

**Entwicklung eines Algorithmus zur CT - Dichtekurven - Analytik
und Evaluation am Beispiel der automatisierten Klassifikation von
verschiedenen Lungenerkrankungen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Limburg, Rebekka

aus Karl - Marx - Stadt

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-
Universität Gießen

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Gutachter: Frau Prof. Dr. Krombach

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Matejec

Tag der Disputation: 14.10.2021

1 INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Anatomie der menschlichen Lunge	1
1.2 Lungenerkrankungen in der Gesellschaft	2
1.2.1 Lungenemphysem.....	3
1.2.2 Lungenfibrose	5
1.3 Automatische Bildbefundung.....	6
1.3.1 CAD-Systeme	6
1.3.2 Etablierte Radiomics-Bildmarker	6
1.4 Ziel dieser Studie	6
1.4.1 Forschungsfragen	7
1.4.2 Flussdiagramm.....	8
2 MATERIAL UND METHODEN	9
2.1 Datenerhebung	9
2.1.1 Beschreibung der Auswahlkriterien der Patienten	9
2.2 Beschreibung des Patientenkollektives	10
2.2.1 Testgruppe.....	10
2.2.2 Validierungsgruppe	10
2.2.3 Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs	11
2.3 Methoden der Bildanalyse	11
2.3.1 Multidetektor Computertomographie	11
2.3.2 Die Hounsfield-Skala.....	12
2.3.3 Fensterung.....	14
2.3.4 CT - Bilderhebung	14
2.4 Segmentierung des Lungengewebes	15
2.4.1 Lungensegmentierung.....	15
2.5 Beschreibung der Entwicklung der Histogram Functional Shape Methode	17
2.5.1 Graphische Darstellung der Kurvenentwicklung in 5 Teilschritten.....	18
2.5.2 Kurvenanpassung unter Verwendung der Verhulst-Gleichung	20
2.6 Etablierte Radiomics-Bildmarker	22
2.6.1 Perzentilenwert (PV)	22
2.6.2 Emphysemindex (EI).....	22
2.6.3 Weitere Statistikbildmarker – Mittelwert, Varianz, Schiefe, Kurtosis	23
2.7 Verwendete statistische Methoden.....	24
2.7.1 Multinomiale Logistische Regression (MLR).....	24
2.7.2 Sensitivität und Spezifität	25

2.7.3	Weitere statistische Tests	26
3	ERGEBNISSE	28
3.1	Segmentierungsergebnisse	28
3.2	Ergebnisse der Kurvenanpassung	28
3.2.1	Ergebnisse der Anpassungsparameter A_0, A_1, A_2	28
3.2.2	Ergebnisse der $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ -Werte	28
3.3	Ergebnisse der HFS-Methode	28
3.3.1	Beschreibung der Kurvenverläufe aus Tabellen 2 bis 4	31
3.4	Ergebnisse der MLR	33
3.4.1	MLR-Ergebnisse der „Testgruppe“	37
3.4.2	MLR-Ergebnisse der „Validierungsgruppe“	38
3.5	Fehlzuordnungen der HFS -Methode	40
4	DISKUSSION	43
4.1	Diskussion der Patientenauswahl	43
4.1.1	Diskussion der Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektives	43
4.1.2	Diskussion der Unterscheidung in „Test“- und „Validierungsgruppe“	43
4.2	Diskussion der Kurvenanpassung	44
4.2.1	Diskussion der Anpassungsparameter A_0, A_1 und A_2	44
4.2.2	Diskussion der $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ -Werte	45
4.2.3	Diskussion der etablierten Methoden	45
4.3	Diskussion der statistischen Ergebnisse der MLR	46
4.4	Diskussion der Fehlzuordnungen mit der HFS-Methode	47
4.5	Fehlerdiskussion	48
4.5.1	Befundung der CT-Datensätze	48
4.5.2	Durchführung der Computertomographien	48
4.5.3	Gerätevarianzen	49
4.5.4	Zusammenfassung der Fehlerquellen	49
4.6	Studienbeschränkung	50
4.7	Bedeutung der Studie / Zukunftsaussichten	50
4.7.1	Generalisierbarkeit der HFS-Methode	50
4.7.2	Beziehung zu Radiomics	51
4.7.3	Künstliche Intelligenz	52
4.7.4	Bedeutung für den klinischen Alltag	53
4.8	Beantwortung der Forschungsfragen	54
5	ZUSAMMENFASSUNG	58

6	SUMMARY	60
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	62
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	64
9	TABELLENVERZEICHNIS.....	66
10	FORMELVERZEICHNIS.....	68
11	LITERATURVERZEICHNIS.....	69
12	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS MIT EIGENEN ARBEITEN.....	77
13	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	78
14	DANKSAGUNG	79

1. EINLEITUNG

In nahezu allen Bereichen der Medizin werden zur Beantwortung klinischer Fragen weltweit jährlich Millionen Untersuchungen mittels Computertomograph (CT) durchgeführt (Brenner und Hall 2007; Muhogora et al. 2010; Nekolla et al. 2017). Im Zuge der stetig besser werdenden CT-Aufnahmen rücken auch verschiedene Rechenmethoden an den gewonnenen Daten verstärkt in den Vordergrund, wodurch beispielsweise das Forschungsgebiet der Radiomics (Rogers et al. 2020) in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewann. Auch ist die ständige Weiterentwicklung computerassistierter Detektionssysteme (CAD-Systeme) ein wesentlicher Bestandteil der Objektivierung von Diagnosen mittels numerischer Methoden. Hier gelingt es, durch Mustererkennung an den entstandenen CT-Bildern automatisch Diagnosen herzuleiten (Doi 2007; Kai et al. 2018) und so den Radiologen mit der digitalen Auswertung zu unterstützen.

Die vorliegende Arbeit beleuchtet ein solches CAD-Programm, welches mit der Histogram Functional Shape Methode (HFS) CT-Histogramme von High-Resolution-CT-Bildensätzen (HR-CT) verschiedener Lungen in drei Kategorien valide zuordnet: gesunde Lungen, Lungenemphysem und Lungenfibrose. Es soll hierbei untersucht werden, wie gut der diagnostische Nutzen dieser HFS-Methode im Vergleich mit standardisierten Verfahren ist.

1.1 Anatomie der menschlichen Lunge

Die menschliche Lunge besteht aus einem rechten (Pulmo dexter) und einem linken Lungenflügel (Pulmo sinister), wobei diese weiter in Lungenlappen (Lobi pulmonis) unterteilt werden. Der rechte Lungenflügel weist dabei drei Lappen (Lobus superior pulmonis dextri, Lobus medius pulmonis dextri, Lobus inferior pulmonis dextri) auf, der linke Lungenflügel zwei (Lobus superior pulmonis sinistri, Lobus inferior pulmonis sinistri). Die einzelnen Lungenlappen werden wiederum in Lungensegmente (Segmenta bronchopulmonalia) unterteilt. In der rechten Lunge lassen sich 10 Segmente nachweisen, in der linken Lunge gibt es lagebedingt durch das Herz im linken Hemithorax nur 9 Segmente (hier fehlt das 7. Segment) (Schünke et al. 2018).

Das Lungengewebe wird in einen luftführenden Bronchialbaum, welcher sich innerhalb der Lunge dichotom spaltet, und in jenes Gewebe, in dem der Gasaustausch stattfindet, unterteilt. Die luftleitenden Bronchien enden in den Lungenbläschen (Alveolen). In den Alveolen wird das Blut mit Sauerstoff angereichert und Kohlenstoffdioxid als Produkt der Atmung aus dem Blut abgegeben. Der Gasaustausch erfolgt passiv über den physikalischen Vorgang der Diffusion (Larsen 2013).

Sowohl chronische als auch akute Krankheitsbilder können diese Gasdiffusion maßgeblich beeinflussen und stören. Die vorliegende Dissertation betrachtet das Lungenemphysem sowie die Lungenfibrose und deren Auswirkung auf die Dichte des Lungengewebes. Abbildung 1 zeigt das HR-CT-Schnittbild einer gesunden Lunge.

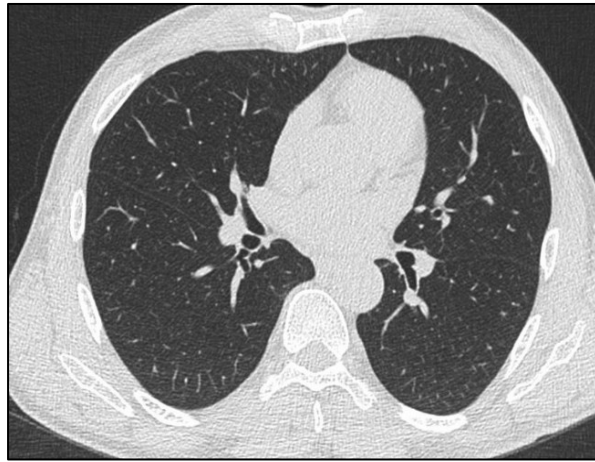


Abbildung 1: CT-Schnittbild ohne wesentliche Pathologie. (Patient dieser Dissertation)

1.2 Lungenerkrankungen in der Gesellschaft

Für die kommenden Jahre wird weltweit eine Zunahme der Prävalenz sowohl von infektiösen Lungenerkrankungen wie Tuberkulose, als auch von strukturellen Lungenerkrankungen wie Emphyseme oder Fibrosen erwartet (Geldmacher et al. 2008). Ebenso lässt sich mit steigendem Alter ein gehäuftes Auftreten von Lungenerkrankungen nachweisen (Hansen 2007). In der Todesursachenstatistik stehen Lungenerkrankungen laut Statistischem Bundesamt mittlerweile hinter Krankheiten des Kreislaufsystems und verschiedenster Neubildungen an 3. Stelle. Vier der 10 häufigsten Todesursachen weltweit sind Krankheiten der Atmungsorgane, namentlich Infektionen der unteren Atemwege, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), das Bronchialkarzinom und die Lungentuberkulose (Geldmacher et al. 2008; Knipel et al. 2012; Statistisches Bundesamt 2019).

Durch die Verdopplung der Lebenserwartung in den letzten einhundert Jahren und dem zusammenhängenden deutlichen Rückgang der Sterblichkeit wird sich die Alterspyramide in der Bevölkerung verändern. Die Altersgruppe der über 60-Jährigen wird zahlenmäßig deutlich zunehmen (Knipel et al. 2012; Statistisches Bundesamt 2019).

Somit sind Lungenemphysem und Lungenfibrose im Arbeitsalltag eines modernen Radiologen bereits gängige Krankheitsbilder und werden in Zukunft noch mehr an Bedeutung gewinnen.

1.2.1 Lungenemphysem

Das Lungenemphysem (Abbildung 2) ist eine chronische und irreversible Überblähung der Alveolen und geht mit einer Destruktion der Alveolarwände bei gleichzeitig fehlender Fibrose (Krug und Kamm 2005; Greten et al. 2010) einher. In ca. 10 % aller Sektionen lässt sich ein Lungenemphysem nachweisen, bei ca. 2-5 % der Verstorbenen stellt es eine wesentliche Todesursache dar (Herold 2020). Emphyseme können entweder als Folge einer Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung, kurz COPD, oder durch den Mangel der körpereigenen Protease Alpha-1-Antitrypsin (AAT) (Herold 2020) entstehen.

COPD (chronic obstructive pulmonary disease)

COPD ist eine Bezeichnung für eine vermeidbare, pulmonale Erkrankung mit extra-pulmonalen Auswirkungen. Diese Auswirkungen beeinflussen erheblich den klinischen Verlauf der Krankheit. Pulmonal lässt sich ein gestörter Atemfluss nachweisen, meist aufgrund einer pathologischen Entzündungsreaktion der Lunge auf schädliche Gase oder Partikel (Herold 2020). In Deutschland leiden laut BOLD-Studie ca. 13 % der Bevölkerung über 40 Jahren an einer chronisch obstruktiven Erkrankung (Buist et al. 2007; Geldmacher et al. 2008). Aktuell sind mehr Männer als Frauen erkrankt, allerdings lässt sich ein zunehmender Anstieg des Frauenanteils verzeichnen (Geldmacher et al. 2008; Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) 2018; Herold 2020).

Im Jahr 2017 sind laut Statistischem Bundesamt 32.104 Menschen in der Bundesrepublik Deutschland an den direkten Folgen einer COPD gestorben, die Prognose für die kommenden Jahre ist steigend (Statistisches Bundesamt 2019).

Die Pathophysiologie hinter der Entstehung eines Lungenemphysems auf dem Boden einer COPD läuft in der Regel in folgender Sequenz:

Zunächst kommt es zu einer chronischen Entzündungsreaktion der kleinen Atemwege. Durch diese Entzündung werden Umbauprozesse in den Bronchialwänden angeregt, was zu einer Mukushypersekretion sowie zu einer verstärkten Proteaseaktivität führt. Das Lumen wird im Querschnitt verengt, es stellt sich sowohl eine strukturelle als auch eine funktionelle Obstruktion ein. Der gestörte Atemfluss führt letztendlich langfristig zu einer Überblähung der Alveolen, welche dann zu einer Destruktion führt und sich radiologisch als Lungenemphysem nachweisen lässt (Herold 2020).

Lungenemphysem in der Bildgebung

In der Fachliteratur wird die hochauflösende CT als sensitivste bildgebende Methode zur Diagnostik eines Lungenemphysems bewertet, da sie sowohl im Nachweis als auch in

der Klassifizierung des Subtyps der Röntgen-Übersichtsaufnahme überlegen ist (Krug und Kamm 2005; Herold 2020). Morphologisch lassen sich laut Fleischner Gesellschaft folgende Emphysemtypen voneinander unterscheiden (Wormanns und Hamer 2015; Storbeck et al. 2015):

1. Das zentrilobuläre Lungenemphysem als häufigste Form des Lungenemphysems betrifft hauptsächlich die Oberlappen und apikalen Unterlappensegmente. Diese Form des Lungenemphysems ist oft mit einer chronischen Bronchitis vergesellschaftet und betrifft zunächst die respiratorischen Bronchiolen. Im weiteren Verlauf konfluieren die Einzelherde und erscheinen als große Emphysemlasen im teilweise noch gesunden Lungenparenchym.
2. Das panlobuläre Lungenemphysem ist die klinisch schwerste und zugleich seltenste Form des Lungenemphysems. Es ist zum einen genetisch determiniert und durch einen Alpha-1-Antitrypsinmangel verursacht, kann aber zum anderen auch bei Rauchen vorkommen. In der CT-Bildgebung fallen vor allem die Unterlappen als betroffene Areale auf.
3. Das periseptale Lungenemphysem befällt in erster Linie die subpleuralen Alveolarräume entlang der Pleura sowie der Interlobularsepten. Es entstehen etwa 2 cm große Hohlräume, welche sich perlschnurartig entlang der Septen und der Pleura ziehen. Der bevorzugte Entstehungsort sind die apikalen Oberlappensegmente. Das periseptale Lungenemphysem ist nachweislich die häufigste Ursache eines Spontanpneumothorax bei jungen Erwachsenen.
4. Das bullöse Emphysem wird durch die Prädominanz von Bullae definiert. Diese stellen CT-morphologisch scharf begrenzte luftgefüllte Läsion von mehr als einem Zentimeter Durchmesser dar. Riesenbullae können mehr als 10 cm messen. Dieses große Volumen führt wiederum zur Kompression des angrenzenden Lungenparenchyms.



Abbildung 2 : CT-Schnittbild eines Lungenemphysems. (Patient dieser Studie)

1.2.2 Lungenfibrose

Eine Lungenfibrose ist eine interstitielle Erkrankung und beschreibt eine Veränderung des Lungengewebes, welche diverse Ursachen haben kann (Greten et al. 2010). In ca. 60-70 % der Fälle ist die idiopathische Lungenfibrose (IPF, engl. idiopathic pulmonary fibrosis) jedoch nach Erhebung der Patientenanamnese auf den inhalativen Genuss von Tabak zurückzuführen (Behr et al. 2020).

Elastisches Lungengewebe wird dabei zu Bindegewebe umgebaut; durch die daraus resultierende verringerte Dehnbarkeit (Compliance) sowie den Verlust von funktionellen Alveolen verkleinert sich die Vitalkapazität.

Lungenfibrose in der Bildgebung

Die Lungenfibrose (Abbildung 3) ist durch ein typisches radiologisches Bild gekennzeichnet und tritt meist zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr auf. Laut SK2-Leitlinie von 2020 ist eine HR-CT der Goldstandard zum Nachweis einer Lungenfibrose (Behr et al. 2020). In der Bildgebung lassen sich nach Greten (Greten et al. 2010) folgende Befunde ausmachen:

- Erfassung von milchglasartigen Verschattungen als Zeichen der Alveolitis
- Fibroseareale und Traktionsbronchiektasien
- Wabenmuster (engl. Honeycombing)



Abbildung 3: CT-Schnittbild einer Lungenfibrose. (Patient der hier vorliegenden Studie)

1.3 Automatische Bildbefundung

1.3.1 CAD-Systeme

Eine Methode, die Untersuchungsergebnisse zu optimieren, ist die Verwendung von computerassistierten Detektionssystemen (CAD-Systeme, engl. Computerassisted detection), welche dem Radiologen dabei unterstützen können, pathologische Muster zu erkennen und daraus resultierende Diagnosen abzuleiten (Renz 2014). Mit dem Programm Pulmo3D hat die Firma Mevis (MeVis Research GmbH, Bremen, Deutschland) ein solches CAD-Verfahren entwickelt.

1.3.2 Etablierte Radiomics-Bildmarker

Bereits in frühen Forschungsarbeiten wurden CT-Histogramme von HR-CT-Datensätzen erfolgreich analysiert. Die Dichtemaskenanalyse (Müller et al. 1988) führte als erste Arbeit schließlich zur Definition des Emphysemindex (EI). Hier wird der volumetrische Luftanteil des Hounsfield-Einheiten-Bereiches (HE) der Dichtekurve berechnet, welcher beispielsweise unter -950 HE in Bezug auf den gesamten HE-Bereich der Lunge liegt (Owringi et al. 2013; Yilmaz et al. 2013; Lynch et al. 2015; Kirby et al. 2015). Eng verwandt mit dieser Messung der Lungendichte ist der n-te Perzentil-Wert (PV). Der PV ist definiert als der HE-Wert eines kumulativen Lungendichtehistogramms bei einem bestimmten vorher gewählten Perzentil, z. B. dem 15. Perzentil (Gould et al. 1988; Gould et al. 1991; Stoel und Stolk 2004). Andere Lungendichteparameter basieren auf der deskriptiven statistischen Momentanalyse, die Mittelwert (MV), Varianz (V), Schiefe (S) und Kurtosis (K) umfasst (Best et al. 2008; Yamashiro et al. 2011; Ariani et al. 2014; Son et al. 2016).

1.4 Ziel dieser Studie

Die beschriebenen etablierten Methoden nutzen nur wenige Eigenschaften eines Dichtehistogramms. Die Hypothese, die dieser Dissertation zugrunde gelegt wurde ist, dass Dichtehistogramme wahrscheinlich eine Vielzahl mehr medizinisch verwertbarer Informationen enthalten, die extrahiert werden können. Gelänge dies, wäre es ein grundlegender Beitrag zur Bereicherung der automatisierten, numerischen Auswertung von CT-Bildern.

Im Jahr 2017 konnten Obert et al. erfolgreich CT-Dichtehistogramm-Messungen mit einer neu entwickelten Histogramm Functional Shape Methode (HFS) an Knochengewebe durchführen (Obert et al. 2017). Daraus leitet sich die Frage ab, ob diese HFS-Methode auch nützlich auf Lungengewebe angewendet werden kann. Nützlich bedeutet dabei,

dass Bildmarker, die mit der HFS-Methode bestimmt werden, erfolgreich - oder erfolgreicher als bereits etablierte Bildmarker - zur Klassifikation zwischen den Lungenmorphologien „Gesund“, „Emphysem“ und „Fibrose“ eingesetzt werden können.

1.4.1 Forschungsfragen

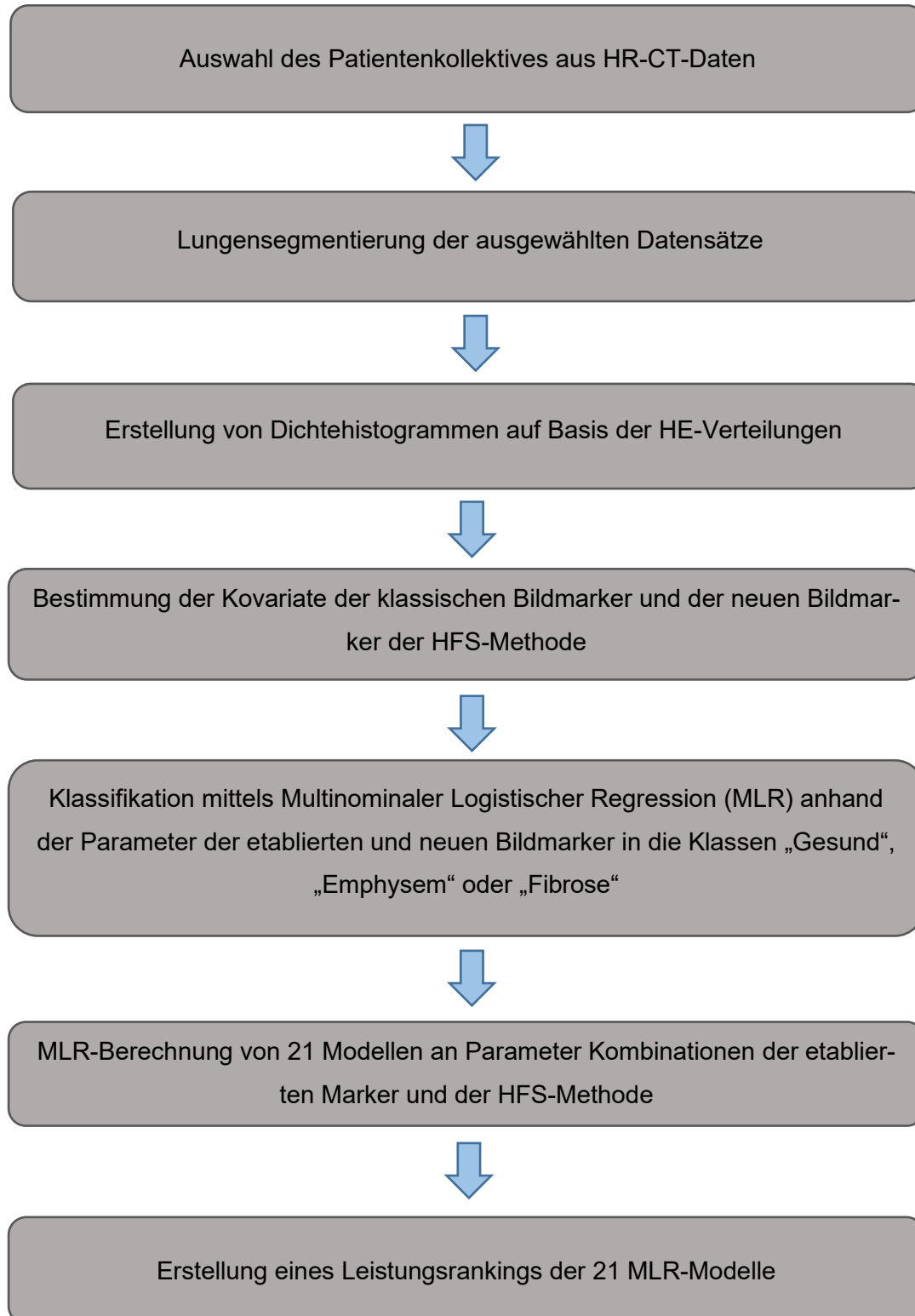
Auf dieser Basis wurden folgende Forschungsfragen vor Erstellung der Studie abgeleitet, welche den Rahmen für die vorliegende Arbeit bilden. Sie werden in Kapitel 4.8. beantwortet.

1. Gelingt es, die bereits für Knochengewebe erfolgreiche Methode der HFS auch auf Lungengewebe valide anzuwenden?
2. Verbergen sich in den Kurvenverläufen von Dichtehistogrammen von CT-Lungenbildern Informationen, die zur Differenzierung verschiedener Lungenmorphologien herangezogen werden können?
3. Wie gut ist die HFS-Methode im Vergleich zu den bereits etablierten Radiomics-Methoden?

Die Ergebnisse dieser Lungenklassifikations-Studie wurden in zwei Publikation (Obert et al. 2016; Obert et al. 2018) veröffentlicht sowie in einem Vortrag beim 96. Deutschen Röntgenkongress 2016 vorgestellt.

1.4.2 Flussdiagramm

Folgendes Flussdiagramm dient der Veranschaulichung der erfolgten Arbeitsschritte, welche die Forschungsfragen beantworten und die Studienziele erreichen sollen:



2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Datenerhebung

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität genehmigt (Aktenzeichen 222/16) und erst nach Vorliegen des positiven Votums begonnen. Die Durchführung selbst erfolgte an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen.

Die Patientendaten wurden von Januar 2011 bis April 2016 mit dem Radiologischen Informationssystem (RIS) (MEDOS, Version 9.3, Diagnostische Informationssysteme der Nexus AG, Villingen-Schwenningen, Deutschland) und einem Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (Infinitt G3, INFINITT Healthcare Co., Ltd., Korea) rekrutiert.

2.1.1 Beschreibung der Auswahlkriterien der Patienten

Bei einer Datenbankrecherche wurden aus den gesamten Thorax-CT-Daten HR-CT-Datensätze ausgewählt, unabhängig von Alter oder Geschlecht. Die Auswahl erfolgte nach bereits gestellter Diagnose und Sichtung aller vorhandenen Bildmaterialien und der schriftlichen Befunde. Datensätze mit zeitgleich mehreren Hauptlungenerkrankungen oder deutlichen Artefakten wurden ausgeschlossen.

