

Untersuchung der Variabilität der Hounsfield-Einheiten-Verteilung in Lungen-CT-Schnittbildern bei verschiedenen Erkrankungen. Vergleich von Emphysem-, Fibrose-, Tumor-, pulmonale Hypertonie-Erkrankten mit Daten von Gesunden

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Sina Hinrichs genannt Bergmann

aus Nürnberg

Gießen 2016

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
des
Universitätsklinikums Gießen
Leiterin: Prof. Dr. Gabriele A. Krombach

Gutachter: Frau Prof. Dr. G. A. Krombach

Gutachter: Herr Prof. Dr. G. Alzen

Tag der Disputation: 26.10.2016

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 MEDIZINISCHE GRUNDLAGEN DER STUDIENRELEVANTEN ERKRANKUNGEN	2
1.1.1. <i>Lungenemphysem</i>	2
1.1.2. <i>Lungenfibrose</i>	3
1.1.3. <i>Tumorerkrankungen der Lunge</i>	4
1.1.4. <i>Pulmonale Hypertonie</i>	5
1.2. COMPUTERTOMOGRAFIE.....	6
1.3. HOUNSFIELD EINHEITEN	6
1.4. LUNGENSEGMENTIERUNG	8
1.5. ZIELSETZUNG DER ARBEIT	9
2. MATERIAL UND METHODEN	9
2.1. HUMANMATERIAL / UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV.....	9
2.2. CT UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL.....	10
2.3. SOFTWARE.....	11
2.3.1. <i>Modell der Gaussfit-Kurvenanpassung</i>	11
2.3.2. <i>Programmablauf</i>	14
2.3.3. <i>Auswertungsmodus</i>	21
2.3.4. <i>Segmentierung der Lunge</i>	22
2.5. STATISTIK AUSWERTUNG	27
3. ERGEBNISSE	29
3.1. SEGMENTIERUNGEN	30
3.1.1. <i>Besonderheiten der Lungensegmentierung</i>	34
3.2. FIT-PARAMETER	36
3.3. STATISTIK	42
3.3.1. <i>Programmvariante 1</i>	43
3.3.2. <i>Programmvariante 2</i>	48
4. DISKUSSION	63
4.1. DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	63
4.1.1. <i>Fit-Parameter</i>	63
4.1.2. <i>Programmvariante 1</i>	64
4.1.3. <i>Programmvariante 2</i>	65
4.2. DISKUSSION DER MESSMETHODEN	67
4.3. AUSBLICK.....	70
5. ZUSAMMENFASSUNG	73
6. SUMMARY	74

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	75
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	76
9. TABELLENVERZEICHNIS	79
10. LITERATURVERZEICHNIS	81
11. PUBLIKATION	85
12. ANHANG	85
12.1. FIT-PARAMETER	86
12.2. ERGEBNISSE DER PARAMETER A_0 UND A_3	91
12.2.1. <i>Programmvariante 1</i>	91
12.2.2. <i>Programmvariante 2</i>	95
13. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	106
14. DANKSAGUNG	107
15. LEBENSLAUF	108

1. Einleitung

Lungenerkrankungen stehen weltweit an dritter Stelle krankheitsbedingter Todesursachen – wobei sich Infektionen der unteren Atemwege, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, das Bronchialkarzinom und die Tuberkulose unter den 10 häufigsten Todesursachen befinden (Knipel, Windisch et al. 2012). Auch in Deutschland stellen Lungenerkrankungen eine wichtige Erkrankungsgruppe dar. So ist das Bronchialkarzinom beispielsweise weiterhin die häufigste Krebstodesursache bei Männern und steht bei Frauen nach Brust- und Darmkrebs an dritter Stelle (Herold 2013). Im Zuge des demografischen Wandels wird in den kommenden Jahren mit einer zunehmenden Prävalenz der Lungenerkrankungen gerechnet (Knipel, Windisch et al. 2012). Aus diesem Grund ist eine schnelle und zuverlässige radiologische Lungendiagnostik essentiell. Ebenfalls bedingt durch die demografische Entwicklung sind Radiologen heutzutage jedoch oft überlastet (Dirksen 2008, Revel, Faivre et al. 2008) und so stellt die vorliegende Arbeit einen Versuch dar, Software zu entwickeln, welche den Radiologen bei der Diagnosestellung unterstützen soll. Konkret ist dadurch das Thema der Untersuchung der Variabilität der Hounsfield-Einheiten-Verteilung in Lungen-Computertomographie (CT)-Schnittbildern bei verschiedenen Erkrankungen, bei dem Daten von Gesunden mit Bilddaten von Patienten mit Emphysem, Fibrose, Lungentumor und pulmonaler Hypertonie verglichen wurden, entstanden und wurde in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen untersucht. Bei diesem Projekt wurden hochaufgelöste CT-Bilddaten mit numerischen Methoden untersucht und charakterisiert.

Der Untersuchungsansatz nutzte dabei konkret die statistische Beschreibung von Hounsfield-Einheits-Histogrammen von segmentierten Lungen auf Schnittbildebene aus. Ein entsprechendes Histogramm ist in Abbildung (Abb.) 1 dargestellt. Hounsfield-Einheiten (HE) stellen die Grauwerte von CT-Bildern dar (Bücheler, Lackner et al. 2006). Die Bestimmung und Auszählung der Anzahl von Bildpunkten eines segmentierten Lungendatensatzes als Funktion der HE ergibt das HE-Histogramm.

1. Einleitung

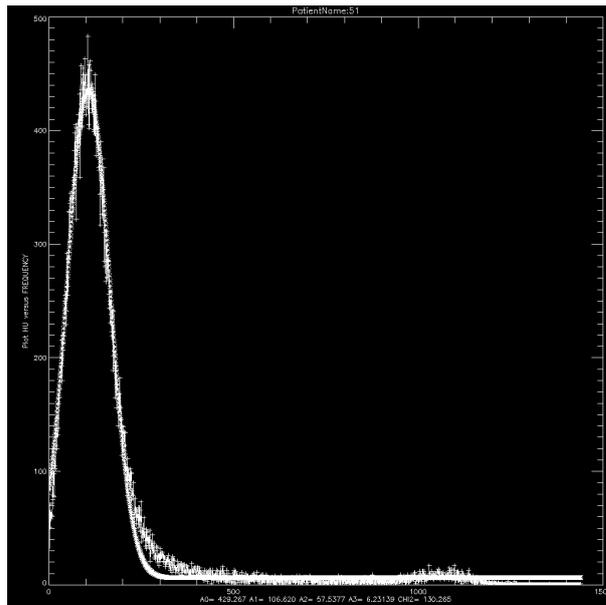


Abb. 1: Beispiel für ein HE-Histogramm

Auf der y-Achse wird die Frequenz angegeben, auf der x-Achse die entsprechenden HE-Werte. Das HE-Histogramm ist also eine grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von HE-Werten.

Eine Untersuchung der Lunge auf Schnittbildebene – und nicht in toto – könnte eventuell lokale krankhafte Besonderheiten aufdecken, die bei der Untersuchung der HE-Verteilung der kompletten Lunge unentdeckt blieben. Die Beschreibung des Funktionsverlaufs von HE-Histogrammen mit Statistikparametern hat den Vorteil, dass solche Statistikparameter auf wohldefinierten, mathematischen Gleichungssystemen beruhen, die streng reproduzierbare, quantitativ eindeutige, Resultate liefern. Korreliert man die Statistik oder die Bildanalyseergebnisse mit unterschiedlichen Lungenerkrankungen so kann der Radiologe gegebenenfalls bei der Diagnosestellung unterstützt werden.

1.1 Medizinische Grundlagen der studienrelevanten Erkrankungen

1.1.1. Lungenemphysem

Das Lungenemphysem ist definiert als irreversible Erweiterung der Lufträume distal der Bronchioli terminales mit Destruktion der Alveolarsepten (Herold 2013). Es tritt häufig im Zusammenhang mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis auf und wird deswegen den chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) zugeordnet (Hansell 2005).

Unterschieden werden das zentrilobuläre Emphysem, welches hauptsächlich Oberlappen- und apikale Unterlappensegmente betrifft; das periseptale Emphysem, das die Alveolarräume entlang der subpleuralen Interlobularsepten und die Pleura befällt; das bullöse Emphy-

1. Einleitung

sem, welches sowohl isoliert als auch als Teil eines generalisierten Emphysems vorkommt sowie das panlobuläre Emphysem, das die seltenste Form darstellt und in der Regel durch einen α_1 -Antitrypsinmangel bedingt ist (Bücheler, Lackner et al. 2006). Hauptursache für die Entstehung eines Lungenemphysems ist die inhalative Noxe Zigarettenrauch, seltener sind genetische Ursachen wie der α_1 -Antitrypsinmangel. Hauptsymptome sind Husten, Auswurf und Dyspnoe. In der Blutgasanalyse fällt das Emphysem durch eine Hypoxämie und eine Hyperkapnie auf (Jacobi, Thalhammer et al. 2003, Herold 2013). Im CT zeigt sich ein avaskulärer Raum im Lungenparenchym, der eine luftäquivalente Dichte aufweist und von einer dünnen Linie umgeben ist. Die benachbarten Gefäße und Bindegewebssepten sind destruiert oder verlagert (Weill, Coche et al. 1990, Bücheler, Lackner et al. 2006). Abb. 2 bis Abb. 5 sind institutseigene Aufnahmen zur Verdeutlichung verschiedener Erkrankungen und stammen jeweils von Patienten, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht wurden.



Abb. 2: CT-Schnittbilder verschiedener Emphysempatienten

Zu sehen ist eine Transparenzerhöhung des Lungenparenchyms, eine Rarefizierung der peripheren Lungengefäße und die emphysemtypischen Bullae.

1.1.2. Lungenfibrose

Die Lungenfibrose ist eine Zunahme des Bindegewebes in der Lunge und Folge einer chronisch verlaufenden Entzündung des Lungeninterstitiums mit Einbeziehung der alveolo-kapillären Membranen. Sie wird zu den interstitiellen Lungenerkrankungen gezählt. Bekannte Ursachen interstitieller Lungenerkrankungen sind Infektionen, inhalative Noxen wie anorganische Stäube, nicht-inhalative Noxen wie ionisierende Strahlung, kreislaufbedingte Lungenschäden zum Beispiel (z.B.) ausgelöst durch eine chronische Linksherzinsuffizienz oder Systemerkrankungen wie Kollagenosen oder Sarkoidose. In circa (ca.) 50 % aller Fälle kann jedoch keine Ursache eruiert werden (Herold 2013). Häufig sind chronische Verläufe über Jahre bis Jahrzehnte. Ein fulminanter Verlauf kann jedoch auch innerhalb weniger Monate

1. Einleitung

zum Tod führen (Bücheler, Lackner et al. 2006). Betroffene Patienten werden durch Dyspnoe, trockenen Reizhusten und im fortgeschrittenen Stadium durch Zyanose und Zeichen der chronischen Hypoxie wie z.B. Trommelschlägelfinger oder Uhrglasnägel auffällig (Herold 2013). Zeichen einer Lungenfibrose im CT sind eine milchglasartige Trübung der betroffenen Lungenabschnitte; feinretikuläre, basal betonte, subpleurale Verdichtungen; wabenförmige Veränderungen des Parenchyms, sowie ein Zwerchfellhochstand infolge der progredienten Lungenschrumpfung.

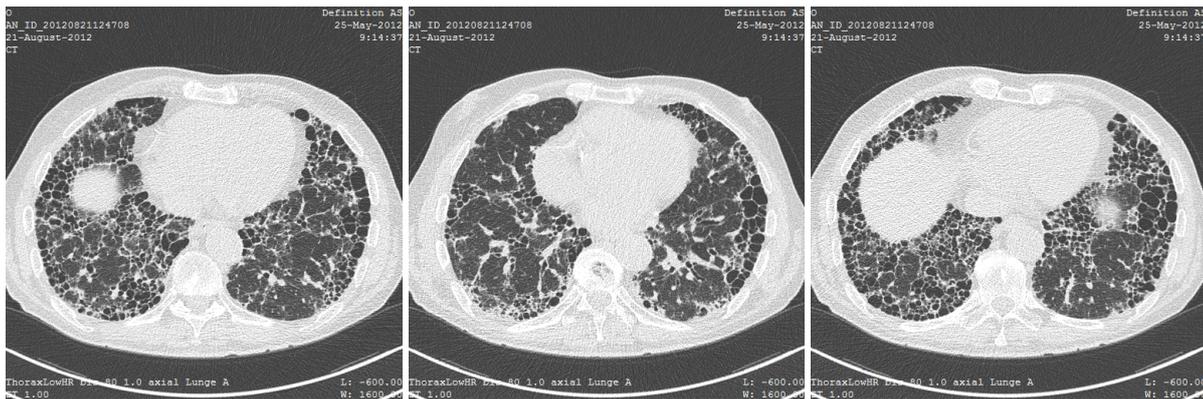


Abb. 3: CT-Schnittbilder eines Fibrosepatienten im fortgeschrittenen Stadium

Wabenartige, feinporige Verdichtungen im gesamten Lungenparenchym mit partiellem Verlust der azinären und bronchiolären Architektur

1.1.3. Tumorerkrankungen der Lunge

Lungenkarzinome bilden in Deutschland die dritthäufigste Gruppe maligner Erkrankungen und sind hier die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung (Bösch 2014). Einteilen lässt sich das Bronchialkarzinom zum einen nach der Lage und Ausbreitung – hier unterscheidet man radiologisch das zentrale, das periphere, welches häufig als Rundherd in Erscheinung tritt und das diffus wachsende Karzinom. Eine weitere Möglichkeit der Einteilung ist die Histologie – hier stellen die nicht-kleinzelligen Karzinome, wozu das Adeno-, das Plattenzell- und das Großzellige Lungenkarzinom gehören, mit 85% den größten Anteil dar. Die kleinzelligen Karzinome sind mit 15% eher selten, haben jedoch die schlechteste Prognose, da sie in der Regel bei Diagnosestellung bereits metastasiert sind. Die meisten Bronchialkarzinome sind tabakrauchassoziiert. Weitere bekannte Risikofaktoren sind die Exposition durch Asbest, Feinstaub und ionisierende Strahlung. Außerdem haben Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen wie COPD, Lungenfibrose oder Lungensarkoidose ein erhöhtes Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln (Seeger und Walmrath 2007, Bösch 2014). Die Diagnosestellung wird durch die meist eher unspezifischen Symptome und deren relativ spätes Auf-

1. Einleitung

treten oft verzögert. Betroffene leiden unter anhaltendem Husten, Belastungsdyspnoe und gegebenenfalls unter Hämoptysen (Seeger und Walmrath 2007). Die CT ist das bildgebende Verfahren der Wahl zur Art- und Ausbreitungsdiagnostik. Eine radiologische Befundung wird jedoch dadurch erschwert, dass Bronchialkarzinome radiologisch jede andere Lungenerkrankung imitieren können. So gibt es Karzinome, die als Rundherde, als poststenotische flächenhafte Verdichtungen oder durch Überblähungen einzelner Lungenabschnitte auffallen. Ebenfalls zum radiologischen Bild gehören Verkalkungen, Gefäßinfiltrationen und Atelektasen (Bücheler, Lackner et al. 2006). Die Dignität der parenchymatösen Veränderungen lässt sich durch die Bildgebung allein oftmals nicht feststellen und so sollte sich zur endgültigen Diagnose immer eine Bronchoskopie anschließen (Herold 2013).



Abb. 4: CT-Schnittbilder verschiedener Patienten mit einem Lungenkarzinom

Flächenhafte Verdichtungen, fibroseähnliche Veränderungen des Lungenparenchyms, Rundherde und subpleurale Veränderungen gehören zum vielfältigen radiologischen Bild des Lungenkarzinoms.

1.1.4. Pulmonale Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie liegt definitionsgemäß dann vor, wenn der pulmonale Mitteldruck in Ruhe 21 mm Hg oder unter Belastung 28 mm Hg übersteigt. Die Folge ist die Entwicklung einer anfangs noch reversiblen Vasokonstriktion, sowie morphologische Umbauprozesse (Remodelling) (Seeger und Walmrath 2007). Ursachen der pulmonalen Hypertonie sind eine dauerhafte Aktivierung der hypoxischen Vasokonstriktion durch chronische alveoläre Hypoxie z.B. bei COPD, entzündliche Gefäßerkrankungen mit Gefäßbeteiligung wie Kollagenosen, chronisch-rezidivierende Lungenembolien oder linkskardiale Erkrankungen mit chronisch-venöser Druck- und Volumenbelastung wie z.B. die Mitralstenose. Die Patienten leiden unter einer verminderten Leistungsfähigkeit, Dyspnoe, Tachykardie sowie im fortgeschrittenen Stadium unter Symptomen der Rechtsherzinsuffizienz wie gestauten Halsvenen und peripheren Ödemen (Seeger und Walmrath 2007, Classen, Diehl et al. 2009). Im CT zeigt sich

1. Einleitung

eine Dilatation des Pulmonalisarterienhauptstammes, eine Erweiterung der zentralen Lungenarterien, ein Kalibersprung zwischen den erweiterten Lappenarterien und den verschmälerten Segmentarterien sowie eine Aufhellung der peripheren Lungenabschnitte aufgrund einer Verschmälerung der arteriellen und venösen Lungengefäße (Bücheler, Lackner et al. 2006).

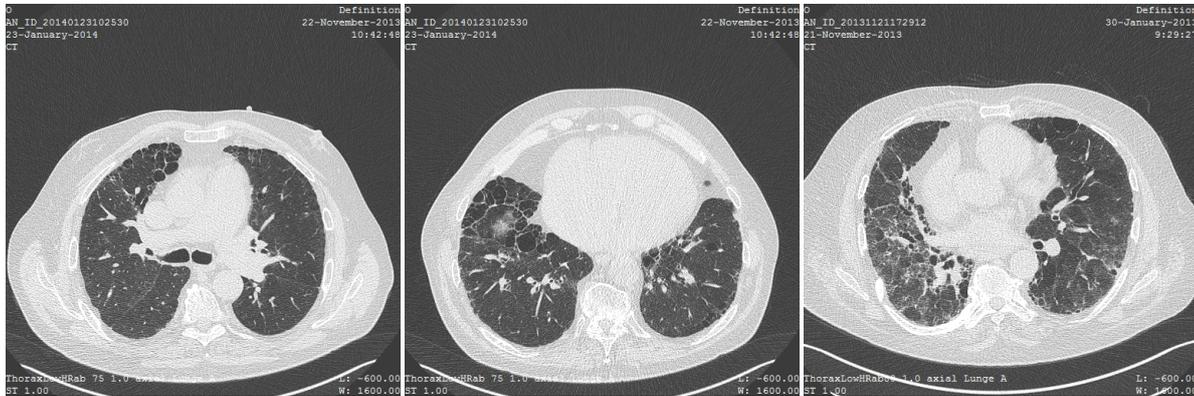


Abb. 5: CT-Schnittbilder verschiedener Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Dilatation des Pulmonalisarterienhauptstammes, Erweiterung der zentralen Lungenarterien sowie ein Kalibersprung zwischen den erweiterten Lappenarterien und den verschmälerten Segmentarterien

1.2. Computertomografie

Bei der CT handelt es sich um ein röntgenologisches Verfahren zur Anfertigung von überlagerungsfreien Schnittbildern des Körpers in hoher Kontrast- und Ortsauflösung. Dabei rotiert eine Röntgenröhre in einer kontinuierlichen Kreisbewegung um den Patienten und sendet dabei einen schwachen fächerförmigen Röntgenstrahl aus, der mithilfe eines Blendensystems (Kollimator) eine definierte Aufnahmeebene durchleuchtet. Die Intensität des Röntgenstrahls verändert sich abhängig von der durchdrungenen Gewebestruktur und wird von einem Detektorsystem erfasst und anschließend in ein elektrisches Signal umgewandelt. Diese Daten werden an einen Computer übermittelt, der daraus die CT-Bilder rekonstruiert (Novelline 1997, Wetzke und Happle 2009).

1.3. Hounsfield Einheiten

Die kleinsten Elemente eines zweidimensionalen CT-Schnittbildes werden als Pixel bezeichnet und repräsentieren durch die gegebene Schichtdicke eines Schnittbildes jeweils ein Volumenelement, das sogenannte Voxel (Reiser, Kuhn et al. 2011). Bei der Bildverarbeitung wird jedem Voxel ein Dichtewert zugeordnet, der beschreibt, inwieweit die Röntgenstrahlung

1. Einleitung

des CT innerhalb eines Voxels absorbiert und damit geschwächt wird. Diese Dichtewerte werden als HE bezeichnet und auf einer definierten HE-Skala angegeben (siehe Abb. 6). Als Fixpunkte der HE-Skala wurde die Röntgenabsorption von Wasser mit 0 HE definiert, jene von Luft mit -1000 HE und die von sehr dichtem Knochen mit 1000 HE. Jeder HE-Wert wird im CT durch einen bestimmten Grauwert dargestellt (Kauffmann, Rau et al. 2001, Kauffmann, Moser et al. 2006). Die HE-Skala umfasst bei Bildern mit 12 Bit Speichertiefe $2^{12} = 4096$ Graustufen, das menschliche Auge kann jedoch nur etwa 16 bis 20 Graustufen unterscheiden. Daher wurde zur Visualisierung von digitalen Bildern die Methode der „Fensterung“ eingeführt. Hierbei kann ein bestimmter Bereich der HE-Skala ausgewählt, der Kontrast verstärkt und somit bestimmte Organstrukturen besser beurteilt werden (Reiser, Kuhn et al. 2011). Das Bildfenster wird durch die zwei Parameter Fensterbreite (W) und Fenstermitte (C) festgelegt. Die Fensterangaben ermöglichen die Auswahl eines beliebigen Abschnittes auf der HE-Skala. So wird die limitierte Anzahl an Graustufen in einem kleineren Dichtebereich angezeigt und für den Betrachter sind sie besser zu diskriminieren. Dichtewerte oberhalb der gewählten Fensterbreite werden weiß, Werte unterhalb der Fensterbreite werden schwarz dargestellt. Durch die Fenstermitte wird die Dichte des mittleren Grautons festgelegt (Kauffmann, Rau et al. 2001). Bei der Fenstertechnik wird unter anderem (u.a.) zwischen dem Weichteilfenster (C: 40 HE, W: 350 HE), dem Lungenfenster (C: -600 HE, W: 1700 HE) und dem Knochenfenster (C: 1000 HE, W: 2500 HE) unterschieden (Kalender 2011). Je schmaler das gewählte Fenster, desto kontrastreicher das resultierende Bild. Wird das Fenster jedoch zu schmal gewählt, besteht die Gefahr, dass Veränderungen mit Dichtewerten außerhalb der Fenstereinstellung nicht mehr dargestellt werden. Ein zu breites Fenster besitzt hingegen den Nachteil, dass einander angrenzende Strukturen mit ähnlicher Dichte gegebenenfalls nicht mehr zu unterscheiden sind (Kauffmann, Moser et al. 2006). Die unten dargestellte Abb. 6 zeigt die HE-Skala und direkt darunter die Skala – im weiteren Verlauf als R-Skala bezeichnet – welche im Rahmen dieser Arbeit zur Skalierung der Histogramme genutzt wurde, da sich mit deren positiven Werten besser rechnen lässt. Um die tatsächlichen HE-Werte zu erhalten, muss von den Werten der R-Skala der Wert 1000 abgezogen werden. Die im unteren Bildabschnitt angegebenen HE-Werte stammen aus dem Fachbuch „Kauffmann G.W., Moser E., Sauer R., Radiologie, München, Elsevier Urban & Fischer, 2006“.

1. Einleitung

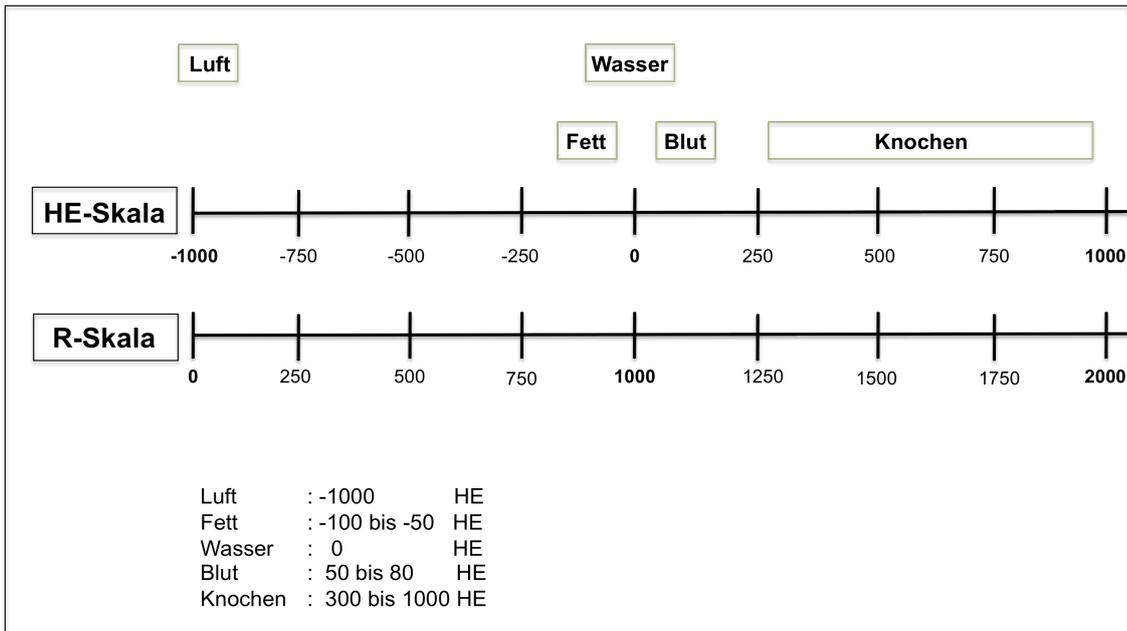


Abb. 6: HE-Skala und R-Skala mit Beispielen von HE-Werten für verschiedene Gewebe

1.4. Lungensegmentierung

Um die Lunge isoliert untersuchen zu können, musste sie auf den CT-Aufnahmen zunächst vom umliegenden Gewebe getrennt werden. Dies erfolgte mithilfe der sogenannten Segmentierung. Eine Segmentierung kann manuell, computerassistent oder vollautomatisch ablaufen (Dournes, Montaudon et al. 2012) und basiert in der Regel auf der Bildung von Schwellenwerten oder von Schwellenwertbereichen. Ein bestimmter HE-Wert wird als Schwellenwert festgelegt – Voxel, die unterhalb des festgelegten Bereiches liegen, werden z.B. dargestellt, jene die darüber liegen werden eliminiert. Bei der Lungensegmentierung macht man sich die Tatsache zunutze, dass sich das Lungenparenchym mit HE-Werten um die -900 bis -700 klar von den umliegenden Geweben wie Muskeln und Knochen, welche mit HE-Werten > 0 eine wesentlich höhere Dichte aufweisen, unterscheidet (Achenbach, Weinheimer et al. 2004). Das heißt, nach einer erfolgreichen Segmentierung der Lunge kommt lediglich das Lungengewebe zur Darstellung - Knochen, Herz und andere umliegende Strukturen werden entfernt (Jobse, Johnson et al. 2009).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine computerassistentierte Lungensegmentierung, basierend auf Schwellenwertbildung und unter morphologischen Gesichtspunkten, mithilfe eines IDL-Programms (siehe Kapitel 2.3.4), durchgeführt.

2. Material und Methoden

1.5. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Überblick über die Untersuchung von HE-Histogrammen mithilfe numerischer Methoden zu gewinnen und zu untersuchen inwieweit diese in Zukunft zur Differenzierung verschiedener Lungenerkrankungen beitragen könnten. Im Rahmen dieser Arbeit sollten einzelne HRCT-Schnittbilder einer segmentierten Lunge von verschiedenen Patienten untersucht und der Funktionsverlauf des HE-Histogramms jedes Schnittbildes mit vier verschiedenen Statistikparametern charakterisiert werden. Dabei wurden die CT-Schnittbilder von insgesamt 286 Patienten aus fünf verschiedenen Gruppen betrachtet und das HE-Histogramm jedes Schnittbildes anhand eines mathematischen Modells beschrieben. Es sollte geprüft werden, inwieweit sich diese mathematische Gleichung zur Beschreibung der HE-Histogramme und somit als Grundlage für numerische Methoden zur automatischen Lungenanalyse eignet. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob angenommen werden kann, dass die Statistikparameter der einzelnen Schnittbilder bei gesunden Lungen weniger variieren als bei lokalen Erkrankungen der Lunge, wo mit Auswirkungen auf das HE – Histogramm zu rechnen ist. Diese Hypothese beruhte auf der Annahme, dass eine Lungenerkrankung nicht zwangsläufig die gesamte Lunge homogen betrifft, also auch nicht in jedem Schnittbild abgebildet wird. Ziel dieser Arbeit war es, mitzuhelfen bei der Entwicklung von algorithmischen, computer-gestützten Methoden zur frühen und objektiven Diagnosestellung von Lungenerkrankungen. Eine Software, die auf den Erkenntnissen dieser Arbeit beruht, könnte dem Radiologen in Zukunft bereits vor Betrachtung der CT-Aufnahmen mithilfe von Mustererkennung einen Hinweis darauf liefern, ob Pathologien im Lungenparenchym vorliegen und gegebenenfalls auch welchen Ursprungs sie sind. Damit soll der Radiologe in seiner Arbeit unterstützt werden.

Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf der internationalen Konferenz „Arithmetic Methods in Mathematical Physics and Biology“ in Bedlewo, Polen vorgestellt (Obert, Bergmann et al. 2014).

2. Material und Methoden

2.1. Humanmaterial / Untersuchungskollektiv

Im Rahmen dieser Dissertation wurden 88.510 CT-Schnittbilder von insgesamt 286 Patienten aus fünf verschiedenen Patientengruppen miteinander verglichen. Zu diesen Gruppen

2. Material und Methoden

gehörten jeweils Patienten mit den Erkrankungen Emphysem, Fibrose, Lungentumor und pulmonale Hypertonie, sowie Patienten, bei welchen keine Lungenerkrankung diagnostiziert wurde - im Folgenden als gesund bezeichnet. Die CT-Bilder entstanden im Rahmen des klinischen Routinebetriebes und wurden anschließend retrospektiv untersucht. Die für diese Untersuchung erforderlichen Bilddaten wurden von Doktoranden im Rahmen anderer Dissertationen aus dem Bildarchivierungssystem PACS des Universitätsklinikums Gießen herausgesucht und für diese Studie unter einer neuen Fragestellung untersucht. Der folgenden Tabelle (Tab.) 1 sind die Namen der jeweils zuständigen Doktoranden sowie die Patientenzahl der einzelnen Gruppen zu entnehmen.

Patientengruppe	Anzahl	Doktorand
Gesund	24	Hanna Schröer, Klara Franzki
Emphysem	50	Klara Franzki
Fibrose	78	Hanna Schröer
Lungentumore	57	Theresa Ohlwärther
pulmonale Hypertonie	77	Jan-Christoph Asbach

Tab. 1: Unterschiedliche Patientengruppen, jeweilige Patientenzahl und zuständige Doktoranden

Für die vorliegende Fragestellung waren Alter, Größe und Geschlecht der Patienten nicht relevant und wurden deshalb nicht berücksichtigt.

Ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig Universität lag vor Beginn der Untersuchungen vor (Az. 45/12).

2.2. CT Untersuchungsprotokoll

Im Rahmen dieser Arbeit wurden hochauflösende (engl. high-resolution) CT (HRCT) Bilder ausgewertet. Dabei handelt es sich um CT-Aufnahmen, die mit einer Schichtdicke von einem Millimeter (mm) erstellt wurden, um eine gute visuelle Darstellung zu ermöglichen. Die HRCT eignet sich besonders zur Diagnostik von Lungengerüsterkrankungen, da sie eine Darstellung der kleinsten Baueinheit des Lungenparenchyms, dem sekundären pulmonalen Lobulus mit bindegewebiger Umhüllung, ermöglicht (Kauffmann, Moser et al. 2006, Reiser, Kuhn et al. 2011).

Die CT - Aufnahmen, die für diese Studie ausgewertet wurden, entstanden alle nach dem Umzug des Universitätsklinikums Gießen in das neue Klinikgebäude (2011), das heißt zur Bilderstellung wurden immer die Computertomographen SOMATOM Definition und der SOMATOM Definition AS (Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) verwendet. Bei den Aufnahmen handelte es sich um HRCT-Bilder mit 1 mm Schnittbilddicke, die alle mit einem identischen Standardprotokoll aufgenommen wurden. Folgende Aufnahmeparameter

2. Material und Methoden

wurden dabei festgelegt: Röhrenspannung (120 Kilovolt (kV)), Strahlungsenergie (Patientengewicht < 75 Kilogramm (kg): 25 Milli-Ampère-Sekunden (mAs); Patientengewicht > 75 kg: 45 mAs), kollimierte Schichten (SOMATOM Definition: 64 x 0,6 mm; SOMATOM Definition AS: 40 x 0,6 mm), Inkrement (Rekonstruktionsintervall: 1 mm). Zur Beurteilung der Bilder wurde als mittlerer Grauwert -400 HE gewählt, die Fensterweite beträgt 1500 HE. Zur Bildrekonstruktion wurde der Kernel B70f verwendet. Die mathematischen Methoden, die hinter den Bild-Rekonstruktionskernen stehen, sind die Fourier-Transformation und die Radon-Transformation. Auf diese Transformationen näher einzugehen übersteigt den Rahmen dieser Dissertation. Nähere Informationen hierzu findet man in folgenden Referenzen: (Kak und Slanly 1988) sowie (Smith 2011) befassen sich mit der Fourier Transformation und inwieweit sich diese für die Bildrekonstruktion von CT-Bildern nutzen lässt. Zur Erläuterung der Radon-Transformation sei auf (Radon 1917) sowie (Louis 1989) verwiesen.

2.3. Software

Die im Rahmen dieser Arbeit genutzte Software wurde von Dr. Martin Obert und mir mit dem Programm IDL, Version 8.3.1. (Exelis Visual Information Solution, Inc.; 2013; Boulder, CO 80301, USA) gemeinsam entwickelt. Die Programmierung wurde von Herrn Obert durchgeführt, die umfangreichen Evaluierungen der Software-Zwischenversionen anhand des Datenmaterials wurden im Rahmen dieser Dissertation von mir durchgeführt. Kern des Programms war es, eine Kurvenanpassung von Grauwertverteilungen von zuvor segmentierten Lungenschnittbildern durchzuführen. Bei dieser nichtlinearen Kurvenanpassung wurden Statistikparameter ermittelt, die eventuell eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Lungenerkrankungen ermöglichen. Die genauere Erläuterung der verschiedenen Statistikparameter erfolgt in Kapitel 2.3.1.

2.3.1. Modell der Gaussfit-Kurvenanpassung

Um die Lungenschnittbilder mit statistischen Parametern beschreiben zu können, musste für die Darstellung der Werte der HE-Verteilung zunächst eine passende Funktion gefunden werden, welche im Folgenden als Fit-Funktion bezeichnet wird. Nach dem Ausprobieren verschiedener Fit-Funktionen mithilfe einer IDL-Software zeigte sich, dass die sogenannte GAUSS-Fit Funktion, welche im Folgenden erläutert werden soll, am ehesten den gemessenen Werten entsprach und aus diesem Grund im Rahmen dieser Arbeit genutzt wurde. Die GAUSS-Fit Funktion aus dem Programm-Paket IDL, Version 8.3, berechnete die nichtlinea-

2. Material und Methoden

re Kurvenanpassung nach der Methode der kleinsten Quadrate einer Funktion $f(x)$ mit 3 bis 6 unbekanntem Parametern. Dabei war $f(x)$ eine Linearkombination einer Gauß-Funktion mit einer quadratischen Funktion. Die Anzahl der Fit-Parameter wurde durch eine Variable mit der Bezeichnung NTERMS kontrolliert. Bei der Anwendung der Routine in dieser Arbeit wurde NTERMS mit einem Wert von vier angewendet. Das bedeutet, dass vier Fit-Parameter bestimmt wurden.

Die vier Fit-Parameter wurden in dieser Arbeit mit A_0 , A_1 , A_2 und A_3 bezeichnet.

Dabei lautete die Fit-Formel
$$f(x) = A_0 e^{-\frac{(x - A_1)^2}{2A_2}} + A_3$$

Wobei für x ein beliebiger HE-Wert stand, dem als $f(x)$ die entsprechende Frequenz zugeordnet wurde und e (Eulersche Zahl) einen konstanten Term darstellte.

A_0 war die dabei die Höhe der Gauß – Kurve – korrelierte also mit der Größe der untersuchten Lunge. A_1 war der Mittelpunkt (Mittelwert) der Kurve und gab an, bei welchem HE-Wert das Maximum des Histogramms lag. A_2 war die Weite (Standardabweichung) der Gauß – Kurve. A_3 war der konstante Term und eine Art Modell-Unzulänglichkeits-Parameter, wodurch der Gauß-Kurven-Fit auf der y-Achse nach oben verschoben wurde. Auf diese Weise wurde versucht, unzureichende Fits auszugleichen. Aus den dargelegten Gründen waren A_0 und A_3 zur Beurteilung von Pathologien des Lungenparenchyms weniger geeignet und so wurde ein besonderes Gewicht auf die Parameter A_1 und A_2 gelegt. Abb. 7 verdeutlicht die verschiedenen Parameter.

