, bei  $0,5 < NR^2 < 0,75$  ein gutes, bei  $0,25 < NR^2 < 0,5$  ein mäßiges und  $NR^2 < 0,25$  ein schwaches Verhältnis vor (Cox 1989). Das Ergebnis der Schweregradvorhersagen wird in einer 5x5 (Emphysem) bzw. 6x6 (Fibrose) Klassifikationsmatrix ausgegeben. In den diagonalen Reihen der Matrix stimmen visuell bestimmter und mit der HFS-Methode ermittelter Schweregrad überein (Backhaus 2016). Diese Reihen sind grau hervorgehoben (siehe z. B. Tab. 8 und Tab. 10).

Die Güte des Modells wurde mit einem Likelihood-Ratio-Test überprüft. Dazu wird ein auf 0 Vorhersagevariablen reduziertes Modell (sog. Nullmodell) simuliert und mit dem finalen Modell bestehend aus den 3 *gefitteten* Vorhersagevariablen (sog. vollständiges Modell) verglichen. Das vollständige Modell sollte dabei eine Steigerung im *LogLikelihood*-Wert aufweisen, die durch den zusätzlichen Einfluss der Vorhersagevariablen zustande kommt (Albers 2006; Midi 2011). Liegt hier ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) vor, zeigt dies, dass die Variablen eine Vorhersagefunktion haben und das finale Modell besser ist als das Nullmodell (Albers 2006).

Anschließend wurde noch ein Goodness-of-fit-Test durchgeführt. Dieser gibt an, ob sich die erwartete Verteilung von der tatsächlich berechneten Verteilung der Schweregrade unterscheidet (McDonald 2014). Die erwartete Verteilung ist durch den Goldstandard vorgegeben. Auch hier wird eine  $\chi^2$ -Statistik verwendet, ein Wert von  $< 0,05$  würde auf einen signifikanten Unterschied zwischen der erwarteten und ermittelten Verteilung der Schweregrade und damit eine schlechte Modellanpassung hindeuten. Ein hoher p-Wert hingegen entspricht einer guten Modellanpassung (Midi 2011; McDonald 2014).

### **2.9.3. Sensitivität und Spezifität**

Sensitivität und Spezifität der HFS-Methode wurden jeweils für Fibrose und Emphysem getrennt berechnet. Hier wurde ohne Erkrankungsstufen gerechnet, es galt lediglich gesund und krank voneinander zu unterscheiden.

#### **2.9.4. Computerhardware**

Alle statistischen Berechnungen wurden an einem Windows 10, 64-Bit Rechner mit 8 GB RAM und einem 1,60 GHz Prozessor ausgeführt.

### **3. Ergebnisse**

In vorliegender Studie wurde die HFS-Methode überprüft, ob sie als objektive und automatische Befundung und Schweregradeinteilung bei Fibrose und Emphysem an Lungenlappen geeignet ist.

#### **3.1. Ergebnisse der Segmentierung**

Die Segmentierung der Lungenlappen mit der Software Mevis Pulmo3D aus den 145 CT-Datensätzen wurde in allen Fällen (N=725 Lappen) erfolgreich durchgeführt. Als Ergebnis erhält man für jeden Lappen eine Auflistung aller enthaltenen HEs. Hieraus wurden von Mevis Pulmo3D automatisch die HE-Histogramme erstellt.

#### **3.2. HE-Verteilungshistogramme**

Es folgen einige HE-Verteilungshistogramme für Gesund, Emphysem und Fibrose (siehe Abb. 10). Es wurden jeweils 50 Lappen gleichzeitig in einem Diagramm dargestellt. Jede Kurve repräsentiert genau einen Lungenlappen.

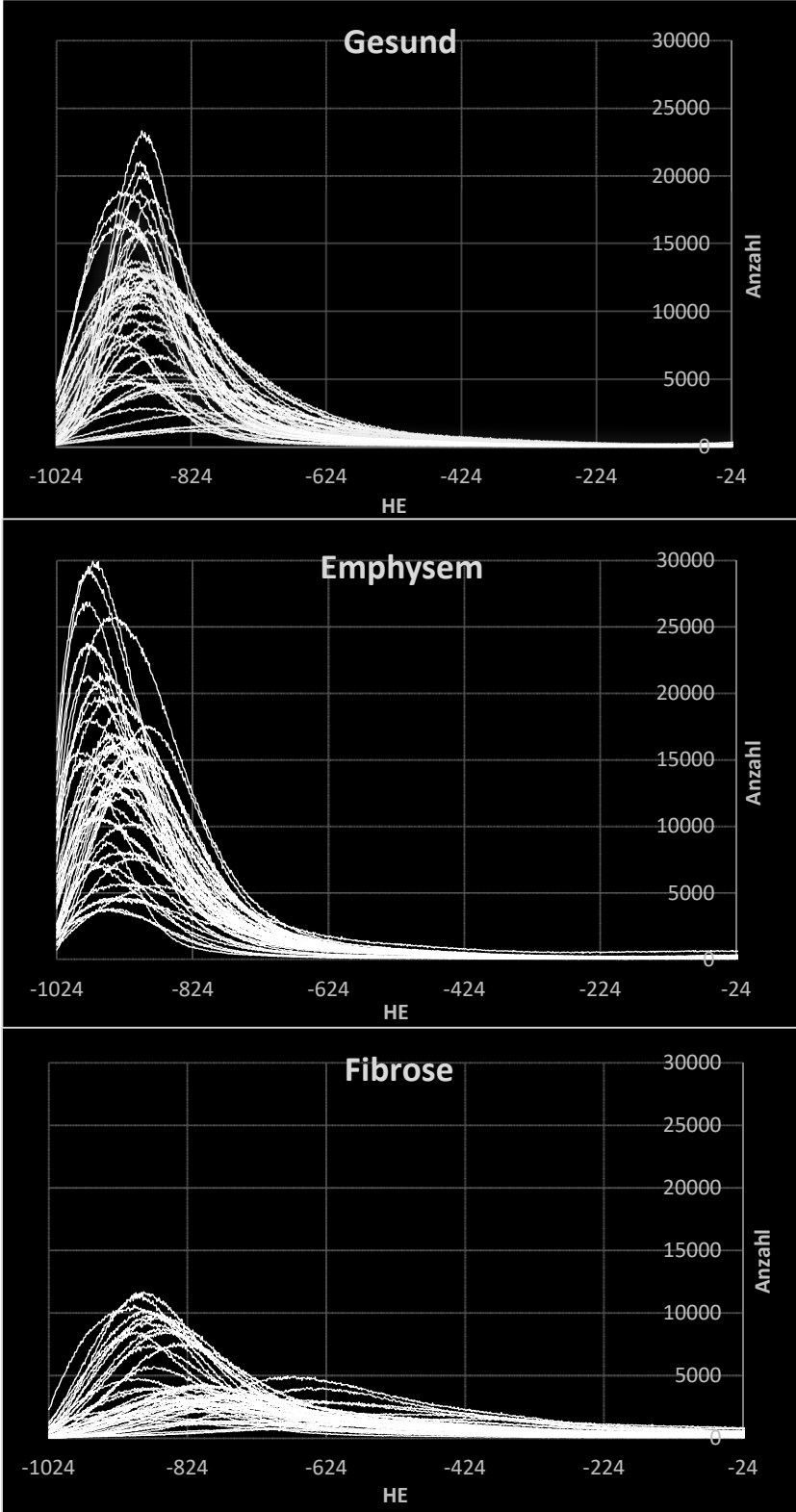


Abb. 10: Jeweils 50 zufällig ausgewählte HE-Verteilungen von gesunden, Emphysem- und Fibrose-Lappen.

Man erkennt, dass sich der HE-Peak abhängig vom Krankheitsbild entlang der x-Achse verschiebt. Bei gesunden Lungen liegt er im Bereich von -880 bis -900 HE. Beim Emphysem liegt dieser Bereich weiter im negativen Bereich, d.h.  $>-900$  HE, wohingegen bei der Fibrose der Peak bei ca. -800 HE liegt. Hier sieht man auch am niedrigeren Verlauf der Kurven, dass das Volumen der Lappen bei Fibrose typischerweise verringert ist. Hier muss man aber beachten, dass das Volumen der Lungen abhängig vom Alter, Geschlecht und von der Größe der Patienten ist (Garcia-Rio 2009). So war das mittlere Alter bei den Fibrose-Patienten 19,6 Jahre höher als bei den Gesunden.

### 3.3. Kumulative Form der Kurven

Die Transformierung der HE-Verteilungskurven in die normierte, kumulative und HE versetzte Form konnte ebenfalls erfolgreich bei allen Lungenlappen durchgeführt werden.

### 3.4. Kurvenanpassung mithilfe der Verhulst-Gleichung

Für die Kurvenanpassung war ein  $\chi^2_{\text{HFS}} \leq 0,05$  nötig. Ein Wert  $>0,05$  hätte zum Abbruch der Kurvenanpassung geführt.

Alle  $\chi^2_{\text{HFS}}$ -Werte waren kleiner als 0,05. Der kleinste Wert lag bei 0,00016806922 und der Höchste bei 0,028846575, somit konnte für jeden Lappen eine Kurvenanpassung durchgeführt werden. Damit konnte auch gezeigt werden, dass die HFS-Methode an Lungenlappen anwendbar ist und ein numerisch robustes Verfahren darstellt. Mithilfe der Kurvenanpassung erhielt man für jeden Lungenlappen die Parameter  $A_0$ ,  $A_1$  und  $A_2$  der HFS-Methode. Eine Tabelle mit allen Kurvenfitparametern befindet sich im Anhang dieser Arbeit (siehe 9. Anhang).

Im Folgenden werden einige zufällig ausgewählte Verhulst-Kurven von gesunden, Emphysem- und Fibrose-Lappen dargestellt. In Abb. 11 sind alle Schweregrade von Emphysem und Fibrose vertreten.

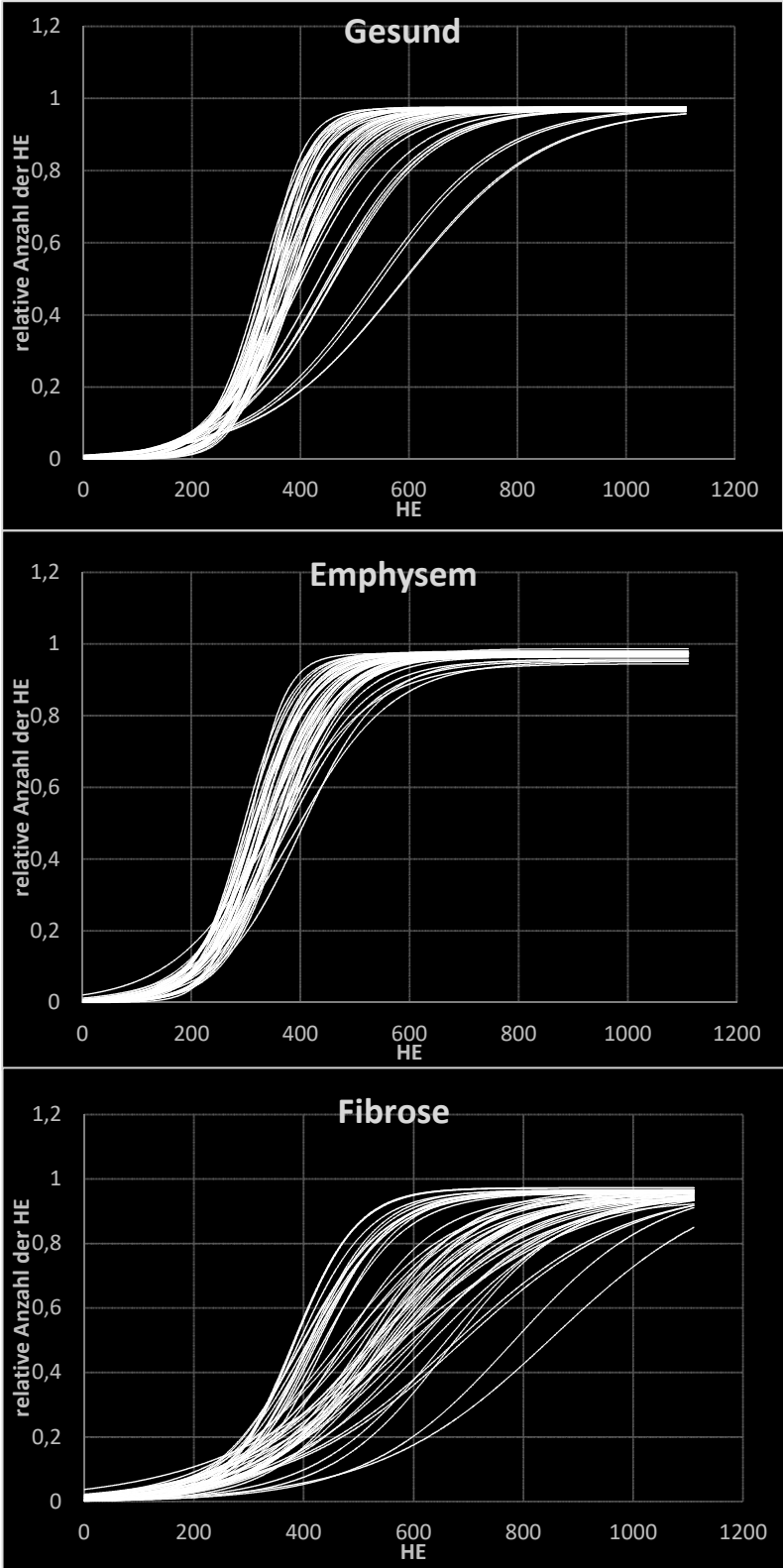


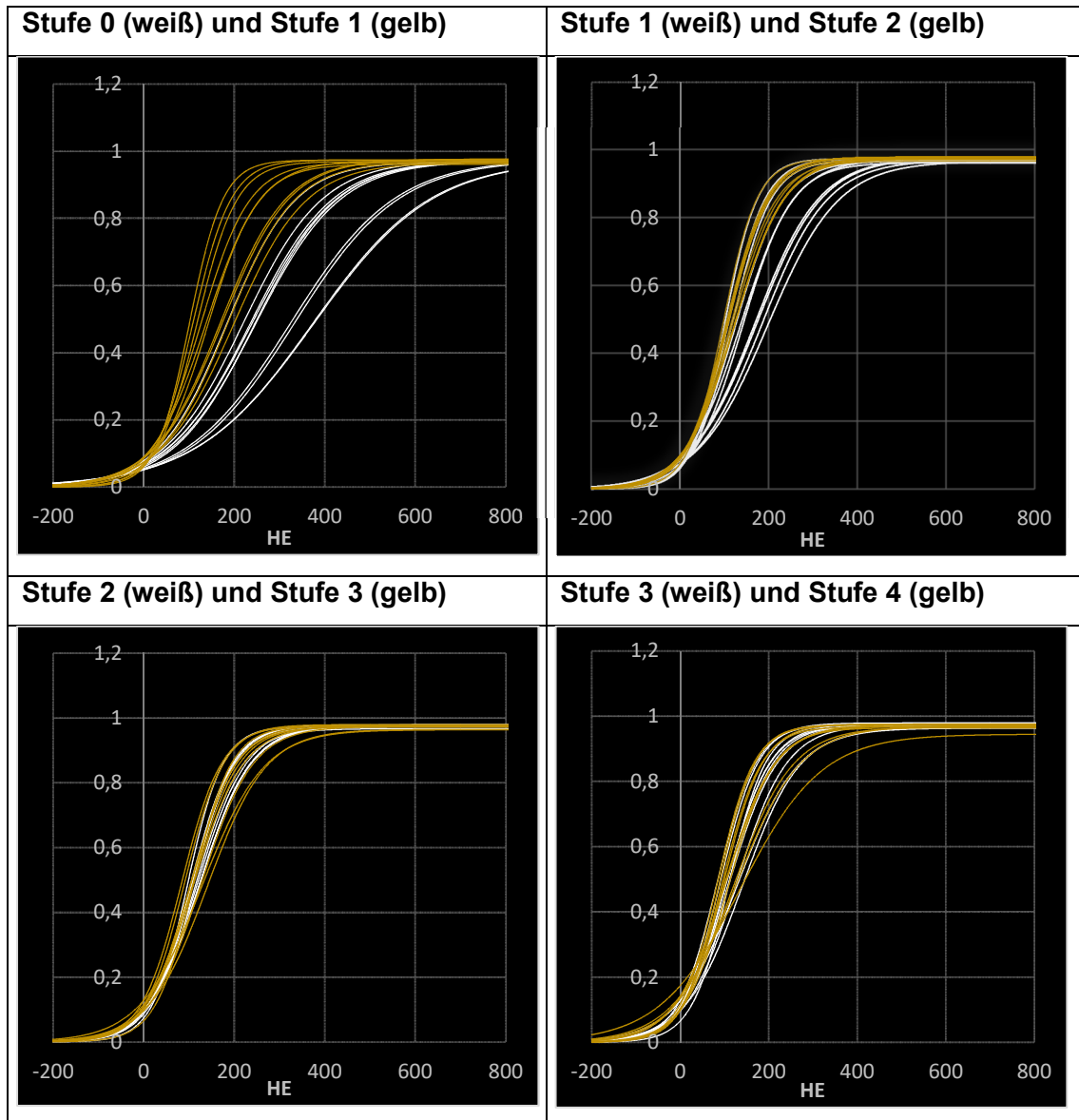
Abb. 11: Verhulst-Kurven der 50 zufällig ausgewählten HE-Verteilungen von den Lappen aus Abb. 10.