Bei allen Patienten wurde eine HR-CT des Thorax durchgeführt, wobei als Einschlusskriterien folgende radiologisch bestätigte Diagnosen gewählt wurden:

- normales Lungenparenchym / Gesund (G=Gesund)
- Emphysem (E) oder
- Fibrose (F)

Die ausgewählten Patienten wurden nach Einschluss in die Studie pseudonymisiert und mit einem Namenschlüssel versehen, der die Zuordnung zur Klasse der Lungenmorphologie gestattet (G, E, F).

Die so gesammelten Datensätze wurden nach erfolgter Nummerierung einem Radiologen mit mehr als 10-jähriger Berufserfahrung vorgestellt und von diesem nochmals in ihrer Diagnose bestätigt. Anschließend erfolgte eine weitere Sichtung der Datensätze durch die Direktorin der Klinik.

Nach definitivem Einschluss in die Studie wurden 220 selektierte HR-CT-Datensätze nach dem Zufallsprinzip in die Gruppen „Testgruppe“ und „Validierungsgruppe“ verteilt. Mit der „Testgruppe“ konnte der Kurvenanpassungsalgorithmus erstellt werden, welcher dann an der „Validierungsgruppe“ überprüft wurde.

2.2 Beschreibung des Patientenkollektives

2.2.1 Testgruppe

Die erste, sogenannte „Testgruppe“ (Abbildung 4), besteht aus 158 Patienten. Diese teilt sich in 98 Männer und 60 Frauen auf.

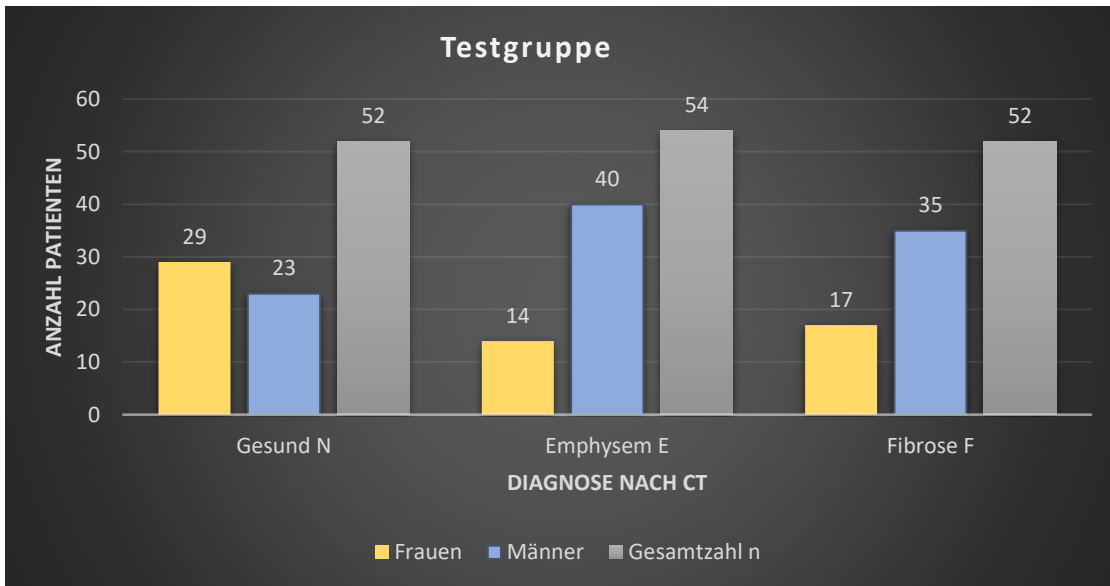


Abbildung 4: „Testgruppe“: Statistische Gesamtverteilung nach Gesund, Emphysem und Fibrose innerhalb der „Testgruppe“.

2.2.2 Validierungsgruppe

Eine zweite, als „Validierungsgruppe“ (siehe Abbildung 5) bezeichnete Patientengruppe setzt sich aus 33 Männern und 29 Frauen zusammen, insgesamt 62 Patienten.

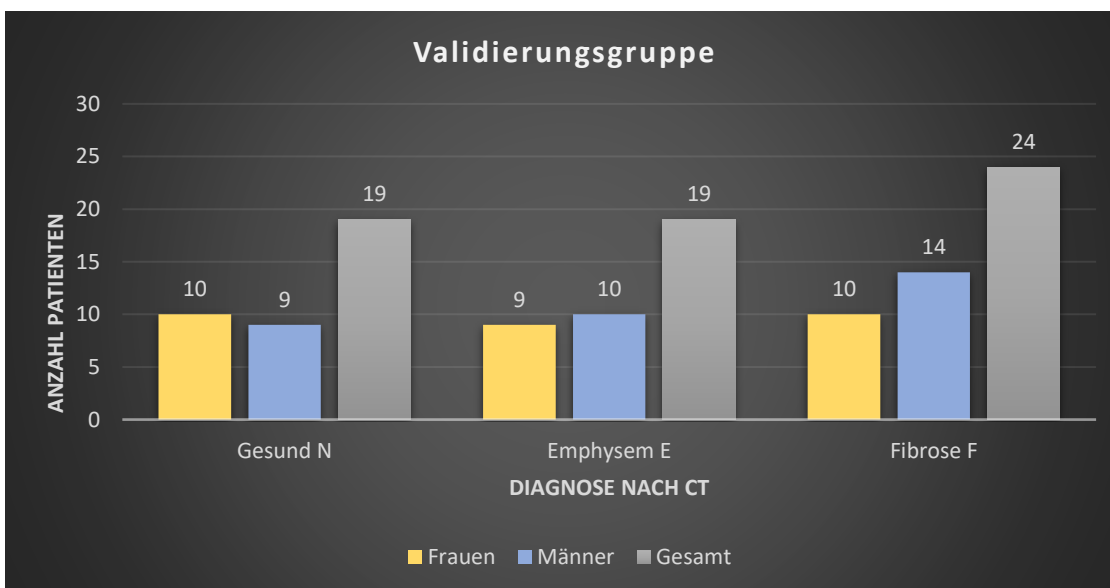


Abbildung 5: „Validierungsgruppe“. Statistische Gesamtverteilung nach Gesund, Emphysem und Fibrose innerhalb der „Validierungsgruppe“.

2.2.3 Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Altersverteilung des Patientenkollektivs.

Parenchym	Geschlecht	„Testgruppe“ (n=158)				„Validierungsgruppe“ (n=62)			
		n	Mittelwert	Median	Altersspanne	n	Mittelwert	Median	Altersspanne
Normal		52				19			
	Männer	23	50,6	51,3	22-79	9	54,4	58,6	27-76
	Frauen	29	46,9	46	19-80	10	46,7	49,5	53-76
Emphysem		54				19			
	Männer	40	64,7	65,9	33-82	10	64,2	64,2	44-82
	Frauen	14	61,2	61,3	42-78	9	67,2	66,1	53-89
Fibrose		52				24			
	Männer	35	69,9	69,9	51-86	14	68,3	67,1	49-86
	Frauen	17	66,7	68,9	52-76	10	67,8	68,2	47-82

Tabelle 1: Gesamtübersicht beider Testgruppen. Statistische Daten der „Testgruppe“ und der „Validierungsgruppe“ mit errechnetem Mittelwert und Median in Jahren. Die Altersspanne hat ebenfalls die Einheit Lebensjahre, n = Gesamtzahl der Patienten.

2.3 Methoden der Bildanalyse

2.3.1 Multidetektor Computertomographie

Moderne CT-Geräte bestehen aus einer Röntgenröhre, welche einen schmalen Fächerstrahl an Röntgenstrahlen erzeugen kann, sowie mehreren Detektoren (Sensoren) (Buzug 2004). Diese sind in der Lage, die nach dem Durchgang durch den Körper unterschiedlich abgeschwächte Röntgenstrahlung zu erfassen (Krug und Kamm 2005; Reiser et al. 2017). Die Röntgenquelle selbst rotiert um das zu untersuchende Körperteil, so werden Organe und Gewebe der diagnostisch relevanten Körperschicht aus vielen verschiedenen Richtungen aufgenommen. Im ersten Rechenschritt entstehen überlagerungsfreie transversale zweidimensionale Schichten, welche in der Summe röntgendensitometrische Schnittbilder in drei Ebenen ergeben (siehe Abbildung 6): axial, coronal und sagittal (Krug und Kamm 2005; Reiser et al. 2017).

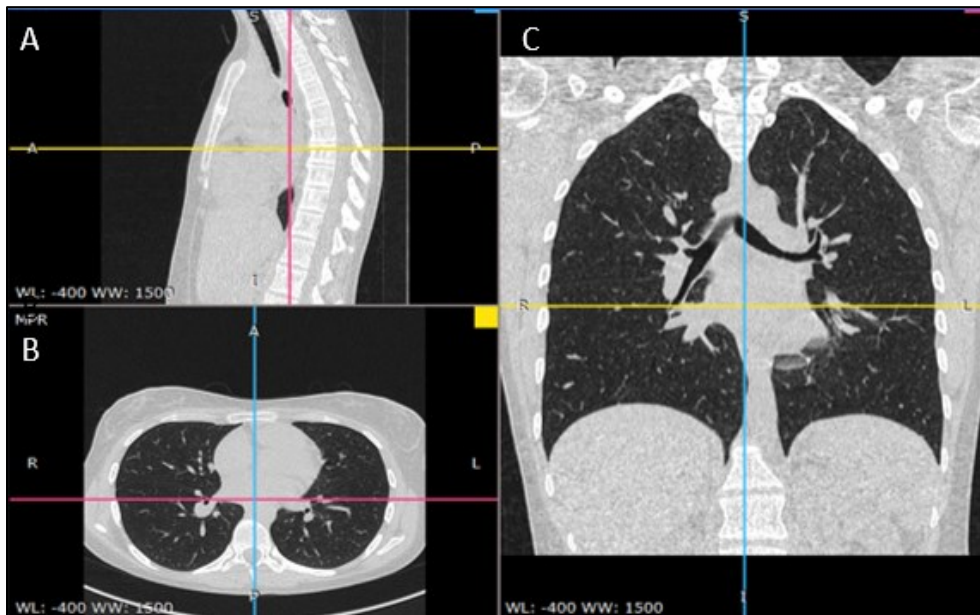


Abbildung 6: Darstellung der 3 Ebenen. (A: Sagittalebene, B: Axialebene, C: Coronalebene beispielhaft für einen Patient dieser Studie.)

Außerdem kann der Computer aus den gewonnenen Daten ein dreidimensionales Bild erzeugen. Das kleinste, zweidimensionale Bildelement eines solchen Schnittbildes ist ein Pixel. Jeder einzelne Pixel wiederum ergibt, multipliziert mit der Schichtdicke des Schnittbildes, als Ergebnis ein dreidimensionales Volumenelement (Voxel). Dies bedeutet, dass der gemessene Wert eines Voxel nicht nur abhängig von der Dichte des Gewebes ist, sondern auch von der eingesetzten Strahlungsenergie. Zur Kalibrierung der Grauwertbilder und somit zur besseren Vergleichbarkeit unterschiedlicher Patientenuntersuchungen ist die Hounsfield-Einheit (HE) eingeführt worden (Vogl et al. 2011).

2.3.2 Die Hounsfield-Skala

Die Hounsfield-Skala wurde nach dem Erfinder der CT, Herrn Godfrey N. Hounsfield, benannt und steht für das Maß, mit dem ein Stoff Röntgenstrahlung im Computertomographen abschwächt. Sie spiegelt die radiologische Dichte eines Gewebes wider. Die gemessenen Werte werden im Vergleich zum definierten Wert von Wasser (0 HE) und Luft (-1000 HE) betrachtet (Reiser et al. 2017).

Zur Darstellung dient die CT-Zahl, welche in HE auf der entsprechenden HE-Skala abgetragen wird (Kalender 2006). Die Gleichung zur Berechnung der CT-Zahl lautet wie folgt:

Gleichung 1: Berechnung der CT-Zahl

$$CT - Zahl = \frac{(\mu_x - \mu_w)}{\mu_w} * 1000 HE$$

μ = Linearer Schwächungskoeffizient
x= Gewebe
w= Wasser

Die folgende Abbildung (Abbildung 7) zeigt beispielhaft die typischen skalierten HE-Werte verschiedener Gewebe und Organe im Vergleich zu Wasser und Luft.

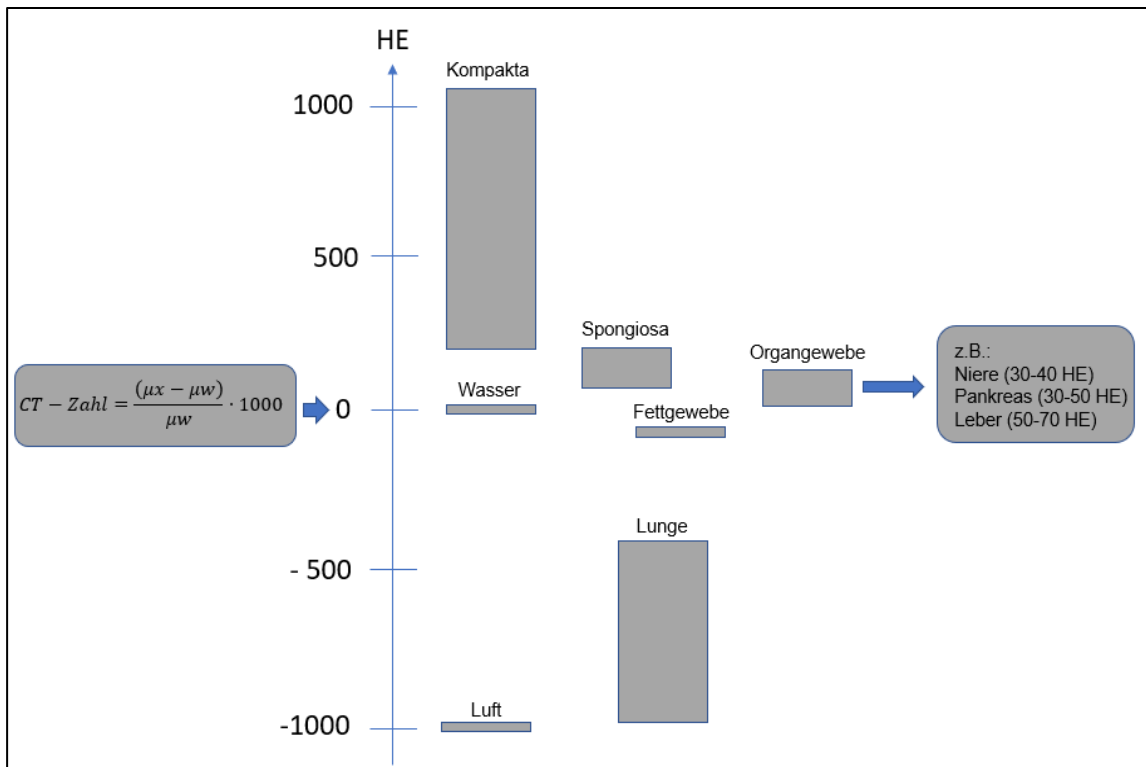


Abbildung 7: Eigene graphische Darstellung der Schwächungswerte. Verschiedene Organe / Gewebe können auf der HE-Skala nach Berechnung abgetragen werden und sind in HE angegeben (nach Krug und Kamm 2005; Kalender 2006; Reiser et al. 2017).

Der praktisch zur Anwendung kommende Umfang der nach oben offenen HE-Skala umfasst ca. 4000 HE (Kalender 2006). Um die gemessene Dichteverteilung eines Objekts bzw. von Objektstrukturen bildlich wiederzugeben, werden die für jedes Pixel der Bildmatrix ermittelten HE-Werte grauwertskaliert. Bedingt durch die Tatsache, dass das menschliche Auge mit ca. 60 bis 80 verschiedenen Grautönen (Kalender 2006) nur einen gewissen Anteil der existierenden Graustufen auflösen, würde die Darstellung des gesamten gemessenen Dichtebereichs ein sehr kontrastarmes Bild ergeben. Andere Autoren beschreiben sogar lediglich 30 bis 40 zu unterscheidende Grautöne (Gomori und Steiner 1987). Daher ist es notwendig, die entsprechenden Bilder in verschiedene Fenster zu übertragen (Kalender 2006).

2.3.3 Fensterung

Ein höherer Bildkontrast kann erzielt werden, indem nur ein bestimmter Grauwertabschnitt der HE-Skala auf die gesamte vom Menschen erkennbare Grauwertbreite übertragen wird. Der Umfang der Projektion wird durch die Fensterbreite (W) festgelegt, die Fensterlage (C) steht hier für die Position des Mittelwertes der Fensterbreite auf der HE-Skala (Krug und Kamm 2005).

Der Radiologe kann mit einer geringeren Fensterbreite kontrastärmere Strukturen und mit einer höheren Fensterbreite kontrastreichere Strukturen besser beurteilen (Vogl et al. 2011). Häufig verwendete Fenster sind in Abbildung 8 exemplarisch dargestellt. Bei den 3 Abbildungen handelt es sich um dasselbe HR-CT-Thorax Bild eines Patienten dieser Studie, dargestellt in verschiedenen Fensterungen. Die Fenster sind zur optimierten Visualisierung der zu untersuchenden Gewebeart (Lunge, Knochen, Weichteile) gewählt.



Abbildung 8: CT-Schnittbild in verschiedenen Fensterungen. (Patient dieser Studie, aufgenommen in Niedrigdosistechnik HR bis 75 kg Modus, 60mA und 120kV). Die jeweiligen Fensterparameter sind in Klammern dargestellt: Fensterbreite (W) und Fensterlage (C) (W/C); Bild A: Lungenfenster (1500/-400), Bild B: Knochenfenster (1500/300) und Bild C: Weichteilfenster (400/60). Alle weiteren gezeigten CT Lungenbilder dieser Arbeit sind im Lungenfenster dargestellt.

Die beschriebene Fenstertechnik wird bei der radiologischen Auswertung der Bilder angewandt und auf den zu untersuchenden Dichtebereich abgestimmt.

2.3.4 CT - Bilderhebung

Die Bilderhebung der 220 HR-CT Datensätze dieser Studie wurde entweder mit einem 64- oder einem 40-Sektionen-Multidetektor-CT-Scanner (Somatom Definition Dual Source oder Somatom Definition AS; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

Jede CT - Thorax-Untersuchung fand unter Beachtung des folgenden Standardprotokolls statt:

Die Bilderhebung erfolgte in Rückenlage, wobei der Kopf als erstes in den Computertomographen gefahren wurde. Der zu untersuchende Bildbereich umfasste die gesamte Lunge in Inspirationsstellung, von der Spitze bis zum Zwerchfell. Um die Inspirationsstellung zu erreichen, wurden die Patienten aufgefordert, einzuatmen und anschließend die Luft anzuhalten.

Die Aufnahmeparameter wurden wie folgt gewählt:

Es wurden native HR-CT-Untersuchungen durchgeführt, die Erfassungen erfolgten mit 120 kV. Der Röhrenstrom wurde an das jeweilige Körpergewicht der Patienten adaptiert, dabei galten folgende Grenzen des Röhrenstroms in Abhängigkeit zum Körpergewicht:

- Patientengewicht: leichter als 75 kg
 - Röhrenstrom 25 mAs sowohl bei der Verwendung des 40-MSCT als auch des 64 MSCT-Scanners
- Patientengewicht: schwerer als 75 kg
 - Röhrenstrom 50 mAs bei Verwendung des 40-MSCT Scanners
 - Röhrenstrom 45 mAs bei Verwendung des 64 MSCT Scanners

Bei beiden HR-CT-Geräten wurden die Bildrekonstruktionen unter Verwendung eines gefilterten Rückprojektions-Lungenkerns B50f durchgeführt; die Bilder hatten alle eine Schichtdicke von 1,0 mm und wurden zu einer 512×512 -Voxelmatrix rekonstruiert.

Um die Dichteverteilung ausschließlich der Lunge computerassistent untersucht werden zu können, erfolgte als nächster Bearbeitungsschritt die Segmentierung der Lunge.

2.4 Segmentierung des Lungengewebes

Die Segmentierung medizinischer Bilddaten wird durchgeführt, um ein Gewebe oder Organ von dem übrigen CT-Bild zu trennen. Nach erfolgreicher Segmentierung liegen die selektierten Bildregionen für den gewählten Bereich separat vor und können gezielt ausgewertet und weiterverarbeitet werden.

2.4.1 Lungensegmentierung

Die Lungensegmentierung erfolgte unter Verwendung eines CAD-Programms (Mevis Pulmo 3D, MeVis Medical Solutions AG, Bremen). Nach Mikulik konnte gezeigt werden, dass die von diesem Programm errechneten CT-Parameter signifikant mit Lungenfunktionsparametern korrelieren. Genutzte Parameter hier sind unter anderem das Lungenvolumen, die mittlere Lungendichte oder das intrathorakale Gasvolumen (Mikulik 2012).

Die Segmentierung wurde vom CAD-Programm folgendermaßen umgesetzt:

Zunächst wird mittels eines Region-Growing-Algorithmus¹ ein komplettes 3D-Modell der Trachea sowie des Bronchialbaums eines jeden HR-CT-Datensatzes gefertigt (Abbildung 9), um die Daten im nächsten Schritt aus dem zu segmentierenden Restgewebe zu entfernen. Im Anschluss erfolgt automatisch die eigentliche Segmentierung (Abbildung 10). Diese beginnt damit, die beiden Lungenflügel mit einer 3D-Wasserscheiden-transformation² zu separieren. Das Gewebe selbst wird mit einem Region-Growing-Algorithmus in einem definierten Schwellenwertintervall segmentiert. Das Closing (morphologisches Schließen) schließt am Ende des Prozesses die nicht miterfassten Spalten im CT-Bild (Kuhnigk et al. 2003; Dettmer et al. 2018).

Nach erfolgreicher Segmentierung liefert die Software die notwendigen Dichtehistogrammdateien, mit deren Voxel-Frequenz im Verlauf die Funktion der HE-Dichtekurven definiert werden (Abbildung 11). Als Ergebnis entstehen HE-Tabellen, welche nach Lunge, Lungenflügel und Lungenlappen geordnet sind.

Für diese Dissertation werden die HE-Verteilungen der Lungen als Ganzes benötigt, welche das CAD-Programm in einem Intervall von -1024 HE bis 116 HE angibt.

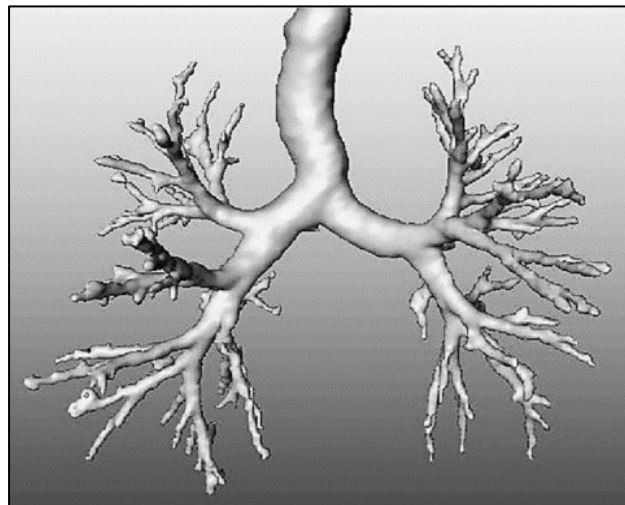


Abbildung 9: Teilschritt 1 - Dreidimensionales Modell der luftleitenden Wege (Trachea mit Bronchialbaum). Dieses wird später entfernt und das Restgewebe segmentiert.

¹ Region-Growing-Algorithmus: Segmentierungsverfahren, homogene Bildelemente werden zu Regionen verschmolzen.

² 3D-Wasserscheidentransformation: Segmentierungsverfahren, welches auf Grauwertbilder angewandt werden kann. Verschiedene Grauwerte erhalten verschiedene Höheninformationen, es entsteht ein Grauwertgebirge. An den aneinandergrenzenden Schichten werden Wasserscheiden errichtet. Die Bilder werden somit übersegmentiert und können in weiteren Arbeitsschritten z.B. leichter voneinander getrennt werden.

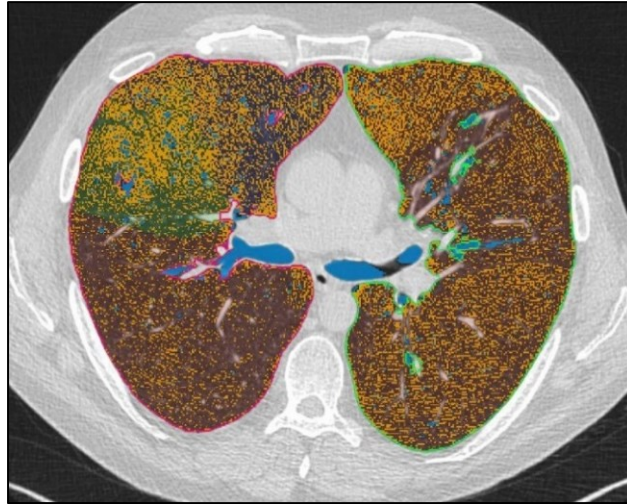


Abbildung 10: Teilschritt 2 - Schnittbilddarstellung des Segmentierungsprozesses. Blau markiert: „herausgerechneten“ luftleitenden Wege. Braun markiert: das zu segmentierende Lungengewebe. Beide Lungenflügel wurden vorher separiert, erkennbar an der roten und grünen Umrandung.