2. Material und Methoden

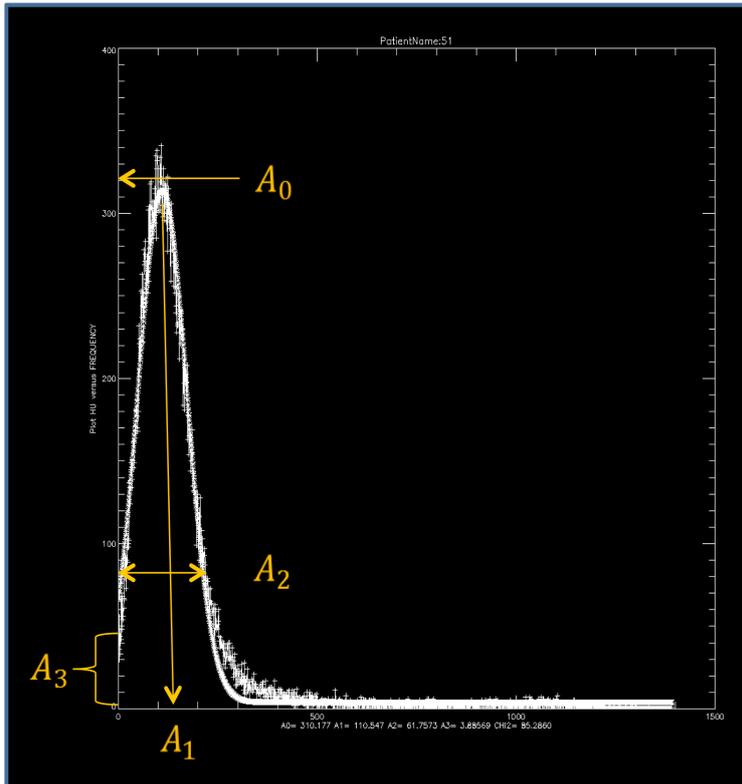


Abb. 7: Beispielgrafik zur Erläuterung des Gaußschen Kurvenanpassungs-Modells

Die IDL-Funktion gab als Resultat die Fit-Parameter A_0 , A_1 , A_2 und A_3 zurück, ferner den Chi-Quadrat Wert und einen Vektor y mit der gleichen Länge wie die Länge des Vektors x , die der Routine zur Parameterbestimmung übergeben wurde. Der Vektor y beinhaltete dabei die Werte der angepassten Kurve. Wenn die Möglichkeit bestanden hätte, dass man dem Fit-Programm einen Vektor mit dem Standardmessfehler für jeden Punkt y hätte übergeben können, so hätte ein Chi-Quadrat zur Beurteilung der Anpassungsgüte berechnet werden können. Für die hier durchgeführte Untersuchung der CT-Datensatzauswertung hätte die Angabe dieses Standardmessfehlers eine mehrfach wiederholte CT-Untersuchung des gleichen Individuums zur Klärung der gleichen Fragestellung erfordert. Dies wäre aus Strahlenschutzgründen ethisch nicht zu vertreten gewesen.

(IDL-Help; Exelis Visual Information Solution, Inc.; 2013; Boulder, CO 80301 USA).

Die GAUSS-Fit Funktion beschreibt unimodale Kurvenverläufe. Wie sich im Verlauf dieser Arbeit zeigte, wiesen aber vor allem die HE-Histogramme von Patienten aus der Gruppe Fibrose häufig bimodale bis multimodale Kurvenverläufe auf (siehe Abb. 8, Bild 2-4).¹ In diesen Fällen griff die verwendete Fit-Funktion schlecht (Bild 3) beziehungsweise (bzw.) gar nicht (Abb. 8 Bild 4). Durch das Unterprogramm „Fit-Beurteilung“ (Abb. 14), welches mithilfe

¹ Stellenweise werden Ergebnisse dieser Arbeit bereits hier genannt, um ein besseres Verständnis zu ermöglichen.

2. Material und Methoden

des Mittelwertes der ersten Ableitung der gefitteten Häufigkeitsverteilung festlegte, ob eine Kurven-Anpassung akzeptabel war (wie in Abb. 8, Bild 1 oder 2) oder nicht (wie in Abb. 8, Bild 4), wurden Schnittbilder, bei denen die GAUSS-Fit Funktion nicht angewendet werden konnte, aussortiert, also nicht gewertet. Dieser Sachverhalt wird im Kapitel 2.3.2. genauer erläutert.

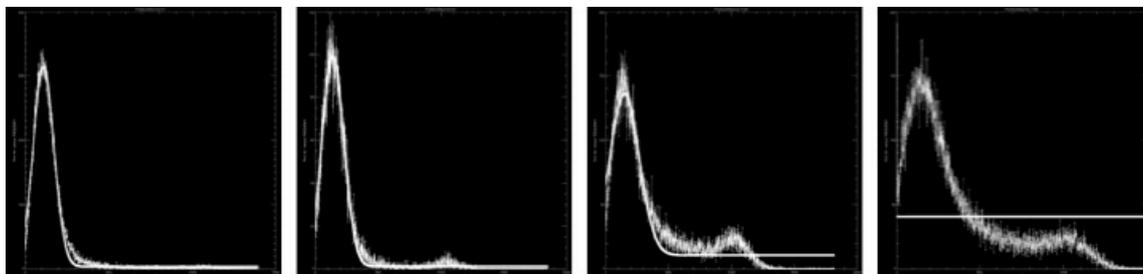


Abb. 8: Beispiele verschiedener Kurven-Fits

Von links nach rechts jeweils Bild 1 bis Bild 4. Gestrichelte weiße Linie = gemessene HE-Werte im Lungenschnittbild. Weiße durchgezogene Linie = Kurvenanpassung durch die GAUSS-Fit-Funktion

2.3.2. Programmablauf

In dieser Arbeit werden hauptsächlich zwei Software-Versionen besprochen. Programmvariante 1 war die erste Programmversion, zeigte jedoch in einigen Punkten Schwachstellen, die sogleich näher erläutert werden. Mit der Programmvariante 2 wurde versucht, durch eine Weiterentwicklung des Programms eine Lösung der aufgetretenen Probleme zu erzielen. Auf einer Konferenz in Bedlewo, Polen 2014 wurden die vorläufigen Ergebnisse der Programmvariante 1 vorgestellt (Obert, Bergmann et al. 2014).

Mit der Programmvariante 1 wurde ein HE-Bereich der errechneten Histogramme von -1000 bis 300 HE ausgewertet – im Folgenden als Modus 1 bezeichnet und im Kapitel 2.3.3. näher erläutert. Die Software dieser Variante bestand aus zwei Programmen. Das Hauptprogramm (Abb. 9) las die Patientendaten ein, führte die Lungensegmentierung durch und rief im weiteren Verlauf das Unterprogramm „Schnittbild-Auswertung“ auf (Abb. 10). Das Unterprogramm „Schnittbild-Auswertung“ bestimmte die Anzahl der auswertbaren Schnittbilder eines Patienten. Als auswertbar galten Bilder, die folgende Bedingungen erfüllten: Zum einen musste der Umfang der HE-Verteilung in der y-Richtung eines HE-Histogramms groß genug sein, damit eine Kurvenanpassung überhaupt durchgeführt werden konnte. Zum anderen musste die Pixelanzahl in einem Schnittbild ebenfalls groß genug sein, damit eine Kurvenanpassung berechnet werden konnte.²

² Theoretisch ist es möglich, dass alle Pixel in einem Schnittbild die gleiche HE besitzen. Deshalb war es notwendig die erstgenannte Bedingung einzuführen.

2. Material und Methoden

Bilder, die diese Kriterien nicht erfüllten, galten als nicht auswertbar und wurden nicht gewertet. Blieb kein Schnittbild eines Patienten übrig, galt der gesamte Patientendatensatz als nicht auswertbar. Für nicht auswertbare Lungenschnittbilder wurden alle Fit-Parameter auf null gesetzt. Des Weiteren wurde innerhalb des Unterprogramms „Schnittbild-Auswertung“ die Kurvenanpassung der HE-Histogramme durchgeführt und die Standardabweichungen der Statistikparameter, welche den Kurven-Fit beschreiben, wurden berechnet.

Die folgenden beiden Flussdiagramme (Abb. 9-10) geben einen Überblick über die allgemeine Programmstruktur der Programmvariante 1.

2. Material und Methoden

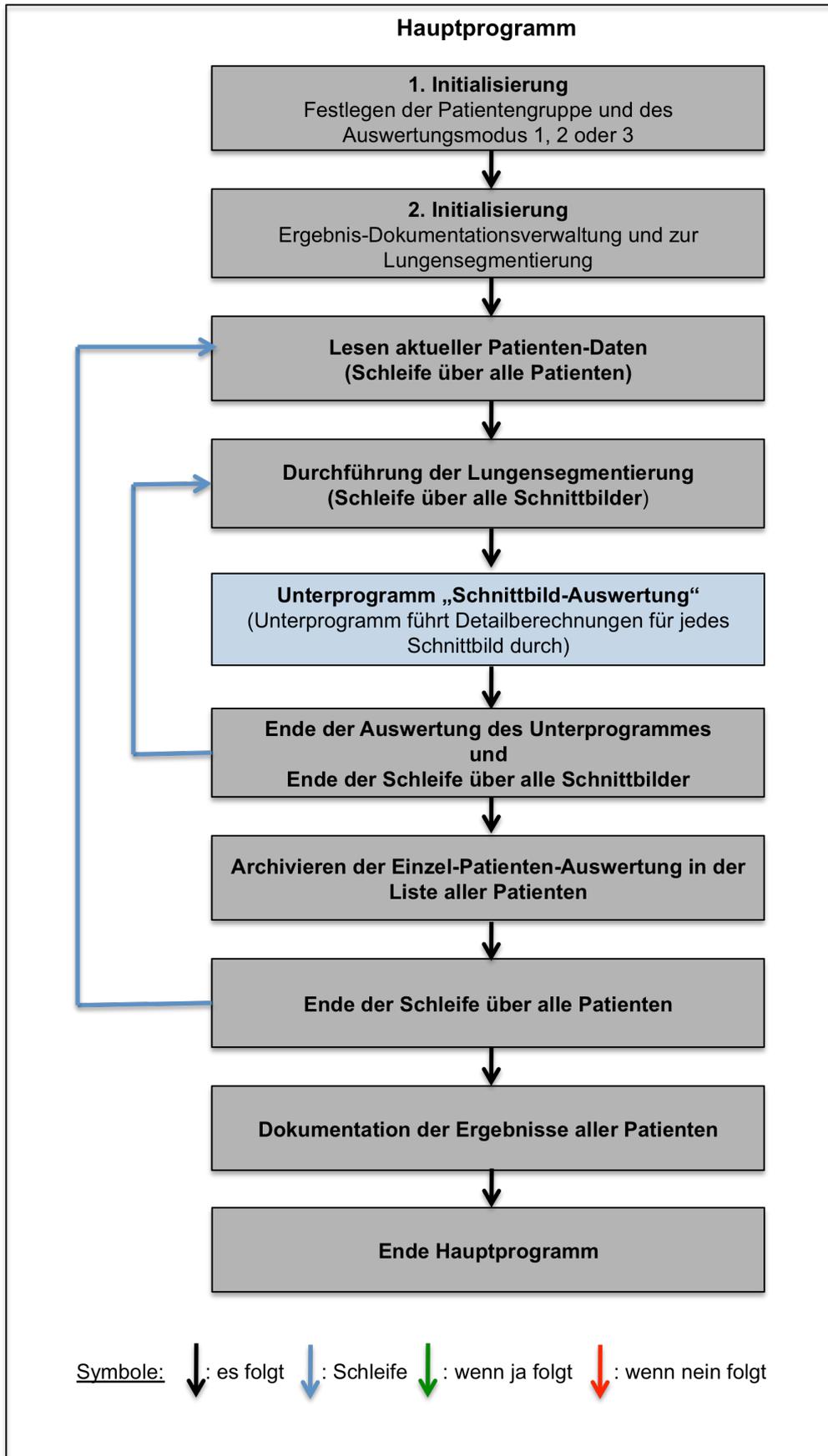


Abb. 9: Hauptprogramm der Programmvariante 1 und der Programmvariante 2

2. Material und Methoden

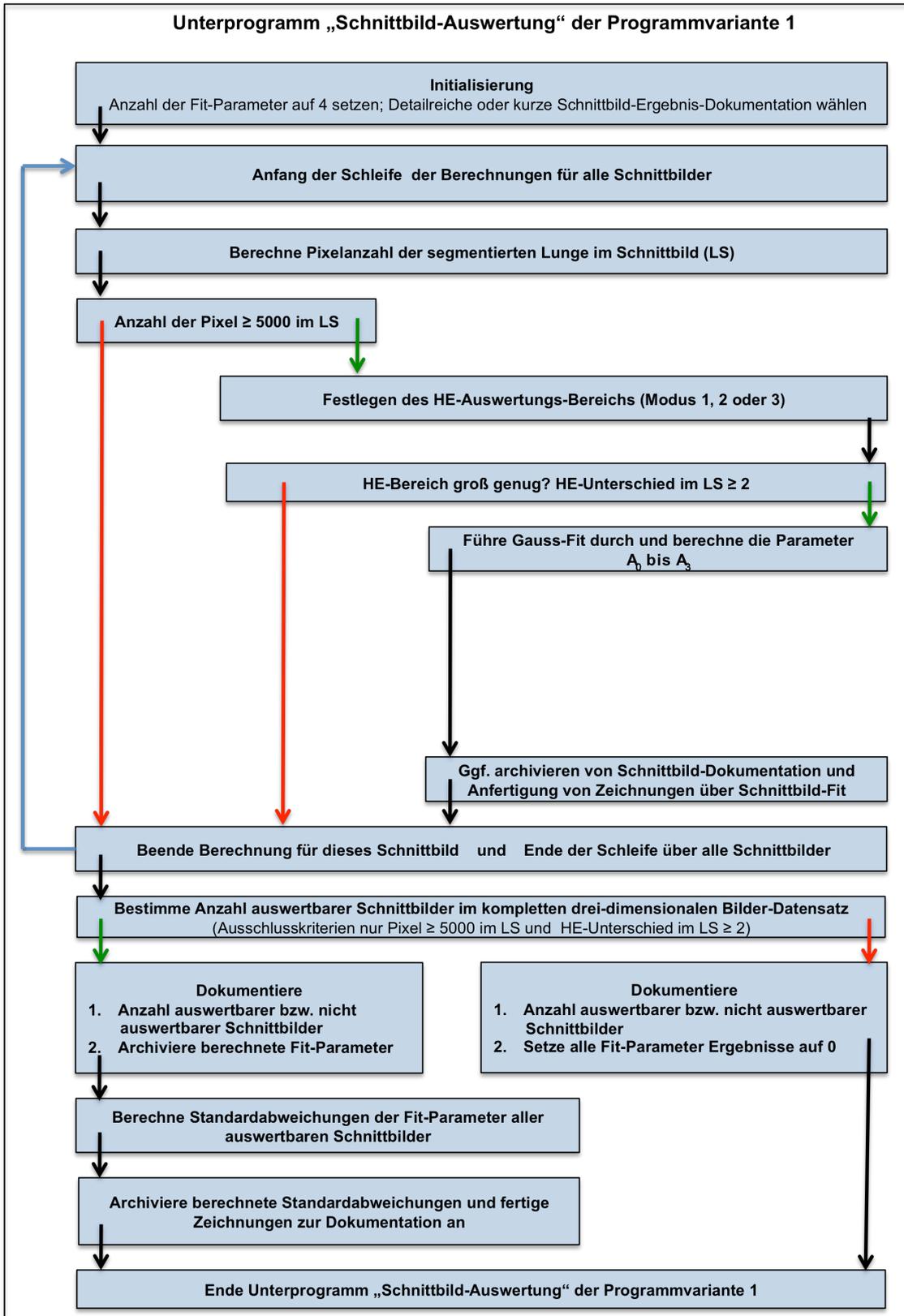


Abb. 10: Unterprogramm „Schnittbild-Auswertung“ der Programmvariante 1

Symbolerklärung siehe Abb. 9

2. Material und Methoden

Eine wichtige Funktion der Software war die Kurvenanpassung der HE-Histogramme der zuvor segmentierten Lungenbereiche einzelner Schnittbilder. Das mathematische Modell dieser Kurvenanpassung wurde in Kapitel 2.3.1 erläutert. Bei der Auswertung durch die Programmvariante 1 fiel auf, dass einige dieser Kurven-Fits die Werte der HE-Histogramme nur sehr unzureichend beschrieben (siehe Abb. 8, Bild 4), jedoch durch die Programmvariante 1 trotzdem ausgewertet wurden. Die numerisch erhaltenen Fit-Parameter stellten zwar korrekte Ergebnisse dar, die inhaltlich jedoch nicht sinnvoll zu interpretieren waren und nur zu „Ausreißer Werten“ führten. In diesem Fall entsprachen die erhaltenen Statistikparameter zwar einem Kurven-Fit, konnten aber nicht mehr zur Beschreibung der gemessenen Werte des HE-Histogramms sinnvoll herangezogen werden.

Die Programmvariante 2 enthielt deshalb ein zusätzliches Programm (Unterprogramm „Fit-Beurteilung“), welches diese unzureichenden Kurvenanpassungen aussortierte. Hierzu wurde zunächst die erste Ableitung der y-Werte des HE-Histogramms als Funktion der HE-Einheiten berechnet (Abb. 12). Daraufhin wurde der Mittelwert der Ableitung bestimmt. War der Mittelwert kleiner als $-0,01$, so war der Fit akzeptabel. War der Mittelwert größer oder gleich $-0,01$, so wurde die Kurvenanpassung als inakzeptabel definiert. Die Anwendbarkeit des Wertes $-0,01$ als Entscheidungsschwelle wurde dabei zuvor numerisch experimentell überprüft und als adäquat empfunden. Schnittbilder, deren Kurven-Fit als nicht akzeptabel eingestuft wurden, galten als nicht auswertbar.

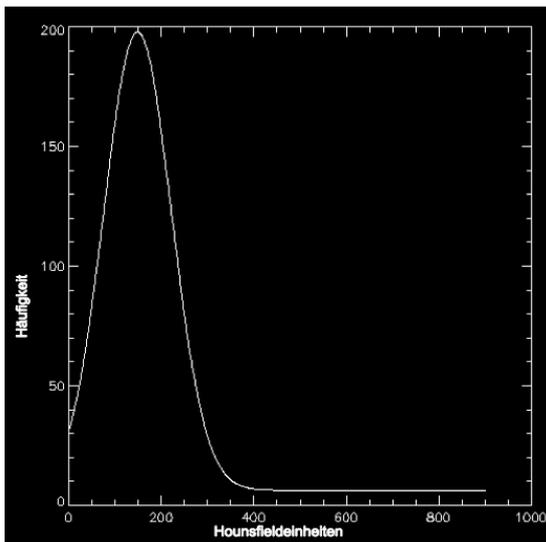


Abb. 11: Beispiel einer Kurvenanpassung eines HE-Histogramms durch die GAUSS-Fit-Funktion

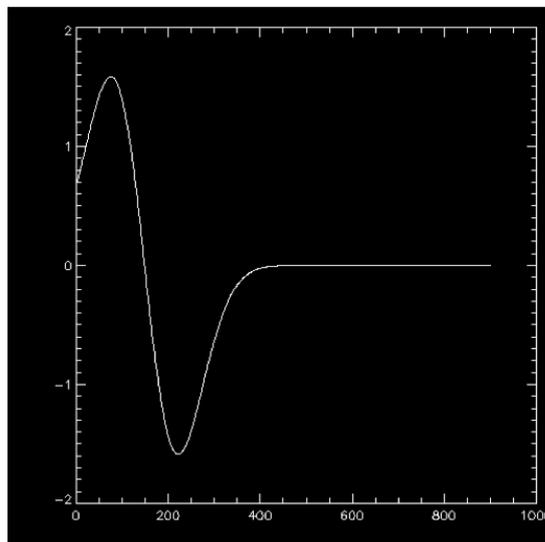


Abb. 12: Die erste Ableitung der y-Werte des HE-Histogramms als Funktion der HE-Einheiten der Kurve aus Abb. 11

2. Material und Methoden

Somit galten innerhalb der Programmvariante 2 Bilder als auswertbar, die folgende Bedingungen erfüllten: Zum einen musste der Umfang der HE-Verteilung in der y-Richtung eines HE-Histogramms groß genug sein, damit eine Kurvenanpassung überhaupt durchgeführt werden konnte. Zum anderen musste die Pixelanzahl in einem Schnittbild ebenfalls groß genug sein, damit eine Kurvenanpassung berechnet werden konnte. Zusätzlich zu diesen Bedingungen galten innerhalb der Programmvariante 2 Bilder als auswertbar wenn sie akzeptable Kurven-Fits aufwiesen. Blieb nach Anwendung dieser Kriterien kein Schnittbild eines Patienten übrig, galt der gesamte Patientendatensatz als nicht auswertbar.

Mit der Programmvariante 2 wurde neben Modus 1 auch ein HE-Bereich von -1000 bis -100 (Modus 2) und ein HE-Bereich von -100 bis 300 (Modus 3) ausgewertet. Die Begründung für die getrennte Auswertung der verschiedenen HE-Bereiche wird in Kapitel 2.3.3. näher dargestellt. Die folgenden beiden Flussdiagramme (Abb. 13-14) geben einen Überblick über die Programmstruktur der Programmvariante 2. Das Hauptprogramm (Abb. 9) war dabei identisch mit jenem der Programmvariante 1 und rief weiterhin das Unterprogramm „Schnittbild-Auswertung“ auf. In den Ablauf des ersten Unterprogramms wurde bei Programmvariante 2 jedoch das Unterprogramm „Fit-Beurteilung“ eingefügt, welches mithilfe des Mittelwertes der ersten Ableitung (M) der gefitteten Häufigkeitsverteilung festlegte, ob ein Kurven-Fit akzeptabel war oder nicht. Abgesehen von dem Einfügen des zusätzlichen Unterprogramms „Fit-Beurteilung“ blieb die Programmstruktur des Unterprogramms „Schnittbild-Auswertung“ unverändert zu jener der Programmvariante 1.

2. Material und Methoden

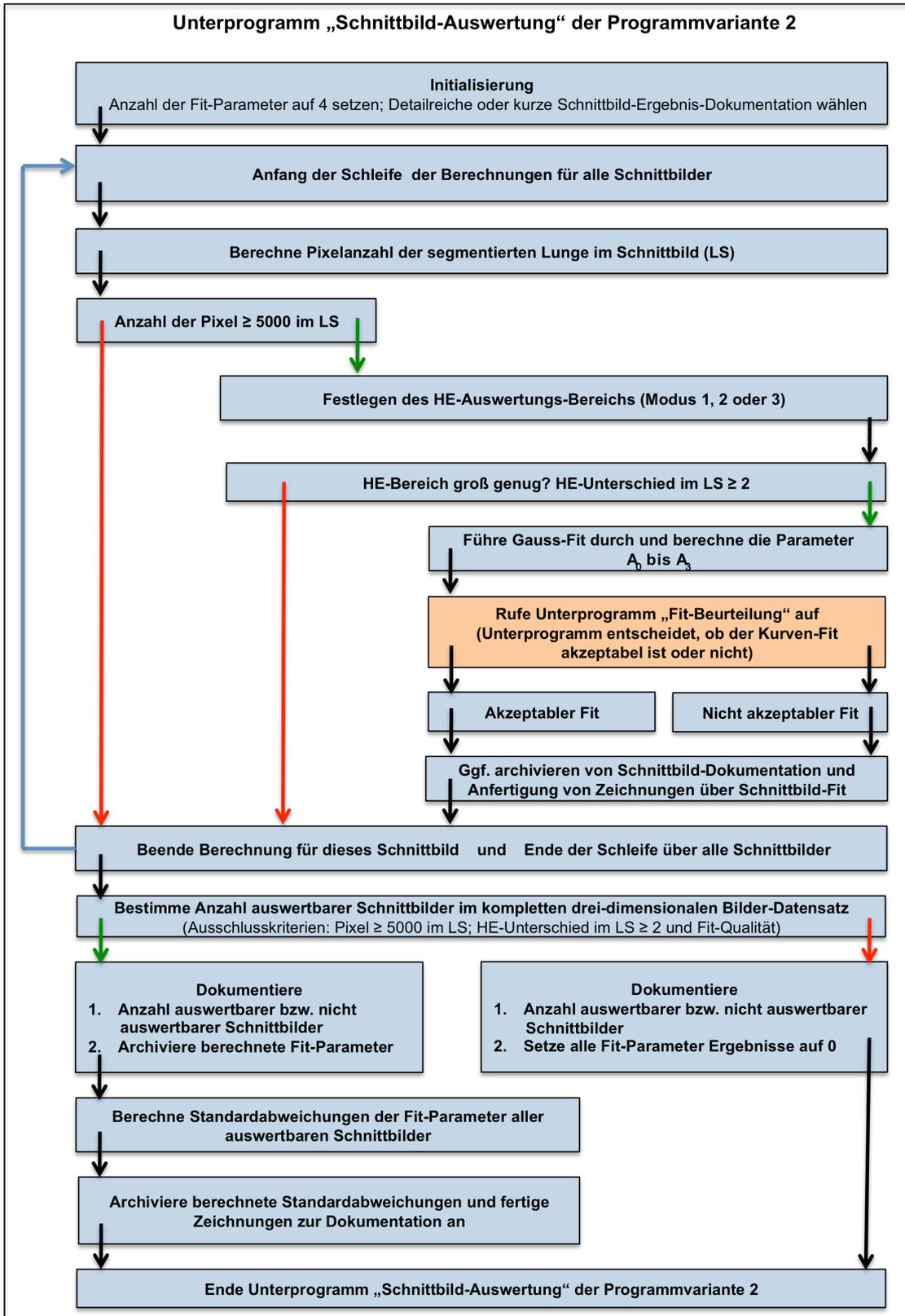


Abb. 13: Unterprogramm „Schnittbild-Auswertung“ der Programmvariante 2

Symbolerklärung siehe Abb. 9

2. Material und Methoden

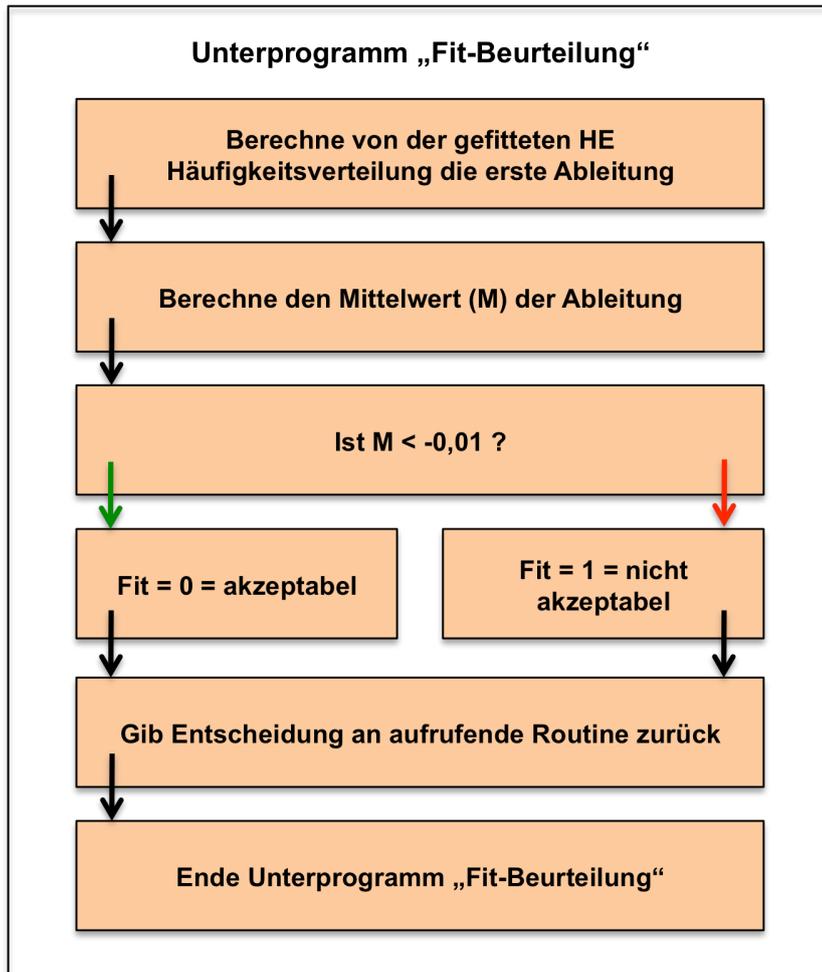


Abb. 14: Unterprogramm „Fit-Beurteilung“ der Programmvariante 2

Symbolerklärung siehe Abb. 9

2.3.3. Auswertungsmodus

Der auf Abb. 9 angegebene Auswertungsmodus bezieht sich auf die verschiedenen HE-Bereiche, welche jeweils ausgewertet wurden. Drei verschiedene Modi wurden definiert. Modus 1 entspricht dem gesamten HE-Bereich (-1000 bis 300 HE), Modus 2 dem Bereich luftgefüllter Strukturen (-1000 bis -100 HE) und Modus 3 dem von Gewebe (-100 bis 300 HE). Im Verlauf der Arbeit stellte sich heraus, dass sich das verwendete mathematische Modell zur Auswertung des gesamten HE-Bereiches in einigen Fällen nicht eignete. Dieser Sachverhalt wurde in Kapitel 2.3.1 ausführlicher erläutert. Die Programmvariante 1 enthielt lediglich den Modus 1. Mit der Programmvariante 2 wurden sowohl Modus 1, 2 und 3 ausgewertet. Die getrennte Auswertung der HE-Bereiche war ein Versuch der verbesserten Auswertung mit dem vorliegenden mathematischen Modell. Die Auswertungsmodi 1 und 3 wurden

2. Material und Methoden

jeweils bis 300 HE begrenzt, da sich in dem Bereich von -1000 bis 300 HE die meisten in einer Lunge gemessenen HE-Werte befanden.

Werte > 300 HE wurden aus der Wertung genommen. Sie kamen in den untersuchten Lungen selten vor, erhielten jedoch bei ihrem Auftreten unter dem verwendeten Auswertungsmodell eine unverhältnismäßig hohe Gewichtung und verhinderten so eine sinnvolle Auswertung des gesamten Schnittbildes.

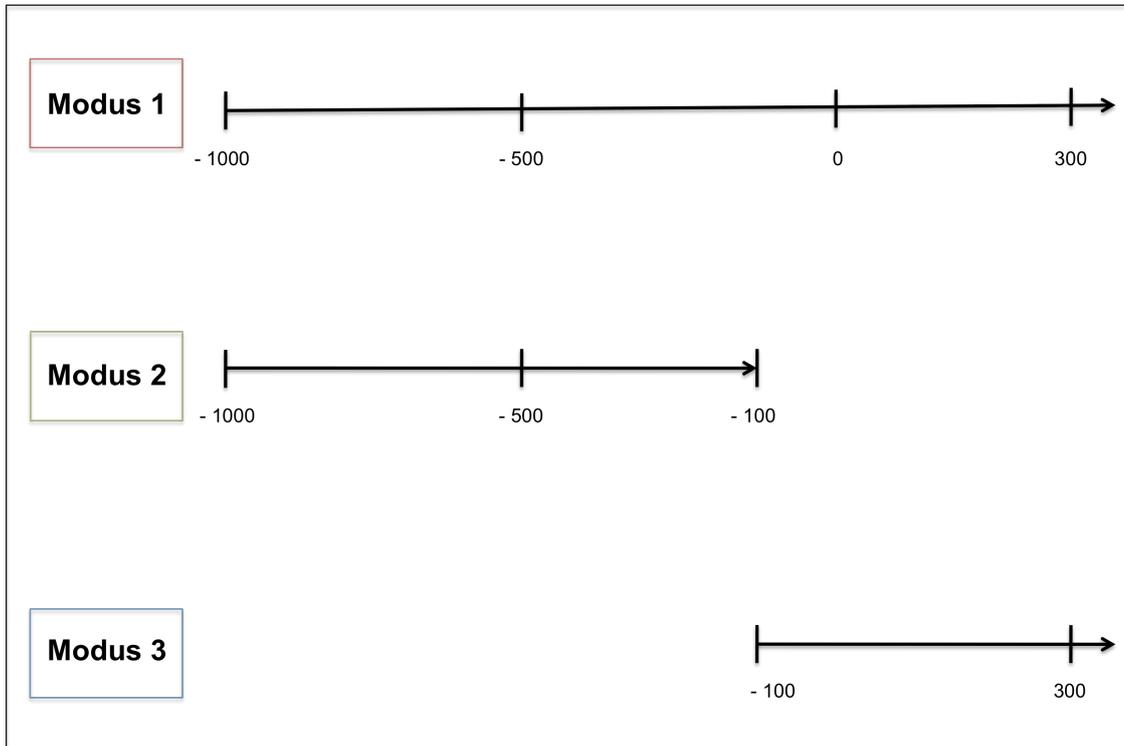


Abb. 15: Verschiedene HE-Bereiche der Auswertungsmodi 1-3

2.3.4. Segmentierung der Lunge

Das Hauptprogramm (Abb. 9) führte die Lungensegmentierung durch, indem es die Bildung eines Schwellenwertes mit einem Saatkorn-Wachstums-Algorithmus (SWA) (engl. seed growth algorithm) und einem morphologischen Füll-Algorithmus (MFA) (engl. morphological closing algorithm) kombinierte. Diese Begriffe werden nun ausführlich erläutert.

2. Material und Methoden

1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	
1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abb. 16: Schematische Darstellung der Segmentierung: Setzen des Saatpunktes

0: HE-Werte in der Lunge, die unterhalb des festgelegten Schwellenwertes liegen

1: HE-Werte in der Lunge, die oberhalb des festgelegten Schwellenwertes liegen

+: gesetzter Saatpunkt

Das dargestellte Rechteck ist die schematische Darstellung einer Lunge im CT-Schnittbild. Die durch 0 gekennzeichneten Rechtecke stehen für Pixel mit HE-Werten in der Lunge, die unterhalb des festgelegten Schwellenwertes liegen und die mit 1 beschrifteten Rechtecke für Pixel mit HE-Werten in der Lunge, die oberhalb des festgelegten Schwellenwertes liegen. Der gewählte Schwellenwert bei dieser Arbeit betrug -450 HE. Zunächst erfolgte das Setzen des Saatkorns in einen Bereich von Pixeln, deren HE-Werte sich unterhalb des Schwellenwertes befanden – im Fall der vorliegenden Arbeit war dies der manuelle Klick mit der linken Maustaste durch den Untersucher in die Trachea.

2. Material und Methoden

1: HE-Werte in der Lunge, die oberhalb des festgelegten Schwellenwertes liegen

+: gesetzter Saatpunkt

Der MFA berücksichtigte die morphologischen Bildeigenschaften und erkannte auch Strukturen, deren HE-Werte oberhalb des festgelegten Schwellenwertes lagen und stufte diese als der Lunge zugehörig ein – in der Darstellung die orange markierten Felder.

Zunächst wurde im ersten Schnittbild des Patientendatensatzes manuell die Trachea markiert. Dies erfolgte für jeden Patienten einmalig durch den Untersucher per Klick mit der linken Maustaste in die Mitte der Trachea und konnte bei erneuten Untersuchungen desselben Patienten computergesteuert erfolgen, da die xy-Koordinaten der Zentralposition der Trachea gespeichert wurden. Um den markierten Bereich bildete sich anschließend eine Segmentations-Box, siehe Abb. 19, deren Größe so gewählt wurde, dass sie im Bereich des untersuchten Körpers verblieb. Innerhalb der Segmentations-Box wurden nun alle Pixel, die unterhalb eines bestimmten Schwellenwertes lagen als der Lunge zugehörig betrachtet. Dieser Teilsegmentierungsschritt wurde durch die Anwendung von dem SWA realisiert. Der Algorithmus wurde bereits in Abb. 16 und 17 am Beispiel eines Binärbildes erklärt. Der Schwellenwert der für die Segmentierung unter Anwendung des SWA für die Grauwertbilder der vorliegenden Untersuchung festgelegt wurde, betrug -450 HE. Im Anschluss erfolgte ein MFA – eine Funktion des verwendeten IDL-Programms, welche die morphologischen Bildeigenschaften berücksichtigte. Zur Veranschaulichung dieses Algorithmus dient Abb. 18. Anhand dieses Algorithmus wurden alle Pixel des Schnittbildes bestimmt, die zum Lungengewebe gehörten. Dies implizierte nicht nur diejenigen Pixel, welche innerhalb der Segmentations-Box lagen, sondern auch jene, die sich außerhalb befanden und mithilfe des SWA nicht selektiert wurden. An dieser Stelle sei auf das IDL-Handbuch und auf die Arbeit von Gonzalez und Woods verwiesen, die in ihrer Arbeit *Digital Image Processing* den Saatkorn-Algorithmus als Mittel der Bildanalyse genauer erläutern (Gonzalez und Woods 1993). Ein Segmentierungsversuch, der auf ein komplettes Schnittbild angewendet wird und der lediglich auf der Bildung von Schwellenwerten basiert, würde auch Areale der Umgebungsluft außerhalb des Körpers des Patienten einschließen, da die HE-Werte dort ähnlich jenen in der Lunge sind und somit keine korrekte Lungensegmentierung ermöglichen.