### **3.5. Ergebnisse der multinomialen logistischen Regressionsanalyse**

Mithilfe der Kurvenparameter und den Schweregraden konnte je Score eine MLR-Analyse durchgeführt werden. Unabhängige Variablen (Prädiktoren) waren die drei Kurvenparameter  $A_0$ ,  $A_1$  und  $A_2$ , abhängige Variable war der Schweregrad der Erkrankung. Mithilfe der MLR-Analyse wird versucht anhand (minimaler) Unterschiede in den Kurvenparametern eine Zuordnung in Schweregrade durchzuführen.

#### **3.5.1. MLR-Analyse an Lappen mit Emphysem**

Im Folgenden soll die HFS-Methode für das Emphysem betrachtet werden. In Abb. 12 sind für jeden Emphysem-Schweregrad 0-4 jeweils 10 zufällig ausgewählte Verhulst-Kurven stufenübergreifend dargestellt. Man erkennt, dass die Kurven von benachbarten Schweregraden sich häufig überlagern (v.a. Stufe 2-4), sodass eine Differenzierung der Kurven in diesen Krankheitsstufen mit bloßem Auge nicht möglich ist. Lediglich in den Stufen 0-2 erkennt man einen steileren Verlauf der Kurven bei der jeweils höheren Erkrankungsstufe.



**Abb. 12: Darstellung von benachbarten Emphysem-Schweregraden (Goddard-Score) mit jeweils 10 Verhulst-Kurven.**

Die MLR-Analyse liefert folgende Klassifikationsmatrix:

Visuell ermittelter Schweregrad		Vorhergesagte Antwortkategorie					Gesamt
		Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	
Stufe 0	Anzahl	257	0	3	0	0	260
	% innerhalb Stufe	98.8%	0.0%	1.2%	0.0%	0.0%	100.0%
Stufe 1	Anzahl	44	0	16	4	0	64
	% innerhalb Stufe	68.8%	0.0%	25.0%	6.3%	0.0%	100.0%
Stufe 2	Anzahl	14	0	27	28	1	70
	% innerhalb Stufe	20.0%	0.0%	38.6%	40.0%	1.4%	100.0%
Stufe 3	Anzahl	13	0	10	35	11	69
	% innerhalb Stufe	18.8%	0.0%	14.5%	50.7%	15.9%	100.0%
Stufe 4	Anzahl	1	0	3	7	26	37
	% innerhalb Stufe	2.7%	0.0%	8.1%	18.9%	70.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl	326	0	59	74	38	500
	%	65.8%	0.0%	11.8%	14.8%	7.6%	100.0%

**Tab. 8: Klassifikationsmatrix der MLR-Analyse für Lappen mit Emphysem.** In jeder Zeile ist die Einteilung der visuell bestimmten Schweregrade des Goddard-Scores in die von HFS vorhergesagte Kategorie zu sehen.

Alle 500 Lungenlappen konnten in der MLR-Analyse verarbeitet werden. 3 von insgesamt 260 (1,15%) als gesund befundene Lappen wurde mithilfe von HFS als krank befundet und 72 von insgesamt 240 als krank befundene Lappen als gesund eingeordnet (30%). Bei Stufe 1 konnten keine Lappen korrekt zugeordnet werden, die Zuordnung verteilte sich in die benachbarten Stufen. Die Tendenz, dass die von HFS ermittelte Stufe mit der visuellen ermittelten Methode übereinstimmt, nimmt mit der Stufe immer weiter zu (Stufe 2: 38,6%; Stufe 3: 50,7%; Stufe 4: 70,3%), d.h. ab Stufe 3 kann die absolute Mehrheit der Lappen in die richtige Erkrankungsstufe zugeordnet werden. Man erkennt, dass die nur leicht erkrankten Lungenlappen (44 von 64 Lappen von Stufe 1) falsch als gesund eingestuft wurden. Außerdem gelingt die Abgrenzung von Stufe 2 von Stufe 3 nicht sicher (27 von 70 Lappen richtig in Stufe 2 und 28 falsch in Stufe 3 eingeordnet), siehe hierzu Tab. 8.

Der Nagelkerke-Koeffizient beträgt hier  $NR^2=0,678$  und liegt in einem Bereich guter Vorhersagekraft.

### 3.5.2. Informationen zur Modellanpassung beim Goddard-Score

Der Likelihood-Ratio-Tests ergab ein  $\text{Chi}_{\text{MLR}}^2$  von 499,425 und einen p-Wert von  $<0,001$ . Das bedeutet, dass zwischen Nullmodell (ohne Vorhersagevariablen) und vollständigen Modell (HFS mit  $A_0$ ,  $A_1$  und  $A_2$ ) ein signifikanter Unterschied in den Wahrscheinlichkeiten besteht, auf die ermittelte Verteilung der Schweregrade zu kommen, was auf den Einfluss der Vorhersagevariablen zurückzuführen ist. Das vollständige Modell ist also besser als das Nullmodell.

Beim Goodness-of-fit-Test beträgt  $\text{Chi}_{\text{MLR}}^2$  842,215 mit einem p-Wert von 1. Der sehr hohe p-Wert zeigt, dass zwischen der erwarteten und beobachteten Verteilung der Schweregrade kein signifikanter Unterschied vorliegt. Man kann daher von einer guten Modellanpassung der HFS-Methode beim Emphysem ausgehen.

### 3.5.3. Ergebnisse nach Patienten

Es wurden Lungenlappen von insgesamt 100 Patienten (52 gesunde Patienten und 48 Patienten mit Emphysem) analysiert (siehe Tab. 9).

Anzahl richtig vorhergesagte Lappen (HFS) Goddard-Score	gesunde Patienten (n=52)	Emphysem-Patienten (n=48)	Patienten insgesamt (N=100)
5	49	2	51
4	3	5	8
3	0	9	9
2	0	11	11
1	0	9	9
0	0	12	12

**Tab. 9: Anzahl der Patienten mit korrekt vorhergesagten Lappen (Goddard-Score).**

Bei 49 von 52 Gesunden und bei 2 Emphysem-Patienten ließen sich alle Lappen richtig vorhersagen. Bei 12 Patienten ließ sich kein Lappen richtig vorhersagen.

## Ergebnisse

Wenn man eine Zuordnung in die unmittelbar benachbarten Schweregrade (+/- 1 Stufe) noch als „richtig“ toleriert, so erhält man bei 78 Patienten (49 Gesunde und 29 Emphysem-Patienten) eine richtige Zuordnung aller 5 Lappen bzw. 459 von 500 (91,2%) richtig eingeordnete Lappen.

### **3.5.4. MLR-Analyse an Lappen mit Fibrose – Alveolar-Score**

Der Gay-Score besteht aus zwei Teil-Scores, von denen der Alveolar-Score zunächst allein betrachtet werden soll. Mit seiner Einteilung in die Schweregrade der Fibrose und den Parametern der HFS-Methode gelang auch hier eine MLR-Analyse.

In Abb. 13 sind für jeden Schweregrad des Alveolar-Score (Stufe 0-5) jeweils 10 zufällige Verhulst-Kurven dargestellt.

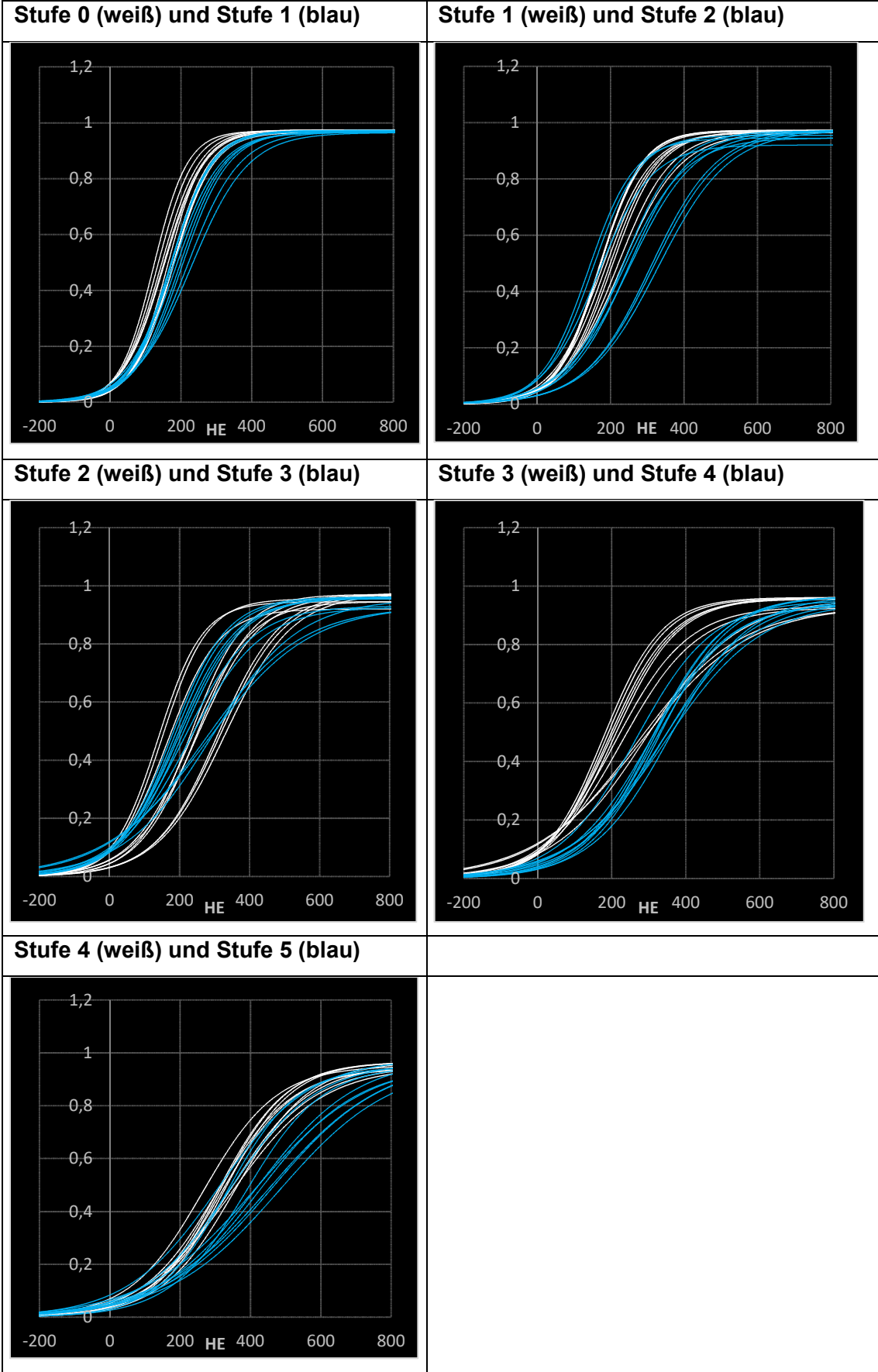


Abb. 13: Darstellung von benachbarten Fibrose-Schweregraden (Alveolar-Score) mit jeweils 10 Verhulst-Kurven.

Auch bei der Fibrose lässt sich graphisch kaum eine Unterscheidung der Lappen in Erkrankungsstadien durchführen. Man erkennt aber bei den Stufen 0-1 sowie 3-5 einen flacheren Kurvenanstieg der nächsthöheren Stufe.

Die MLR-Analyse liefert folgende Klassifikationsmatrix:

Visuell ermittelter Schweregrad		Vorhergesagte Antwortkategorie						Gesamt
		Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	
Stufe 0	Anzahl	252	0	2	2	4	0	260
	% innerhalb Stufe	96.9%	0.0%	0.8%	0.8%	1.5%	0.0%	100.0%
Stufe 1	Anzahl	16	0	4	1	0	0	21
	% innerhalb Stufe	76.2%	0.0%	19.0%	4.8%	0.0%	0.0%	100.0%
Stufe 2	Anzahl	17	0	8	10	6	0	41
	% innerhalb Stufe	41.5%	0.0%	19.5%	24.4%	14.6%	0.0%	100.0%
Stufe 3	Anzahl	2	0	8	32	17	2	61
	% innerhalb Stufe	3.3%	0.0%	13.1%	52.5%	27.9%	3.3%	100.0%
Stufe 4	Anzahl	1	0	2	10	43	10	66
	% innerhalb Stufe	1.5%	0.0%	3.0%	15.2%	65.2%	15.2%	100.0%
Stufe 5	Anzahl	2	0	0	0	11	23	36
	% innerhalb Stufe	5.6%	0.0%	0.0%	0.0%	30.6%	63.9%	100.0%
Gesamt	Anzahl	290	0	24	55	81	35	485
	% innerhalb Stufe	59.8%	0.0%	4.9%	11.3%	16.7%	7.2%	100.0%

**Tab. 10: Klassifikationsmatrix der MLR-Analyse für Lappen mit Fibrose.** In jeder Zeile ist die Einteilung der visuell bestimmten Schweregrade des Alveolar-Score (Gay-Score) in die von HFS vorhergesagte Kategorie zu sehen.

Von insgesamt 485 Lappen konnten von der HFS-Methode 358 Lappen (73,81%) richtig eingestuft werden. 252 von 260 gesunden Lappen (Stufe 0) konnten als richtig gesund eingestuft werden. Die insgesamt 21 Lappen der Stufe 1 konnten in keinem Fall richtig eingeordnet werden. Sie verteilen sich in die benachbarten Stufen, v.a. in Stufe 0 mit 76,2%. Auch Lappen mit einem Schweregrad von 2 wurden häufig (41,5%) fälschlich als gesund eingestuft. Ab Stufe 3 aufwärts gelingt aber eine Zuordnung der Lappen in über 50% der Fälle, siehe hierzu Tab. 10.

Der Nagelkerke-Koeffizient liegt bei  $NR^2=0,831$  und entspricht einer sehr guten Vorhersagekraft der HFS-Methode beim Alveolar-Score (Gay-Score) und ist größer als beim Emphysem.

