

Erstellung quantitativer Imaging-Biomarker zur Detektion von fibrosiertem
Lungengewebe im HR-CT

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

vorgelegt von Schläfer, Johannes Till
aus Gießen

Gießen 2018

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

1. Gutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach
2. Gutachterin: Dr. Natascha Sommer

Tag der Disputation: 6.11.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Definition, Ätiologie und Pathogenese der Lungenfibrose	1
1.2 Klinische Symptome.....	4
1.3 Diagnostik.....	4
1.3.1 HR-CT Diagnostik der Lungenfibrose.....	4
1.4 Radiomics	6
1.4.1 Imagemarker als quantitative Biomarker in der Forschung.....	7
1.5 Mathematisch morphologische Bildverarbeitung.....	9
1.5.1 Erosion und Dilatation	10
1.5.2 Closing und Opening	12
1.5.3 Auf mathematischer Morphologie basierende Bildverarbeitungsmethoden in der medizinischen Forschung	13
1.6 Zielsetzung der Arbeit	15
2. Material & Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv	16
2.2 Computertomographie	16
2.3 Software der Datenerhebung	17
2.3.1 Segmentierung der Lunge.....	19
2.3.2 Binarisierungsprozess	20
2.3.3 Morphologische Charakterisierungen.....	22
2.3.4 Auswertung.....	26
2.4 Statistik	27

3	Ergebnisse	30
3.1	Binarisierungsprozesse	30
3.2	Morphologische Charakterisierung	34
3.3	Auswertung der CT-Parameter	41
3.3.1	Ergebnisse nach der Binarisierung.....	41
3.3.2	Ergebnisse der Parameter nach vollständiger morphologischer Charakterisierung.....	42
3.3.3	Ergebnisse der logistischen Regression	46
3.3.4	Falsch-Negativ-Rate	48
4.	Diskussion	50
4.1	Diskussion der Ergebnisse	50
4.2	Einordnung der Ergebnisse in den Stand der aktuellen Forschung	52
4.3	Einflussfaktoren auf die Analyseparameter	53
4.4	Einflussfaktoren auf die CT-Aufnahmen.....	54
4.5	Diskussion der Parameter-Einstellungen	56
4.6	Limitationen dieser Studie.....	57
4.7	Schlussfolgerung.....	58
4.8	Ausblick	59
5.	Zusammenfassung	61
6.	Abstract	62
	Literaturverzeichnis	63
	Abbildungsverzeichnis	70
	Tabellenverzeichnis	72

Abkürzungsverzeichnis	73
Publikationsverzeichnis.....	75
Ehrenwörtliche Erklärung.....	77
Danksagung	78

1. Einleitung

Die visuelle Auswertung bildgebender Verfahren in der medizinischen Diagnostik ist oft subjektiv und fehlerbehaftet. Der Wunsch nach objektiveren Quantifizierungsmethoden ist aus diesem Grund groß. Diese Arbeit soll ein weiterer Schritt in die Richtung objektiver Analysemethoden der medizinischen Bildgebung sein.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden HR-CT-Bilddaten von Patienten mit fibrosiertem Lungengewebe und von Patienten mit gesundem Lungengewebe bearbeitet und analysiert. Durch die Krankheit hervorgerufene Veränderungen des Lungenparenchyms sollten detektiert und strukturell verstärkt werden. Diese Verstärkung hatte das Ziel, die Unterschiede hervorzuheben um sie anschließend numerisch auswertbar zu machen und eine computerbasierte, zuverlässige und robuste Unterscheidung der beiden Gruppen zu ermöglichen.

Die Lungenfibrose als Stadium zahlreicher interstitiellen Lungenerkrankungen ist die zweithäufigste Ursache für eine Lungentransplantation und die Ursache mit der schlechtesten Prognose (Weill et al., 2015). Auch aus diesen Gründen ist eine frühe und zuverlässige Diagnose mit anschließender Einleitung einer adäquaten Therapie von zentraler Bedeutung.

1.1 Definition, Ätiologie und Pathogenese der Lungenfibrose

Die Fibrose (aus dem lateinischen fibra: Faser) ist als eine irreversible Vernarbung mit Zunahme von Bindegewebsfasern (Fibrosierung) in einem Organ definiert. Die Entwicklung einer irreversiblen Vernarbung der Alveolarwände, der Atemwege oder des Gefäßsystems ist die am meisten gefürchtete Folge vieler interstitieller Lungenerkrankungen (Talmadge E. King, 2009), für welche die Lungenfibrose nur einen Sammelbegriff darstellt.

Die etwa 200 verschiedenen Typen umfassenden interstitiellen Lungenerkrankungen (interstitial lung diseases = ILD, oder diffuse parenchymal lung disease = DPLD), von denen viele in eine Lungenfibrose enden, lassen sich in vier Gruppen zusammenfassen: Der ersten Gruppe liegt eine bekannte Ursache zu Grunde, wie u. a. bei chronischen/akuten Infektionen, chronischen Entzündungen/exogen-allergischer Alveolitis auf

Grund inhalativer Noxen, rheumatischen Erkrankungen (Kollagenosen, Vaskulitiden u. a.) oder nach Gabe von Arzneimitteln und Chemotherapeutika (Garantziotis, Steele, & Schwartz, 2004). Auch auf Grund einer Bestrahlungstherapie kann sich eine Lungenfibrose entwickeln (Fuks & Weichselbaum, 1992). Die zweite Gruppe ist die der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP). Wichtige histopathologische Formen dieser Gruppe sind neben der idiopathischen pulmonale Fibrose (IPF) unter anderem die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), die respiratorische Bronchiolitis (RB-ILD), die organisierende Pneumonie (OP), der diffuse Alveolarschaden (Diffuse Alveolar Damage, DAD), die mit Rauchen assoziierte desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), die akute interstitielle Pneumonie (AIP) und die lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP). Die dritte Gruppe umfasst die ILDs mit dem dem Ursprung einer systemischen Erkrankung, wie es z. B. bei der Sarkoidose der Fall ist. Die vierte Gruppe die ILDs anderer, eher seltener Ursachen, wie u. a. die Lymphangiomyomatose oder die Langerhans-Zell-Histiozytose (American Thoracic Society & European Respiratory Society, 2002; Gross & Hunninghake, 2001; Sweidan, Singh, Dang, Lam, & Datta, 2016; Travis et al., 2013).

Für die Pathogenese der Lungenfibrose ist die natürliche Schädigung der Lunge durch endogene und exogene Stimuli von zentraler Bedeutung (siehe Abbildung 1). „Das Ungleichgewicht des komplexen Netzwerks bestehend aus lokalen und systemischen Faktoren (z. B. Fibroblasten, zirkulierende Fibrozyten, Wachstums- und Gerinnungsfaktoren), die zur Heilung und Erholung des erkrankten Parenchyms beitragen, führt im Zusammenspiel mit der genetischen Prädisposition, dem autoimmunem Status oder weiteren Erkrankungen zu einer gestörten Wundheilung mit letztendlicher Fibrosierung des Lungengewebes“ (Garantziotis et al., 2004). Dabei produzieren sowohl intraalveoläre als auch interstitielle Myofibroblasten extrazelluläre Matrixproteine die zu der Fibrosierung und einer verminderten Reepithelialisierung führen (Selman, 2001). Letztliche Folge ist eine chronische Vernarbung mit architektonischer Deformation und Honigwabenbildung (Dempsey, 2006). Die honigwabenförmigen Areale kennzeichnen vergrößerte Lufträume, welche von hyperplastischen Pneumozyten oder bronchialem Epithel umgeben sind. Getrennt werden sie durch verdickte Septen. Der Wabenbildung geht ein chronischer Entzündungsprozess vorweg, welcher in einer irreversiblen Neustrukturierung und Narbenbildung als Antwort endet. Die Fibrose muss nicht ubiquitär das ganze Lungengewebe befallen; Bereiche von normalem Lungengewebe können mit Bereichen,

die durch Fibrosierung destruiert sind, durchsetzt sein (Andreu et al., 2004). Aus den bindegewebigen Umbauprozessen entsteht eine Gasaustauschstörung und Hypoxämie.

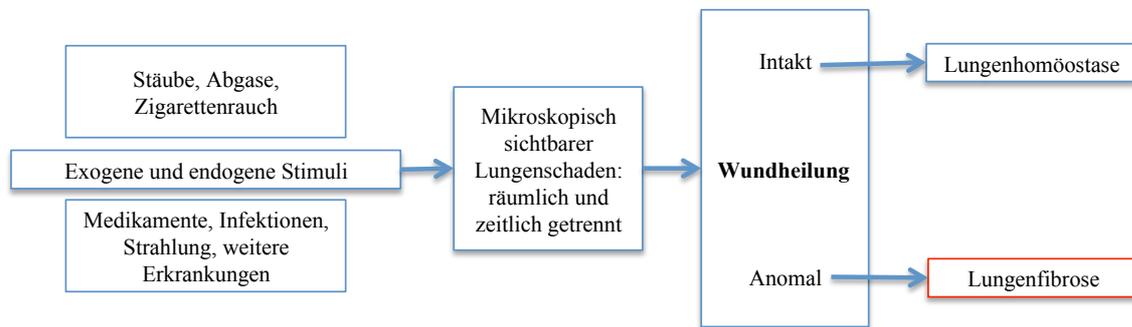


Abbildung 1: Pathogenetischer Mechanismus der Lungenfibrose (nach Garantziotis et al., 2004; bestätigt durch Reynolds, Brechbuhl, Smith, & Smith, 2012).

Nach Karakatsani et al. ist die Sarkoidose in Deutschland mit 30,9 % die häufigste Form der interstitiellen Lungenerkrankungen vor der idiopathischen Lungenfibrose (19,8 %) und der exogen-allergischen Alveolitis (12,9%) (Karakatsani et al., 2009).

In einer populationsbasierten Studie aus dem County Bernalillo in New Mexico liegt die Inzidenz der idiopathischen Lungenfibrose bei Männern bei 10,7/100.000 Fällen pro Jahr und bei Frauen bei 7,4/100.000 Fällen pro Jahr (Coultas, Zumwalt, Black, & Sobonya, 1994). Eine Studie aus Griechenland geht von einer etwas geringeren Inzidenz (4,63/100.000 Fällen) in der dortigen Bevölkerung aus (Karakatsani et al., 2009). In Europa rangiert die Prävalenz von 1,25 bis zu 23,4 Fällen/100.000 Einwohner (Nalysnyk, Cid-ruzafa, Rotella, & Esser, 2012). Groß angelegte Studien zur Prävalenz und Inzidenz der IPF fehlen (Behr et al., 2013). Die Therapie-Möglichkeiten sind sehr begrenzt, sodass die Lebenserwartung etwa drei Jahre nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt (Dempsey, 2006; King, Pardo, & Selman, 2011). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung der IPF beträgt etwa 66 Jahre (Meltzer & Noble, 2008).

1.2 Klinische Symptome

Dyspnoe ist ein häufiges und im Vordergrund stehendes Symptom bei Patienten mit einer ILD, wobei Patienten mit z. B. Sarkoidose, Silikose oder exogen-allergischer Alveolitis im frühen Verlauf bereits ausgeprägte röntgenologische Veränderungen im Lungenparenchym aufweisen können, ohne jedoch eine deutliche Dyspnoe zu verspüren. Es kann zu trockenem Husten, Zyanose, Trommelschlegelfingern und Cor pulmonale kommen. Müdigkeit und Gewichtsverlust sind bei allen ILD häufig (Talmadge E. King, 2009).

1.3 Diagnostik

Die klinischen Befunde der ILD sind gewöhnlich unspezifisch. Oft imponiert auf Grund der vernarbenden Umbauprozesse ein beidseitig basales, trockenes, endinspiratorisches Knistern. Dieses Knistern kann auch bei unauffälligem Röntgen-Bild vorhanden sein. Eine Zyanose und Trommelschlegelfinger kommen im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf bei einigen Patienten vor.

Im Blutbild zeigen sich abhängig von der zu Grunde liegenden Erkrankung spezifische Veränderungen. Ein erhöhtes LDH ist bei ILD ein häufiger, jedoch auch sehr unspezifischer Befund. Bei Entwicklung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie zeigt das EKG eine Rechtsverschiebung der Herzachse oder eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und in der Echokardiographie ist eine rechtsventrikuläre Dilatation und/oder Hypertrophie zu erkennen (Talmadge E. King, 2009).

Im Allgemeinen werden zur Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle folgende Untersuchungsmethoden zusätzlich angewandt: Röntgenübersicht des Thorax, HR-CT, Lungenfunktionstest, kardiopulmonale Belastungstests, Bronchoskopie, bronchoalveoläre Lavage. Weiterhin bleibt die Lungenbiopsie für die Diagnosesicherung von größter Bedeutung (Travis et al., 2013).

1.3.1 HR-CT Diagnostik der Lungenfibrose

Neben der Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax ist die Computertomographie bei Lungenerkrankungen eine essentielle Untersuchungsmethode. Durch die sehr hohe Detailauflösung und der überlagerungsfreien Darstellung der Parenchymstrukturen ist es

möglich, Veränderungen des Lungengewebes darzustellen, die auf einer Thorax-Übersichtsaufnahme mittels Röntgen nicht erkennbar wären. Die CT ist sensitiver als das konventionelle Röntgen bei der Detektion von kleinen und feinen Lungenbläschen (Henschke et al., 1999; Nawa et al., 2002; S Sone et al., 2001; Shusuke Sone et al., 1998). Die high-resolution CT (HR-CT) erstellt sehr dünne Schnittbilder der Dicke von 1 mm und erlaubt somit auch eine bessere Bestimmung des Ausmaßes und der Verteilung der Erkrankung. In Bezug auf ILD ermöglicht sie eine Einengung der Diagnose durch eine Darstellung charakterisierender, pathologischer Gewebeeigenschaften der Lunge wie Milchglaszeichnungen, retikuläre Infiltrate und Honigwabenbildung (Mueller-Mang, Grosse, Schmid, Stiebellehner, & Bankier, 2007).

Fibrosiertes Lungengewebe ist in der HR-CT u. a. charakterisiert durch ein Honigwabenmuster, welches für eine sichere Diagnosestellung entscheidend ist ("American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias," 2002; Behr et al., 2013). Die Honigwaben sind in der HR-CT als Cluster zystischer Lufträume zu erkennen, in typischen Fällen mit Durchmessern der Größenordnung von 3–10 mm, gelegentlich auch bis zu 2,5 cm. In der Regel liegen sie subpleural (Behr et al., 2013). Die Wände sind oft gut definiert mit einer Dicke von 1-3 mm (Hansell et al., 2008). Auch konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass das Ausmaß der Honigwabenbildung in der HR-CT und der damit verbundenen Fibrosierung der Lunge eine prognostische Variable in Bezug auf das Überleben bei der UIP darstellt (K R Flaherty, 2003). Des Weiteren dienen folgende Veränderungen visuell zu einer Diagnosestellung: eine Verdickung der interlobulären Septen vor allem in den subpleuralen Bereichen, eine Verdickung des intralobulären Interstitium mit retikulären Mustern und Grenzflächenzeichen beim Übergang von belüfteten Lungenarealen zu Bronchien und Gefäßen (Andreu et al., 2004; Biederer & Reuter, 2010).



Abbildung 2: HR-CT-Schnittbilder eines Patienten mit stark fibrosiertem Lungengewebe.

Die Genauigkeit der Diagnose hängt stark von der Expertise und Erfahrung der Radiologen, Pathologen oder klinischen Ärzte ab und die Evaluierung ist kompliziert durch eine hohe Inter- und Intra-Observervariabilität (Kevin R. Flaherty et al., 2007; Watadani et al., 2013).

Diese hohe Variabilität in der Diagnosestellung und der Verlaufskontrolle von ILD stellt eine große Möglichkeit für automatische oder semi-automatische quantitative Bildanalyse dar, die eine erhebliche Reduzierung versprechen. Die quantitativen Analysen von HR-CT-Aufnahmen sind zu einem essentiellen Teil der Charakterisierung und der Klassifizierung von ILD geworden.

Noch wird häufig auf die Lungenbiopsie und patho-histologische Probensicherung in der Diagnosesicherung vieler ILD zurückgegriffen. Da sich allerdings bei einigen Patienten gemischt restriktiv-fibrosierend und destruktiv-obstruktive Prozesse in der Lunge abspielen, wie beispielsweise bei einem kombinierten Lungenfibrose und Emphysem Syndrom (Cottin et al., 2011), können die patho-histologischen Ergebnisse der Lungenbiopsie abhängig von dem Ort ihrer Probenentnahmen variieren und stellen möglicherweise nur einen Ausschnitt der sich in der Lunge abspielenden pathologischen Prozesse dar.

1.4 Radiomics

Der exponentielle Fortschritt der medizinischen Bildanalyse in den letzten Jahren mit einer starken Zunahme von Muster-Erkennungs-Werkzeugen und einer gleichzeitigen Zunahme der Datenmengen macht das Herausfiltern von nützlichen Informationen aus dieser Datenflut zu einer großen Herausforderung (Parekh & Jacobs, 2016). Diese Entwicklung hat ein neues Forschungsgebiet, die Bildanalysemethoden unter Anwendung

quantitativer Merkmale, geschaffen, welches sich im Gegensatz zur traditionellen Bildanalyse nicht nur auf die visuelle Interpretation des Bildmaterials konzentriert. Vielmehr werden zahlreiche quantitative Merkmale aus großen Datenmengen extrahiert. Daraus resultiert eine Umwandlung tomografischer Bilder (gewonnen aus CT-, Magnetischer-Resonanz-Tomografie-, Positronen-Emissions-Tomografie-Untersuchungen) in bewältigbare Datenmengen und die anschließende numerische Analyse dieser Daten. Ziel von Radiomics ist es, diese automatisch oder semi-automatisch herausgefilterten Informationen mit weiteren Patientendaten zu kombinieren und Modelle zur besseren Diagnostik und Prognostik zu entwickeln (Gillies, Kinahan, & Hricak, 2015).

Für das von Lambin et al. 2012 eingeführte Konzept von Radiomics ist zu Beginn die Gewinnung von Bildmaterial hoher Qualität und standardisierter Anfertigung essentiell. Aus diesem Bildmaterial kann anschließend das definierte Merkmal segmentiert werden. Dies kann entweder durch einen erfahrenen Radiologen oder durch eine automatische Segmentierungsmethode geschehen. Als dritter Schritt erfolgt die Erstellung quantitativer Merkmale, welche zum Beispiel Biomarker oder quantitative Imagemarker sein können, die z. B. Auskunft über Dichteverteilungen im Schnitt-Bild, Beziehungen von Grauwert-Bereichen unterschiedliche Gewebe-Muster geben können (Kumar et al., 2012; Lambin et al., 2012; Yip & Aerts, 2016). Auch Histogramm- oder Filter-basierte Daten können extrahiert werden, um im Anschluss mit genomischen oder klinischen Daten der Patienten kombiniert zu werden.

1.4.1 Imagemarker als quantitative Biomarker in der Forschung

Die beiden „National Institutes of Health/U.S. Food and Drug Administration“ definieren Biomarker als „Charakteristikum, welches objektiv gemessen werden kann und als Indikator dient, normale von pathologischen Prozessen zu unterscheiden oder eine pharmakologische Veränderung auf eine therapeutische Intervention aufzuzeigen“ (Atkinson A.J. et al., 2001; Lee et al., 2006).

Erst seit den jüngsten Errungenschaften in der medizinischen Bildgebung schaffen es auch bildliche Biomarker, sogenannte Imaging-Biomarker, die qualitativen Grundlagen einiger Studien zu werden (Schuster, 2007). 2007 stellte die Radiologic Society of North America (RSNA) die Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (QIBA) vor, eine Organisation, die es sich zur Aufgabe macht, die Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der Forschung von quantitativen Imagemarkern (Quantitative Imaging Biomar-

ker, QIBs) zu verbessern und sicherzustellen. Die RSNA definiert die QIBs als „objektives Charakteristikum, abgeleitet von einer in vivo Bildgebung, gemessen in einer Verhältnis- oder Intervall-Skala als Indikator für normale biologische oder pathologische Prozesse, oder als Antwort auf eine therapeutische Intervention“ (Kessler et al., 2015). Damit diese QIBs als valide gelten können, müssen nach Prescott et al. und Smith et al. zwei Kriterien erfüllt werden (Prescott, 2013; Smith, Sorensen, & Thrall, 2003):

- 1) Die Existenz des quantitativen Imagemarkers muss mit der Pathologie eng gekoppelt oder verknüpft sein.
- 2) Die Detektion und quantitative Messung des quantitativen Imagemarkers muss genau, reproduzierbar und zeitlich unabhängig durchführbar sein.

So wurde bereits gezeigt, dass die HR-CT genutzt werden kann um quantitative Imaging-Biomarker zu erstellen, die entzündungsbedingte, strukturelle Veränderungen der Wanddicke der luftleitenden Wege bei COPD, Asthma oder Cystischer Fibrose unterscheiden können (Tiddens, Silverman, & Bush, 2000). Auch konnten Korrelationen von quantitativen CT-Imagemarkern mit der Atemwegsfunktion bei COPD Patienten hergestellt werden (de Jong, 2005; Hasegawa et al., 2006).