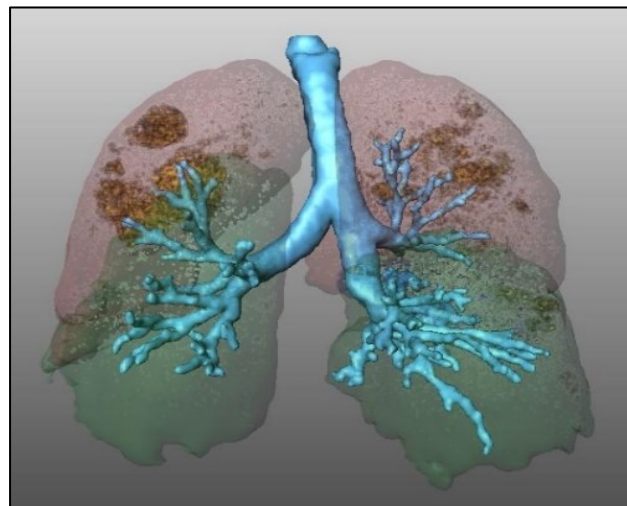


Abbildung 11: 3D-Rekonstruktion einer segmentierten Lunge. Blau markiert sind die luftleitenden Wege, die einzelnen Lungenlappen sind rot und grün dargestellt.

2.5 Beschreibung der Entwicklung der Histogram Functional Shape Methode

In der Phase der Programmentwicklung wurden nur Daten der „Testgruppe“ verwendet, die zu einer endgültigen Programmversion führten. Die endgültige Programmversion wurde angewandt, um die "Validierungsgruppe" zu analysieren und das Ergebnis zu validieren.

2.5.1 Graphische Darstellung der Kurvenentwicklung in 5 Teilschritten

- Schritt 1:

Abbildung 12 zeigt beispielhaft Schnittbilder von HR-CT-Datensätzen, welche anschließend segmentiert wurden. Die ermittelten Daten lieferten die Basis für die Dichtehistogramme sowie die nachfolgende weitere Umwandlung in normierte kumulative Histogramme mit der finalen Kurvenanpassung (Abbildungen 13-17).



Abbildung 12: CT-Bilder von 3 Patienten der „Testgruppe“ dieser Studie. Die farbliche Markierung entspricht den jeweiligen Farben in den folgenden Histogrammen (Abbildung 13-17).

- Schritt 2:

Ein erstelltes Computerprogramm liest die Histogrammdateien ein. Anschließend erfolgen die relevanten Statistikberechnungen unter Verwendung eines Bildanalyse- und Statistik-Programmpakets. Es entsteht ein Dichtehistogramm (Abbildung 13). Auf der x-Achse wird der HE-Bereich abgetragen, auf der y-Achse die Anzahl der gefundenen Voxel.

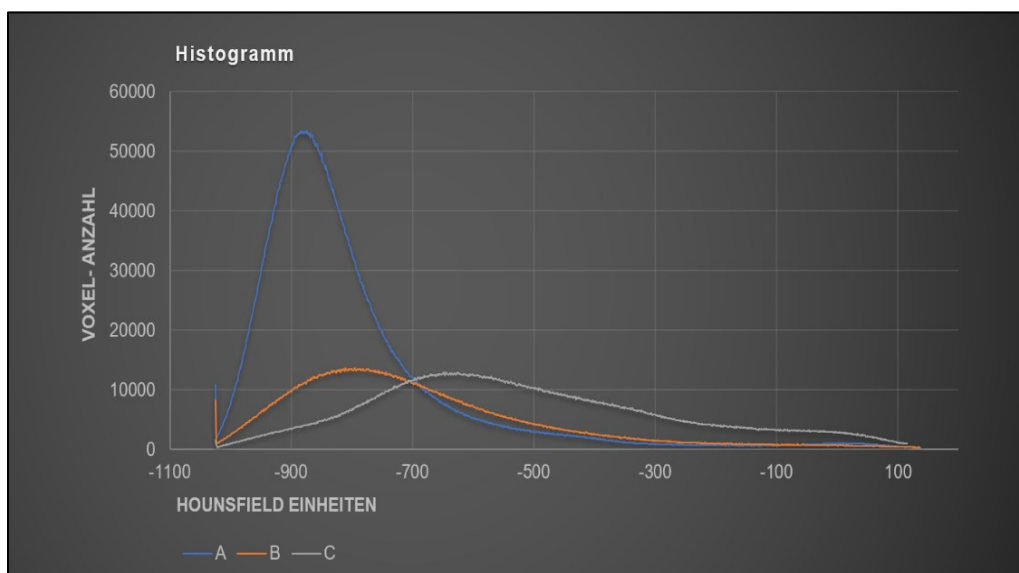


Abbildung 13: Histogramm. Basisdaten sind die Daten der HE-Verteilungen der CT-Bilder aus Abbildung 12.

- Schritt 3:

Im 3. Schritt wurden die Anzahl der Voxel in die kumulative Voxel-Anzahl umgerechnet. Letztere wird auf der y-Achse abgetragen. Es entsteht ein kumulatives Histogramm (Abbildung 14).

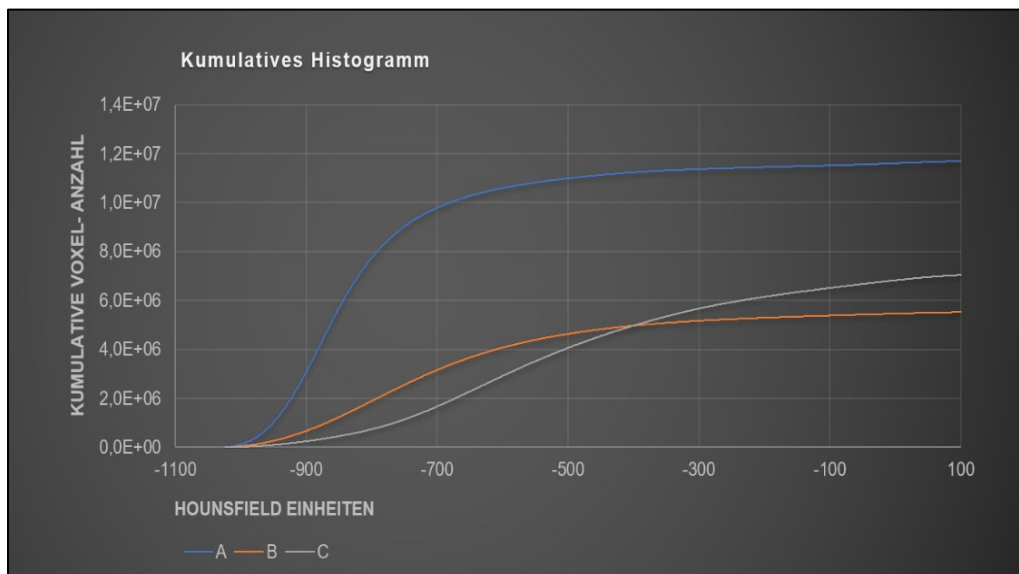


Abbildung 14: Kumulatives Histogramm.

- Schritt 4:

Anschließend wurden die kumulativen Häufigkeiten des Histogramms auf 1 normiert. Die Berechnungen aus Schritt 3 und Schritt 4 definieren ein normiertes kumulatives Histogramm (Abbildung 15) im Wertebereich von 0 bis 1 auf der Frequenzachse, welche als „normalisierte Frequenz“ bezeichnet wird.

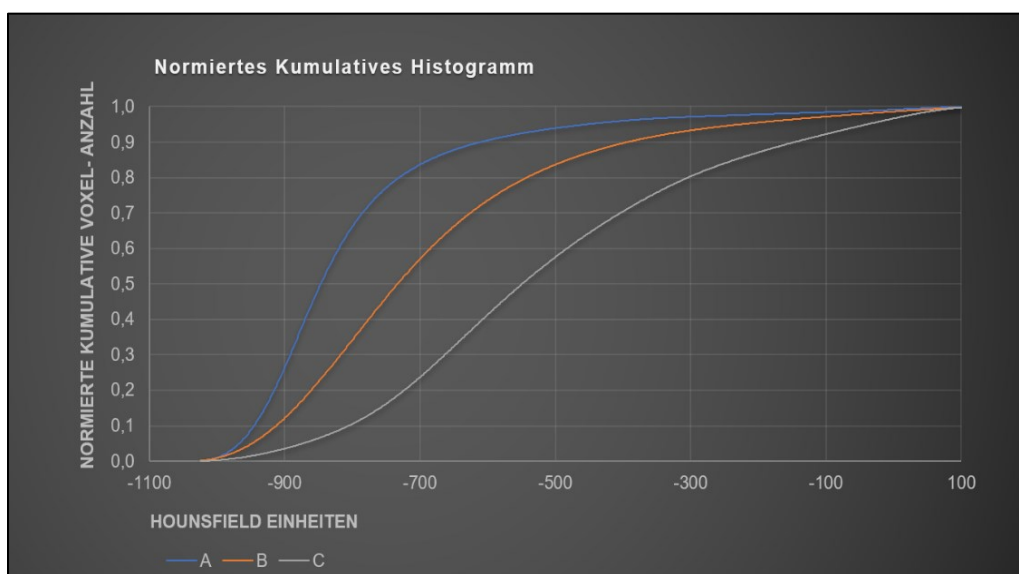


Abbildung 15: Normiertes kumulatives Histogramm.

- Schritt 5:

Die ursprüngliche HE-Skala, die mathematische x-Achse des Dichte-Histogramms, lag im Bereich von -1024 bis 116 HE. Diese Skala wurde so verschoben, dass sie bei dem Wert von 0 begann, welcher in den resultierenden Liniendiagrammen als „transformierte HE“ bezeichnet ist. Fortan werden solche normalisierten und um die x-Achse verschobenen kumulierten Histogramme als „transformierte Histogramme“ (Abbildung 16) bezeichnet.



Abbildung 16: Transformiertes Histogramm.

2.5.2 Kurvenanpassung unter Verwendung der Verhulst-Gleichung

Nach Entwicklung der normierten kumulativen Histogramme wurden diese an eine logistische Wachstumsfunktion angepasst (Abbildung 17), welche bereits im Jahr 1844 von Verhulst (Verhulst 1844; Schtickzelle 1981) eingeführt wurde.

Hierzu diene folgende Gleichung:

Gleichung 2 : Verhulst-Gleichung

$$y = \frac{1}{A_0 \cdot A_1^x + A_2}$$

Der Wert y entspricht der normalisierten kumulativen Frequenz des transformierten Histogramms, die x-Werte entsprechen den verschobenen HE-Werten und A_0 , A_1 und A_2 sind die entsprechenden Anpassungsparameter.

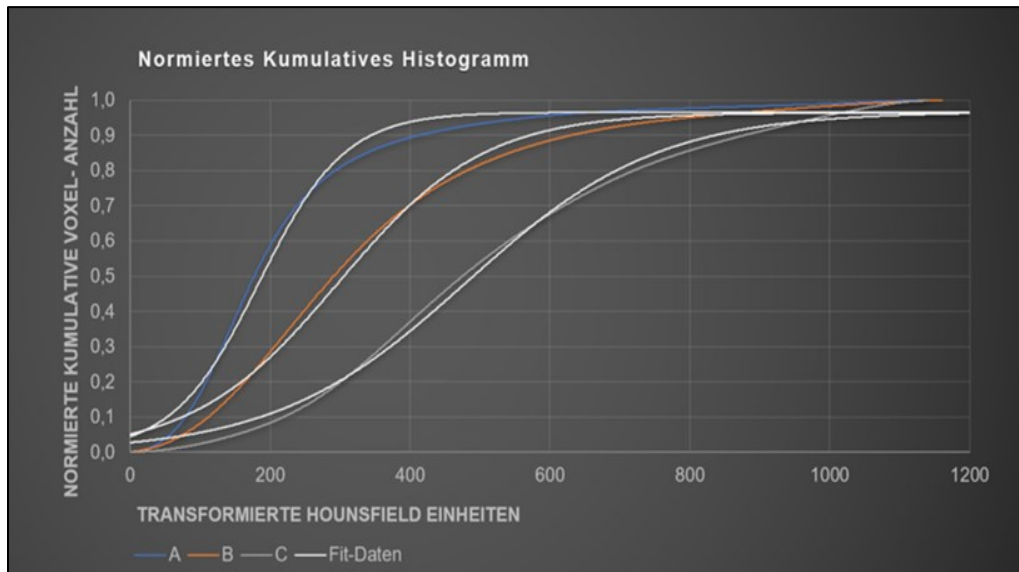


Abbildung 17: Normiertes Kumulatives Histogramm. Die weißen Kurven über den farblichen Kurven der Datensätzen A bis C zeigen die jeweilige Kurvenanpassung.

Um die Schätzung der Anpassungsparameter zu ermöglichen, benötigt ein Kurvenanpassungsalgorithmus Anfangswerte der Anpassungsparameter, sodass die angepasste Funktion in einem nächsten Berechnungsprozess für das gemessene transformierte Histogramm optimiert werden kann. Eine hohe Übereinstimmung zwischen den Anfangswerten mit den Gesamtkurvenformen aller transformierten Histogramme der gesammelten Patientendaten sollte im Zuge der Analyse gegeben sein. Die Suche nach solchen Anfangswerten ist daher für die Kurvenanpassung von großer Bedeutung.

Die Methode zur Berechnung der Parameter A_0 - A_2 wurde bereits 2017 von Obert et al. erfolgreich angewandt und wird nun im Folgenden näher beschrieben (Obert 2017).

Um erste Anpassungsparameter in einem systematischen Ansatz zu finden, wurden zunächst Computersimulationen durchgeführt, um die allgemeine Funktionsform der Verhulst-Gleichung (Gleichung 2) für verschiedene Parameterwerte A_0 , A_1 und A_2 zu untersuchen. Geleitet von den numerischen Berechnungen der Verhulst-Gleichung (Gleichung 2) mit den Parameterwerten A_0 bis A_2 sowie den statistischen Beurteilungskriterien für die „Qualität der Anpassung“ wurden zwei Sätze von Anfangsparameterwerten identifiziert:

- Parametersatz 1: $A_0 = 25,0$, $A_1 = A_2 = 0,8$
- Parametersatz 2: $A_0 = 5,0$, $A_1 = A_2 = 0,8$

Die Entscheidung, ob Initialwertsatz 1 oder 2 zu verwenden ist, wurde im Computerprogramm folgendermaßen umgesetzt:

Zunächst wurde jedes gemessene, transformierte Histogramm der „Testgruppe“ mit Initialparametersatz 1 versehen. Betrug der Wert eines gefundenen $\text{Chi}^2_{\text{HFS}} \geq 0,05$, wurde der Anpassungsprozess mit dem anfänglichen Parametersatz 2 wiederholt. Wenn $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ immer noch $\geq 0,05$ war, wurde die Anpassung zurückgewiesen und abgebrochen. Der gewählte $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ -Schwellenwert von 0,05 wurde während der Entwicklungsphase des Programms unter Verwendung der Daten der „Testgruppe“ und der Daten von Computersimulationen, die auf numerischen Berechnungen der Verhulst-Gleichung (Gleichung 2) beruht, festgelegt. Diese Werte unterschreiten den eigentlich als Grenzwert geltenden Wert von 1,5 deutlich (Bevington et al. 1993; Rinne 2008).

$\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ - Test

Die ermittelten Chi^2 -Werte waren maßgeblich für die Entwicklung des Kurvenanpassungsprozesses der HFS-Methode. Im Rahmen dieses Tests werden zwei statistische Merkmale betrachtet und auf ihre stochastische Unabhängigkeit geprüft. Als Schwellenwert wurde in dieser Studie das 95 % Quantil definiert, da dies die kritische Schranke mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ darstellt (Bevington et al. 1993; Rinne 2008).

Gemäß Bevington (Bevington et al. 1993) können relevante reduzierte $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ - Werte in zwei Bereichen auftreten, die entweder größer oder kleiner als 1,5 sind. Werte über 1,5 weisen darauf hin, dass das verwendete Anpassungsmodell möglicherweise nicht ausreichend ist. Werte unter 1,5 weisen auf eine angemessene Übereinstimmung oder eine Übereinstimmung hin, die Messfehler überschätzen kann.

2.6 Etablierte Radiomics-Bildmarker

2.6.1 Perzentilenwert (PV)

Der Perzentilenwert (PV) ist definiert als der HE-Wert, der dem Wert des entsprechenden Perzentils auf der y-Achse des normalisierten Histogramms der kumulativen Lungendichte entspricht. Handelt es sich also z.B. um das 15. Perzentil, so ist der Wert bei $x = 0,15$ abzulesen (Gould et al. 1988; Gould et al. 1991; Stoel und Stolk 2004).

2.6.2 Emphyseindex (EI)

Mit dem Emphyseindex (Müller et al. 1988) wird der volumetrische Luftanteil des HE-Bereiches der Dichtekurve berechnet, der unter (z.B.) -950 HE in Bezug auf den gesamten HE-Bereich der Lunge liegt (Yilmaz et al. 2013; Owrangi et al. 2013; Lynch et al. 2015; Kirby et al. 2015). Der prozentuale EI wird wie folgt aus den Dichtehistogrammdaten einer segmentierten Lunge berechnet:

Gleichung 3 : Berechnung des Emphysemindex

$$EI = \frac{(\text{Anzahl der Voxel mit einer HE} \leq -950)}{(\text{Anzahl der Voxel des gesamten HE - Bereichs})} \times 100$$

2.6.3 Weitere Statistikbildmarker – Mittelwert, Varianz, Schiefe, Kurtosis

Bei Mittelwert, Varianz, Schiefe und Kurtosis handelt es sich um Standardstatistikparameter, welche durch die IDL-Statistikfunktion berechnet werden und unter dem Begriff „Moment-Analyse“ zusammengefasst sind.

Mittelwert (MV)

Der Mittelwert MV ist eine nach einer festgeschriebenen Rechenvorschrift aus einer Gruppe von gegebenen Zahlen ermittelte, weitere Zahl. Er steht synonym zum Durchschnitt bestimmter Zahlengruppen (Rinne 2008).

Gleichung 4: Berechnung des Mittelwertes

$$MV = \frac{\text{Summe der Werte}}{\text{Anzahl der Werte}}$$

Varianz (V)

Die Varianz V ist abhängig vom errechneten Mittelwert und beschreibt das Größenmaß der Abweichung von diesem (Eckstein et al. 1994; Rinne 2008).

Gleichung 5: Berechnung der Varianz

$$V^2 = \frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

V^2 = Stichprobenvarianz

x_i = Wert einer Beobachtung

\bar{x} = Mittelwert aller Beobachtungen

n = Anzahl der Beobachtungen

Schiefe (S)

Die Schiefe S ist ein Maß für die Symmetrie einer Verteilung um ihr Maximum: Hier zeigen positive Werte an, dass die Verteilung nach rechts geneigt ist; negative Werte hingegen bedeuten eine nach links geneigte Kurve (Yamashiro et al. 2011).

Gleichung 6: Berechnung der Schiefe

$$\text{Schiefe} = \frac{1}{n} \times \sum_{i=0}^n \frac{(x_i - \bar{x})^3}{\sigma^3}$$

n = die Anzahl der Daten

x_i = Datenwerte

\bar{x} = arithmetischer Mittelwert

σ = Standardabweichung

Kurtosis (K)

Die Kurtosis K ist ein Maß für den Grad, bis zu dem eine statistische Frequenzkurve einen Peak aufweist, also ein Maß für die Steilheit einer Häufigkeitsverteilung (Yamashiro et al. 2011).

Gleichung 7: Berechnung der Kurtosis

$$\text{Kurtosis} = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x})^4}{\sigma}$$

n = die Anzahl der Daten

x_i = Datenwerte

\bar{x} = arithmetischer Mittelwert

σ = Standardabweichung

2.7 Verwendete statistische Methoden

2.7.1 Multinomiale Logistische Regression (MLR)

Die Multinomiale logistische Regression wurde verwendet, um die vorhergesagte Kategorie einer Gruppenklassifikation eines einzelnen Patienten zu berechnen (Fahrmeir et al. 2013). Bezogen auf diese Dissertation, bedeutet dies Gruppenklassifikationsvorhersagen in die Gruppen „Gesundes Parenchym“, „Emphysem“ oder „Fibrose“.

Hierzu wurden verschiedene Modelle konstruiert. Modell bedeutet in diesem Fall die Kombination verschiedener etablierter Radiomics-Bildmarker miteinander und mit der eigenen HFS-Methode als Kovariaten. So entstanden 21 verschiedene Modelle, an welchen die MLR-Klassifikation durchgeführt wurden. Alle Modelle erhielten die Bezeichnung M und wurden zusätzlich mit Indizes versehen. Diese Indizes sind die Abkürzungen der einzelnen verwendeten Radiomics-Marker in dem entsprechenden Modell. So setzt sich das Model $M_{MW,S,K,HFS}$ zum Beispiel aus den Radiomics-Bildmarkern Mittelwert, Schiefe und Kurtosis sowie der HFS-Methode zusammen.

Das als M_{HFS} benannte Modell HFS besteht wiederum aus den drei Kovariaten A_0 , A_1 und A_2 . Diese wurden als Triplet verwendet, da alle Werte zusammen benötigt werden, um die Anpassung der logistischen Wachstumsfunktion zu spezifizieren.

Als Statistikprogramm wurde die SPSS NOMREG-Routine verwendet (Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics, Version 23.0, IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

2.7.2 Sensitivität und Spezifität

Sensitivität

Die Sensitivität eines diagnostischen Tests beschreibt, mit welchem Prozentsatz bei erkrankten Patienten die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Tests tatsächlich erkannt wird (Rinne 2008).

Die Sensitivität wird definiert als der Quotient aus richtig positiven Testergebnissen und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen Testergebnissen. Die Erkrankung ist umso sicherer, je höher die Sensitivität eines Tests ist. Ein negatives Resultat bei einem Test von hoher Sensitivität kann die gesuchte Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen (Eckstein et al. 1994; Rinne 2008).

Daraus lässt sich folgende mathematische Formel zur Berechnung der Sensitivität der statistischen Testergebnisse ableiten:

Gleichung 8 : Sensitivität

$$\frac{KP}{(KP + FN)} = \frac{KPE + KPF}{(KPE + KPF + FNE + FNF)}$$

KP = Korrekt Positiv

FN = Falsch Negativ

KPE = Korrekt Positiv Emphysem

KPF = Korrekt Positiv Fibrose

FNE = Falsch Negativ Emphysem

FNF = Falsch Negativ Fibrose

Spezifität

Die Spezifität eines diagnostischen Testverfahrens gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der tatsächlich Gesunde im Test auch als solche erkannt werden. Sie wird als der Quotient aus richtig negativen Testergebnissen und der Summe aus falsch positiven und richtig negativen Testergebnissen definiert (Eckstein et al. 1994; Rinne 2008).

Bezogen auf die vorliegende Arbeit ergibt sich zur Ermittlung der Spezifität folgende Formel:

Gleichung 9 : Spezifität

$$\frac{KN}{(KN + FP)} = \frac{KNG}{(KNG + FGE + FGF)}$$

KN = Korrekt Negativ

FP = Falsch Positiv

RNG = Korrekt Negativ Gesund

FGE = Falsch Gesund zu Emphysem

FGF= Falsch Gesund zu Fibrose

2.7.3 Weitere statistische Tests

p-Wert des „Goodness of Fit“ der „Validierungsgruppe“

Der *p*-Wert ist das Ergebnis eines statistischen Signifikanztests (Eckstein et al. 1994). Mit Hilfe eines Signifikanztests können im Vorfeld formulierte Hypothesen überprüft werden. Die „Nullhypothese“ (H_0) ist zumeist die Formulierung der Gleichheit (kein Effekt), die „Alternativhypothese“ (H_1) die Formulierung eines Unterschieds (Effekts) bezüglich einer zu erforschenden Fragestellung (Altmann und Morris 1994). Die aus dieser Definition geschlussfolgerte Nullhypothese H_0 lautet also:

H₀: „Es besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen Dichtehistogrammen von CT-Bildern und krankhaften Lungenparenchymveränderungen“.

Likelihood Ratio Test (LR) der „Validierungsgruppe“

Der Likelihood Ratio (LR) Test ist ein allgemein einsetzbares Verfahren zum Vergleich von Modellen. Verglichen werden jeweils zwei Modelle: Zum einen ein Ausgangsmodell, welches mehrere Modellparameter enthält und zum anderen ein Vergleichsmodell, in welchem einem oder mehreren dieser Parameter Restriktionen (Beschränkungen) auferlegt wurden. Der Vergleich dient der Prüfung, ob das unbeschränkte Modell signifikant besser ist als das beschränkte. Ist das nicht der Fall, ist das unbeschränkte Modell, obwohl einfacher aber hinsichtlich der Erklärungskraft nicht schlechter, vorzuziehen (Ludwig-Mayerhofer et al. 2014).

Chi² – MLR

Die Statistik LR folgt der Chi-Quadrat-Verteilung, die Zahl der Freiheitsgrade entspricht der Zahl der Beschränkungen (Ludwig-Mayerhofer et al. 2014).

Effektgröße nach Nagelkerke

Als Pseudo- R^2 werden für statistische Modelle entwickelte Maßzahlen bezeichnet, welche auf den Likelihood-Schätzungen basieren. Hauptanwendungsgebiet ist die logistische Regression. Das Pseudo R^2 lässt sich analog zum R^2 der linearen Regression als Maß der "Erklärungskraft" eines Modells verstehen (Ben-Akiva und Lerman ca. 2006). Die durch Pseudo R^2 angegebene Effektgröße in der vorliegenden Dissertation wurde nach Nagelkerke (Nagelkerke 1992) angegeben. Sie kann Werte im Bereich von 0 bis 1 annehmen. Je größer der Wert, desto besser ist die Aussagekraft der Klassifikation.

p-Wert des LR-Tests

Ist der p-Wert LR für ein berechnetes Modell kleiner als 0,05, weist dies auf ein signifikantes Ergebnis hin und stützt die Annahme, dass es einen bedeutsamen Unterschied zwischen dem Original und dem endgültigen Modell gibt. Daraus lässt sich ableiten, dass das endgültige Modell besser als das ursprüngliche Modell ist (Nagelkerke 1992; Hosmer et al. 1997; Kleinbaum et al. 2010).