### 3.5.5. Informationen zur Modellanpassung beim Alveolar-Score

Der Likelihood-Ratio-Tests ergab ein  $\text{Chi}_{\text{MLR}}^2$  von 701,014 und einen p-Wert von  $<0,001$ . Es liegt also durch die Vorhersagevariablen ein signifikanter Unterschied zwischen Nullmodell und vollständigen Modell vor. Das vollständige Modell (HFS mit  $A_0$ ,  $A_1$ , und  $A_2$ ) ist besser als das Nullmodell.

Beim Goodness-of-fit-Test beträgt  $\text{Chi}_{\text{MLR}}^2$  661,099 mit einem p-Wert von 1. Auch mithilfe des Alveolar-Scores ist von einer guten Modellanpassung der HFS-Methode auszugehen.

### 3.5.6. Ergebnisse nach Patienten

Mithilfe des Alveolar-Score wurden insgesamt 97 Patienten untersucht, hiervon 52 gesunde Patienten und 45 Patienten mit Fibrose (siehe Tab. 11).

Anzahl richtig vorhergesagte Lappen (HFS) Alveolar-Score	gesunde Patienten (n=52)	Fibrose-Patienten (n=45)	Patienten insgesamt (N=97)
5	47	3	50
4	3	9	12
3	1	9	10
2	1	11	12
1	0	6	6
0	0	7	7

**Tab. 11: Anzahl der Patienten mit korrekt vorhergesagten Lappen (Alveolar-Score).**

Bei 47 Gesunden und 3 Fibrose-Patienten konnten alle Lappen richtig zugeordnet werden. Bei 7 Fibrose-Patienten wurde kein Lappen richtig vorhergesagt.

Berücksichtigt man auch hier, dass die genaue Abschätzung der Erkrankungsstufe in vielen Fällen schwierig war, indem man eine Abweichung der HFS-Methode um +/-1

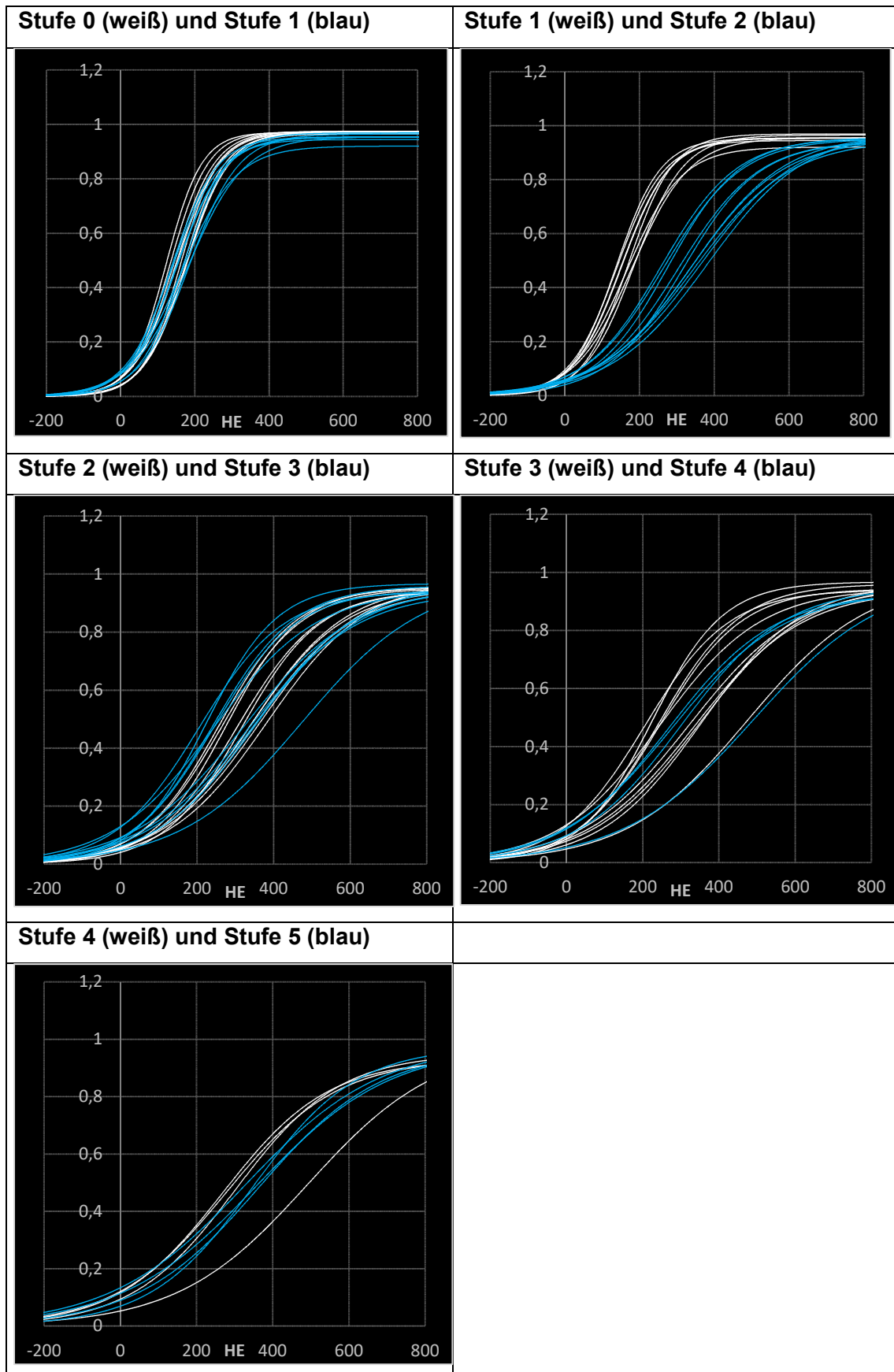
Ergebnisse

Stufe noch als „richtig“ ansieht, so werden 441 von 485 Lappen (90,9%) „richtig“ vorhergesagt und bei 72 von 97 Patienten (74,2%) alle Lappen „richtig“ eingestuft.

### **3.5.7. MLR-Analyse an Lappen mit Fibrose – Interstitial-Score**

Der Interstitial-Score ist der zweite Teil-Score des Gay-Scores und berücksichtigt ein anderes Kriterium als der Alveolar-Score.

Auch hier werden 10 exemplarische Verhulst-Kurven pro Erkrankungsschweregrad dargestellt. Bei den Schweregraden 1, 4 und 5 können nur die jeweils 8 bzw. 4 vorhandenen Graphen gezeigt werden.



**Abb. 14:** Darstellung von benachbarten Fibrose-Schweregraden (Interstitial-Score) mit jeweils 10, 8 bzw. 4 Verhulst-Kurven.

Auch beim Interstitial-Score lassen sich die Schweregrade häufig graphisch kaum abgrenzen. Eine Ausnahme bilden die Stufen 1 und 2. Hier unterscheidet sich die Steilheit der Kurven deutlich ( $A_{1\text{Stufe } 2} \gg A_{1\text{Stufe } 1}$ ). Bei den Schweregraden 3-5 lassen sich wegen der geringen Anzahl der Verhulst-Kurven nur eingeschränkt Aussagen machen, aber tendenziell steigen die Kurven flacher an.

Die MLR-Analyse liefert folgende Klassifikationsmatrix:

Visuell ermittelter Schweregrad		Vorhergesagte Antwortkategorie						Gesamt
		Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	
Stufe 0	Anzahl	270	0	29	0	0	1	300
	% innerh. von Stufe	90.0%	0.0%	9.7%	0.0%	0.0%	0.3%	100.0%
Stufe 1	Anzahl	6	1	1	0	0	0	8
	% innerh. von Stufe	75.0%	12.5%	12.5%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Stufe 2	Anzahl	32	1	102	7	0	0	142
	% innerh. von Stufe	22.5%	0.7%	71.8%	4.9%	0.0%	0.0%	100.0%
Stufe 3	Anzahl	1	0	16	10	0	0	27
	% innerh. von Stufe	3.7%	0.0%	59.3%	37.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Stufe 4	Anzahl	1	0	0	3	0	0	4
	% innerh. von Stufe	25.0%	0.0%	0.0%	75.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Stufe 5	Anzahl	0	0	1	1	0	2	4
	% innerh. von Stufe	0.0%	0.0%	25.0%	25.0%	0.0%	50.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	310	2	149	21	0	3	485
	% innerh. von Stufe	63.9%	0.4%	30.7%	4.3%	0.0%	0.6%	100.0%

**Tab. 12: Klassifikationsmatrix der MLR-Analyse für Lappen mit Fibrose.** In jeder Zeile ist die Einteilung der visuell bestimmten Schweregrade des Interstitial-Score (Gay-Score) in die von HFS vorhergesagte Kategorie zu sehen.

Insgesamt konnten 385 von 485 Lappen (79,38%) richtig eingestuft werden. Gesunde Lappen wurden zu 90% richtig als gesund erkannt. 102 der 142 der als Stufe 2 erkrankten Lappen (71,8%) wurden korrekt erkannt. Bei den Stufen 3 und 4 wurden die Lappen hauptsächlich eine Stufe niedriger eingeordnet. Die Stufe 4 wurde von der HFS-Methode nicht erkannt. Die Stufen 4 und 5 sind wegen ihrer geringen Gruppengröße ( $n=4$ ) für die MLR-Analyse kaum von Bedeutung. Siehe hierzu Tab. 12.

Der Nagelkerke-Koeffizient beträgt hier  $NR^2=0,728$  und entspricht damit einer guten Vorhersagekraft. Obwohl die absolute Zahl der richtig zugeordneten Lappen größer als beim Alveolar-Score ist, hat der Interstitial-Score einen niedrigeren Nagelkerke-Koeffizient.

### 3.5.8. Informationen zur Modellanpassung beim Interstitial-Score

Der Likelihood-Ratio-Tests ergab ein  $Chi_{MLR}^2$  von 472,484 und einen p-Wert von  $<0,001$ . Auch hier liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Nullmodell und vollständigen Modell vor. Das vollständige Modell (HFS mit  $A_0$ ,  $A_1$ , und  $A_2$ ) ist besser als das Nullmodell (Modell mit 0 Vorhersagevariablen).

Beim Goodness-of-fit-Test beträgt  $Chi_{MLR}^2=462,989$  mit einem p-Wert von 1. Auch beim Alveolar-Score ist von einer guten Modellanpassung der HFS-Methode auszugehen.

### 3.5.9. Ergebnisse nach Patienten

Wie bereits für den Alveolar-Score wurden insgesamt 97 Patienten, darunter 52 Gesunde und 45 Patienten mit Fibrose untersucht (siehe Tab. 13).

Anzahl richtig vorhergesagte Lappen (HFS) Interstitial-Score	gesunde Patienten (n=52)	Fibrose-Patienten (n=45)	Patienten insgesamt (n=97)
5	49	12	61
4	1	6	7
3	1	9	10
2	1	7	8
1	0	6	6
0	0	5	5

Tab. 13: Anzahl der Patienten mit korrekt vorhergesagten Lappen (Interstitial-Score).

Bei 49 Gesunden und 12 Fibrose-Patienten gelang eine Zuordnung aller 5 Lappen in den richtigen Schweregrad. Bei 5 Fibrose-Patienten konnte kein Lappen richtig zugeordnet werden.

Toleriert man wie zuvor eine Einordnung in die unmittelbar benachbarten Stufen, so erhält man bei 67 Patienten (69,1%) eine „zutreffende“ Vorhersage und eine „korrekte“ Zuordnung bei 418 von 485 Lappen (86,2%).

### 3.6. Sensitivität und Spezifität der HFS-Methode

Wenn man eine MLR-Analyse für Gesund und Emphysem bzw. Gesund und Fibrose, ohne Schweregrade durchführt, kann man die Sensitivität und Spezifität der HFS-Methode bestimmen. Anders als bei der vorangegangenen Differenzierung in mehrere Erkrankungsstufen soll es hierbei lediglich darum gehen, die dichotome HFS-Vorhersagefähigkeit für *Gesund* und *Krank* zu überprüfen. Auch bei dieser MLR-Analyse werden für jeden einzelnen Lappen Wahrscheinlichkeiten für die Zugehörigkeit zu einer dieser beiden Kategorien berechnet, anhand der die Zuordnung erfolgt. Es handelt sich hierbei um völlig neue Berechnungen, die mit den MLR-Analysen aus Tab. 8 und Tab. 10 nichts gemein haben.

Goldstandard (Lappenanzahl)	HFS-Vorhersage Emphysem		Prozent richtig
	Gesund (Stufe 0)	Krank (Stufe 1-4)	
Gesund (260)	212	48	81,5%
Emphysem, Stufe 1-4 (240)	45	195	81,3%
Goldstandard (Lappenanzahl)	HFS-Vorhersage Fibrose		Prozent richtig
	Gesund (Stufe 0)	Krank (Stufe 1-5)	
Gesund (260)	231	29	88,8%
Fibrose, Stufe 1-5 (225)	26	199	88,4%

**Tab. 14: Sensitivität und Spezifität der HFS-Methode für Emphysem und Fibrose.**

Die Ergebnisse sind in Tab. 14 zusammengefasst. Beim Emphysem liegt die Sensitivität der HFS-Methode bei 81,3% und die Spezifität bei 81,5%. Bei der Fibrose liegen die Werte für die Sensitivität bei 88,4% und die Spezifität bei 88,8%.

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Einteilung in Erkrankungsschweregrade sowohl bei Fibrose als auch bei Emphysem mit der HFS-Methode möglich ist. Auch die Anwendbarkeit der HFS-Methode an Lungenlappen konnte gezeigt werden (siehe 3.4. Kurvenanpassung). Aus dem nativen CT-Bild der Lappen ließen sich Informationen über die HE-Verteilung mithilfe der HFS-Methode auswerten und damit die Erkrankungsschwere der einzelnen Lappen vorhersagen.

In dieser Studie ging es nicht darum zwischen *gesund* und *krank* zu unterscheiden, sondern es sollte innerhalb einer Erkrankung nach Schweregraden differenziert werden. Obwohl zahlreiche Lappen nicht exakt in die richtige Stufe eingeordnet werden konnten, sind die Ergebnisse insofern beachtlich, dass die Scores aus mehreren Stufen bestehend (5 beim Emphysem, 6 bei Fibrose) die Krankheit sehr detailliert abstufen und so eine zufällig korrekte Zuordnung sehr unwahrscheinlich ist.

#### 4.1.1. Ergebnisse beim Emphysem

Die HFS-Methode konnte die Stufe 1 des Goddard-Scores in keinem der Fälle richtig erkennen. Stattdessen wurden als Stufe 1 befundete Lappen in mehr als der Hälfte der Fälle als gesund eingestuft. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Stufe auch minimalst erkrankte Lungenlappen umfasst, deren Anteil des betroffenen Parenchyms nur 0-1% ausmacht, was mit bloßem Auge nicht mehr sichtbar sein kann. Wenn man bedenkt, dass genauso bei gesunden Lappen minimale, teils nicht sichtbare Erkrankungen vorliegen könnten, ist es vermutlich zu einer Überschneidung dieser beiden Gruppen gekommen. HFS könnte minimal erkrankte Lappen nicht erkannt haben, da bereits bei Gesunden ähnliche Lappen vorgelegen haben könnten. Die HFS-Methode zieht dabei nur die CT-Dichte als einziges Kriterium heran, die Morphologie der Erkrankung wird nicht erfasst.