Das beschriebene Verfahren wurde für jedes Schnittbild eines Patientendatensatzes durchgeführt und kann zu einem dreidimensionalen Bild rekonstruiert werden (siehe Abb. 20). Das Segmentierungsergebnis von Lungengewebe innerhalb eines Schnittbildes wurde dabei als Saatkorn an das folgende Schnittbild übergeben bis der gesamte Bilderstapel des CT-Datensatzes des Patienten abgearbeitet war. Der entsprechende HE-Wert jedes Voxels, das zur Lunge gehörte, wurde erfasst und gespeichert. Aus den jeweiligen HE-Werten ergab sich für jedes Schnittbild ein HE-Verteilungs-Histogramm. Alle durch den Computer durchgeführ-

2. Material und Methoden

ten Arbeitsschritte wurden auf dem Rechnermonitor graphisch dargestellt und unterlagen somit einer ständigen visuellen Kontrolle durch den Untersucher.

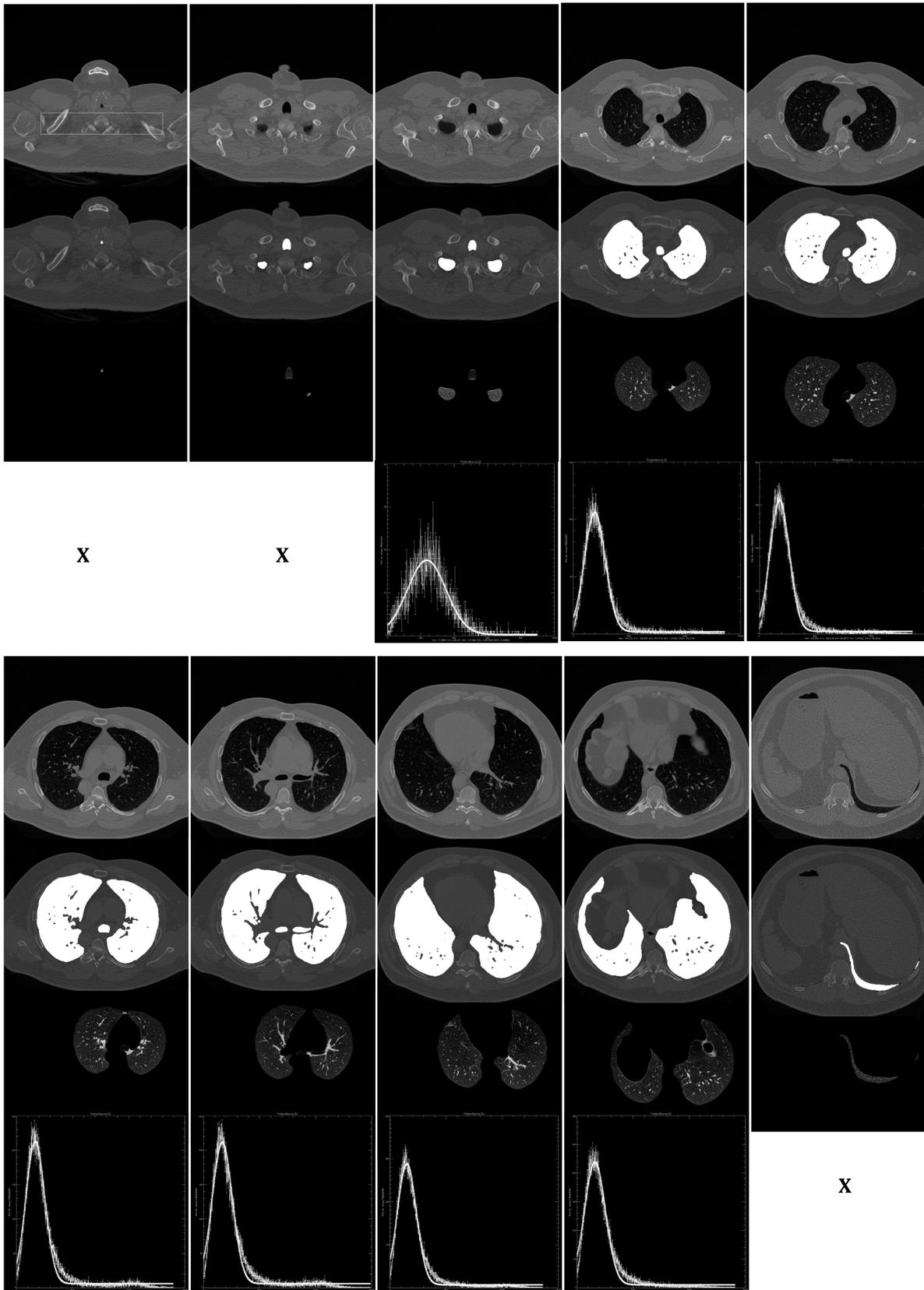


Abb. 19: Darstellung eines Detailpatienten: Im ersten Bild der ersten Reihe Darstellung der Segmentations-Box

2. Material und Methoden

In der ersten Reihe von oben sind jeweils die Original-CT-Bilder dargestellt, in der zweiten Reihe die vorläufigen Ergebnisse der Segmentierung nach Ablauf des SWA, in Reihe drei die endgültige Segmentierung des jeweiligen Schnittbildes nach Ablauf des MFA und in der letzten Reihe sind die zu dem jeweils dargestellten Schnittbild gehörigen HE-Häufigkeits-Verteilungs-Histogramme mit entsprechendem Kurven-Fit abgebildet. Für die mit **x** markierten Schnittbilder der Lunge existierten keine HE-Histogramme, da hier die Bilddaten zur Erstellung eines Histogramms nicht ausreichten. Dies traf vor allem (v.a.) für die ersten Schnittbilder im apikalen Bereich der Lunge und für die letzten Schnittbilder im basalen Lungenabschnitt zu.

Anhand der Abb. 19 soll die Segmentierung und die Erstellung der HE-Histogramme der jeweiligen Schnittbilder verdeutlicht werden. Als Beispiel dienen hier die HRCT-Aufnahmen eines Patienten aus der Gruppe „Gesund“.

2.3.4.1. Segmentierung Lunge gesamt

Die Abb. 20 zeigt die 3D-Volumen-Projektionsbilder einer segmentierten Lunge in toto. Wobei auf dem linken Bild der komplette HE-Bereich von -1000 bis 300 und auf dem rechten Bild der HE-Bereich von -1000 bis -600 dargestellt ist.

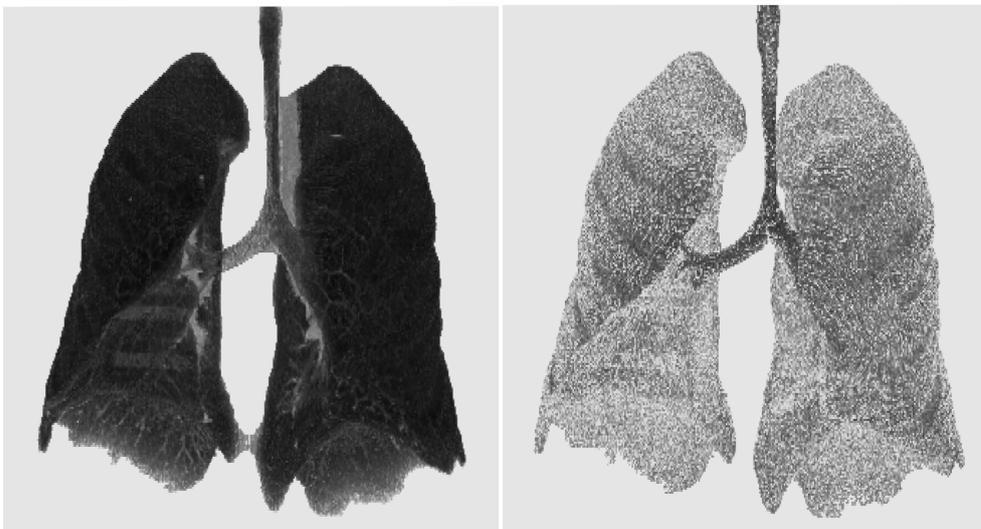


Abb. 20: 3D-Volumen-Projektionsbilder einer segmentierten Lunge in toto

2.5. Statistik Auswertung

Zunächst erfolgen einige Begriffserklärungen: Die **Standardabweichung σ** gibt an, wie stark die Werte einer Zufallsvariablen durchschnittlich von ihrem Mittelwert abweichen (Eckey, Kosfeld et al. 2011), das heißt (d.h.), sie ist ein Maß für die Streuung und erlaubt eine Quan-

2. Material und Methoden

tifizierung der Variabilität von Daten. Dabei ist σ definiert als die Quadratwurzel aus der Varianz s einer Zufallsvariablen X .

$$\sigma = \sqrt{s^2}, \text{ wobei } s^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

Die Standardabweichung hat die gleiche Maßeinheit wie das ausgewertete Merkmal und ist deshalb wesentlich anschaulicher als die Varianz. Ihr Zahlenwert kann jedoch nicht direkt interpretiert werden, sondern sagt lediglich aus, dass Daten mit einer geringen Standardabweichung wenig streuen und jene mit einer großen Standardabweichung stark streuen (Gaus und Muche 2014).

Der **Mittelwert** ist ein Lagemaß, welches das Zentrum der Häufigkeitsverteilung von Daten angibt. Er erlaubt eine Sortierung und eine Relativierung von einzelnen Merkmalswerten, indem diese an der Mitte gemessen werden (Bourier 2013). Der Mittelwert hat dieselbe Maßeinheit wie die Daten der Stichprobe. Er wird mit \bar{x} bezeichnet und wie folgt berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Die Stichprobenwerte werden addiert und durch die Anzahl der Stichproben n dividiert.

Der Mittelwert gibt zwar an, in welchem Bereich sich die Stichprobenwerte konzentrieren, beschreibt jedoch nicht, inwieweit die Einzelwerte vom Mittelwert abweichen. Außerdem wird er von Ausreißern stark beeinflusst und kann deshalb ein stark verzerrtes Bild der Verteilung wiedergeben. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, ein Streuungsmaß anzugeben (Weiß 2013).

Der **Median** ist die Mitte der Häufigkeitsverteilung, d.h., dass sich gleich viele Daten unterhalb sowie oberhalb dieses Wertes befinden (Rudolf und Kuhlisch 2008, Bourier 2013). Zur Berechnung des Median werden die Daten zunächst in einer Ordnungsstatistik der Größe nach sortiert.

$x_{(1)}, x_{(2)} \dots x_{(n)}$, dabei bezeichnet $x_{(1)}$ den kleinsten Wert und $x_{(n)}$ den größten Wert einer Stichprobe. Bei der Definition des Median wird zwischen geraden und ungeraden Stichproben unterschieden.

$$Md = x_{\left(\frac{n+1}{2}\right)}, \text{ falls } n \text{ ungerade}$$

$$Md = \left(x_{\frac{n}{2}} + x_{\left(\frac{n}{2}+1\right)}\right)/2, \text{ falls } n \text{ gerade}$$

3. Ergebnisse

Größere Unterschiede zwischen dem Median und dem Mittelwert können auf Ausreißer hinweisen (Rudolf und Kuhlisch 2008). Im Gegensatz zum Mittelwert wird der Median wesentlich weniger von Extremwerten beeinflusst. Liegen untypische Beobachtungen der Daten vor, sollte der Median als Kennwert der zentralen Tendenz verwendet werden (Bortz und Schuster 2010).

Die **Varianzanalyse** (engl. analysis of variance = ANOVA) ist ein Testverfahren zum Vergleich von Mittelwerten – ähnlich dem t-Test. Jedoch ist die ANOVA im Unterschied zum t-Test für Vergleiche zwischen mehr als zwei Gruppen geeignet (Gaus und Muche 2014). Das Signifikanzniveau der ANOVA wird in der Regel auf $\alpha=0,05$ festgelegt.

Mithilfe des **Levene-Tests** kann die Varianzhomogenität in Varianzanalysen bei mehr als zwei Stichproben überprüft werden. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt. Bei Werten $> 0,05$ besteht demnach kein signifikanter Unterschied der Varianzen, bei Werten $< 0,05$ hingegen schon (Rudolf und Kuhlisch 2008).

Die statistische Größe der Standardabweichung wurde zur Beschreibung und Auswertung der gewonnenen Daten berechnet. Eine Varianzanalyse (ANOVA) und verschiedene Post-Hoc-Tests wurden durchgeführt, um die Signifikanz der Unterschiede von den Mittelwerten der Standardabweichungen der verschiedenen Parameter zu bestimmen. Die Standardabweichungen für die verschiedenen untersuchten Parameter dieser Studie wurden durch das Programm IDL erhoben, in Excel (Version 2010) sortiert und mit SPSS Version 22.0.0.0 (64-Bit-Version; IBM Statistics; IBM Corp; 2013; Armonk, USA) ausgewertet. Zur Beurteilung der Bedeutung der Ausreißer wurde zusätzlich der Median berechnet.

3. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden zunächst die Ergebnisse der Segmentierung und die Fit-Parameter A_0 , A_1 , A_2 und A_3 der HE-Histogramme dargestellt. Dies erfolgt anhand von jeweils einem exemplarischen Patienten für jede Patientengruppe. Die gezeigten Beispiele sind Ergebnisse der Programmvariante 2. Anschließend werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung für die verschiedenen Gruppenvergleiche dargelegt zunächst für die Programmvariante 1 und anschließend für die Programmvariante 2.

Es wurden die CT-Schnittbilder von Patienten aus fünf verschiedenen Patientengruppen miteinander verglichen. Jeder Patient hatte im Durchschnitt etwa 300 Schnittbilder, die begutachtet wurden. Für jedes Schnittbild wurde eine Segmentierung durchgeführt und ein HE-Histogramm erstellt. Für jedes Schnittbild, das von dem Unterprogramm „Schnittbild-

3. Ergebnisse

Auswertung“ als auswertbar eingestuft wurde, wurde eine Kurvenanpassung erstellt und die Volumetrie sowie die Fit-Parameter A_0 , A_1 , A_2 und A_3 berechnet.

Um einen besseren Überblick über das umfangreiche Datenmaterial zu vermitteln und um eine verbesserte Lesbarkeit zu erreichen, werden im Teil der statistischen Auswertung lediglich die Ergebnisse der Fit-Parameter A_1 und A_2 ausführlich dargestellt. Die Ergebnisse der Parameter A_0 und A_3 finden sich im Anhang. Tab. 2 gibt einen Überblick über die Menge des Datenmaterials, welches im Ergebnisteil verkürzt dargestellt wird.

		Schnittbilder gesamt	Schnittbilder auswertbar	Patienten auswertbar	Schnittbilder /Patient auswertbar
Modus 1	Program m- variante 1	88510	65770	284	232
	Program m- variante 2		48212	280	172
Modus 2			56444	280	202
Modus 3			7146	224	32

Tab. 2: Überblick Datenmaterial

3.1. Segmentierungen

Die folgenden Abbildungen zeigen Beispiele der Segmentierung und die dazugehörigen HE-Histogramme der jeweils untersuchten Erkrankungen.

3. Ergebnisse

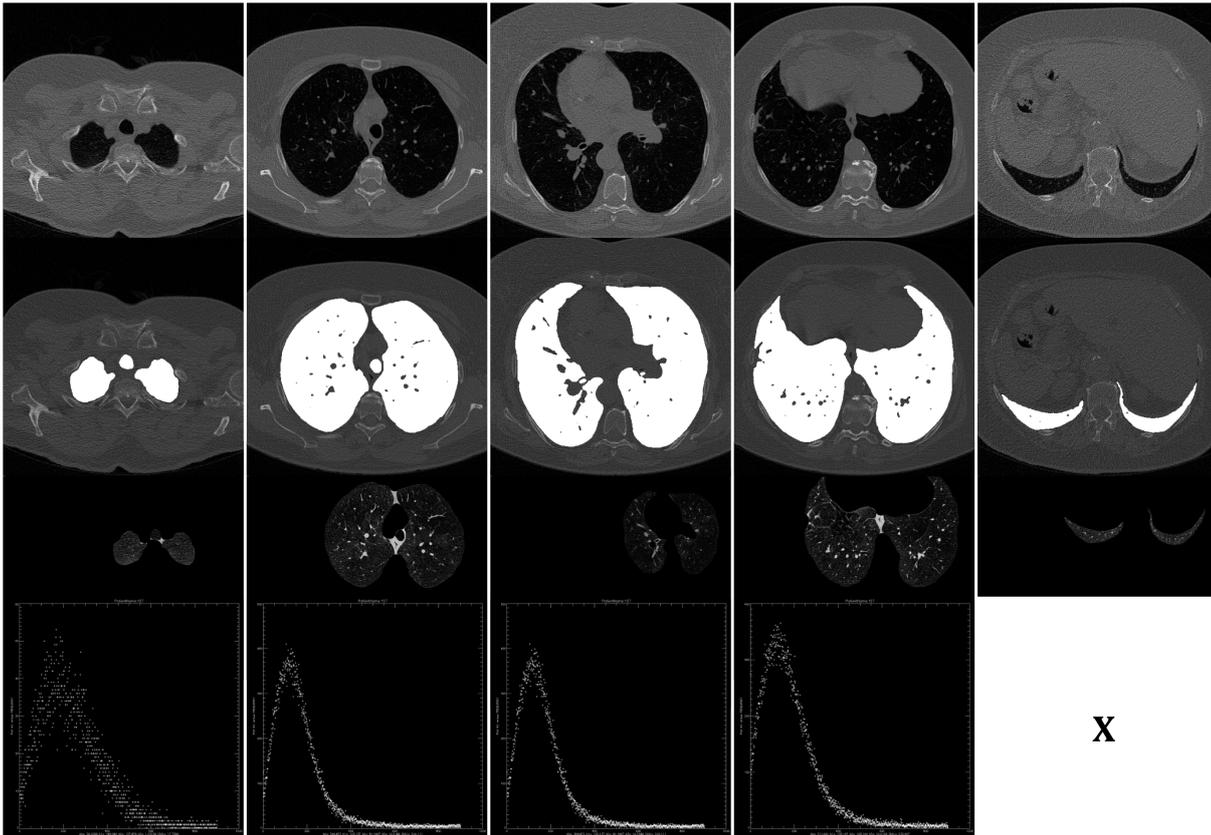


Abb. 21: CT-Schnittbilder und dazugehörige Histogramme eines Emphysempatienten

In der ersten Reihe von oben sind jeweils die Original-CT-Bilder dargestellt, in der zweiten Reihe die Ergebnisse der Saat-Wachstums-Segmentierung, in Reihe drei erfolgt die Darstellung des kompletten Segmentierungsergebnisses einschließlich der Berücksichtigung der morphologischen Segmentierungsvorgaben und in der letzten Reihe sind die zu dem jeweils dargestellten Schnittbild gehörigen HE-Häufigkeits-Verteilungs-Histogramme abgebildet. Für das mit x markierte Schnittbild der Lunge existiert kein HE-Histogramm, da hier die Bilddaten zur Erstellung eines Histogramms nicht ausreichen.

Abb. 21 zeigt einen typischen Patienten aus der Gruppe „Emphysem“. Auf den Original-CT-Bildern ist eine vermehrte Gasfüllung der peripheren Lungenabschnitte zu erkennen, aus der eine Transparenzerhöhung des Lungengewebes hervorgeht. Die Gauß-Kurve der Histogramme ist steiler und schmaler als jene von Patienten der Gruppe „Gesund“, d.h. die Standardabweichung ist eher gering.

3. Ergebnisse

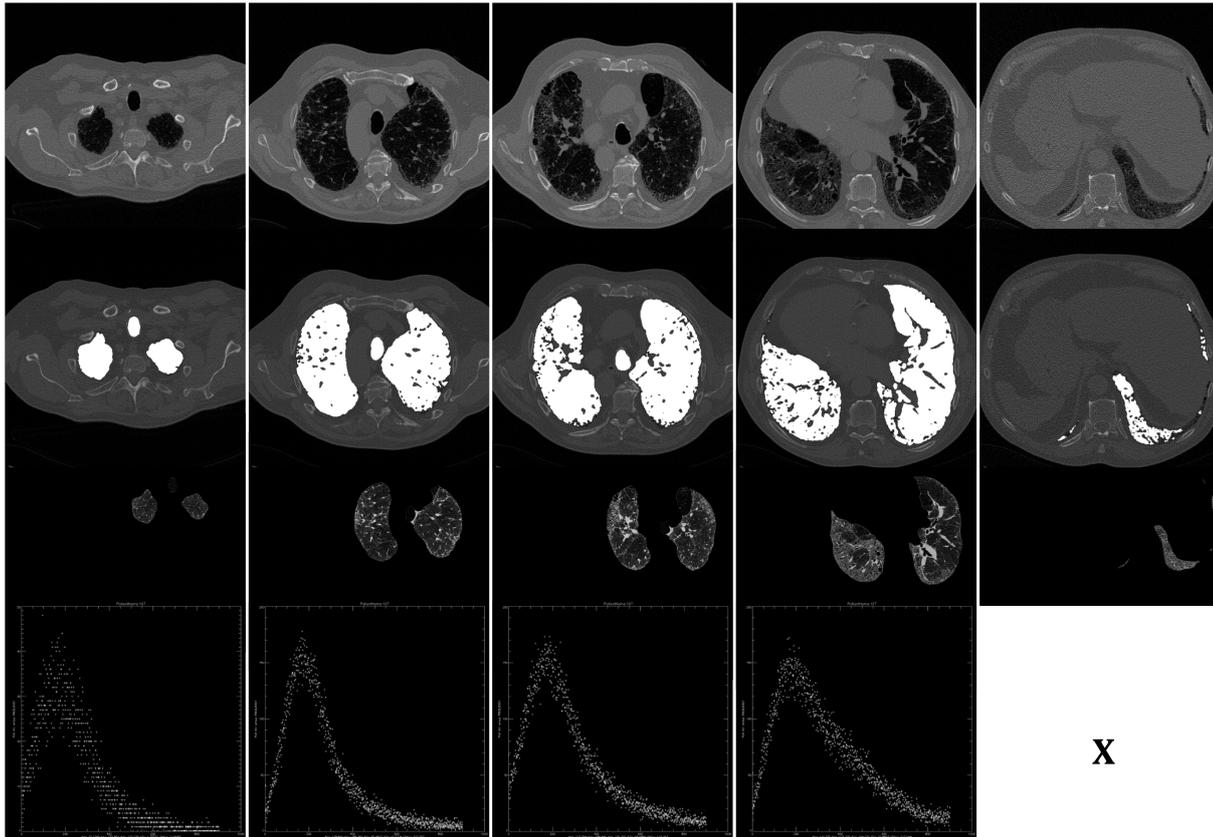


Abb. 22: CT-Schnittbilder und dazugehörige Histogramme eines Fibrosepatienten

Erklärung: siehe Abb. 21. Für das mit x markierte Schnittbild der Lunge existiert kein HE-Histogramm, da hier die Bilddaten zur Erstellung eines Histogramms nicht ausreichen.

Auf Abb. 22 sind die CT-Aufnahmen eines Patienten aus der Gruppe „Fibrose“ dargestellt. Als typische Zeichen einer Fibrose finden sich in den Original-CT-Bildern feinretikuläre Verdichtungen und wabenförmige Veränderungen des Lungenparenchyms. Die Gauß-Kurve des HE-Histogramms ist verbreitert und weniger steil im Vergleich zu jener der Patienten aus der Gruppe „Gesund“, d.h. die Standardabweichung ist eher groß.

3. Ergebnisse

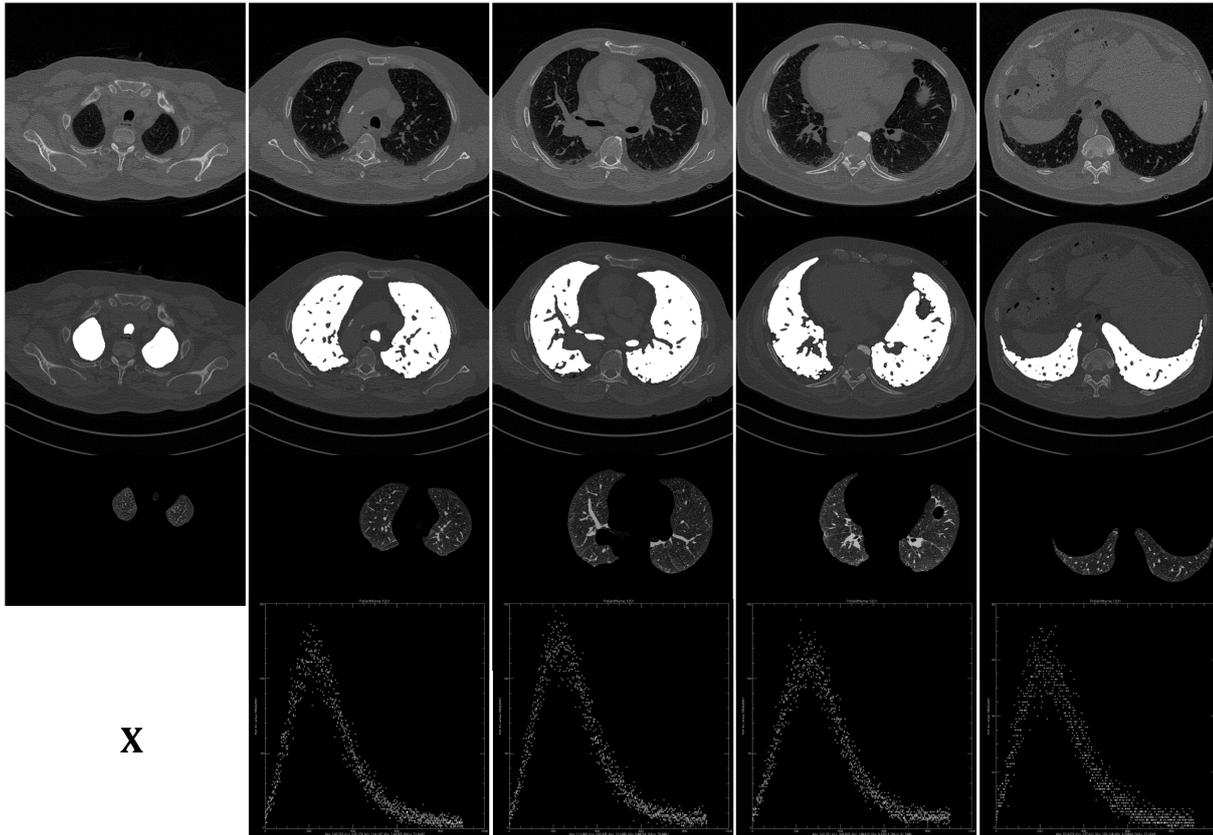


Abb. 23: CT-Schnittbilder und dazugehörige Histogramme eines Patienten mit Lungenkarzinom

Erklärung: siehe Abb. 21. Für das mit x markierte Schnittbild der Lunge existiert kein HE-Histogramm, da hier die Bilddaten zur Erstellung eines Histogramms nicht ausreichen.

Abb. 23 zeigt die CT-Aufnahmen eines Patienten aus der Gruppe „Lungentumor“. Besonders auf dem vierten Bild der Original-CT-Bilder werden die pathologischen Verdichtungen im Lungenparenchym deutlich. Die Gauß-Kurve der HE-Histogramme ist verbreitert, abgeflacht und nach rechts verschoben. Die Standardabweichung ist hier eher groß.

3. Ergebnisse

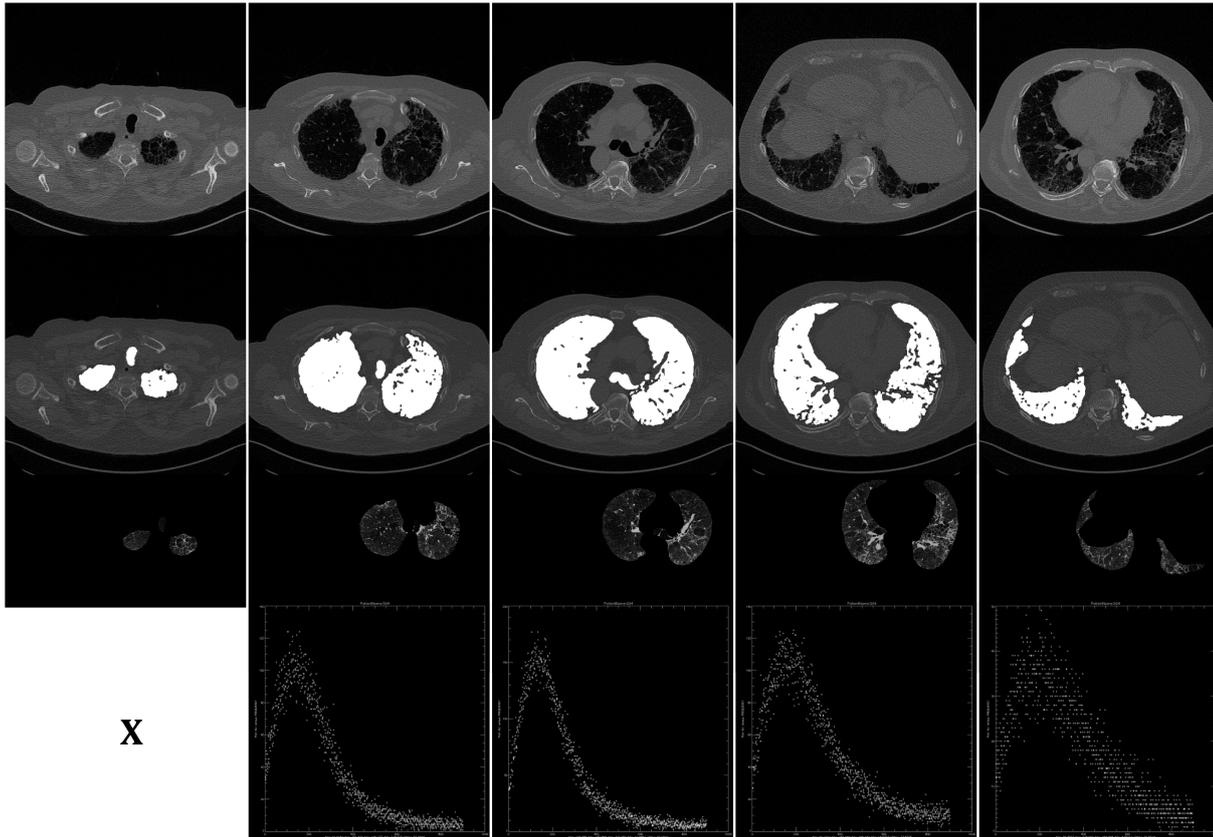


Abb. 24: CT-Schnittbilder und dazugehörige Histogramme eines Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Erklärung: siehe Abb. 21.

Auf Abb. 24 sind die CT-Aufnahmen eines Patienten aus der Gruppe „pulmonale Hypertonie“ dargestellt. Auf den Original-CT-Bildern werden die Zeichen der Lungenerkrankung wie die Dilatation des Pulmonalisarterienhauptstammes und der Kalibersprung zwischen den erweiterten Lappenarterien und den verschmälerten Segmentarterien deutlich. Die Gauß-Kurve des HE-Histogramms ist verbreitert, d.h. die Standardabweichung ist groß.

3.1.1. Besonderheiten der Lungensegmentierung

Die folgenden Abbildungen zeigen zwei Besonderheiten, die bei der verwendeten Methode der Lungensegmentierung auftraten. Auf Abb. 25 sind CT-Schnittbilder eines Patienten dargestellt, der ein Weichteilemphysem unbekannter Genese aufweist. Infolgedessen wurde dieses Gewebeabschnitt bei der automatischen Segmentierung fälschlicherweise als Teil der Lunge identifiziert. Dieser Patient war ein Einzelfall und wurde aufgrund der mangelhaften Segmentierung aus der Wertung genommen.

3. Ergebnisse

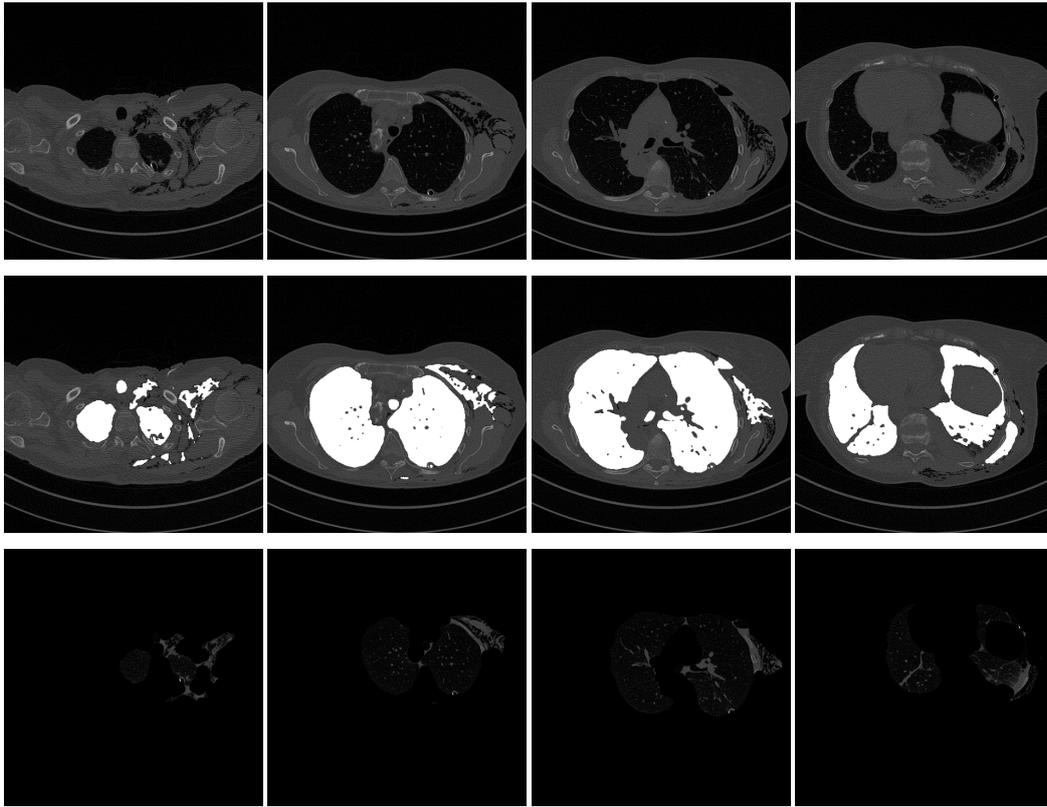


Abb. 25: CT-Schnittbilder eines Patienten mit Luft in lungennahem Weichteilgewebe

Auf Abb. 26 sind die CT-Schnittbilder eines Patienten dargestellt, dessen Lungentumor einen großen Anteil der Lunge befallen hat. Viele der sonst luftgefüllten Strukturen sind durch Bindegewebe ersetzt und wurden deshalb bei der automatischen Segmentierung als der Lunge nicht zugehörig eingestuft, was in der letzten Reihe der Abb. 26 deutlich wird. Dies konnte vor allem bei Patienten mit Fibrose im fortgeschrittenen Stadium sowie bei Patienten, die einen ausgeprägten Befall der Lunge durch ein Lungenkarzinom aufwiesen, beobachtet werden. Da hier davon ausgegangen werden konnte, dass sich durch die daraus resultierenden Veränderungen die Ergebnisse der statistischen Auswertung von jenen gesunder Lungen unterscheiden – insbesondere die Fit-Parameter, welche mit dem Lungenvolumen korrelieren - wurden CT-Aufnahmen, bei welchen diese Segmentierungseigenschaft auftrat, nicht aus der Wertung genommen.