3 ERGEBNISSE

3.1 Segmentierungsergebnisse

Alle 220 HR-CT-Datensätze wurden erfolgreich segmentiert. Die errechneten HE-Tabellen, getrennt nach Gesamtlunge, Lungenflügel und Lungenlappen, wurden protokolliert und gespeichert. In dieser Dissertation wurden die HE-Daten der Gesamtlunge verwendet, diese lieferten die entsprechenden Daten zur Erstellung der HE-Histogramme.

3.2 Ergebnisse der Kurvenanpassung

3.2.1 Ergebnisse der Anpassungsparameter A_0 , A_1 , A_2

Die Robustheit der nichtlinearen Kurvenanpassung wurde in der Programmentwicklungsphase in Bezug auf unterschiedlich gewählte anfängliche Anpassungsparameter A genauer untersucht. Während der Anfangswertsuche wurde der Parameter A_0 beispielsweise auf die folgenden Werte 1, 5, 25, 200 oder 1000 geprüft, während A_1 und A_2 konstant bei 0,8 gehalten wurden. Obwohl A_0 in diesem Bereich variiert, wurden die Anpassungsergebnisse der Analyse der gesamten „Testgruppe“ immer - unabhängig vom gewählten A_0 -Anfangswert- in folgendem Bereich gefunden, angegeben als [Minimum, Maximum]: A_0 [5, 40]; A_1 [0,97, 1,0] und A_2 [1,0, 1,1].

3.2.2 Ergebnisse der χ^2_{HFS} -Werte

Die χ^2_{HFS} -Werte aller Kurvenanpassungen lagen in der „Testgruppe“ im Bereich von 0,00043 (am besten) bis 0,00230 und in der „Validierungsgruppe“ von 0,00030 (am besten) bis 0,00201. Somit waren alle Kurvenanpassungen, sowohl in der „Testgruppe“ als auch in der „Validierungsgruppe“, erfolgreich. Bei einer Kurvenanpassung wurde Parametersatz 2 ausgewählt, alle anderen 219 Simulationen verwendeten Parametersatz 1.

3.3 Ergebnisse der HFS-Methode

In den Tabellen 2 bis 4 werden die Dichtehistogramme, welche die Basis der Kurvenanpassung sind, die Ergebnisse der Kurvenanpassung und die transformierten Histogramme für jede Patientengruppe dargestellt.

Spalte 1 zeigt die erstellten Dichte-Histogramme nach Segmentierung sowohl der „Test“- als auch der „Validierungsgruppe“; Spalte 2 stellt die transformierten Histogramme dar. In jeder Grafik wurden die Daten aller einzelnen Patienten übereinander aufgetragen, um die Vielfalt der Funktionsformen der verschiedenen Patienten zu visualisieren.

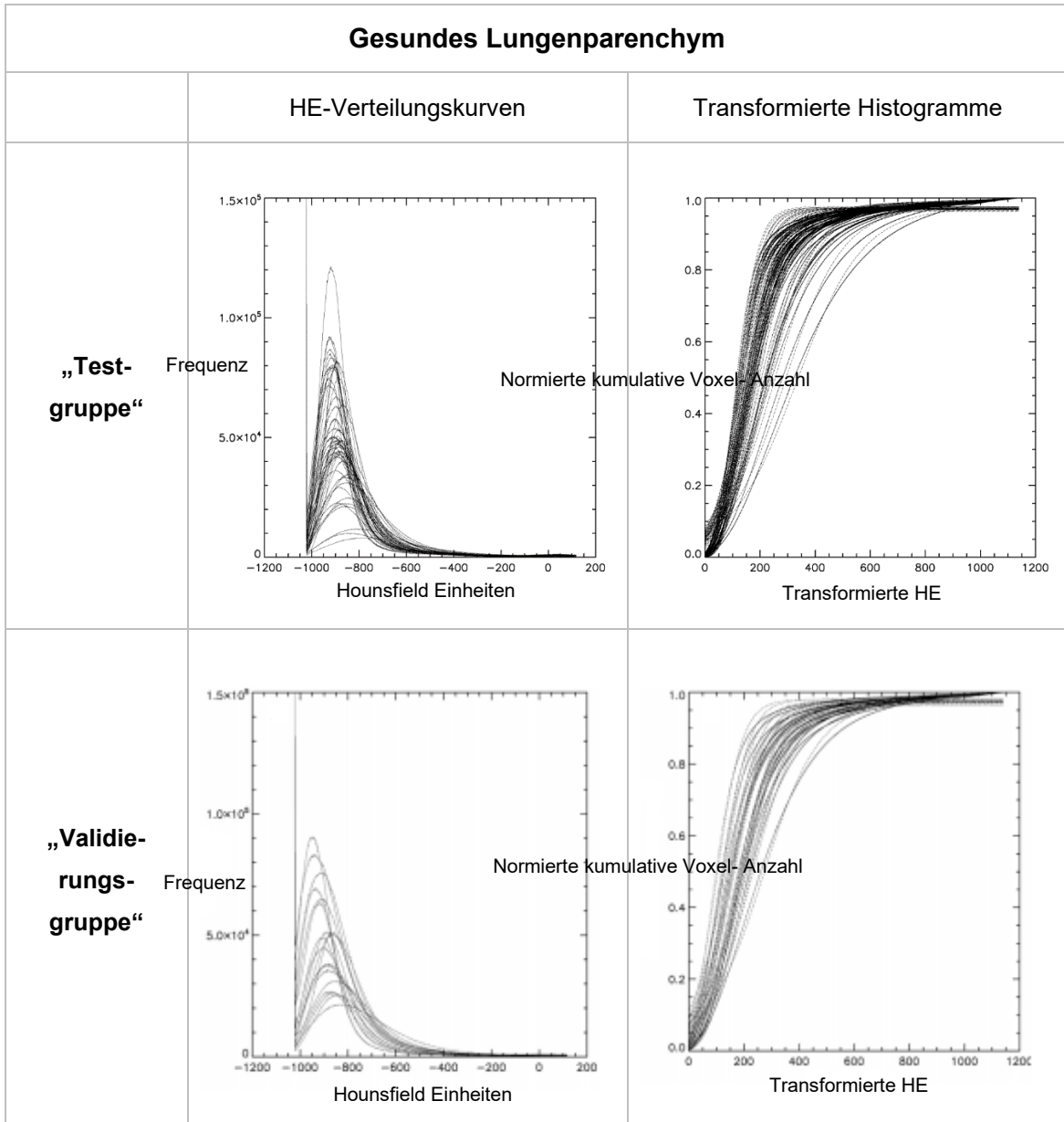


Tabelle 2 Ergebnisse HFS-Methode für die Patientengruppe Gesund. Die x-Achse der jeweiligen HE-Verteilungskurven zeigt die HE-Einheiten. Die y-Achse trägt den Titel „Frequenz“ und gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der auftretenden Voxel pro HE. Die x-Achse der transformierten Histogramme trägt die Bezeichnung „Transformierte HE“ und die y-Achse gibt die „Normierte kumulative Voxel-Anzahl“ an.

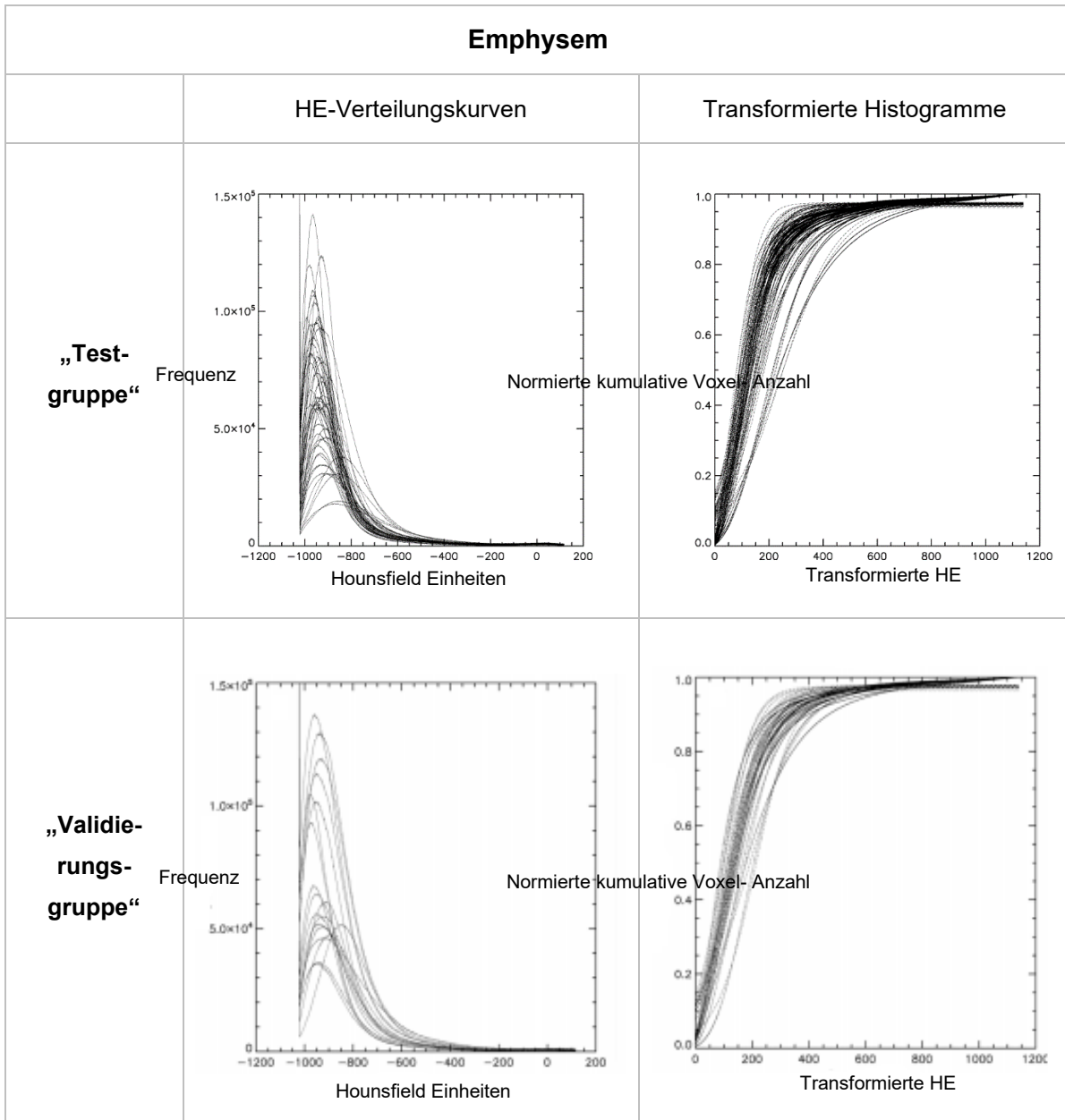


Tabelle 3: Ergebnisse HFS-Methode für die Patientengruppe Emphysem. Die Achsenbeschriftungen entsprechen den Achsen aus Tabelle 2.

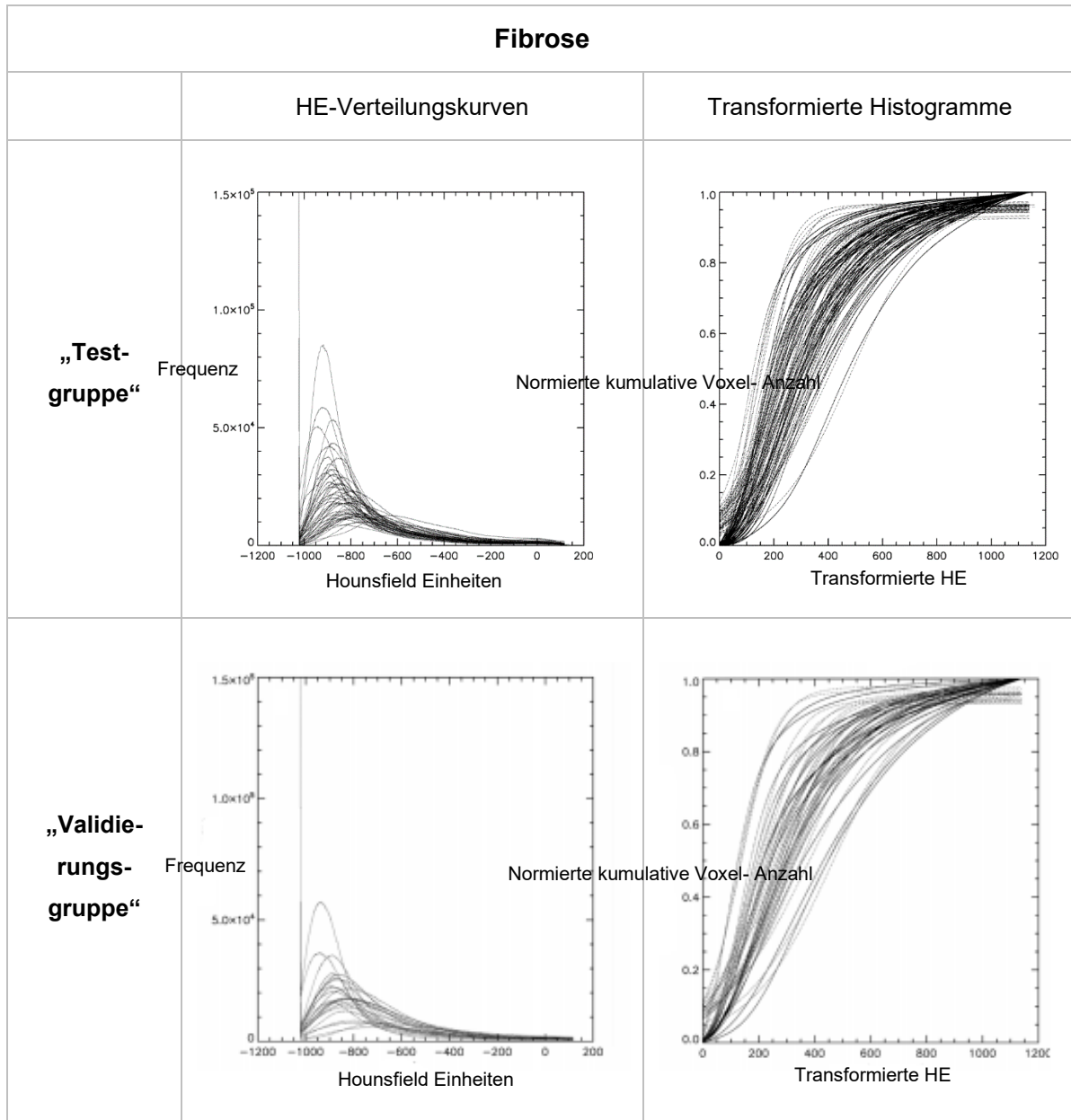


Tabelle 4: Ergebnisse HFS-Methode für die Patientengruppe Fibrose. Die Achsenbeschriftungen entsprechen den Achsen aus Tabelle 2.

3.3.1 Beschreibung der Kurvenverläufe aus Tabellen 2 bis 4

Die Gesamtkurvenformen, bezogen auf den Kurvenverlauf der Normal- und der Emphysemgruppe, gleichen sich zunächst, jedoch weisen die Kurven der Dichte-Histogramme der Patienten der Emphysemgruppen höhere Werte auf der Frequenz-Achse (y-Achse) auf. Die Kurve als solche erscheint gesteckter.

Die Kurvenformen der Fibrosegruppen weisen im Dichtehistogramm deutlich kleinere Maximalwerte als die Dichtekurven der Gesunden sowie der Emphysempatienten auf

der Frequenz-Achse (y-Achse.) auf. Mathematisch kann die Form der Kurven der Fibrosegruppen im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen als gestauchter mit kleineren Extremwerten beschrieben werden.

Die transformierten Histogramme der normalen Lungenparenchymgruppe erscheinen als Sigmoidkurve mit einem für jede Kurve einzeln betrachtet ähnlichen Mittelwert und insgesamt wenigen Kurven, die weiter rechts entfernt vom Koordinatenursprung liegen.

Die transformierten Histogramme der Emphysemgruppe haben eine steilere Kurvenform und, ähnlich wie die Histogramme der normalen Parenchymgruppe, einen niedrigeren Mittelwert.

Die transformierten Histogramme der Fibrosegruppen haben eine Sigmoidkurvenform, die mehr nach rechts vom Koordinatenursprung verschoben ist und eine breitere Gesamtverteilung aufweist.

Das folgende Kapitel 3.4 zeigt eine Gesamtübersicht der Klassifizierungsergebnisse nach Durchführung der Multinomialen Logistischen Regression sowohl für die „Testgruppe“ (Tabelle 5) als auch für die „Validierungsgruppe“ (Tabelle 6).

Grundsätzlich ergeben sich für die „Testgruppe“ und die „Validierungsgruppe“ identische Rangfolgenergebnisse hinsichtlich der Leistung der Klassifikation der drei verschiedenen Lungenparenchymgruppen, ausgedrückt durch die insgesamt korrekte Zuordnung, Sensitivität und Spezifität, oder des Nagelkerke- Pseudo R^2 (Tabelle 5 und Tabelle 6).

Ergebnisse

3.4 Ergebnisse der MLR

3.4.1 Testgruppe

Modell	NR ²	p		Gesund			Emphysem			Fibrose			K _{ges}	F _{ges}	Sens	Spez
				KG	FGE	FGF	KE	FEG	FEF	KF	FFG	FFE				
M _{HFS,PV,EI,MV,V,S,K}	.945	1.0	n (%)	49 (94.2 %)	3 (5.8 %)	0 (0.0 %)	45 (83.3 %)	9 (16.7 %)	0 (0.0 %)	51 (98.1 %)	1 (1.9 %)	0 (0.0 %)	145 (91.8 %)	13 (8.2 %)	0.91	.094
M _{HFS,PV,EI,S,K}	.939	1.0	n (%)	47 (90.4 %)	4 (7.7 %)	1 (1.9 %)	45 (83.3 %)	9 (16.7 %)	0 (0.0 %)	51 (98.1 %)	1 (1.9 %)	0 (0.0 %)	143 (90.6 %)	15 (9.4 %)	0.91	0.90
M _{HFS,PV,S,K}	.939	1.0	n (%)	47 (90.4 %)	4 (7.7 %)	1 (1.9 %)	45 (83.3 %)	9 (16.7 %)	0 (0.0 %)	51 (98.1 %)	1 (1.9 %)	0 (0.0 %)	143 (90.6 %)	15 (9.4 %)	0.91	0.90
M _{HFS,PV,MV,V,S,K}	.937	1.0	n (%)	47 (90.4 %)	4 (7.7 %)	1 (1.9 %)	49 (90.7 %)	5 (9.3 %)	0 (0.0 %)	51 (98.1 %)	1 (1.9 %)	0 (0.0 %)	147 (93.0 %)	11 (7.0 %)	0.94	0.90
M _{HFS,EI,MV,V,S,K}	.927	1.0	n (%)	48 (92.3 %)	3 (5.8 %)	1 (1.9 %)	47 (87.0 %)	7 (13.0 %)	0 (0.0 %)	51 (98.1 %)	1 (1.9 %)	0 (0.0 %)	146 (92.4 %)	12 (7.6 %)	0.92	0.92
M _{HFS,EI,S,K}	.922	1.0	n (%)	46 (88.5 %)	4 (7.7 %)	2 (3.8 %)	47 (87.0 %)	7 (13.0 %)	0 (0.0 %)	50 (96.2 %)	2 (3.8 %)	0 (0.0 %)	143 (90.6 %)	15 (9.4 %)	0.92	0.88
M _{HFS,S,K}	.918	1.0	n (%)	46 (88.5 %)	4 (7.7 %)	2 (3.8 %)	48 (88.9 %)	6 (11.1 %)	0 (0.0 %)	50 (96.2 %)	2 (3.8 %)	0 (0.0 %)	144 (91.2 %)	14 (8.8 %)	0.92	0.88
M _{HFS,EI}	.918	1.0	n (%)	44 (84.6 %)	6 (11.5 %)	2 (3.8 %)	46 (85.2 %)	8 (14.8 %)	0 (0.0 %)	49 (94.2 %)	3 (5.8 %)	0 (0.0 %)	139 (88.0 %)	19 (12.0 %)	0.90	0.85
M _{HFS,K}	.911	1.0	n (%)	44 (84.6 %)	6 (11.5 %)	2 (3.8 %)	47 (87.0 %)	7 (13.0 %)	0 (0.0 %)	49 (94.2 %)	2 (3.8 %)	1 (1.9 %)	140 (88.6 %)	18 (11.4 %)	0.91	0.85
M _{HFS,S}	.910	1.0	n (%)	43 (82.7 %)	7 (13.5 %)	2 (3.8 %)	47 (87.0 %)	7 (13.0 %)	0 (0.0 %)	49 (94.2 %)	2 (3.8 %)	1 (1.9 %)	139 (88.0 %)	19 (12.0 %)	.91	.83
M _{HFS}	.908	1.0	n (%)	43 (82.7 %)	7 (13.5 %)	2 (3.8 %)	48 (88.9 %)	6 (11.1 %)	0 (0.0 %)	49 (94.2 %)	2 (3.8 %)	1 (1.9 %)	140 (88.6 %)	18 (11.4 %)	.92	.83

Ergebnisse

Modell	NR ²	p		Gesund			Emphysem			Fibrose			K _{ges}	F _{ges}	Sens	Spez
				KG	FGE	FGF	KE	FEG	FEF	KF	FFG	FFE				
M _{PV,EI,MV,V,S,K}	.810	1.0	n (%)	39 (75.0 %)	6 (11.5 %)	7 (13.5 %)	45 (83.3 %)	7 (13.5 %)	2 (3.7 %)	40 (76.9 %)	11 (21.2 %)	1 (1.9 %)	124 (78.5 %)	34 (21.5 %)	.83	.75
M _{EI,S,K}	.766	.990	n (%)	36 (69.2 %)	6 (11.5 %)	10 (19.2 %)	44 (81.5 %)	6 (11.1 %)	4 (7.4 %)	39 (75.0 %)	11 (21.2 %)	2 (3.8 %)	119 (75.2 %)	39 (24.8 %)	.83	.69
M _{PV}	.690	.934	n (%)	31 (59.6 %)	10 (19.2 %)	11 (21.2 %)	47 (87.0 %)	5 (9.3 %)	2 (3.7 %)	35 (67.3 %)	15 (28.8 %)	2 (3.8 %)	113 (71.5 %)	45 (28.5 %)	.80	.60
M _{EI}	.687	.948	n (%)	28 (53.8 %)	8 (15.4 %)	16 (30.8 %)	44 (81.5 %)	7 (13.0 %)	3 (5.6 %)	40 (76.9 %)	11 (21.2 %)	1 (1.9 %)	112 (70.7 %)	46 (29.3 %)	.82	.54
M _{S,K}	.606	.993	n (%)	38 (73.1 %)	4 (7.7 %)	10 (19.2 %)	33 (61.1 %)	16 (29.6 %)	5 (9.3 %)	38 (73.1 %)	13 (25.0 %)	1 (1.9 %)	109 (69.0 %)	49 (31.0 %)	.71	.73
M _{MV,V}	.547	.998	n (%)	24 (46.2 %)	16 (30.8 %)	12 (23.1 %)	32 (59.3 %)	16 (29.6 %)	6 (11.1 %)	47 (90.4 %)	4 (7.7 %)	1 (1.9 %)	103 (65.2 %)	55 (34.8 %)	.80	.46
M _V	.527	.997	n (%)	25 (48.1 %)	16 (30.8 %)	11 (21.2 %)	35 (64.8 %)	12 (22.2 %)	7 (13.0 %)	46 (88.5 %)	5 (9.6 %)	1 (1.9 %)	106 (67.1 %)	52 (32.9 %)	.83	.48
M _S	.524	.969	n (%)	30 (57.7 %)	12 (23.1 %)	10 (19.2 %)	38 (70.4 %)	12 (22.2 %)	4 (7.4 %)	40 (76.9 %)	11 (21.2 %)	1 (1.9 %)	108 (68.3 %)	50 (31.7 %)	.77	.58
M _{MV}	.428	.952	n (%)	19 (36.5 %)	21 (40.4 %)	12 (23.1 %)	37 (68.5 %)	10 (18.5 %)	7 (13.0 %)	43 (82.7 %)	6 (11.5 %)	3 (5.8 %)	99 (62.7 %)	59 (37.3 %)	.83	.37
M _K	.371	.907	n (%)	31 (59.6 %)	3 (5.8 %)	18 (34.6 %)	32 (59.3 %)	18 (33.3 %)	4 (7.4 %)	44 (84.6 %)	7 (13.5 %)	1 (1.9 %)	107 (67.8 %)	51 (32.2 %)	.75	.60
Zufällig korrekte Zuordnung				32.9 %	-	-	34.2 %	-	-	32.9 %	-	-				

Tabelle 5: Klassifikationsergebnisse des Modells für verschiedene Lungenparenchyme der „Testgruppe“ (n = 158). Modell-Indizes geben die verwendeten Kovariaten an. HFS = Histogram Functional Shape-Methode; PV = Perzentilwert; EI = Emphysemindex; MV = Mittelwert; V = Varianz; S = Schiefe; K = Kurtosis. NR² = Nagelkerkes Pseudo R²; p = Abweichung p-Wert von der MLR-Berechnung der Anpassungsgüte. n = Anzahl. K_{ges} = Korrekt gesamt F_{ges} = Falsch gesamt; KG= korrekt Gesund, FGE=

Ergebnisse

Falsch Gesund zu Emphysem, FGF= Falsch Gesund zu Fibrose, KE= Korrekt Emphysem, FEG=Falsch Emphysem zu Gesund, FEF= Falsch Emphysem zu Fibrose, KF= Korrekt Fibrose, FFG= Falsch Fibrose zu Gesund, FFE= Falsch Fibrose zu Emphysem. Sens = Sensitivität; Spez = Spezifität. Rangfolge wurde sortiert nach Nagelkerkes Pseudo R².