Auffällig ist, dass 116 erkrankte Lappen um 1 Stufe (nach oben oder unten) und nur 39 Lappen  $\geq 2$  Stufen falsch eingeordnet wurden. Das bedeutet, dass ein Lappen sich bei einer falschen Zuordnung häufig in direkter Nachbarschaft des richtigen Schweregrades befindet. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass bei der visuellen Befundung die Entscheidung für einen Schweregrad häufig schwierig und grenzwertig war, wodurch um 1 Stufe zu niedrig oder zu hoch befundet worden sein könnte.

Das wird auch an den Zahlen deutlich, wenn man eine Zuordnung in die unmittelbar benachbarten Schweregrade noch als „richtig“ toleriert. Man erhält eine deutliche Steigerung der Anzahl der Patienten, bei denen eine richtige Zuordnung aller 5 Lappen gelingt (siehe 3.5.3. Ergebnisse nach Patienten).

#### **4.1.2. Ergebnisse bei Fibrose**

Auch beim Alveolar-Score (Gay-Score) wurde Stufe 1 von der HFS-Methode nicht erkannt, sondern wurde in ca. drei Viertel der Fälle als gesund eingestuft. Ähnlich wie beim Emphysem, könnte es auch hier durch grenzwertig einzuordnende Lappen zu einer Einteilung in die benachbarten Stufen gekommen sein.

Das zeigt sich auch wie beim Emphysem, an der deutlich ansteigenden Anzahl der Lappen und Patienten, bei der eine richtige Zuordnung aller 5 Lappen gelingt, wenn eine Zuordnung in +/- 1 Stufe noch als korrekt gilt (siehe 3.5.6 Ergebnisse nach Patienten).

Beim Interstitial-Score fällt beim Übergang von Stufe 1 zu 2 ein deutliches Abflachen der Kurven durch einen Anstieg von  $A_1$  auf. Dies könnte mit dem Auftreten des Zystenmusters zusammenhängen. Durch das Auftreten von vermehrt dichtereichen Arealen im Parenchym, kommt es zu einer Verschiebung der HE-Verteilung in positivere HE-Bereiche.

Interessant ist, dass der Nagelkerke-Koeffizient beim Interstitial-Score kleiner ist als beim Alveolar-Score, obwohl die Anzahl der korrekt zugeordneten Lappen beim Interstitial-Score größer ist. Das liegt eventuell an den inhomogenen Größen der Gruppen beim Interstitial-Score, die Gruppen der Stufen 0 und 3 sind stark in der Überzahl und führen zum Ungleichgewicht in der MLR-Analyse, weil die korrekte Einordnung in eine der großen Gruppen wahrscheinlicher ist (Backhaus 2016). Aber auch die Validität des Vorhersagemodells kann durch zu geringe Gruppengrößen sinken (Peduzzi 1996).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die HFS-Methode in der Lage ist fortgeschrittene Erkrankungsstufen in der Mehrheit von gesunden Lappen zu differenzieren. Bei leichten Erkrankungsstufen treten Diskrepanzen auf, diese sicher von gesunden Lappen abzugrenzen. Die Erkennung von gesunden Lappen gelingt dagegen in über 90% der Fälle sowohl beim Emphysem als auch bei Fibrose.

Wenn man die Verhulst-Kurven aller Lappen miteinander vergleicht (siehe Abb. 11) fällt auf, dass Emphysem und gesunde Lappen recht ähnliche Kurvenverläufe zeigen, während sich die Kurven der Fibrose-Lappen hiervon deutlich unterscheiden. Das liegt an den HE-Bereichen der Dichteverteilungen, die bei Emphysem und gesunden Lappen

näher beieinander liegen als bei Fibrose und Gesund. Das führt dazu, dass die HFS-Methode Fibrose besser als Emphysem von Gesund abgrenzen kann und damit auch eine bessere Modellgüte bei Fibrose aufweist als beim Emphysem.

## **4.2. Fehlerdiskussion**

### **4.2.1. Mischdiagnosen im Patientenkollektiv**

Schon bei der Auswahl des Patientenkollektivs musste darauf geachtet werden möglichst „mischdiagnosefreie“ Patienten zu erhalten. Da aber sowohl Emphysem als auch Fibrose in fortgeschrittenen Stadien häufig gemeinsam auftreten (Cottin 2005; Jankowich 2012), finden sich bei einigen Patienten Anteile beider Erkrankungen im Lungenparenchym, hierunter wahrscheinlich auch nicht mit bloßem Auge Sichtbare.

Diese nicht mehr wahrnehmbaren Anteile könnten aber durch die HFS-Methode registriert werden. Dazu gehören minimale Dichteveränderungen, die man nur nach der Umwandlung der Bilder in Radiomics-Datensätze quantitativ erfassen kann (Gillies 2015).

Da Emphysem und Fibrose zu entgegengesetzten Dichteveränderungen des Lungenparenchyms (siehe Abb. 3) führen, würde das Vorliegen beider Erkrankungen zu Veränderungen im HE-Verlauf führen, die man mit Computersimulation noch untersuchen könnte. Denkbar wären z. B. Peaks, die jeweils in den Bereichen des Emphysems ( $<-900$  HE) und der Fibrose ( $>-700$  HE) auftreten. Um hier eine sinnvolle Auswertung der Kurven und Schweregradeinteilung der Krankheiten vorzunehmen, wären zusätzliche Maßnahmen nötig (z. B. eine Aufteilung der HE-Skala in mehrere HE-Bereiche, in denen separat eine Kurvenanalyse durchgeführt wird).

### **4.2.2. Scanparameter**

Alle CTs wurden in Inspirationsstellung aufgenommen, hierbei wurde aber nicht darauf geachtet bis zu welchem Grad inspiriert wurde. Da die Dichte des Lungenparenchyms maßgeblich von der Inspirationstiefe abhängig ist (Kim 1997; Shaker 2004), sollte diese normiert werden. Routinemäßig sollte jeder Patient in maximaler Inspirationsstellung und Atemstillstand untersucht werden (Becht 2008). Zu beachten ist auch, dass die Dichte vom Lebensalter (Van Dyk 1982), der Körpergröße (Brown 2015) beeinflusst wird.

Außerdem wurden für die Untersuchungen zwei verschiedene CT-Geräte verwendet (Somatom Definition Dual Source und Somatom Definition AS mit 64 bzw. 40 Zeilen).

Die dadurch entstehende Interscanner-Variabilität wurde nicht berücksichtigt und sollte in zukünftigen Studien minimiert werden (Mackin 2015). Hierdurch entstandene mögliche Fehler wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

#### **4.2.3. Segmentierung der Lungenlappen**

Obwohl die Segmentierungsergebnisse visuell überprüft wurden und keinerlei fehlerhafte Segmentierungen festgestellt wurden, könnten beim Segmentierungsprozess vereinzelt nicht zum Lungenparenchym gehörende Voxel (Mediastinum, Thoraxwand, Darmschlingen etc.) mitsegmentiert bzw. zum Lungengewebe zugehörige Voxel nicht mitsegmentiert worden sein. Bei fortgeschrittener Erkrankung, bei der die Lappengrenzen nicht mehr abgrenzbar sind, könnte es vereinzelt zu Problemen bei der Abgrenzung der Lappen gekommen sein.

#### **4.2.4. Befundung der Lungenlappen**

Sowohl bei Fibrose und Emphysem musste der Radiologe über den Erkrankungsschweregrad jeden Lappens entscheiden. Hier gab es drei Schwierigkeiten:

##### *1. Die Abgrenzung der Lappen*

Gerade bei hohen Erkrankungsstufen war die Abgrenzung der Lappen nicht einfach. Die Erkrankungen zeigte sich hier lappenübergreifend mit einer Zerstörung aller Strukturen, die eine Abgrenzung der Lappen ermöglichen (Fissurae, Bronchialbaum). Aus diesem Grund war es in manchen Fällen schwer, zwei unterschiedlich betroffene Areale lappengenau voneinander abzugrenzen.

##### *2. Unterscheidung zwischen den Stufen*

Es sollte geschätzt werden, wie viel Prozent des Gewebes eines Lungenlappens von der Krankheit betroffen war. Wenn ein Lappen genau zwischen zwei Stufen lag (z. B. 50% des Gewebes betroffen), musste dennoch eine Einteilung in  $\leq 50\%$  durchgeführt werden.

### 3. Schichten

Um abzuschätzen wie groß der betroffene Prozentanteil des Parenchyms war, musste ein Lungenlappen vollständig gesichtet werden. Da man aber auf dem Befundungsmonitor immer nur eine Schicht des Lappens betrachten konnte, war es nicht einfach über alle Schichten des Lappens hinweg einen Prozentwert abzuschätzen.

Alle genannten Punkte könnten zu einer falschen Einteilung in die Schweregrade geführt haben. Aber auch nicht erfassbare, individuelle bzw. untersucherabhängige Faktoren könnten zu systematischen Fehleinschätzungen geführt haben, da die Befundung von Lungen in der CT untersucherabhängig zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann (Hersh 2007; Watadani 2013).

Sinnvoll wäre daher eine Befundung der Lungenlappen von mehreren erfahrenen Radiologen unabhängig voneinander, um so auch eine Interobserver-Variabilität beim Goldstandard zu bestimmen.

#### 4.3. Probleme und Grenzen der HFS-Methode

Die Kurven-Parameter der HFS-Methode müssen erst durch einige Schritte hergeleitet werden, was mit einem rechnerischen Aufwand verbunden ist.

Zunächst wird die HE-Häufigkeitsverteilung in eine kumulative Kurve umgeformt, bei der die HEs entlang der x-Achse aufsummiert werden. Die Gesamtanzahl der Voxel eines Lappens wird auf 1 normiert und die HEs bis zur  $n$ -ten HE werden als Anteil hiervon dargestellt. Durch die Normierung der Gesamtzahl geht die Kenntnis über die absolute Größe eines Lappens verloren. Da die Größe im Rahmen der Schweregradeinteilung aber nicht untersucht werden soll, ist dies ein unbedeutender Informationsverlust.

Im Gegenzug erhält man eine Umwandlung von der unregelmäßigen HE-Verteilung (siehe 2.6.1. Erstellung der HE-Histogramme) in einen monoton steigenden Kurvenverlauf, sodass eine Beschreibung mit einer mathematischen Funktion überhaupt erst ermöglicht wird.

Geometrische und morphologische Eigenschaften der erkrankten Lunge werden von der HFS-Methode nicht berücksichtigt. Alle Verhulst-Parameter werten nur die HE-Dichte-Verteilung aus. Würde es gelingen immer wiederkehrende typische Erkrankungsmuster im Lungenparenchym zu formulieren, ließe sich die Vorhersagekraft mit Sicherheit steigern. Insbesondere bei Fibrose könnte man das Wabenmuster aufgrund der sehr charakteristischen Morphologie (dichtereiche mit -armen Arealen, siehe hierzu 2.8.2. Der

Gay-Score) objektiv gut erfassen. Eine Methode stellt beispielsweise *Morphologisches Schließen und Öffnen* von fibrotischen Strukturen dar. Man kann dadurch ein definiertes Pixel-Cluster erhalten, welches man quantitativ auswerten kann (Schläfer 2018).

Außerdem wurde die HFS-Methode als Radiomics-Bildmarker mit lediglich drei Parametern allein untersucht. Würde man weitere Bildmarker bzw. Merkmale der HE-Verteilung hinzuziehen (wie Skewness, Curtosis, Emphysem-Index, Standardabweichung, Perzentilen-Indices, etc.), könnte die Modellgüte sicherlich weiter gesteigert werden. Dies wurde an Lungen bereits erfolgreich untersucht (Obert 2018). Hier ergab die Summe aller Radiomics-Bildmarker den höchsten Nagelkerke-Koeffizienten ( $NR^2=0,951$ ). Die HFS-Methode stellte sich hier als deutlich aussagekräftiger als die anderen Bildmarker heraus, da hier drei Parameter zusammen untersucht werden ( $NR^2$  bei HFS alleine betrug 0,798;  $NR^2$  für die anderen Bildmarker lag jeweils zwischen 0,481 und 0,656) (Obert 2018).

#### **4.4. Ausblick**

Auch auf andere Lungenerkrankungen könnte die HFS-Methode bzw. Bildmarker-methode angewendet werden. V. a. Parenchymerkrankungen der Lunge, die mit einer veränderten Dichte im CT einhergehen wären geeignet z. B. die pulmonale Hypertonie oder die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH).

Außerdem sollte untersucht werden, ob eine Differenzierung der Fibrose in die zugrunde liegenden Krankheiten, wie Sarkoidose, Pneumokoniosen, exogen-allergischen Alveolitis oder Medikamenten induziert möglich ist. Gerade die Lunge ist ein Organ, das durch seine homogene Parenchymstruktur gut segmentierbar und für Radiomics-Bildmarker-methoden zugänglich ist.

Auch an Fragestellungen bezüglich Knochendichtemessungen wurde die HFS-Methode bereits erfolgreich eingesetzt. Z. B. konnte mit der HFS-Methode eine Altersbestimmung an Schädelkalotten durchgeführt werden (Obert 2017).

Um die Modellgüte weiter zu steigern, sollten die bereits angesprochenen Bildmarker mit in die MLR-Analyse übernommen werden. So könnte die Zahl der korrekten Vorhersagen in die Stufen und die Sensitivität und Spezifität der Methode eventuell weiter gesteigert werden. Außerdem sollten Grenzwerte von  $A_0$ ,  $A_1$  und  $A_2$  für die Stufen gesucht werden.

Da die HFS-Methode an Lungen und Lungenlappen erfolgreich untersucht wurde, könnte im nächsten Schritt die Anwendbarkeit der HFS-Methode an Lungensegmenten und evtl. noch kleineren Arealen untersucht werden, um das Krankheitsbild in der Lunge genauer und hochauflösender zu erfassen.

Die Verhulst-Gleichung könnte weiter verbessert um den Verlauf der Kurven noch besser zu erfassen, wobei man jetzt schon von einer sehr guten Kurvenanpassung sprechen kann (siehe  $\text{Chi}^2$ -Werte in 3.4. Kurvenanpassung mithilfe der Verhulst-Gleichung).

Neuronale Netze (NN) können als Alternative oder Ergänzung bei der automatischen Befundung der Lungenlappen eingesetzt werden, denn sie stellen auch eine mögliche Anwendung für Klassifizierungsaufgaben dar (Schumacher 1994; Dreiseitl 2002). Neuronale Netze benutzen auch zu einem Teil numerische Verfahren, wie die multinomiale logistische Regressionsanalyse. Ein neuronales Netz kann flexibler auf Schwankungen der Vorhersagevariablen reagieren und auch andere Zusammenhänge mit ihnen herstellen (Tu 1996; Scherer 1997).

Da es aber schwerfällt die Arbeitsschritte eines Neuronales Netzes nachzuvollziehen, sollte ein NN von extern validiert werden (Tu 1996), während die MLR-Analyse auf streng numerischen Prinzipien beruht, die nicht zusätzlich validiert werden müssen (Dreiseitl 2002).

Das neuronales Netz muss zudem aufwendig angelernet werden (Scherer 1997). Hierzu müsste das Patientenkollektiv in eine Trainings- und Testgruppe aufgeteilt werden (Mazurowski 2009).

#### **4.5. Bedeutung der Studie – Schlussfolgerung**

In dieser Studie fand eine automatische Schweregradeinteilung von Lungenerkrankungen an Lungenlappen statt. Mit der HFS-Methode gelingt also nicht nur Diagnostik, sondern auch die Bestimmung der Erkrankungsschwere.

Zahlreiche Studien konnten zeigen das CAD und neuronale Netzwerke Lungenerkrankungen mit hoher Sensitivität und Spezifität detektieren können. Es wäre denkbar, dass nun neben der bloßen Erkennung zunehmend auch die automatische Quantifizierung und Graduierung von Krankheiten umgesetzt wird. Einige Ansätze wurden bereits erwähnt (siehe 1.4. Automatische Befundung in der Lungendiagnostik).