3. Ergebnisse

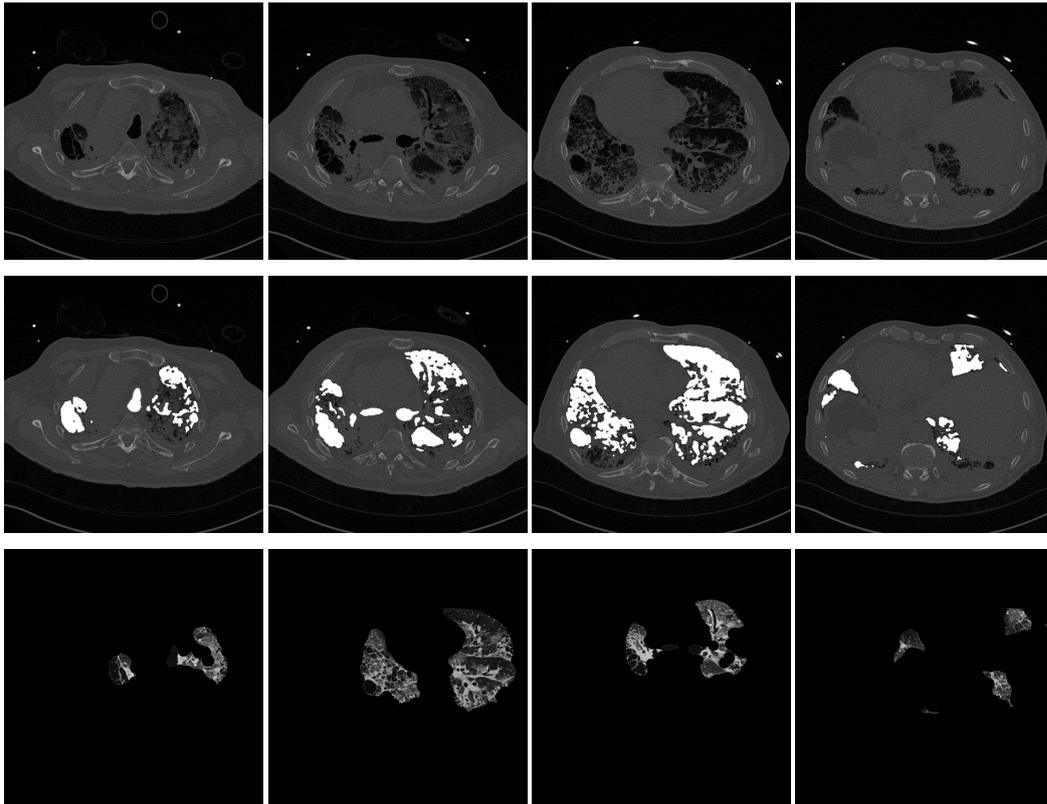


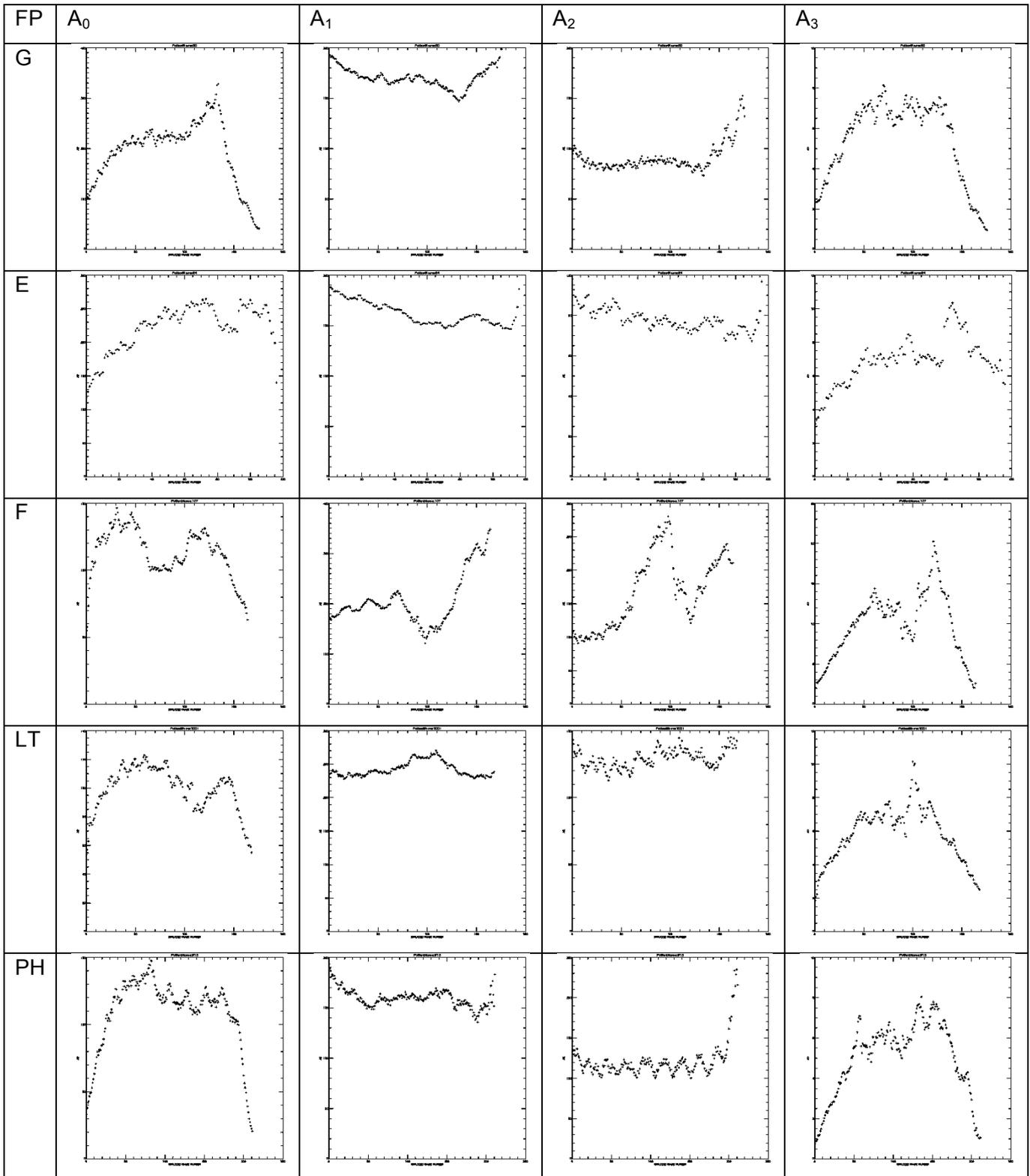
Abb. 26: CT-Schnittbilder eines Patienten mit Lungenkarzinom und ausgeprägtem Lungenbefall

3.2. Fit-Parameter

In den folgenden Tab. 3-5 sind die Fit-Parameter A_0 bis A_3 für alle auswertbaren Schnittbilder jeweils eines Beispielpatienten aus jeder Patientengruppe dargestellt. Auf der x-Achse ist die analysierte Bildnummer dargestellt. Die y-Achse zeigt den Wert des jeweiligen Fit-Parameters für dieses Schnittbild. Die Tabellen sollen dazu dienen, einen Überblick über den Gesamtverlauf eines Fit-Parameters für einen Patienten, der exemplarisch für die jeweilige Gruppe steht, zu geben. Dabei sind die genauen Werte der jeweiligen Achsen nicht von Bedeutung. Als auswertbar galten Schnittbilder, die sich innerhalb des festgelegten HE-Bereiches befanden, die oberhalb des festgelegten Pixelminimums von 5000 lagen und deren Kurven-Fits akzeptabel waren. Die dargestellten Ergebnisse sind also Resultate der Programmvariante 2. Tab. 6 zeigt die Größe in mm^2 der segmentierten Lungenschnittbilder als Funktion der Schnittbildzahl von kranial nach kaudal durch die Lunge für die jeweils festgelegten HE-Bereiche – auch für alle auswertbaren Schnittbilder jeweils eines Beispielpatienten aus jeder Patientengruppe. Weitere Beispiele aus den jeweiligen Patientengruppen sind im Anhang zu finden.

3. Ergebnisse

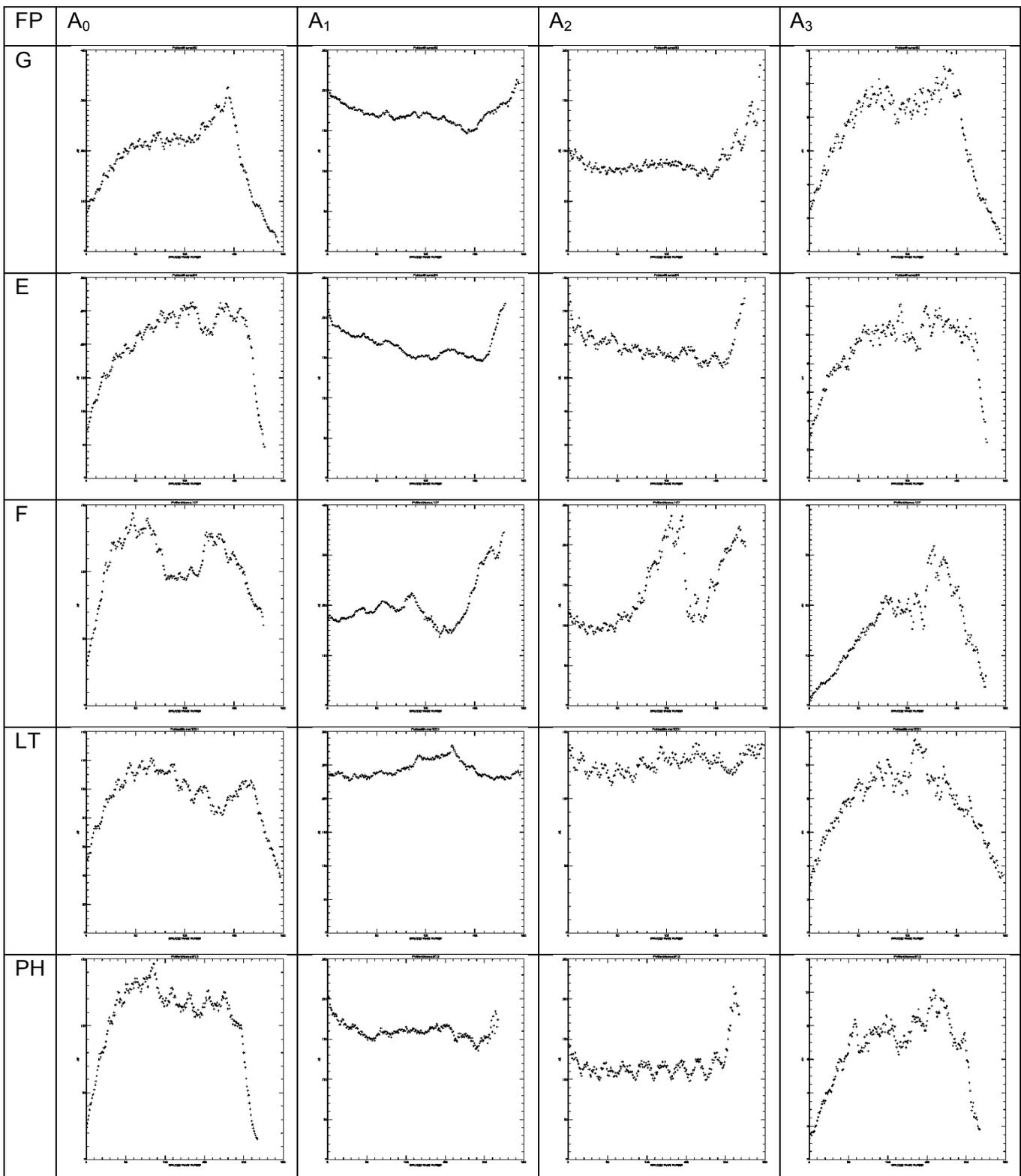
Tab. 3: Fit-Parameter im Modus 1: Kurvenanpassung berechnet im HE-Bereich -1000 bis 300 HE



Tab. 3: FP = Fit-Parameter, G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie; Auf der x-Achse ist die analysierte Bildnummer dargestellt. Die y-Achse zeigt den Wert des jeweiligen Fit-Parameters für dieses Schnittbild.

3. Ergebnisse

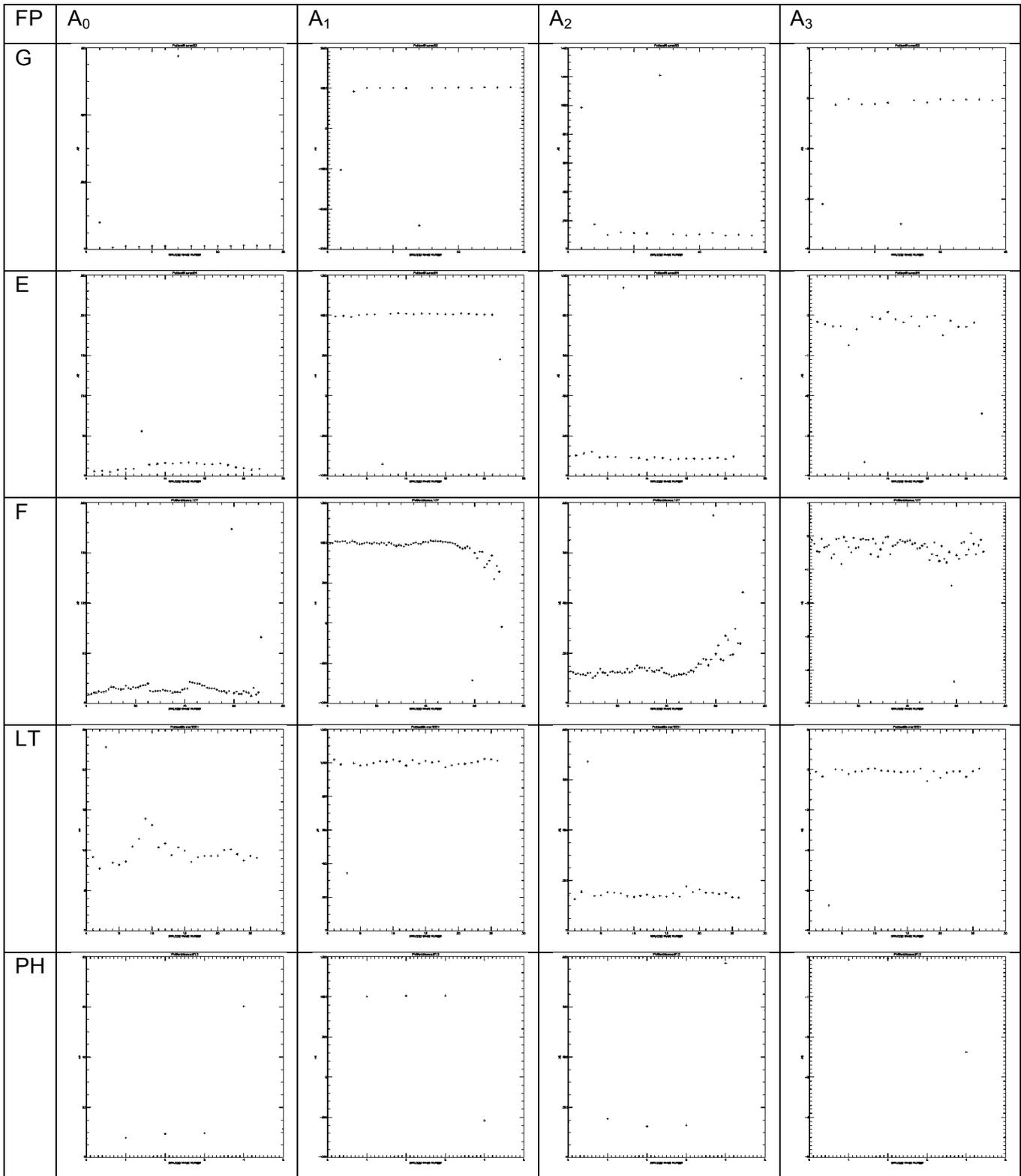
Tab. 4: Fit-Parameter im Modus 2: Kurvenanpassung berechnet im Bereich -1000 bis -100 HE



Tab. 4: FP = Fit-Parameter, G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor
PH = pulmonale Hypertonie; Auf der x-Achse ist die analysierte Bildnummer dargestellt. Die y-Achse zeigt den Wert des jeweiligen Fit-Parameters für dieses Schnittbild.

3. Ergebnisse

Tab. 5: Fit-Parameter im Modus 3: Kurvenanpassung berechnet im Bereich -100 bis 300 HE



Tab. 5: FP = Fit-Parameter, G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie; Auf der x-Achse ist die analysierte Bildnummer dargestellt. Die y-Achse zeigt den Wert des jeweiligen Fit-Parameters für dieses Schnittbild.

3. Ergebnisse

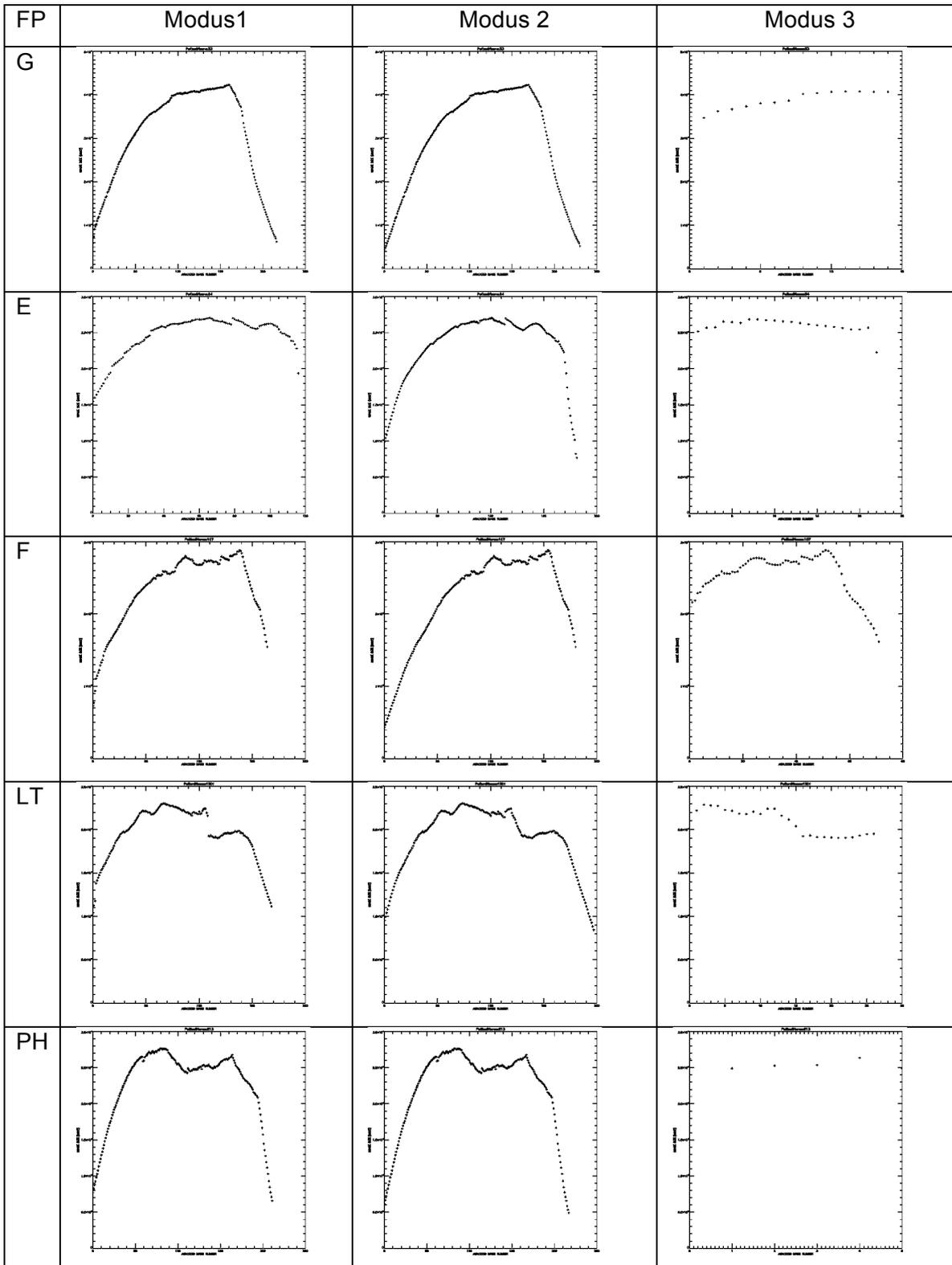
In Tab. 3, 4 und 5 sind die Fit-Parameter eines jeden Schnittbildes von jeweils einem Patienten aus der jeweiligen Gruppe dargestellt. Die Reihenfolge der Schnittbilder erfolgt von kranial nach kaudal.

Die Parameter A_0 und A_3 in Tab. 3 und 4 stiegen bei fast allen ausgewählten Patienten zunächst an, erreichten dann ein Plateau und fielen anschließend wieder ab. Die Ausnahme bildete hier der Patient aus der Gruppe „Fibrose“. A_0 und A_3 korrelierten also direkt mit der Größe der untersuchten Lunge (siehe Tab. 6). Bei den Parametern A_1 und A_2 ließ sich kein Zusammenhang mit der Lungengröße feststellen. Auffällig war der Fibrosepatient, dessen Parameter A_1 und A_2 im Gegensatz zu jenen der anderen ausgewählten Patienten große Schwankungen aufwiesen. Die unterschiedlichen HE-Bereiche hatten im Fall von Modus 1 und Modus 2 nur geringe Auswirkungen auf den Kurvenverlauf der jeweiligen Parameter. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass im Modus 2 weniger Daten vorlagen. Dies liegt an dem kleineren HE-Bereich, der im Gegensatz zu Modus 1 ausgewertet wurde. Daraus resultiert notwendig eine geringere Anzahl an auswertbaren Schnittbildern.

In Tab. 5 werden die Ergebnisse des Modus 3 dargestellt. Hier fällt auf, dass sich bei den meisten der dargestellten Patienten nur wenige Datenpunkte ermitteln ließen, also nur wenige auswertbare Schnittbilder vorlagen. Dieser Sachverhalt wird im Kapitel Ergebnisse 3.3.2.3. und Diskussion 4.1.3.3. genauer beschrieben und analysiert.

3. Ergebnisse

Tab. 6: Schnittbildgröße der verschiedenen HE-Bereiche



Tab. 6: SG = Schnittbildgröße, G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie; Modus 1: -1000 bis 300 HE, Modus 2: -1000 bis -100 HE, Modus 3: -100 bis 300 HE; Schnittbildgröße in mm^2 als Funktion der Schnittbildzahl von kranial nach kaudal durch die Lunge

3. Ergebnisse

In Tab. 6 ist die Größe in mm^2 der segmentierten Lungenschnittbilder als Funktion der Schnittbildzahl von kranial nach kaudal dargestellt.

Bei jedem der hier dargestellten Patienten aus den verschiedenen Gruppen stieg das Schnittbildvolumen als Funktion der Schnittbild-Position zunächst an, erreichte dann ein Plateau und fiel wieder ab. Dies war bedingt durch den anatomischen Aufbau der Lunge und galt für alle definierten HE-Bereiche. Der Kurvenverlauf war bei dem dargestellten Patienten aus der Gruppe „Gesund“ regelmäßig. Die Verläufe der Patienten aus den Gruppen „Emphysem“, „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ wiesen einen unregelmäßigen, teilweise zackigen Verlauf auf.

3.3. Statistik

Im folgenden Abschnitt erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der statistischen Auswertung. Es werden jeweils die Standardabweichungen der Parameter A_1 und A_2 der Programmvariante 1 mit Modus 1 und der Programmvariante 2 mit Modus 1, 2 und 3 dargelegt.

A_0 war die Höhe der Gauß-Kurve und gab den maximalen HE-Wert an – korrelierte also mit der Größe der Lunge. A_1 war der Mittelpunkt der Kurve und gab an, bei welchem HE-Wert das Maximum des Histogramms lag. A_2 war die Weite der Gauß-Kurve und gab somit die Standardabweichung also Streuung der Werte im HE-Histogramm an. A_3 war der konstante Term und eine Art Modell-Unzulänglichkeitsbeschreibung, wodurch der Gauß-Kurven-Fit auf der y-Achse nach oben verschoben wurde. Auf diese Weise wurde versucht, unzureichende Fits auszugleichen. Aus den dargelegten Gründen sind A_0 und A_3 zur Beurteilung von Pathologien des Lungenparenchyms weniger geeignet und so sollte bei der Darstellung der Ergebnisse ein besonderes Gewicht auf die Parameter A_1 und A_2 gelegt werden. Um die Lesbarkeit der Arbeit zu verbessern, werden im Ergebnisteil nur Ergebnisse der Parameter A_1 und A_2 dargestellt. Die Darstellung der Ergebnisse von A_0 und A_3 erfolgt im Anhang.

Die Standardabweichung wurde von jedem Parameter (A_0 bis A_3) jedes Patienten aus seinen verschiedenen Schnittbildern bestimmt. Diese Standardabweichungen der unterschiedlichen Parameter wurden anschließend innerhalb der fünf Patientengruppen gemittelt – im Folgenden als mittlere Standardabweichung bezeichnet – und von dieser mittleren Standardabweichung erneut die Streuung also Standardabweichung bestimmt – im Folgenden als StabwMS bezeichnet. Der Median aller Standardabweichungen der verschiedenen Parameter aller Patienten innerhalb der fünf Gruppen wurde ebenfalls bestimmt.

3. Ergebnisse

3.3.1. Programmvariante 1

Hier wurde ein HE-Bereich von -1000 bis 300 ausgewertet (Modus 1). Im Gegensatz zu der Programmvariante 2 beinhaltet die Programmvariante 1 noch nicht das Unterprogramm „Fit-Beurteilung“ (siehe Abb. 14), welches die nicht gelungenen Kurven-Fits aussortierte, die somit nicht in der Auswertung auftauchten.

3.3.1.1. Standardabweichungen der Parameter A_1 und A_2

Patientengruppe	Patientenanzahl Gesamt	Patientenanzahl Auswertbar	Auswertbare Patienten in Prozent %
Gesund	24	24	100
Emphysem	50	50	100
Fibrose	78	78	100
Lungentumor	57	56	99
pulmonale Hypertonie	77	76	99

Tab. 7: Auswertbare Patienten der Programmvariante 1; Modus 1

Mit der Programmvariante 1 ließen sich bis auf einen Patienten aus der Gruppe „Lungentumor“ und einen Patienten aus der Gruppe „pulmonale Hypertonie“ alle Patienten auswerten. In den folgenden Abb. 27 und 29 ist jeweils die mittlere Standardabweichung der Parameter A_1 und A_2 für jede Patientengruppe dargestellt, sowie deren Standardabweichungen (StabwMS). In den sich jeweils anschließenden Tab. (8-9) befinden sich die Zahlenwerte von mittlerer Standardabweichung, StabwMS, sowie der Minimal- und dem Maximalwert innerhalb der jeweiligen Gruppe.

3. Ergebnisse

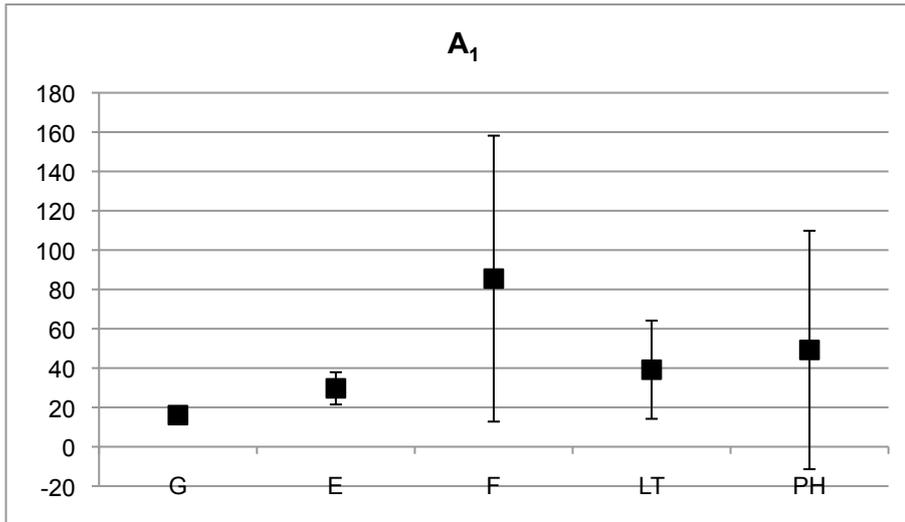


Abb. 27: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A₁; Programmvariante 1; Modus 1

mittlere Standardabweichung = ■ , StabwMS = |—| , G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A ₁	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	16,076	29,69	85,48	39,16	49,22
StabwMS	4,763	16,41	145,40	49,94	121,22
Median	15,78	26,31	45,94	23,36	26,65
Minimum	9,14	10,17	11,97	9,32	8,31
Maximum	31,037	111,59	801,25	342,73	1059,18

Tab. 8: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₁ anhand der Programmvariante 1; Modus 1

3. Ergebnisse

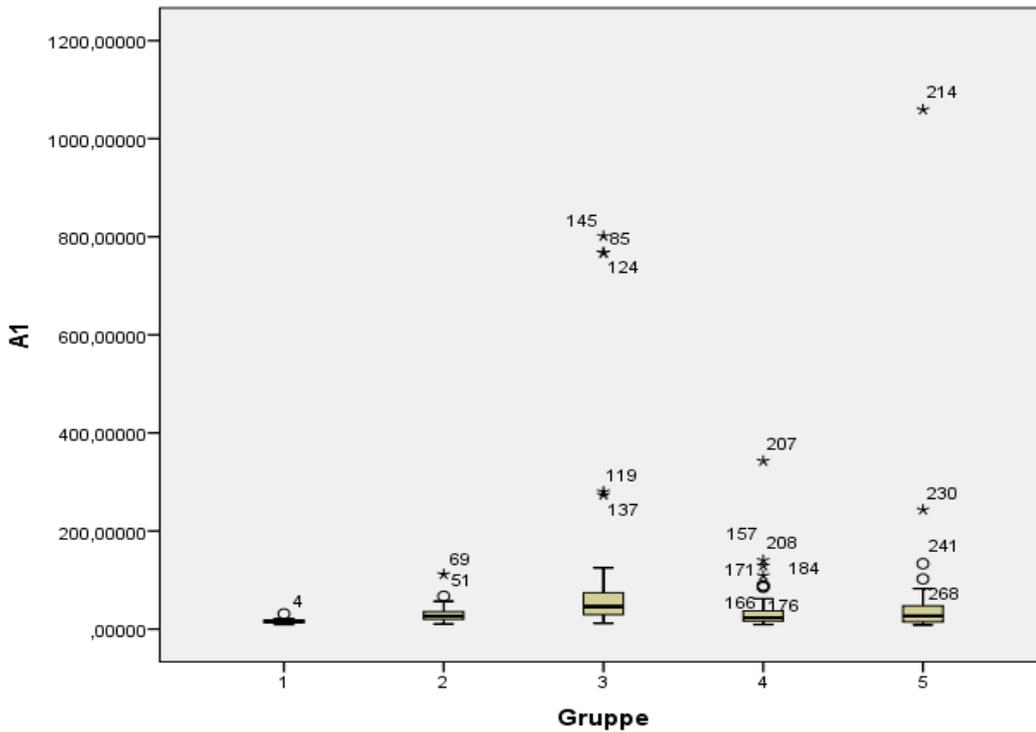


Abb. 28: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_1 ; Modus 1; Programmvariante 1

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_1 fallen die Ausreißer aller fünf Patientengruppen auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 8 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer v.a. für die Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark.

3. Ergebnisse

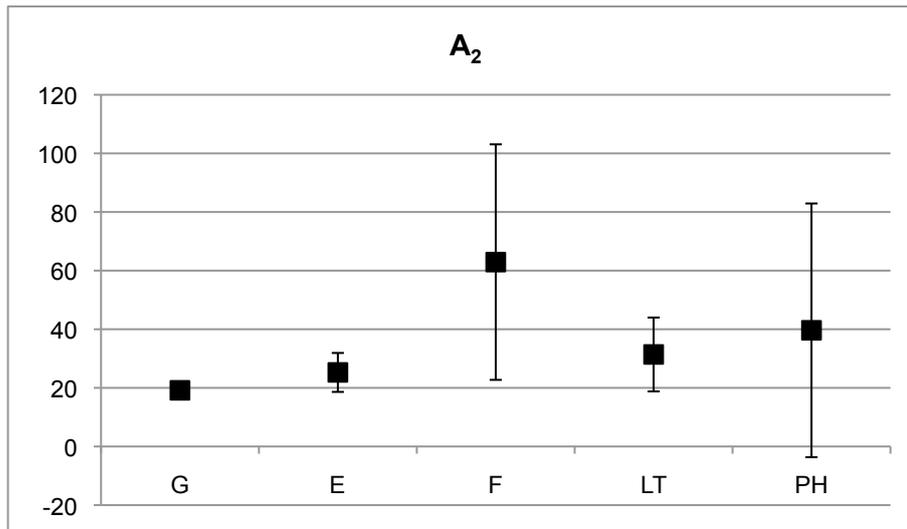


Abb. 29: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A₂; Programmvariante 1; Modus 1

mittlere Standardabweichung = ■ , StabwMS = |—| , G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A ₂	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	19,15	25,26	62,91	31,39	39,63
StabwMS	6,02	13,29	80,36	25,19	86,55
Median	19,7	21,93	38,56	21,6	21,48
Minimum	9,44	10,63	14,35	10,13	11,08
Maximum	37,82	88,87	464,75	122,28	762,18

Tab. 9: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₂ anhand der Programmvariante 1; Modus 1

3. Ergebnisse

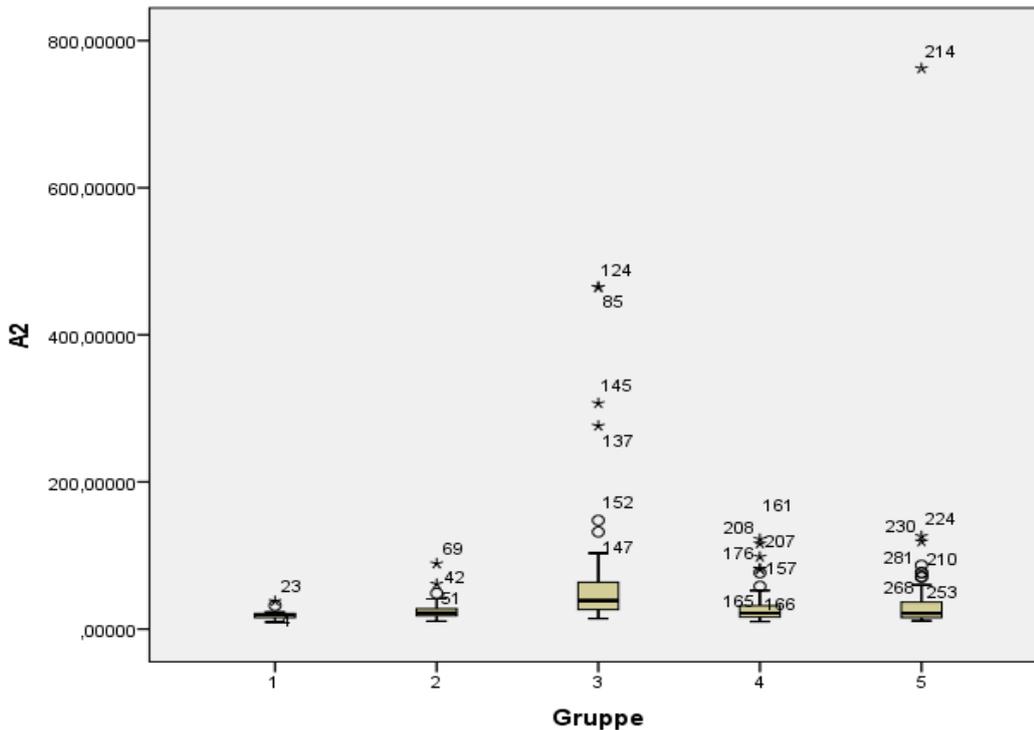


Abb. 30: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A₂; Modus 1; Programmvariante 1

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A₂ fallen die Ausreißer aller fünf Patientengruppen auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 9 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer v.a. für die Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark.

Die Abb. 27 und 29 sowie die Tab. 8 und 9 zeigen höhere Werte für die mittlere Standardabweichung v.a. für die Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“, sowie eine größere StabwMS für die Gruppen „Fibrose“ und „pulmonale Hypertonie“ im Vergleich zu der Gruppe „Gesund“. Der Varianzhomogenitätstest nach Levene zeigte signifikant verschiedene Varianzen für die Parameter A₀, A₁ und A₂. Die Boxplotdiagramme 28 und 30 zeigen, dass v.a. in den Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ wenige stark erhöhte Werte (Ausreißer) vorliegen. Die teilweise weit auseinander liegenden Werte für mittlere Standardabweichung und Median der gemittelten Standardabweichung der jeweiligen Gruppen zeigen die Bedeutung dieser Ausreißer, die eine sinnvolle Interpretation der p-Werte der Post-Hoc-Tests verhinderten.

3. Ergebnisse

Es fällt jedoch auf, dass die Gruppen „Gesund“ und „Emphysem“ wesentlich weniger Ausreißer aufweisen als die übrigen Gruppen.

3.3.2. Programmvariante 2

Die Programmvariante 2 beinhaltet den Modus 1 (HE-Bereich: -1000 bis 300), den Modus 2 (HE-Bereich: -1000 bis -100) und den Modus 3 (HE-Bereich: -100 bis 300).

3.3.2.1. Auswertungsmodus 1

3.3.2.1.1. Standardabweichungen der Parameter A_1 und A_2

Patientengruppe	Patientenanzahl Gesamt	Patientenanzahl Auswertbar	Auswertbare Patienten in Prozent %
Gesund	24	24	100
Emphysem	50	50	100
Fibrose	78	73	94
Lungentumor	57	57	100
pulmonale Hypertonie	77	76	99

Tab. 10: Auswertbare Patienten; Programmvariante 2; Modus 1

Im Auswertungsmodus 1 ließen sich bis auf fünf Patienten aus der Gruppe „Fibrose“ und einem Patienten aus der Gruppe „pulmonale Hypertonie“ alle Patienten auswerten.

In den folgenden Abb. 31 und 33 ist jeweils die mittlere Standardabweichung der Parameter A_1 und A_2 , für jede Patientengruppe im Auswertungsmodus 1 dargestellt, sowie die StabwMS. In den sich jeweils anschließenden Tab. (11-12) befinden sich die Zahlenwerte von mittlerer Standardabweichung, StabwMS, Median der Standardabweichung, sowie der Minimal- und dem Maximalwert innerhalb der jeweiligen Gruppe.