Dass sich die Parametric Response Map (RPM), eine Voxel-basierte Analyse-Technik als quantitativer Imagemarker in der COPD-Diagnostik und der Unterscheidung ihrer Phänotypen eignet, zeigten 2012 Galbán et al. (Galbán et al., 2012).

CALIPER (Computer Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating) der Mayo Clinic, Rochester, USA, ist eine Plattform, die in Echtzeit mit HR-CT-Daten versucht parenchymale Pathologien im Lungengewebe auf IIP-spezifische Eigenschaften zu untersuchen. Nach einer Dichte-basierten Segmentierung extrahiert CALIPER durch Festlegen gezielter Schwellenwerte und mathematisch morphologischer Bildverarbeitungsmethoden automatisch gewünschte Bildeigenschaften.

Bartholmai et al. unterteilten das Lungengewebe in Volumes of Interest (VOI) und ließen diese durch CALIPER und erfahrene Experten bezüglich Honigwabemuster, Milchglatrübung, Emphysem und gesundem Parenchym bewerten. Es zeigte sich u. a. eine hohe Korrelation zwischen den Ergebnissen von CALIPER und den Experten mit einem ANOSIM-Wert (Analysis of similarities; ein nicht-parametrischer, statistischer Test) von $R = 0,962 \pm 0,017$ (Bartholmai et al., 2013). Uppaluri et al. wählten einen

ähnlichen Weg und verglichen die Evaluationsergebnisse von CT-Schnittbildern der Lunge bezüglich der Beschaffenheit des Lungenparenchyms von Experten und der erstellten Methode. Diese untersuchte die CT-Aufnahmen mit Hilfe von 22 unabhängigen morphologischen Bildeigenschaften (darunter fraktale, geometrische und morphologische Eigenschaften) und unterschied anschließend sechs verschiedene Gewebeeigenschaften wie u. a. Honigwabenbildung und Milchglatrübung (Uppaluri et al., 1999).

Die aktuelle Entwicklung mehr und mehr Daten aus den bestehenden Verfahren der medizinischen Bildgebung zu gewinnen und quantitative Imaging-Biomarker zu bestimmen, schließt an das bereits beschriebene Konzept von Radiomics an (Kim, Park, Goo, Wildberger, & Kauczor, 2015; Obuchowski et al., 2015). In diese Suche fügt sich diese Arbeit ein: Es wurde untersucht, ob sich Bildverarbeitungs-Prozesse basierend auf mathematischer Morphologie als quantitative Imaging-Biomarker nutzen lassen, um gesunde von fibrosierten Lungen zu unterscheiden. Eingebettet in ein Konzept wie von Radiomics könnten diese die Diagnostik verbessern und eine bessere prognostische Aussage treffen (Lambin et al., 2012). Das Potenzial der quantitativen Bildanalyse von HR-CT-Daten bei der verlässlichen Charakterisierung und Quantifizierung parenchymaler Pathologien von ILD scheint enorm (Bartholmai et al., 2013) und könnte sogar eine größere Präzision als die visuelle Evaluation erreichen (Jacob et al., 2016).

Im folgenden Abschnitt sollen die Grundlagen der für diese Studie genutzten mathematisch-morphologischen Bearbeitungsschritte dargelegt werden, um anschließend relevante Forschungsergebnisse zu präsentieren.

1.5 Mathematisch morphologische Bildverarbeitung

Der Begriff „morphologisch“ beschreibt in der Biologie die Untersuchung des mikroskopisch erfassbaren Aufbaues von Gewebe. Er hat jedoch auch Eingang in die Bildverarbeitung gefunden und beschreibt hier den auf u. a. Form, Gestalt, Geometrie oder Grauwert-Bereich basierten Ansatz Bilddatenmengen unter Erhaltung der essentiellen Charakteristika bei gleichzeitiger Eliminierung der irrelevanten Informationen zu bearbeiten. Im Zentrum steht die Untersuchung von Objekten als Teile eines Bildes, die in der morphologischen Bildverarbeitung als Mengen definiert sind (Gonzalez & Woods, 2008).

Die mathematischen Grundlagen dieses Ansatzes lieferten Matheron und Serra 1964, als sie die Konzepte der Basis-Operationen wie Erosion, Dilatation, Opening und Closing auf einem 1410 IBM-Computer entwickelten (Matheron & Serra, 2002). Ihr Ziel war damals die maschinelle, petrographische Analyse von dünnen Gesteinsproben auf ihre Mineralzusammensetzung und deren Zusammenhang in unterschiedlichen Tiefen.

Ursprünglich wurden die Theorien der morphologischen Bildverarbeitung für Binärbilder entwickelt und später erweitert um auch Grau-skalierte Bilder bearbeiten zu können. Sie basiert auf der Mengenlehre und bedient sich während ihrer Operationen an Strukturelementen. Diese Strukturelemente kennzeichnen die Gestalt des Bildes und sind meist kleine, einfache Binärbilder in der Form eines Kreises, Quadrates oder einer Linie. Das Strukturelement arbeitet als sich bewegende Sonde, welche jeden Pixel des Binärbildes untersucht und verarbeitet. Die Größe und die Form des Elements werden basierend auf der gewünschten Information, die aus dem Ausgangsbild extrahiert werden soll, festgelegt. Um große Strukturen zu erhalten, ist es vorteilhaft, ein großes Strukturelement zu wählen, um feinere Objekte und schwache Verbindungen zu erhalten, ein kleineres Strukturelement. Es muss dabei größer als das zu extrahierende Zielobjekt sein (Kimori, 2011).

Ein Binärbild ist eine definierte Funktion auf einem endlichen zweidimensionalen Gitter. Dieses Bild weist jedem Pixel eines Gitters einen Wert zu, welcher durch einen Ortsvektor beschrieben werden kann. Am Beispiel der Binärbilder ist die Gesamtheit der weißen Pixel im Gesamtbild die genaue morphologische Beschreibung des Bildes.

1.5.1 Erosion und Dilatation

Die zwei morphologischen Basisoperationen sind Erosion und Dilatation. Erosion ist die morphologische Bearbeitung eines Bildes A , welches mit einem Strukturelement B durch eine Vektorsubtraktion kombiniert wird. Dabei werden zusammenhängende Strukturen getrennt, die B als Strukturelement nicht fassen würden, und kleinere Flächen gelöscht. (Siehe Abbildung 3)

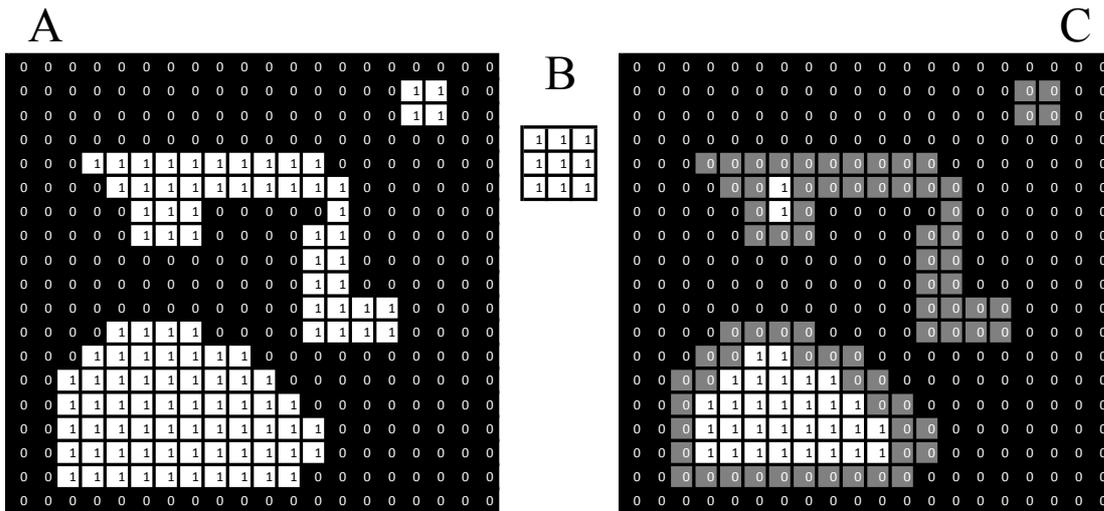


Abbildung 3: Erosion als morphologische Basisoperation an einem Binärbild. Beispielhafte Veränderung des Ausgangsbilds A bei der Vektorsubtraktion mit dem Strukturelement B. Die weißen Pixel in C stellen das Ergebnis dar, die grauen Pixel sind durch die Erosion in ihrem Wert von „1“ auf „0“ herabgestuft worden.

Die Dilatation hingegen vergrößert die Objekte im Bild. Sie verbindet durch Vektoraddition Objekte, die durch eine Distanz, welche kleiner als das Strukturelement ist, separiert sind. Es erfolgt eine Vergrößerung der einzelnen Objekte und schwache Verbindungen werden geschlossen. (Siehe Abbildung 4)

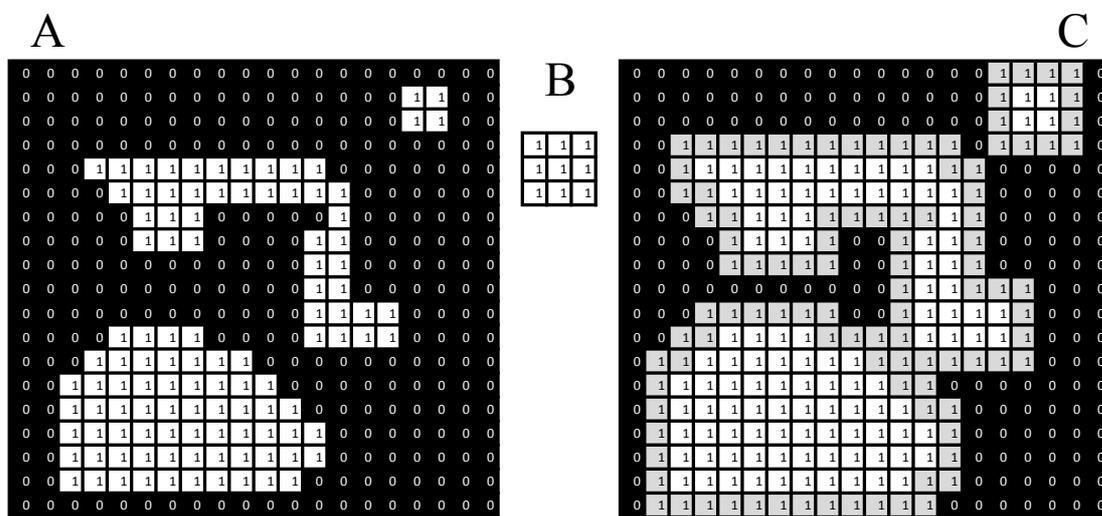


Abbildung 4: Dilatation als morphologische Basisoperation an einem Binärbild. Beispielhafte Veränderung des Ausgangsbilds A bei der Vektoraddition mit dem Strukturelement B. C stellt das Ergebnis dar. Die grauen Pixel sind durch die Dilatation in ihrem Wert von „0“ auf „1“ hochgestuft worden. Die Gesamtfläche aus grauen und weißen Pixeln stellt das Ergebnis der Dilatation dar.

1.5.2 Closing und Opening

Das Closing (deutsch: Schließen) ist als eine Erosion nach erfolgter Dilatation des Bildes A mit einem Strukturelement B der gleichen Größe und Form definiert. Dabei wird das Bild geglättet, jedoch dazu tendierend, Strukturen zusammenzufügen, die durch Löcher, Lücken oder Mulden getrennt sind. Wie beispielhaft in Abbildung 5 dargestellt entsteht aus einem Ausgangsbild A durch die Verarbeitung mit dem 5×5 Pixel großem Strukturelement B eine Schließung der Cluster-Lücken und eine absolute Zunahme der Pixel-Anzahl von 110 zu 148 Pixel.

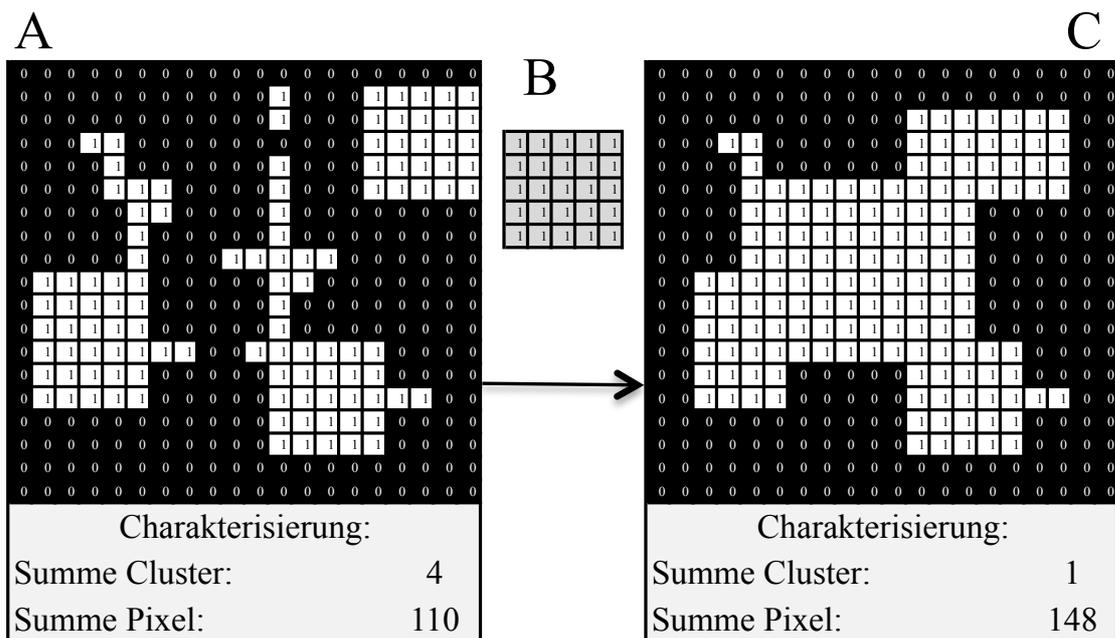


Abbildung 5: Beispielhafte Darstellung einer Closing-Operation an Ausgangsbild A mit einem Strukturelement (B) der Größe 5×5 Pixel. C stellt das Ergebnis des Prozesses dar.

Das Opening (deutsch: Öffnen) bildet das Gegenstück zum Closing und glättet die Bilder ebenfalls, entfernt allerdings Spitzen oder schwache Verbindungen zwischen den Strukturen (siehe Abbildung 6). Es ist als eine Erosion, auf die im Anschluss eine Dilatation mit dem gleichen Strukturelement folgt, definiert (Gonzalez & Woods, 2008).

Beide operieren mit Bildcharakteristika, die kleiner als die Größe des Strukturelementes sind. Die morphologischen Eigenschaften dieser beiden Prozesse führen zu weichen, glatten Verarbeitungen und ermöglichen eine große Anzahl verschiedener Möglichkeiten in der Bildverarbeitung.

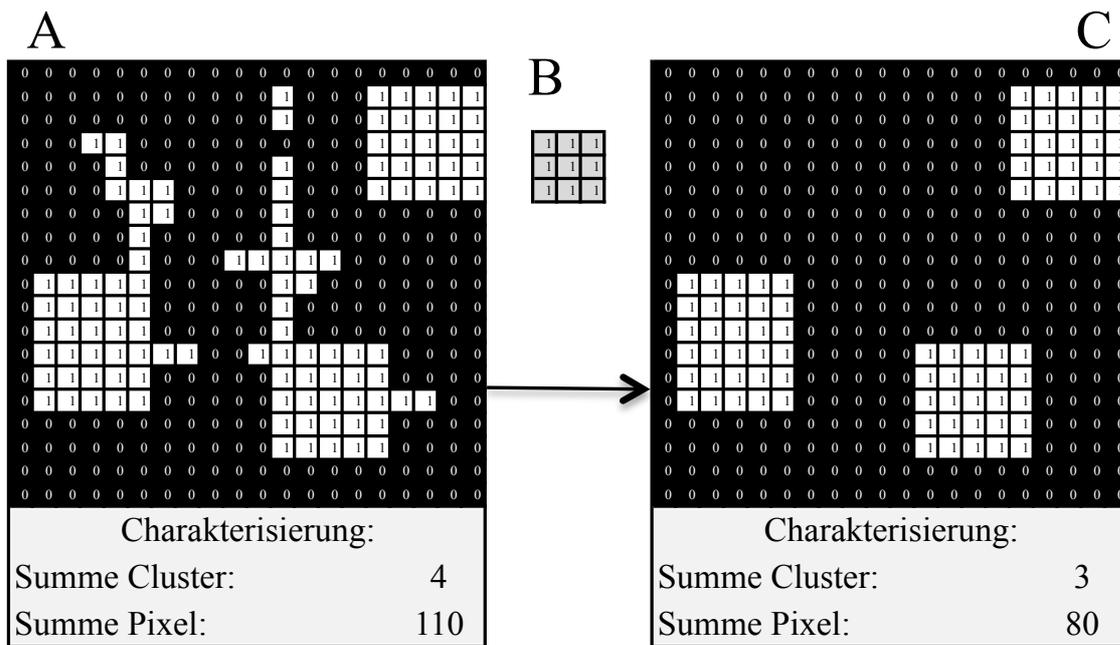


Abbildung 6: Beispielhafte Darstellung einer Opening-Operation an Ausgangsbild A mit einem Strukturelement (B) der Größe 3×3 Pixel. C stellt das Ergebnis des Prozesses dar.

1.5.3 Auf mathematischer Morphologie basierende Bildverarbeitungsmethoden in der medizinischen Forschung

Um die medizinische Bildgebung und deren Auswertung zu verbessern, fanden in den letzten Jahren morphologische Bildverarbeitungen in diversen Bereichen der medizinischen Forschung Verwendung:

Im Besonderen spielen bei der Segmentierung von CT-, Röntgen- und auch MRT-Bildern die hier verwendeten Closing- und Opening-Operationen eine wichtige Rolle. Sie ermöglichen es, Lücken in gewünschten Strukturen automatisch zu schließen und somit das Segmentierungs-Ergebnis zu verbessern. Doch helfen diese Verfahren nicht nur in diesem Bereich. So zeigten Mahmoud et al. in ihrer Arbeit, dass sich flache, einfache Strukturelemente nutzen lassen, um kontrastarme Bereiche in Röntgen-Aufnahmen der Hand, des Fußes und des Thorax genauer darzustellen und feine, oft übersehene Details herauszuarbeiten (Mahmoud & Marshall, 2008).

Kuruvilla et al. nutzten eine dieser Arbeit ähnelnde morphologischen Charakterisierungs-Methode, um ihr neuronales Netz bei der Auswertung und Klassifizierung von Lungentumoren zu vergleichen. Nach der Segmentierung erfolgte eine Binarisierung der einzelnen CT-Schnittbilder nach der Otsu-Methode, bei der auf der Varianz der beiden erstellten Binär-Klassen basierend, versucht wird einen möglichst guten Schwel-

lenwert herzustellen (Bezdek, Hall, & Clarke, 1993). Zum Abschluss bearbeiteten sie morphologisch die entstandenen Binär-Bilder mit einem flachen Opening-Strukturelement der Größe 2×3 Pixel (Kuruvilla & Gunavathi, 2014).

Hassanpour et al. untersuchten in ihrer Arbeit, wie sich die Top-Hat-Transformation, eine weitere morphologische Operation, welche ebenfalls auf Dilatations- und Erosions-Prozessen basiert, eignet, um eine Kontrastverbesserung in CT- und Röntgen-Untersuchungen zu erreichen. Sie zeigten, dass Ihre Methode vor allem in der Bewertung von Lungen-Aufnahmen schlechterer Qualität von großem Nutzen sein kann (Hassanpour, Samadiani, & Mahdi Salehi, 2015).

Yoshitaka Kimori stellte, eingebettet in das Konzept der Computer-aided detection (CAD) sein Konzept der rotierenden, morphologischen Prozessierung (RMP) anderen Ansätzen der Eigenschafts-Extraktion gegenüber. Im ersten Schritt wurde die Ziel-Eigenschaft mittels mathematischer Morphologie extrahiert, um im Anschluss durch zwei verschiedene Kontrastmodifikationen für den Untersucher verbessert dargestellt zu werden. Am Beispiel von Röntgen-Mammografien, Röntgen-Thorax-Aufnahmen und Röntgen-Aufnahmen der Retina kam er zu dem Schluss, dass die automatische Selektierung von gezielten Bild-Eigenschaften das Ziel zukünftiger Studien sein sollte (Kimori, 2011, 2013).

Die Anwendungsbereiche morphologischer Bildverarbeitung sind vielfältig: So dienten Vincent und Masters morphologische Bildverarbeitungen als Basis, um ein Modell, welches das Phänomen des Korneal-Endothelzell-Absterbens beschreibt, zu erstellen (Vincent & Masters, 1992).