Für sich alleine genommen stellt die HFS-Methode schon eine gute Basis dar mit Radiomics-Bildmarkern eine Erkennung von Lungenerkrankungen und Schweregradeinteilung an Lungenlappen vorzunehmen. Gerade bei Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungsstufen, könnte mit der HFS-Methode eine quantitative Beurteilung über den Verlauf von Emphysem oder Fibrose oder eine Therapieplanung oder -kontrolle durchgeführt werden. So könnte vor einer operativen Volumenreduktion beim Emphysem im Vorfeld das zerstörte Gewebe lokalisiert und quantifiziert werden (Blehschmidt 1997).

Auch bei der operativen Planung einer Lobektomie z. B. im Rahmen eines Bronchialkarzinoms könnte die HFS-Methode schon heute hilfreich sein. Indem sie eine lokale Quantifizierung der Lunge und eine Analyse der Dichteparameter vornimmt, könnte sie somit einen Beitrag leisten die postoperative Lungenfunktion einfach und ohne zusätzliche Strahlenbelastung abzuschätzen. Denn die respiratorischen Parameter korrelieren mit den Dichte-Parametern in der CT (Böhm 2001; Mikulik 2012).

Um klinisch noch relevantere Bedeutung zu erlangen, sollte das Verfahren an umfangreichen weiteren Fragestellungen validiert, erweitert und verbessert werden. Es sollten geometrische und morphologische Bildeigenschaften der Lungenerkrankungen mit in die Analyse eingebracht werden oder zumindest weitere Radiomics-Bildmarker in Kombination mit der HFS-Methode untersucht werden, um auch die leichten Erkrankungsstufen besser erkennen zu können. Zur Optimierung robuster numerischer Vorhersagemodelle ist eine Standardisierung bei der Bildakquisition vorrausichtlich sehr nützlich (Kumar 2013), denn quantitative Bildanalysemethoden differenzieren Eigenschaften, die ein Mensch nicht wahrnehmen kann. Bilddaten sollten ferner immer auch unter Berücksichtigung von Angaben wie Alter, Geschlecht, der Genetik und Klinik betrachtet werden.

Die HFS-Methode stellt eine einfache, schnelle und vollautomatische Methode dar, eine objektive Schweregradeinteilung von Lungenlappen vorzunehmen. Da sie mit numerischen Verfahren die Voxel aus dem CT-Bild auswertet ist sie in allen Punkten reproduzierbar und nachvollziehbar. Alle Informationen, die benötigt werden, sind bereits im nativen CT-Bild enthalten, man benötigt keine spezielle Zusatzuntersuchung, was die HFS-Methode auch zu einer sehr preisgünstigen Anwendung macht. Außerdem ist sie überall dort wo HE-Dichteverteilungen aus der CT ausgewertet werden können einsetzbar. Die Methode ist wahrscheinlich nicht an ein bestimmtes CT-Gerät gebunden, dennoch sollten verschiedene CT-Geräte als mögliche Fehlerquelle in Betracht gezogen werden (siehe 4.2.2. Scanparameter). Anders als bei einer visuellen Befundung, unterliegt die HFS-Methode in keinster Weise subjektiven Einflüssen.

## 5. Zusammenfassung

**Ziel:** Fibrose oder Emphysem betreffen Lungenlappen unterschiedlich schwer. Ziel dieser Studie war die Durchführung einer automatischen und objektiven Schweregradeinteilung erkrankter Lungenlappen mit der Histogram-Functional-Shape-Methode (HFS). Die HFS-Methode ist ein Radiomics-Bildmarker, der auf einer CT-Dichtekurven Analytik beruht.

**Methode:** Es wurden 145 Thorax-Datensätze (52 Normal, 48 Emphysem, 45 Fibrose) untersucht. Zunächst wurde jedem Lungenlappen von einem Radiologen (25 Jahre Erfahrung) ein Schweregrad nach einem visuellen Score zugeordnet (Goddard-Score: Normal (Stufe 0) und Emphysem (Stufe 1 bis 4); Gay-Score: Normal (Stufe 0) und Fibrose (Stufe 1 bis 5)). Diese Befundung diente als Goldstandard. Außerdem wurden für jeden Lungenlappen mit der HFS-Methode drei Parameter ( $A_0$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ) bestimmt, welche die CT-Dichteverteilung eines jeden Lappens mit einer nichtlinearen Kurvenanpassung charakterisieren. Mit einer multinomialen logistischen Regressionsanalyse wurde anschließend untersucht, ob sich bei den Lappen mithilfe der Parameter Vorhersagen über den Schweregrad der Erkrankung machen lassen. Nagelkerkes Pseudo- $R^2$  ( $NR^2$ ) diente als Güteparameter.

**Ergebnis:** Die HFS-Methode konnte an allen Lungenlappen erfolgreich angewendet werden. Beim Goddard-Score wurden 345 von 500 Lungenlappen (einschließlich der Normalgruppe mit Score 0) richtig eingestuft.  $NR^2$  betrug 0,678 bei einer Sensitivität von 81,3% und Spezifität von 81,5%. Beim Gay-Score wurden 358 von 485 Lappen korrekt eingestuft.  $NR^2$  betrug hier 0,813 bei einer Sensitivität von 88,4% und Spezifität von 88,8%. Falschzuordnungen wurden hauptsächlich in benachbarte Stufen eingeordnet. Elf (4,2%) aller normalen Lungenlappen wurden als krank, 110 (23,6%) aller (hauptsächlich minimal) Erkrankten als normal klassifiziert.

**Schlussfolgerung:** Die HFS-Methode ist als numerischer Bildmarker für eine objektive Schweregraddifferenzierung für erkrankte Lungenlappen geeignet. Die HFS-basierte Schweregradzuordnung gelingt für die Lungenfibrose geringfügig besser als für das Emphysem. Weitere Optimierungen sollen zukünftig durch Kombinationen mit anderen Bildmarkern und den morphologischen Aspekten der Erkrankung evaluiert werden.

## Abstract

**Purpose:** Pulmonary fibrosis and emphysema affect the lobes of the lung with varying degrees of severity. The aim of this study was to implement an objective and automatic classification of the lobes with respect to the severity of their disease. The Histogram-Functional-Shape-Method (HFS-Method) was applied to extract Radiomics data from CT-image for analyzing the CT-density distribution of the lobes. The HFS-Method is a Radiomics image-marker analysis-method that is based on the density curve analysis of CT images.

**Material and Methods:** 145 patient lungs were analyzed (52 healthy lungs, 45 emphysema lungs, 42 fibrotic lungs). Initially a radiologist with more than 25 years of experience rated the severity of each disease affected lobe by applying corresponding visual scoring systems: Goddard-Score (healthy (grade 0) and emphysema (grade 1 to 4); Gay-Score (healthy (grade 0) and fibrosis (grade 1 to 5)). The radiologist's classification served as „Gold Standard“ of this study. Furthermore the HFS-Method defined three parameters ( $A_0$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ) for each individual lobe by using a nonlinear curve-fitting algorithm. These parameters contain information about the density distribution of the lobe. Next a multinomial logistic regression analysis was carried out to investigate whether a prediction of the degree of severity for each lobe is possible or not. The Nagelkerke's Pseudo  $R^2$  coefficient was calculated to evaluate the power of this prediction model.

**Results:** The HFS-Method could be applied successfully to all lobes. In the Goddard-Score 345 of 500 lobes were classified correctly including healthy lobes of grade 0. The Nagelkerke's Pseudo  $R^2$  was 0.678 (sensitivity 81.3%, specificity 81.5%). In the Gay-Score 358 of 485 lobes were classified correctly including healthy lobes of grade 0. The found Nagelkerke's Pseudo  $R^2$  was 0.813 (sensitivity 88.4%, specificity 88.8%). Misclassifications were found mainly into neighboring grades of the correct grades. Eleven (4.2%) of all healthy lobes were wrongly classified as ill, 110 (23.6%) of all (mainly minimally) disease affected lobes were wrongly classified as healthy.

**Conclusion:** The HFS-Method can be used as an objective tool to carry out a degree of severity classification of disease affected lobes. The method works slightly more significant with fibrotic lobes than with emphysema lobes. In future analysis, additional optimization of the method's classification prediction might be carried out using additional Radiomics image-markers. Furthermore, morphological and geometrical representations of the diseases in an image should be considered.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

CAD	Computerassistierte Detektion (engl. <i>Computer-assisted detection</i> )
CT	Computertomographie
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
GB	Gigabyte
GHz	Gigahertz
HE	Hounsfield-Einheit
HFS	Histogram-Functional-Shape
J	Jahr(e)
Kg	Kilogramm
konst.	konstant
kV	Kilovolt
li	links
mAs	Milliamperesekunde
ML	Mittellappen
MLR	multinomiale logistische Regression
mm	Millimeter
NN	Neuronale Netze
OL	Oberlappen
re	rechts
SD	Standardabweichung
UL	Untere Lappen

## 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Vom Emphysem betroffene Lunge im CT.....	4
<b>Abb. 2:</b> Von Fibrose betroffene Lunge im CT.....	5
<b>Abb. 3:</b> Hounsfield-Skala.....	12
<b>Abb. 4:</b> Lungensegmentierung mit Mevis Pulmo3D.....	14
<b>Abb. 5:</b> Beispiele einiger HE-Verteilungen von gesunden, Fibrose- oder Emphysem-Lappen.....	15
<b>Abb. 6:</b> kumulative HE-Kurven von den Lappen aus Abb. 5.....	15
<b>Abb. 7:</b> Kurvenanpassungen mit der Verhulst-Gleichung.....	17
<b>Abb. 8:</b> Befundung von Lungenlappen mit Emphysem.....	20
<b>Abb. 9:</b> Befundung von Lungenlappen mit Fibrose.....	23
<b>Abb. 10:</b> Jeweils 50 zufällig ausgewählte HE-Verteilungen von gesunden, Emphysem- und Fibrose-Lappen.....	27
<b>Abb. 11:</b> Verhulst-Kurven der 50 zufällig ausgewählten HE-Verteilungen von den Lappen aus Abb.10.....	29
<b>Abb. 12:</b> Darstellung von benachbarten Emphysem-Schweregraden (Goddard-Score) mit jeweils 10 Verhulst-Kurven.....	31
<b>Abb. 13:</b> Darstellung von benachbarten Fibrose-Schweregraden (Alveolar-Score) mit jeweils 10 Verhulst-Kurven.....	35
<b>Abb. 14:</b> Darstellung von benachbarten Fibrose-Schweregraden (Interstitial-Score) mit jeweils 10, 8 bzw. 4 Verhulst-Kurven.....	39

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Übersicht der Lungenlappen.....	2
<b>Tab. 2:</b> Variation der Verhulst-Kurvenparameter.....	18
<b>Tab. 3:</b> Kriterien des Goddard-Scores.....	19
<b>Tab. 4:</b> Stufen des Goddard-Scores.....	20
<b>Tab. 5:</b> Kriterien des Gay-Scores.....	21
<b>Tab. 6:</b> Stufen des Alveolar-Scores (Gay-Score).....	22
<b>Tab. 7:</b> Stufen des Interstitial-Scores (Gay-Score).....	22
<b>Tab. 8:</b> Klassifikationsmatrix der MLR-Analyse für Lappen mit Emphysem (Goddard-Score).....	32
<b>Tab. 9:</b> Anzahl der Patienten mit korrekt vorhergesagten Lappen (Goddard-Score).....	33
<b>Tab. 10:</b> Klassifikationsmatrix der MLR-Analyse für Lappen mit Fibrose (Alveolar-Score).....	36
<b>Tab. 11:</b> Anzahl der Patienten mit korrekt vorhergesagten Lappen (Alveolar-Score).....	37
<b>Tab. 12:</b> Klassifikationsmatrix der MLR-Analyse für Lappen mit Fibrose (Interstitial-Score).....	40
<b>Tab. 13:</b> Anzahl der Patienten mit korrekt vorhergesagten Lappen (Interstitial-Score).....	41
<b>Tab. 14:</b> Sensitivität und Spezifität der HFS-Methode für Emphysem und Fibrose.....	42

**9. Anhang**

Emphysem: Befundung mit dem Goddard Score

Pat.Nr.	re OL	re ML	re UL	li OL	li UL
1	2	1	1	1	1
2	2	3	1	1	1
3	3	3	3	3	3
4	3	2	3	2	2
5	1	2	1	2	1
6	3	3	3	3	4
7	2	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1
9	4	4	4	4	4
10	2	1	2	2	1
11	4	4	3	4	3
12	2	2	3	2	2
13	3	3	4	3	4
14	3	2	3	3	3
15	2	3	3	2	4
16	3	3	3	4	3
17	3	2	2	3	2
18	3	2	2	3	2
19	3	3	3	3	3
20	4	3	3	4	3
21	2	4	3	2	3
22	1	2	1	1	1
23	4	2	4	2	3
24	2	2	4	3	4
25	3	1	1	3	1
26	2	2	2	2	2
27	1	1	1	1	1
28	2	2	2	2	3
29	1	2	3	1	2
30	2	3	3	4	2
31	1	1	1	1	1
32	4	3	4	4	4
33	1	1	1	1	1
34	3	2	4	3	4
35	1	1	1	1	1
36	2	1	1	2	1
37	3	1	1	3	1
38	4	4	4	4	4
39	2	2	1	2	1
40	4	2	3	4	2
41	4	3	3	4	3
42	3	3	3	2	3
43	4	1	2	3	2
44	1	1	1	1	1
45	2	2	2	2	2
46	2	3	2	2	2
47	3	2	2	3	2

Anhang

48            2        2        3        2        3

Fibrose: Befundung mit dem Alveolar-Score (Gay-Score)

Pat.Nr.	re OL	re ML	re UL	li OL	li UL
1	2	3	3	2	3
2	2	1	3	2	3
3	3	3	4	3	3
4	4	4	4	4	4
5	3	5	4	2	3
6	1	2	3	1	3
7	3	1	3	3	3
8	4	4	4	4	4
9	4	3	5	3	3
10	3	1	4	3	3
11	1	2	4	2	4
12	1	1	3	1	3
13	4	3	5	5	5
14	3	3	5	3	4
15	4	3	5	4	5
16	4	3	3	3	3
17	4	2	3	4	5
18	4	4	5	4	5
19	3	3	3	3	3
20	5	4	5	5	5
21	2	2	3	3	3
22	3	4	4	3	4
23	4	4	5	4	5
24	2	1	2	2	1
25	5	4	5	5	5
26	2	2	4	4	3
27	2	2	4	3	3
28	4	4	5	4	5
29	2	4	4	2	3
30	2	2	4	2	4
31	2	2	3	2	3
32	3	2	4	4	4
33	4	5	4	3	4
34	5	4	5	5	5
35	1	1	2	1	2
36	4	4	4	3	4
37	4	4	4	2	5
38	1	1	2	1	1
39	5	5	4	5	5
40	1	1	3	2	3
41	2	5	5	3	4
42	4	4	5	3	4
43	2	2	4	3	4
44	2	2	3	2	3
45	2	2	4	1	2

Anhang

Fibrose: Befundung mit Interstitial-Score (Gay-Score)