3. Ergebnisse

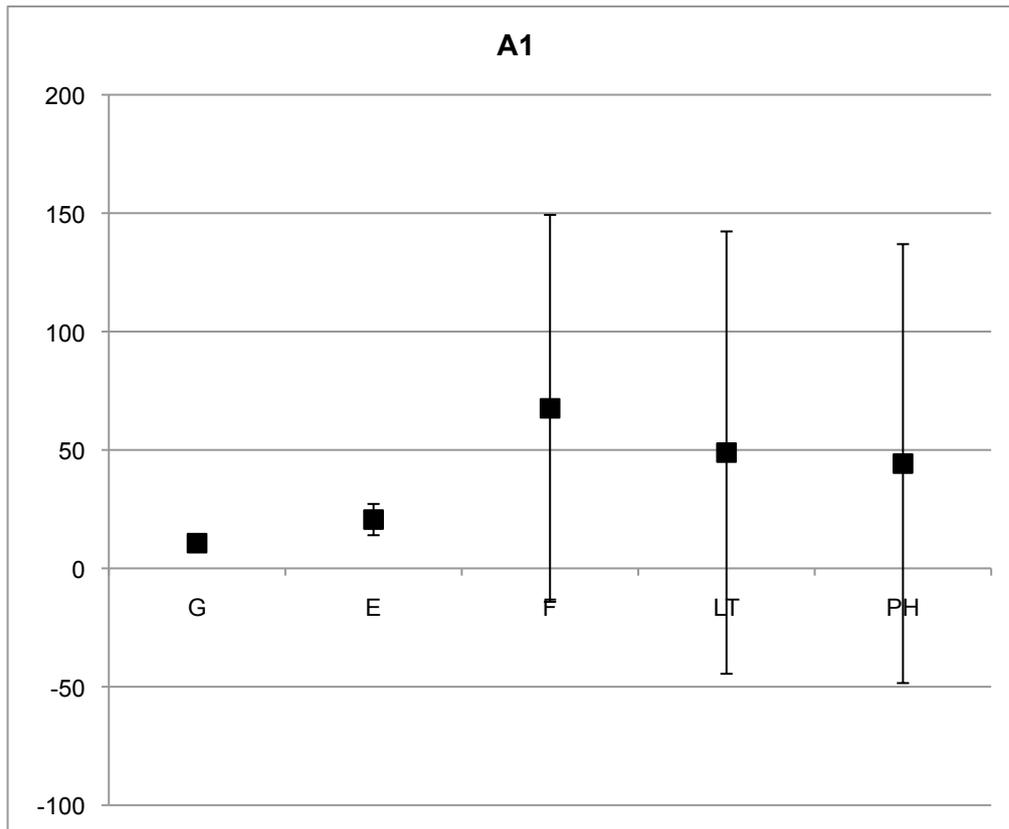


Abb. 31: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A₁; Programmvariante 2; Modus 1

mittlere Standardabweichung = ■, StabwMS = |—|, G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A ₁	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	10,64	20,6	67,57	48,89	44,23
StabwMS	3,522	13,21	163,399	186,81	185,37
Median	10,9	18,25	27,61	14,35	17,15
Minimum	4,69646	5,03889	2,63344	6,05	4,84
Maximum	20,95	85,66	914,1	1420,19	1626,26

Tab. 11: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Median, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₁; Programmvariante 2; Modus 1

3. Ergebnisse

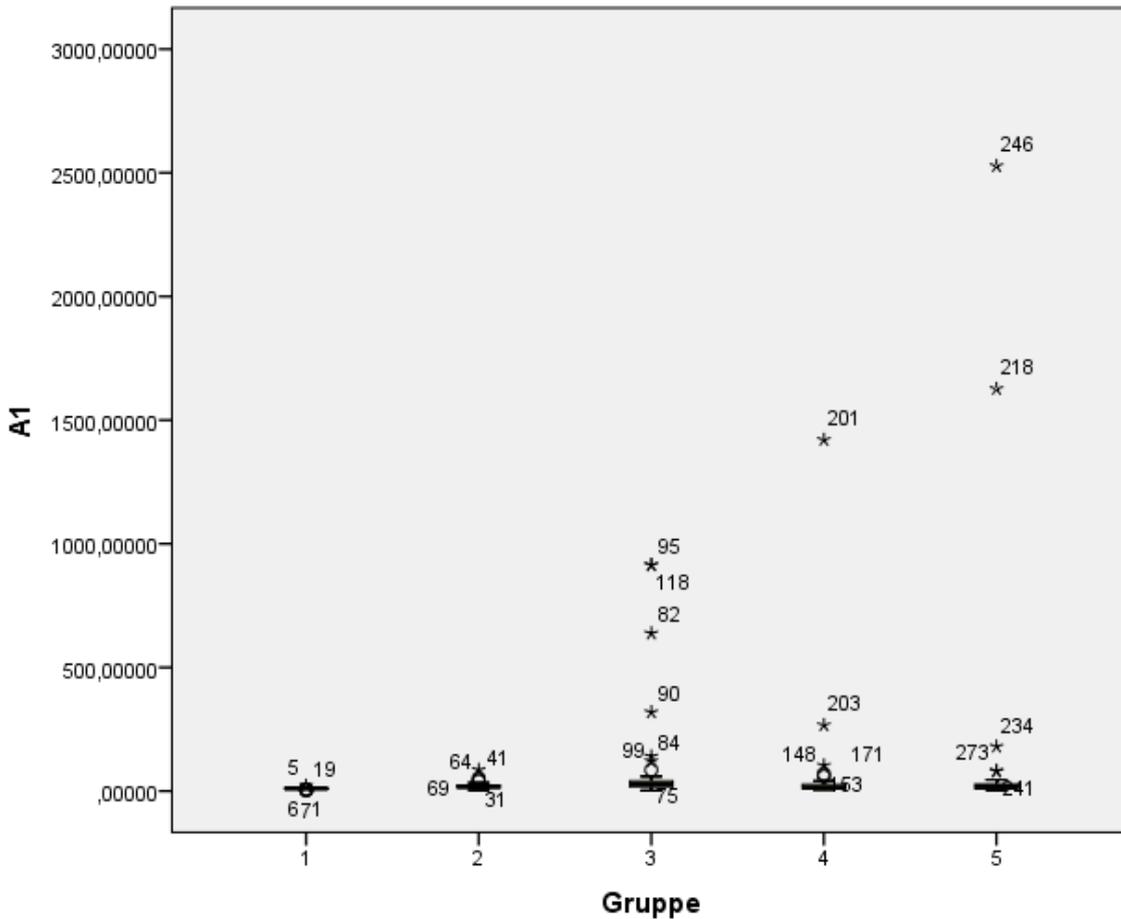


Abb. 32:Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_1 ; Modus 1; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_1 fallen die Ausreißer aller fünf Patientengruppen auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 11 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer v.a. für die Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark.

3. Ergebnisse

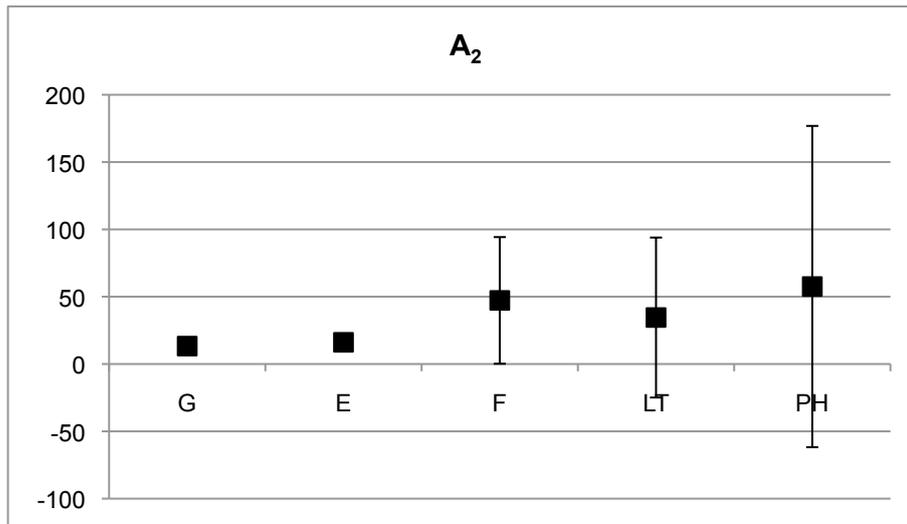


Abb. 33: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A₂; Programmvariante 2; Modus 1

mittlere Standardabweichung = ■ , StabwMS = |—| , G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A ₂	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	13,31	16,12	47,24	34,53	57,56
StabwMS	5,37	7,45	94,07	118,81	238,6
Median	12,79	14,74	22,22	14,68	13,43
Minimum	4,52	1,24	0,61	4	5,73
Maximum	28,73	37,05	553,99	916,58	1557,12

Tab. 12: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Median, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₂; Programmvariante 2; Modus 1

3. Ergebnisse

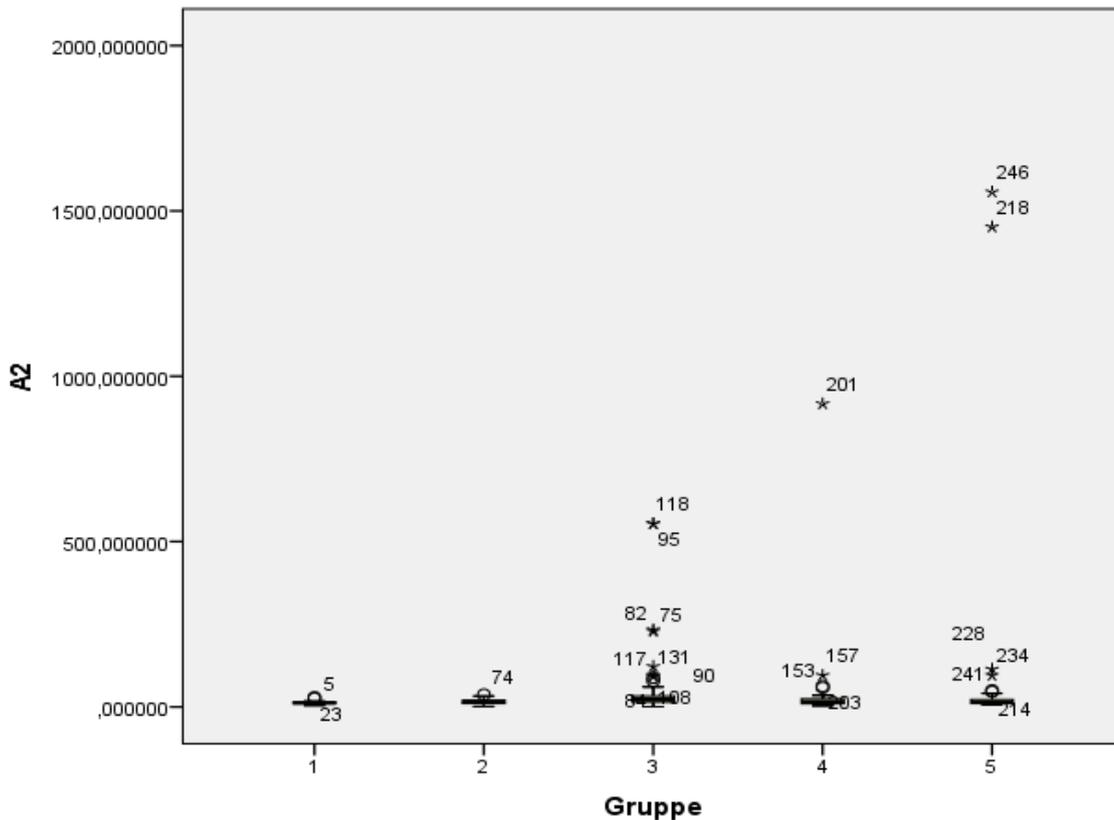


Abb. 34: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_2 ; Modus 1; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_2 fallen die Ausreißer aller fünf Patientengruppen auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 12 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer v.a. für die Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark.

Abb. 31 und 33 sowie Tab. 11 und 12 verdeutlichen die unterschiedlichen Werte der mittleren Standardabweichung der Parameter A_1 und A_2 , und zeigen, dass die Minimal- und Maximalwerte v.a. innerhalb der Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ teilweise weit auseinander liegen – hier also eine besonders große Streuung der Standardabweichungen vorliegt. Der Varianzhomogenitätstest nach Levene zeigte signifikant verschiedene Varianzen für die Standardabweichungen der Parameter A_1 , A_2 und A_3 . Die Boxplotdiagramme 32 und 34 zeigen, dass v.a. in den Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ wenige, stark erhöhte Werte vorliegen. Die teilweise weit auseinander liegenden Werte für mittlere Standardabweichung und Median der gemittelten Standard-

3. Ergebnisse

abweichung der jeweiligen Gruppen zeigen die Bedeutung dieser Ausreißer, die eine sinnvolle Interpretation der p-Werte der Post-Hoc-Tests verhinderten.

Es fällt jedoch auf, dass die Gruppen „Gesund“ und „Emphysem“ wesentlich weniger Ausreißer aufweisen als die übrigen Gruppen.

3.3.2.2. Auswertungsmodus 2

3.3.2.2.1. Standardabweichungen der Parameter A_1 und A_2

Patientengruppe	Patientenanzahl Gesamt	Patientenanzahl Auswertbar	Auswertbare Patienten in Prozent %
Gesund	24	24	100
Emphysem	50	50	100
Fibrose	78	73	94
Lungentumor	57	57	100
pulmonale Hypertonie	77	76	99

Tab. 13: Auswertbare Patienten; Modus 2; Programmvariante 2

Im Auswertungsmodus 2 ließen sich bis auf fünf Patienten aus der Gruppe „Fibrose“ und einen Patienten aus der Gruppe „pulmonale Hypertonie“ alle Patienten auswerten.

In der folgenden Abb. 35 und 37 ist jeweils die mittlere Standardabweichung der Parameter A_1 und A_2 für jede Patientengruppe im Auswertungsmodus 2 der Programmvariante 2 dargestellt, sowie die StabwMS. In den sich jeweils anschließenden Tab. 14-15 befinden sich die Zahlenwerte von mittlerer Standardabweichung, StabwMS, Median der Standardabweichung sowie der Minimal- und dem Maximalwert innerhalb der jeweiligen Gruppe.

3. Ergebnisse

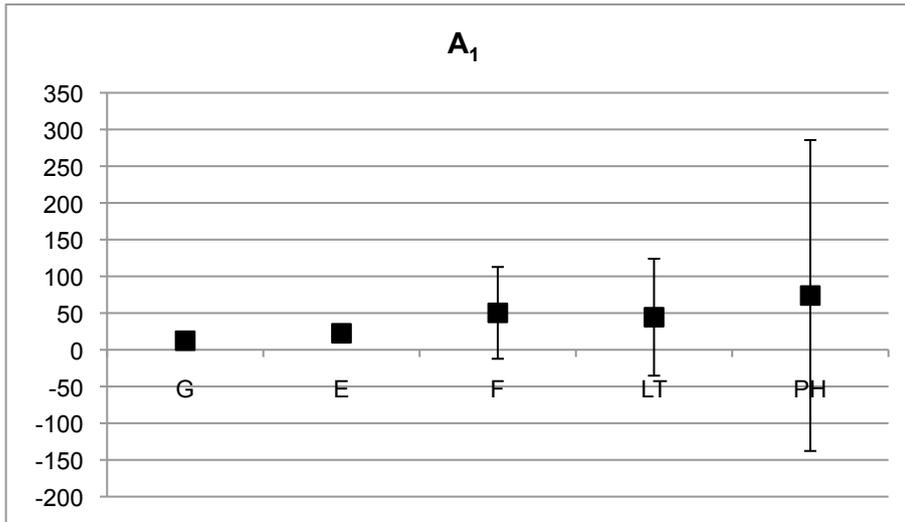


Abb. 35: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A₁; Programmvariante 2; Modus 2

mittlere Standardabweichung = ■ , StabwMS = |—| , G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A ₁	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	12,31	22,46	50,26	44,361	73,87
StabwMS	3,4	11,39	125	159,23	423,34
Median	12,69	19,51	24,11	15,99	19,23
Minimum	5,58	7,89	4,09	8,98	6,1
Maximum	22,46	77,32	1007,2	1215,56	3734,03

Tab. 14: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₁; Programmvariante 2; Modus 2

3. Ergebnisse

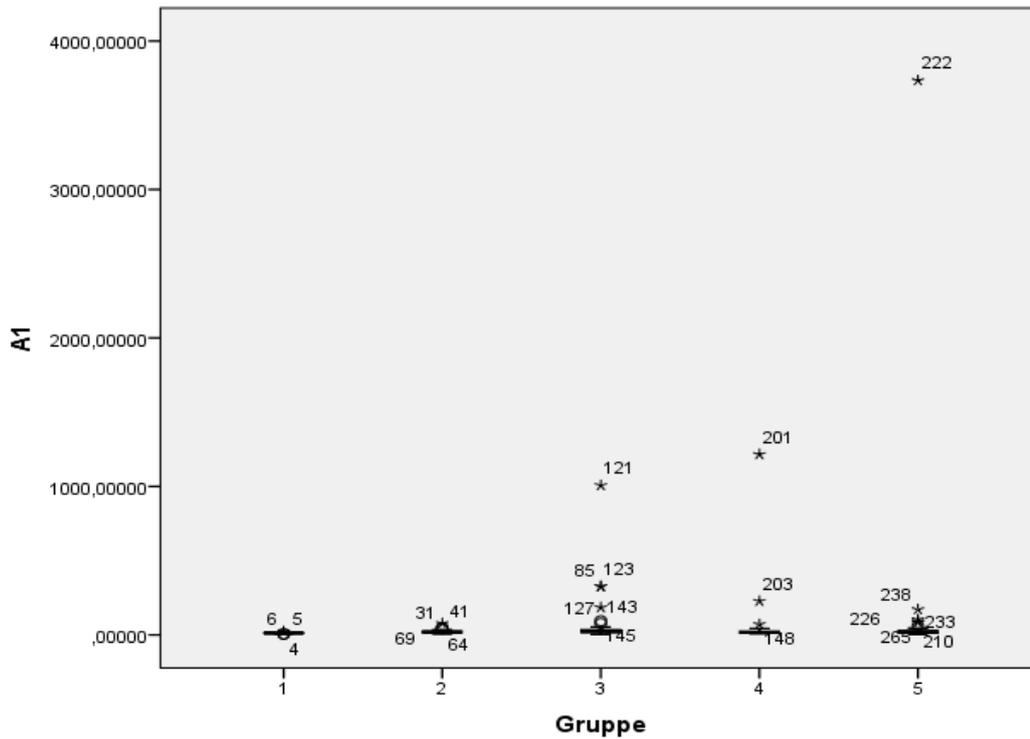


Abb. 36: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_1 ; Modus 2; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_1 fallen die Ausreißer aller fünf Patientengruppen auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 14 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer v.a. für die Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark.

3. Ergebnisse

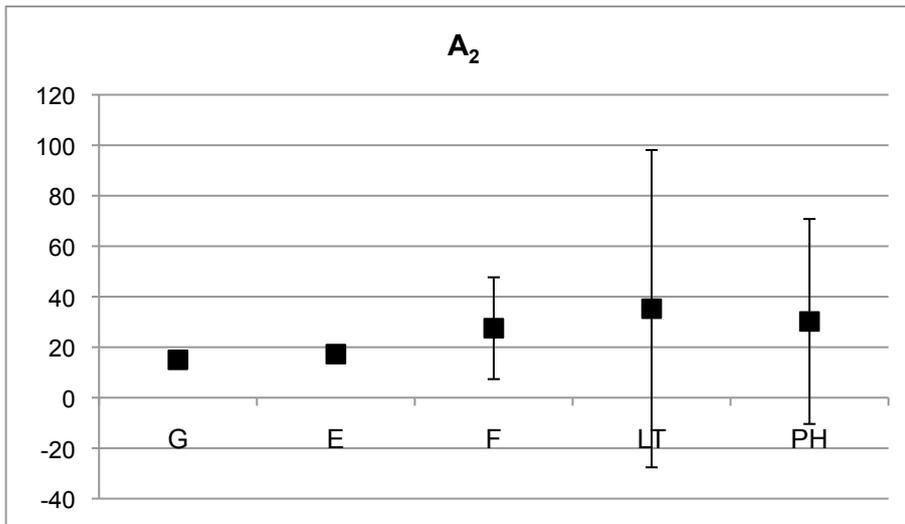


Abb. 37: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A₂; Programmvariante 2; Modus 2

mittlere Standardabweichung = ■ , StabwMS = |—| , G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A ₂	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	15,01	17,25	27,52	35,24	30,18
StabwMS	4,85	6,14	40,33	125,69	81,21
Median	15,29	16,97	15,07	15,96	13,08
Minimum	5,61	4,99	2,24	4,69	6,83
Maximum	26,91	35,01	237,76	971,67	646,43

Tab. 15: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₂; Programmvariante 2; Modus 2

3. Ergebnisse

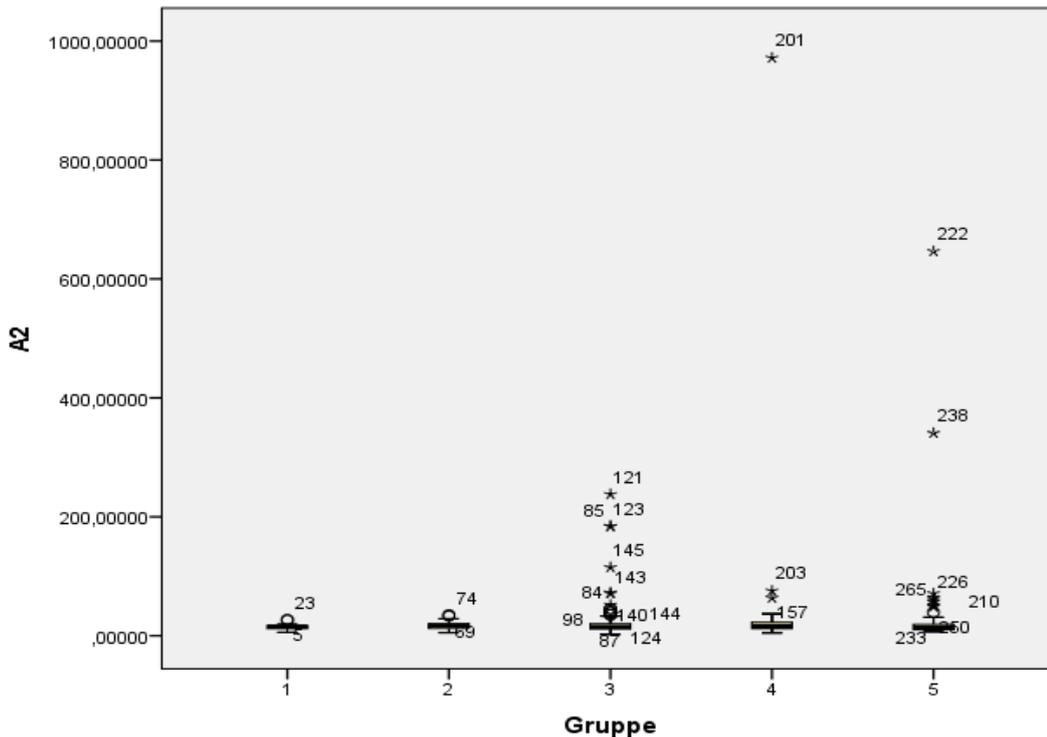


Abb. 38: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A₂; Modus 2; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A₂ fallen die Ausreißer aller fünf Patientengruppen auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 15 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer v.a. für die Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark.

Abb. 35 und 37 und die Tab. 14-15 verdeutlichen die unterschiedlichen Werte der mittleren Standardabweichung der Parameter A₁ und A₂ und zeigen, dass die Minimal- und Maximalwerte v.a. innerhalb der Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ teilweise weit auseinander liegen – hier also eine besonders große der Streuung der Standardabweichungen vorliegt. Der Varianzhomogenitätstest nach Levene zeigte signifikant verschiedene Varianzen für die Standardabweichungen der Parameter A₀ und A₃. Die Boxplotdiagramme 36 und 38 zeigen, dass v.a. in den Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ wenige stark erhöhte Werte vorliegen. Die teilweise weit auseinander liegenden Werte für mittlere Standardabweichung und Median der gemittelten Standardabweichung der jeweiligen Gruppen zeigen die Bedeutung dieser Ausreißer, die eine sinnvolle

3. Ergebnisse

Interpretation der p-Werte von Post-Hoc-Tests verhinderten. Es fällt jedoch auf, dass die Gruppen „Gesund“ und „Emphysem“ wesentlich weniger Ausreißer aufweisen als die übrigen Gruppen.

3.3.2.3.. Auswertungsmodus 3

3.3.2.3.1. Standardabweichungen der Parameter A_1 und A_2

Patientengruppe	Patientenanzahl Gesamt	Patientenanzahl Auswertbar	Auswertbare Patienten in Prozent %
Gesund	24	12	50
Emphysem	50	41	82
Fibrose	78	77	99
Lungentumor	57	37	65
pulmonale Hypertonie	77	57	74

Tab. 16: Auswertbare Patienten; Programmvariante 2; Modus 3

Im Auswertungsmodus 3 der Programmvariante 2 ließen sich 224 der insgesamt 286 Patienten auswerten. Besonders schlecht ließ sich dieser Auswertungsmodus auf die Gruppen „Gesund“ und „Lungentumor“ anwenden. Die Gruppen „Fibrose“ und „Emphysem“ konnten zu 99% bzw. 82 % ausgewertet werden.

In den folgenden Abb. 39 und 41 ist jeweils die mittlere Standardabweichung der Parameter A_1 und A_2 für jede Patientengruppe im Auswertungsmodus 3 dargestellt, sowie die StabwMS. In den sich jeweils anschließenden Tab. 17-18 befinden sich die Zahlenwerte von mittlerer Standardabweichung, StabwMS sowie der Minimal- und dem Maximalwert innerhalb der jeweiligen Gruppe.

3. Ergebnisse

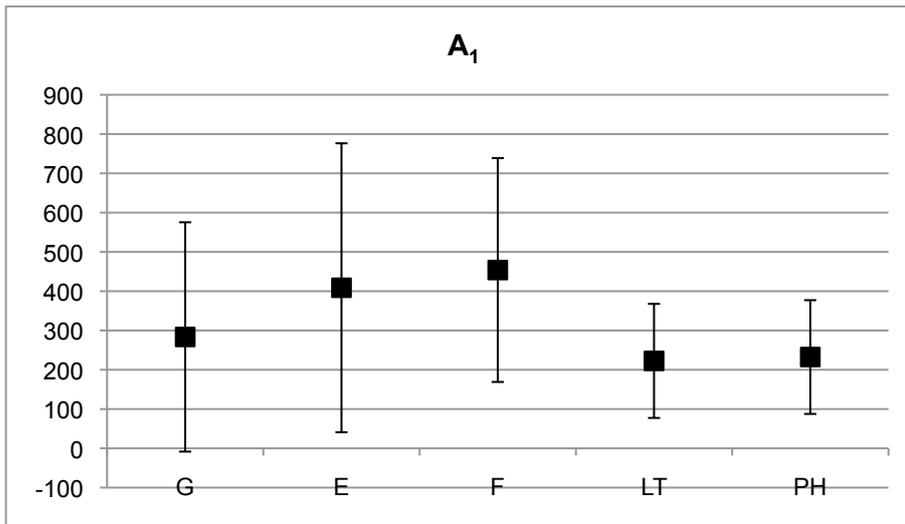


Abb. 39: Mittlere Standardabweichung, StabwMS; Parameter A₁; Programmvariante 2; Modus 3

mittlere Standardabweichung = ■ , StabwMS = |—| , G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A ₁	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	283,53	408,71	453,83	222,53	232,35
StabwMS	583,77	735,43	569,79	290,39	289,57
Median	17,01	269,54	311,04	125,39	62,39
Minimum	6,49	1,43	5,88	0,41	4,22
Maximum	2009,9	3949,2	3312,87	1484,56	1159,97

Tab. 17: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₁ ; Programmvariante 2; Modus 3

3. Ergebnisse

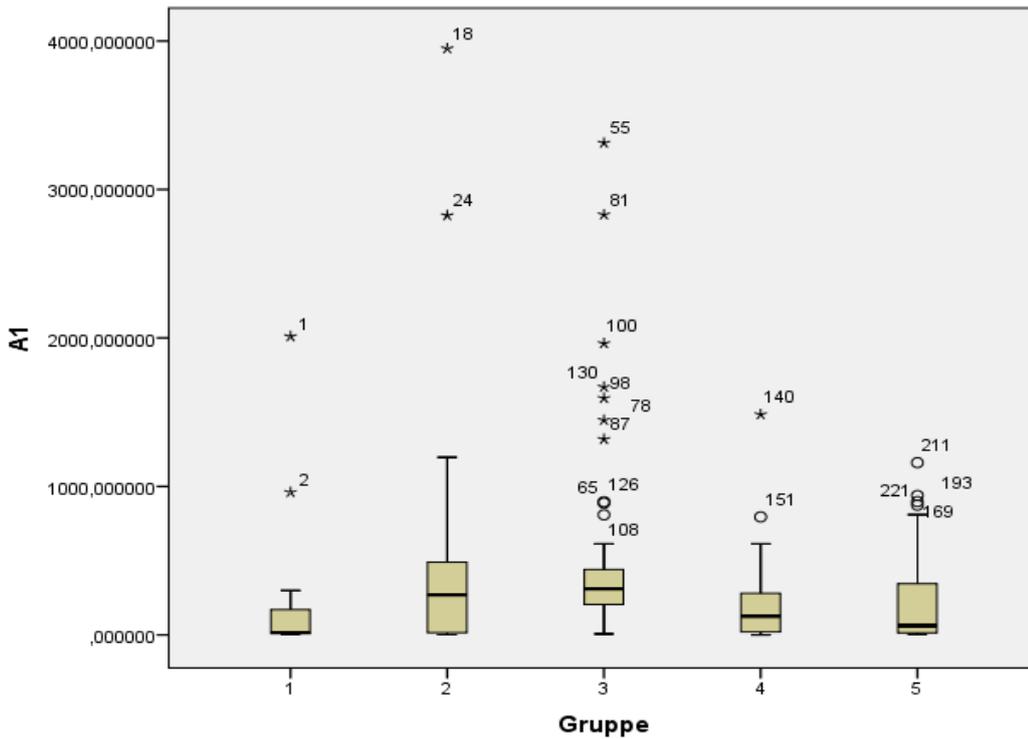


Abb. 40: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_1 ; Modus 3; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_1 fallen die Ausreißer aller fünf Patientengruppen auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 17 für die entsprechenden Gruppen, wird deutlich, dass die teilweise extremen Ausreißer die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark beeinflussen.

3. Ergebnisse

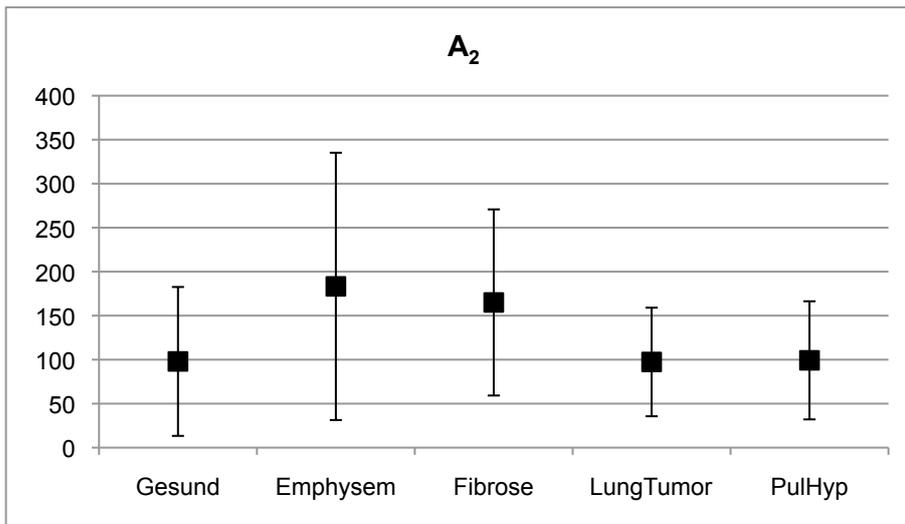


Abb. 41: Mittlere Standardabweichung, StabwMS ; Parameter A₂; Programmvariante 2; Modus 3

mittlere Standardabweichung = ■ , StabwMS = |—| , G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A ₂	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	97,98	183,25	164,98	97,35	99,21
StabwMS	169,23	303,79	211,53	123,37	134,24
Median	10,61	112,52	116,92	75,15	54,86
Minimum	5,41	3,33	0,64	3,73	1,74
Maximum	560,51	1477,1	1318,7	708,77	700,72

Tab. 18: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₂ ; Programmvariante 2; Modus 3

3. Ergebnisse

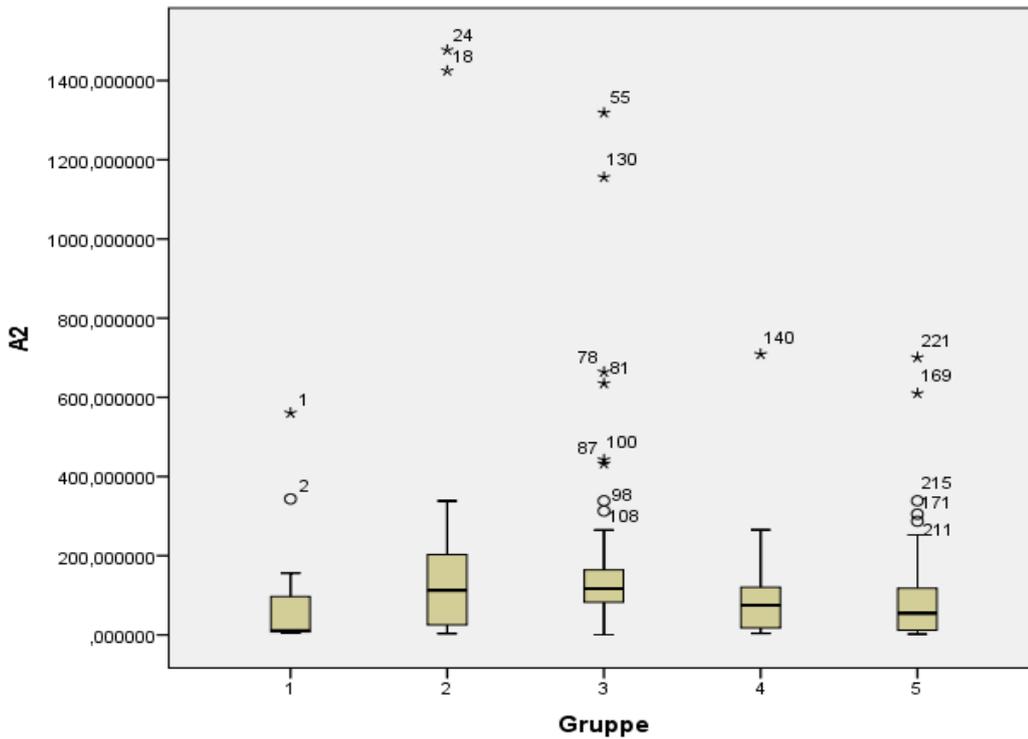


Abb. 42: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_2 ; Modus 3; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_2 fallen die Ausreißer aller fünf Patientengruppen auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 18 für die entsprechenden Gruppen, wird deutlich, dass die teilweise extremen Ausreißer die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark beeinflussen.

Der Varianzhomogenitätstest nach Levene zeigt signifikant verschiedene Varianzen für die Standardabweichung des Parameters A_0 , jedoch nicht für jene der Parameter A_1 , A_2 und A_3 . Die Boxplotdiagramme 40 und 42 zeigen, dass in allen Patientengruppen einige stark erhöhte Werte vorliegen. Die teilweise weit auseinander liegenden Werte für mittlere Standardabweichung und Median der gemittelten Standardabweichung der jeweiligen Gruppen zeigen die Bedeutung dieser Ausreißer, die eine sinnvolle Interpretation der p-Werte der Post-Hoc-Tests verhinderten.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung und Evaluation numerischer Methoden zur Unterscheidung gesunder Lungen und den Lungenerkrankungen Emphysem, Fibrose, Lungentumor und pulmonale Hypertonie. Dabei wurden HRCT-Schnittbilder von insgesamt 286 Patienten untersucht und der Funktionsverlauf des HE-Histogramms eines jeden Schnittbil-

des durch die Gleichung $f(x) = A_0 e^{-\frac{(x - A_1)^2}{2A_2}} + A_3$ charakterisiert und mit den Statistikparametern A_0 , A_1 , A_2 und A_3 beschrieben. Die zu prüfende Hypothese lautete, dass A_1 und A_2 bei Lungengesunden weniger variieren als bei den oben genannten Lungenerkrankungen.