Um Mikro-Kalzifikationen in digitalen oder digitalisierten Mammographien zu beschreiben nutzten Reljin et al. zwei verschiedene Ansätze: Die erste Methode basierte auf einem multifraktalen Ansatz, die zweite nutzte die mathematische Morphologie zur Segmentierung und Visualisierung. Durch morphologische Top-Hat- und Bottom-Hat-Transformationen konnten alle 25 Fälle von Mikrokalzifikationen der Mamma in der Datenbank ohne falsch-negativen Befund erfasst werden (Reljin, Milosević, Stojić, & Reljin, 2010).

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Die visuelle Auswertung bildgebender Diagnose-Verfahren ist zum aktuellen Zeitpunkt noch mehrheitlich subjektiv und unterliegt damit großen Schwankungen. Aus diesem Grund ist der Wunsch nach objektiven Quantifizierungs-Methoden groß. Doch die Suche nach zuverlässigen, reproduzierbaren und robusten Merkmalen gestaltet sich kompliziert und oft sind die visuell festgestellten Unterschiede schwer rein numerisch zu beschreiben. Hier setzt diese Arbeit an, die versucht durch morphologische Charakterisierungsverfahren die Unterschiede zwischen fibrosiertem und gesundem Lungengewebe im HR-CT zu verstärken und diese im Anschluss computerbasiert zu detektieren und numerisch auszuwerten.

Die Untersuchung basiert auf HR-CT Daten von fibrosierten und gesunden Lungen, die durch eine ärztliche Begutachtung ihren jeweiligen Gruppen zugeteilt wurden.

2. Material & Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für die folgende Untersuchung wurden 29631 HR-CT (High-Resolution Computertomographie) Thorax-Schnittbilder betrachtet, die im Zeitraum vom November 2011 bis November 2012 im klinischen Alltag im Universitätsklinikum Gießen (UKGM) von insgesamt 101 Patienten angefertigt wurden.

Die Selektierung der Patienten erfolgte über das Radiologieinformationssystem RIS (MEDOS, Version 07/2012, Nexus AG Diagnostic Information Systems/ DIS GmbH, Villingen-Schwenningen, Deutschland). Über verschiedene, dem Begriff „Lungenfibrose“ nahe stehende Suchwörter wurde in Verbindung mit dem Suchbegriff „HR-CT“ das Patientenkollektiv von 78 Patienten herausgefiltert, welches im Verlauf ihres Aufenthalts bei der Verdachtsdiagnose Lungenfibrose oder im Rahmen einer Verlaufskontrolle ihrer bekannten Erkrankung eine computertomographische Untersuchung erhielt. Ebenso verhielt es sich bei der Selektierung der gesunden Kontrollgruppe, bei der am Ende 23 Personen ausgewählt wurden. Das Durchschnittsalter in der Fibrose-Gruppe beträgt 68 Jahre (Spanne 48-86 Jahre), das in der Kontrollgruppe 48 Jahre (Spanne 22-79 Jahre).

Die Größe sowie das Geschlecht der Patienten sind für diese Untersuchung nicht relevant und werden aus diesem Grund nicht weiter berücksichtigt.

Der Ethikantrag mit dem Aktenzeichen 45/12, auf den sich diese Untersuchung bezieht, wurde in der Sitzung vom 08.03.2012 bewilligt. Die Studie wurde erst nach dem Vorliegen der Bewilligung durch die Ethikkommission begonnen.

2.2 Computertomographie

Die für die Untersuchung verwendeten Schnittbild-Aufnahmen wurden mit einem Dual-Source CT-Gerät (Somatom Definition, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) mit dem CT-Protokoll 120 kV, Strahlungsenergie: Patienten unter 75 kg: 25 mAs; Patienten über 75 kg: 45 mAs, Kollimation 0,6 mm erstellt. Die HR-CT-Bilddaten wurden mit 1 mm Schichtdicke rekonstruiert. Verwendeter Kernel: W70f.

Alternativ erfolgte die Aufnahme mit einem 40-Zeilen-CT-Gerät (Somatom Definition AS, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) mit dem CT-Protokoll: 120 kV, Strahlungsenergie: Patienten unter 75 kg: 25 mAs; Patienten über 75 kg: 45 mAs, Kollimation: 0,6 mm. Die Rekonstruktion der HR-CT-Bilddaten erfolgte wie bereits bei dem Gerät Somatom Definition beschrieben.

2.3 Software der Datenerhebung

Die Schritte der Segmentierung Bildbearbeitung sollen in den nächsten Abschnitten genauer dargestellt werden und sind in Abbildung 7 skizziert.

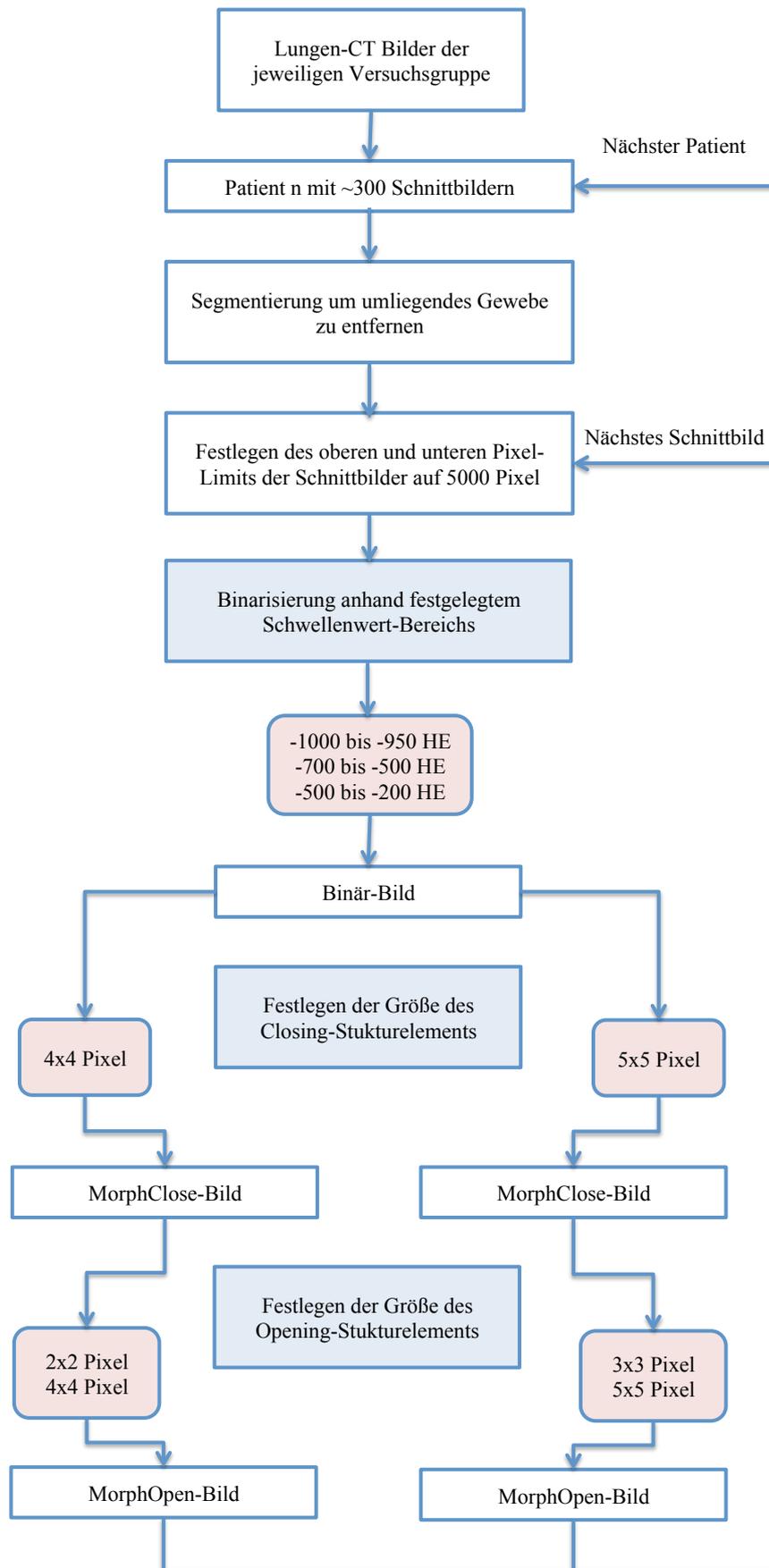


Abbildung 7: Graphische Übersichtsdarstellung der Programmstruktur.

2.3.1 Segmentierung der Lunge

Die Segmentierung von komplexen Bildern (wie auch CT-Schnittbilder des Thorax) ist eine der schwierigsten Aufgaben in der Bildverarbeitung. Die Genauigkeit der Segmentierung legt dabei schon früh fest, ob die weitere computerassistierte Analyse zu Erfolg oder Misserfolg führt.

Ziel der Segmentierung ist es das Lungengewebe von dem umliegenden Gewebe zu separieren und damit nur Bildbereiche der späteren Analyse zuzulassen, die von Interesse sind.

Der erste Segmentierungsprozess wurde durch eine Software (IDL, Version 8.1.0, Exelis Visual Information Solutions, Boulder, Colorado, USA, 2012) durchgeführt, die von einem Mitarbeiter der Abteilung programmiert wurde und bereits detailliert beschrieben wurde (Schröder & Obert, 2015).

Ziel dieses ersten Arbeitsschrittes ist es ein Bild (Abbildung 8, rechtes Bild) zu erzeugen, welches bestenfalls nur noch der Lunge direkt zuzuordnendes Gewebe darstellt und als Ausgangspunkt für die 12 Versuchsreihen dieser Studie dienen soll.

Im segmentierten Bild werden alle Hintergrundpixel ubiquitär mit -1000 HE angezeigt. Die Werte innerhalb der Lunge besitzen die ursprünglichen HE-Werte. Pixel mit -1000 HE befinden sich allerdings auch innerhalb der Lungengrenzen, sodass bei einer Auszählung der Datenwerte die Hintergrundpixel unerwünscht mit einfließen würden.

Um diesem Problem vorzubeugen ist ein Zwischenschritt nötig. Die Software setzt alle Hintergrundpixel auf einen maximalen Wert von +3095 HE. Die Pixel im Bereich der Lungengrenzen behalten ihren ursprünglichen HE-Wert. Durch das Hochsetzen der Hintergrundpixel und das im nächsten Arbeitsschritt anschließende Festlegen von Schwellenwert-Bereichen, die HE-Werte von +3095 nicht berücksichtigen, ist sichergestellt, dass die spätere Auswertung der Bilddaten nur Pixel beinhaltet, die sich innerhalb der Lungengrenzen befinden.

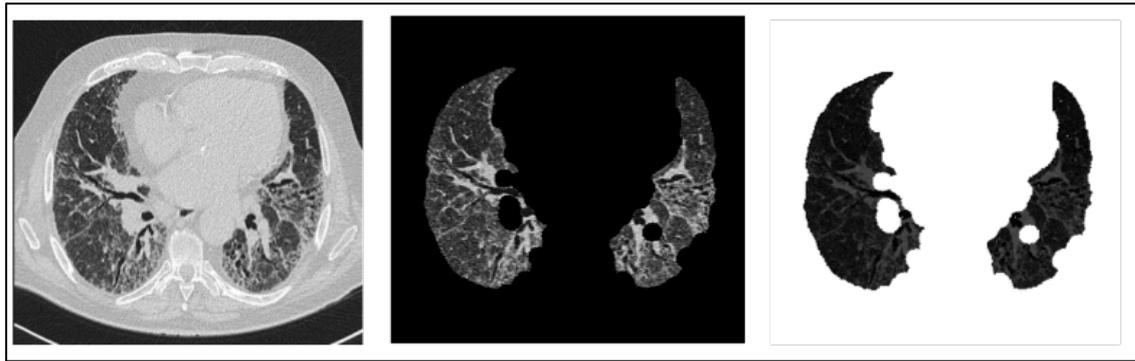


Abbildung 8: Darstellung verschiedener Segmentierungsschritte. Das linke Bild zeigt das originale CT-Schnittbild. Im mittleren Bild befindet sich noch die segmentierte Lunge. Das rechte Bild demonstriert das Ergebnis nach der Anhebung der Hintergrundpixel auf +3096 HE.

Während der Studie stellte sich heraus, dass die äußersten apikalen und basalen Schnittbilder der segmentierten Lunge sich als wenig repräsentativ und schwer zu analysieren darstellten. Durch die Festlegung einer Untergrenze von einer Anzahl von 5000 Pixeln wurden im weiteren Verlauf nur Schnittbilder mit einer für die Studie zufriedenstellenden Größe berücksichtigt. Die Gesamtzahl der segmentierten Pixel aller berücksichtigten Schnittbilder eines Patienten wird *CT-Seg-Pixel* genannt.

2.3.2 Binarisierungsprozess

Aus dem segmentierten Lungenbild mit verschiedenen Grauwertebereichen soll nun ein Binärbild entstehen, in welchem jeder Pixel auf die Information „1“ oder „0“ reduziert wird. Dazu werden drei Schwellenwertbereiche festgelegt. Pixel mit den Graustufenwerten, die sich innerhalb der oberen und unteren Schwellenwert-Grenze befinden, erhalten den Wert „1“, alle anderen Pixel mit Graustufenwerten, die entweder zu hoch oder zu niedrig für den festgelegten Bereich sind, den Wert „0“. Pixel mit dem Wert „1“ erscheinen auf dem anschließenden Binärbild als weiß, Pixel mit dem Wert „0“ als schwarz.

Ein Schwellenwert S_1 wird festgesetzt auf $[-1000; -950]$ HE, welcher einer optischen Darstellung des Emphysem-Indexes entspricht. Pixel mit Grauwerten zwischen -1000 HE und -950 HE erhalten den Wert „1“. Dieser Schwellenwert enthält hauptsächlich die „weichen“ Lungenbereiche. Die anderen Schwellenwerte werden nach HE-Histogramm-Analysen festgesetzt. Dabei wird darauf geachtet, dichteres Lungengewebe abzubilden, welches das Gewebe und flüssigkeitsgefüllte Anteile beinhaltet. Dieser Bereich wird anschließend nochmal in zwei Gruppen unterteilt. In Abbildung 9 ist ein transformiertes HE-Histogramm exemplarisch zu sehen. Bei der Lunge mit fibrosiertem

Gewebe (Abbildung 9, rechts) ist eine deutliche Rechtsverschiebung zu dichteren HE-Werten zu beobachten.

Die „weiche“ Teilmenge S1[-1000,-950] HE enthält die luftgefüllten, emphysematösen Lungenbereiche, die „harten“ Teilmengen S2[-700,-500] HE und S3[-500,-200] HE die flüssigkeitsgefüllten Areale und Gewebe. In der Abbildung sind diese drei Bereiche farblich hinterlegt dargestellt.

Die Hintergrundpixel mit dem vorher festgelegten Wert von +3096 HE sind schwarz, da keiner der drei festgelegten Schwellenwertbereiche diesen HE-Bereich berücksichtigt.

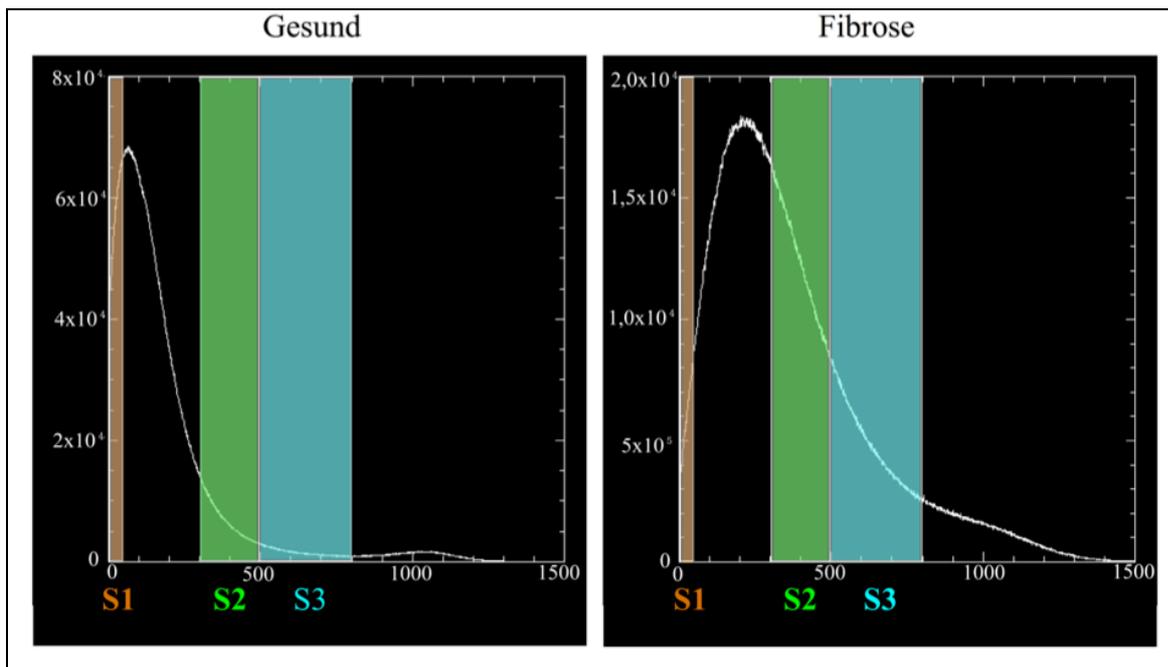


Abbildung 9: Transformiertes HE-Histogramm. Die HE-Werte der x-Achse wurden in diesem transformierten Histogramm um 1000 angehoben, die y-Achse beschreibt die Häufigkeit der Pixel. Die farblich unterlegten Bereiche stellen jeweils die drei berücksichtigten Schwellenwertbereiche (S) dar.

Durch diese Schwellenwert-Berechnungen entstehen aus jeder segmentierten Lunge drei Binärbild-Datensätze (= Binär-Bild). Wie in Abbildung 10 zu sehen, sind schon optisch Unterschiede in den verschiedenen Analysebereichen festzustellen. In diesen Bereichen zählt die Software die Anzahl der Pixel (= *Binär-Pixel*). Um eine Aussage darüber zu treffen, wie viele Pixel nach der Binarisierung im Vergleich zu den CT-Seg-Pixel übrig geblieben sind, werden deren Anteile in ein Verhältnis gesetzt (*Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel*).

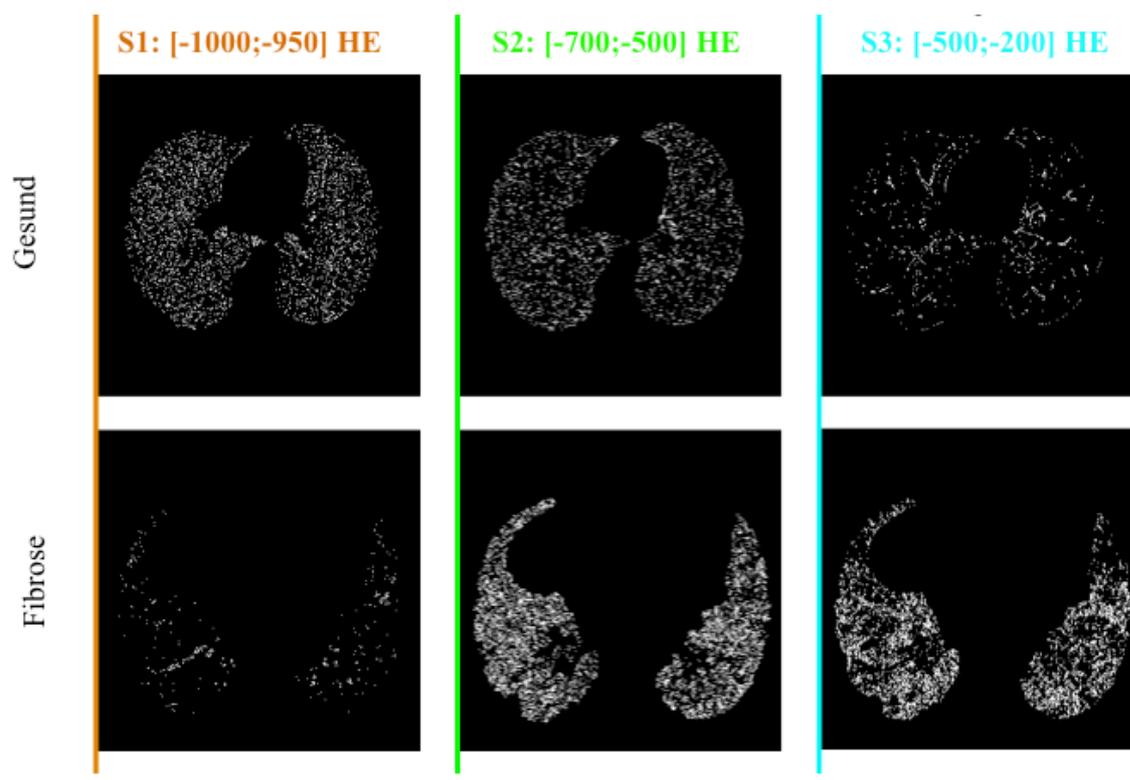


Abbildung 10: Übersicht der Ergebnisse nach den erfolgten Binarisierungen.