Pat.Nr.	re OL	re ML	re UL	li OL	li UL
1	2	2	2	2	3
2	2	1	0	2	0
3	0	0	2	0	0
4	2	2	2	2	2
5	2	5	4	2	3
6	0	0	2	0	2
7	2	2	2	2	2
8	2	2	2	2	2
9	2	2	3	2	2
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
12	1	1	2	2	2
13	2	2	2	3	2
14	2	2	2	2	2
15	2	2	2	2	2
16	3	3	4	2	4
17	2	0	0	0	2
18	2	2	2	2	2
19	2	2	2	2	2
20	2	2	3	3	2
21	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0
23	2	2	3	2	4
24	1	1	1	1	1
25	2	2	2	2	2
26	2	2	2	3	2
27	2	2	2	2	2
28	2	2	2	2	2
29	2	3	2	2	2
30	0	0	2	0	2
31	2	2	2	2	2
32	2	2	2	2	2
33	3	3	5	3	5
34	2	2	2	2	2
35	2	2	2	2	2
36	2	2	2	2	2
37	2	3	2	2	2
38	0	0	2	0	0
39	2	2	2	2	2
40	0	2	3	2	3
41	2	5	2	3	3
42	3	3	2	2	2
43	2	2	2	2	2
44	2	2	3	2	3
45	2	3	3	3	3

## HFS-Kurvenfitparameter: Lungenlappen Emphysem

Pat.- Nr.		li UL	li OL	re UL	re ML	re OL
1	<b>A<sub>0</sub></b>	15,1319	14,9644	18,8446	18,2194	15,3605
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9806	0,9772	0,9802	0,9702	0,9770
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0354	1,0266	1,0349	1,0269	1,0250
2	<b>A<sub>0</sub></b>	9,8572	8,8925	10,6527	9,8659	9,2976
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9843	0,9824	0,9843	0,9780	0,9823
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0316	1,0246	1,0302	1,0236	1,0230
3	<b>A<sub>0</sub></b>	6,7982	7,5644	9,1961	8,7117	9,3232
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9855	0,9821	0,9847	0,9805	0,9827
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0383	1,0255	1,0369	1,0279	1,0277
4	<b>A<sub>0</sub></b>	10,0825	12,1802	8,4120	10,5554	7,8625
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9817	0,9803	0,9812	0,9803	0,9805
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0336	1,0265	1,0274	1,0293	1,0297
5	<b>A<sub>0</sub></b>	8,0055	8,4884	9,1419	9,1851	9,6065
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9876	0,9811	0,9851	0,9806	0,9821
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0498	1,0200	1,0282	1,0241	1,0223
6	<b>A<sub>0</sub></b>	6,4358	8,9572	8,7922	11,7318	9,4134
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9850	0,9830	0,9866	0,9848	0,9826
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0379	1,0251	1,0475	1,0134	1,0247
7	<b>A<sub>0</sub></b>	10,1405	9,3560	11,0373	12,3083	8,8547
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9827	0,9795	0,9824	0,9766	0,9797
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0321	1,0242	1,0295	1,0255	1,0200
8	<b>A<sub>0</sub></b>	10,7946	14,7084	13,4669	15,4454	13,3217
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9815	0,9776	0,9820	0,9735	0,9767
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0352	1,0321	1,0405	1,0273	1,0270
9	<b>A<sub>0</sub></b>	4,6936	6,0280	6,4259	6,0813	6,0837
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9891	0,9862	0,9851	0,9825	0,9827
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0586	1,0323	1,0354	1,0320	1,0272
10	<b>A<sub>0</sub></b>	15,6293	15,9950	20,7162	28,2439	15,8837
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9774	0,9741	0,9789	0,9725	0,9752
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0302	1,0229	1,0324	1,0279	1,0222
11	<b>A<sub>0</sub></b>	10,9117	9,3787	8,0101	9,4168	8,2409
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9797	0,9753	0,9814	0,9776	0,9769
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0365	1,0220	1,0398	1,0353	1,0209
12	<b>A<sub>0</sub></b>	9,5448	10,7274	8,0566	12,1494	11,2294
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9861	0,9849	0,9853	0,9818	0,9817
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0411	1,0343	1,0440	1,0358	1,0314
13	<b>A<sub>0</sub></b>	9,9768	12,2428	8,5353	12,2026	10,1604
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9761	0,9748	0,9714	0,9681	0,9740
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0318	1,0241	1,0244	1,0220	1,0230

Anhang

14	<b>A<sub>0</sub></b>	12,4126	12,6348	11,7495	10,1563	12,3746
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9854	0,9846	0,9836	0,9865	0,9839
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0381	1,0315	1,0328	1,0519	1,0288
15	<b>A<sub>0</sub></b>	5,5909	6,0486	5,2392	8,2122	8,9043
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9764	0,9852	0,9883	0,9793	0,9807
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0273	1,0383	1,0419	1,0313	1,0296
16	<b>A<sub>0</sub></b>	8,7214	4,6781	9,6650	3,1614	9,6845
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9826	0,9742	0,9828	0,9838	0,9794
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0400	1,0283	1,0392	1,0174	1,0274
17	<b>A<sub>0</sub></b>	6,2180	6,5987	6,2598	5,9107	6,7375
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9865	0,9836	0,9842	0,9849	0,9839
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0408	1,0274	1,0277	1,0343	1,0268
18	<b>A<sub>0</sub></b>	9,1681	7,4848	11,1340	11,7281	6,4892
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9798	0,9815	0,9816	0,9792	0,9815
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0280	1,0313	1,0323	1,0362	1,0221
19	<b>A<sub>0</sub></b>	6,6777	7,9294	8,1537	14,2436	8,1164
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9777	0,9775	0,9802	0,9764	0,9803
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0251	1,0213	1,0290	1,0266	1,0232
20	<b>A<sub>0</sub></b>	10,7226	9,9078	10,4379	9,5943	9,1103
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9839	0,9814	0,9853	0,9812	0,9827
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0369	1,0278	1,0364	1,0346	1,0279
21	<b>A<sub>0</sub></b>	7,5400	7,6906	6,3585	5,8848	8,0061
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9836	0,9827	0,9828	0,9720	0,9802
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0287	1,0267	1,0291	1,0328	1,0245
22	<b>A<sub>0</sub></b>	12,5745	10,5022	10,2881	10,7522	10,3214
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9858	0,9839	0,9864	0,9843	0,9961
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0348	1,0274	1,0361	1,0245	0,9279
23	<b>A<sub>0</sub></b>	5,0596	6,1496	5,2684	6,2961	6,1772
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9888	0,9868	0,9806	0,9857	0,9823
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0459	1,0344	1,0301	1,0381	1,0250
24	<b>A<sub>0</sub></b>	7,5987	7,5893	10,7055	7,9298	10,3214
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9878	0,9878	0,9893	0,9878	0,9961
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0320	1,0292	1,0313	1,0307	0,9279
25	<b>A<sub>0</sub></b>	11,3843	7,3619	11,7059	10,1136	6,7522
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9886	0,9871	0,9889	0,9862	0,9875
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0324	1,0253	1,0338	1,0266	1,0240
26	<b>A<sub>0</sub></b>	9,4793	9,1142	9,0622	9,6678	9,0719
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9822	0,9818	0,9826	0,9790	0,9825
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0282	1,0238	1,0267	1,0219	1,0225
27	<b>A<sub>0</sub></b>	12,5131	10,3012	12,4575	10,1308	10,6104
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9875	0,9864	0,9866	0,9835	0,9866
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0356	1,0243	1,0320	1,0294	1,0243

Anhang

28	<b>A<sub>0</sub></b>	7,9963	9,5928	8,2272	8,0012	8,3232
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9815	0,9810	0,9827	0,9802	0,9805
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0238	1,0255	1,0256	1,0235	1,0198
29	<b>A<sub>0</sub></b>	8,4240	9,3288	7,4097	8,9094	10,0710
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9865	0,9886	0,9862	0,9840	0,9881
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0289	1,0286	1,0268	1,0251	1,0288
30	<b>A<sub>0</sub></b>	13,9595	9,9606	7,3599	10,6196	18,4468
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9837	0,9788	0,9868	0,9773	0,9809
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0330	1,0255	1,0362	1,0263	1,0302
31	<b>A<sub>0</sub></b>	17,0264	15,0018	15,8695	12,5758	16,9150
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9876	0,9876	0,9875	0,9865	0,9877
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0272	1,0207	1,0253	1,0261	1,0200
32	<b>A<sub>0</sub></b>	6,7598	6,2850	6,0286	9,4285	5,9625
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9804	0,9771	0,9816	0,9789	0,9764
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0314	1,0227	1,0331	1,0335	1,0229
33	<b>A<sub>0</sub></b>	10,9495	12,2709	13,5685	16,3227	12,3539
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9813	0,9792	0,9830	0,9799	0,9802
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0282	1,0296	1,0346	1,0332	1,0263
34	<b>A<sub>0</sub></b>	6,2034	9,2832	6,4645	9,6156	6,5526
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9824	0,9848	0,9807	0,9836	0,9815
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0292	1,0274	1,0272	1,0334	1,0244
35	<b>A<sub>0</sub></b>	16,8676	19,3148	15,7619	15,4755	17,0441
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9822	0,9816	0,9818	0,9809	0,9821
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0326	1,0262	1,0316	1,0269	1,0268
36	<b>A<sub>0</sub></b>	11,9900	10,4689	10,3911	13,3611	9,9763
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9819	0,9794	0,9845	0,9854	0,9814
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0325	1,0263	1,0335	1,0139	1,0273
37	<b>A<sub>0</sub></b>	21,8351	15,6011	24,1352	19,9498	13,2859
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9879	0,9867	0,9880	0,9850	0,9871
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0304	1,0249	1,0359	1,0329	1,0250
38	<b>A<sub>0</sub></b>	9,0324	9,1181	8,5424	9,1093	7,5581
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9804	0,9779	0,9777	0,9756	0,9763
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0374	1,0252	1,0338	1,0282	1,0264
39	<b>A<sub>0</sub></b>	13,2598	10,6310	10,8062	8,0947	8,4079
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9843	0,9841	0,9822	0,9789	0,9821
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0363	1,0294	1,0330	1,0251	1,0252
40	<b>A<sub>0</sub></b>	7,8071	6,6643	7,9512	8,0275	6,2714
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9824	0,9809	0,9825	0,9813	0,9751
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0379	1,0312	1,0370	1,0369	1,0192
41	<b>A<sub>0</sub></b>	5,8724	5,8859	6,3225	7,9285	5,7609
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9875	0,9811	0,9850	0,9822	0,9809
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0449	1,0252	1,0364	1,0365	1,0271

## Anhang

42	<b>A<sub>0</sub></b>	11,3046	12,8135	11,6415	12,6739	12,9817
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9901	0,9905	0,9897	0,9887	0,9904
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0288	1,0261	1,0300	1,0319	1,0265
43	<b>A<sub>0</sub></b>	15,8460	9,5014	17,8060	15,4736	8,0122
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9791	0,9801	0,9797	0,9775	0,9815
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0341	1,0256	1,0297	1,0237	1,0230
44	<b>A<sub>0</sub></b>	14,2588	12,7240	13,6955	15,2517	11,6393
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9811	0,9803	0,9816	0,9774	0,9810
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0298	1,0237	1,0280	1,0255	1,0214
45	<b>A<sub>0</sub></b>	9,7106	10,5650	9,7600	12,4565	9,5839
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9806	0,9787	0,9793	0,9746	0,9787
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0350	1,0259	1,0288	1,0272	1,0228
46	<b>A<sub>0</sub></b>	11,8950	10,9018	10,0752	7,9572	9,3405
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9842	0,9809	0,9840	0,9802	0,9809
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0410	1,0249	1,0416	1,0351	1,0267
47	<b>A<sub>0</sub></b>	8,3741	7,3515	8,8285	8,1227	8,0602
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9858	0,9855	0,9864	0,9849	0,9858
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0276	1,0197	1,0280	1,0253	1,0216
48	<b>A<sub>0</sub></b>	6,7369	7,6670	7,9036	8,7938	9,1967
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9851	0,9862	0,9880	0,9837	0,9882
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0218	1,0266	1,0295	1,0225	1,0240

## HFS-Kurvenfitparameter: Lungenlappen Fibrose

Pat.-Nr.		li UL	li OL	re UL	re ML	re OL
1	<b>A<sub>0</sub></b>	10,9847	11,9518	11,9879	9,0596	15,5448
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9924	0,9874	0,9923	0,9918	0,9848
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0268	1,0432	1,0353	1,0386	1,0376
2	<b>A<sub>0</sub></b>	11,1246	13,8711	12,7033	11,2357	17,3121
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9915	0,9871	0,9917	0,9870	0,9863
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0526	1,0398	1,0593	1,0472	1,0358
3	<b>A<sub>0</sub></b>	14,6140	16,1517	11,7678	14,3581	14,8919
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9911	0,9879	0,9916	0,9889	0,9882
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0435	1,0475	1,0667	1,0388	1,0499
4	<b>A<sub>0</sub></b>	16,6162	18,0590	15,6262	13,3443	23,6100
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9919	0,9907	0,9923	0,9905	0,9902
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0527	1,0597	1,0560	1,0512	1,0635
5	<b>A<sub>0</sub></b>	10,9689	15,9988	9,6593	10,1637	15,3014
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9914	0,9840	0,9927	0,9937	0,9856
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0496	1,0544	1,0530	1,0346	1,0503
6	<b>A<sub>0</sub></b>	28,1009	22,4565	27,3837	20,0696	29,9163
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9865	0,9815	0,9868	0,9815	0,9793
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0401	1,0314	1,0413	1,0371	1,0301
7	<b>A<sub>0</sub></b>	25,0202	24,8037	23,3544	21,2268	40,5674
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9919	0,9892	0,9906	0,9848	0,9888
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0545	1,0440	1,0620	1,0432	1,0432
8	<b>A<sub>0</sub></b>	30,8468	27,2748	20,4234	24,4113	30,0472
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9897	0,9896	0,9913	0,9898	0,9906
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0348	1,0353	1,0449	1,0368	1,0342
9	<b>A<sub>0</sub></b>	10,8294	10,2395	10,0701	10,0625	10,6208
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9920	0,9906	0,9940	0,9922	0,9917
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0464	1,0485	1,0480	1,0575	1,0530
10	<b>A<sub>0</sub></b>	20,8052	20,4915	22,3512	14,7521	19,2652
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9912	0,9894	0,9920	0,9909	0,9897
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0380	1,0317	1,0346	1,0419	1,0344
11	<b>A<sub>0</sub></b>	19,6147	23,2409	22,2797	19,0871	25,6280
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9910	0,9869	0,9905	0,9872	0,9851
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0451	1,0349	1,0500	1,0385	1,0324
12	<b>A<sub>0</sub></b>	17,0000	14,4033	16,7925	16,9021	17,1999
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9894	0,9852	0,9902	0,9850	0,9835
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0562	1,0350	1,0571	1,0363	1,0318
13	<b>A<sub>0</sub></b>	27,3643	21,8413	21,1850	19,9144	24,0834
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9941	0,9931	0,9912	0,9877	0,9895
	<b>A<sub>2</sub></b>	0,9913	1,0228	1,0522	1,0482	1,0449