3.4.2 Validierungsgruppe

Modell	NR ²	p		Gesund			Emphysem			Fibrose			K _{ges}	F _{ges}	Sens	Spez
				KG	FGE	FGF	KE	FEG	FEF	KF	FFG	FFE				
M _{HFS,PV,EI,MV,V,S,K}	.951	1.0	n (%)	17 (89.5 %)	2 (10.5 %)	0 (0.0 %)	17 (89.5 %)	2 (10.5 %)	0 (0.0 %)	23 (95.8 %)	0 (0.0 %)	1 (4.2 %)	57 (91.9 %)	5 (8.1 %)	.95	.89
M _{HFS,EI,MV,V,S,K}	.927	1.0	n (%)	17 (89.5 %)	2 (10.5 %)	0 (0.0 %)	15 (78.9 %)	3 (15.8 %)	1 (5.3 %)	24 (100 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	56 (90.3 %)	6 (9.7 %)	.93	.89
M _{HFS,PV,MV,V,S,K}	.919	1.0	n (%)	18 (94.7 %)	1 (5.3 %)	0 (0.0 %)	16 (84.2 %)	3 (15.8 %)	0 (0.0 %)	23 (95.8 %)	0 (0.0 %)	1 (4.2 %)	57 (91.9 %)	5 (8.1 %)	.93	.95
M _{HFS,PV,S,K}	.877	1.0	n (%)	17 (89.5 %)	2 (10.5 %)	0 (0.0 %)	16 (84.2 %)	3 (15.8 %)	0 (0.0 %)	23 (95.8 %)	0 (0.0 %)	1 (4.2 %)	56 (90.3 %)	6 (9.7 %)	.93	.89
M _{HFS,EI,S,K}	.871	1.0	n (%)	18 (94.7 %)	1 (5.3 %)	0 (0.0 %)	16 (84.2 %)	3 (15.8 %)	0 (0.0 %)	22 (91.7 %)	2 (8.3 %)	0 (0.0 %)	56 (90.3 %)	6 (9.7 %)	.88	.95
M _{PV,EI,MV,V,S,K}	.869	1.0	n (%)	15 (78.9 %)	3 (15.8 %)	1 (5.3 %)	13 (68.4 %)	5 (26.3 %)	1 (5.3 %)	23 (95.8 %)	1 (4.2 %)	0 (0.0 %)	51 (82.3 %)	11 (17.7 %)	.86	.79
M _{HFS,EI}	.860	1.0	n (%)	18 (94.7 %)	1 (5.3 %)	0 (0.0 %)	15 (78.9 %)	3 (15.8 %)	1 (5.3 %)	22 (91.7 %)	2 (8.3 %)	0 (0.0 %)	55 (88.7 %)	7 (11.3 %)	.88	.95
M _{HFS,S,K}	.848	1.0	n (%)	16 (84.2 %)	2 (10.5 %)	1 (5.3 %)	16 (84.2 %)	3 (15.8 %)	0 (0.0 %)	22 (91.7 %)	0 (0.0 %)	2 (8.3 %)	54 (87.1 %)	8 (12.9 %)	.93	.84
M _{HFS,S}	.835	1.0	n (%)	17 (89.5 %)	1 (5.3 %)	1 (5.3 %)	15 (78.9 %)	3 (15.8 %)	1 (5.3 %)	22 (91.7 %)	2 (8.3 %)	0 (0.0 %)	54 (87.1 %)	8 (12.9 %)	.88	.89
M _{HFS,K}	.829	1.0	n (%)	17 (89.5 %)	1 (5.3 %)	1 (5.3 %)	14 (73.7 %)	4 (21.1 %)	1 (5.3 %)	22 (91.7 %)	1 (4.2 %)	1 (4.2 %)	53 (85.5 %)	9 (14.5 %)	.88	.89

Ergebnisse

Modell	NR ²	p		Gesund			Emphysem			Fibrose			K _{ges}	F _{ges}	Sens	Spez
				KG	FGE	FGF	KE	FEG	FEF	KF	FFG	FFE				
M _{HFS}	.798	1.0	n (%)	15 (78.9 %)	3 (15.8 %)	1 (5.3 %)	16 (84.2 %)	3 (15.8 %)	0 (0.0 %)	22 (94.2 %)	0 (3.8 %)	2 (8.3 %)	53 (85.5 %)	9 (14.5 %)	.93	.79
M _{MV,V}	.658	.997	n (%)	10 (56.2 %)	4 (21.1 %)	5 (26.3 %)	9 (47.4 %)	10 (52.6 %)	0 (0.0 %)	22 (91.7 %)	2 (8.3 %)	0 (0.0 %)	41 (66.1 %)	21 (33.9 %)	.72	.53
M _V	.656	.998	n (%)	10 (56.2 %)	4 (21.1 %)	5 (26.3 %)	9 (47.4 %)	10 (52.6 %)	0 (0.0 %)	22 (91.7 %)	2 (8.3 %)	0 (0.0 %)	41 (66.1 %)	21 (33.9 %)	.72	.53
M _{HFS,PV,EI,S,K}	.639	.988	n (%)	13 (68.4 %)	2 (10.5 %)	4 (21.1 %)	14 (73.7 %)	4 (21.1 %)	1 (5.3 %)	17 (70.8 %)	6 (25.0 %)	1 (4.2 %)	44 (71.0 %)	18 (29.0 %)	.76	.68
M _{EI,S,K}	.629	.990	n (%)	12 (63.2 %)	2 (10.5 %)	5 (26.3 %)	14 (73.7 %)	5 (26.3 %)	0 (0.0 %)	18 (75.0 %)	5 (20.8 %)	1 (4.2 %)	44 (71.0 %)	18 (29.0 %)	.76	.63
M _{S,K}	.628	.993	n (%)	12 (63.2 %)	2 (10.5 %)	5 (26.3 %)	14 (73.7 %)	5 (26.3 %)	0 (0.0 %)	18 (75.0 %)	5 (20.8 %)	1 (4.2 %)	44 (71.0 %)	18 (29.0 %)	.76	.63
M _{MV}	.609	.992	n (%)	11 (57.9 %)	4 (21.1 %)	4 (21.1 %)	9 (47.4 %)	8 (42.1 %)	2 (10.5 %)	20 (83.3 %)	4 (16.7 %)	0 (0.0 %)	40 (64.5 %)	22 (35.5 %)	.71	.58
M _{PV}	.568	.934	n (%)	7 (36.8 %)	5 (26.3 %)	7 (36.8 %)	17 (89.5 %)	1 (5.3 %)	1 (5.3 %)	19 (79.2 %)	3 (12.5 %)	2 (8.3 %)	43 (69.4 %)	19 (30.6 %)	.90	.37
M _S	.552	.969	n (%)	5 (26.3 %)	3 (15.8 %)	11 (57.9 %)	14 (73.7 %)	3 (15.8 %)	2 (10.5 %)	21 (87.5 %)	2 (8.3 %)	1 (4.2 %)	40 (64.5 %)	22 (35.5 %)	.88	.26
M _{EI}	.521	.948	n (%)	5 (26.3 %)	4 (21.4 %)	10 (52.6 %)	16 (84.2 %)	2 (10.5 %)	1 (5.3 %)	22 (94.2 %)	0 (3.8 %)	2 (8.3 %)	43 (69.4 %)	19 (30.6 %)	.95	.26
M _K	.481	.907	n (%)	3 (15.8 %)	2 (10.5 %)	14 (73.7 %)	14 (73.7 %)	3 (15.8 %)	2 (10.5 %)	22 (91.7 %)	1 (4.2 %)	1 (4.2 %)	39 (62.9 %)	23 (37.1 %)	.90	.16
Zufällig korrekte Zuordnung				30.6 %	-	-	30.6 %	-	-	38.7 %	-	-				

Tabelle 6: Klassifikationsergebnisse des Modells für verschiedene Lungenparenchyme der „Validierungsgruppe“ (n = 62). Beschreibungen der Tabelleneinträge sind identisch mit Tabelle 5.

Die höchste Unterscheidung zwischen den verschiedenen Lungenmorphologien zeigt sich, wenn mehrere Konzepte von Histogrammcharakterisierungen angewendet werden. In der „Testgruppe“ wird die höchste insgesamt korrekte Klassifizierung für das Modell $M_{HFS,PV,MV,V,S,K}$, nämlich 147 (93,0 %) von 158 Patienten korrekt zugeordneten Datensätzen, gefunden. Dies ergibt eine Sensitivität von 0,94, sowie eine Spezifität von 0,90. In der „Validierungsgruppe“ wird mit 57 (91,9 %) von 62 Patienten die höchste insgesamt korrekte Einstufung durch die Modelle $M_{HFS,PV,MV,V,S,K}$ (Sens = 0,93, Spez = 0,95) und M_{HFS} erzielt.

Die höchste, insgesamt korrekte Zuordnung mit nur einer Kovariate hat das HFS-Modell sowohl in der „Test-“ als auch in der „Validierungsgruppe“. Einhundertvierzig (88,6 %) von 158 Patienten werden korrekt in der „Testgruppe“ eingestuft (Sens = 0,92, Spez = 0,83) und 53 (85,5 %) von 62 Patienten werden korrekt innerhalb der „Validierungsgruppe“ klassifiziert (Sens = 0,93, Spez = 0,79).

3.4.1 MLR-Ergebnisse der „Testgruppe“

Tabelle 7 zeigt einen Ausschnitt über die Hauptergebnisse der „Testgruppe“. Die Daten der Testgruppe stellen die Basis, auf welcher die Kurvenanpassung implementiert wurde.

Das Model M_{HFS} weist eine Sensitivität von 0,92 und eine Spezifität von 0,83 auf. Von allen 158 Patienten konnten 140 richtig ihren Parenchymgruppen zugewiesen werden. Das Model aller etablierten Dichtemessungen gesammelt (bestehend aus Perzentilenwert, Emphysemindex, Mittelwert, Varianz, Schiefe und Kurtosis) erreicht eine Trefferquote von 124 richtig zugeordneten Patienten und damit eine im Vergleich zur M_{HFS} niedrigere Sensitivität (0,75) und Spezifität (0,75), obwohl hier die Daten von 6 Kovariaten zusammen zur Klassifikation genutzt wurden.

Modell	K_{ges}	F_{ges}	NR^2	p	Sensitivität	Spezifität
$M_{HFS,PV,EI,MV,V,S,K}$	145 (91,8 %)	13 (8,2 %)	0,945	1	0,91	0,94
M_{HFS}	140 (88,6 %)	18 (11,4 %)	0,908	1	0,92	0,83
$M_{PV,EI,MV,V,S,K}$	124 (78,5 %)	34 (21,5 %)	0,81	0,75	0,75	0,75

Tabelle 7: Ergebnisse der statistischen Tests der „Testgruppe“.

3.4.2 MLR-Ergebnisse der „Validierungsgruppe“

Tabelle 8 gibt einen Überblick über weitere statistische Testergebnisse der „Validierungsgruppe“.

Modell	Nagelkerke's Pseudo R ²	Likelihood Ratio Test		„Goodness of Fit“ Test		
		Chi ² _{MLR}	Freiheitsgrade	Chi ² _{MLR}	Freiheitsgrade	p-Wert
M_{HFS,PV,EI,MV,V,S,K}	0,951	115,2	18	17,4	102	1
M_{HFS,EI,MV,V,S,K}	0,927	107,3	16	25,4	104	1
M_{HFS,PV,MV,V,S,K}	0,919	104,8	16	27,9	104	1
M_{HFS,PV,S,K}	0,877	93,5	12	39,1	108	1
M_{HFS,EI,S,K}	0,871	91,8	12	40,8	108	1
M_{PV,EI,MV,V,S,K}	0,869	91,4	12	41,3	108	1
M_{HFS,EI}	0,86	89,3	8	43,4	112	1
M_{HFS,S,K}	0,848	86,5	10	46,2	110	1
M_{HFS,S,K}	0,835	83,7	8	48,9	112	1
M_{HFS,K}	0,829	82,4	8	50,2	112	1
M_{HFS}	0,798	76,4	6	56,3	114	1
M_{MV,V}	0,658	54,3	4	78,3	116	0,997
M_V	0,656	54,1	2	78,6	118	0,998
M_{HFS,PV,EI,S,K}	0,639	51,9	8	80,8	112	0,988
M_{EI,S,K}	0,629	50,6	6	82,1	114	0,99
M_{S,K}	0,628	50,6	4	82,1	116	0,993
M_{MV}	0,609	48,2	2	84,4	118	0,992
M_{PV}	0,568	43,5	2	74,3	94	0,934
M_S	0,552	41,7	2	91	118	0,969
M_{EI}	0,521	38,5	2	94,2	118	0,948
M_K	0,481	34,5	2	98,2	118	0,907

Tabelle 8 : Ergebnisse der statistischen Tests der „Validierungsgruppe“.

In der „Validierungsgruppe“ konnten gemäß Tabelle 9 mit dem HFS-Modell 53 der insgesamt 62 Patienten korrekt klassifiziert werden. Im Vergleich zur Kombination aller anderen etablierten Messwerte erreicht die HFS-Methode auch in der „Validierungsgruppe“ ein besseres Ergebnis als alle etablierten Methoden zusammen. Die beste Zuordnung weist allerdings auch hier das Modell $M_{HFS,PV,EI,MV,V,S,K}$ auf, welches alle Kovariaten gemeinsam berücksichtigt.

Modell	K _{ges}	F _{ges}	NR ²	p	Sensitivität	Spezifität
M _{HFS,PV,EI,MV,V,S,K}	57 (91,9 %)	5 (8,1 %)	0,951	1	0,95	0,89
M _{HFS}	53 (85,5 %)	9 (14,5 %)	0,798	1	0,93	0,79
M _{PV,EI,MV,V,S,K}	51 (82,3 %)	11 (17,7 %)	0,869	1	0,86	0,79

Tabelle 9: Ergebnisse der „Validierungsgruppe“.

Ergebnisse Gesundes Lungenparenchym

Die „Validierungsgruppe“ setzt sich nach Tabelle 10 aus 19 Patienten mit gesundem Lungenparenchym zusammen. Von diesen Patienten konnten mit der HFS-Methode 15 Patienten als lungengesund erkannt werden. Mit dem Modell M_{PV,EI,MV,V,S,K} werden an dieser Stelle identische Werte erreicht. M_{HFS,PV,EI,MV,V,S,K} klassifiziert 17 von 19 gesunde Patienten auch als gesund.

Modell	KG	FGE	FGF
M _{HFS,PV,EI,MV,V,S,K}	17 (89,5 %)	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)
M _{HFS}	15 (78,9 %)	3 (15,8 %)	1 (5,3 %)
M _{PV,EI,MV,V,S,K}	15 (78,9 %)	3 (15,8 %)	1 (5,3 %)

Tabelle 10: Ergebnisse gesundes Lungenparenchym der „Validierungsgruppe“.

Ergebnisse der Emphysemgruppe

Tabelle 11 zeigt den Ergebnisausschnitt der Emphysemgruppe der „Validierungsgruppe“. Mit der HFS-Methode konnten 16 der 19 Emphysempatienten erkannt werden, die Methode aller Kovariate M_{HFS,PV,EI,MV,V,S,K} weist eine Richtigklassifizierung mehr auf, nämlich 17 als Emphysempatienten erkannte Datensätze. Auch hier hat die Methode der etablierten Modelle eine geringere Anzahl korrekt zugeordneter Ergebnisse, 13 der 19 Patienten wurden korrekt eingestuft.

Modell	KE	FEG	FEF
M _{HFS,PV,EI,MV,V,S,K}	17 (89,5 %)	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)
M _{HFS}	16 (84,2 %)	3 (15,8 %)	0 (0,0 %)
M _{PV,EI,MV,V,S,K}	13 (68,4 %)	5 (26,3 %)	1 (5,3 %)

Tabelle 11: Ergebnisse der Emphysemgruppe der „Validierungsgruppe“.

Ergebnisse der Fibrosegruppe

Innerhalb der Fibrosegruppe der „Validierungsgruppe“ erreicht die HFS-Methode laut Tabelle 12 ein schlechteres Klassifizierungsergebnis als die Methode M_{PV,EI,MV,V,S,K}. Das

HFS-Modell erkennt 22 der 24 Fibrosepatienten als solche, das Modell der etablierten Dichtemessungen sowie das Modell aller Kovariate zusammen konnte 23 Patienten richtig als Fibrosepatienten zuordnen.

Modell	KF	FFG	FFE
$M_{HFS,PV,EI,MV,V,S,K}$	23 (95,8 %)	0 (0,0 %)	1 (4,2 %)
M_{HFS}	22 (94,2 %)	0 (0,0 %)	2 (5,8 %)
$M_{PV,EI,MV,V,S,K}$	23 (95,8 %)	1 (4,2 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 12: Ergebnisse der Fibrosegruppe der „Validierungsgruppe“.

3.5 Fehlzuordnungen der HFS -Methode

Insgesamt wurden in der „Validierungsgruppe“ von allen 158 Patienten 140 korrekt klassifiziert, dies ergibt eine Sensitivität von 0,92 sowie eine Spezifität von 0,83.

In der „Testgruppe“ konnten von den 62 ausgewählten Patienten insgesamt 53 korrekt ihren entsprechenden Morphologiegruppen zugeordnet werden, was einer Sensitivität von 0,93 sowie einer Spezifität von 0,79 entspricht.

Jeder fehlzugeordnete Datensatz wurde im Anschluss noch einmal überprüft, um mögliche Erklärungsansätze für die Fehlzuordnung mit der HFS-Methode zu finden. Die folgende Tabelle (Tabelle 13) gibt einen Überblick über einige der nicht korrekt klassifizierten Datensätze.



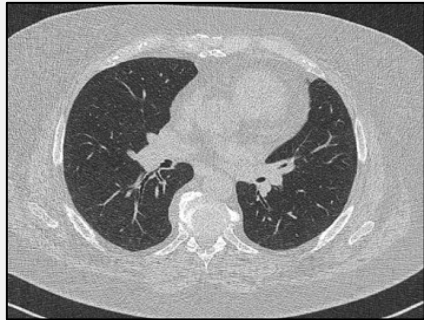

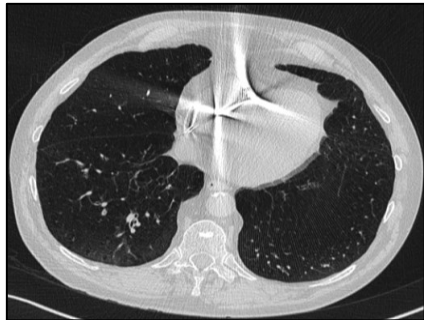


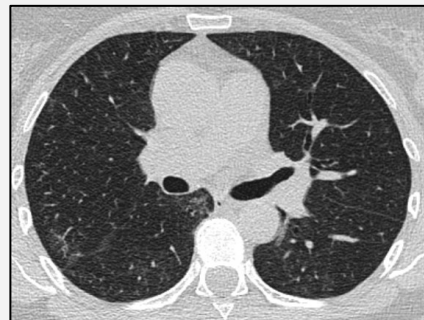

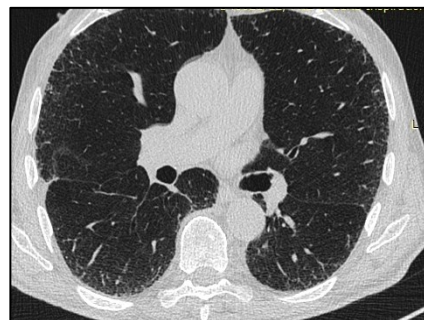
<p>Gesunde Patienten, Fehlzuordnung in die Emphysemgruppe</p>		
<p>Gesunde Patienten, Fehlzuordnung in die Fibrosegruppe</p>		
<p>Emphysempatienten, Fehlzuordnung in die Gruppe Gesunde Patienten</p>		
<p>Fibrosepatienten, Fehlzuordnung in die Gruppe Gesunde Patienten</p>		
<p>Fibrosepatienten, Fehlzuordnung in die Emphysemgruppe</p>		

Tabelle 13: Fehlzuordnungen. Eine Auswahl an Fehlzuordnungen mit der Histogram Functional Shape-Methode (HFS) nach Anwendung der MLR. In der Gruppe Emphysempatienten mit Fehlzuordnung zur

Ergebnisse

Fibrosegruppe gab es weder in der „Testgruppe“ noch in der „Validierungsgruppe“ inkorrekte Klassifizierungen. Gezeigt werden jeweils 2 fehlzugeordnete Patienten, deren Morphologiezugehörigkeit in der Spalte links angegeben ist.

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion der Patientenauswahl

Wie bereits in 2.2 dargestellt, befinden sich - obwohl zufällig ausgewählt - mehr Frauen als Männer in der Gruppe der Parenchymgesunden. In der Emphysemgruppe sowie in der Fibrosegruppe beider Studiengruppen ist der Männeranteil entsprechend erhöht. Dieser stimmt gut mit den allgemeinen Aussagen der Krankheitsverteilung überein, thematisiert bereits in Kapitel 1.2.

4.1.1 *Diskussion der Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektives*

Anhand der Altersverteilung sowohl in der „Testgruppe“ als auch in der „Validierungsgruppe“ spiegelt sich die in Kapitel 1.2 allgemeine Aussage wider, dass es sich bei Lungenparenchymerkrankungen, hier speziell Emphysem und Fibrose, um eine Erkrankung handelt, die im gehobenen Alter auftritt.

In den Gruppen der lungengesunden Patienten beträgt die Altersspanne 61 Jahre (19 - 80 Lebensjahre). In der Gruppe der Emphyseme und der Fibrosen ist diese deutlich kleiner. Der jüngste Emphysempatient dieser Studie ist 33 Jahre alt, der älteste Patient dieser Gruppe 89 Jahre alt. In der Fibrosegruppe liegt die Altersverteilung noch näher beieinander. Der jüngste Patient ist 47 Jahre alt und die ältesten Patienten sind 86 Jahre. Diese Altersverteilung bestätigt die Aussage in Kapitel 1.3.1, nach welcher die Fibrose meist im Alter von 50 bis 70 Jahren erstmalig auftritt.

Wird sowohl die Geschlechterverteilung als auch die Altersverteilung innerhalb der einzelnen Parenchymgruppen aller Patienten miteinander verglichen (Tabelle 1), so kann die Aussage getroffen werden, dass die Patientenauswahl gut mit den allgemeinen statistischen Beschreibungen der Gesellschaft übereinstimmt.

4.1.2 *Diskussion der Unterscheidung in „Test“- und „Validierungsgruppe“*

Bezogen auf Alter und Geschlecht sind die Unterschiede zwischen den beiden unabhängigen Patientenauswahlen aus derselben Grundgesamtheit grundsätzlich vernachlässigbar. Dies stützt die Annahme, dass die in der „Testgruppe“ untersuchten Hypothesen in die unabhängige „Validierungsgruppe“ übernommen werden können.

Es wird außerdem ersichtlich, dass sich die Schwereverteilung der Krankheitsgruppen in der untersuchten Kohorte ähnelt. Wird die HFS-Methode in peripheren Krankenhäusern angewendet wird angenommen, dass die Kurvenverläufe der transformierten Histogramme im Vergleich zu einem Universitätsklinikum insgesamt ähnlicher sind.

Dies ist der Tatsache geschuldet, dass an einem peripheren Krankenhaus weniger Patienten mit schweren Krankheitsstadien behandelt werden. Ähnliche Kurvenverläufe ergeben sich auch, wenn Patienten mit beginnendem Emphysem von parenchymgesunden Patienten unterschieden werden müssen – die Dichte-Histogramme zeigen eine Überlappung ihres Kurvenverlaufs.

4.2 Diskussion der Kurvenanpassung

Nach aktuellem Kenntnisstand gibt es keine Berichte über nichtlineare Funktionen, die direkt für eine numerisch stabile, parametrische Beschreibung der komplexen Variationen in Histogrammen verwendet werden können. Die kumulativen Histogramme können aufgrund ihres Verhaltens als monoton ansteigende Funktionen einfacher mathematisch modelliert werden. Eine Normalisierung der Voxelfrequenz führt zu einem gut akzeptablen Informationsverlust über die absolute Voxelfrequenz, aus der das Lungenvolumen eines einzelnen Patienten berechnet werden kann, da eine absolute Größe in dieser Analyse irrelevant ist. Der Versuch, eine Kurvenanpassung auf der ursprünglichen HE-Skala durchzuführen, die negative Werte enthält, würde negative Anfangsparameter A erfordern. Negative Parameter A können die Anpassung einer monoton ansteigenden Funktion an der Position der x -Achse mit 0 nicht imitieren. Daher war die Transformation der HE-Skala notwendig und wurde so durchgeführt, dass die transformierte Skala mit einem x -Wert von 0 beginnt. Das Problem der negativen Parameter A konnte auf diesem Weg gelöst werden.