4.1. Diskussion der Ergebnisse

4.1.1. Fit-Parameter

Eine der Grundhypothesen vor Beginn dieser Arbeit war die Annahme der Normalverteilung der Statistikparameter A_1 und A_2 bei den Patienten der Gruppe „Gesund“ als Funktion des Schnittbildes durch die Lunge. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden wie die Tab. 3, 4 und 5 verdeutlichen. Die Statistikparameter als Funktion der Schnittbilder eines Patienten durch die Lunge zeigten bei allen untersuchten Patientengruppen komplexe Funktionsverläufe. Die Parameter A_0 und A_3 zeigten eine Korrelation mit der Größe der untersuchten Lunge. Bei den Parametern A_1 und A_2 konnte kein Zusammenhang mit dem Lungenvolumen festgestellt werden. Jedoch ließen die Kurvenverläufe, die in der vorliegenden Arbeit nur visuell betrachtet wurden und nicht durch ein mathematisches Modell beschrieben wurden, eine Systematik erkennen, deren genauere Untersuchung in zukünftigen Arbeiten aufgegriffen werden sollte, da hier die Möglichkeit eines diagnostischen Nutzens gegeben sein könnte.

Das Schnittbildvolumen als Funktion der Schnittbild-Position korrelierte ebenfalls mit der Lungengröße, was plausibel ist. Hier ließ sich visuell ein Unterschied im Kurvenverlauf der verschiedenen Gruppen feststellen. Der Verlauf war bei dem dargestellten Patienten aus der Gruppe „Gesund“ regelmäßig. Die Kurvenverläufe der Patienten aus den Gruppen „Emphy-

4. Diskussion

sem“, „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ wiesen einen unregelmäßigen, teilweise zackigen Verlauf auf. Dieser Sachverhalt bedarf ebenfalls einer genaueren Untersuchung und der Beschreibung durch numerische Methoden.

4.1.2. Programmvariante 1

Es fällt auf, dass sich mit der Programmvariante 1³ die meisten Patienten auswerten ließen. Lediglich ein Patient aus der Gruppe „Lungentumor“ und ein Patient aus der Gruppe „pulmonale Hypertonie“ wiesen kein auswertbares Schnittbild im gesamten Datensatz auf. Das liegt darin begründet, dass das Unterprogramm „Fit-Beurteilung“ fehlte. Somit galten nur Bilder als nicht auswertbar, die außerhalb des festgelegten HE-Bereiches und unterhalb des festgelegten Pixelminimums lagen. Wie gut ein Kurven-Fit zu den Werten des HE-Histogramms passte, wurde hier nicht berücksichtigt. Schnittbilder, die einen unzureichenden Kurven-Fit aufwiesen galten also als auswertbar, wodurch sich die erhöhte Gesamtanzahl an auswertbaren Bildern der Programmvariante 1 gegenüber der Programmvariante 2 erklärt.

Bei den Ergebnissen der Programmvariante 1 wurden die Standardabweichungen der Parameter A_0 bis A_3 betrachtet. Die Abb. 27 und 29 legen zunächst die Vermutung nahe, dass sich die mittleren Standardabweichungen der verschiedenen Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Die Boxplot-Diagramme 28 und 30 zeigen jedoch deutlich, dass die vermeintlichen Unterschiede durch einige teilweise extreme Ausreißer zustande kommen. Die p-Werte der anschließend durchgeführten Post-Hoc-Tests waren also nicht interpretierbar, da die wenigen sehr hohen Werte die mittlere Standardabweichung stark beeinflussten.

Die teilweise extremen Ausreißer der Standardabweichungen einiger Patienten v.a. aus den Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ sprechen ebenfalls dafür, dass das verwendete mathematische Modell der GAUSS-Fit-Funktion die Daten der HE-Histogramme nur unzureichend beschreiben konnte. Im Gegensatz dazu wiesen die Standardabweichungen der verschiedenen Parameter der Gruppe „Gesund“ nur wenige bis gar keine Ausreißer auf – hier wurden die HE-Häufigkeitsverteilungen der segmentierten CT-Bilder durch die GAUSS-Fit-Funktion besser beschrieben.

³ Die Programmvariante 1 enthielt im Gegensatz zur Programmvariante 2 noch nicht das Unterprogramm „Fit-Beurteilung“. Dieses Unterprogramm sortierte die nicht gelungenen Kurven-Fits aus, die somit nicht in der Auswertung auftauchten. Ausgewertet wurde ein HE-Bereich von -1000 bis 300 (Modus 1).

4. Diskussion

4.1.3. Programmvariante 2

4.1.3.1. Auswertungsmodus 1

Der Auswertungsmodus 1 umfasste den HE-Bereich von -1000 bis 300. Aufgrund des zusätzlichen Unterprogramms „Fit-Beurteilung“ der Programmvariante 2 ließen sich weniger Patienten in diesem und folgenden Modi auswerten, da zusätzlich zu Bildern, die ein Pixelminimum von 5000 unterschritten und außerhalb des festgelegten HE-Bereiches lagen, auch Schnittbilder mit nicht gelungenen Kurven-Fits aussortiert wurden.

Auch im Modus 1 der Programmvariante 2 legten die unterschiedlichen mittleren Standardabweichungen – wie Abb. 31 und 33 und Tab. 11 und 12 zu entnehmen - signifikante Unterschiede nahe. Jedoch zeigen die Boxplot-Diagramme 32 und 34 auch hier, dass diese vermeintlichen Unterschiede aufgrund einiger weniger Extremwerte zustande kamen.

So waren die p-Werte der anschließend durchgeführten Post-Hoc-Tests ebenfalls nicht interpretierbar, da die wenigen sehr hohen Werte die mittlere Standardabweichung stark beeinflussten. Wieder wiesen v.a. die Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ Ausreißer auf, wohingegen die Gruppen „Gesund“ und „Emphysem“ wenig bis gar keine Extremwerte aufwiesen.

4.1.3.2. Auswertungsmodus 2

Im Auswertungsmodus 2 der Programmvariante 2 wurde der HE-Bereich von -1000 bis -100 untersucht und die GAUSS-Fit Funktion ausschließlich auf diesen Bereich des Histogramms angewendet.

Auch im Modus 2 der Programmvariante 2 legten die Abb. 35 und 37 zunächst die Vermutung nahe, dass sich die mittleren Standardabweichungen der verschiedenen Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Die Boxplot-Diagramme 36 und 38 zeigen jedoch auch hier deutlich, dass die vermeintlichen Unterschiede durch einige teilweise extreme Ausreißer zustande kamen. Die p-Werte der anschließend durchgeführten Post-Hoc-Tests waren also nicht interpretierbar, da die wenigen sehr hohen Werte die mittlere Standardabweichung stark beeinflussten.

Das Auftreten der Ausreißer im Modus 2 der Programmvariante 2 zeigte, dass auch die getrennte Auswertung der HE-Bereiche von -1000 bis -100 (Modus 2) und von -100 bis 300 HE (Modus 3) nicht zu einer verbesserten Beschreibung der HE-Häufigkeitsverteilung durch das mathematische Modell der GAUSS-Fit-Funktion beitragen konnte.

4. Diskussion

4.1.3.3. Auswertungsmodus 3

Im Auswertungsmodus 3 der Programmvariante 2 ließen sich v.a. die Patienten aus den Gruppen „Emphysem“ und „Fibrose“ auswerten. In diesem Modus wurde der HE-Bereich von -100 bis 300 untersucht. Dieser Bereich entspricht in etwa dem von Gewebe (siehe Abb. 6). In einer gesunden Lunge befindet sich das HE-Maximum jedoch im Bereich von luftgefüllten Strukturen, also zwischen -1000 und -100 HE d.h., ein zweites Maximum in dem HE-Bereich von -100 bis 300 weist auf eine Pathologie im Lungenparenchym hin. Dies hat zur Folge, dass sich bei gesunden Lungen durch das bei dieser Arbeit verwendete Auswertungsmodell in diesem HE-Bereich nicht genügend Bildpunkte ermitteln ließen. Die entsprechenden Schnittbilder galten dadurch als nicht auswertbar. Beinhaltete der gesamte Datensatz des Patienten keine analysierbaren Schnittbilder, galt er als nicht auswertbar. Wie der Tab. 16 zu entnehmen, ließen sich v.a. Patienten aus der Gruppe „Gesund“ nicht im Modus 3 auswerten, wohingegen Modus 3 bei den meisten Patienten aus der Gruppe „Fibrose“ erfolgreich angewendet werden konnte. Dies lässt sich durch die Pathophysiologie der Fibrose begründen. Bei dieser Lungenerkrankung liegt eine Zunahme des Bindegewebes in der Lunge vor, mit der Folge einer chronisch verlaufenden Entzündung des Lungeninterstitiums (Herold 2013). Aufgrund der Bindegewebsproliferation weisen die meisten Patienten aus der Gruppe „Fibrose“ also ein zweites Maximum im HE-Bereich von -100 bis 300 auf.

Die geringe Anzahl an auswertbaren Patienten aus der Gruppe „Lungentumor“ lässt sich dadurch erklären, dass einige Tumore die Lunge eher lokal begrenzt befallen, der Großteil der Lunge also nicht pathologisch verändert ist und sich aus diesem Grund ebenfalls nicht genügend auswertbare Schnittbilder ergaben. Da v.a. die Gruppen „Fibrose“, „Emphysem“ und „pulmonale Hypertonie“ auswertbar waren, lässt sich annehmen, je generalisierter die Lunge von einer Erkrankung betroffen ist, desto eher war diese mit Modus 3 auszuwerten.

Im Modus 3 der Programmvariante 2 lagen im Vergleich zum Modus 1 und Modus 2 der Programmvariante 2 wesentlich mehr Ausreißer vor, welche den Wert der mittleren Standardabweichung so veränderten, dass eine sinnvolle Interpretation der durchgeführten Post-Hoc-Tests verhindert wurde, bzw. die Berechnungen der Post-Hoc-Tests gar nicht erst durchgeführt wurden.

4. Diskussion

4.2. Diskussion der Messmethoden

Um die HE-Häufigkeitsverteilung verschiedener Lungenerkrankungen anhand der Statistikparameter A_0 , A_1 , A_2 und A_3 beschreiben zu können, wurde die GAUSS-Fit Funktion für die Darstellung der Werte der HE-Histogramme ausgewählt. Mithilfe einer IDL-Software wurden verschiedene Fit-Funktionen erprobt und es zeigte sich, dass die GAUSS-Fit Funktion bislang am ehesten den gemessenen Werten entsprach und aus diesem Grund im Rahmen dieser Studie genutzt wurde. Im Verlauf der Arbeit zeigte sich jedoch, dass die GAUSS-Fit Funktion unimodale Kurvenverläufe zwar gut beschrieb, bi- oder multimodale - wie sie v.a. bei HE-Histogrammen von Patienten der Gruppe „Fibrose“ auftraten - jedoch nur unzureichend. In anschließenden Untersuchungen sollte die Fit-Funktion so überarbeitet werden, dass das mathematische Modell die HE-Häufigkeitsverteilung in segmentierten CT-Bildern besser beschreibt und somit eine bessere Unterscheidung zwischen gesundem und pathologisch verändertem Lungengewebe ermöglicht.

Im Rahmen dieser Studie wurden CT-Schnittbilder ausgewertet. Die CT basiert auf der Absorption von Röntgenstrahlung und liefert präzise anatomische Informationen basierend auf der Dichte der unterschiedlichen Gewebe (Dirksen 2008). Die Multidetektor-CT-Scanner machen heutzutage eine räumliche Auslösung der HRCT-Datensätze von unter einem mm möglich und erlauben aufgrund der hohen Auflösung entlang der Körperachse eine Rekonstruktion dünner überlappender Schichten (Owsijewitsch M., Ley-Zaporozhan J. et al. 2011). Aus diesem Grund ist die dreidimensionale HRCT die Aufnahmetechnik der Wahl um nicht-invasiv das Lungenparenchym und die Atemwege darzustellen (Ley-Zaporozhan, Ley et al. 2008). Ein Nachteil der Untersuchung der Lunge durch die CT ist die Belastung durch Röntgenstrahlung. So sind auch Messwiederholungen zur Minimierung der Messfehler aus Strahlenschutzgründen nicht durchführbar.

Ein vorher nicht einkalkulierter Nebeneffekt, welcher in der Studie auftrat, waren die Schwingungen in den Parameterplots, welche eventuell durch die Bildrekonstruktion im Spiral-CT Modus des CT-Gerätes entstanden (siehe z.B. Tab. 3). Diese Schwingungen könnten die HE-Verteilungs-Histogramme und die daraus resultierenden Fit-Parameter gegebenenfalls verfälscht haben.

Die Dichtemessung der Lunge wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Dazu gehört die Tiefe der Inspiration (Dirksen, Friis et al. 1997), da sich einerseits mehr Luft in der Lunge befindet, andererseits aber auch vermehrt Blut in die Lunge gesogen wird. Andere Einflussfaktoren sind das Alter der Röntgenröhre, die Schnittbilddicke, die Art des CT-Gerätes

4. Diskussion

(Dirksen 2008), der Algorithmus zur Bildrekonstruktion (Ley-Zaporozhan, Ley et al. 2008) und die Strahlendosis (Mets, de Jong et al. 2012). Abgesehen von der Tiefe der Inspiration waren innerhalb dieser Studie alle erwähnten Faktoren einheitlich, da ein standardisiertes Aufnahmeprotokoll und identische CT-Geräte bei allen CT-Aufnahmen verwendet wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode der Lungensegmentierung verwendet, welche die Bildung eines Schwellenwertes mit einem SWA und einem MFA kombinierte. Dabei wurde die Trachea manuell markiert und innerhalb der sich anschließend bildenden Segmentationsbox alle Pixel markiert, die sich unterhalb des Schwellenwertes von -450 HE befanden. Im Anschluss erfolgten ein SWA und ein MFA. Bei dieser Methode galt also ein zusammenhängender Bereich mit einer bestimmten Dichte, wo ein Luftaustausch stattfindet, als der Lunge zugehörig. Dabei wurden bei einigen Patienten v.a. aus der Gruppe „Fibrose“ und „Lungentumor“ einige dichteerhöhte Bereiche im Lungenparenchym als der Lunge nicht zugehörig eingestuft und deshalb bei der Segmentierung nicht erfasst. Bei allen untersuchten Patienten wurden jedoch der gleiche Schwellenwert und die gleichen Algorithmen zur Segmentierung verwendet, wodurch die Ergebnisse überhaupt erst vergleichbar waren. Das Programm leistete also nichtsdestotrotz die Unterscheidung zwischen gesunden und pathologisch veränderten Lungen indem es z.B. über ein besonders kleines Lungenvolumen auf Pathologien hinwies. Bei der vorliegenden Arbeit wurde also das identische Segmentierungsverfahren höher priorisiert als die anatomisch korrekte Segmentierung der Lunge.

Ein Nachteil der subjektiv deskriptiven Bewertung von CT-Aufnahmen ist der benötigte Zeitaufwand. Gerade aus den in Dünnschichttechnik aufgenommenen CT-Untersuchungen resultieren eine große Anzahl an zu befundenen Aufnahmen, die in der klinischen Routine oft nicht zu bewältigen sind (Dirksen 2008, Revel, Faivre et al. 2008). Somit sollte die Entwicklung eines Computerprogramms zur automatischen Bildanalyse, welches sich numerischer Methoden bedient, den Radiologen unterstützen und ihm objektive, streng reproduzierbare Analysen zur Diagnosefindung zur Hand geben.

Im Bereich der automatischen Lungenanalyse existieren bereits mehrere Arbeiten. Schon 1988 kam durch Müller und Mitarbeiter der Begriff der Dichte Maske (engl. Density Mask) auf. Ein CT-Programm, welches in einem gewissen HE-Bereich Voxel markierte, die eine ungewöhnlich niedrige Dichte aufwiesen. Man kam zu dem Schluss, dass Patienten, die unter einem Lungenemphysem leiden im Vergleich zu Gesunden eine niedrigere mittlere Lungendichte (MLD) und eine signifikant höhere Anzahl an Voxeln mit einem HE-Wert < -900 aufwiesen. Untersucht wurde hier jeweils ein repräsentatives Schnittbild jedes Patienten (Müller, Staples et al. 1988). Kuhnigk und Mitarbeiter erarbeiteten das Programm Me-VisPULMO©, welches eine automatische Segmentierung der Luftwege, der Lunge, der Lun-

4. Diskussion

genlappen und eine Schätzung der Lungensegmente vornahm und eine Quantifizierung und Klassifizierung des Emphysems ermöglichte. Parameter, die hier zur Beurteilung herangezogen wurden, sind die MLD, der Emphysem-Index als Quotient aus Emphysem- und Lungenvolumen und der sogenannte Bullae-Index, abgeleitet von dem Prozentsatz der Gebiete von kleinen, mittelgroßen und großen Bullae (Kuhnigk, Dicken et al. 2005). Auch Achenbach und Mitarbeiter entwickelten mit YACTA© ein Programm, welches der Detektion und Quantifizierung des Emphysems dienen sollte und im Vergleich zu den vorher entwickelten Programmen PULMO© und VOLUME© den Vorteil besaß, dass keine manuelle Korrektur durch den Radiologen erforderlich war. Auch hier wurde das Emphysem anhand der MLD, des Emphysem-Index und des Bullae-Index quantifiziert. Genau wie bei der erwähnten Arbeit von Kuhnigk und Mitarbeitern wurde die MLD für die gesamte Lunge, die Lungenlappen und die Lungensegmente bestimmt (Achenbach, Weinheimer et al. 2004). Gerade bei dem gleichzeitigen Auftreten von Lungenerkrankungen, die mit einer verminderten Dichte einhergehen (wie z.B. das Emphysem) und jenen Erkrankungen, die zu einer erhöhten Dichte führen (wie die Fibrose) besitzt die MLD jedoch eine eingeschränkte diagnostische Bedeutung, da sie hier erhöhte Werte aufweisen kann und somit weder das wahre Erkrankungsausmaß der einen noch der anderen Lungenerkrankung richtig beschreiben kann (Mets, de Jong et al. 2012). Aus diesem Grund richtet sich die Forschung vermehrt auf histogrammorientierte Ansätze im Hinblick auf die automatische Lungenanalyse (Uppaluri, Hoffman et al. 1999, Hoffman, Reinhardt et al. 2003).

Die Untersuchung des HE-Verteilungs-Histogramms als Basis für die automatische Auswertung von CT-Bildern der Lunge war bei Yamashiro und Mitarbeitern die Grundlage ihrer Arbeit zur Ermittlung einer Korrelation von Lungenfunktion und Kurtose sowie Schiefe des Lungendichte-Histogramms. Man kam zu dem Schluss, dass die expiratorischen Werte sowie das Verhältnis von expiratorischen zu inspiratorischen Werten von Kurtose und Schiefe der Dichteverteilung eine verminderte Lungenfunktion aufzeigen können. Bereits in vorangegangenen Studien konnte eine niedrigere Kurtose und Schiefe bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose nachgewiesen werden und bei einer erhöhten Hypoxämie bei Patienten mit Lungenembolie festgestellt werden. Bei diesen Arbeiten wurde jeweils ein Histogramm der gesamten Lunge eines Patienten erstellt und untersucht. (Yamashiro, Matsuoka et al. 2011). Kamiya und Mitarbeiter untersuchten 2013 die HE-Verteilung einzelner Lungenrundherde und gelangten zu dem Resultat, dass Kurtose und Schiefe zur Differenzierung eines Lungenrundherdes in benigne oder maligne beitragen können (Kamiya, Murayama et al. 2014). Bei allen bisherigen Arbeiten wurden die HE-Verteilungen der gesamten Lunge oder für einzelne pathologische Strukturen wie z.B. Lungenrundherde untersucht. Die Untersuchung der

4. Diskussion

HE-Verteilungs-Histogramme anhand von numerischen Methoden für jedes CT-Schnittbild – wie es in der hier vorliegenden Arbeit der Fall war – ist also bisher noch nicht erfolgt.

4.3. Ausblick

Obwohl diese Arbeit keine direkt positiv verwendbaren Ergebnisse lieferte, ist sie zur Diagnostik von Lungen-CT-Bildern anhand der Entwicklung numerischer Methoden ein entscheidender Schritt in Richtung eines automatischen Klassifikationsschemas zur Unterscheidung zwischen verschiedenen Lungenerkrankungen. Kombiniert man die Ergebnisse dieser Studie, welche axiale CT-Schnittbilder auswertete mit den Ergebnissen von Studien, die Schnittbilder in der Koronal- und Sagittalebene auswerten, könnte in Zukunft eine genaue Lokalisation pathologisch veränderter Strukturen in der Lunge ermöglicht werden.

Aus dieser Arbeit gehen sehr viele neue Fragestellungen und Erkenntnisse hervor, welche sich auf den Entwurf zukünftiger Studien auswirken. So sollte im Hinblick auf anschließende Studien die GAUSS-Fit Funktion überarbeitet werden, um die HE-Häufigkeits-Verteilung besser zu beschreiben. In dieser Studie wurde die GAUSS-Fit Funktion auf zwei voneinander getrennte HE-Bereiche angewendet. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass durch dieses Vorgehen die HE-Histogramme weiterhin nur unzureichend beschrieben werden konnten. Eine Überlegung für zukünftige Studien wäre die Anwendung folgender Formel, die bimodale Funktionsverläufe beschreiben können sollte:

$$f(x) = A_0 e^{-\frac{(x - A_1)^2}{A_2}} + B_0 e^{-\frac{(x - B_1)^2}{B_2}} + C_3$$

Es bleibt die Frage, ob sich mit einer einzigen Gleichung alle Lungenerkrankungen differenzieren lassen. Sollte dies nicht der Fall sein, was nach den komplexen Sachverhalten, welche diese Studie aufzeigt, anzunehmen ist, bestünde z.B. die Möglichkeit einen algorithmischen Entscheidungsbaum zu definieren, der die Differenzialdiagnose ermöglicht. Dieser könnte folgendermaßen aussehen:

4. Diskussion

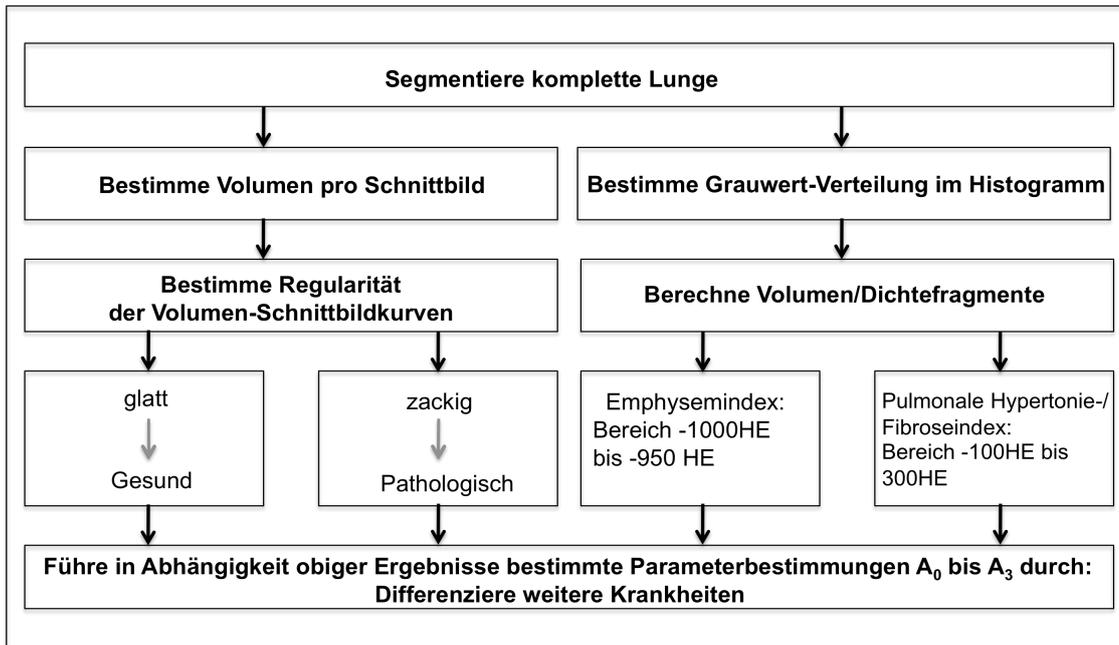


Abb. 43: Potenzieller algorithmischer Entscheidungsbaum einer zukünftigen Software

Es erfolgt zunächst eine Segmentierung der Lunge. Dann wird einerseits das Volumen pro Schnittbild bestimmt und die Regularität der Volumen-Schnittbildkurve beurteilt. Sollte sich die Beobachtung der vorliegenden Arbeit in zukünftigen Studien bestätigen, dass glatte Verläufe des Lungen-Schnittbildvolumens als Funktion der Schnittbild-Position für gesunde Lungen und gezackte Kurvenverläufe für pathologisch verändertes Lungengewebe sprechen, könnte hiermit ein weiteres Differenzierungsmerkmal geschaffen werden. Parallel dazu wird die Grauwert-Verteilung im HE-Histogramm bestimmt. Dabei werden zwei verschiedene Bereiche definiert - der Emphysemindex (-1000 bis -950 HE) und der pulmonale Hypertonie-/Fibrose-Index (-100 bis 300 HE). Ist der Anteil des HE-Bereiches von -1000 bis -950 HE im Verhältnis zur gesamten Lunge besonders groß, spricht dies für eine Einordnung im Emphysemindex-Bereich. Ist der Anteil des HE-Bereiches von -100 bis 300 HE hingegen erhöht, liegt der pulmonale Hypertonie-/Fibrose-Index-Fall vor. Im Falle des pulmonale Hypertonie-/Fibrose-Index könnte sich der Aufnahmemodus 3 anschließen, da sich mit diesem Modus v.a. Lungenerkrankungen auswerten ließen, die mit einer Gewebезunahme im Lungenparenchym einhergehen.

Ebenfalls sollte eine Spirometrie kontrollierte CT für weiterführende Studien in Betracht gezogen werden um das Ausmaß der Inspiration während der CT-Aufnahmen zu standardisieren und so eine bessere Vergleichbarkeit der Messungen zu erreichen.

Aufschlussreich wäre gegebenenfalls auch eine Weiterentwicklung des Segmentierungsverfahrens, welches die Anatomie der Lunge besser berücksichtigt und ein Vergleich mit den

4. Diskussion

Daten der vorliegenden Arbeit. Dabei geht es nicht um eine Bewertung des Lungensegmentierungsprogramms im Hinblick auf die anatomische Genauigkeit, sondern vielmehr um einen Vergleich verschiedener Algorithmen und die Frage, ob eine sinnvolle automatische Klassifizierung möglich ist. Als „gut“ wäre allgemein vielleicht eher akzeptabel, wenn die anatomische Struktur der Lunge möglichst exakt segmentiert würde; als „schlecht“, wenn nur die luftenthaltenden Strukturen segmentiert würden.

Gemessene HE-Werte > 300 HE wurden in dieser Arbeit aus der Wertung genommen. Sie kamen in den untersuchten Lungen selten vor, erhielten jedoch bei ihrem Auftreten unter dem verwendeten Auswertungsmodell eine unverhältnismäßig hohe Gewichtung und verhinderten so eine sinnvolle Auswertung des gesamten Schnittbildes. An diesem Punkt sollten zukünftige Arbeiten jedoch ansetzen, da Werte > 300 HE z.B. auf Gefäßwandverkalkungen hinweisen können, die von einem Programm zur automatischen Lungenanalyse als pathologische Strukturen erkannt werden sollten.

Diese Arbeit hat einen Einstieg in eine automatisierte, auf numerischen Methoden beruhende, Differentialdiagnose der Lunge gewagt. Wie zu erwarten, wurden wesentlich mehr Fragen aufgeworfen als Antworten gefunden. Die Weiterführung dieser Arbeiten ist von ganz fundamentaler Bedeutung für die zukünftige Entwicklung des Gesundheitssystems, denn die demographische Entwicklung macht Software nötig, die den Radiologen in seiner Arbeit unterstützt. Die numerischen Untersuchungen dieser Arbeit unterstreichen einmal mehr den komplexen Aufbau der Lunge und zeigt wie bedeutend die Arbeit eines erfahrenen Radiologen ist, der eine korrekte Diagnose stellt und einfach sagt: „Wie man sieht“.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie befasst sich mit HE-Histogrammen von CT-Schnittbildern der Lunge und versucht einen Überblick über deren Untersuchung mithilfe von numerischen Methoden zu geben. Dabei sollte geprüft werden, ob definierte Statistikparameter - auf Schnittbildebene berechnet - bei den HE-Histogrammen Lungengesunder weniger variieren, als bei den untersuchten Lungenerkrankungen. Ziel der Studie ist eine Entwicklung von computergestützten Verfahren zur Unterstützung des Radiologen bei der Beurteilung von CT-Aufnahmen der Lunge.

Die Untersuchung umfasste 286 Patienten und insgesamt 88.510 CT-Schnittbilder. Das Patientenkollektiv setzte sich aus Lungengesunden, sowie Patienten, die an Emphysem, Fibrose, Lungentumor oder pulmonaler Hypertonie litten, zusammen. Die HRCT-Thorax-Aufnahmen entstanden im klinischen Routinebetrieb mittels des Computertomographen SOMATOM Definition bzw. SOMATOM Definition AS unter Verwendung eines Standardaufnahmeprotokolls und wurden im Rahmen dieser Studie retrospektiv mithilfe einer mit IDL geschriebenen Software untersucht. Die Software segmentiert die CT-Bilder der Lunge, erstellt für jedes Schnittbild ein HE-Verteilungs-Histogramm und beschreibt dieses unter Verwendung des mathematischen Modells einer GAUSS-Fit Funktion durch die Fit-Parameter A_0 , A_1 , A_2 und A_3 . Es wurden verschiedene HE-Bereiche (Modus 1, 2 und 3) definiert, auf welche das Programm jeweils angewendet wurde. Die Standardabweichungen der Statistikparameter erlauben zwar weder im Modus 1 noch im Modus 2 und 3 eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Patientengruppen, da einige Extremwerte v.a. in den Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ eine Interpretation von p-Werten der Post-Hoc-Tests verhindern. Jedoch zeigten die Kurvenverläufe der Statistikparameter als Funktion des Schnittbildes durch die Lunge und des Schnittbildvolumens als Funktion der Schnittbild-Position Unterschiede der Gruppe „Gesund“ gegenüber den untersuchten Lungenerkrankungen. Diese Unterschiede konnten in der vorliegenden Arbeit nur visuell festgestellt werden, bedürfen in anschließenden Studien aber einer genauen Beschreibung durch ein mathematisches Modell, da hier die Möglichkeit eines diagnostischen Nutzens gegeben sein könnte.

Ebenfalls sollte im Hinblick auf zukünftige Studien das mathematische Modell der GAUSS-Fit Funktion überarbeitet werden, um eine genauere Beschreibung der HE-Histogramme zu erreichen und somit pathologisch verändertes Lungenparenchym besser abgrenzen zu können.

6. Summary

The present study is dealing with histograms of the HU frequency distribution of segmented lungs and is supposed to give a general idea of the investigation of those histograms by means of numerical tools. The hypothesis of this study was that the variances of defined fit parameters, applied to the HU frequency distribution of a segmented CT lung image, vary more in a disease affected image slice compared to a healthy image slice of a subject. Upon success, such numerical tools could support the radiologist to find the adequate diagnosis.

The study involved 286 patients and 88.510 CT image slices. The collective of patients included five different groups: patients suffering from emphysema, fibrosis, pulmonary tumor and pulmonary hypertension as well as patients without any pathological changes in the lung parenchyma who are called healthy subjects.

The CT images were generated with SOMATOM Definition and SOMATOM Definition As during the daily routine and were investigated retrospectively in the present study. Using a standard protocol all lungs have been scanned and evaluated with the aid of a software developed with IDL. The program segments the lungs according to standard methods and fits histograms of the frequencies of the HU distributions using a four parameter GAUSSIAN-algorithm. The fit-parameters were defined as A_0 , A_1 , A_2 and A_3 . The software has been applied to three different HU ranges (modus 1,2 and 3).

The standard deviation of the four parameters neither enables a group differentiation in modus 1 nor in modus 2 or 3 since there were a few outliers especially in the groups "fibrosis", "pulmonary tumor" and "pulmonary hypertension". Those extreme values made a reasonable evaluation of the p-values impossible.

However the curve progression of the fit parameters as a function of the segmented image slice through the lung and the curve progression of the slice volume as a function of the slice position showed differences between the group healthy and the lung diseases which were investigated. Those differences could only be detected visually and therefore they should be specified by means of a mathematical model in following studies since there could be a diagnostic benefit.

With regard to further investigations the mathematical model of the GAUSSIAN-algorithm should be improved so there is a more accurate characterization of the data of the HU-histograms that might allow an improved differentiation between healthy lungs and certain lung diseases.