Anhang

14	<b>A<sub>0</sub></b>	22,1655	21,1261	20,5313	17,9513	25,2720
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9919	0,9890	0,9923	0,9891	0,9876
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0351	1,0437	1,0378	1,0431	1,0440
15	<b>A<sub>0</sub></b>	16,6241	13,7192	16,2136	8,4552	15,3215
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9925	0,9913	0,9924	0,9894	0,9892
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0251	1,0462	1,0336	1,0477	1,0526
16	<b>A<sub>0</sub></b>	7,5231	9,7488	7,2469	9,0237	9,8207
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9928	0,9903	0,9932	0,9899	0,9919
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0773	1,0795	1,0727	1,0743	1,0857
17	<b>A<sub>0</sub></b>	29,8509	11,2601	18,0209	20,8494	19,3586
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9938	0,9934	0,9909	0,9872	0,9907
	<b>A<sub>2</sub></b>	0,9881	1,0268	1,0513	1,0374	1,0433
18	<b>A<sub>0</sub></b>	14,2635	12,0707	16,8243	11,6056	17,2007
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9936	0,9911	0,9931	0,9921	0,9903
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0336	1,0550	1,0443	1,0522	1,0535
19	<b>A<sub>0</sub></b>	11,1295	9,8540	10,0158	10,5621	9,8957
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9885	0,9887	0,9883	0,9875	0,9874
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0428	1,0399	1,0466	1,0426	1,0402
20	<b>A<sub>0</sub></b>	17,0856	10,9206	14,0546	28,9858	16,1036
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9938	0,9923	0,9937	0,9933	0,9920
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0228	1,0401	1,0336	1,0055	1,0373
21	<b>A<sub>0</sub></b>	30,2291	25,1400	23,2825	20,8470	19,2736
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9895	0,9895	0,9905	0,9883	0,9879
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0296	1,0256	1,0334	1,0313	1,0299
22	<b>A<sub>0</sub></b>	19,6876	11,5254	21,4821	16,4864	14,3777
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9926	0,9915	0,9920	0,9922	0,9904
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0321	1,0426	1,0305	1,0284	1,0356
23	<b>A<sub>0</sub></b>	18,1541	17,4661	20,3585	17,5888	9,1848
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9941	0,9918	0,9938	0,9913	0,9924
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0123	1,0544	1,0191	1,0502	1,3728
24	<b>A<sub>0</sub></b>	10,9265	9,4284	10,6081	10,4027	10,3286
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9846	0,9843	0,9847	0,9834	0,9864
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0493	1,0585	1,0469	1,0495	1,0863
25	<b>A<sub>0</sub></b>	22,0778	37,0324	21,5904	16,5359	29,6091
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9928	0,9908	0,9937	0,9899	0,9900
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0509	1,0407	1,0429	1,0498	1,0546
26	<b>A<sub>0</sub></b>	10,3657	7,3189	9,1860	12,2537	12,8346
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9898	0,9918	0,9915	0,9825	0,9869
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0676	1,1050	1,0800	1,0594	1,0843
27	<b>A<sub>0</sub></b>	23,3718	25,0931	23,3835	19,4396	23,3159
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9925	0,9897	0,9923	0,9884	0,9902
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0298	1,0301	1,0385	1,0378	1,0389

Anhang

28	<b>A<sub>0</sub></b>	43,3307	33,3474	35,3963	78,6968	49,7655
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9918	0,9875	0,9923	0,9870	0,9847
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0432	1,0327	1,0459	1,0462	1,0292
29	<b>A<sub>0</sub></b>	9,2893	11,4184	9,8979	8,3534	11,6277
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9918	0,9834	0,9931	0,9924	0,9844
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0421	1,0379	1,0352	1,0498	1,0417
30	<b>A<sub>0</sub></b>	39,3720	30,9411	39,2785	31,9045	31,3341
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9917	0,9893	0,9914	0,9889	0,9897
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0209	1,0259	1,0210	1,0245	1,0280
31	<b>A<sub>0</sub></b>	21,8128	21,4366	20,2885	21,5452	16,9041
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9894	0,9878	0,9908	0,9869	0,9889
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0436	1,0310	1,0401	1,0303	1,0316
32	<b>A<sub>0</sub></b>	19,4523	16,8322	16,4400	13,2649	17,9229
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9923	0,9923	0,9919	0,9902	0,9898
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0219	1,0298	1,0344	1,0484	1,0463
33	<b>A<sub>0</sub></b>	13,4802	10,1807	7,7662	20,2340	11,3239
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9926	0,9908	0,9943	0,9937	0,9930
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0276	1,0593	1,0251	1,0182	1,0642
34	<b>A<sub>0</sub></b>	72,6128	47,0062	52,4554	11,3825	70,0397
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9925	0,9914	0,9938	0,9937	0,9908
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0119	1,0498	0,9759	1,0285	1,0483
35	<b>A<sub>0</sub></b>	24,6252	19,2506	23,2879	17,5939	21,8989
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9893	0,9866	0,9895	0,9877	0,9850
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0358	1,0331	1,0385	1,0364	1,0313
36	<b>A<sub>0</sub></b>	11,3885	10,2481	16,4817	13,2055	15,8936
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9912	0,9900	0,9879	0,9850	0,9858
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0640	1,0583	1,0689	1,0516	1,0461
37	<b>A<sub>0</sub></b>	14,4598	11,0288	12,3720	9,8130	13,0022
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9935	0,9906	0,9929	0,9931	0,9914
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0355	1,0444	1,0468	1,0499	1,0474
38	<b>A<sub>0</sub></b>	21,0486	19,0578	20,6038	17,9236	20,3622
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9847	0,9830	0,9857	0,9832	0,9827
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0352	1,0278	1,0397	1,0293	1,0284
39	<b>A<sub>0</sub></b>	19,5178	19,4263	19,5031	23,4974	16,0692
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9936	0,9930	0,9918	0,9908	0,9929
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0279	1,0202	1,0532	1,0404	1,0329
40	<b>A<sub>0</sub></b>	6,8783	7,3902	6,0583	8,8071	7,9362
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9891	0,9841	0,9886	0,9835	0,9815
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0506	1,0367	1,0514	1,0322	1,0233
41	<b>A<sub>0</sub></b>	10,6759	8,8907	12,1817	6,5007	16,3300
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9939	0,9908	0,9938	0,9944	0,9883
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0318	1,0976	1,0471	1,0178	1,0577

## Anhang

42	<b>A<sub>0</sub></b>	11,6897	10,4176	9,7004	6,6241	6,8101
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9894	0,9890	0,9931	0,9925	0,9910
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0452	1,0427	1,0447	1,0583	1,0648
43	<b>A<sub>0</sub></b>	19,8327	18,0274	18,2700	14,5768	16,6021
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9937	0,9929	0,9938	0,9919	0,9924
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0203	1,0249	1,0217	1,0293	1,0271
44	<b>A<sub>0</sub></b>	10,9373	10,7034	10,9236	9,5993	11,2592
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9912	0,9886	0,9917	0,9909	0,9890
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0465	1,0316	1,0427	1,0424	1,0308
45	<b>A<sub>0</sub></b>	15,2451	11,1177	12,4404	10,0467	12,2179
	<b>A<sub>1</sub></b>	0,9924	0,9894	0,9929	0,9907	0,9887
	<b>A<sub>2</sub></b>	1,0380	1,0339	1,0440	1,0417	1,0332

## 10. Literaturverzeichnis

- Adams H, Bernard MS, McConnochie K. 1991. An Appraisal of CT Pulmonary Density Mapping in Normal Subjects. *Clinical Radiology* 43, S. 238-242. DOI: 10.1016/S0009-9260(05)80245-4.
- Adams R, Bischof L. 1994. Seeded Region Growing. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 16(6): S. 641-647. DOI: 10.1109/34.295913.
- Albers S, Klapper D, Konradt U, Walter A, Wolf J. 2007. Methodik der empirischen Forschung. Betriebswirtschaftlicher Verlag Dr Th Gabler, 2. Auflage, S. 199-210. DOI: 10.1007/978-3-8349-9121-8.
- Arnold OH, von Bergmann G, Mohr L. 1960. Cor Pulmonale Herz- und Kreislaufstörungen bei Verschiedenen Krankheiten und Belastungen Vegetative Herz- und Kreislaufstörungen, Handbuch der inneren Medizin, Band 4, Springer Verlag Berlin Heidelberg, S. 199. DOI: 10.1007/978-3-662-38210-3.
- Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. 2016. Multivariate Analysemethoden. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 14. Auflage, S. 284-334. DOI 10.1007/978-3-662-46076-4\_6.
- Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA. 1999. Pulmonary Emphysema: Subjective Visual Grading versus Objective Quantification with Macroscopic Morphometry and Thin-Section CT Densitometry. *Radiology* 211(3): S. 851-858. DOI: 10.1148/radiology.211.3.r99jn05851.
- Bankier AA, Gevenois PA. 2004. CT and MRI of Pulmonary Emphysema: Assessment of Lung Structure and Function. *Functional Imaging of the Chest*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1. Auflage, S. 83-99.
- Barten PGJ. 1992. Physical model for contrast sensitivity of the human eye. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 1666: S. 57-72.
- Becht S, Bittner RC, Ohmstede A, Pfeiffer A, Roßdeutscher R. 2008. Lehrbuch der röntgendiagnostischen Einstelltechnik. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 6. Auflage, S. 520. DOI: 10.1007/978-3-540-31709-8.
- Behr J. 2013. The Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int* 110(51-52): S. 875-881. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0875.

- Blehschmidt RA, Lörcher U. 1997. CT-Densitometrie der Lungen Neue Methoden zur quantitativen Bildanalyse am Beispiel des Emphysems. Proceedings 5. Freiburger Workshop Digitale Bildverarbeitung in der Medizin, S. 10.
- Böhm D, Krass S, Selle D, Jend HH, Peitgen HO. 2001. Segmentabhängige Bestimmung von quantitativen Funktionsparametern aus dem CT der Lunge. Bildverarbeitung für die Medizin 2001: Algorithmen-Systeme-Anwendungen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1. Auflage, S. 295-299. DOI: 10.1007/978-3-642-56714-8\_54.
- Brown RH, Wise RA, Kirk G, Drummond MB, Mitzner W. 2015. Lung Density Changes With Growth and Inflation. Chest 148(4), S. 995-1002. DOI: 10.1378/chest.15-0264.
- Bühl A. 2008. SPSS 16: Einführung in die moderne Datenanalyse. Pearson Studium München, 11. Auflage, S. 385-395.
- Buzug TM. 2004. Einführung in die Computertomographie: Mathematisch-physikalische Grundlagen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1. Auflage, S. 42-56.
- Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. 2008. Pulmonary hypertension in COPD. Eur Respir J 32(5), S. 1371-1385. DOI: 10.1183/09031936.00015608.
- Cockroft DW, Horne SL. 1982. Localization of emphysema within the lung. An hypothesis based upon ventilation/perfusion relationships. Chest 82(4), S. 483-487. DOI: 10.1378/chest.82.4.483.
- Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, Sundaresan RS, Roper CL. 1995. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg 109(1), S. 106-119. DOI: 10.1016/S0022-5223(95)70426-4.
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF, Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). 2005. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J 26(4), S. 586-593. DOI: 10.1183/09031936.05.00021005.
- Cox DR, Snell EJ. 1989. Analysis of Binary Data. Chapman and Hall, 2. Auflage, S. 66-69. DOI: 10.2307/2531476.

- Doi K. 2005. Current status and future potential of computer-aided diagnosis in medical imaging. *The British Journal of Radiology*, 78, S. 3-19. DOI: 10.1259/bjr/82933343.
- Doi K. 2007. Computer-Aided Diagnosis in Medical Imaging: Historical Review, Current Status and Future Potential. *Comput Med Imaging Graph* 31(4-5), S. 198-211. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2007.02.002.
- Dreiseitl S, Ohno-Machado L. 2002. Logistic regression and artificial neural network classification models: a methodology review. *J Biomed Inform* 35(5-6), S. 352-359. DOI: 10.1016/S1532-0464(03)00034-0.
- Erickson BJ, Bartholmai B. 2002. Computer-Aided Detection and Diagnosis at the Start of the Third Millennium. *Journal of Digital Imaging* 15(2), S. 59-68. DOI: 10.1007/s10278-002-0011-x.
- Fahrmeir L, Kneib T, Lang S, Marx B. 2013. *Regression: models, methods and applications*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1. Auflage, S. 330. DOI 10.1007/978-3-642-34333-9.
- Fraser RG. 1974. The Radiologist and Obstructive Airway Disease. *Am J Roentgenol* 120, S. 737-775. DOI: 10.2214/ajr.120.4.737.
- Friedman PJ. 2008. Imaging Studies in Emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 5(4), S. 494-500. DOI: 10.1513/pats.200708-128ET.
- Garcia-Rio F, Dorgham A, Pino JM, Villasante C, Garcia-Quero C, Alvarez-Sala R. 2009. Lung volume reference values for women and men 65 to 85 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 180(11), S. 1083-1091. DOI: 10.1164/rccm.200901-0127OC.
- Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. 1998. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Predicting Response to Therapy and Survival. *Am J Respir Crit Care Med* 157, S. 1063-1072. DOI: 10.1164/ajrccm.157.4.9703022.
- Giger ML, Karssemeijer N, Armato SG. 2001. Guest Editorial Computer-Aided Diagnosis in Medical Imaging. *IEEE Transactions on medical imaging* 20(12), S. 1205-1208. PMID: 11811820.
- Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. 2015. Radiomics: Images Are More Than Pictures, They Are Data. *Radiology* 278(2), S. 563-577. DOI: 10.1148/radiol.2015151169.

- Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I. 1982. Computed Tomography in Pulmonary Emphysema. *Clin Radiol* 33(4), S. 379-87. DOI: 10.1016/S0009-9260(82)80301-2.
- Gomori JM, Steiner I. 1987. Non-linear CT-windows. *Computerized Radiology* 11(1), S. 21-27. DOI: 10.1016/0730-4862(87)90025-4.
- Handels H. 2009. Medizinische Bildverarbeitung Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie. *Viehweg+Teubner GWV Fachverlage, Wiesbaden*, 2. Auflage, S. 285.
- Harmouche R, Ross JC, Diaz AA, Washko GR, Estepar RS. 2016. A Robust Emphysema Severity Measure Based on Disease Subtypes. *Acad Radiol* 23(4), S. 421-428. DOI: 10.1016/j.acra.2015.12.021.
- Hayashi K, Aziz A, Ashizawa K, Hayashi H, Nagaoki K, Otsuji H. 2001. Radiographic and CT Appearances of the Major Fissures. *Radiographics* 21(4), S. 861-874. DOI: 10.1148/radiographics.21.4.g01jl24861.
- Heard BE. 1958. A pathological study of emphysema of the lungs with chronic bronchitis. *Thorax*, 13(2), S. 136-149. PMID: 13569415.
- Hedeker D. 2003. A mixed-effects multinomial logistic regression model. *Statist. Med.* 22, S. 1433-1446. DOI: 10.1002/sim.1522.
- Herold G et al. 2016. *Innere Medizin Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Herold G. Köln, S. 353-364.
- Hersh CP, Washko GR, Jacobson FL, Gill R, Estepar RS, Reilly JJ, Silverman EK. 2007. Interobserver Variability in the Determination of Upper Lobe-Predominant Emphysema. *Chest* 131(2), S. 424-431. DOI: 10.1378/chest.06-1040.
- Heußel CP, Achenbach T, Buschsieweke C, Kuhnigk J, Weinheimer O, Hammer G, Düber C, Kauczor HU. 2006. Quantifizierung des Lungenemphysems in der Mehrschicht-CT mittels verschiedener Softwareverfahren. *RöFo Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 178(10), S. 987-998. DOI: 10.1055/s-2006-926823.
- Jähne B. 2005. *Digitale Bildverarbeitung*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 6. Auflage, S.471-485. DOI: 10.1007/b138991.
- Jankowich MD, Rounds SIS. 2012. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome A Review. *Chest* 141(1), S. 222-231. DOI: 10.1378/chest.11-1062.