2.3.3 Morphologische Charakterisierungen

Die im vorherigen Arbeitsschritt entstandenen Binärbild-Datensätze der einzelnen CT-Schnittbilder bilden nun die Grundlage für die morphologischen Charakterisierungen. Durch die Binarisierung wurden Charakteristika der unterschiedlichen Lungengewebe hervorgehoben, die es nun mit Hilfe der morphologischen Charakterisierung zu verstärken gilt. Diese Charakteristika zeichnen sich durch zusammenstehende Pixel-Konglomerate oder einzelne Pixel aus, welche die unterschiedlichen Dichteverteilungen der Gewebe repräsentieren. Um diese Unterschiede weiter zu verstärken und numerisch auswertbar zu machen, bedient sich das Programm zweier Verfahren, die u. a. in der Segmentierung von CT-Datensätzen Anwendung finden: das Closing und das Opening. Dabei glättet der Closing-Operator durch ein zuvor festgelegtes Strukturelement (=MC-Strukturelement) die Bilder, tendiert jedoch dazu, aneinandergrenzende Strukturen zusammenzufügen. Der Opening-Operator glättet ebenfalls durch ein Strukturelement (=MO-Strukturelement) die Bilder durch Entfernung kleiner Verbindungen zwischen den Strukturen. Am Ende der beiden Operationen entstehen Cluster unterschiedlicher Eigenschaften, die numerisch ausgewertet werden können.

Die zugrunde liegenden Basisoperationen Erosion und Dilatation wurden in der Einleitung genauer erläutert.

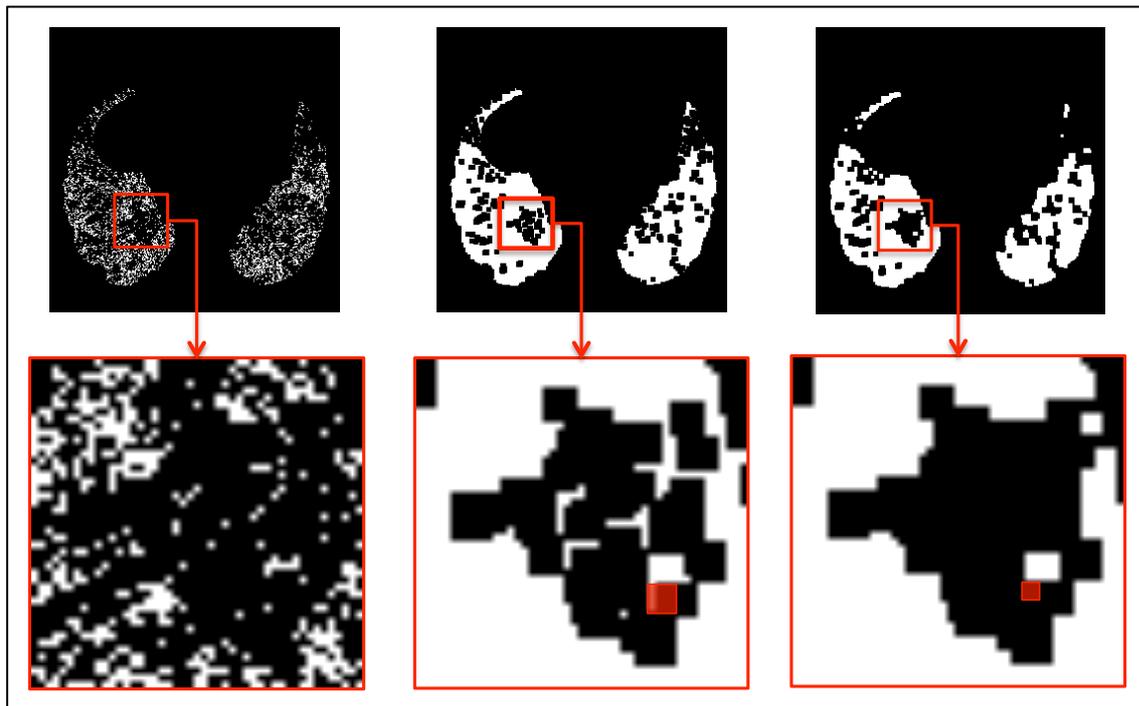


Abbildung 11: Exemplarische Darstellung der binären Bildoperationen am Beispiel von fibrosierten Lungengewebe. Obere Reihe: Totalaufnahmen der Lunge. Untere Reihe: Partielle Vergrößerungen der Lunge. Von links nach rechts: Binär-Bild, MorphClose-Bild, MorphOpen-Bild. Datenreihe: S3 [-500; -200] HE, MC-Strukturelement: 5×5 Pixel, MO-Strukturelement 3×3 Pixel. Die roten Quadrate entsprechen dem jeweiligen MO/MC-Strukturelement.

Die Größen der quadratischen Strukturelemente für die Closing- und Opening-Operationen werden optisch durch experimentelle Versuchsreihen an den beiden Gruppen festgelegt. Es werden jeweils 1×1 bis 10×10 Pixel große Elemente für beide Operationen berücksichtigt. Die Kriterien für die endgültige Auswahl unter den 100 möglichen Kombinationen stellen eine große optisch wahrnehmbare Differenz der Clusterflächen zwischen den Gruppen „Gesund“ und „Fibrose“ sowie eine möglichst genaue Differenzierung der einzelnen Cluster dar.

Die Strukturelemente mit einer Seitenfläche größer als sieben Pixel eigneten sich auf Grund der schlechten Differenzierbarkeit nicht für eine genauere Analyse. Wie exemplarisch in Abbildung 12 dargestellt, erzeugten die Strukturelemente keine gut differenzierbaren Cluster. Schon nach dem Closing-Verfahren zeigten sich Bilder mit fast vollständig von Pixeln gefüllten Lungenhälften.

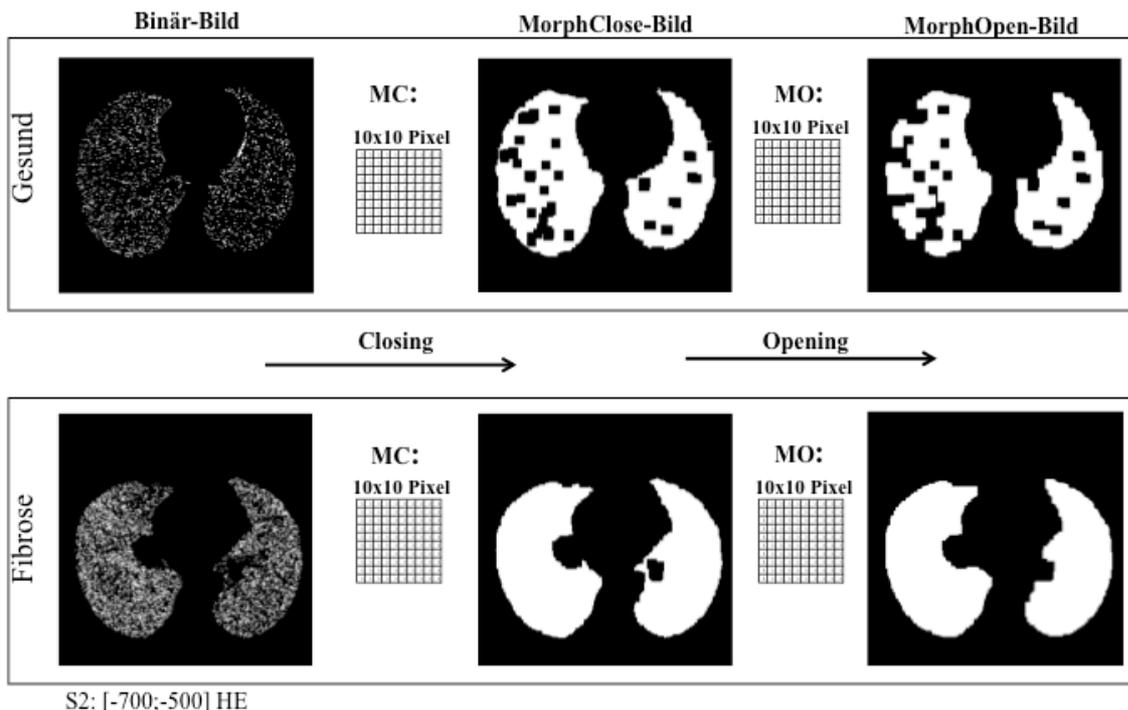


Abbildung 12: Exemplarische Darstellung der morphologischen Charakterisierung mit MC- & MO-Strukturelementen der Größe 10×10 Pixel.

In Abbildung 13 ist zum Vergleich eine Kombination aus einem 3×3 Pixel großem MC-Strukturelement mit einem 5×5 Pixel großem MO-Strukturelement dargestellt. Deutlich ist die klare Darstellung und hohe Differenzierbarkeit der Cluster zu erkennen.

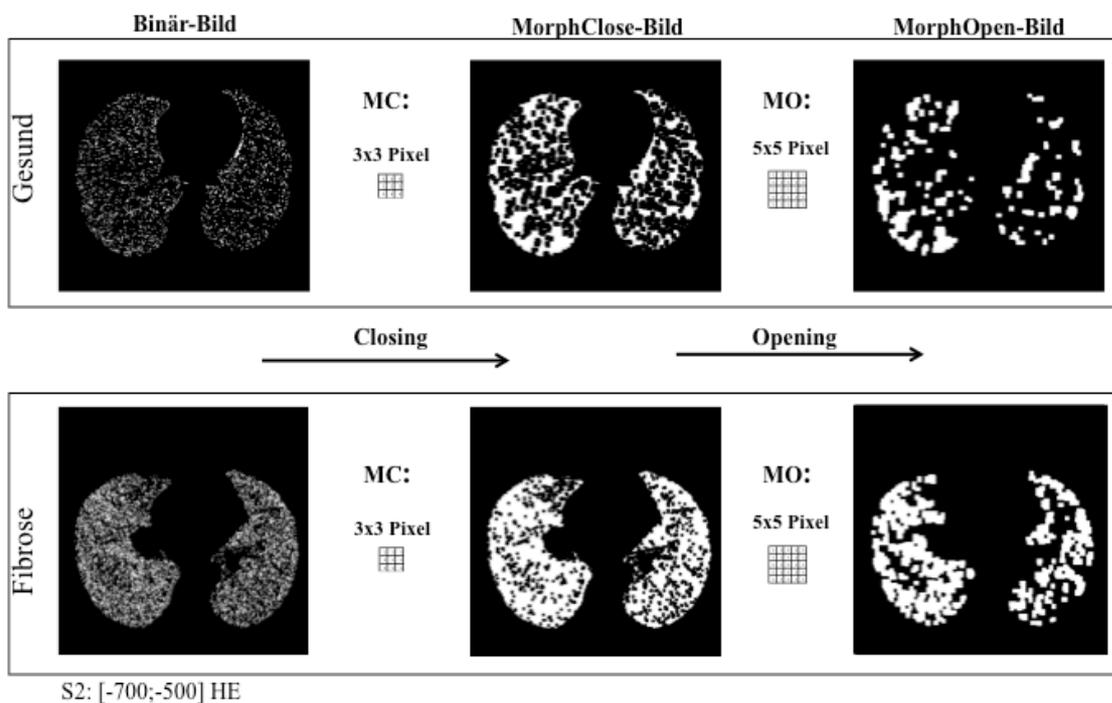


Abbildung 13: Exemplarische Darstellung der morphologischen Charakterisierung mit einem MC-Strukturelement der Größe 3×3 Pixel und einem MO-Strukturelement der Größe 5×5 Pixel.

Da sich Strukturelemente mit einer Seitenfläche kleiner als acht Pixel gut eignen, erfolgte im Anschluss eine zufällige Auswahl unter diesen Kombinationen (siehe Abbildung 14).

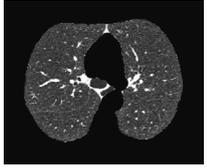
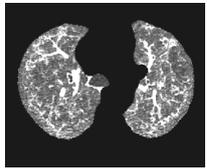
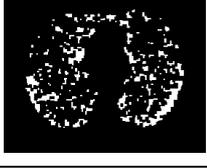
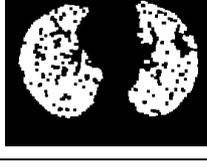
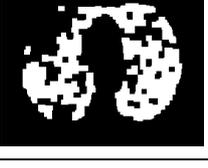
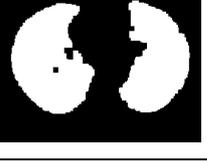
		Gesund	Fibrose						
CT-Segmentiert									
	MC	MorphOpen-Bild		MC	MO	MorphOpen-Bild			
2_2	2_2			4_4	4_4				
3_3	3_3			5_5	5_3				
4_4	2_2			5_5	5_5				
4_4	3_3			7_7	7_7				

Abbildung 14: Beispielhafte Übersicht von 8 der 100 zur Auswahl stehenden Kombinationen aus verschiedenen MC – und MO -Strukturelementen. Die in dieser Studie verwendeten Parameter-Einstellungen sind fett gedruckt.

Die Closing-Operationen werden durch zwei quadratische Strukturelemente durchgeführt: beginnend jeweils mit einem MC-Strukturelement der Größe 4×4 Pixel bzw. 5×5 Pixel. Der Opening-Prozess bedient sich anschließend der durch die Closing-Operation entstandenen Bilder: Die mit dem MC-Strukturelement der Größe 4×4 Pixel entstandenen Bilder werden weiter mit einem MO-Strukturelement der Größe 2×2 Pixel oder 4×4 Pixel prozessiert. Die mit dem MC-Strukturelement von 5×5 Pixel werden mit den MO-Strukturelement der Größe 3×3 Pixel bzw. 5×5 Pixel bearbeitet.

Mit der Opening-Operation sind die morphologischen Bildverarbeitungen abgeschlossen. Durch die Anzahl von drei Binär-Bild-Datensätzen der verschiedenen Schwellen-

wertbereiche und die anschließende Prozessierung mit vier verschiedenen Strukturelementen entstehen 12 Versuchsreihen.

Abbildung 15 dient zum besseren Verständnis der Nomenklatur der Versuchsreihen. Die erste Ziffer der fünfstelligen Beschreibung basiert auf dem zugrundeliegenden Schwellenwertbereich, Ziffer zwei und drei geben Auskunft über die Größe des MC-Strukturelements und Ziffer 4 und 5 über die Größe des MO-Strukturelements.

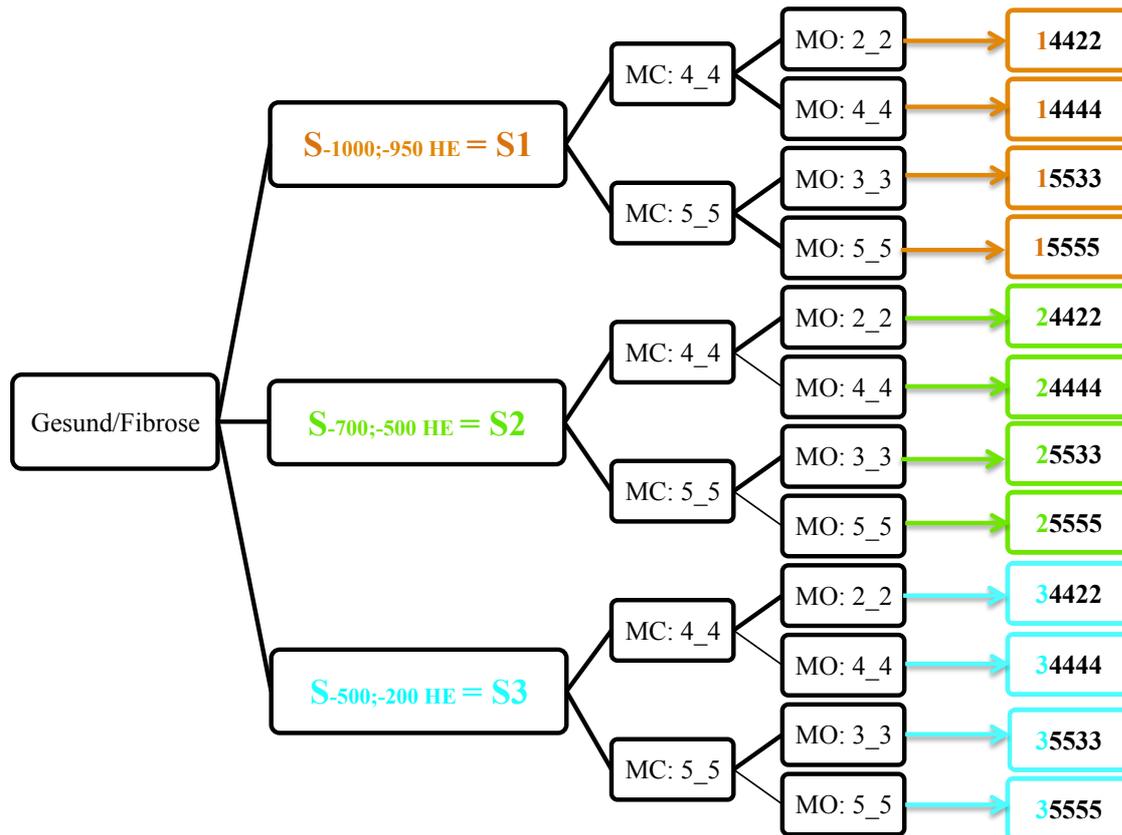


Abbildung 15: Übersicht über die Versuchsreihen und den Ursprung der analysierten Werte.

2.3.4 Auswertung

Die Software zählt nach Abschluss aller morphologischen Charakterisierungen die Cluster sowie die Pixel dieser Cluster. *Anzahl Cluster* gibt an, wie viele Cluster sich im Schnitt auf jedem Schnittbild eines jeden Patienten befinden. *Maximale Clusteranzahl* ist der Parameter, der die maximale Anzahl gefundener Cluster auf einem der Schnittbilder eines jeden Patienten beschreibt. *Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel* setzt die gefundenen Pixel in ein Verhältnis zu der Summe der Pixel aus dem Bild der segmentierten Lunge.

Abbildung 16 stellt zusammenfassend dar, aus welchen Schritten der Bildverarbeitung die zugehörigen Daten entnommen werden.

Es lassen sich somit die vier folgenden Parameter mit insgesamt 39 Datensätzen zusammenfassen:

Drei Datensätze für den Parameter *Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel*.

Jeweils 12 Datensätze für die Parameter: *Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel*, *Maximale Clusteranzahl* und *Anzahl Cluster*.

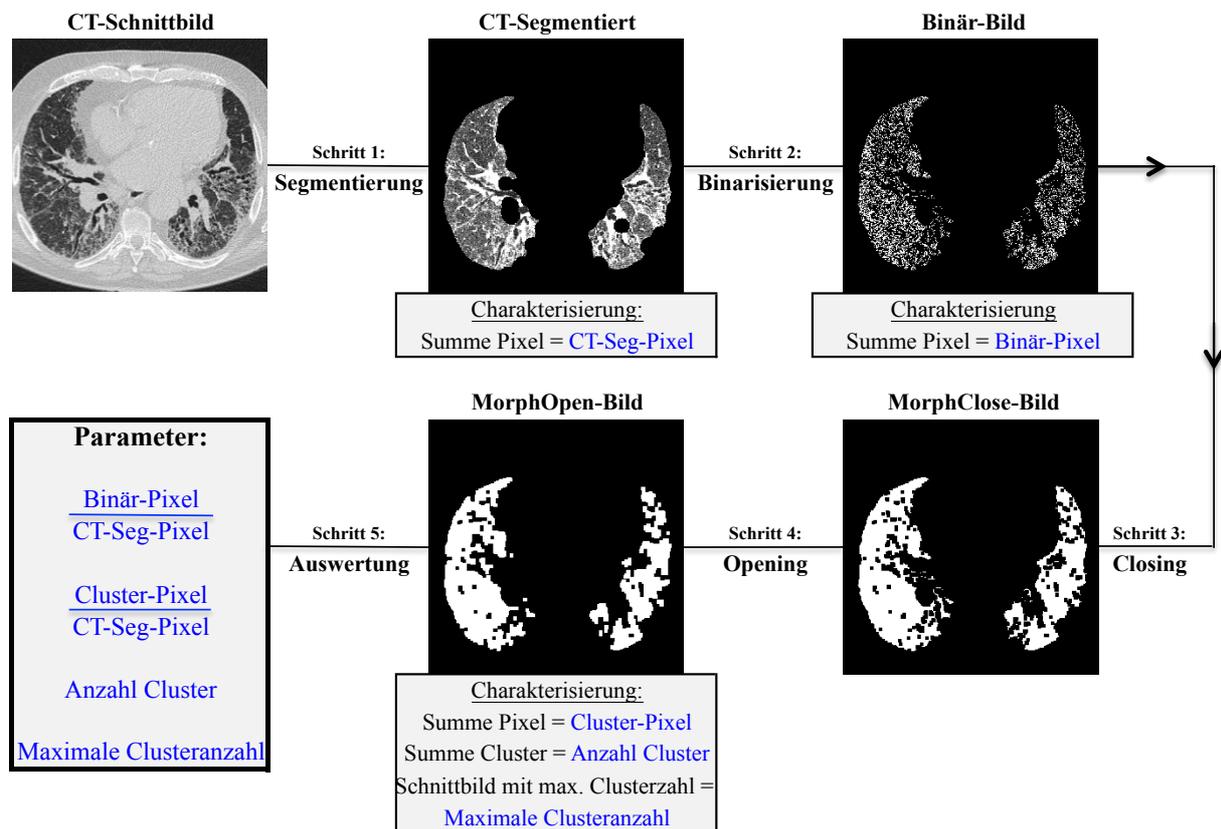


Abbildung 16: Zusammenfassung der Operationen und Übersicht über die Parameter-Gewinnung. Versuchsreihe: S2 (-500;-800 HE), MC-Strukturelement der Größe 4×4 Pixel, MO-Strukturelement der Größe 4×4 Pixel.