7. Abkürzungsverzeichnis

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Varianzanalyse (engl. analysis of variance)
bzw.	beziehungsweise
C	Fenstermitte
ca.	circa
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. Chronic obstructive pulmonary disease)
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
HE	Hounsfield – Einheiten
HR	hochauflösend (engl. High Resolution)
kg	Kilogramm
kV	Kilovolt
mAs	Milli-Ampère-Sekunde
MFA	Morphologischer Füll-Algorithmus
MLD	Mittlere Lungendichte
mm	Millimeter

8. Abbildungsverzeichnis

StabwMS	Standardabweichung der mittleren Standardabweichung
SWA	Saatkorn-Wachstums-Algorithmus
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
W	Fensterbreite
z.B.	zum Beispiel

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Beispiel für ein HE-Histogramm	2
Abb. 2: CT-Schnittbilder verschiedener Emphysepatienten	3
Abb. 3: CT-Schnittbilder eines Fibrosepatienten im fortgeschrittenen Stadium	4
Abb. 4: CT-Schnittbilder verschiedener Patienten mit einem Lungenkarzinom	5
Abb. 5: CT-Schnittbilder verschiedener Patienten mit pulmonaler Hypertonie.....	6
Abb. 6: HE-Skala und R-Skala mit Beispielen von HE-Werten für verschiedene Gewebe	8
Abb. 7: Beispielgrafik zur Erläuterung des Gaußschen Kurvenanpassungs-Modells	13
Abb. 8: Beispiele verschiedener Kurven-Fits.....	14
Abb. 9: Hauptprogramm der Programmvariante 1 und der Programmvariante 2.....	16
Abb. 10: Unterprogramm „Schnittbild-Auswertung“ der Programmvariante 1	17
Abb. 11: Beispiel einer Kurvenanpassung eines HE-Histogramms durch die GAUSS-Fit-Funktion	18
Abb. 12: Die erste Ableitung der y-Werte des HE-Histogramms als Funktion der HE-Einheiten der Kurve aus Abb. 11	18
Abb. 13: Unterprogramm „Schnittbild-Auswertung“ der Programmvariante 2	20
Abb. 14: Unterprogramm „Fit-Beurteilung“ der Programmvariante 2.....	21
Abb. 15: Verschiedene HE-Bereiche der Auswertungsmodi 1-3	22
Abb. 16: Schematische Darstellung der Segmentierung: Setzen des Saatpunktes	23
Abb. 17: Schematische Darstellung der Segmentierung: SWA.....	24
Abb. 18: Schematische Darstellung der Segmentierung: MFA	24

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 19: Darstellung eines Detailpatienten: Im ersten Bild der ersten Reihe Darstellung der Segmentations-Box	26
Abb. 20: 3D-Volumen-Projektionsbilder einer segmentierten Lunge in toto	27
Abb. 21: CT-Schnittbilder und dazugehörige Histogramme eines Emphysepatienten.....	31
Abb. 22: CT-Schnittbilder und dazugehörige Histogramme eines Fibrosepatienten.....	32
Abb. 23: CT-Schnittbilder und dazugehörige Histogramme eines Patienten mit Lungenkarzinom	33
Abb. 24: CT-Schnittbilder und dazugehörige Histogramme eines Patienten mit pulmonaler Hypertonie	34
Abb. 25: CT-Schnittbilder eines Patienten mit Luft in lungennahem Weichteilgewebe	35
Abb. 26: CT-Schnittbilder eines Patienten mit Lungenkarzinom und ausgeprägtem Lungenbefall	36
Abb. 27: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_1 ; Programmvariante 1; Modus 1	44
Abb. 28: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_1 ; Modus 1; Programmvariante 1	45
Abb. 29: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_2 ; Programmvariante 1; Modus 1	46
Abb. 30: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_2 ; Modus 1; Programmvariante 1	47
Abb. 31: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_1 ; Programmvariante 2; Modus 1	49
Abb. 32: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_1 ; Modus 1; Programmvariante 2	50
Abb. 33: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_2 ; Programmvariante 2; Modus 1	51
Abb. 34: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_2 ; Modus 1; Programmvariante 2	52
Abb. 35: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_1 ; Programmvariante 2; Modus 2	54
Abb. 36: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_1 ; Modus 2; Programmvariante 2	55
Abb. 37: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_2 ; Programmvariante 2; Modus 2	56
Abb. 38: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_2 ; Modus 2; Programmvariante 2	57

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 39: Mittlere Standardabweichung, StabwMS; Parameter A_1 ; Programmvariante 2; Modus 3	59
Abb. 40: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_1 ; Modus 3; Programmvariante 2	60
Abb. 41: Mittlere Standardabweichung, StabwMS ; Parameter A_2 ; Programmvariante 2; Modus 3.....	61
Abb. 42: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_2 ; Modus 3; Programmvariante 2	62
Abb. 43: Potenzieller algorithmischer Entscheidungsbaum einer zukünftigen Software.....	71
Abbildung 44: Fit-Parameter A_0 für alle auswertbaren Schnittbilder für jeweils fünf verschiedene Patienten pro Gruppe.....	86
Abbildung 45: Fit-Parameter A_1 für alle auswertbaren Schnittbilder für jeweils fünf verschiedene Patienten pro Gruppe.....	87
Abbildung 46: Fit-Parameter A_2 für alle auswertbaren Schnittbilder für jeweils fünf verschiedene Patienten pro Gruppe.....	88
Abbildung 47: Fit-Parameter A_3 für alle auswertbaren Schnittbilder für jeweils fünf verschiedene Patienten pro Gruppe.....	89
Abbildung 48: Schnittbildgröße.....	90
Abb. 49: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_0 ; Programmvariante 1; Modus 1	91
Abb. 50: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_0 ; Modus 1; Programmvariante 1	92
Abb. 51: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_3 ; Programmvariante 1; Modus 1	93
Abb. 52: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_3 ; Modus 1; Programmvariante 1	94
Abb. 53: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_0 ; Programmvariante 2; Modus 1	95
Abb. 54: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_0 ; Modus 1; Programmvariante 2	96
Abb. 55: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_3 ; Programmvariante 2; Modus 1.....	97
Abb. 56: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_3 ; Modus 1; Programmvariante 2	98
Abb. 57: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_0 ; Programmvariante 2; Modus 2.....	99

9. Tabellenverzeichnis

Abb. 58:Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_0 ; Modus 2; Programmvariante 2	100
Abb. 59: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_3 ; Programmvariante 2; Modus 2	101
Abb. 60: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_3 ; Modus 2; Programmvariante 2	102
Abb. 61: Mittlere Standardabweichung, StabwMS ; Parameter A_0 ; Programmvariante 2; Modus 3	103
Abb. 62: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_0 ; Modus 3; Programmvariante 2	104
Abb. 63: Mittlere Standardabweichung, StabwMS ; Parameter A_3 ; Programmvariante 2; Modus 3	104
Abb. 64: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_3 ; Modus 3; Programmvariante 2	105

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Unterschiedliche Patientengruppen, jeweilige Patientenzahl und zuständige Doktoranden	10
Tab. 2: Überblick Datenmaterial	30
Tab. 3: Fit-Parameter im Modus 1:Kurvenanpassung berechnet im HE-Bereich -1000 bis 300 HE	37
Tab. 4: Fit-Parameter im Modus 2: Kurvenanpassung berechnet im Bereich -1000 bis -100 HE	38
Tab. 5: Fit-Parameter im Modus 3: Kurvenanpassung berechnet im Bereich -100 bis 300 HE	39
Tab. 6: Schnittbildgröße der verschiedenen HE-Bereiche.....	41
Tab. 7: Auswertbare Patienten der Programmvariante 1; Modus 1.....	43
Tab. 8: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_1 anhand der Programmvariante 1; Modus 1.....	44
Tab. 9: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_2 anhand der Programmvariante 1; Modus 1.....	46
Tab. 10: Auswertbare Patienten; Programmvariante 2; Modus 1.....	48
Tab. 11: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Median, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_1 ; Programmvariante 2; Modus 1	49

10. Literaturverzeichnis

Tab. 12: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Median, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_2 ; Programmvariante 2; Modus 1	51
Tab. 13: Auswertbare Patienten; Modus 2; Programmvariante 2.....	53
Tab. 14: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_1 ; Programmvariante 2; Modus 2	54
Tab. 15: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_2 ; Programmvariante 2; Modus 2	56
Tab. 16: Auswertbare Patienten; Programmvariante 2; Modus 3.....	58
Tab. 17: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_1 ; Programmvariante 2; Modus 3	59
Tab. 18: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_2 ; Programmvariante 2; Modus 3	61
Tab. 19: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_0 anhand der Programmvariante 1; Modus 1.....	91
Tab. 20: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_3 anhand der Programmvariante 1; Modus 1.....	93
Tab. 21: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Median, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_0 ; Programmvariante 2; Modus 1	95
Tab. 22: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Median, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_3 ; Programmvariante 2; Modus 1	97
Tab. 23: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_0 ; Programmvariante 2; Modus 2	99
Tab. 24: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_3 ; Programmvariante 2; Modus 2	101
Tab. 25: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_0 ; Programmvariante 2; Modus 3	103
Tab. 26: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_3 ; Programmvariante 2; Modus 3	105

10. Literaturverzeichnis

Achenbach, T., Weinheimer, O., Buschsieweke, C., Heussel, C. P., Thelen, M. und Kauczor, H. U. (2004). "[Fully automatic detection and quantification of emphysema on thin section MD-CT of the chest by a new and dedicated software]." *Rofo* 176(10): 1409-1415.

Bortz, J. und Schuster, C. (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Berlin, Springer-Verlag.

Bösch (2014). *Lunge und Atemwege - Module Innere Medizin*. Heidelberg, Springer-Verlag.

Bourier, G. (2013). *Beschreibende Statistik*. Wiesbaden, Gabler-Verlag.

Bücheler, E., Lackner, K.-J. und Thelen, M. (2006). *Einführung in die Radiologie - Diagnostik und Interventionen*. Stuttgart, Thieme.

Classen, Diehl und Kochsiek (2009). *Innere Medizin*. München, Elsevier Urban&Fischer.

Dirksen, A. (2008). "Is CT a new research tool for COPD?" *Clin Respir J* 2 Suppl 1: 76-83.

Dirksen, A., Friis, M., Olesen, K. P., Skovgaard, L. T. und Sorensen, K. (1997). "Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT." *Acta Radiol* 38(5): 826-832.

Dournes, G., Montaudon, M., Berger, P. und Laurent, F. (2012). "In Vivo Computed Tomography as a Research Tool to Investigate Asthma and COPD: Where Do We Stand?" *J Allergy (Cairo)* 2012: 972479.

Eckey, H.-F., Kosfeld, R. und Türck, M. (2011). *Wahrscheinlichkeitsrechnung und Induktive Statistik*. Wiesbaden, Gabler Verlag.

Gaus, W. und Muche, R. (2014). *Medizinische Statistik*. Stuttgart, Schattauer-Verlag.

Gonzalez, R. C. und Woods, R. E. (1993). *Digital Image Processing*. New Jersey, Addison-Wesley Publishing Company.

10. Literaturverzeichnis

Hansell, D. M. (2005). Airways diseases. In: Hansell DM, Armstrong P, Lynch DA, McAdams HP (eds) Imaging of the diseases of the chest, 4th edn. New York, Elsevier Mosby.

Herold, G. (2013). Innere Medizin. Köln, Herold-Verlag.

Hoffman, E. A., Reinhardt, J. M., Sonka, M., Simon, B. A., Guo, J., Saba, O., Chon, D., Samrah, S., Shikata, H., Tschirren, J., Palagyi, K., Beck, K. C. und McLennan, G. (2003). "Characterization of the interstitial lung diseases via density-based and texture-based analysis of computed tomography images of lung structure and function." Acad Radiol 10(10): 1104-1118.

Jacobi, V., Thalhammer, A. und Vogl, T. (2003). Erkrankungen der Atemwege. In: Freyschmidt J, Galanski M (Hrsg). Handbuch diagnostische Radiologie Thorax. Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag.

Jobse, B. N., Johnson, J. R., Farncombe, T. H., Labiris, R., Walker, T. D., Goncharova, S. und Jordana, M. (2009). "Evaluation of allergic lung inflammation by computed tomography in a rat model in vivo." Eur Respir J 33(6): 1437-1447.

Kak, A. C. und Slanly, M. (1988). Principles of Computerized Tomographic Imaging, Kapitel 2,3 und 6, IEEE Press.

Kalender, W. A. (2011). Computed Tomography. Erlangen, Publicis Erlangen.

Kamiya, A., Murayama, S., Kamiya, H., Yamashiro, T., Oshiro, Y. und Tanaka, N. (2014). "Kurtosis and skewness assessments of solid lung nodule density histograms: differentiating malignant from benign nodules on CT." Jpn J Radiol 32(1): 14-21.

Kauffmann, G. W., Moser, E. und Sauer, R. (2006). Radiologie. München, Elsevier Urban&Fischer.

Kauffmann, G. W., Rau, W. S., Roeren, T. und Sartor, K. (2001). Röntgenfibeln - Praktische Anleitung für Eingriffe in der Röntgendiagnostik und interventionellen Radiologie. Heidelberg, Springer-Verlag.

Knipel, V., Windisch, W. und Bayarassou, A. H. (2012). "Epidemiologie von Lungenerkrankungen." Der Pneumologe 9(5): 321-330.

10. Literaturverzeichnis

Kuhnigk, J. M., Dicken, V., Zidowitz, S., Bornemann, L., Kuemmerlen, B., Krass, S., Peitgen, H. O., Yuval, S., Jend, H. H., Rau, W. S. und Achenbach, T. (2005). "Informatics in radiology (infoRAD): new tools for computer assistance in thoracic CT. Part 1. Functional analysis of lungs, lung lobes, and bronchopulmonary segments." *Radiographics* 25(2): 525-536.

Ley-Zaporozhan, J., Ley, S. und Kauczor, H. U. (2008). "Morphological and functional imaging in COPD with CT and MRI: present and future." *Eur Radiol* 18(3): 510-521.

Louis, A. K. (1989). *Inverse und schlecht gestellte Probleme*. Kap. 6.1 und 6.2. Stuttgart, Teubner.

Mets, O. M., de Jong, P. A., van Ginneken, B., Gietema, H. A. und Lammers, J. W. (2012). "Quantitative computed tomography in COPD: possibilities and limitations." *Lung* 190(2): 133-145.

Müller, N. L., Staples, C. A., Miller, R. R. und Abboud, R. T. (1988). "'Density mask'. An objective method to quantitate emphysema using computed tomography." *Chest*.

Novelline, R. A. (1997). *Squire's Radiologie*. Stuttgart, Schattauer.

Obert, M., Bergmann, S., Asbach, J.-C., Schröer, H., Franzki, K., Ohlwärther, T., Crtalic, P., Moritz, R. und Krombach, G. A. (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

Owsijewitsch M., Ley-Zaporozhan J. und Eichinger M. (2011). *Radiologie up2date - Radiologische Diagnostik bei COPD*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Radon, J. (1917). *Berichte über die Verhandlungen der Königlich-Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. Mathematisch-Physische Klasse Band 69*.

Reiser, M., Kuhn, F.-P. und Debus, J. (2011). *Radiologie*. Stuttgart, Duale Reihe Thieme.

Revel, M. P., Faivre, J. B., Remy-Jardin, M., Deken, V., Duhamel, A., Marquette, C. H., Taccelli, N., Bakai, A. M. und Remy, J. (2008). "Automated lobar quantification of emphysema in patients with severe COPD." *Eur Radiol* 18(12): 2723-2730.

11. Publikation

Rudolf, M. und Kuhlisch, W. (2008). Biostatistik - Eine Einführung für Biowissenschaftler. München, Pearson-Studium.

Seeger, W. und Walmrath, H.-D. (2007). Pulmonale Hypertonie in "Die Innere Medizin - Referenzwerk für den Facharzt; Gerok; Huber; Meinertz; Zeidler". Stuttgart, Schattauer GmbH.

Smith, S. W. (2011). The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing; Kapitel 8, 10 und 11, Bertrams.

Uppaluri, R., Hoffman, E. A., Sonka, M., Hunninghake, G. W. und McLennan, G. (1999). "Interstitial lung disease: A quantitative study using the adaptive multiple feature method." Am J Respir Crit Care Med 159(2): 519-525.

Weill, F. S., Coche, G., Costaz, R., Didier, D., Le Mouel, A. und Rohmer, P. (1990). CT-Fibel Thorax und Abdomen. Heidelberg, Springer-Verlag.

Weiß, C. (2013). Basiswissen Medizinische Statistik. Heidelberg, Springer-Verlag.

Wetzke, M. und Happle, C. (2009). Bildgebende Verfahren. München, Urban&Fischer.

Yamashiro, T., Matsuoka, S., Estepar, R. S., Bartholmai, B. J., Diaz, A., Ross, J. C., Murrayama, S., Silverman, E. K., Hatabu, H. und Washko, G. R. (2011). "Kurtosis and skewness of density histograms on inspiratory and expiratory CT scans in smokers." COPD 8(1): 13-20.

11. Publikation

Konferenzbeitrag:

Martin Obert, Sina Bergmann, Jan-Christoph Asbach, Hannah Schröer, Klara Franzki, Theresa Ohlwärther, Pia Crtalic, Regina Moritz, Gabriele A. Krombach; „*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 (08/2014)

12. Anhang

Im Anhang finden sich weitere Beispiele für Kurvenverläufe der Statistikparameter als Funktion des Schnittbildes durch die Lunge und des Schnittbildvolumens als Funktion der Schnittbild-Position. Des Weiteren erfolgt hier die Darstellung der Ergebnisse der Parameter A_0 und A_3 .

12. Anhang

12.1. Fit-Parameter

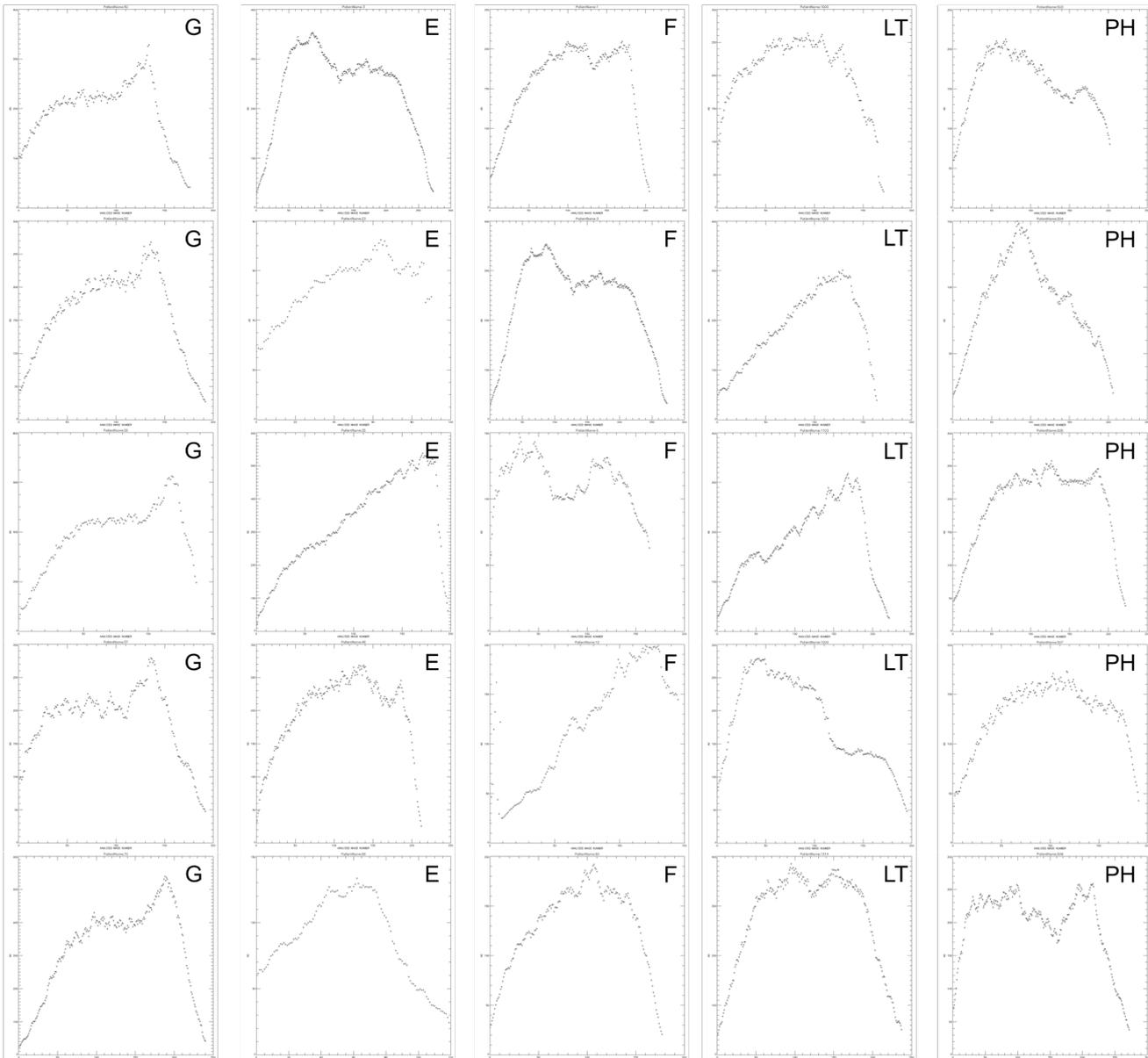


Abbildung 44: Fit-Parameter A_0 für alle auswertbaren Schnittbilder für jeweils fünf verschiedene Patienten pro Gruppe

G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

Auf der x-Achse ist die analysierte Bildnummer dargestellt. Die y-Achse zeigt den Wert des jeweiligen Fit-Parameters für dieses Schnittbild.

12. Anhang

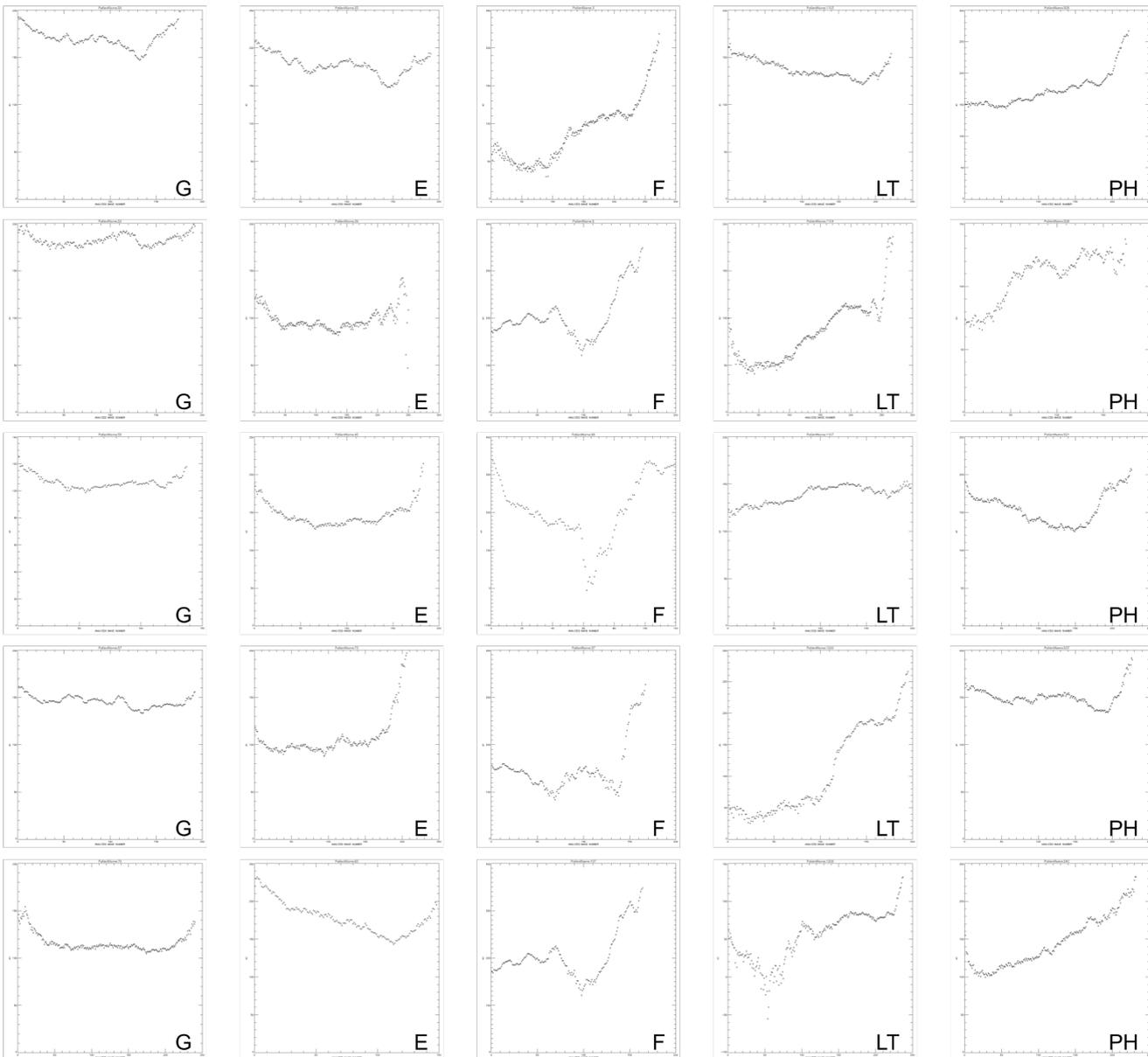


Abbildung 45: Fit-Parameter A_1 für alle auswertbaren Schnittbilder für jeweils fünf verschiedene Patienten pro Gruppe

G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

Auf der x-Achse ist die analysierte Bildnummer dargestellt. Die y-Achse zeigt den Wert des jeweiligen Fit-Parameters für dieses Schnittbild.

12. Anhang

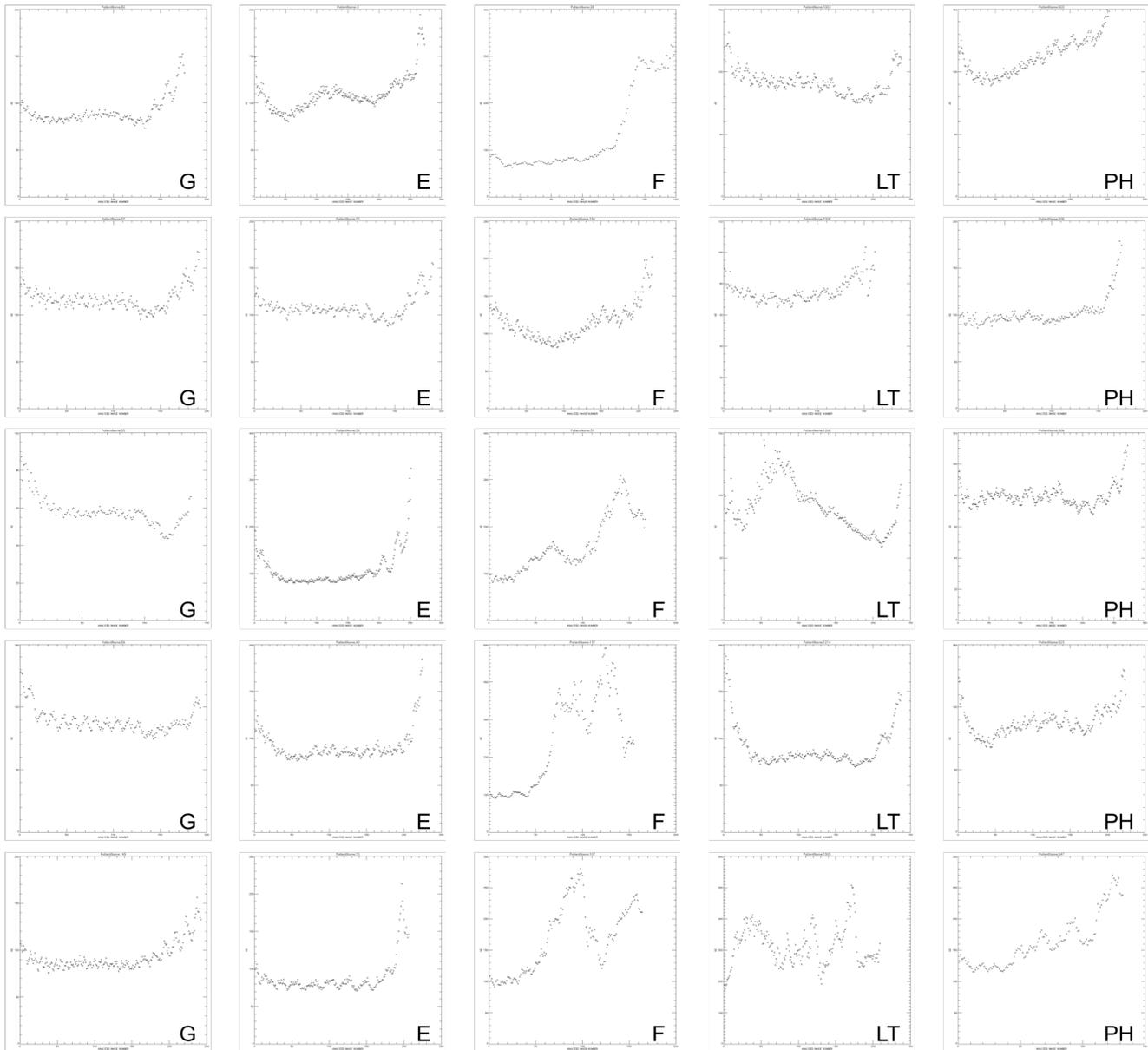


Abbildung 46: Fit-Parameter A_2 für alle auswertbaren Schnittbilder für jeweils fünf verschiedene Patienten pro Gruppe

G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie;

Auf der x-Achse ist die analysierte Bildnummer dargestellt. Die y-Achse zeigt den Wert des jeweiligen Fit-Parameters für dieses Schnittbild.

12. Anhang

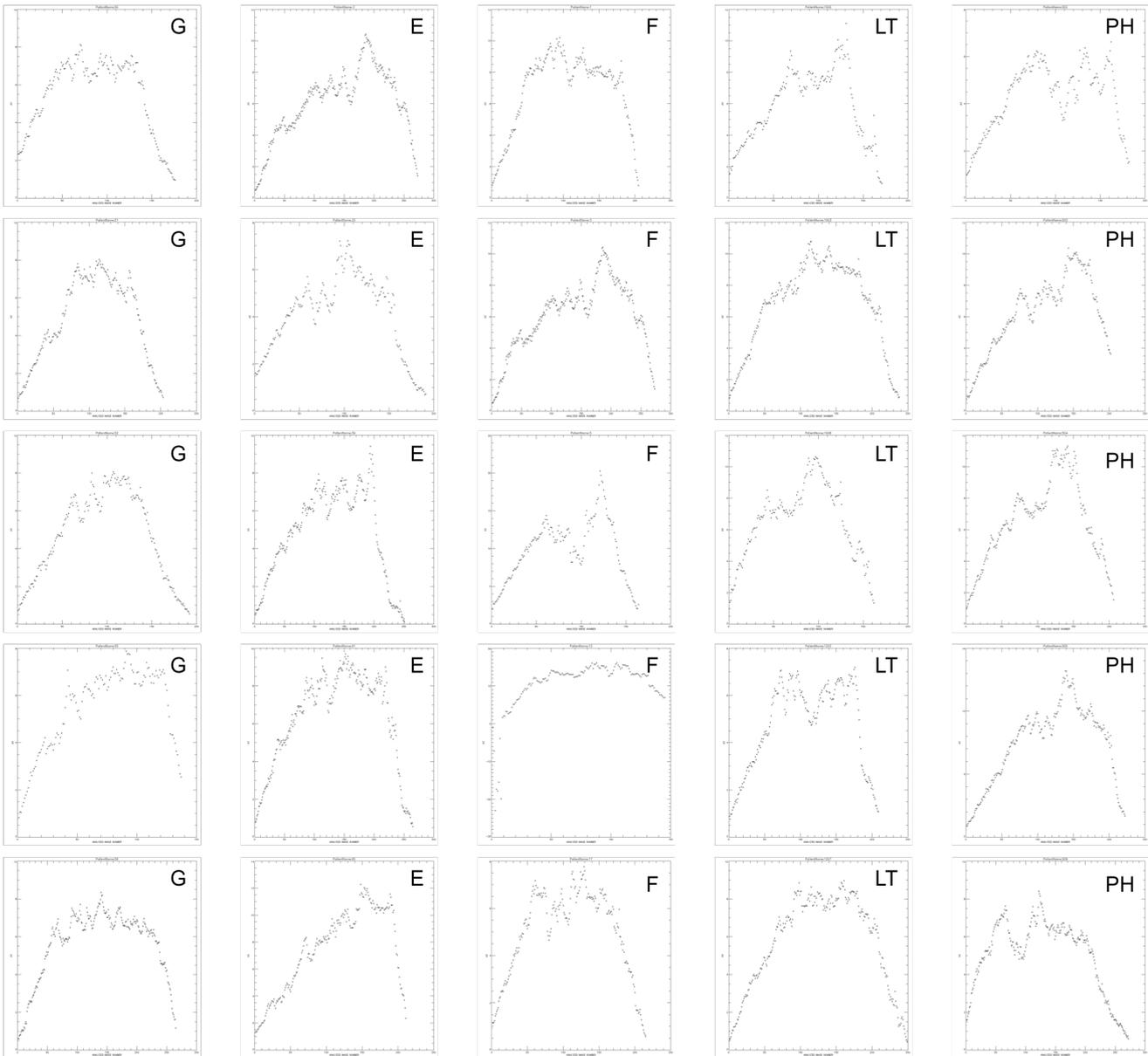


Abbildung 47: Fit-Parameter A_3 für alle auswertbaren Schnittbilder für jeweils fünf verschiedene Patienten pro Gruppe

G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie;

Auf der x-Achse ist die analysierte Bildnummer dargestellt. Die y-Achse zeigt den Wert des jeweiligen Fit-Parameters für dieses Schnittbild.

12. Anhang

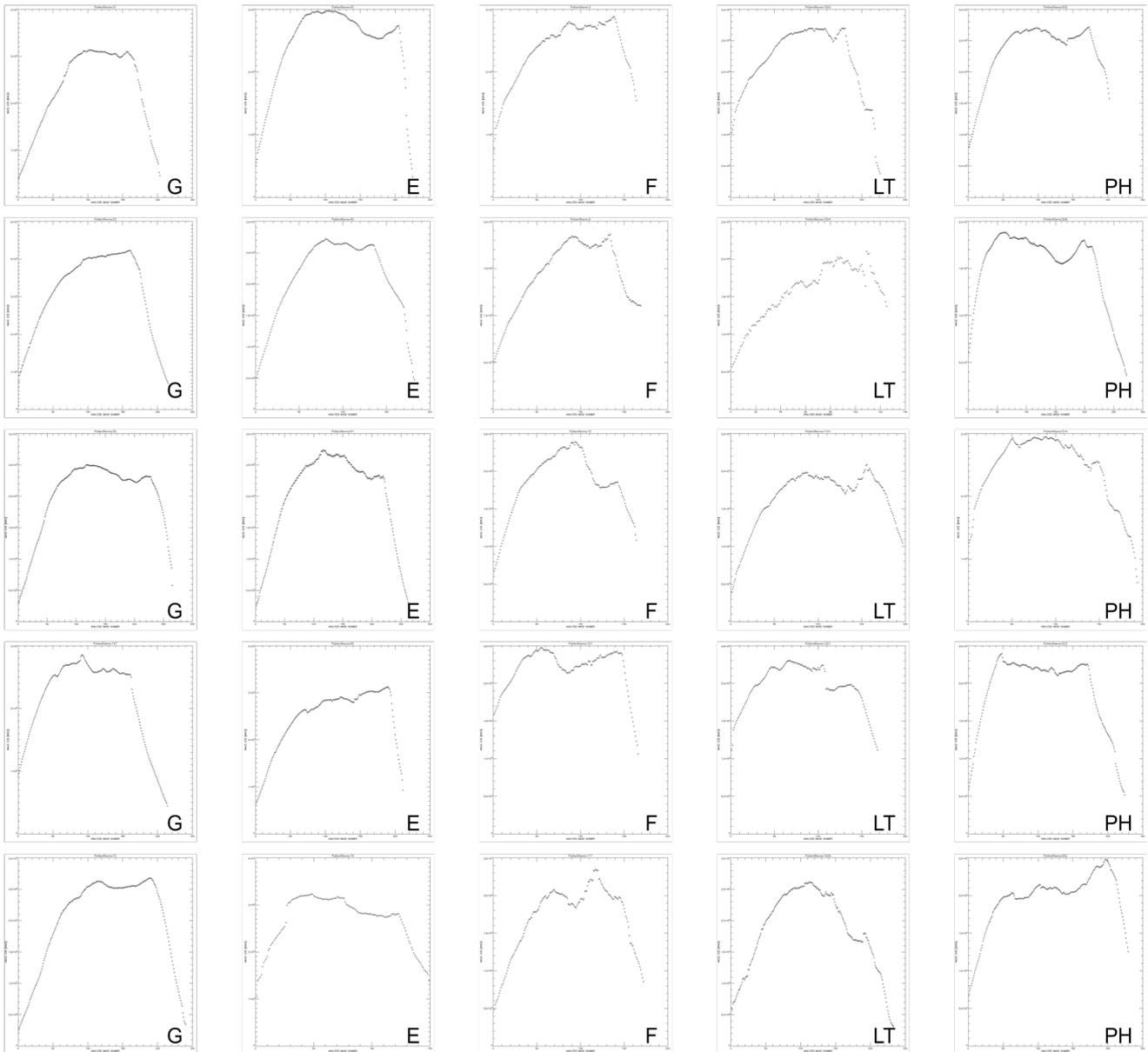


Abbildung 48: Schnittbildgröße

Die Größe in mm² der segmentierten Lungenschnittbilder als Funktion der Schnittbildzahl von kranial nach kaudal durch die Lunge für die jeweils festgelegten HE-Bereiche – auch für alle auswertbaren Schnittbilder jeweils eines Beispielpatienten aus jeder Patientengruppe.

G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

12. Anhang

12.2. Ergebnisse der Parameter A_0 und A_3

12.2.1. Programmvariante 1

12.2.1.1. Standardabweichungen der Parameter A_0 und A_3

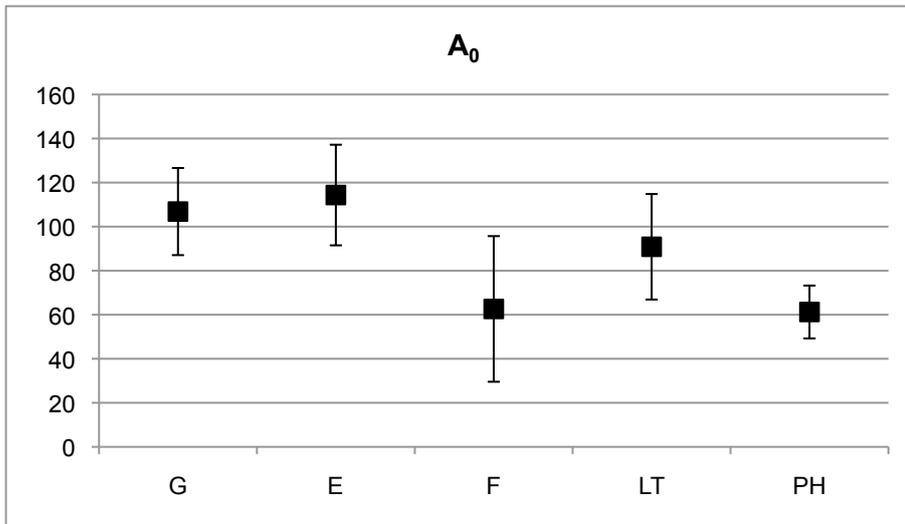


Abb. 49: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_0 ; Programmvariante 1; Modus 1

mittlere Standardabweichung = ■ , StabwMS = |—| , G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A_0	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	106,83	114,34	62,62	90,848	61,24
StabwMS	39,56	45,69	66,13	47,91	23,99
Median	93,66	110,15	50,94	90,1	58,03
Minimum	48,01	17,4	7,3	14,75	23,85
Maximum	214,27	221,69	555,87	340,76	161,44

Tab. 19: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_0 anhand der Programmvariante 1; Modus 1

12. Anhang

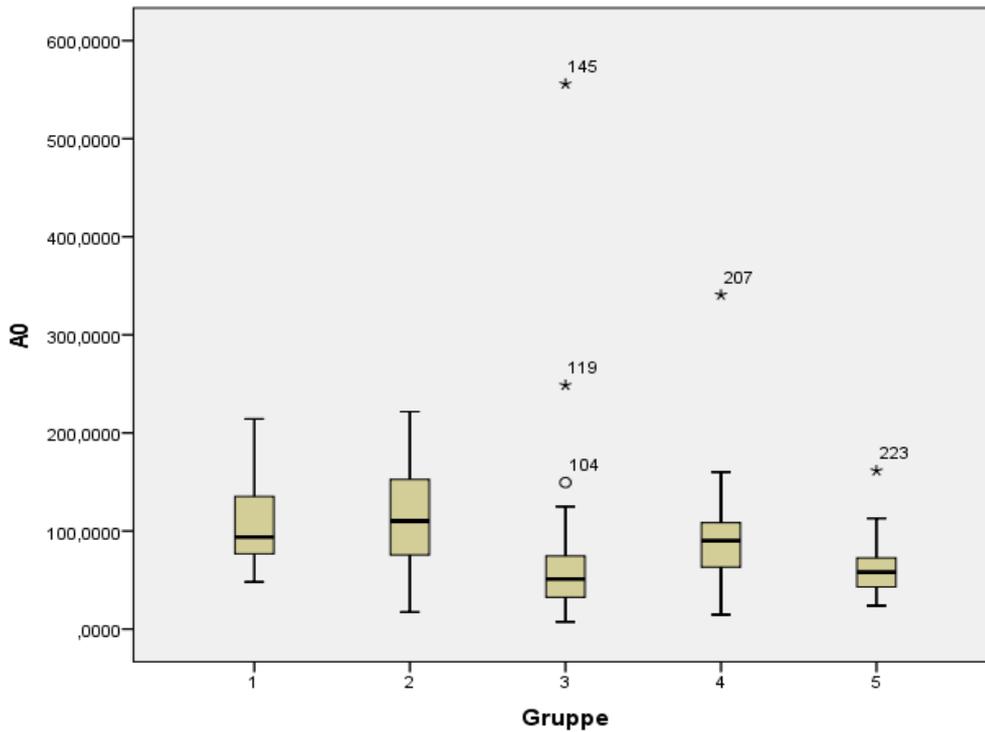


Abb. 50: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_0 ; Modus 1; Programmvariante 1

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_0 fallen die Ausreißer der Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 19 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer v.a. für die Gruppe „Fibrose“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung.