4.2.1 Diskussion der Anpassungsparameter A_0 , A_1 und A_2

Die gefundenen Unterschiede zwischen den angegebenen und den erhaltenen Anpassungsparametern A_0 , A_1 und A_2 betragen $\leq 0,02$ für die Berechnungen mit 6 signifikanten Stellen. Das reduzierte $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ dieser simulierten Kurven lag in der Größenordnung von $\leq 6,0 \times 10^{-10}$. Aufgrund dieser Feststellung wurde der Schwellenwert $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$, der die Verwendung des Anfangsparametersatzes 2 als Startwerte im Kurvenanpassungsalgorithmus induziert, auf 0,05 als maximal akzeptabler $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ festgelegt. Dieser Wert ist kleiner als der erforderliche Wert von 1,5 und weist daher eine höhere Genauigkeit auf.

In diesem Zusammenhang wird es nicht als kritisch angesehen, dass das transformierte Histogramm eines Patienten in der „Validierungsgruppe“ mit Satz 2 als anfänglichem Anpassungsparametersatz neu berechnet werden musste, da die Neuberechnung der Daten dieses Patienten zu einem $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ führte, welches kleiner war als 0,05. Dies stützt die Annahme, dass das Anpassungsergebnis akzeptabel ist.

Da für einzelne Patienten minimale Änderungen der resultierenden Anpassungsparameter A festgestellt wurden, wurde geprüft, ob diese minimalen Änderungen der Anpassungsergebnisparameter A einen Einfluss auf die Gruppenvorhersagen in den MLR-Berechnungen hatten. Für alle Patienten der „Testgruppe“ wurden für alle unterschiedlich gewählten anfänglichen A_0 -Werte identische Klassifizierungsvorhersagen gefunden.

Es wird daher der Schluss gezogen, dass die geringfügigen Änderungen der Parameter A der Kurvenanpassungsergebnisse, die von den verschiedenen anfänglichen A -Werten abhängen, vernachlässigt werden können. Die Anfangsparameter A_1 und A_2 wurden nicht weiter optimiert, da die erhaltenen Ergebnisse bereits ausreichend gut waren.

4.2.2 Diskussion der $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ -Werte

Die Qualität der logistischen Wachstumskurve als Anpassungsfunktion des HFS-Modells wurde durch den IDL-Statusparameter und die reduzierten $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ -Werte als Maß für die „Anpassungsgüte“ charakterisiert.

Für die vorliegenden Daten stützt das gefundene $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ die Annahme, dass das Anpassungsmodell für das logistische Wachstum geeignet war, da keine reduzierten $\text{Chi}^2_{\text{HFS}}$ -Ergebnisse größer als 0,00230 in der „Testgruppe“ bzw. größer als 0,00201 in der „Validierungsgruppe“ gefunden wurden. Diese Werte unterschreiten den als Grenzwert geltenden Wert von 1,5 deutlich.

4.2.3 Diskussion der etablierten Methoden

Wenn geringfügige Effektgrößenunterschiede von Verfahren untersucht werden, die eng miteinander verwandt sind, wie z.B. der Perzentilwert (PV) und der Lungenemphyseindex (EI), erfordert dies eine gewisse Standardisierung, um einen kleinen Vorteil der PV-Methode gegenüber dem EI-Konzept zu erzielen (Stoel und Stolk 2004). Die Richtigkeit dieser Feststellung, auf die Stoel und Stolk hingewiesen haben, ist auch in Tabelle 5 und Tabelle 6 ersichtlich.

Die PV-Methode als alleinige Kovariate schneidet mit einer Effektgröße, die nahe am vernachlässigbaren Unterschied liegt, minimal besser nach der Nagelkerke-Statistik ab als die EI-Methode („Testgruppe“: $M_{\text{PV}} = 0,690$, $M_{\text{EI}} = 0,687$; „Validierungsgruppe“: $M_{\text{PV}} = 0,568$; $M_{\text{EI}} = 0,521$). Die korrekt zugewiesenen Patienten verbessern sich um einen Patienten in der „Testgruppe“ ,113 (71,5 %), gegenüber 112 (70,7 %) und sind in der „Validierungsgruppe“ mit 43 (69,4 %) korrekt zugewiesenen Patienten identisch.

Betrachtet man die höchste Zahl der insgesamt korrekt klassifizierten Patienten aller 21 verschiedenen Modellrechnungen in der „Testgruppe“, so erreicht die Methodenkombination $M_{HFS,PV,MV,V,S,K}$ 147 (93,0 %) korrekt sortierte Patienten, während die M_{HFS} durch die Kombination der Methoden EI, MV, V, S, K eine Falschzuordnung mehr aufweist (146 (92,4 %)).

In der „Validierungsgruppe“ wird die gleiche Rangfolge ermittelt: Die $M_{HFS,PV,MV,V,S,K}$ - Methode führt zu 57 (91,9 %) korrekt zugewiesenen Patienten und das $M_{HFS,EI,MV,V,S,K}$ - Modell erreicht 56 (90,3 %) korrekt zugeordnete Patienten. Hier ist die Effektgröße nach Nagelkerke in der Modellkombination, die die EI-Methode enthält, mit einem Wert von 0,927 größer (ebenfalls von vernachlässigbarer Größe) als in der Modellkombination, die die PV-Methode enthält (0,919).

Bei dieser Untersuchung wird demnach eine minimale Überlegenheit der PV gegenüber der EI-Methode festgestellt, obwohl nicht alle möglichen Varianzquellen bis zum höchstmöglichen Ausmaß aufgelöst wurden. Da die PV- und die EI-Methode im Wesentlichen dieselbe Emphysemerkmale eines Histogramms messen, deuten die vorliegenden Daten darauf hin, dass in zukünftigen Studien keine Informationen verloren gehen, wenn die EI-Methode nach Miller nicht in den MLR-Modellkombinationen enthalten ist.

4.3 Diskussion der statistischen Ergebnisse der MLR

Mit der selbsterarbeiteten HFS-Methode konnten sowohl in der „Testgruppe“ als auch der „Validierungsgruppe“ hohe Klassifizierungsergebnisse innerhalb der 3 Parenchymgruppen gefunden werden. Die HFS-Methode weist eine höhere Sensitivität und Spezifität auf als das Modell aller etablierten Dichtemessungen zusammen.

Außerdem wurden für die „Validierungsgruppe“ folgende statistische Parameter beurteilt:

Zunächst wird die Effektgröße der MLR gemäß Nagelkerkes Pseudo R^2 angegeben. Je näher der Pseudo R^2 - Wert von Nagelkerke an 1 liegt, desto leistungsfähiger ist das Regressionsmodell und desto größer ist seine praktische Anwendbarkeit (Nagelkerke 1992; Eckstein et al. 1994). Dieser Wert wurde zur Bestimmung der Rangfolge verwendet, sodass das jeweilige Modell mit der höchsten Effektgröße am Tabellenkopf jeder Tabelle angezeigt wird. Die Pseudo R^2 - Werte der HFS-Berechnungen liegen bei 1 oder nahe bei 1, was die praktische Anwendbarkeit der Methode bestätigt.

Danach wird die Regressionsqualität durch die „Güte der Anpassung“ beschrieben. Diese wird durch den p-Wert der Abweichung definiert (Field 2018).

Für alle Modelle liegt der Abweichungs-p-Wert nahe bei 1, was darauf hinweist, dass das angepasste Modell gut mit den beobachteten Daten übereinstimmt und die in Kapitel 2.4.6 formulierte H_0 – Hypothese verworfen werden kann.

Alle p-Werte des Likelihood-Ratio-Tests aller Modellberechnungen waren kleiner als 0,001. Ist dieser p-Wert für ein berechnetes Modell kleiner als 0,05, weist dies auf ein signifikantes Ergebnis hin und stützt die Annahme, dass es einen bedeutsamen Unterschied zwischen dem Original und dem endgültigen Modell gibt. Daraus lässt sich ableiten, dass das endgültige Modell besser als das ursprüngliche Modell ist (Nagelkerke 1992; Kleinbaum et al. 2010) .

Der p-Wert des „Goodness of Fit“ -Tests prüft, ob sich die vorhergesagten Werte aus dem Modell signifikant von den beobachteten Daten unterscheiden. Daher zeigt ein p-Wert nahe 1 eine gute Anpassung an (Hosmer et al. 1997; Kleinbaum et al. 2010).

4.4 Diskussion der Fehlzugeordnungen mit der HFS-Methode

Die HFS-Methodik ermöglicht ein detaillierteres Verständnis der CT-Dichte-Histogramme. Drei verschiedene Lungenmorphologiegruppen konnten mit einer annähernd identischen Mitgliederzahl pro Gruppe ausreichend vorhergesagt werden, sodass die zufällig korrekte Zuordnungswahrscheinlichkeit im Wesentlichen mit 33 % identisch war. Alle falsch zugeordneten CT-Datensätze wurden nochmals geprüft, um mögliche Gründe für die Fehlzugeordnungen zu detektieren.

Es ließen sich potenzielle Gründe für die fehlerhafte Klassifizierung von einigen der 27 Datensätze ermitteln, diese werden im Folgenden thematisiert und wurden zuvor in Tabelle 13 aufgeführt.

Patienten mit gesundem Parenchym wurden in die Fibrosegruppe geordnet, da es zum Beispiel aufgrund einer Bronchitis oder Pneumonie zu einer Kontrastverstärkung im Lungengewebe kam und somit anteilig mehr Voxel vorlagen, welche größere HE-Werte aufwiesen.

Zudem zeigte sich nach Tabelle 13, dass Adipositas Falschzugeordnungen begünstigte. So wurden zum Beispiel gesunde, aber gleichzeitig adipöse Patienten durch vermehrtes Rauschen und damit bedingt prozentual größere HE-Werte in die Gruppe der Fibrosen geordnet. Ebenso wurde der CT-Datensatz eines adipösen Patienten der Emphysemgruppe zur Gruppe der gesunden Patienten zugeordnet.

Die genannten fehlerhaften Zuordnungen basieren auf der fälschlicherweise vermehrten Kontrastierung, bedingt durch Adipositas sowie einer leichten Lungenstauung und damit

dichteres Lungengewebe. Die zahlenmäßig häufiger vorliegenden Voxel mit kleineren Hounsfield-Werten von bis zu -1000 wurden durch die nicht korrekterweise dichteren Anteile ausgeglichen, sodass sich die Effekte rechnerischen aufgehoben haben und die Patienten in andere Gruppen zugeordnet wurden.

Auch konnten Artefakte als mögliche Fehlerquellen detektiert werden, die insgesamt zu einer anderen Dichteverteilung geführt haben und somit die Zuordnung verfälschten. Ein Patient mit Artefakten eines Herzschrittmachers wurde statt in die richtige Gruppe „Emphysem“ zur Gruppe der Gesunden sortiert. Bei einem anderen Patienten führten Bewegungsartefakte (Atemartefakte) zur Klassifikation in die Gruppe der Lungenemphyseme, obwohl dieser eigentlich ein parenchymgesunder Patient ist.

In einigen Fällen konnte gezeigt werden, dass auch Mischdiagnosen, z.B. eine Mischung aus Emphysem und Fibrose, ersichtlich in Tabelle 13 (Fibrosepatient, zugeordnet zu den Emphysepatienten), die Klassifizierung erschwerten.

4.5 Fehlerdiskussion

4.5.1 Befundung der CT-Datensätze

Die Patienten wurden auf der Grundlage von Arztbriefen aus dem radiologischen Informationssystem des Universitätsklinikums gesammelt, welche von Radiologen mit unterschiedlichem Erfahrungsstand verfasst wurden. Sollten Radiologen mit weniger als zwei Jahren Berufserfahrung Datensätze befunden, wird die Abschlussdiagnose immer von einem erfahrenen Radiologen überprüft. Treten nach der Evaluation weiterhin Unklarheiten auf, werden die erhobenen Befunde zusätzlich von Radiologen mit mindestens 10 Jahren Berufserfahrung diskutiert. Daher wurden die Diagnosen der Patienten routinemäßig mindestens immer von zwei erfahrenen Radiologen, teilweise von vier, überprüft. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, wurden die HR-CT-Datensätze alleamt erneut befundet.

Im Zuge der vorliegenden Dissertation wird davon ausgegangen, dass ein hohes Maß an Diagnosegenauigkeit bereits dann erreicht wird, wenn strikt die Arbeitsanweisung zur CT-Bildbefundung des Universitätsklinikums eingehalten wurden. Vor diesem Hintergrund wurde auf eine weitere Untersuchung der Beobachtervariabilität verzichtet.

4.5.2 Durchführung der Computertomographien

Alle Lungen-CT-Scans wurden als Inspirationsuntersuchungen, jedoch ohne Kontrolle der Inspirationstiefe, durchgeführt.

Bei nichtintubierten Patienten ist der Untersucher zum Zeitpunkt der Bildgebung auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen. Der Patient ist für die Ausführung des Manövers selbst verantwortlich, er soll nach erfolgter Aufforderung einatmen und die Luft anhalten. Doch nicht jeder Patient ist in der Lage, gleich tief einzusatmen beziehungsweise die Luft für die Dauer der Untersuchung anzuhalten. Daraus ergibt sich eine Quelle der Varianz, die Inspirationstiefe hat einen direkten Einfluss auf die Lungendichte (Stoel und Stolk 2004).

4.5.3 Gerätevarianzen

Die CT-Untersuchungen wurden mit zwei verschiedenen CT-Geräten desselben Herstellers durchgeführt. Daher gibt es eine mögliche Variabilitätsquelle zwischen den beiden Computertomographen.

Es wird angenommen, dass diese Intergeräte-Variabilität in dieser Studie nur geringfügig und daher unkritisch ist. Die hauptsächliche Bedeutung der Intergeräte-Variabilität in CT-Bild-Radiomics-Studien wurde von Mackin (Mackin et al. 2015) untersucht. Neben anderen CT-Herstellern wurden zudem zwei verschiedene Computertomographen in die Studie einbezogen. Ein Ergebnis dieser Studie sind minimalste Abweichungen der Geräte dieses Herstellers, obwohl verschiedene Rekonstruktionskerne, Bildscheibendicken sowie ein spiralförmiger oder axialer Scan-Typ verwendet wurden.

Um die Inter- und Intrageräte-Varianz in dieser Studie möglichst gering zu halten, wurden die Untersuchungs-Einschlusskriterien in Bezug auf kV, Rekonstruktionskern, Schnittdicke und axialen Scan-Typ identisch gewählt. Dennoch muss die Gerätevariabilität in zukünftigen Studien, welche durch Phantomstudien durchgeführt werden können, untersucht und charakterisiert werden (Mackin et al. 2015). Dies gilt insbesondere dann, wenn Daten verglichen werden, die von Computertomographen verschiedener Hersteller stammen.

4.5.4 Zusammenfassung der Fehlerquellen

Insgesamt werden alle genannten Varianzquellen (Beobachtervariabilität; Inspirationstiefe; verschiedene HR-CT-Geräte) als unkritisch angesehen, da alle MLR-Kovariatenmodelle die gleiche radiologische Bewertung als abhängige Variable in der MLR-Berechnung verwendeten. Varianzen der Inspirationstiefe, des HR-CT-Gerätes oder unbekannter Varianzquellen stehen in keinem Zusammenhang mit einer bestimmten Lungenmorphologie.

Da alle verschiedenen numerischen Methoden (HFS, PV, EI, MV, V, S und K) identische Histogrammdata als Eingabe verwenden, ist es unkritisch, die 21 verschiedenen Kovariatenmodelle zu vergleichen. Alle unterschiedlichen Modelle müssen exakt die gleiche Variabilität nicht weiter aufgelösten Ursprungs verarbeiten. Daher ist die Beurteilung zwischen den verschiedenen Kovariatenmodellen und die Erstellung einer Rangliste nach Nagelkerkes Effektgröße gut begründet.

Darüber hinaus rechtfertigen die gefundenen Ergebnisse die Vernachlässigung der vorhandenen Varianzquellen. Die Gruppenklassifizierung der verschiedenen Lungenparenchymgruppen durch die Radiologen stimmt gut mit den allgemeinen MLR-Prognose-Klassifizierungsergebnissen überein. Bei der Untersuchung von Effekten mit einer ausreichend großen Effektgröße müssen nicht alle möglichen Hauptvarianzquellen ermittelt und berechnet werden. Diese Studie wird basierend auf der Annahme durchgeführt, dass Varianzquellen, denen im klinischen Alltag eine untergeordnete Bedeutung zukommt, auch in dieser Studie keine Rolle spielen.

4.6 Studienbeschränkung

Die HE-Dichte-Histogramme können von den verwendeten Bildrekonstruktionskernen der anderen CT-Geräteparametern abhängen, die zwischen verschiedenen Computertomographen variieren können. Während die ursprünglich definierte HE-Skala bei -1000 beginnt, zeigten beide verwendeten Siemens-Geräte dieser Studie HE-Werte ab -1024 an, wobei der Wert -1024 alle niedrigeren HE-Werte zusammenfasste. Dies führte zu den Peaks in den initialen Histogrammen. Die absoluten Werte der Parameter A_0 , A_1 und A_2 des HFS-Modells oder der Modelle PV, EI, MV, V, S oder K sind daher nicht zwangsläufig mit den Ergebnissen anderer HR-CT-Geräte oder mit Computertomographen anderer Hersteller vergleichbar.

4.7 Bedeutung der Studie / Zukunftsaussichten

4.7.1 *Generalisierbarkeit der HFS-Methode*

Die HFS-Methode könnte auch auf andere Lungenerkrankungen angewendet werden, vor allem auf solche, die mit einer veränderten Gewebedichte im HR-CT einhergehen. Hier sind zum Beispiel die pulmonale Hypertonie oder die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) zu nennen.

Doch die HFS-Methode ist nicht nur auf Lungengewebe beschränkt. Zukünftig sollte es das Ziel sein, die HFS-Methode auch auf andere Organe zu übertragen und Dichtemessungen durchzuführen. So ist zum Beispiel interessant, ob und wie sich die Dichtekurven der Lebern von Leberzirrhosepatienten unterscheiden und ob auch hier Klassifizierungsergebnisse mit der MLR in die einzelnen Stadien nach Child-Pugh (Child 1964) möglich sind. Für betroffene Patienten ist der langsamere Progress einer beginnenden Leberzirrhose von größtem Interesse, auch hier könnte bei erfolgreicher Anwendung der HFS eine quantitative Therapiekontrolle erfolgen. Diese Patientengruppe befindet sich, ebenso wie die pulmonal erkrankten Patienten, in rhythmisch wiederkehrenden klinischen Kontrollen.

Histogrammanalysen beschränken sich nicht nur auf CT-Untersuchungen. Just (Just 2014) überprüfte erfolgreich die Tumorerogenität anhand numerischer Histogrammbeschreibungen auf Basis der Magnetresonanztomographie (MRT). Die MRT mit verstärktem dynamischem Kontrast, die MRT mit verstärkter Suszeptibilität, die diffusionsgewichtete MRT und die MRT mit Gefäßgrößenindex waren hier die grundlegenden angewandten MRT-Methoden. In diesen klinischen Studien wurden Datensätze des zerebralen Blutflusses oder des scheinbaren Diffusionskoeffizienten geprüft. Da S-, K- und Perzentil-Schätzungen bei diesen Untersuchungen als Biomarker fungierten, wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass das HFS-Konzept auch im Kontext der MRT erfolgreich angewendet werden kann.

4.7.2 Beziehung zu Radiomics

Die Radiomics beschreibt nach Lambin (Lambin et al. 2012) „die Hochdurchsatz-Extraktion großer Mengen von Bildmerkmalen aus Röntgenbildern“ und findet in aktuellen radiologischen Untersuchungen große Beachtung (Rogers et al. 2020). Andere Autoren bezeichnen die Radiomics als die logische technische Weiterentwicklung der CAD-Systeme (Gillies et al. 2016). Vor allem auf dem Gebiet der pulmonalen Erkrankungen, bedingt durch die wachsende Zahl der Erkrankten weltweit, nimmt die Zahl der Radiomics-Studien stetig zu (van Timmeren et al. 2019; Peerlings et al. 2019; Refaee et al. 2020). Die Hypothese lautet, dass in der Summe der quantitativ geschätzten Bildmerkmale (signifikant) mehr Informationen enthalten sind als in einzelnen Bildmerkmalen. Die Auswertung mehrerer Bildmerkmale, die auf numerischen Definitionen basieren, führt zu einer objektiveren Charakterisierung des Gesundheitszustands eines Patienten als die Befundung durch einen Arzt, da maschinenbasierte Berechnungen die menschlichen Klassifizierungsfähigkeiten übertreffen (Demircioğlu 2019).

Die Überlegenheit der Verwendung vieler verschiedener numerischer Methoden, die ein Bildmerkmal individuell definieren, ist ebenso ein Ergebnis dieser Studie. Die besten Klassifizierungsergebnisse konnten erreicht werden, wenn viele verschiedene Radiomics-Marker in einer Modellberechnung kombiniert wurden. Die Einführung neuer Bildextraktionsfunktionen wie der HFS-Methode bleibt in Folge dessen eine sehr wichtige Aufgabe. Insgesamt korrekte Klassifizierungen über 90 % wurden in der „Test-“ und „Validierungsgruppe“ nur dann gefunden, wenn die HFS-Methode als Kovariate zu den extrahierten Bildmerkmalen gehörte.

4.7.3 Künstliche Intelligenz

Techniken aus dem Bereich der künstlichen Intelligenz (KI), vor allem des tiefen maschinellen Lernens (Deep Learning) als beste Klassifizierungsmethode im KI-Bereich (Hahn 2020), sind auf dem Gebiet der medizinischen Bildgebung aktuell verstärkt im Fokus der Forschung. „Deep Learning“ beschreibt Algorithmen, welche imstande sind, aus gemessenen oder simulierten Daten ein komplexes Geflecht zu entwickeln. Diese Algorithmen werden wiederum für die Segmentierung, Bildrekonstruktion und Klassifikation von Bild Datensätzen verwendet (Scherer 1997; Demircioğlu 2019).

Nach Bauckhage sind sogenannte Neuronale Netze (NN) komplexe mathematische Entscheidungsmodelle, bei welchen Millionen Parameter zunächst in einer Trainingsphase angelernt werden müssen. Dabei kommen statistische Lernverfahren, sehr große Trainingsdatensätze (z.B. HR-CT-Bilddaten) und leistungsstarke Rechner als Durchführungsvoraussetzungen zum Einsatz (Bauckhage et al. 2018).

Neuronale Netze (NN) können somit zukünftig als Alternative oder Ergänzung bei der automatisierten HR-CT-Befundung eingesetzt werden. Da die visuelle Befundung von Bilddaten sehr zeitintensiv und betrachterabhängig ist, stellen diese Techniken eine weitere objektive und effiziente Quantifizierungsmethode dar. Zudem benutzen sie auch teilweise numerische Verfahren, wie die multinomiale logistische Regressionsanalyse (Schumacher et al. 1996).

Jedoch ist das Anlernen eines solchen NN sehr zeitaufwendig und benötigt beispielsweise tausende an sorgfältig vorklassifizierten Trainingsdaten. Mit der HFS-Methode existiert bereits ein CAD-Verfahren mit hoher Klassifizierungsgenauigkeit und es stellt sich die Frage, ob und wie überlegen ein Neuronales Netz bei der Klassifizierung der einzelnen Gruppen im Vergleich zur HFS-Methode wäre. Dies gilt insbesondere für selten auftretende Erkrankungen, wo keine extrem große Anlernendaten bereitgestellt werden können (Obert 2019).

4.7.4 Bedeutung für den klinischen Alltag

Bedeutung für den lungenkranken Patienten als Individuum

Einmal als Emphysem- oder Fibrosepatient diagnostiziert, bedeutet dies für den einzelnen Patienten wiederkehrende pulmologische Kontrollen in einem jeweils individuell festgelegten Zeitraum. Diese Kontrollen beinhalten auch regelmäßige HR-Computertomographien des Thorax, um einen möglichen und bei diesen Krankheitsbildern wahrscheinlichen Progress der Erkrankung festzustellen. Bisher erfolgte diese Beurteilung auf Basis von Vergleichskontrollen aller bisherigen CT-Bildgebungen nach Augenmaß des befundenden Radiologen.

Mit der HFS-Methode liegt nun eine quantitative Messmethode vor. Am Kurvenverlauf der Dichtehistogramme kann ein empirischer Vergleich stattfinden, wie schnell oder langsam die Parenchymveränderung voranschreitet. Dies ist gleichbedeutend mit einer Therapiekontrolle. Stellt sich nach begonnener Therapie ein langsamerer Progress der Erkrankung ein, spiegelt sich dies direkt am Kurvenverlauf der HFS wider und Therapiekonzepte können nun angepasst und verbessert werden. So kann beispielsweise ein bestimmter pulmonaler Status quo länger aufrechterhalten und mögliche Folgetherapien, wie eine Lungentransplantation bei fortgeschrittener Lungenfibrose, herausgezögert werden. Für den einzelnen Patienten würde dies ein Zugewinn an Lebensqualität sowie -quantität bedeuten.

Mögliche Folgestudien mit klinischer Relevanz

Wie bereits in Kapitel 1.2 beschrieben, nimmt die Prävalenz von pulmonalen Erkrankungen in der deutschen Bevölkerung stetig zu (Geldmacher et al. 2008; Knipel et al. 2012; Statistisches Bundesamt 2019). Durch die Veränderung der Alterspyramide steigt die Zahl notwendiger Operationen, seien es elektive Gelenkendoprothesen oder auch akute Operationen wie Herzklappenersatzverfahren oder arteriokoronare Bypässe (Hansen 2007). Unabdingbar hier ist eine Narkose mit invasiver Beatmung. Bei einer durch Emphysem oder Fibrose vorgeschädigten Lunge reicht bereits eine kurze Beatmungsdauer aus, um den pulmonalen Gesamtzustand im Verlauf zu verschlechtern (Dietrich Henzler 2017). Eine mögliche Langzeitbeatmungen aufgrund des gesundheitlich reduzierten Gesamtzustandes des einzelnen Patienten kann eine Verschlechterung der bereits vorhandenen Lungenkrankheit verursachen, da eine maschinelle Beatmung die Umkehr der physiologischen Druckverhältnisse von Inspiration und Expiration bedeutet (Bitsch und Prange 2004; Rossaint et al. 2017).