2.4 Statistik

Zunächst erfolgt mittels deskriptiver Statistik die Berechnung von Mittelwert, Standardfehler, Standardabweichung, Minimum und Maximum für die Versuchs- und Kontrollgruppe.

Die errechneten Mittelwerte wurden mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Da ein T-Test nur bei einer homogenen Varianz der Grundgesamtheit durchgeführt werden kann, erfolgte im Vorfeld eine Testung auf Varianzhomogenität durch den Levene-Test. Bei Varianzheterogenität wurde anstelle des T-Tests der Welch-

Test interpretiert. Um die Größe des statistischen Effekts genauer zu beschreiben, wurde das Effektmaß „d“ nach Cohen verwendet. Mithilfe der berechneten Mittelwerte und einer gepoolten Standardabweichung der beiden Stichproben kann eine Beurteilung über die praktische Relevanz statistisch signifikanter Mittelwertsunterschiede getroffen werden. Cohen beschreibt einen kleinen Effekt bei $d=0,2$, einen mittleren Effekt bei $d=0,5$ einen großen Effekt bei Werten von $d=0,8$ und einem sehr großem Effekt wenn $d>1,3$ (Sullivan & Feinn, 2012).

Im Anschluss erfolgte die Korrektur der Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit durch die Bonferroni-Methode und die Festlegung verschiedener Signifikanzniveaus. Alle statistischen Tests waren 2-seitig und von einer statistischen Signifikanz wurde ab einem p-Wert $< 0,05$ ausgegangen.

Um eine bessere Aussage darüber zu treffen, welcher Parameter am zuverlässigsten eine korrekte Gruppenzugehörigkeit vorhersagen kann, wurde im Anschluss eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hier wird ohne lineare Klassifikation die Abhängigkeit dichotomer, nominaler Variablen (fibrosiertes Lungengewebe / gesundes Lungengewebe) von anderen unabhängigen Variablen untersucht.

Das auf der Maximum-Likelihood-Methode basierende Modell arbeitet mit Variablen die ein beliebiges Skalenniveau aufweisen können und beschreibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit durch das Programm ein Patient der jeweiligen Gruppe Richtig-Positiv oder Falsch-Positiv zugeordnet wird. Jede Variable wurde einzeln unabhängig von den weiteren Variablen untersucht und logistische Regressionskurven erstellt. Anschließend erfolgte eine erweiterte Darstellung in einer Grenzwertoptimierungskurve (auch ROC-Kurve; receiver operating characteristics), in welcher die weiteren Parameter mit aufgetragen wurden. Dabei wird der Sensitivität auf der Y-Achse die Falsch-Positiv-Rate auf der X-Achse gegenübergestellt.

$$\text{Richtig-Positiv-Rate} = \text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN}$$

$$\text{Falsch-Positiv-Rate} = 1 - \text{Spezifität} = 1 - \frac{RN}{RN+FP}$$

Richtig-Positiv (RP): Patient mit fibrosiertem Lungengewebe wird korrekt der Gruppe „Fibrose“ zugeordnet.

Falsch-Negativ (FN): Patient mit fibrosiertem Lungengewebe wird falsch der Gruppe „Gesund“ zugeordnet.

Richtig-Negativ (RN): Patient mit gesundem Lungengewebe wird korrekt der Gruppe „Gesund“ zugeordnet.

Falsch-Positiv (FP): Patient mit gesundem Lungengewebe wird falsch der Gruppe „Fibrose“ zugeordnet.

Die das Koordinatensystem schneidende Diagonale stellt dabei einen Zufallsprozess dar: Hier ist die Quote der Richtig-Positiven so groß wie der Falsch-Positiven. Ein Problem der Darstellung und Interpretation der ROC-Kurven ist das Schneiden zweier oder mehrerer Variablen in einer Darstellung, was bedeuten würde, dass ein Parameter in einem bestimmten Bereich besser und in einem anderen Bereich wiederum schlechter wirkt als ein anderer. Ohne das Hinzuziehen weiterer Kriterien ist keine Aussage zu treffen, welcher Parameter bezüglich der besten Vorhersagbarkeit vorzuziehen ist. Um diese Einschränkung zu überwinden wurden als letzter Schritt die Flächen unterhalb der ROC-Kurven berechnet und abschließend verglichen. Flächen, die mehr als 90% des Koordinatensystems füllen, bzw. ein AUC-Wert (Area under the Curve) von $> 0,9$ besitzen, sind als sehr gut zu klassifizieren. Werte um den Wert von $0,5$ sprechen für einen Zufallsprozess. Werte unter $0,5$ bedeuten, dass der Test falsch gepolt wurde. Maximal kann der AUC-Wert „1“ annehmen. Die AUC-Werte lassen sich wie folgt interpretieren: Bei der Wahl eines Patienten aus der Gruppe der Lungengesunden und der Gruppe der Patienten mit fibrosiertem Lungengewebe, entspricht die Fläche unterhalb der Kurve genau der Wahrscheinlichkeit, richtig einzuordnen welcher der beiden Patienten der Gruppe „Gesund“ und „Fibrose“ angehört.

3 Ergebnisse

3.1 Binarisierungsprozesse

Für die Darstellung der Ergebnisse der Binarisierungsprozesse präsentieren die Abbildungen 17-19 jeweils einen der drei gewählten Schwellenwertbereiche: S1 [-1000; -950] HE, S2 [-700; -500] HE und S3 [-500; -200] HE. Es wurde jeweils ein Beispielpatient der Gruppe mit fibrosiertem Lungengewebe und der gesunden Gruppe ausgewählt und gegenübergestellt. Für jeden Patienten werden jeweils ein apikales, mediales und basales Schnittbild verschiedener Schnittebenen aus den CT-Untersuchungsreihen gezeigt.

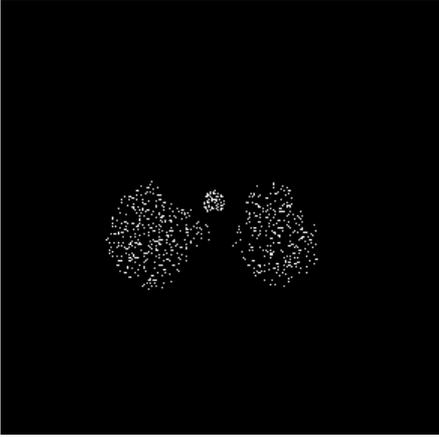
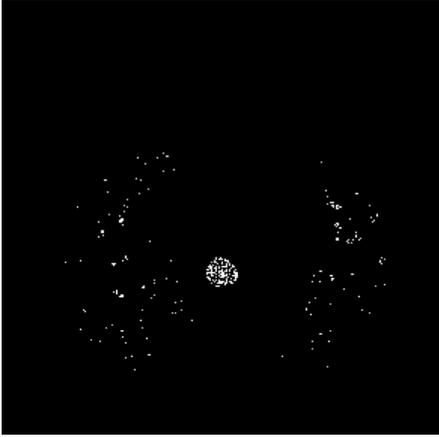
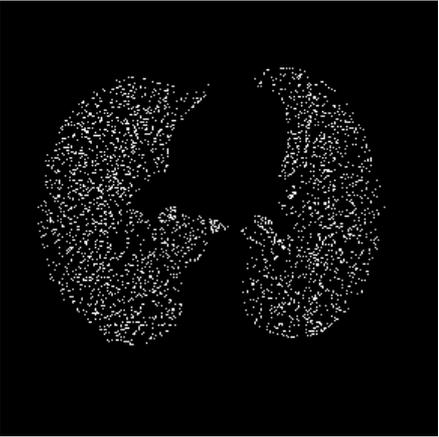
S1 [-1000;-950] HE	
Gesund	Fibrose
	
	
	

Abbildung 17: Darstellung der Ergebnisse nach der Binarisierung mit dem Schwellenwertbereich S1 [-1000; -950] HE.

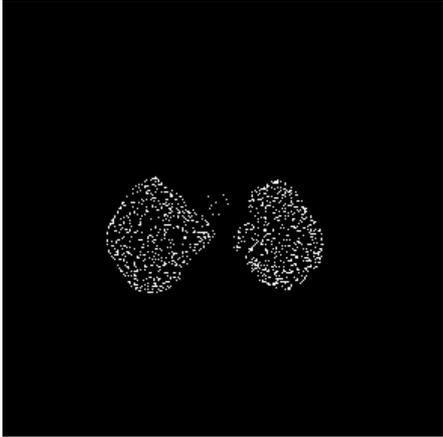
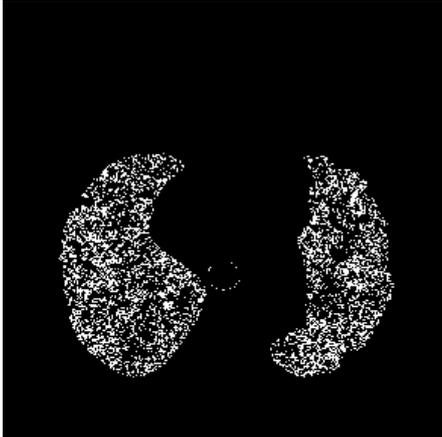
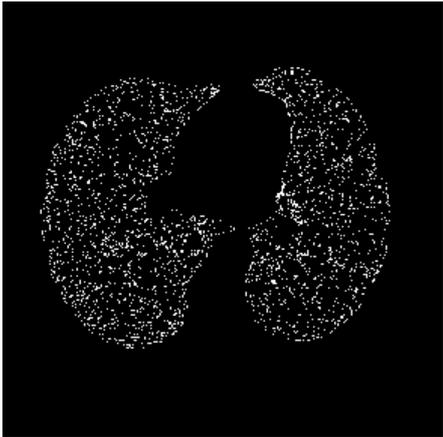
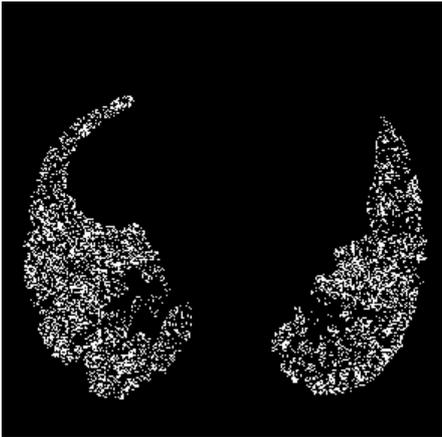
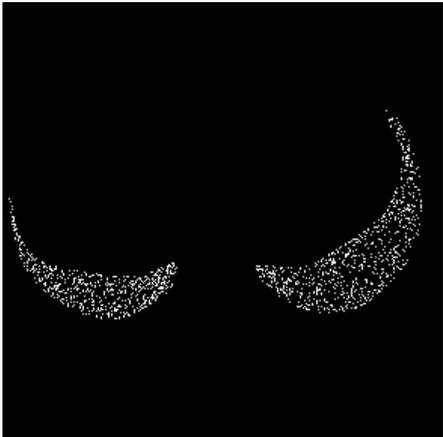
S2 [-700;-500] HE	
Gesund	Fibrose
	
	
	

Abbildung 18: Darstellung der Ergebnisse nach der Binarisierung mit dem Schwellenwertbereich S2 [-700;-500] HE.

3.2 Morphologische Charakterisierung

Zur Darstellung der morphologischen Charakterisierung wurde jeweils ein Patient mit fibrosiertem Lungengewebe und ein gesunder Patienten ausgewählt und jeweils ein Bild aus der jeweiligen CT-Untersuchungsreihe für die verschiedenen MorphClose- und MorphOpen- Strukturelemente gegenübergestellt.

Die Abbildungen 20-25 zeigen exemplarisch anhand eines Patienten jeder Gruppe die bildlichen Endergebnisse einer Versuchsreihe und besitzen einen festen Schwellenwertbereich. Das erste Bild einer jeden Spalte zeigt zur besseren Orientierung den Ausgangspunkt der Opening-Operationen: das MorphClose-Bild. Bild zwei und drei einer jeden Spalte zeigen die verschiedenen MorphOpen-Bilder nach der letzten Bearbeitung.

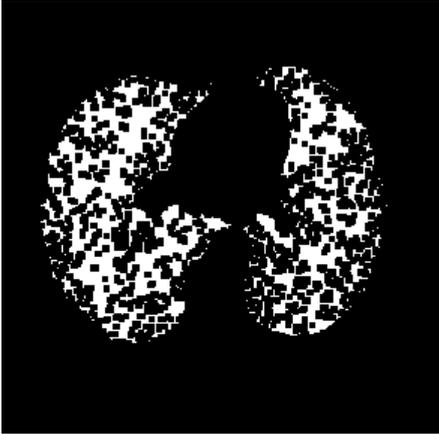
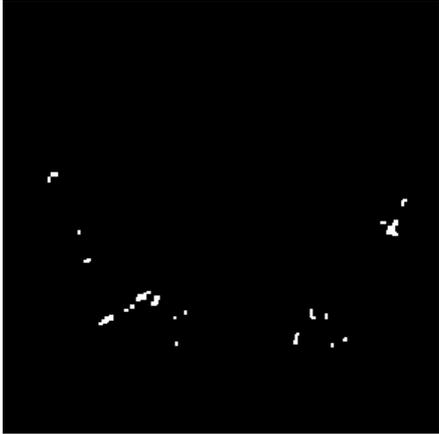
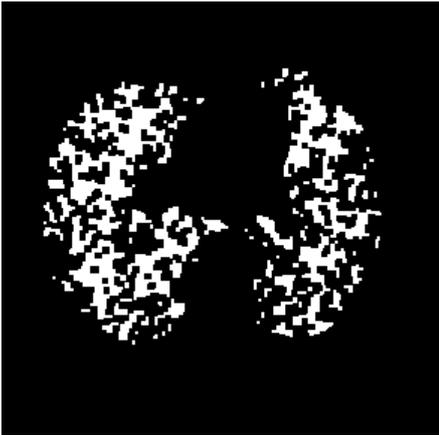
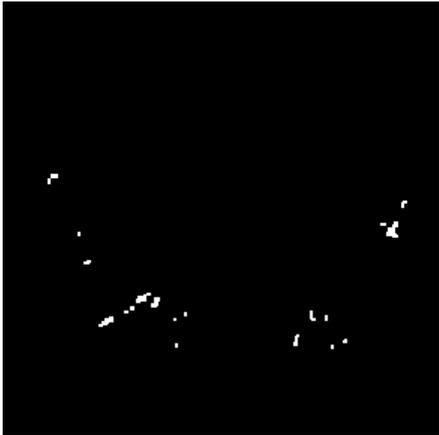
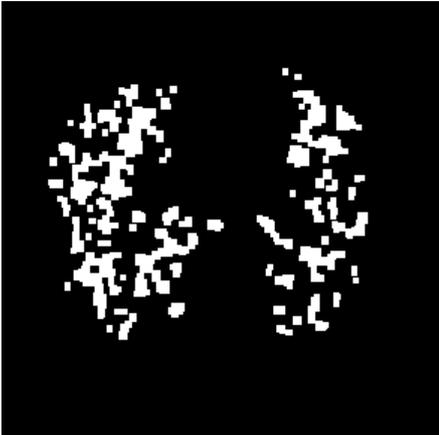
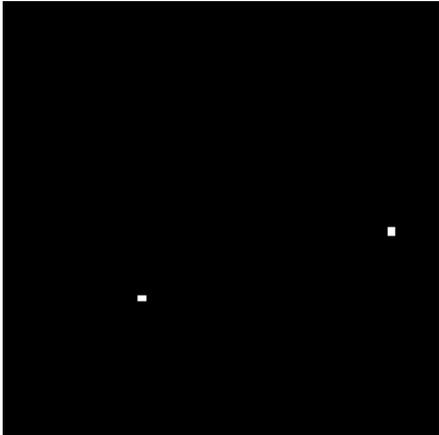
S1; MC : 4x4 Pixel		
	Gesund	Fibrose
MC: 4x4 Pixel		
MO: 2x2 Pixel		
MO: 4x4 Pixel		

Abbildung 20: Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich S1 [-1000; -950] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.

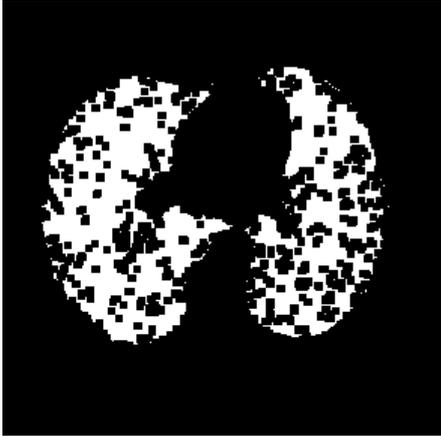
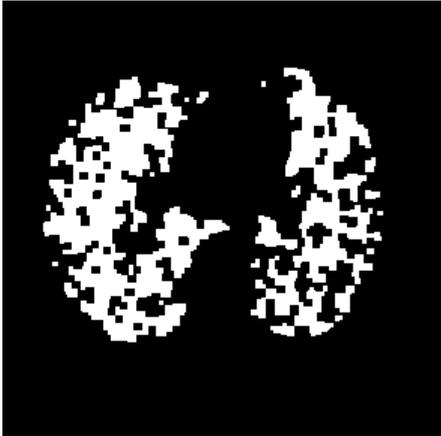
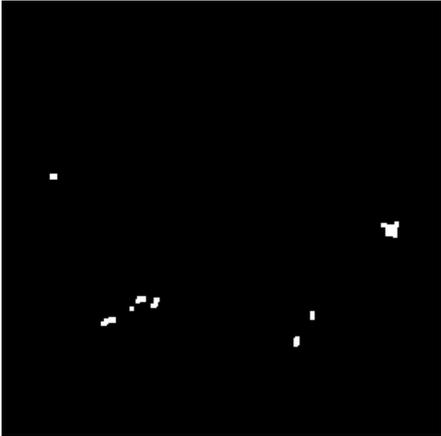
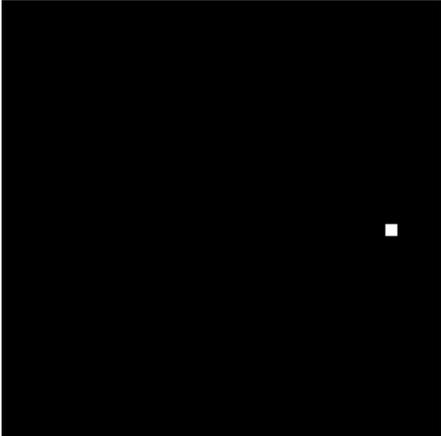
S1; MC : 5x5 Pixel		
	Gesund	Fibrose
MC: 5x5 Pixel		
MO: 3x3 Pixel		
MO: 5x5 Pixel		

Abbildung 21: Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich S1 [-1000; -950] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.