12. Anhang

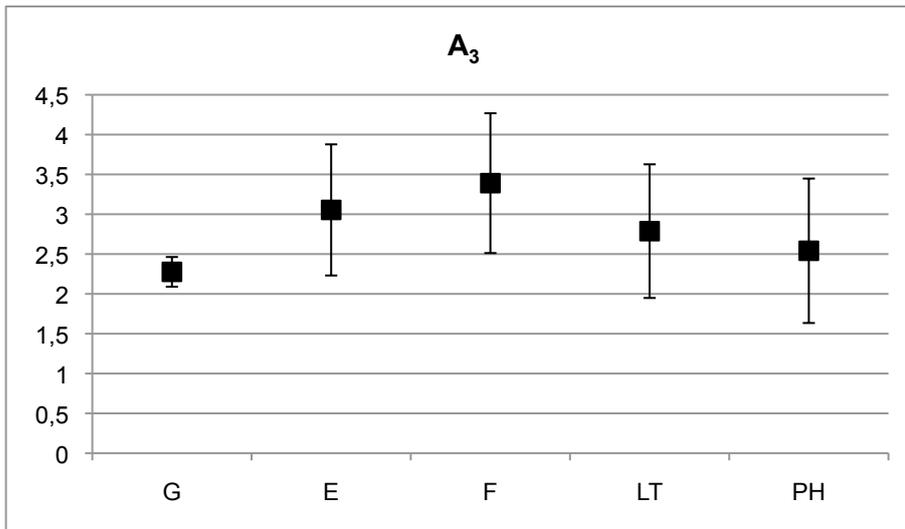


Abb. 51: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A₃; Programmvariante 1; Modus 1

mittlere Standardabweichung = ■, StabwMS = |—|, G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A ₃	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	2,27	3,05	3,39	2,78	2,54
StabMS	0,37	1,64	1,75	1,67	1,81
Median	2,24	2,7	2,93	2,41	2,05
Minimum	1,73	1,62	1,34	1,31	0,98
Maximum	3,01	12,35	10,06	10,62	12,32

Tab. 20: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₃ anhand der Programmvariante 1; Modus 1

12. Anhang

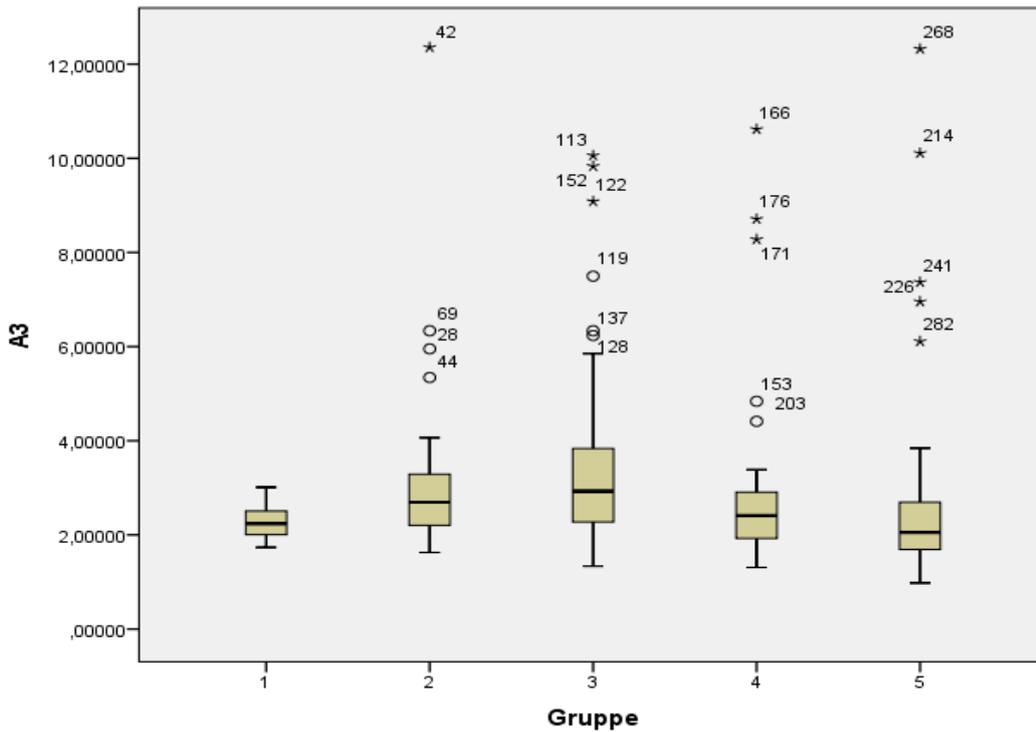


Abb. 52: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_3 ; Modus 1; Programmvariante 1

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_3 fallen die Ausreißer der Gruppen „Emphysem“, „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 20 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer für die Gruppen „Emphysem“, „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark.

12. Anhang

12.2.2. Programmvariante 2

12.2.2.1. Auswertungsmodus 1

12.2.2.1.1. Standardabweichungen der Parameter A_0 und A_3

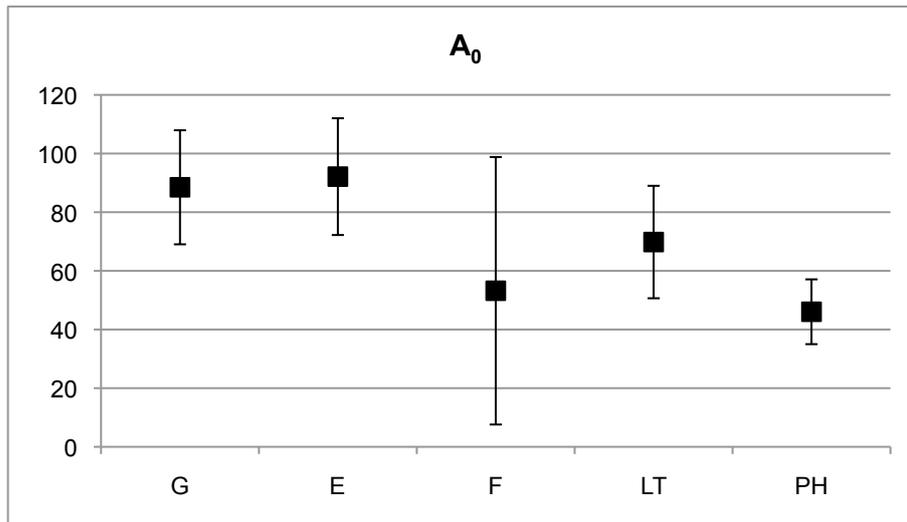


Abb. 53: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_0 ; Programmvariante 2; Modus 1

mittlere Standardabweichung = ■, StabwMS = |—|, G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A_0	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	88,49	92,12	53,21	69,82	46,05
StabwMS	37,73	40,22	91,84	38,34	22,09
Median	78,86	92,97	35,66	67,27	41,97
Minimum	8,55	11,41	0,85	11,37	10,92
Maximum	202,03	182,38	741,8	227,82	110,6

Tab. 21: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Median, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_0 ; Programmvariante 2; Modus 1

12. Anhang

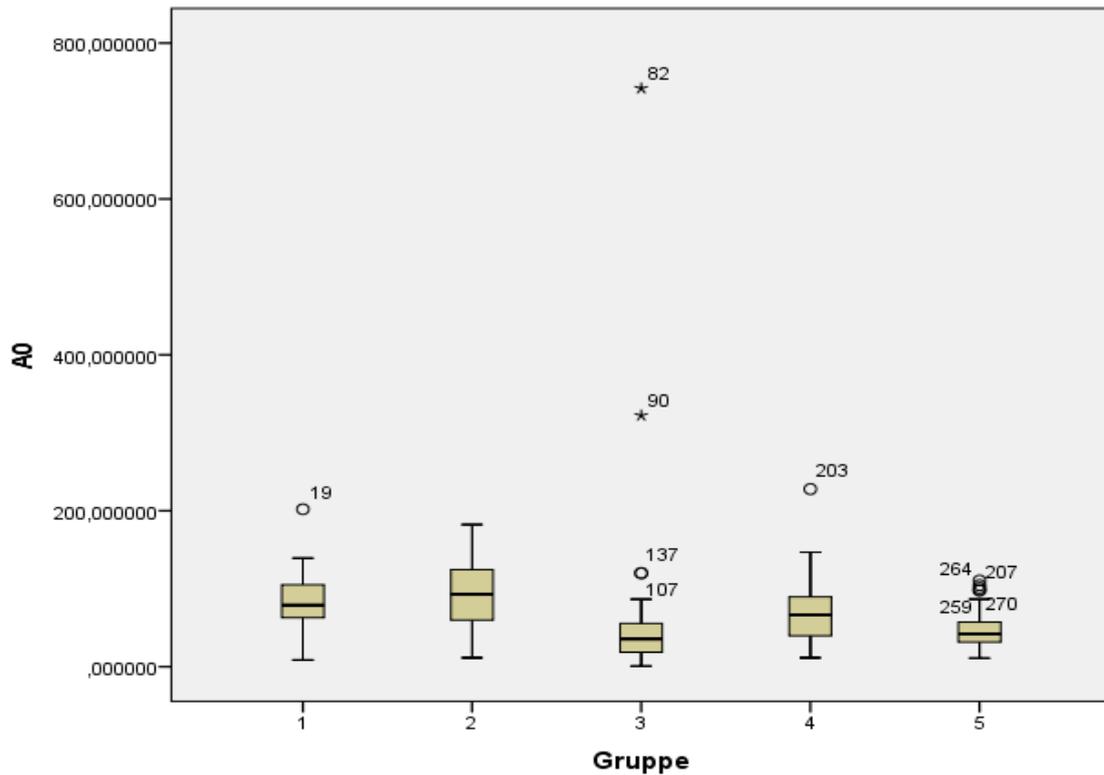


Abb. 54: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_0 ; Modus 1; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_0 fallen die Ausreißer der Gruppen „Gesund“, „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 21 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer v.a. für die Gruppen „Gesund“ und „Fibrose“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark.

12. Anhang

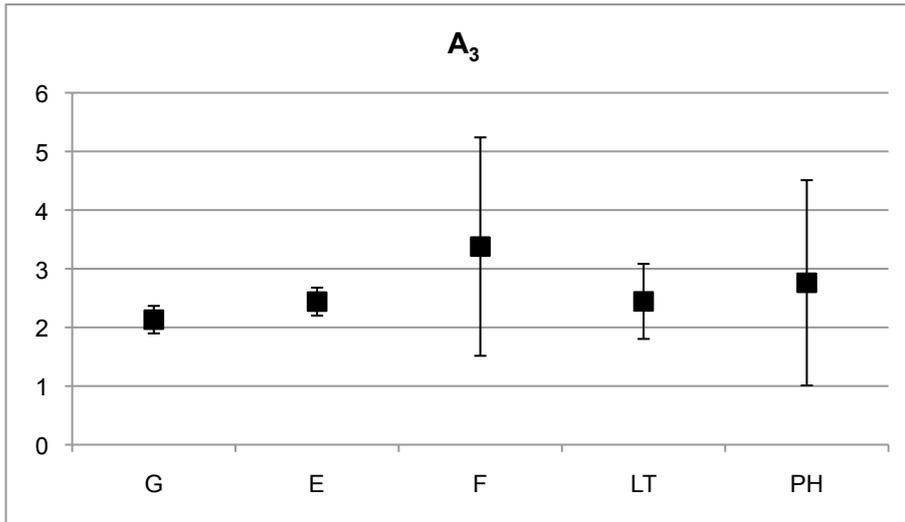


Abb. 55: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A₃; Programmvariante 2; Modus 1

mittlere Standardabweichung = ■, StabwMS = |—|, G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A ₃	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	2,13	2,43	3,37	2,44	2,76
StabwMS	0,46	0,47	3,72	1,27	3,49
Median	2,1	2,43	2,65	2,19	2,18
Minimum	0,84	1,42	0,05	0,82	0,83
Maximum	2,95	3,98	32,79	10,42	28,68

Tab. 22: Mittlere Standardabweichung, StabwMS, Median, Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₃; Programmvariante 2; Modus 1

12. Anhang

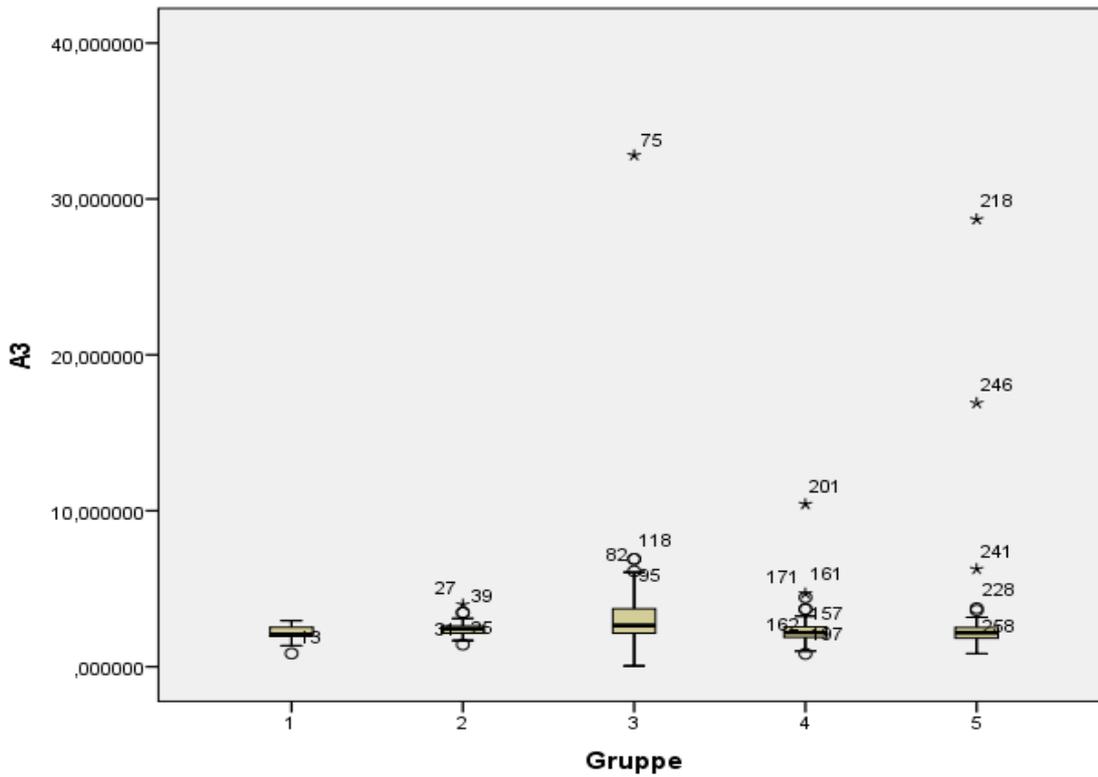


Abb. 56: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_3 ; Modus 1; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_3 fallen die Ausreißer aller fünf Patientengruppen auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 22 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer v.a. für die Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark.

12. Anhang

12.2.2.2. Auswertungsmodus 2

12.2.2.2.1. Standardabweichungen der Parameter A_0 und A_3

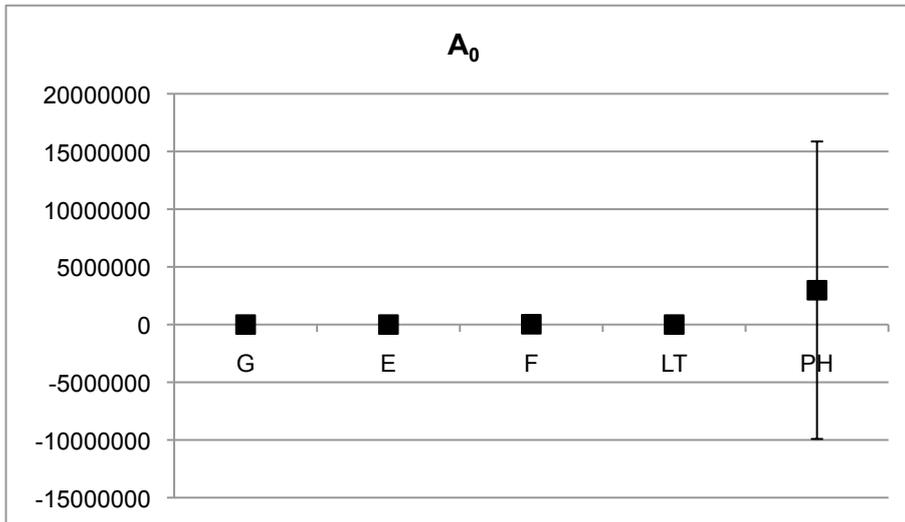


Abb. 57: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A_0 ; Programmvariante 2; Modus 2

mittlere Standardabweichung = ■, StabwMS = |—|, G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A_0	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	96,85	105,057012	29427,31	76,98	2976762,26
StabwMS	40,15	44,62	249316,74	36,9	25778947,91
Median	86,81	103,52	42,41	72,56	48,14
Minimum	27,17	11,75	4,60	12,75	12,68
Maximum	208,75	212,61	2,14+06	156,93	2,26+08

Tab. 23: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_0 ; Programmvariante 2; Modus 2

12. Anhang

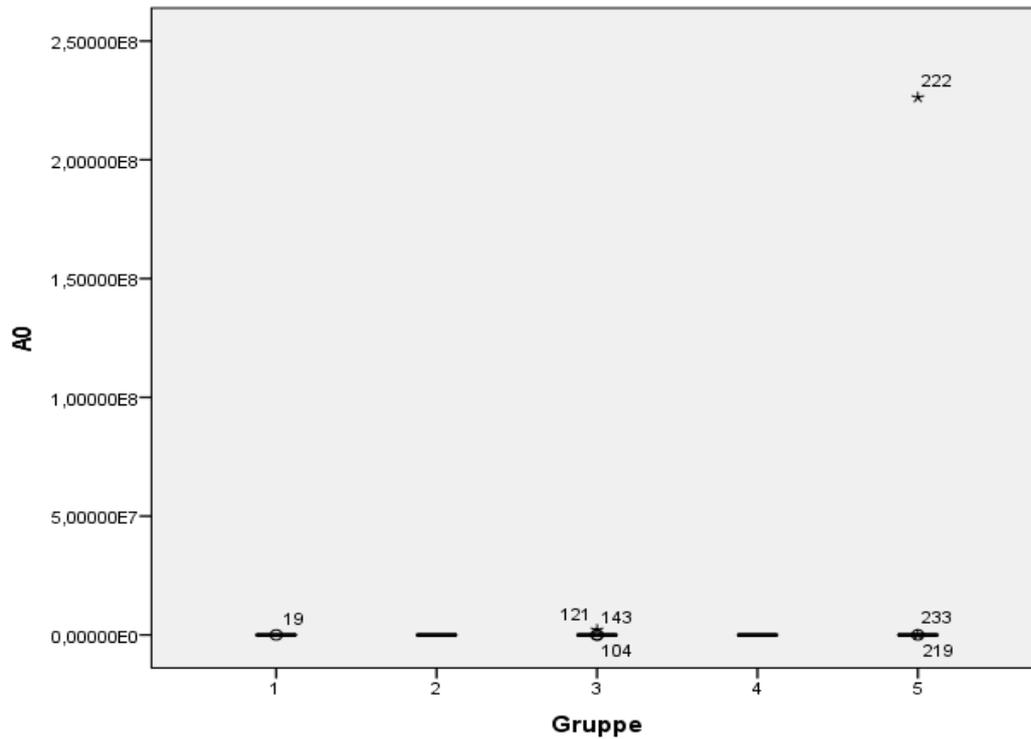


Abb. 58: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_0 ; Modus 2; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_0 fallen die Ausreißer der Gruppen „Gesund“, „Fibrose“ und „pulmonale Hypertonie“ auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 23 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer v.a. für die Gruppen „Fibrose“ und „pulmonale Hypertonie“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark.

12. Anhang

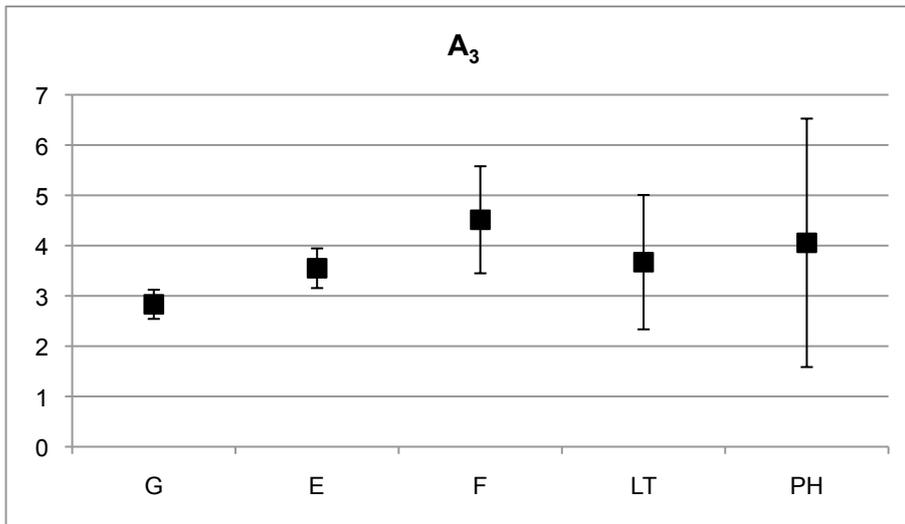


Abb. 59: Mittlere Standardabweichung und StabwMS; Parameter A₃; Programmvariante 2; Modus 2

mittlere Standardabweichung = ■ , StabwMS = |—| , G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A ₃	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	2,83	3,54	4,51	3,67	4,05
StabwMS	0,57	0,78	2,12	2,67	4,94
Median	2,76	3,32	3,97	3,06	2,94
Minimum	1,36	2,14	0,77	1,01	1,26
Maximum	3,76	3,54	10,99	21,34	39,38

Tab. 24: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₃; Programmvariante 2; Modus 2

12. Anhang

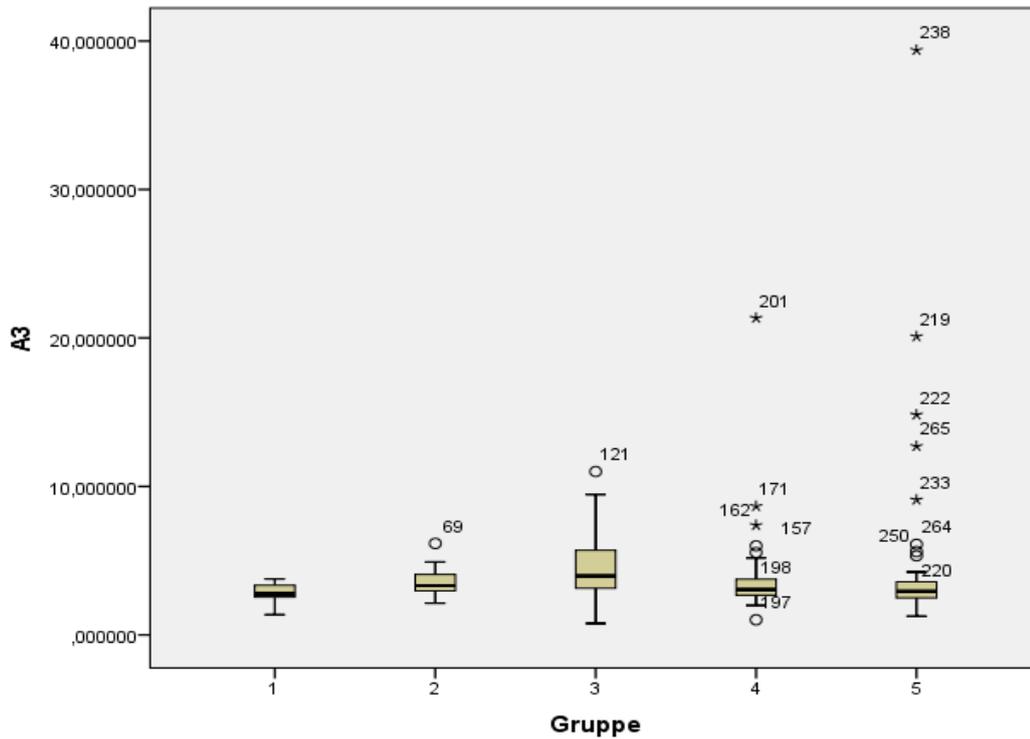


Abb. 60: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A₃; Modus 2; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A₃ fallen die Ausreißer der Gruppen „Emphysem“, „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 24 für die entsprechenden Gruppen, wird die Bedeutung dieser Ausreißer v.a. für die Gruppen „Fibrose“, „Lungentumor“ und „pulmonale Hypertonie“ deutlich. Die wenigen hohen Werte beeinflussen die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark.

12. Anhang

12.2.2.3.. Auswertungsmodus 3

12.2.2.3.1. Standardabweichungen der Parameter A_0 und A_3

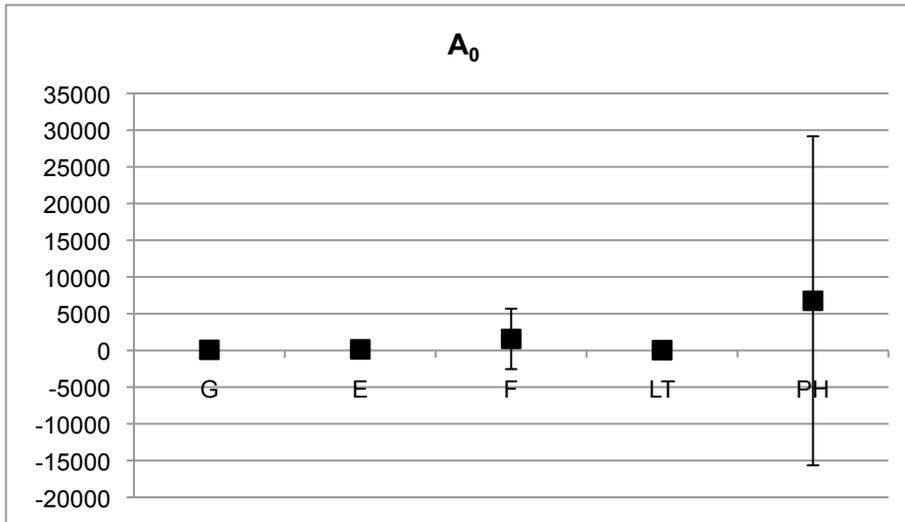


Abb. 61: Mittlere Standardabweichung, StabwMS ; Parameter A_0 ; Programmvariante 2; Modus 3

mittlere Standardabweichung = ■, StabwMS = |—|, G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

A_0	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	80,87	146,88	1567,46	35,77	6755,87
StabwMS	223,55	615,34	8235,12	115,78	44792,36
Median	2,17	5,48	23,16	3,5	3,68
Minimum	0,18	0,56	0,59	0,53	0,63
Maximum	811,294	3857,35	63000,9	705,71	339730

Tab. 25: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A_0 ; Programmvariante 2; Modus 3

12. Anhang

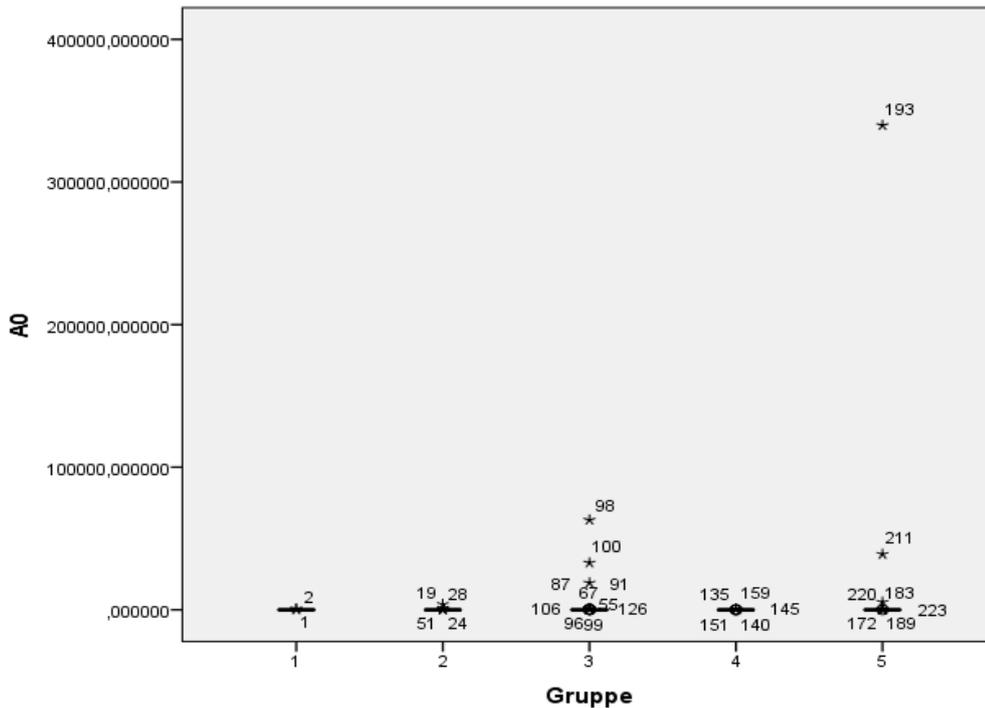


Abb. 62: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A_0 ; Modus 3; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A_0 fallen die Ausreißer aller fünf Patientengruppen auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 25 für die entsprechenden Gruppen, wird deutlich, dass die teilweise extremen Ausreißer die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark beeinflussen.

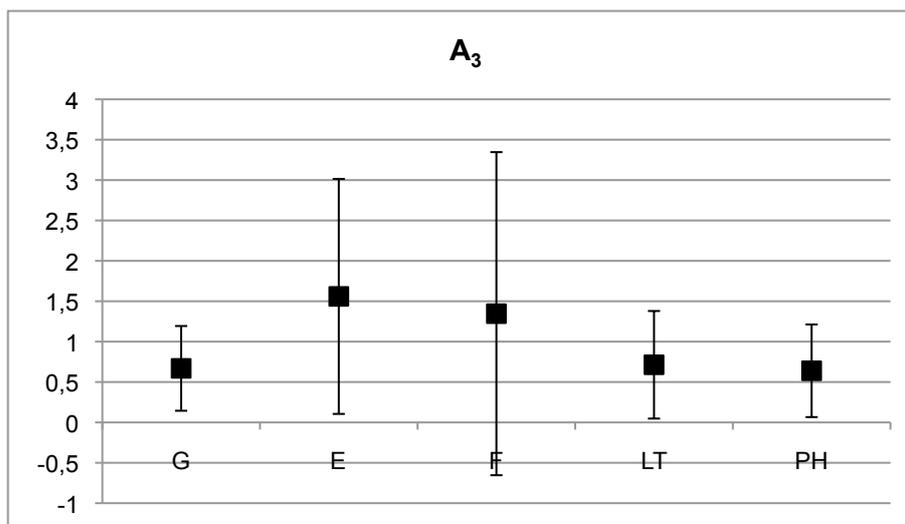


Abb. 63: Mittlere Standardabweichung, StabwMS ; Parameter A_3 ; Programmvariante 2; Modus 3

mittlere Standardabweichung = ■ , StabwMS = |—| , G = Gesund, E = Emphysem, F = Fibrose, LT = Lungentumor, PH = pulmonale Hypertonie

12. Anhang

A₃	Gesund	Emphysem	Fibrose	Lungentumor	pulmonale Hypertonie
mittlere Standardabweichung	0,66	1,55	1,34	0,71	0,63
StabwMS	1,04	2,91	4,01	1,33	1,14
Median	0,15	0,67	0,57	0,25	0,22
Minimum	0,05	0,05	0,02	0,06	0,02
Maximum	3,71	16,47	33,02	8,22	6,52

Tab. 26: Mittlere Standardabweichung; StabwMS; Median; Minimum und Maximum der Standardabweichung des Parameters A₃ ; Programmvariante 2; Modus 3

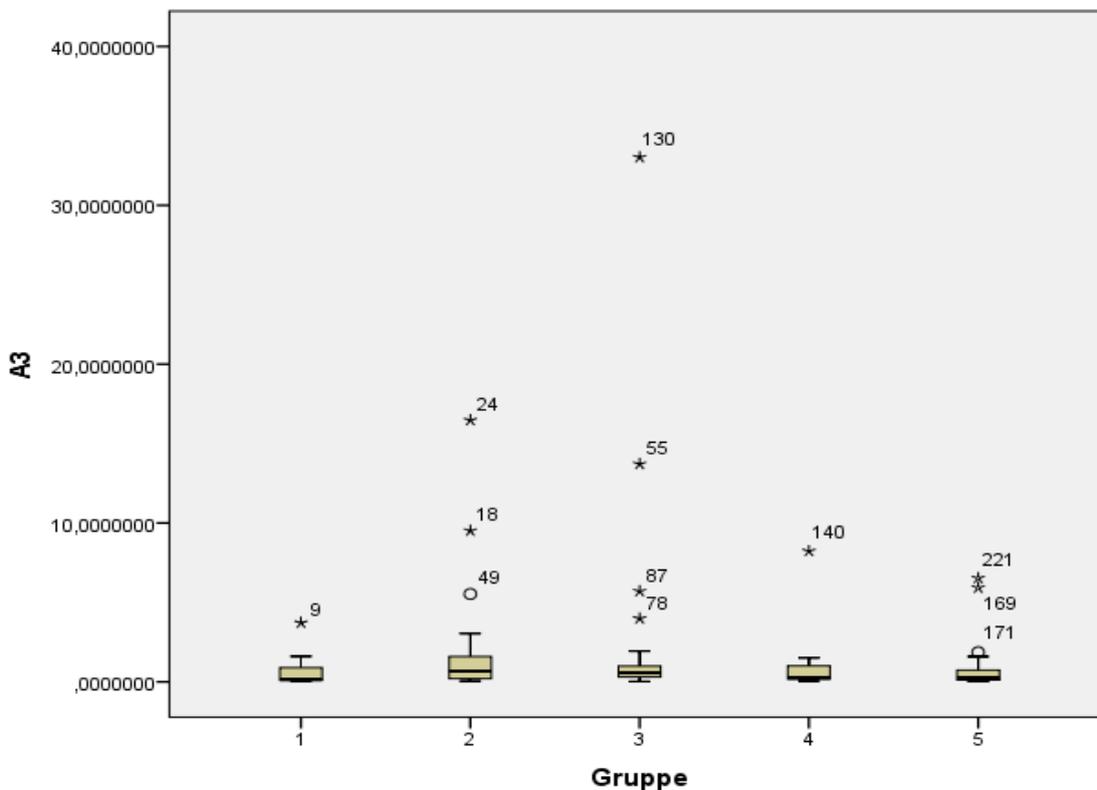


Abb. 64: Boxplot-Diagramm Standardabweichungen; Parameter A₃; Modus 3; Programmvariante 2

1= Gesund, 2= Emphysem, 3= Fibrose, 4=Lungentumor, 5= pulmonale Hypertonie

In dem Boxplot-Diagramm für die gemittelte Standardabweichung des Parameters A₃ fallen die Ausreißer aller fünf Patientengruppen auf. Betrachtet man die Werte für mittlere Standardabweichung und Median aus der Tab. 26 für die entsprechenden Gruppen, wird deutlich, dass die teilweise extremen Ausreißer die Ergebnisse der mittleren Standardabweichung stark beeinflussen.

13. Ehrenwörtliche Erklärung

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

Ort, Datum

Unterschrift

14. Danksagung

14. Danksagung

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

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Martin Obert, der mich während dieser Arbeit betreute.

Dem Statistiker Herrn Dr. Johannes Herrmann der Justus- Liebig- Universität Gießen danke ich für die Hilfe bei der Beantwortung statistischer Fragestellungen.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Marian Kampschulte unter anderem für die Hilfe bezüglich der passenden Fensterung der CT-Aufnahmen.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Alzen möchte ich für die wertvollen Ratschläge danken, die er im Rahmen der Begutachtung erteilt hat und die in den Text der Dissertation aufgenommen wurden.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich besonders für die bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen und für die liebevolle und immerwährende Begleitung auf meinem Weg.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**