Lungenerkrankte Patienten befinden sich in der Regel schon vor einer notwendigen maschinellen Beatmung in ärztlicher Behandlung. Häufig liegen HR-CTs dieser Patienten

vor, an welchen sich der bisherige klinische Krankheitsverlauf ablesen lässt. Daraus ergibt sich die Fragestellung, was eine notwendige maschinelle Beatmung retrospektiv für Folgen auf die pulmonalen Dichtekurven des Patienten im Vergleich zu vorherigen Kontroll-CTs hatte.

Mutmaßlich hat sich der pulmonale Zustand der Patienten durch die Beatmung tendenziell verschlechtert als verbessert (Koczulla et al. 2009). Daher ist die Durchführung von retrospektiven Studien zu empfehlen, da diese das Ausmaß der Parenchymveränderung anhand der pulmonalen Dichtekurven messen könnten.

Auch sollten prospektive Studien erstellt werden, welche spezifisch eine lungenprotektive Beatmung auf Basis der Parenchymdichtekurven bereits erkrankter Patienten untersuchen. Auf diesem Weg können die notwendigen invasiven Beatmungsparameter für diese bereits große und in Zukunft noch größer werdende Patientengruppe langfristig verbessert werden.

4.8 Beantwortung der Forschungsfragen

Den Rahmen dieser Studie bilden die in Kapitel 1.4.1 abgeleiteten Forschungsfragen, welche im Folgenden auf Basis der Ergebnisse beantwortet werden.

Forschungsfrage 1: Gelingt es, die bereits für Knochengewebe erfolgreiche Methode der HFS auch auf Lungengewebe valide anzuwenden?

Obert et al. (Obert et al. 2017) konnten zeigen, dass es erfolgreich gelang, Dichtehistogrammmessungen auf Basis der HFS-Methode an Knochengewebe durchzuführen. Im Zuge dieser Dissertation wurde geprüft, ob sich die HFS-Methode auch auf HE-Dichtemessungen von Lungengewebe übertragen lässt.

Anhand der „Testgruppe“ wurde die Theorie der HFS-Methode für pulmonale Dichtemessungen erarbeitet und angepasst. Die erarbeitete Theorie mit Hilfe der Daten der „Testgruppe“ wurde anschließend mit den Segmentierungsergebnissen der „Validierungsgruppe“ geprüft.

Es konnte anhand der Ergebnisse der „Validierungsgruppe“ gezeigt werden, dass die Kurvenanpassung und die anschließende Klassifizierung mit der MLR in einem hohen Maß erfolgreich gelang.

Durch Erarbeiten der Theorie an einer Gruppe und das anschließende Testen derselbigen an einer anderen unabhängigen Gruppe konnte die Validität als eines der Hauptgütekriterien überprüft und nachgewiesen werden. Eine hohe Validität bedeutet auch eine hohe Reliabilität und somit hohe Objektivität.

Somit lässt sich erste Forschungsfrage positiv beantworten. Es gelang, Dichtemessungen mit der HFS-Methode auch an Lungengewebe erfolgreich durchzuführen. Dies deutet auf eine mögliche Generalisierbarkeit der Methode hin, was anschließend in Kapitel 4.7.1 genauer betrachtet wurde. Aus der positiven Beantwortung der ersten Forschungsfrage leitet sich die 2. Forschungsfrage dieser Studie ab.

Forschungsfrage 2: Verbergen sich in den Kurvenverläufen von Dichtehistogrammen von CT-Lungenbildern Informationen, die zur Differenzierung verschiedener Lungenmorphologien herangezogen werden können?

Die Ergebnisse der HFS-Methode sind in Kapitel 3.3 dieser Studie dargestellt. Es hat sich sowohl in der „Testgruppe“ als auch in der „Validierungsgruppe“ ein ähnliches Bild der 3 unterschiedlichen Morphologiegruppen gezeigt.

Die Dichtehistogramme der Parenchymgesunden und der Emphysepatienten haben zunächst einen ähnlichen Verlauf, jedoch zeigen die Emphysepatienten sowohl der „Test“- als auch der „Validierungsgruppe“ höhere Werte auf der Frequenz-Achse (y-Achse). Dieser Verlauf basiert auf der Tatsache, dass der prozentuale Anteil der Voxel, welche auf der Hounsfieldskala in der Nähe von Luft liegen, zwangsläufig bei den Emphysepatienten höher sein muss. Diese Lungenüberblähungen, welche sich im Histogramm als Werte nahe -1000HE darstellen, sind charakteristisch für das Krankheitsbild des Emphysems und spiegeln sich somit am Kurvenverlauf durch größere Maxima auf der y-Achse wider. In den transformierten Histogrammen lässt sich diese Eigenschaft an dem etwas flacheren Anstieg der Kurve der Lungengesunden im Vergleich zu den Emphysepatienten erkennen.

Die Kurvenverläufe der Dichtehistogramme der Fibrosepatienten hingegen zeigen einen im Vergleich zu den anderen Morphologiegruppen deutlich flacheren Anstieg und wesentlich kleinere Maxima auf der y-Achse. Diese Verteilung entspricht den charakteristischen Merkmalen einer Lungenfibrose, es kommt es hier zu einer verstärkten Bildung von Bindegewebe zwischen den Lungenbläschen und den sie umgebenden Blutgefäßen. Prozentual sind demnach im Vergleich zur Gruppe der Parenchymgesunden sowie zur Emphysemgruppe mehr Voxel-Anteile vorhanden, deren Hounsfieldeinheiten eine höhere Dichte als Luft haben. Dies spiegelt sich an den niedrigeren Maxima auf der Frequenz-Achse (y-Achse) und an einem breiteren Spektrum auf der HE-Achse (x-Achse) wider.

Durch diesen Sachverhalt lässt sich auch die Kurvenform der transformierten Histogramme der Fibrosegruppe erklären, die Kurven steigen insgesamt noch flacher an als die der gesunden Patienten sowie der Emphysemgruppe.

Die Gruppenzugehörigkeit zu einer bestimmten Morphologiegruppe kann zum einen anhand des Kurvenverlaufs in den HE-Dichteverteilungen abgelesen werden. Zum anderen kann der Anstieg des transformierten Histogramms Auskunft über die Klassifikation in die jeweiligen Gruppen Gesund, Emphysem oder Fibrose geben. Die charakteristischen Krankheitsmerkmale, wie pulmonale Überblähung bei Lungenemphysem oder vermehrtes Bindegewebe bei Fibrose, spiegeln sich am Kurvenverlauf sowohl der HE-Histogramme als auch der transformierten Histogramme wider.

Besonders für die Gruppe der Fibrosepatienten wird ersichtlich, dass sich das Krankheitsstadium am Anstieg der transformierten Dichtehistogramme ablesen lässt. Flachere Kurven bedeuten anteilig mehr Voxel in höheren HE – Bereichen, es liegt mehr röntgendichteres Gewebe vor. Je mehr Lungengewebe folglich fibrotisch durchsetzt ist, desto flacher ist der HFS- Kurvenverlauf und desto kleiner der Anstieg der Kurve. Somit kann anhand des mathematischen Verlaufs die Schwere der Erkrankung abgelesen werden. Dieser Sachverhalt ist aktuell bereits Inhalt einer Nachfolgedissertation (Huwe et al. 2018).

Forschungsfrage 3: Wie gut ist die HFS im Vergleich zu den bereits etablierten Radiomics-Methoden?

In den Kapiteln 3.4.1 und 3.4.2 dieser Arbeit werden die Klassifizierungsergebnisse aller etablierten Methoden als Kovariate ($M_{PV,EI,MV,V,S,K}$) mit den Ergebnissen der HFS- Methode sowohl für die „Testgruppe“ als auch für die „Validierungsgruppe“ vorgestellt und verglichen. Bereits hier ist zu entnehmen, dass die HFS-Methode in nahezu allen Morphologiegruppen dem Modell aller etablierten Messungen $M_{PV,EI,MV,V,S,K}$ überlegen ist. Einzig in der Gruppe der Emphysempatienten der „Validierungsgruppe“ konnte die Methode der etablierten Messungen eine Richtigklassifizierung mehr aufweisen als die HFS-Methode.

Um die dritte Forschungsfrage zu beantworten, werden nun die Einzelergebnisse einer jeden etablierten Methode mit dem HFS-Modell verglichen.

Die Methode der HFS (M_{HFS}) erreicht 140 Richtigklassifizierungen, die errechnete Sensitivität ist hier mit 0,92 am höchsten. Auch die Spezifität weist mit 0,83 den höchsten Wert aller 7 Einzelmodelle innerhalb der „Testgruppe“ auf.

Als schwächstes Modell erweist sich das Modell der Kurtosis (M_K), hier werden von allen 158 Patienten nur 107 korrekt klassifiziert. Dies entspricht einer Sensitivität von 0,75 sowie einer Spezifität von 0,6. Die M_V -Methode (Mittelwert) erreicht bei einer Sensitivität von 0,83 nur eine Spezifität von 0,37 – es werden 99 Patienten korrekt sortiert.

Das Modell der Schiefe (M_S) weist mit einer Sensitivität von 0,77 und einer Spezifität von

0,58 eine Gesamtkorrektklassifizierung mehr auf als die M_K -Methode.

Das Modell M_V (Varianz) kann 106 Patienten korrekt klassifizieren, erreicht eine Sensitivität von 0,83 sowie eine Spezifität von 0,48.

Die Methode M_{EI} (Emphyseindex) schafft 112 korrekte Gruppenzuordnungen, was einer Sensitivität von 0,82 sowie einer Spezifität von 0,54 entspricht.

Mit dem Modell des Perzentilwertes (M_{PV}) kann eine Sensitivität von 0,8 sowie eine Spezifität von 0,6 erreicht werden. Hier werden 113 Patienten korrekt in die entsprechende Parenchymgruppe geordnet.

In der „Validierungsgruppe“ ist die Rangfolge der einzelnen Modelle ähnlich. Die HFS-Methode (M_{HFS}) ist auch hier das Einzelmodell, welches die besten Klassifizierungsergebnisse aufweist. Von 62 Patienten werden 53 richtig erkannt, dies entspricht einer Sensitivität von 0,93 sowie einer Spezifität von 0,79.

Wieder schneidet das Modell M_K am schwächsten ab. Es erreicht zwar eine Sensitivität von 0,9, jedoch ist die Spezifität mit 0,16 sehr niedrig. Von allen 62 Patienten werden 39 korrekt zugeordnet. Die M_{EI} -Methode kann 43 Korrektklassifizierungen vorweisen, was einer Sensitivität von 0,95 und einer Spezifität von 0,26 entspricht.

Das Modell der Schiefe (M_S) schafft bei 40 korrekten Gruppenzuordnungen eine Sensitivität von 0,88 und eine Spezifität von 0,26, gefolgt vom Modell des Perzentilwertes (M_{PV}). Hier werden 43 Patienten korrekt zugeordnet, dieses Modell erreicht eine Sensitivität von 0,9 und eine Spezifität von 0,37.

Die Methode des Mittelwerts (M_{MV}) klassifiziert, wie die M_S -Methode, 40 Patienten korrekt, weist aber eine Sensitivität von 0,71 und eine Spezifität von 0,58 auf. Einundvierzig Patienten können mit dem Modell M_V (Varianz) ihren entsprechenden Parenchymgruppen zugeordnet werden, rechnerisch ergibt dies eine Sensitivität von 0,72 und eine Spezifität von 0,53.

Die statistische Auswertung der MLR hat gezeigt, dass die HFS-Methode allen anderen Methoden sowohl als einzelne Kovariate als auch im Vergleich HFS gegenüber dem Modell aller etablierten Dichtehistogrammmessungen $M_{PV,EI,MV,V,S,K}$ überlegen ist.

Die HFS-Methode wertet mit numerischen Mitteln die Voxel-Anzahl aus CT-Bildern aus und ist somit in allen Punkten reproduzierbar.

Demnach kann die dritte Forschungsfrage eindeutig beantwortet werden – die HFS-Methode liefert bessere Klassifizierungsergebnisse als die etablierten Methoden einzeln oder zusammen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel: Es sollte untersucht werden, ob mit der Histogram Functional Shape Methode (HFS) als neuem Radiomics-Bildmarker High-Resolution-CT-Datensätze (HR-CT) von Lungen in drei verschiedene Klassen valide zugeordnet werden können: Gesunde Lungen, Lungenemphysem und Lungenfibrose. Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich des neuen Bildmarkers mit bereits etablierten Radiomics-Markern.

Material und Methoden: Es wurden 220 HR-CT-Thorax-Datensätze (Gesundes Lungenparenchym: 71; Emphysem: 73; Fibrose: 76) nach Mehrfachbefundung durch erfahrene Radiologen selektiert und nach dem Zufallsprinzip in die Gruppen „Testgruppe“ und „Validierungsgruppe“ verteilt.

Als erster numerischer Arbeitsschritt erfolgten die Lungensegmentierung und die Erstellung der Dichtehistogramme der Lungen. Anschließend wurde die HFS-Methode angewendet und Kurvenanpassungsparameter als neue Bildmarker bestimmt. Als nächstes wurden die konventionellen Radiomics-Marker Emphyseminde (EI), Perzentilwert (PV) sowie den Statistikparametern Mittelwert (MV), Varianz (V), Schiefe (S) und Kurtosis (K) bestimmt. Kombinationen von verschiedenen Bildmarkern wurden in 21 unterschiedlichen Modellkombinationen als Kovariaten mit der Klassifikationsmethode der Multinomialen Logistischen Regression (MLR) auf ihre Klassifikationsgüte hin evaluiert. Nagelkerkes Pseudo R^2 (NR^2) fungierte als Gütekriterium, um ein Leistungsranking der verschiedenen Modelle aufzustellen.

Ergebnisse und Diskussion: Nach erfolgter Klassifikation in die Gruppen Gesund, Emphysem und Fibrose mittels MLR wird ersichtlich, dass die Verwendung aller Marker zusammen (HFS,EI,PV,MV,V,S,K) als Kovariaten die höchsten Korrektklassifikationen liefert (K_{ges} 92 %; Sens 0,95; Spez 0,89; NR^2 0,95). Die höchste Klassifizierungsleistung unter den einzelnen angewandten Markern liefert das HFS-Konzept (K_{ges} 86 %; Sens 0,93; Spez 0,79; NR^2 0,80). Die etablierten Methoden erreichten allein ein geringeres Klassifizierungsergebnis: EI (K_{ges} 69 %; Sens 0,95; Spez 0,26; NR^2 0,52); PV (K_{ges} 69 %; Sens 0,90; Spez 0,37; NR^2 0,57); MV (K_{ges} 65 %; Sens 0,71; Spez 0,58; NR^2 0,61); V (K_{ges} 66 %; Sens 0,72; Spez 0,53; NR^2 0,66); S (K_{ges} 65 %; Sens 0,88; Spez 0,26; NR^2 0,55); und K (K_{ges} 63 %; Sens 0,90; Spez 0,16; NR^2 0,48).

Schlussfolgerung: Die HFS-Methode ist in Klassifizierungsaufgaben den bisher verwendeten Methoden wie Emphyseminde, Perzentilwert oder den statistischen momentbasierten Analysen von Mittelwert, Varianz, Schiefe oder Kurtosis überlegen. Eine genauere Analyse von CT-Dichtekurven ist qualitativ hochwertig gelungen, zumal bislang

unbekannt war, dass der generelle Kurvenverlauf Informationen enthält, die zu Klassifikationszwecken herangezogen werden können. Vermutlich handelt es sich bei dem HFS-Konzept um eine allgemein anwendbare Methode zur Informationsextraktion aus CT-Dichte-Histogrammen, mit der radiologische Fragen beantwortet werden können. Die Verwendung der Methode sollte zukünftig auch in anderen Studiendesigns erforscht und angewendet werden können.

6 SUMMARY

Objective: To investigate whether the Histogram Functional Shape Method (HFS) as a new image marker can validly assign high resolution CT (HR-CT) data sets of lungs into three different classes: Healthy lungs, emphysema and pulmonary fibrosis. In addition, the new image marker was compared with already established radiomic markers.

Material and Methods: 220 HR-CT thorax data sets (healthy lung parenchyma: 71; emphysema: 73; fibrosis: 76) were selected after multiple findings by experienced radiologists and randomly divided into the groups "test group" and "validation group". The first numerical step was the lung segmentation and the creation of the density histograms of the lungs. Then, the HFS method was applied and curve fitting parameters were determined as new image markers. Next, the conventional radiomic markers emphysema index (EI), percentile value (PV) and the statistical parameters mean value (MV), variance (V), skewness (S) and kurtosis (K) were determined. Combinations of different image markers were evaluated in 21 different model combinations as covariates with the classification method of Multinomial Logistic Regression (MLR) with regard to their classification quality. Nagelkerke's pseudo R^2 (NR^2) served as a quality criterion to establish a performance ranking of the different models.

Results and Discussion: After classification into the groups Healthy, Emphysema and Fibrosis by MLR, it is evident that the use of all markers together (HFS,EI,PV,MV,V,S,K) as covariates provides the highest rate of correct classifications (K_{ges} 92 %; Sens 0.95; Spez 0.89; NR^2 0.95). The HFS concept provides the highest classification performance among the individual markers used (K_{ges} 86 %; Sens 0.93; Spez 0.79; NR^2 0.80). The established methods alone achieved a lower classification result: EI (K_{ges} 69 %; Sens 0.95; Spez 0.26; NR^2 0.52); PV (K_{ges} 69 %; Sens 0.90; Spez 0.37; NR^2 0.57); MV (K_{ges} 65 %; Sens 0.71; Spez 0.58; NR^2 0.61); V (K_{ges} 66 %; Sens 0.72; Spez 0.53; NR^2 0.66); S (K_{ges} 65 %; Sens 0.88; Spez 0.26; NR^2 0.55); and K (K_{ges} 63 %; Sens 0.90; Spez 0.16; NR^2 0.48).

Conclusion: The HFS method is superior in classification tasks to the methods used so far, such as emphysema index, percentile value or the statistical moment based analyses of mean value, variance, skewness or kurtosis. A more precise analysis of CT density curves has been achieved of high quality, especially since it was previously unknown that the general curve progression contains information that can be used for classification purposes. Presumably, the HFS concept is a generally applicable method for information extraction from CT density histograms, which can be used to answer radiological

Summary

questions. The use of the method should be explored and applied in other study designs in the future.

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3 D = dreidimensional

AAT = Alpha-1-Antitrypsinmangel

bzw.= beziehungsweise

C = Fensterlage

ca.= circa

CAD = Computerassistierte Detektion (engl. Computer-assisted detection)

Chi²_{HFS} = Chi²-Histogram Functional Shape Methode

COPD = chronisch obstruktive Lungenkrankheit (chronic obstructive pulmonary disease)

CT = Computertomographie

E = Lungenemphysem

EI = Emphysem Index

Engl.= Englische Sprache

F = Fibrose

FEF = Falsch Emphysem zu Fibrose

FEG = Falsch Emphysem zu Gesund

FFE = Falsch Fibrose zu Emphysem

FFG = Falsch Fibrose zu Gesund

FGE = Falsch Gesund zu Emphysem

F_{ges} = Falsch gesamt

FGF = Falsch Gesund zu Fibrose

FN = Falsch Negativ

FNE = Falsch Negativ Emphysem

FNF = Falsch Negativ Fibrose

FP = Falsch Positiv

HE= Hounsfield - Einheit

HFS = Histogram Functional Shape Methode

HR-CT = High-resolution computed tomography (engl. Hochauflösende Computertomographie)

IDL = Interactive Data Language (verwendete Programmiersprache)

IPF = Idiopathic Pulmonary Fibrosis (engl. für Idiopathische Pulmonale Fibrose)

K = Kurtosis

KE = Korrekt Emphysem

KF = Korrekt Fibrose

kg = Kilogramm

KG = Korrekt Gesund

KNG = Korrekt Negativ Gesund

K_{ges} = Korrekt gesamt

KI = künstliche Intelligenz

KN = Korrekt Negativ

KP = Korrekt Positiv

KPE = Korrekt Positiv Emphysem

KPF = Korrekt Positiv Fibrose

kV = Kilovolt

M = Modell mit Index der im MLR verwendeten Kovariaten

mAs = Milliampere-Sekunden

mm = Millimeter

MLR = Multinomial Logistic Regression

MSCT = Multi Slice Computertomographie

MV = Mittelwert

N = normale Lunge, gesundes Parenchym

n = Nummer

NR² = MLR-Statistikparameter Nagelkerkes Pseudo R²

PV = Perzentilwert

S = Schiefe

Sens = Sensitivität

Spez = Spezifität

V = Varianz

W = Fensterbreite

z.B. = zum Beispiel

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: CT-Schnittbild ohne wesentliche Pathologie. (Patient dieser Dissertation)2	
Abbildung 2 : CT-Schnittbild eines Lungenemphysems. (Patient dieser Studie).....	4
Abbildung 3: CT-Schnittbild einer Lungenfibrose. (Patient der hier vorliegenden Studie)	5
Abbildung 4: „Testgruppe“: Statistische Gesamtverteilung nach Gesund, Emphysem und Fibrose innerhalb der „Testgruppe“	10
Abbildung 5: „Validierungsgruppe“. Statistische Gesamtverteilung nach Gesund, Emphysem und Fibrose innerhalb der „Validierungsgruppe“	10
Abbildung 6: Darstellung der 3 Ebenen. (A: Sagitalebene, B: Axialebene, C: Coronalebene beispielhaft für einen Patient dieser Studie.)	12
Abbildung 7: Eigene graphische Darstellung der Schwächungswerte. Verschiedene Organe / Gewebe können auf der HE-Skala nach Berechnung abgetragen werden und sind in HE angegeben (nach Krug und Kamm 2005; Kalender 2006; Reiser et al. 2017).	13
Abbildung 8: CT-Schnittbild in verschiedenen Fensterungen. (Patient dieser Studie, aufgenommen in Niedrigdosistechnik HR bis 75 kg Modus, 60mA und 120kV). Die jeweiligen Fensterparameter sind in Klammern dargestellt: Fensterbreite (W) und Fensterlage (C) (W/C); Bild A: Lungenfenster (1500/-400), Bild B: Knochenfenster (1500/300) und Bild C: Weichteilfenster (400/60). Alle weiteren gezeigten CT Lungenbilder dieser Arbeit sind im Lungenfenster dargestellt.....	14
Abbildung 9: Teilschritt 1 - Dreidimensionales Modell der luftleitenden Wege (Trachea mit Bronchialbaum). Dieses wird später entfernt und das Restgewebe segmentiert. ..	16
Abbildung 10: Teilschritt 2 - Schnittdarstellung des Segmentierungsprozesses. Blau markiert: „herausgerechneten“ luftleitenden Wege. Braun markiert: das zu segmentierende Lungengewebe. Beide Lungenflügel wurden vorher separiert, erkennbar an der roten und grünen Umrandung.....	17
Abbildung 11: 3D-Rekonstruktion einer segmentierten Lunge. Blau markiert sind die luftleitenden Wege, die einzelnen Lungenlappen sind rot und grün dargestellt.....	17
Abbildung 12: CT-Bilder von 3 Patienten der „Testgruppe“ dieser Studie. Die farbliche Markierung entspricht den jeweiligen Farben in den folgenden Histogrammen (Abbildung 13-17).....	18

Abbildung 13: Histogramm. Basisdaten sind die Daten der HE-Verteilungen der CT-Bilder aus Abbildung 12.....	18
Abbildung 14: Kumulatives Histogramm.	19
Abbildung 15: Normiertes kumulatives Histogramm.	19
Abbildung 16: Transformiertes Histogramm.....	20
Abbildung 17: Normiertes Kumulatives Histogramm. Die weißen Kurven über den farblichen Kurven der Datensätzen A bis C zeigen die jeweilige Kurvenanpassung. ..	21