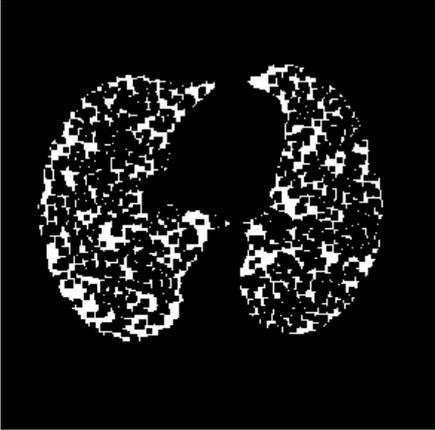
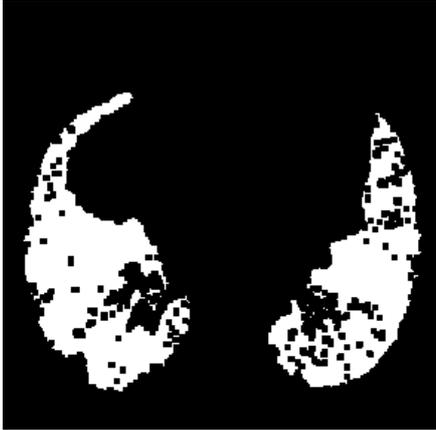
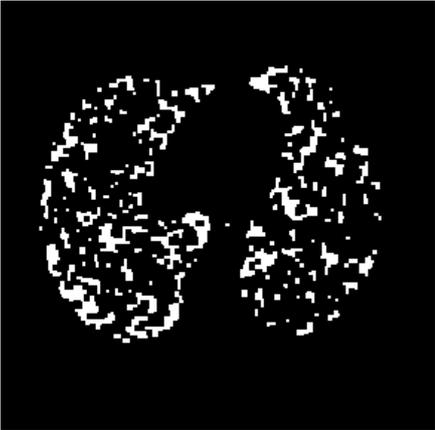
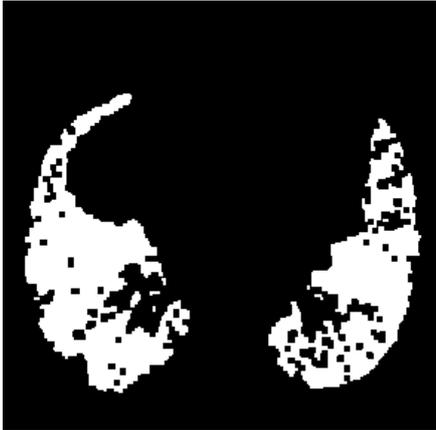
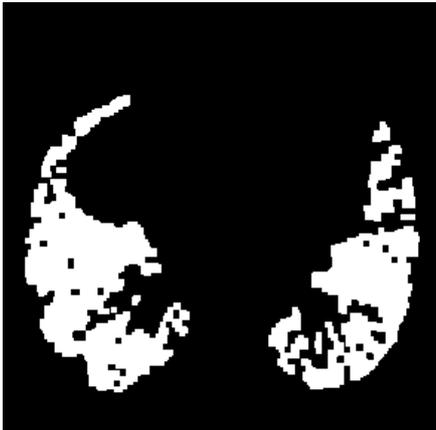
S2; MC : 4x4 Pixel		
	Gesund	Fibrose
MC: 4x4 Pixel		
MO: 2x2 Pixel		
MO: 4x4 Pixel		

Abbildung 22: Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich S2 [-700; -500] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.

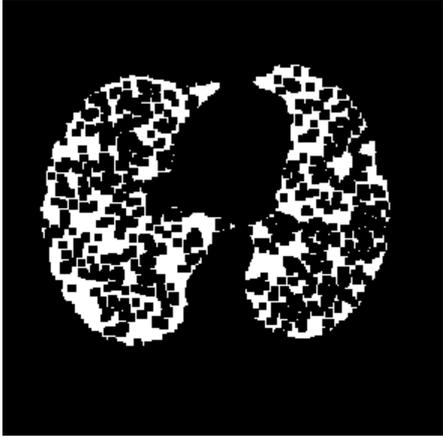
S2; MC : 5x5 Pixel		
	Gesund	Fibrose
MC: 5x5 Pixel		
MO: 3x3 Pixel		
MO: 5x5 Pixel		

Abbildung 23: Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich S2 [-700; -500] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.

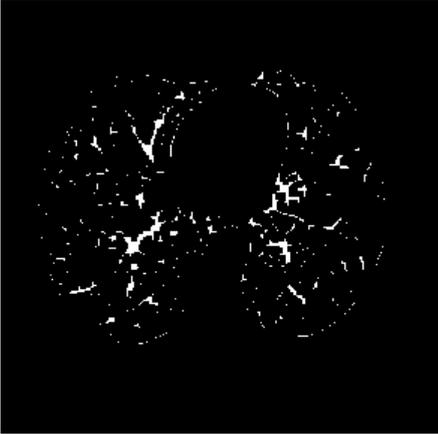
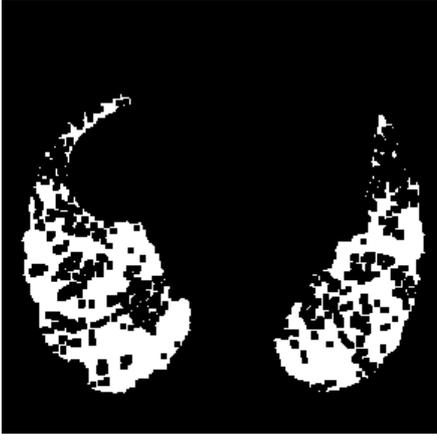
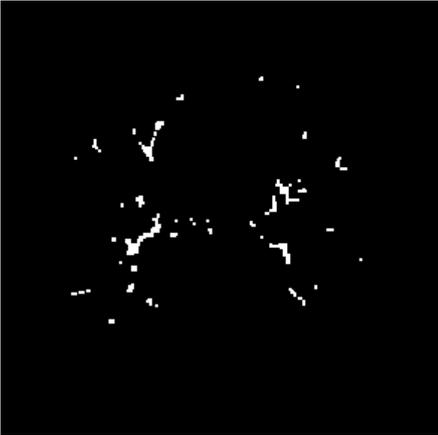
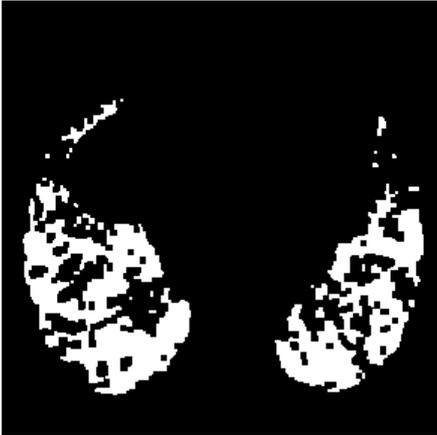
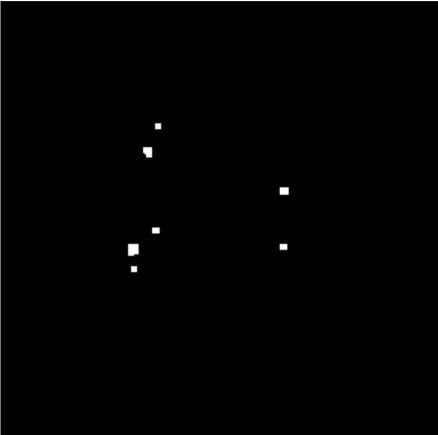
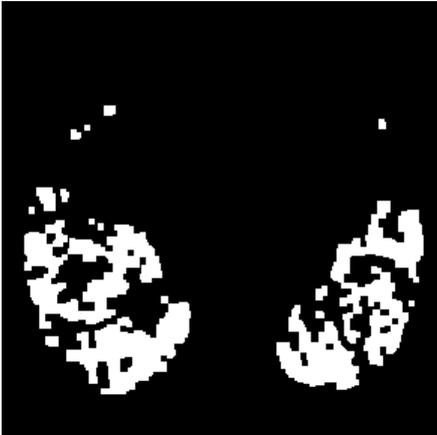
S3; MC : 4x4 Pixel		
	Gesund	Fibrose
MC: 4x4 Pixel		
MO: 2x2 Pixel		
MO: 4x4 Pixel		

Abbildung 24: Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich S3 [-500; -200] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.

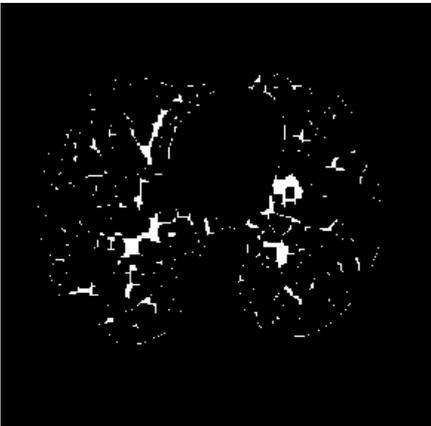
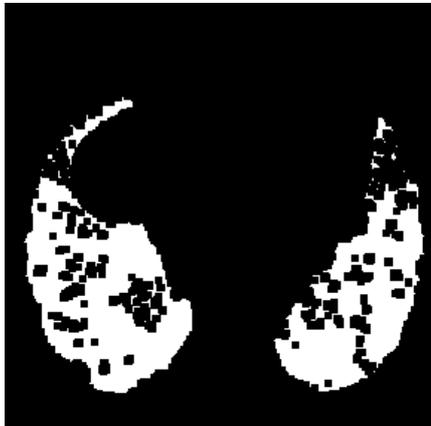
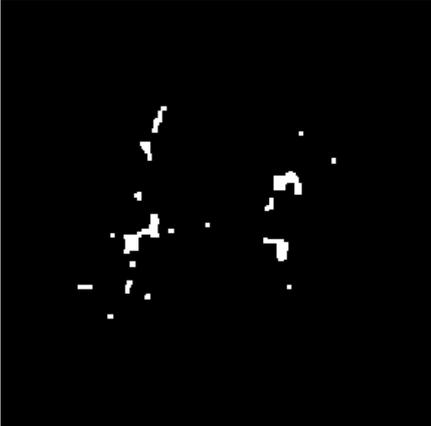
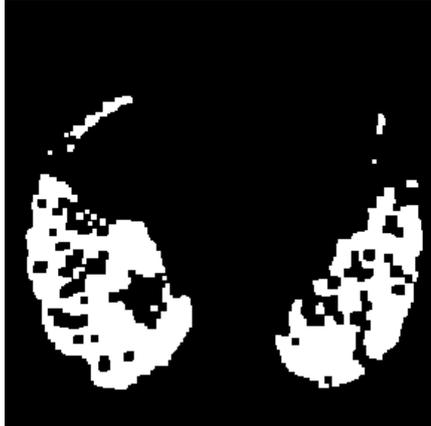
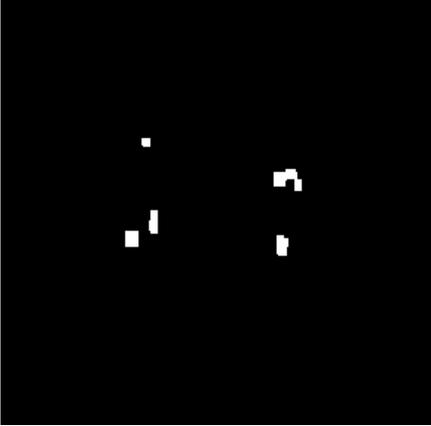
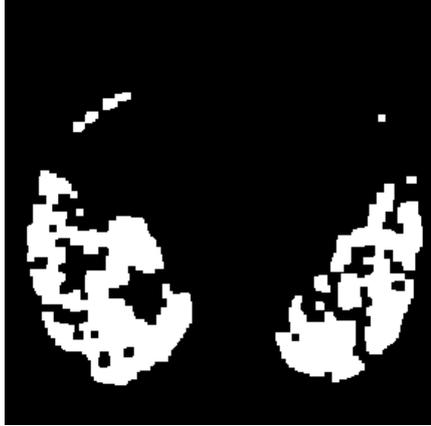
S3; MC : 5x5 Pixel		
	Gesund	Fibrose
MC: 5x5 Pixel		
MO: 3x3 Pixel		
MO: 5x5 Pixel		

Abbildung 25: Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich T3 [-500; -200] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.

3.3 Auswertung der CT-Parameter

Die Ergebnisse für die vier Parameter Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel, Maximale Clusteranzahl, Anzahl Cluster, und Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel werden im folgenden Abschnitt dargestellt. Die Abbildungen zeigen jeweils die Ergebnisse eines Parameters für alle 3 bzw. 12 Versuchsreihen. Die Tabellen stellen die einzelnen Ergebnisse der T-Wert-Berechnungen genauer dar. Dabei ist M = Mittelwert, T = T-Wert, p = p-Wert und FG = Freiheitsgrade und d = Effektstärke. Werte, die mit „*“ gekennzeichnet sind, zeigen eine Varianzheterogenität und wurden anstelle des T-Tests mit dem Welch-Tests ausgewertet.

3.3.1 Ergebnisse nach der Binarisierung

Bei Betrachtung der Abbildung 26 fällt auf, dass sich schon der erste Schritt der Bildverarbeitungen, die Binarisierung der HR-CT-Bilddaten mit den drei verschiedenen HE-Schwellenwerten S1, S2 und S3 gut eignet um beide Gruppen statistisch signifikant voneinander trennen zu können.

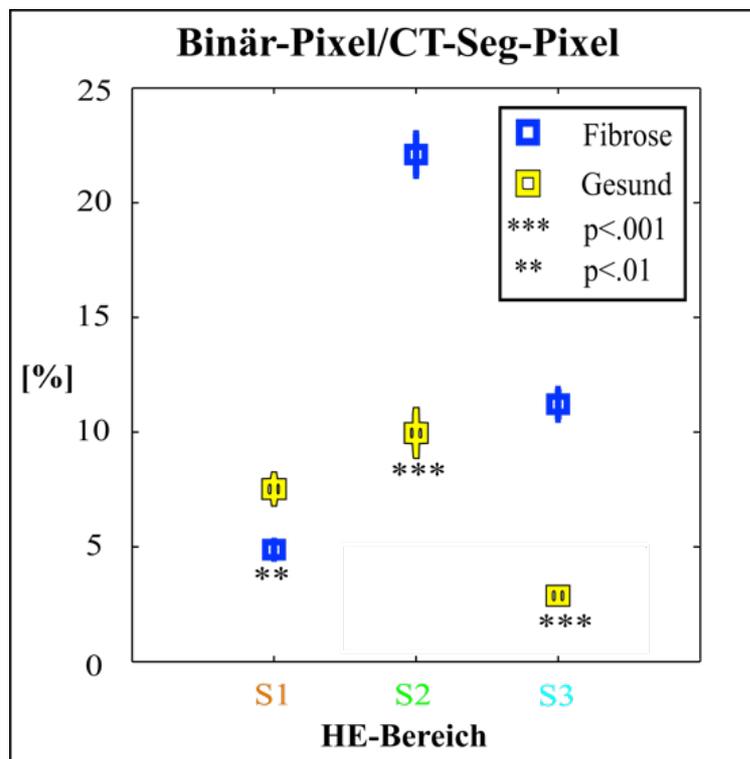


Abbildung 26: Graphische Darstellung der Mittelwerte des Parameters Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel für alle HE-Bereiche. Der Standardfehler und die Signifikanzniveaus werden mit angegeben.

Die Mittelwertsvergleiche mithilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben ergeben für alle Bereiche statistisch signifikante Ergebnisse. Wie zu erwarten übersteigt im HE-Bereich S1 [-1000; -950] HE bei der lungengesunden Kontrollgruppe der Anteil der Binär-Pixel zu CT-Seg-Pixel dem der Gruppe mit fibrosierten Lungengewebe statistisch höchst signifikant (vgl. Tabelle 1). In den dichteren HE-Bereichen S2 und S3 kehrt sich der in S1 beobachtete Effekt um und es finden sich mehr Pixel bei der Gruppe mit fibrosiertem Lungengewebe.

Tabelle 1: Darstellung der des Parameters Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel.

Versuchsreihe	Fibrose (in %)		Gesund (in %)		T	p	FG	d
	M	Spanne	M	Spanne				
S1	4,88	0,29-18,41	7,53	2,01-12,81	-3,42	<0,01	99	0,81
S2	22,1	8,87-42,02	9,96	4,04-21,26	*9,05	<0,001	63,64	1,62
S3	11,21	3,01-33,9	2,87	1,64-5,22	*12,11	<0,001	88,40	1,61

3.3.2 Ergebnisse der Parameter nach vollständiger morphologischer Charakterisierung

Es folgen die Ergebnisse der drei Parameter, die nach Abschluss der morphologischen Charakterisierung auf der Basis der drei HE-Schwellenwertbereiche berechnet wurden.

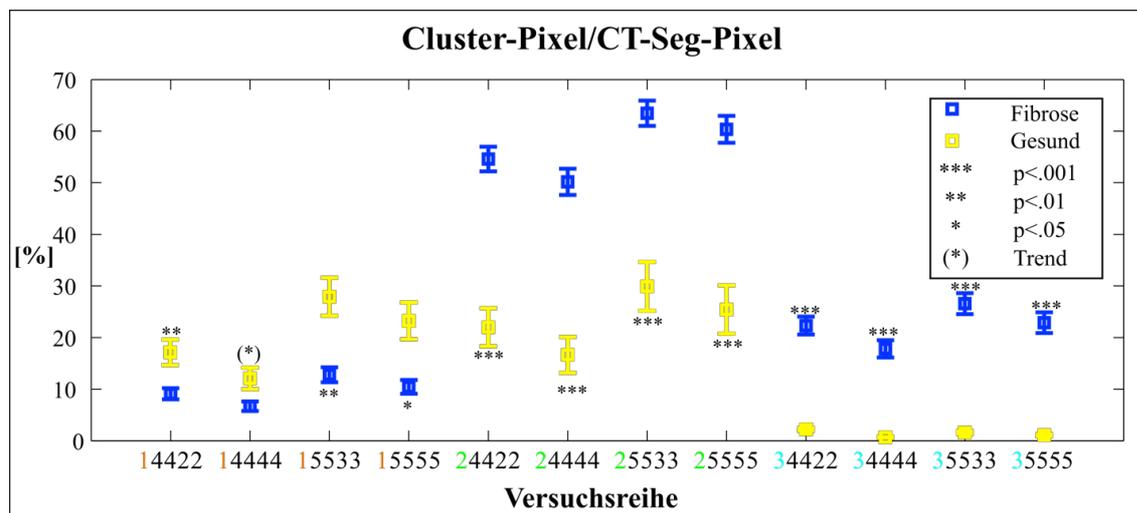


Abbildung 27: Graphische Darstellung der Mittelwerte des Parameters Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel für die 12 Versuchsreihen. Der Standardfehler und die Signifikanzniveaus sind mit angegeben.

Der Parameter Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel zeigt bei allen Datenreihen der S2- und S3-Bereiche statistisch höchst signifikante Ergebnisse mit $p < 0,01$ (siehe Abbildung 27 und

Tabelle 2). Die Gruppenunterschiede im S1-Bereich zeigen Ergebnissen von der Qualität eines aussagefähigen Trends bis zu statistisch stark signifikanten Mittelwertsunterschieden. Wie schon bei dem Parameter Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel ist zu beobachten, dass im S1 Bereich die Mittelwerte der Cluster-Pixel der lungengesunden Kontrollgruppe den Mittelwerten der Gruppe mit fibrosiertem Lungengewebe übersteigen. Im HE-Bereich S3 bleiben nach der morphologischen Charakterisierung noch maximal 2,2 % (Versuchsreihe 34422) der segmentierten Pixel bestehen.

Tabelle 2: Darstellung der Ergebnisse des Parameters Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel.

Versuchsreihe	Fibrose (in %)		Gesund (in %)		T	p	FG	d
	M	Spanne	M	Spanne				
14422	9,12	0,31-53,90	17,38	1,28-44	-3,46	<0,01	99	0,82
14444	6,69	0,11-50,26	12,08	0,62-37,23	-2,64	0,12	99	0,63
15533	12,79	0,27-64,43	27,91	1,97-63,55	*-3,80	<0,01	29,15	1,07
15555	4,88	0,29-9,28	7,53	2,01-12,81	*-3,37	<0,05	28,51	0,97
24422	54,59	14,4-87,7	21,99	1,96-59,07	6,74	<0,001	99	1,6
24444	50,18	8,45-86,52	16,64	0,42-52,95	*6,63	<0,001	29,22	1,57
25533	63,46	18,65-91,75	29,92	2,44-76,02	6,45	<0,001	99	1,53
25555	60,35	13,41-91,06	25,43	0,84-73,09	6,41	<0,001	99	1,52
34422	22,32	2,74-76,89	2,2	0,76-6,39	*11,44	<0,001	80,90	1,49
34444	17,82	0,71-74,23	0,67	0,14-2,82	*10,25	<0,001	77,89	1,32
35533	26,56	2,64-84,2	1,62	0,42-5,71	*12,10	<0,001	79,88	1,57
35555	22,87	66,44-82,52	1,09	0,22-4,23	*10,82	<0,001	78,64	1,4

Der Parameter Anzahl Cluster zeigt durchgehend statistisch signifikante Ergebnisse (siehe Abbildung 28 und Tabelle 3). In den HE-Bereichen S1 und S2 werden mehr Cluster in der lungengesunden Kontrollgruppe gefunden. Erst im kleinsten HE-Bereich S3 können bei den fibrosierten Lungen mehr Cluster gezählt werden.