- Kalender WA, 2000. Computertomographie: Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. Publicis MCD Verlag, München.
- Kim YM, Kwak BK, Yang SK, Park HS, Yoon HR, Jung IJ, Lee CJ. 1997. Difference of regional lung density in inspiration and expiration CT. J Korean Radiol Soc 36(6), S. 983-986. DOI: 10.3348/jkrs.1997.36.6.983.
- Kimpe T, Tuytschaever T. 2007. Increasing the Number of Gray Shades in Medical Display Systems-How Much is Enough? J Digit Imaging 20(4), S. 422-432. DOI: 10.1007/s10278-006-1052-3.
- Kleinbaum DG, Klein M. 2010. Logistic Regression: A Self-Learning Text. Springer-Verlag New York Dordrecht Heidelberg London, 3. Auflage, S. 429-462. DOI: 10.1007/978-1-4419-1742-3.
- Kersten N. 2016. Multinomiale, ordinale und stereotype logistische Regression – eine Einführung in die Regressionsanalyse kategorialer Zielvariablen. GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie 12(1). DOI: 10.3205/mibe000163.
- Köhler D, Schönhofer B, Voshaar T. 2010. Pneumologie: Ein Leitfaden zum rationalen Handeln in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage, S. 76.
- Koster TD, Slebos DJ. 2016. The fissure: interlobar collateral ventilation and implications for endoscopic therapy in emphysema. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 11, S. 765-773. DOI: 10.2147/COPD.S103807.
- Krombach GA, Mahnken AH. 2015. Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax: Bildinterpretation unter Berücksichtigung anatomischer Landmarken und klinischer Symptome. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage, S. 261. DOI: 10.1055/b-0035-109179.
- Kuhnigk JM, Hahn H, Hindennach M, Dicken V, Krass S, Peitgen HO. 2003. Lung lobe segmentation by anatomy-guided 3D watershed transform. DOI: 10.1117/12.480321.
- Kumar V, Gu Y, Basu S. 2013. QIN “Radiomics: The Process and the Challenges”. Magn Reson Imaging 30(9), S. 1234-1248. DOI:10.1016/j.mri.2012.06.010.
- Lassen B, Kuhnigk JM, Schmidt M, Krass S, Peitgen HO. 2011. Lung and Lung Lobe Segmentation Methods at Fraunhofer MEVIS. International Workshop on Pulmonary Image Analysis, Toronto.

- Lassen B, van Rikxoort EM, Schmidt M, Kerkstra S, van Ginneken B, Kuhnigk JM. 2013. Automatic segmentation of the pulmonary lobes from chest CT scans based on fissures, vessels, and bronchi. *IEEE Trans Med Imaging* 32(2), S. 210-222. DOI: 10.1109/TMI.2012.2219881.
- Li Q, Li F, Suzuki K, Shiraishi J, Abe H, Engelmann R, Nie Y, MacMahon H, Doi K. 2005. Computer-Aided Diagnosis in Thoracic CT. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 26(5), S. 357-363. DOI: 10.1053/j.sult.2005.07.001.
- Lochner C. 2012. Genauigkeit und klinischer Nutzen eines CAD-Systems für die Detektion von Lungenrundherden auf CT-Bildern in verschiedenen Patientengruppen. Diss. Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Mackin D, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Taylor B, Rodriguez-Rivera E, Dodge C, Jones AK, Court L. 2015. Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features. *Invest Radiol* 50(11), S. 757-765. DOI: 10.1097/RLI.000000000000180.
- Malich A, Mikulik S, Treutler D, Hannemann P. 2011. CAD-basierte Quantifizierung von Lungenfunktionsparametern beim MS-CT, Vergleich mit der Ganzkörperbodyplethysmographie. *RöFo Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen* 183(S 01). DOI: 10.1055/s-0031-1279312.
- Mazurowski MA, Habas PA, Zurada JM, Lo JY, Baker JA, Tourassi GD. 2009. Training Neural Network Classifiers for Medical Decision Making: The Effects of Imbalanced Datasets on Classification Performance. *Neural Netw* 21(2-3), S. 427-436. DOI: 10.1016/j.neunet.2007.12.031.
- McDonald JH. 2014. *Handbook of Biological Statistics*. Sparky House Publishing, Baltimore, 3. Auflage, S. 45-52.
- Meltzer EB, Noble PW. 2008. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3(8). DOI: 10.1186/1750-1172-3-8.
- Meyers BF, Patterson GA. 2003. Chronic obstructive pulmonary disease. 10: Bullectomy, lung volume reduction surgery, and transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 58, S. 634-638. DOI: 10.1136/thorax.58.7.634.
- Midi H, Sarkar SK, Rana S. 2011. Adequacy of Multinomial Logit Model with Nominal Responses over Binary Logit Model. *Trends in Applied Sciences Research* 6, S. 900-909. DOI: 10.3923/tasr.2011.900.909.

- Mikulik S. 2012. Untersuchung der klinischen Bedeutung einer computerassistierten Diagnosesoftware zur Quantifizierung von Lungengerüstprozessen mittels Multi-slice-Spiral-CT und Korrelation mit der Lungenfunktionsdiagnostik. Diss. Friedrich-Schiller-Universität Jena.
- Misumi S, Lynch DA. 2006. Idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: imaging diagnosis, spectrum of abnormalities, and temporal progression. *Proc Am Thorac Soc* 3(4), S. 307-314. DOI: 10.1513/pats.200602-018TK.
- Molinari F, Amato M, Stefanetti M, Parapatt G, Macagnino A, Serricchio G, Pirroni T, Bonomo L. 2010. Density-based MDCT quantification of lobar lung volumes: a study of inter- and intraobserver reproducibility. *Radiol Med* 115(4), S. 516-525. DOI: 10.1007/s11547-010-0536-x.
- Oberdalloff H, Vieten H, Karcher H. 1959. *Klinische Röntgendiagnostik Chirurgischer Erkrankungen*, Band 1, Springer Heidelberg Berlin, S. 93-94. DOI: 10.1007/978-3-642-87196-2.
- Obert M, Bergmann S, Asbach JC, Schröer H, Franzki K, Ohlwärther T, Crtalic P, Moritz R, Krombach GA. 2014. Preliminary Statistical Analysis of Hounsfield Unit Distributions of Segmented CT Images in Order to Differentiate Between Healthy Human Lungs and Various Diseases Thereof, *Arithmetic Methods in Mathematical Physics and Biology*. Bedlewo, Polen 2014.
- Obert M, Franzki K, Schröer H, Krombach GA. 2015. Semiautomatische Software ermöglicht Unterscheidung zwischen Gesunden und Patienten mit fibrotisiertem Lungengewebe anhand der fraktalen Dimension. *RöFo Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen* 187-WISS401\_7. DOI: 10.1055/s-0035-1550863.
- Obert M, Kampschulte M, Limburg R, Barańczuk S, Krombach GA. 2018. Quantitative computed tomography applied to interstitial lung diseases. *European Journal of Radiology* 100, S. 99-107. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.01.018.
- Obert M, Rodenheber L, Kampschulte M, Krombach GA, Verhoff MA. 2017. Aging calvaria: Introduction of a numerical method to improve information extraction from computed tomography images. *Journal of Forensic Radiology and Imaging* 9, S. 16-27. DOI: 10.1016/j.jofri.2017.01.002.

- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. 1996. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 49(12), S. 1373-1379. DOI: 10.1016/S0895-4356(96)00236-3.
- Renz DME. 2013. Computerassistierte Diagnoseverfahren in der Radiologie: Klinische Anwendungen, Benefit und Limitationen. Habil. Charite-Universitätsmedizin Berlin.
- Robertson RJH. 1999. Imaging in the evaluation of emphysema. *Thorax* 54, S. 379. DOI: 10.1136/thx.54.5.379.
- Ross JC, Estépar RSJ, Díaz A, Westin CF, Kikinis R, Silverman EK, Washko GR. 2009. Lung Extraction, Lobe Segmentation and Hierarchical Region Assessment for Quantitative Analysis on High Resolution Computed Tomography Images. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 12(2), S. 690-698. PMID: 20426172.
- Schläfer J, Krombach GA, Obert M. 2018. Entwicklung von Radiomics-Bildmarkern zur Lungenparenchym-Differenzierung. *Fortschr Röntgenstr* 190(S01), S. 83. DOI: 10.1055/s-0038-1641488.
- Scherer A. 1997. Neuronale Netze: Grundlagen und Anwendungen. Verlag-Vieweg Braunschweig/Wiesbaden, 1. Auflage, S. 3-7. DOI: 10.1007/978-3-322-86830-5.
- Schumacher M, Roßner R, Vach W. 1994. Neural networks and logistic regression: Part I. *Computational Statistics & Data Analysis* 21, S. 661-682. DOI: 10.1016/0167-9473(95)00032-1.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. 2012. Prometheus Lernatlas der Anatomie Innere Organe. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 3. Auflage, S. 134-140.
- Senthilkumaran N, Vaithegi S. 2016. Image Segmentation by Using Thresholding Techniques for Medical Images. *Computer Science & Engineering: An International Journal (CSEIJ)* 6(1). DOI: 10.5121/cseij.2016.6101.
- Shaker SB, Dirksen A, Laursen LC, Skovgaard LT, Holstein-Rathlou NH. 2004. Volume adjustment of lung density by computed tomography scans in patients with emphysema. *Acta Radiol* (4), S. 417-423. PMID: 15323394.
- Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V. 2008. Pathogenesis of Emphysema From the Bench to the Bedside. *Proc Am Thorac Soc* 5, S. 475-477. DOI: 10.1513/pats.200708-126ET.

- Shin KE, Chung MJ, Jung MP, Choe BK, Lee KS. 2011. Quantitative computed tomographic indexes in diffuse interstitial lung disease: correlation with physiologic tests and computed tomography visual scores. *J Comput Assist Tomogr* 35(2), S. 266-271. DOI: 10.1097/RCT.0b013e31820ccf18.
- Smith SW. 1999. *Digital Signal Processing. A Practical Guide for Engineers and Scientists*, California Technical Publishing San Diego, 2. Auflage, S. 436-442.
- Stavngaard T, Shaker SB, Bach KS, Stoel BC, Dirksen A. 2006. Quantitative assessment of emphysema distribution in smokers and patients with a1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Medicine*, 100, S. 94-100. DOI: 10.1080/02841850600917170.
- Stern EJ, Frank MS. 1994. CT of the Lung in Patients with Pulmonary Emphysema: Diagnosis, Quantification, Correlation with Pathologic and Physiologic Findings. *Am J Roentgenol* 162, S. 791-798. DOI: 10.2214/ajr.162.4.8140992.
- Stern EJ, Frank MS, Godwin JD. 1995. Chest computed tomography display preferences. Survey of thoracic radiologists. *Invest Radiol* 30(9), S. 517-521. PMID: 8537208.
- Sundaram B, Gross BH, Martinez FJ, Oh E, Muller NL, Schipper M, Kazerooni EA. 2008. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings. *Am J Roentgenol* 191, S. 1032-1039. DOI: 10.2214/ajr.07.3177.
- Taylor JR. 1997. *Introduction To Error Analysis: The Study of Uncertainties in Physical Measurements*. University Science Books Sausalito, 2. Auflage, S.181-199, 261-283. DOI: 10.1111/j.1475-1305.1997.tb01061.x.
- Thurlbeck WM, Müller NL. 1994. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *Am J Roentgenol* 163(5), S. 1017-1025. DOI: 10.2214/ajr.163.5.7976869.
- Tu JV. 1996. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 49(11), S. 1225-1231. DOI: 10.1016/S0895-4356(96)00002-9.
- Tuder RM, Yoshida T, Arap W, Pasqualini R, Petrache I. 2006. State of the art. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema: an evolutionary perspective. *Proc Am Thorac Soc* 3(6), S. 503-510. DOI: 10.1513/pats.200603-054MS.

- Uppaluri R, Mitsa T, Sonka M, Hoffman EA, McLennan G. 1997. Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. *Am J Respir Crit Care Med* 156(1), S. 248-254. DOI: 10.1164/ajrccm.156.1.9606093.
- van Dyk J, Keane TJ, Rider WD. 1982. Lung density as measured by computerized tomography: implications for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8(8), S. 1363-1372. DOI: 10.1016/0360-3016(82)90587-9.
- van Rikxoort EM, de Hoop B, Viergever MA, Prokop M, van Ginneken B. 2009. Automatic lung segmentation from thoracic computed tomography scans using a hybrid approach with error detection. *Med Phys* 36(7), S. 2934-2947. DOI: 10.1118/1.3147146.
- Verhulst PF. 1844. Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population, *Nouveaux Mémoires De l'Académie Royale Des Sciences Et Belles-Lettres De Bruxelles* 18, S. 1-42.
- Vogelmeier C. et al. 2018. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 72, S. 253-308. DOI: 10.1055/s-0043-125031.
- Watadani T, Sakai F et al. 2013. Interobserver Variability in the CT Assessment of Honeycombing in the Lungs. *Radiology* 266(3), S. 936-944. DOI: 10.1148/radiol.12112516.
- Wells JM, Dransfield MT. 2013. Pathophysiology and clinical implications of pulmonary arterial enlargement in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 8, S. 509-521. DOI: 10.2147/COPD.S52204.
- Wilms M, Ehrhardt J, Handels H. 2011. Automatische Segmentierung der Lungenflügel in CT-Daten. *Bildverarbeitung für die Medizin 2011: Algorithmen - Systeme - Anwendungen Proceedings des Workshops vom 20.-22. März 2011 in Lübeck*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, S. 119-123. DOI: 10.1007/978-3-642-19335-4\_26.
- Wormanns D, Hamer OW. 2015. Glossar thoraxradiologischer Begriffe entsprechend der Terminologie der Fleischner Society. *RöFo Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 187, S. 638-661. DOI: 10.1055/s-0035-1553216.

Zhang L, Hoffman EA, Reinhardt JM. 2006. Atlas-driven lung lobe segmentation in volumetric X-ray CT images. *IEEE Trans Med Imaging* 25(1), S. 1-16. DOI: 10.1109/TMI.2005.859209.

## 11. Publikationsverzeichnis

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden als Vortrag auf dem 99. Röntgenkongress vom 9.-13. Mai 2018 in Leipzig vorgestellt:

Huwe JR, Krombach GA, Obert M. 2018. Histogram-Functional-Shape Methode zur automatischen Schweregradeinteilung von Fibrose und Emphysem. Fortschr Röntgenstr 190(S 01): S3. DOI: 10.1055/s-0038-1641245.

Als Vortrag am 30.01.2018 im Department of Radiology des Seoul National University Hospitals, Seoul, Südkorea präsentiert:

Huwe JR, Krombach GA, Obert M. 2018. 폐기종과 폐섬유증의 자동 중증도 분류: Histogram-Functional-Shape 방법 (Titelübersetzung: Automatische Schweregradklassifizierung von Emphysem und Fibrose: Histogram-Functional-Shape Methode).

## 12. Erklärung zur Dissertation

„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.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung vorliegender Arbeit unterstützt haben.

Als Erstes möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach für die Betreuung und Unterstützung während dieser Arbeit bedanken. Insbesondere die aufwändige Befundung der Lungenlappen hat viel Zeit in Anspruch genommen und war für mich auch eine sehr lehrreiche Hilfe. Auch für die vielen professionellen Ratschläge bei der Erstellung des Kongressbeitrags gilt mein aufrichtiger Dank.

Mein ganz besonderer und inniger Dank gilt Herrn Dr. Martin Obert. Wann immer ich Fragen oder Probleme während der Arbeit hatte, konnte ich mich auf sein offenes Ohr und seinen Rat verlassen. Seine große Hilfsbereitschaft und Geduld und seine liebevolle menschliche Begleitung haben mir immer Kraft und Mut gegeben, weiterzumachen und haben maßgeblich zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen. Unsere zahlreichen, anregenden Gespräche über Wissenschaft, Zukunft und KI haben meinen Horizont bereichert und erweitert. Meinen herzlichsten Dank dafür!

Zuletzt möchte ich mich natürlich bei meinen Eltern bedanken, die mich allzeit unterstützt und stets ermutigt haben an meinen Zielen festzuhalten. Ohne sie wäre im Studium einiges nicht möglich gewesen.