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Gesamtübersicht beider Testgruppen. Statistische Daten der „Testgruppe“ und der „Validierungsgruppe“ mit errechnetem Mittelwert und Median in Jahren. Die Altersspanne hat ebenfalls die Einheit Lebensjahre, n = Gesamtzahl der Patienten... 11	
Tabelle 2 Ergebnisse HFS-Methode für die Patientengruppe Gesund. Die x-Achse der jeweiligen HE-Verteilungskurven zeigt die HE-Einheiten. Die y-Achse trägt den Titel „Frequenz“ und gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der auftretenden Voxel pro HE. Die x-Achse der transformierten Histogramme trägt die Bezeichnung „Transformierte HE“ und die y-Achse gibt die „Normierte kumulative Voxel-Anzahl“ an. 29	29
Tabelle 3: Ergebnisse HFS-Methode für die Patientengruppe Emphysem. Die Achsenbeschriftungen entsprechen den Achsen aus Tabelle 2..... 30	30
Tabelle 4: Ergebnisse HFS-Methode für die Patientengruppe Fibrose. Die Achsenbeschriftungen entsprechen den Achsen aus Tabelle 2..... 31	31
Tabelle 5: Klassifikationsergebnisse des Modells für verschiedene Lungenparenchyme der „Testgruppe“ (n = 158). Modell-Indizes geben die verwendeten Kovariaten an. HFS = Histogram Functional Shape-Methode; PV = Perzentilwert; EI = Emphyseminindex; MV = Mittelwert; V = Varianz; S = Schiefe; K = Kurtosis. NR^2 = Nagelkerkes Pseudo R^2 ; p = Abweichung p-Wert von der MLR-Berechnung der Anpassungsgüte. n = Anzahl. K_{ges} = Korrekt gesamt F_{ges} = Falsch gesamt; KG= korrekt Gesund, FGE= Falsch Gesund zu Emphysem, FGF= Falsch Gesund zu Fibrose, KE= Korrekt Emphysem, FEG=Falsch Emphysem zu Gesund, FEF= Falsch Emphysem zu Fibrose, KF= Korrekt Fibrose, FFG= Falsch Fibrose zu Gesund, FFE= Falsch Fibrose zu Emphysem.Sens = Sensitivität; Spez = Spezifität. Rangfolge wurde sortiert nach Nagelkerkes Pseudo R^2 34	34
Tabelle 6: Klassifikationsergebnisse des Modells für verschiedene Lungenparenchyme der „Validierungsgruppe“ (n = 62). Beschreibungen der Tabelleneinträge sind identisch mit Tabelle 5..... 36	36
Tabelle 7: Ergebnisse der statistischen Tests der „Testgruppe“. 37	37
Tabelle 8 : Ergebnisse der statistischen Tests der „Validierungsgruppe“..... 38	38
Tabelle 9: Ergebnisse der „Validierungsgruppe“..... 39	39
Tabelle 10: Ergebnisse gesundes Lungenparenchym der „Validierungsgruppe“..... 39	39
Tabelle 11: Ergebnisse der Emphysengruppe der „Validierungsgruppe“. 39	39
Tabelle 12: Ergebnisse der Fibrosegruppe der „Validierungsgruppe“. 40	40

Tabelle 13: Fehlzugeordnungen. Eine Auswahl an Fehlzugeordnungen mit der Histogramm Functional Shape-Methode (HFS) nach Anwendung der MLR. In der Gruppe Emphysepatienten mit Fehlzugeordnung zur Fibrosegruppe gab es weder in der „Testgruppe“ noch in der „Validierungsgruppe“ inkorrekte Klassifizierungen. Gezeigt werden jeweils 2 fehlzugeordnete Patienten, deren Morphologiezugehörigkeit in der Spalte links angegeben ist..... 41

10 FORMELVERZEICHNIS

Gleichung 1: Berechnung der CT-Zahl	12
Gleichung 2 : Verhulst-Gleichung	20
Gleichung 3 : Berechnung des Emphysemindex	23
Gleichung 4: Berechnung des Mittelwertes.....	23
Gleichung 5: Berechnung der Varianz	23
Gleichung 6: Berechnung der Schiefe	24
Gleichung 7: Berechnung der Kurtosis	24
Gleichung 8 : Sensitivität	25
Gleichung 9 : Spezifität.....	26

11 LITERATURVERZEICHNIS

- Altmann, M.; Morris, M. (1994): A clarification of the ϕ mixing model. In: *Mathematical Biosciences* 124 (1), S. 1–7. DOI: 10.1016/0025-5564(94)90022-1.
- Ariani, A.; Lumetti, F.; Silva, M.; Santilli, D.; Mozzani, F.; Lucchini, G. et al. (2014): Systemic sclerosis interstitial lung disease evaluation: comparison between semiquantitative and quantitative computed tomography assessments. In: *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 28 (3), S. 507–513.
- Bauckhage, Christian; Bauernhansl, Thomas; Beyerer, Jürgen; Garcke, Jochen (2018): Kognitive Systeme und Robotik. In: Reimund Neugebauer (Hg.): Digitalisierung. Schlüsseltechnologien für Wirtschaft und Gesellschaft. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 239–260.
- Behr, J.; Günther, A.; Bonella, F.; Dinkel, J.; Fink, L.; Geiser, T. et al. (2020): S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. In: *Pneumologie* 74 (5), S. 263–293. DOI: 10.1055/a-1120-3531.
- Ben-Akiva, Moshe; Lerman, Steven R. (ca. 2006): Discrete choice analysis. Theory and application to travel demand. [Nachdr.]. Cambridge, Mass.: MIT Press (MIT Press series in transportation studies, 9).
- Best, Alan C.; Meng, Jiangfeng; Lynch, Anne M.; Bozic, Carmen M.; Miller, David; Grunwald, Gary K.; Lynch, David A. (2008): Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. In: *Radiology* 246 (3), S. 935–940. DOI: 10.1148/radiol.2463062200.
- Bevington, Philip R.; Robinson, D. Keith; Blair, J. Morris; Mallinckrodt, A. John; McKay, Susan (1993): Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences. In: *Comput. Phys.* 7 (4), S. 415. DOI: 10.1063/1.4823194.
- Bitsch, Andreas; Prange, Hilmar (2004): Neurologische Intensivmedizin. Praxisleitfaden für neurologische Intensivstationen und Stroke Units ; 140 Tabellen. Stuttgart: Thieme (RRN, Referenz-Reihe Neurologie).
- Brenner, David J.; Hall, Eric J. (2007): Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. In: *The New England journal of medicine* 357 (22), S. 2277–2284. DOI: 10.1056/NEJMra072149.
- Buist, A. Sonia; McBurnie, Mary Ann; Vollmer, William M.; Gillespie, Suzanne; Burney, Peter; Mannino, David M. et al. (2007): International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. In: *The Lancet* 370 (9589), S. 741–750. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.

Buzug, Thorsten M. (2004): Einführung in die Computertomographie. Mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg.

Child, Charles G. (1964): The liver and portal hypertension. Philadelphia: Saunders (Major problems in clinical surgery, 1).

Demircioğlu, A. (2019): Radiomics – KI-basierte Bildanalyse. In: *Pathologe* 40 (Suppl 3), S. 271–276. DOI: 10.1007/s00292-019-00704-8.

Dettmer, S.; Suhling, H.; Klingenberg, I.; Otten, O.; Kaireit, T.; Fuge, J. et al. (2018): Lobe-wise assessment of lung volume and density distribution in lung transplant patients and value for early detection of bronchiolitis obliterans syndrome. In: *European Journal of Radiology* 106, S. 137–144. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.07.016.

Dietrich Henzler (2017): Anästhesiologische Beurteilung des Patienten: Respiratorisches System: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. In: Rolf Rossaint, Christian Werner und Bernhard Zwißler (Hg.): Die Anästhesiologie. Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. Living reference work, continuously updated edition. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer Reference Medizin), S. 1–39. Online verfügbar unter https://www.researchgate.net/publication/327072743_Anasthesiologische_Beurteilung_des_Patienten_Respiratorisches_System_Allgemeine_und_spezielle_Anasthesiologie_Schmerztherapie_und_Intensivmedizin.

Doi, Kunio (2007): Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential. In: *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society* 31 (4-5), S. 198–211. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2007.02.002.

Eckstein, Peter; Götze, Wolfgang; Hartl, Friedrich; Rönz, Bernd; Strohe, Hans Gerhard (1994): Lexikon Statistik. Hg. v. Bernd Rönz und Hans Gerhard Strohe. Wiesbaden: Gabler Verlag.

Fahrmeir, Ludwig; Kneib, Thomas; Lang, Stefan; Marx, Brian (2013): Regression. Models, methods and applications. Unter Mitarbeit von Ludwig Fahrmeir, Thomas Kneib, Stefan Lang und Brian Marx. Berlin, Heidelberg: Springer. Online verfügbar unter <http://gbv.ebilib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1082796>.

Field, Andy (2018): Discovering statistics using IBM SPSS statistics. 5th edition. Los Angeles, London, New Delhi, Singapore, Washington DC, Melbourne: SAGE.

- Geldmacher, H.; Biller, H.; Herbst, A.; Urbanski, K.; Allison, M.; Buist, A. S. et al. (2008): Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 133 (50), S. 2609–2614. DOI: 10.1055/s-0028-1105858.
- Gillies, Robert J.; Kinahan, Paul E.; Hricak, Hedvig (2016): Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. In: *Radiology* 278 (2), S. 563–577. DOI: 10.1148/radiol.2015151169.
- Gomori, John M.; Steiner, Israel (1987): Non-linear CT windows. In: *Computerized Radiology* 11 (1), S. 21–27. DOI: 10.1016/0730-4862(87)90025-4.
- Gould, G. A.; MacNee, W.; McLean, A.; Warren, P. M.; Redpath, A.; Best, J. J. et al. (1988): CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement--an essential defining feature of human emphysema. In: *The American review of respiratory disease* 137 (2), S. 380–392. DOI: 10.1164/ajrccm/137.2.380.
- Gould, G. A.; Redpath, A. T.; Ryan, M.; Warren, P. M.; Best, J. J.; Flenley, D. C.; MacNee, W. (1991): Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. In: *The European respiratory journal* 4 (2), S. 141–146.
- Greten, Heiner; Rinninger, Franz; Greten, Tim Friedrich; Amling, Michael (Hg.) (2010): Innere Medizin. 395 Tabellen. 13., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Hahn, Horst K. (2020): Radiomics & Deep Learning: Quo vadis? In: *Forum* 35 (2), S. 117–124. DOI: 10.1007/s12312-020-00761-8.
- Hansen, Werner (Hg.) (2007): Medizin des Alterns und des alten Menschen. Mit 20 Tabellen. Stuttgart: Schattauer (Querschnitt konkret). Online verfügbar unter http://deposit.dnb.de/cgi-bin/dokserv?id=2791987&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
- Herold, Gerd (2020): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold, Gerd.
- Hosmer, D. W.; Hosmer, T.; Le Cessie, S.; Lemeshow, S. (1997): A Comparison Of Goodness-Of-Fit Tests For The Logistic Regression Model. In: *Statist. Med.* 16 (9), S. 965–980. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19970515)16:9<965::AID-SIM509>3.0.CO;2-O.
- Huwe, J.; Krombach, G.; Obert, M. (2018): Histogram-Functional-Shape Methode zur automatischen Schweregradeinteilung von Fibrose und Emphysem. In: Radiologie verbindet. 99. Deutscher Röntgenkongress. Leipzig, 5/9/2018 - 5/12/2018: Georg Thieme

Verlag KG (RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren).

Just, N. (2014): Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms. In: *British journal of cancer* 111 (12), S. 2205–2213. DOI: 10.1038/bjc.2014.512.

Kai, Chiharu; Uchiyama, Yoshikazu; Shiraishi, Junji; Fujita, Hiroshi; Doi, Kunio (2018): Computer-aided diagnosis with radiogenomics: analysis of the relationship between genotype and morphological changes of the brain magnetic resonance images. In: *Radiological physics and technology* 11 (3), S. 265–273. DOI: 10.1007/s12194-018-0462-5.

Kalender, Willi A. (2006): Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. 2., überarb. und erw. Aufl. Erlangen: Publicis Corp. Publ.

Kirby, Miranda; Pike, Damien; Sin, Don D.; Coxson, Harvey O.; McCormack, David G.; Parraga, Grace (2015): COPD: Do Imaging Measurements of Emphysema and Airway Disease Explain Symptoms and Exercise Capacity? In: *Radiology* 277 (3), S. 872–880. DOI: 10.1148/radiol.2015150037.

Kleinbaum, David G.; Klein, Mitchel; Rihl Pryor, Erica (2010): Logistic regression. A self-learning text. 3. ed. New York, NY: Springer (Statistics for Biology and Health).

Knipel, V.; Windisch, W.; Bayarassou, A. H. (2012): Epidemiologie von Lungenkrankheiten. In: *Pneumologe* 9 (5), S. 321–330. DOI: 10.1007/s10405-011-0524-4.

Koczulla, A. R.; Greulich, T.; Bals, R.; Vogelmeier, C. (2009): COPD-Exazerbation und Intensivtherapie. In: *Intensivmed* 46 (4), S. 186–192. DOI: 10.1007/s00390-009-0055-y.

Krug, Kathrin Barbara; Kamm, Karl-Friedrich (Hg.) (2005): Thoraxdiagnostik. 73 Tabellen. Stuttgart: Thieme (RRR, Referenz-Reihe Radiologie).

Kuhnigk, Jan-Martin; Hahn, Horst K.; Hindennach, Milo; Dicken, Volker; Kraß, Stefan; Peitgen, Heinz-Otto (2003): 3D-Lungenlappen-Segmentierung durch Kombination von Region Growing, Distanz- und Wasserscheiden-Transformation. In: Thomas Wittenberg, Peter Hastreiter, Ulrich Hoppe, Heinz Handels, Alexander Horsch und Hans-Peter Meinzer (Hg.): Bildverarbeitung für die Medizin 2003. Algorithmen -- Systeme -- Anwendungen, Proceedings des Workshops vom 9.-11. März 2003 in Erlangen. Berlin, Heidelberg, 2003. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Informatik aktuell), S. 146–150.

Lambin, Philippe; Rios-Velazquez, Emmanuel; Leijenaar, Ralph; Carvalho, Sara; van Stiphout, Ruud G. P. M.; Granton, Patrick et al. (2012): Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 48 (4), S. 441–446. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.

Larsen, Reinhard (2013): Anästhesie. [mit dem Plus im Web] ; mit 290 Tabellen. 10. Aufl. München: Elsevier, Urban et Fischer. Online verfügbar unter <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=808340>.

Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) (2018). Online verfügbar unter https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/2018-copd_pneumologie.pdf.

Ludwig-Mayerhofer, Wolfgang; Geißler, Ferdinand; Liebeskind, Uta (2014): Statistik. Eine Einführung für Sozialwissenschaftler. Weinheim [u.a.]: Beltz Juventa (Grundlagentexte Soziologie). Online verfügbar unter http://content-select.com/index.php?id=bib_view&ean=9783779943303.

Lynch, David A.; Austin, John H. M.; Hogg, James C.; Grenier, Philippe A.; Kauczor, Hans-Ulrich; Bankier, Alexander A. et al. (2015): CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. In: *Radiology* 277 (1), S. 192–205. DOI: 10.1148/radiol.2015141579.

Mackin, Dennis; Fave, Xenia; Zhang, Lifei; Fried, David; Yang, Jinzhong; Taylor, Brian et al. (2015): Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features. In: *Investigative radiology* 50 (11), S. 757–765. DOI: 10.1097/RLI.000000000000180.

Mikulik, Sylvia (2012): Untersuchung der klinischen Bedeutung einer computerassistierten Diagnosesoftware zur Quantifizierung von Lungengerüstprozessen mittels Multi-slice-Spiral-CT und Korrelation mit der Lungenfunktionsdiagnostik. Unter Mitarbeit von Ulf Teichgräber, Ansgar Malich und Thomas Böhm. Online verfügbar unter https://www.db-thueringen.de/receive/dbt_mods_00020861.

Muhogora, W. E.; Ahmed, N. A.; Alsuwaidi, J. S.; Beganovic, A.; Ciraj-Bjelac, O.; Gershon, V. et al. (2010): Paediatric CT examinations in 19 developing countries: frequency and radiation dose. In: *Radiation protection dosimetry* 140 (1), S. 49–58. DOI: 10.1093/rpd/ncq015.

Müller, N. L.; Staples, C. A.; Miller, R. R.; Abboud, R. T. (1988): "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. In: *Chest* 94 (4), S. 782–787. DOI: 10.1378/chest.94.4.782.

Nagelkerke, Nico J. D. (1992): Maximum likelihood estimation of functional relationships. Berlin: Springer (Lecture Notes in Statistics, 69).

Nekolla, E. A.; Schegerer, A. A.; Griebel, J.; Brix, G. (2017): Häufigkeit und Dosis diagnostischer und interventioneller Röntgenanwendungen : Trends zwischen 2007 und 2014. In: *Radiologe* 57 (7), S. 555–562. DOI: 10.1007/s00117-017-0242-y.

Obert, M.; Kampschulte, M.; Limburg, R.; Barańczuk, S.; Krombach, G. (2016): Entwicklung eines Algorithmus zur CT-Dichtekurven Analytik und Evaluation am Beispiel der automatisierten Klassifikation von verschiedenen Lungenerkrankungen. In: *Fortschr Röntgenstr* 188 (S 01). DOI: 10.1055/s-0036-1581238.

Obert, Martin (2019): Are estimations of radiomic image markers dispensable due to recent deep learning findings? (2), zuletzt aktualisiert am 15.10.2020, zuletzt geprüft am 15.10.2020.

Obert, Martin; Kampschulte, Marian; Limburg, Rebekka; Barańczuk, Stefan; Krombach, Gabriele A. (2018): Quantitative computed tomography applied to interstitial lung diseases. In: *European Journal of Radiology* 100, S. 99–107. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.01.018.

Obert, Martin; Rodenheber, Laura; Kampschulte, Marian; Krombach, Gabriele A.; Verhoff, Marcel A. (2017): Aging calvaria: Introduction of a numerical method to improve information extraction from computed tomography images. In: *Journal of Forensic Radiology and Imaging* 9, S. 16–27. DOI: 10.1016/j.jofri.2017.01.002.

Owringi, Amir M.; Etemad-Rezai, Roya; McCormack, David G.; Cunningham, Ian A.; Parraga, Grace (2013): Computed tomography density histogram analysis to evaluate pulmonary emphysema in ex-smokers. In: *Academic Radiology* 20 (5), S. 537–545. DOI: 10.1016/j.acra.2012.11.010.

Peerlings, Jurgen; Woodruff, Henry C.; Winfield, Jessica M.; Ibrahim, Abdalla; van Beers, Bernard E.; Heerschap, Arend et al. (2019): Stability of radiomics features in apparent diffusion coefficient maps from a multi-centre test-retest trial. In: *Sci Rep* 9 (1), S. 4800. DOI: 10.1038/s41598-019-41344-5.

Refaee, Turkey; Wu, Guangyao; Ibrahim, Abdallah; Halilaj, Iva; Leijenaar, Ralph T. H.; Rogers, William et al. (2020): The Emerging Role of Radiomics in COPD and Lung

Cancer. In: *Respiration; international review of thoracic diseases* 99 (2), S. 99–107. DOI: 10.1159/000505429.

Reiser, Maximilian; Kuhn, Fritz-Peter; Debus, Jürgen (2017): Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Renz, Diane (2014): Computerassistierte Diagnoseverfahren in der Radiologie. Unter Mitarbeit von Universitätsbibliothek Der FU Berlin: Freie Universität Berlin. Online verfügbar unter <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/8407>.

Rinne, Horst (2008): Taschenbuch der Statistik. 4., vollständig überarb. und erw. Aufl. Frankfurt, M.: Deutsch. Online verfügbar unter http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=3076298&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.

Rogers, William; Thulasi Seetha, Sithin; Refaee, Turkey A. G.; Lieverse, Relinde I. Y.; Granzier, Renée W. Y.; Ibrahim, Abdalla et al. (2020): Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. In: *The British journal of radiology* 93 (1108), S. 20190948. DOI: 10.1259/bjr.20190948.

Rossaint, Rolf; Werner, Christian; Zwißler, Bernhard (Hg.) (2017): Die Anästhesiologie. Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. Living reference work, continuously updated edition. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer Reference Medizin).

Scherer, Andreas (1997): Neuronale Netze. Grundlagen und Anwendungen. Braunschweig: Vieweg (Computational intelligence. [Wiesbaden : Vieweg]).

Schtickzelle, Martial (1981): Pierre-François Verhulst (1804-1849). La première découverte de la fonction logistique. In: *Population (French Edition)* 36 (3), S. 541. DOI: 10.2307/1532620.

Schumacher, Martin; Roßner, Reinhard; Vach, Werner (1996): Neural networks and logistic regression: Part I. In: *Computational Statistics & Data Analysis* 21 (6), S. 661–682. DOI: 10.1016/0167-9473(95)00032-1.

Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo (2018): Prometheus LernAtlas der Anatomie. Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. Unter Mitarbeit von Markus Voll und Karl Wesker. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme.

Son, Ji Ye; Lee, Ho Yun; Kim, Jae-Hun; Han, Joungho; Jeong, Ji Yun; Lee, Kyung Soo et al. (2016): Quantitative CT analysis of pulmonary ground-glass opacity nodules for distinguishing invasive adenocarcinoma from non-invasive or minimally invasive adenocarcinoma: the added value of using iodine mapping. In: *European radiology* 26 (1), S. 43–54. DOI: 10.1007/s00330-015-3816-y.

- Statistisches Bundesamt (2019): Bevölkerung Deutschland. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/_inhalt.html, zuletzt aktualisiert am 19.09.2019, zuletzt geprüft am 20.08.2020.
- Stoel, Berend C.; Stolk, Jan (2004): Optimization and standardization of lung densitometry in the assessment of pulmonary emphysema. In: *Investigative radiology* 39 (11), S. 681–688. DOI: 10.1097/00004424-200411000-00006.
- Storbeck, B.; Schröder, T. H.; Oldigs, M.; Rabe, K. F.; Weber, C. (2015): Emphysema: Imaging for Endoscopic Lung Volume Reduction. In: *Fortschr Röntgenstr* 187 (7), S. 543–554. DOI: 10.1055/s-0034-1399424.
- van Timmeren, Janna E.; Carvalho, Sara; Leijenaar, Ralph T. H.; Troost, Esther G. C.; van Elmpt, Wouter; Ruyscher, Dirk de et al. (2019): Challenges and caveats of a multi-center retrospective radiomics study: an example of early treatment response assessment for NSCLC patients using FDG-PET/CT radiomics. In: *PloS one* 14 (6), e0217536. DOI: 10.1371/journal.pone.0217536.
- Verhulst, Pierre François (1844): Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population. S.l.: s.n (Mémoires de l'Académie royale des sciences des lettres et des beaux-arts de Belgique. t. 18).
- Vogl, Thomas J.; Rummeny, Ernst J.; Reith, Wolfgang; Balzer, J. O. (2011): Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Berlin: Springer. Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10454854>.
- Wormanns, D.; Hamer, O. W. (2015): Glossar thoraxradiologischer Begriffe entsprechend der Terminologie der Fleischner Society. In: *Fortschr Röntgenstr* 187 (8), S. 638–661. DOI: 10.1055/s-0035-1553216.
- Yamashiro, Tsuneo; Matsuoka, Shin; Estépar, Raúl San José; Bartholmai, Brian J.; Diaz, Alejandro; Ross, James C. et al. (2011): Kurtosis and skewness of density histograms on inspiratory and expiratory CT scans in smokers. In: *COPD* 8 (1), S. 13–20. DOI: 10.3109/15412555.2010.541537.
- Yilmaz, Cuneyt; Dane, Dan M.; Patel, Nova C.; Hsia, Connie C. W. (2013): Quantifying heterogeneity in emphysema from high-resolution computed tomography: a lung tissue research consortium study. In: *Academic Radiology* 20 (2), S. 181–193. DOI: 10.1016/j.acra.2012.09.013.

12 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS MIT EIGENEN ARBEITEN

Obert, Martin; Kampschulte, Marian; Limburg, Rebekka; Barańczuk, Stefan; Krombach, Gabriele A. (2018): Quantitative computed tomography applied to interstitial lung diseases. In: *European journal of radiology* 100, S. 99–107. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.01.018.

Mohammad, Q.; Limburg, R.; Krombach, G.; Obert, M. (2017): Künstliches neuronales Netz zur automatischen Markierung von Lungenflügeln in CT-Datensätzen. In: *Fortschr Röntgenstr* 189 (S 01), SP 105.4. DOI: 10.1055/s-0037-1600181.

Kartal, R.; Limburg, R.; Krombach, G.; Obert, M. (2017): Implementierung eines Computersimulationsmodells zur Generierung von Lungenemphysemen auf der Basis von Thorax-CT-Datensätzen Lungengesunder. In: *Fortschr Röntgenstr* 189 (S 01), Poster 9.2. DOI: 10.1055/s-0037-1600477

Obert, Martin; Kampschulte, Marian; Limburg, Rebekka; Krombach, Gabriele A. (2016): Entwicklung eines Algorithmus zur CT-Dichtekurven Analytik und Evaluation am Beispiel der automatisierten Klassifikation von verschiedenen Lungenerkrankungen. In: *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenforschung*, 2016. Online verfügbar unter DOI: 10.1055/s-0036-1581238.

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

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach, Direktorin der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen, für die Betreuung und die zeitaufwändige Überprüfung und Befundung der Patientendaten ganz herzlich bedanken. Auch für die vielen professionellen Ratschläge während des Erstellungsprozesses der Dissertation und der letztendlichen Finalisierung gilt mein aufrichtiger Dank.

Bei Herrn Dr.rer.nat. Martin Obert möchte ich mich ganz besonders bedanken. Nicht nur das er mir das Thema überließ, er stand mir stets sowohl fachlich als auch persönlich mit Rat und Tat zur Seite. Tief beeindruckt hat mich seine Balance zwischen Kreativität und Vorstellungskraft bei gleichzeitig rationalem wissenschaftlichem Vorgehen. Seine differenzierten Anmerkungen und freundschaftlichen Ratschläge haben diese Arbeit erst ermöglicht. Vielen Dank dafür.

Darüber hinaus danke ich PD. Dr. Marian Kampschulte, welcher mit mir in scheinbar unendlicher Geduld und Genauigkeit alle erhobenen Daten mehrfach kontrolliert und befundet hat.

Meinen Eltern, Großeltern, Geschwistern und meinem Onkel möchte ich einen gesonderten Dank aussprechen.

Meinen besten Freundinnen Frau Aniela Fischer sowie Frau Dr. Marieke Gard möchte ich auf diesem Weg für die langjährige Freundschaft und das entgegengebrachte Verständnis und Vertrauen in jeder Lebenslage danken.

Meinem Lebensgefährten Joachim Klaus gilt der größte Dank.