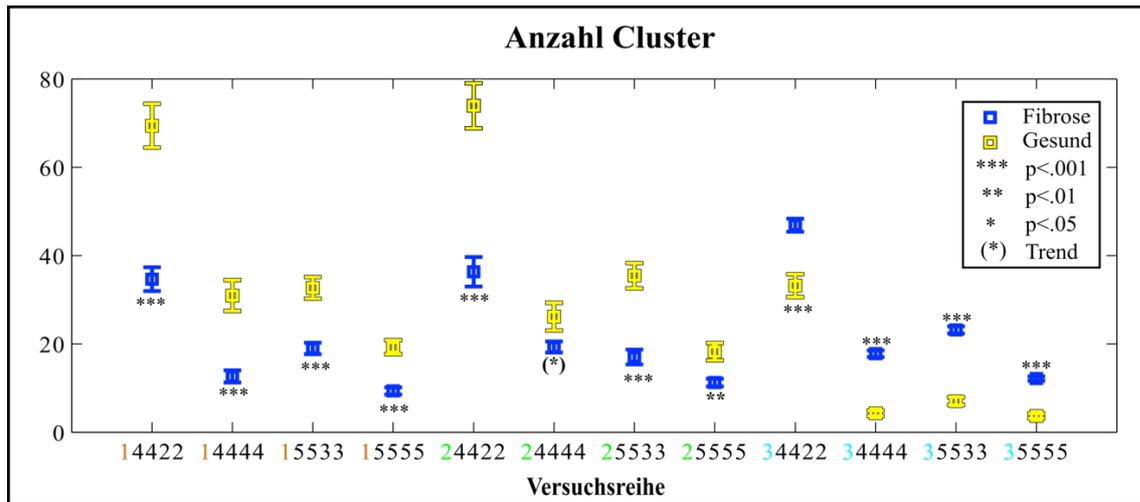


Abbildung 28: Graphische Darstellung des Parameters Anzahl Cluster für alle 12 Versuchsreihen. Der Standardfehler und die Signifikanzniveaus sind mit angegeben.

Die Kombination aus einem 4×4 Pixels großem MC- mit einem 2×2 Pixels großem MO-Strukturelement sowie die Kombination aus einem 5×5 Pixels großem MC- mit einem 3×3 Pixels großem MO-Strukturelement zeigt in allen HE-Bereichen statistisch hoch signifikante Ergebnisse. In den Bereichen S1 und S2 können mehr Cluster bei den gesunden Lungen gezählt werden. Im Bereich S3 kehrt sich diese Beobachtung um.

Tabelle 3: Darstellung der Ergebnisse des Parameters Anzahl Cluster.

Versuchsreihe	Fibrose		Gesund		T	p	FG	d
	M	Spanne	M	Spanne				
14422	34,66	1,34-101,59	69,42	13,65-113,64	-6,17	<0,001	99	1,46
14444	12,62	0,25-46,52	30,94	2,84-59,89	-4,88	<0,001	29,19	1,38
15533	18,98	0,76-46,04	32,69	9,79-53,04	-5,04	<0,001	99	1,19
15555	9,35	0,1-19,56	19,26	3,05-33,56	-5,76	<0,001	99	1,37
24422	36,33	4,31-103,59	73,9	28,52-106,68	-5,56	<0,001	99	1,32
24444	19,3	3,25-47,28	26,18	2,93-51,38	*-2,04	0,61	29,25	0,57
25533	17,02	2,88-53,82	35,44	8,05-53,64	-5,33	<0,001	99	1,26
25555	11,25	2,55-27,32	18,23	3,16-34,20%	-3,61	<0,01	99	0,86
34422	48,89	5,39-73,01	33,21	15,05-57,32	4,52	<0,001	99	1,07
34444	17,77	4,75-35,97	4,29	1,17-12,32	*14,19	<0,001	84,90	2,27
35533	7,05	2,32-16,8	23,16	2,99-37,97	*13,37	<0,001	61,29	2,443
35555	12,14	5,15-23,81	3,69	1,04-10,04	11,63	<0,001	63,52	2,09

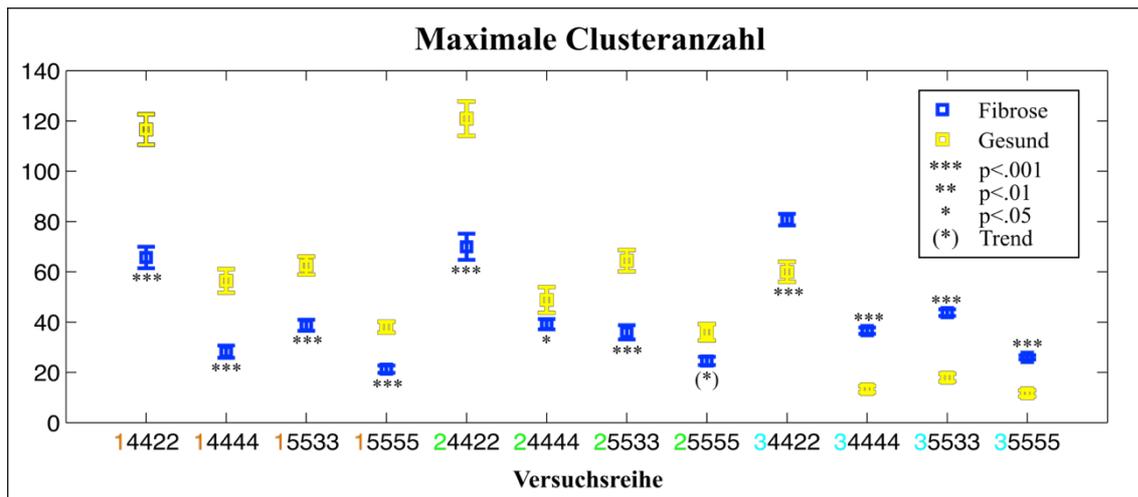


Abbildung 29: Graphische Darstellung des Parameters Maximale Clusteranzahl für alle 12 Versuchsreihen. Der Standardfehler und die Signifikanzniveaus sind mit angegeben.

Die Ergebnisse des dritten Parameters Maximale Clusteranzahl (siehe Abbildung 29 und Tabelle 4) korreliert stark mit den Ergebnissen der Cluster Anzahl. Bis auf die beiden Versuchsreihen 24444 und 25555 zeigen alle statistisch hoch signifikante Ergebnisse.

Tabelle 4: Darstellung der Ergebnisse des Parameters Maximale Clusteranzahl.

Versuchsreihe	Fibrose		Gesund		T	p	FG	d
	M	Spanne	M	Spanne				
14422	65,67	5-170	116,61	45-169	-5,98	<0,001	99	1,42
14444	28,23	2-91	56,39	12-96	-5,45	<0,001	99	1,29
15533	38,71	4-85	62,48	25-90	-5,29	<0,001	99	1,25
15555	21,28	2-34	38,00	13-60	-5,74	<0,001	99	1,36
24422	69,96	11-175	120,91	60-180	-4,97	<0,001	99	1,18
24444	39,14	8-78	48,78	9-95	*-1,75	1,09	29,22	0,49
25533	35,95	8-102	64,39	30-95	-4,96	<0,001	99	1,18
25555	24,55	5-64	35,96	12-64	-3,30	<0,05	99	0,78
34422	80,74	17-124	59,96	31-103	4,40	<0,001	99	1,04
34444	13,34	6-25	36,59	14-68	*13,20	<0,001	66,52	2,33
35533	43,76	9-66	17,91	9-35	*12,71	<0,001	57,12	2,38
35555	25,97	9-44	11,65	6-27	8,51	<0,001	99	2,02

3.3.3 Ergebnisse der logistischen Regression

Um die Ergebnisse weiter zu klassifizieren, erfolgte im Anschluss eine logistische Regressionsanalyse. Für jeden Parameter-Wert kann nun die Wahrscheinlichkeit für $p[\text{Fibrose}]=1$ geschätzt werden. Diese Schätzungen stellen die grüne Kurve dar. Um anschließend eine Klassifikation vornehmen zu können, werden Schwellenwerte, auch: Cut-Off-Werte, verwendet und die Ergebnisse in ROC-Kurven aufgetragen. Der Cut-Off-Wert ist ein Schwellenwert, der die Grenze angibt, ab welchem Wert X die Zugehörigkeit zu Gruppe 1 (Fibrose) angenommen wird. Dieser Wert wird durch den Verlauf der grünen Linie angegeben. Beispielhaft ist dieses Vorgehen in Abbildung 30 bei $p=0,2$ (schwarze Linie) und $p=0,8$ (lila Linie) dargestellt.

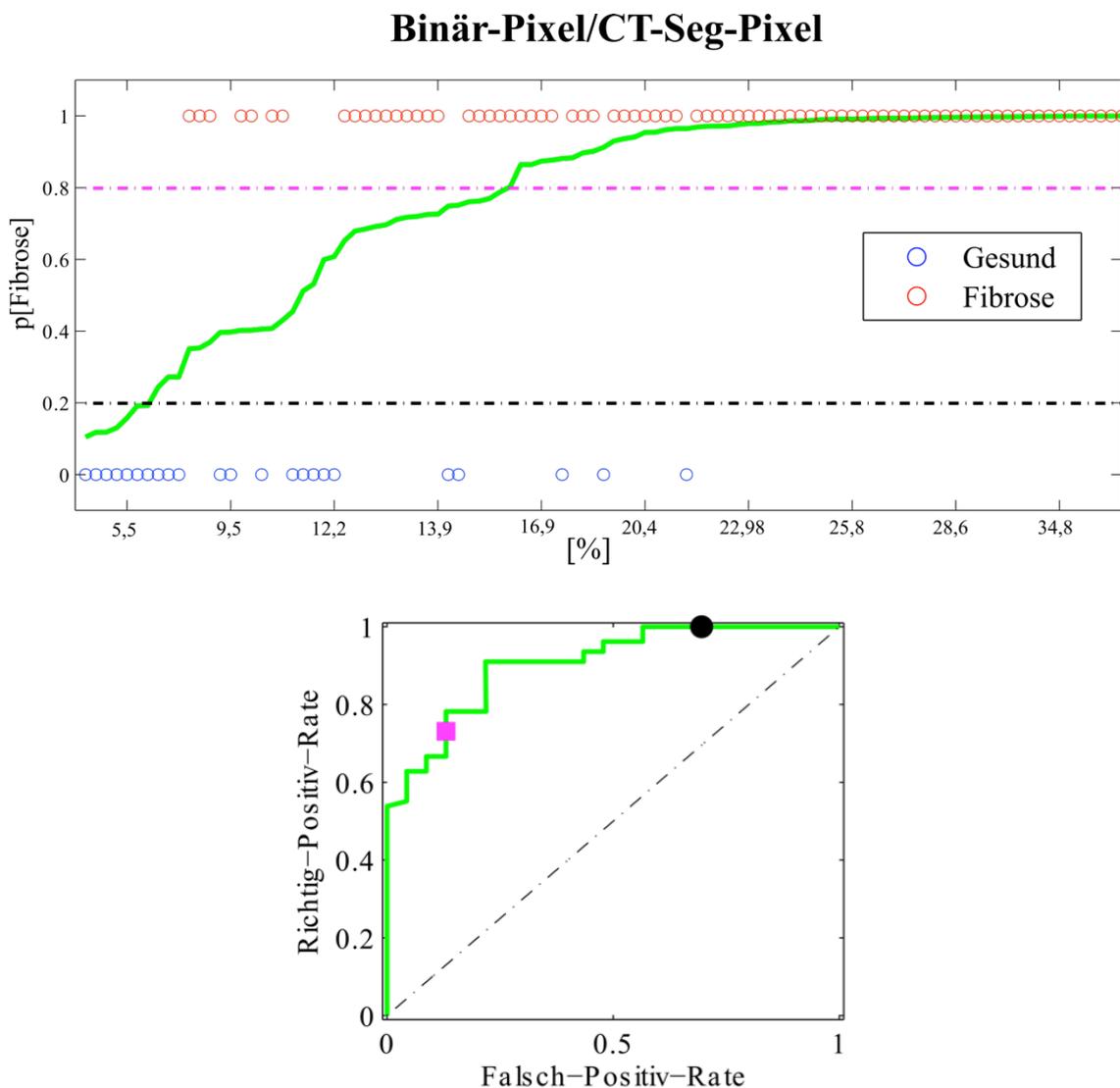


Abbildung 30: Oben: Kurve der logistischen Regressionsanalyse. Unten: ROC-Kurve. Exemplarische Darstellung mit dem Parameter Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel im Schwellenwertbereich S2.

Anhand der Cut-Off-Werte kann nun in Verbindung mit der Verteilung der einzelnen Patienten, dargestellt durch die roten und blauen Kreise, die Richtig-Positiv-Rate und die Falsch-Positiv-Rate bestimmt werden, welche für die Darstellung der ROC-Kurve benötigt werden. Die ROC-Kurve wird erstellt um die Vorhersagekraft der einzelnen Parameter besser beurteilen und vergleichen zu können. Abbildung 31 stellt alle Ergebnisse der ROC-Kurven dar. Hier ist zu beobachten, dass die höchsten Werte der Vorhersagbarkeit in den Datenreihen des Schwellenwertbereichs S3 zu finden sind.

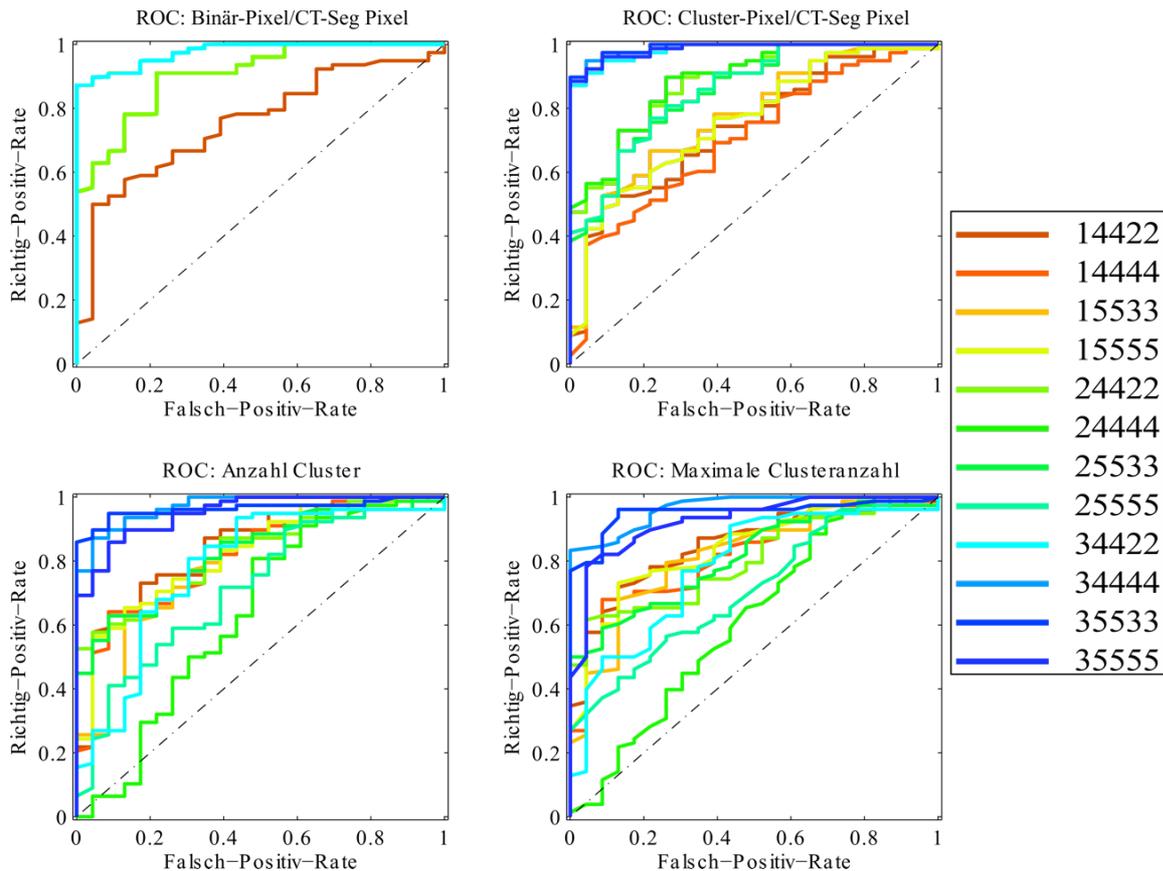


Abbildung 31: ROC-Kurven

Um abschließend eine Beurteilung der Güte und eine Klassifizierung der Parameter vorzunehmen, werden die Flächen unterhalb der Kurven berechnet (=AUC-Werte, siehe Tabelle 5). Die höchsten AUC-Werte finden sich für den Parameter Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel im Schwellenwert-Bereich S3 (0,983 – 0,989). Die Versuchsreihe 34444 zeigt für die Parameter Anzahl Cluster (0,972) und maximale Clusteranzahl (0,967) die robustesten Werte und besitzt somit einen hohen prädiktiven Wert Richtig-Positive bei einer geringen Falsch-Positiv-Rate zu detektieren.

Tabelle 5: AUC-Werte

Versuchsreihe	Binär-Pixel CT-Seg-Pixel	Cluster-Pixel CT-Seg-Pixel	Anzahl Cluster	Maximale Anzahl Cluster
14422	0,756	0,739	0,844	0,853
14444		0,705	0,819	0,818
15533		0,775	0,798	0,819
15555		0,761	0,824	0,839
24422	0,905	0,878	0,828	0,803
24444		0,887	0,636	0,615
25533		0,853	0,823	0,810
25555		0,856	0,722	0,709
34422	0,976	0,983	0,783	0,783
34444		0,988	0,972	0,967
35533		0,989	0,964	0,952
35555		0,986	0,951	0,926

3.3.4 Falsch-Negativ-Rate

Ausgehend von den Ergebnissen der logistischen Regressionsanalyse lassen sich neben den AUC-Werten auch die korrespondierenden Falsch-Negativ-Raten bestimmen. Wie aus Tabelle 6 für den Parameter Cluster-Pix/CT-Seg-Pixel der Datenreihe 35533 mit dem maximalen AUC-Wert von 0,989 zu entnehmen, beträgt die maximale Falsch-Negativ-Rate 0,09 (bei einem Cut-Off –Wert von 0,9). Die Falsch-Negativ-Rate gibt den Anteil der fälschlich als gesund klassifizierten Objekte an der Gesamtheit der tatsächlich fibrosierten Objekte an.

Tabelle 6: Cut-Off-Werte der logistischen Regressionsanalyse für den Parameter Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel mit den Einstellungen 35533.

Cut-Off-Wert	RP-Rate	FP-Rate	FN-Rate	RN-Rate
0	1,00	1,00	0,00	0,00
0,1	1,00	0,32	0,00	0,68
0,2	1,00	0,23	0,00	0,77
0,3	0,97	0,14	0,03	0,86
0,4	0,96	0,09	0,04	0,91
0,5	0,96	0,09	0,04	0,91
0,6	0,96	0,09	0,04	0,91
0,7	0,92	0,09	0,08	0,91
0,8	0,92	0,05	0,08	0,95
0,9	0,91	0,05	0,09	0,95
1	0,00	0,00	1,00	1,00

Ausgehend von diesem Cut-Off-Wert kann eine maximale Anzahl von sieben Falsch-Negativen beobachtet werden ($\text{FN-Rate} \times \text{Anzahl der tatsächlich fibrosierten Lungen} = \text{FN}$). Die Ansicht der entsprechenden HR-CT-Schnittbilder dieser sieben Patienten und die ausführliche Befundbeschreibung der Radiologen zeigen, dass diese Lungen eine „diskrete Fibrosierung“, eine „leichte Lungenfibrose“, ein „ausgeprägtes Emphysem und diskrete Fibrose“ oder eine „gering ausgeprägte, peripher und basal betonte Fibrose“ aufweisen. In Abbildung 32 sind exemplarisch drei Patienten, die eine falsch-negative Zuordnung erhielten, mit jeweils einem Schnittbild dargestellt.

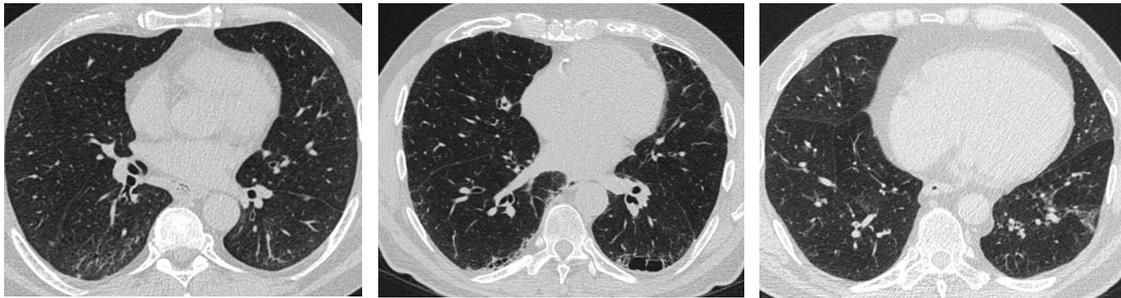


Abbildung 32: HR-CT-Schnittbilder von drei verschiedenen Patienten mit fibrosiertem Lungengewebe. Alle Schnittbilder wurden mit durch den Parameter Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel mit den Einstellungen 35533 falsch-negativ klassifiziert.

4. Diskussion

In dieser Studie wurden HR-CT Bilder von 78 Patienten mit fibrosiertem Lungengewebe 23 Bildern von Patienten mit gesundem Lungengewebe gegenübergestellt. Es wurde untersucht, ob es möglich ist, die visuellen Unterschiede so zu verstärken, dass anschließend eine objektive und zuverlässige Trennung der beiden Gruppen möglich ist. Dazu wurden Schwellenwert- und morphologische Charakterisierungsverfahren angewandt und anschließend vier Parameter in unterschiedlichen Versuchsanordnungen bestimmt. Im Anschluss erfolgte eine Klassifizierung der Parameter und Datenreihen, um die am besten geeigneten Parameter-Einstellungen zu identifizieren.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Der Parameter Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel ist nach unseren Ergebnissen besser geeignet die beiden Gruppen zuverlässig voneinander zu trennen. Im Bereich S1 sind mehr Binär-Pixel in der lungengesunden Kontrollgruppe zu finden. In den Bereichen S2 und S3 ist dies umgekehrt. Dort können mehr Binär-Pixel in der Gruppe mit fibrosiertem Lungengewebe gezählt werden. Dieser Zusammenhang ist erwartungskonform, da die Fibrosierung der Lunge mit einer inter- und intralobulären Verdichtung einhergeht und die feinen, strahlentransparenten Anteile destruiert. Durch die isolierte Betrachtung der Dichtebereiche, in welchen Veränderungen erwartet wurden, können hier zuverlässig Gruppenunterscheidungen getroffen werden.

Die Binarisierung diente zum Hervorheben von Unterschieden im Lungengewebe. Im Anschluss folgte die morphologische Charakterisierung mit verschiedenen großen Strukturelementen um diese Unterschiede zu verstärken. Da die Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen auf den statistisch hoch signifikanten Zwischenergebnissen der Binarisierungsprozesse basieren, sind die hier erzielten, deutlichen Gruppenunterschiede des Parameters Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel nicht überraschend. Bei diesem Parameter ist auch die schon bei dem Parameter Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel beobachtete Tendenz wahrzunehmen, dass in den Bereichen S2 und S3 mehr Cluster-Pixel bei den fibrosierten Lungen zu zählen sind. Anders verhält sich hier die Anzahl der Cluster. Im Bereich S2, in dem mehr Pixel in der Fibrose-Gruppe zu zählen sind, ist die Clusteranzahl wiederum in der gesunden Kontrollgruppe größer. Es ist also mehr Gewebe (=Pixel), wel-

ches dem Dichtebereich von -700 bis -500 HE entspricht in Lungen mit fibrosiertem Lungengewebe zu finden als in den gesunden Lungen. Gleichzeitig scheinen sich die Parameter-Einstellungen der morphologischen Charakterisierung in diesem Bereich sehr gut für eine genaue Cluster-Differenzierung zu eignen, da trotz geringerer Pixelzahl mehr Cluster zu finden sind. Dass sich im Schwellenwertbereich S1 mehr Pixel bei der lungengesunden Kontrollgruppe finden lassen, ist ebenfalls erwartungskonform, da hier isoliert strahlentransparentes Gewebe betrachtet wird. Im Bereich von -1000 bis -950 HE ist keine Gewebezunahme zu erwarten.

Durch die T-Wert basierenden Mittelwertsvergleiche konnte gezeigt werden, dass sich durch die genutzte Methode zuverlässige quantitative Imagemarker generieren lassen, um die Gruppen zuverlässig und stabil voneinander zu trennen. Die AUC-Werte, die im Anschluss berechnet wurden, um eine Klassifizierung vorzunehmen und eine Aussage über die Güte der einzelnen Parameter zu treffen, ergaben vor allem im Schwellenwertbereich S3 für die Pixel-basierten Parameter hohe Werte. Hier kommt es zu einer äußerst sensitiven Klassifizierung von Lungen mit fibrosiertem Gewebe bei einer geringen Falsch-Positiven-Rate. Den höchsten AUC-Wert erreichte dabei der Parameter Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel mit 0,989 bei den Parameter-Einstellungen 35533. Es zeigte sich, dass schon nach der ersten Datenanalyse und vor der morphologischen Charakterisierung der Parameter Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel in den Bereichen S2 (AUC-Wert: 0,905) und S3 (AUC-Wert: 0,976) sehr gut geeignet ist eine korrekte Unterscheidung zwischen fibrosiertem Lungengewebe und gesundem Lungengewebe zu treffen.

Auch wenn die AUC-Werte als sehr hoch und gut trennend bewertet werden, stellen sich einige Fragen: Warum wurden einige der Patienten mit fibrosiertem Lungengewebe der Gruppe „Gesund“, also Falsch-Negativ (FN) zugeordnet? Ist die Methode nicht gut genug oder steckt ein anderer Grund hinter der falschen Klassifizierung? Die Ansicht der einzelnen HR-CT-Schnittbilder dieser sieben Patienten und die ausführlichen Befunde der Radiologen zeigen, dass diese Lungen nur diskrete Fibrosierungen oder Mischbefunde aufweisen (siehe Abbildung 32) und keine große Fläche der Lunge einnehmen. Ein Grund für die falsche Klassifizierung, da das Programm diese diskreten und kleinflächigen Anteile möglicherweise nicht stark genug verstärkt, um sie anschließend numerisch auswertbar machen zu können.

Des Weiteren sind äußerst basale und apikale Anteile der Fibrosierung durch dieses Modell schwer zu beschreiben. Durch das festgelegte Minimum von 5000 Pixeln stehen die Abschnitte mit wenig Lungengewebe der numerischen Auswertung nicht zur Verfügung, ein möglicher Grund, warum isoliert apikale und basale Abschnitte mit fibrosiertem Lungengewebe nicht detektiert werden können und von dem Programm als gesund klassifiziert werden.

4.2 Einordnung der Ergebnisse in den Stand der aktuellen Forschung

Trotz der hohen klinischen Relevanz ist die vorliegende Arbeit eine von wenigen wissenschaftlichen Analysen quantitativer Radiomics-Biomarkers auf dem Gebiet der fibrosierenden Lungenerkrankungen. Während das Konzept von Radiomics schon erfolgreich in der Diagnostik von u. a. Lungenkarzinomen (Scrivener et al., 2016) oder Glioblastomen (Narang, Lehrer, Yang, Lee, & Rao, 2016) angewendet wird, ist die Erforschung von quantitativen Imaging-Biomarkern, welche die morphologischen Veränderungen der Lungenfibrose erfassen noch wenig erforscht. H.Nakagawa et al. beschäftigten sich in ihrer Arbeit mit der Quantifizierung der Honigwabenbildung bei IPF. Das Programm arbeitete nach einem ähnlichen Muster wie in dieser Arbeit und legte nach der Segmentierung, bei welcher Trachea, große Blutgefäße und große Bronchien nahe Hilus entfernt wurden, einen Schwellenwert zur isolierten Betrachtung bestimmter Dichtebereiche fest, binarisierte das CT-Bild jedoch nicht. Durch automatische Bilderkennung wurden im Anschluss die Flächen der Honigwabenbildung detektiert und quantifiziert. Nakagawa et al. erreichten mit ihrer Methode eine Korrelation der quantitativen CT-Analyse und zweier unabhängig voneinander bewertenden Radiologen von $p = 0,7$ (Nakagawa et al., 2016). Auch sie versuchten, ähnlich wie in dieser Arbeit, durch morphologische Veränderungen der HR-CT-Aufnahme eines der Hauptcharakteristika von fibrosiertem Lungengewebe hervorzuheben und zu quantifizieren. Durch ihre Methode konnte zwar die subjektive Einschätzung der Radiologen, welche derzeit noch als Goldstandard angesetzt werden muss, nicht vollkommen übereinstimmend erreicht werden, doch gelang ihnen erfolgreich eine Quantifizierung der Areale mit Honigwabenbildung. Das Modell dieser Arbeit erreicht im Vergleich hierzu eine äußerst hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit ob ein Patient der Gruppe Fibrose oder Gesund zuzuordnen ist, kann aber keine Aussage über Ort und Ausmaß der Fibrose treffen.

T. Iwasawa et al. untersuchten ebenfalls fibrosiertes Lungengewebe in Bezug auf quantitative Imaging-Biomarker und erstellten ein Modell, welches die gleiche Vorhersagekraft wie die als Vergleichsgruppe dienenden Radiologen hat. Das GHNC-Analyseprogramm (Gaussian histogram normalized correlation) konnte zusätzlich eine Unterscheidung zwischen Milchglastrübungen und Lungenemphysemen treffen. Außerdem konnten sie zeigen, dass ihre Ergebnisse stark mit den FVC-Werten der Patienten korrelierten (Iwasawa et al., 2016).

Da die Radiomics-Bemühungen für ILD und im speziellen für fibrosiertem Lungengewebe noch nicht sehr fortgeschritten sind, gibt es bisher noch keine Veröffentlichungen zu Vergleichen von bestehenden Imaging-Biomarker auf diesem Feld. Um die Qualität und Güte der in dieser Arbeit erstellten Imaging-Biomarker einzuordnen, kann der Vergleich mit der Meta-Analyse von Scrivener et al. herangezogen werden. In der Arbeit wurden die zuverlässigsten und robustesten Radiomics-Imaging-Biomarker zur Diagnose von Lungenkarzinomen zusammengefasst (Scrivener et al., 2016). Hier konnten quantitative CT-Imaging-Biomarker maximale AUC-Werte von 0,951 (Dhara, Mukhopadhyay, Dutta, Garg, & Khandelwal, 2016) und 0,85 (Mattonen et al., 2016) aufweisen. Vergleicht man diese Werte mit den maximalen AUC-Werten von bis zu 0,989 der in dieser Arbeit erstellten Parameter, kann abgeschätzt werden wie hochwertig die Ergebnisse bezüglich ihrer Vorhersagewahrscheinlichkeit einzuordnen sind.

Vorstellbar wäre als nächster Schritt eine ähnliche Zusammenfassung der bestehenden quantitativen Imaging-Biomarker der ILD. Kombiniert mit bestehenden, klinischen Imaging-Biomarkern wäre so der erste Schritt im Konzept der computergestützten Bildanalyse nach dem Radiomics-Prinzip begangen und es müsste geprüft werden, in wie weit eine Kombination dieser Marker sinnvoll bei der Verbesserung der Evaluation von ILD ist. Eine Einbettung eines in dieser Arbeit erstellten Imaging-Biomarkers mit hoher Sensitivität in ein Modell wie z. B. das in der Einleitung erwähnte „CALIPER“, welches in der Lage ist eine Aussage über Lokalisation und Schweregrad der Erkrankung zu treffen.

4.3 Einflussfaktoren auf die Analyseparameter

Bei vielen Patienten der Fibrose-Gruppe zeigte sich bei der Diagnostik durch den Radiologen nebenbefundlich ein Lungenemphysem. Das Lungenemphysem ist charakteris-

tisch bei der Erkrankung an einer COPD und zeichnet sich durch eine irreversible Überblähung der kleinsten Alveolen aus. Im Gegensatz zur Lungenfibrose führt sie gegenteilig zu einer Abnahme des Parenchyms und führt zu einer Verminderung der Lungendichte. Typischerweise sind die emphysematösen Veränderungen der Lunge in den apikalen Bereichen zu finden, während die fibrosierten Anteile eher im basalen Bereich zu lokalisieren sind.

Ryerson et al. untersuchten 365 IPF-Patienten, um die Prävalenz der CPFE (Combined pulmonary fibrosis and emphysema) besser beschreiben zu können. Bei 8% der Probanden fand sich neben der Lungenfibrose ein Lungenemphysem (Ryerson et al., 2013). Zuvor war schon von anderen Autoren das Phänomen beschrieben worden, dass sich fibrosierte und emphysematöse Gewebeanteile gehäuft gemeinsam in erkrankten Lungen finden lassen (Cottin et al., 2011; Mura et al., 2006; Wiggins, Strickland, & Turner-Warwick, 1990). Durch die isolierte Betrachtung verschiedener Schwellenwert-Bereiche dürfte es nicht zu einer Überschneidung und Kumulation emphysematöser und fibrotisierter Prozesse in der Auswertung kommen. Der Einfluss eines Lungenemphysems auf die Analyseparameter könnte, wenn überhaupt nur im Schwellenwertbereich S1 eine Rolle spielen, da in diesem Dichtebereiche zwischen -1000 HE und -950 HE dargestellt werden. Käme es bei einer Fibrosierung konsekutiv zu einer Zunahme von emphysematösen Anteilen, müsste die gesunde Kontrollgruppe in diesem Bereich weniger Pixel aufweisen als die Fibrose-Gruppe, was aber nicht der Fall ist.

Dass das Alter der Patienten Einfluss auf die Dichtemessung von CT-Lungenbildern hat, konnte in einigen Studien gezeigt werden (Gevenois et al., 1996; Gillooly & Lamb, 1993; Mitsunobu et al., 2001; Thurlbeck, 1967). Physiologische Veränderungen der Lunge führen zu einer Vergrößerung der luftgefüllten Anteile, ohne dass dieser Prozess mit einer Destruktion der Alveolarwände einhergeht (Teramoto & Ishii, 2007). Das nicht obstruktive, senile Emphysem entsteht ohne externe Einflüsse und entspricht den atrophischen Veränderungen im Alter, die auch in anderen Organen zu beobachten sind. Auch wenn es meist keine pathologische Relevanz für den Patienten hat, ist es als Einflussgröße bei der Dichtemessung im CT zu nennen.

4.4 Einflussfaktoren auf die CT-Aufnahmen

Neben den Eigenschaften des Patienten und der Mitarbeit des Patienten während der CT-Untersuchung stellen auch anlagenspezifische Parameter wichtige Einflussgrößen

auf die Messdatenerfassung dar. Die Qualität der CT-Datenerfassung wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Die Kenntnis dieser Faktoren ist eine wesentliche Voraussetzung, um die CT-Aufnahmen als Messverfahren qualifizieren zu können.

Gevenois et al. fanden in einer Studie heraus, dass neben dem Alter die totale Lungenskapazität mit der Schwächung der Röntgenstrahlung zusammenhängt. Je höher die Lungenskapazität seiner Studienteilnehmer war, desto geringer fiel die Schwächung der Strahlung aus. Daraus zog er den Rückschluss, dass das Lungengewebe bei größeren Lungenvolumina proportional geringer sein muss als bei kleinen Lungen bzw. die luftgefüllten Bereiche bei den größeren Lungen dementsprechend größer (Gevenois et al., 1996).

Parr et al. zeigten in ihrer Studie, dass eine präzise Kalibrierung der Scanner von großer Bedeutung ist, um eine der vielen Fehlerquellen bei der Densitometrie in der Computertomographie zu minimieren (Parr, Stoel, Stolk, Nightingale, & Stockley, 2004). Neben der Scanner-Kalibrierung beschrieben Keller et al. die Inspirationstiefe als Ursache für sich unterscheidende Dichtemessungen in der gleichen Lunge. Er konnte durch ein multivariates Analysemodell die Interscan-Variabilität um 42,4% reduzieren (Keller, Reeves, Henschke, & Yankelevitz, 2011). Mackin et al. zeigten, dass die Variabilität der Ergebnisse unterschiedlicher CT-Geräte immer noch hoch ist und für weitere Radiomics-Untersuchungen minimiert werden sollte (Mackin et al., 2015).

Nach Hansell et al. variiert die Lungendichte abhängig von der Inspirationstiefe um 80-100 Hounsfield-Einheiten (Hansell et al., 2008).

Des Weiteren werden als zusätzliche Fehlerquellen bei der Erstellung von zuverlässig reproduzierbarem Bildmaterial die Bildverarbeitung und die Segmentierung genannt (B C Stoel, Vrooman, Stolk, & Reiber, 1999). In einer weiteren Studie von Stoel & Stolk wurde neben den aufgeführten Ursachen die Expositions-dosis als Einflussfaktor genannt (Berend C. Stoel & Stolk, 2004).

Wie in den dargestellten Studien gezeigt, gibt es eine Vielzahl von Gründen, die die Anfertigung reproduzierbarer CT-Bilder der Lunge beeinflussen können. Begleiterkrankungen, Alter, Lungengröße, Scanner-Kalibrierung, Inspirationstiefe, Expositions-dosis, Bildverarbeitung und Segmentierung werden als Faktoren beschrieben. Eine größere Beherrschbarkeit über diese Faktoren könnte die Vergleichbarkeit der Studien auf diesem Gebiet erhöhen.

4.5 Diskussion der Parameter-Einstellungen

Die in dieser Arbeit gewählte Segmentierungsmethode hat das Ziel das Lungenparenchym von seiner Umgebung zu trennen und isoliert anzuzeigen. Dies schafft es mit kleinen Einschränkungen: So sind große, luftgefüllte Bereiche wie Bronchien und Trachea in das Lungenvolumen eingeschlossen und gleichzeitig können randständige Bereiche fibrosierten Gewebes nicht als zur Lunge zugehörig erkannt und nicht in die späteren Berechnungen eingeschlossen worden sein. Der Anteil der nicht segmentierten Bronchien, der Trachea und dem randständigem, fibrosiertem Gewebe variiert von Patient zu Patient und beeinflusst somit zu einem gewissen Teil die Analyseparameter. Für das Vorhaben in dieser Arbeit, Imaging-Biomarker zu definieren, ist diese Art der Segmentierung jedoch ausreichend und zudem für alle Patienten gleich. Mit einer noch genaueren Segmentierungsmethode wären noch statistisch signifikantere Ergebnisse zu erwarten.

Bei der Auswahl der Schwellenwertbereiche lag der Fokus auf den Dichtebereichen zwischen -700 HE und -200 HE, da dort ein großer Unterschied zwischen fibrosiertem und gesundem Lungengewebe zu erwarten war. Die gewählten Schwellenwertbereiche S2 und S3 wurden explorativ im Anschluss festgesetzt. Die Auswahl des Schwellenwertbereichs S1 diente zur Kontrolle der Methode, da dort keine fibrosierten Anteile zu erwarten waren. Eine noch genauere und detailliertere Bereichs-Einteilung zur Erstellung der Binär-Bilder wäre durchaus interessant und könnte als Grundlage für aufbauende Studien dienen. Da die Studie das Ziel hatte, die morphologischen Charakterisierungsverfahren Opening und Closing zu evaluieren, wurden die Anzahl und die Auswahl der Schwellenwertbereiche als ausreichend betrachtet.

Bei der Auswahl des Strukturelements der morphologischen Bildverarbeitungsmethoden fiel die Entscheidung auf ein quadratisches Element. Dadurch, dass das quadratische Strukturelement in einer festgelegten linearen Richtung das Bild rastert, kann es gerade bei CT-Aufnahmen der Lunge, welche viele filigrane, strukturelle und in unterschiedliche Richtungen weisende Details beinhalten, zu einer nur ungenügenden Strukturanalyse kommen und Feinheiten verloren gehen. Bei weiteren Untersuchungen könnte die gewählte Form des Quadrats überdacht und versucht werden die Form des Strukturelements noch näher den Zielstrukturen des Lungenparenchyms anzugleichen.

4.6 Limitationen dieser Studie

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob es möglich ist Patienten mit gesundem von Patienten mit fibrosiertem Lungengewebe unter Zuhilfenahme quantitativer Bildanalyseverfahren zu unterscheiden.

Dazu wurde die Datenbank des Radiologieinformationssystems der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikum Gießen nach den passenden Kriterien gefiltert. Die eingestellten Informationen basierten auf den Einschätzungen der für die Diagnose verantwortlichen Ärzte.

Um den aktuellen Status und die Progression von Krankheiten objektiv zu beschreiben und vergleichbar zu machen, würden einheitliche und akzeptierte Verfahren, sogenannte Staging-Systeme, helfen. Das ideale Staging-System müsste alle interstitiellen Lungenerkrankungen berücksichtigen und auch von Betrachtern mit nur moderaten Fähigkeiten zu bedienen sein (Hansell et al., 2015).

Die mäßige Übereinstimmungsrate zwischen unterschiedlichen Diagnostikern bei visuellen Scoring-Systemen der ILD-Diagnostik scheint ebenfalls ein inhärentes Problem darstellzustellen (Jacob et al., 2016; Lynch et al., 2005; Mogulkoc et al., 2001; Xaubet et al., 1998).

Auch muss bei der kritischen Betrachtung der Ergebnisse das Studiendesign bewertet werden. Die Hypothesenbildung (die Suche nach dem prädiktivsten Parameter zur Unterscheidung der Gruppen) und die Validierung des erstellten Parameters wurden in dieser Arbeit an demselben Untersuchungskollektiv durchgeführt. Diese interne Validierung hätte durch einen anderen Aufbau vermieden werden können. Durch eine Aufspaltung der Probanden in eine Trainingskohorte zur Modellbildung und in eine Validierungskohorte zur Modellvalidierung hätte der Gültigkeitsbereich dieses Modells besser evaluiert werden können. Diese Aufspaltung wäre allerdings auf Kosten der analysierten Datenmenge gegangen, die dadurch verkleinert worden wäre. Bei einer Stichprobenzahl von insgesamt 101 Probanden wurde aus diesem Grund das Augenmerk auf ein möglichst großes Untersuchungskollektiv gelegt.

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, hat die Inspirationstiefe einen direkten Einfluss auf die Lungendichte. Die CT-Aufnahmen in dieser Studie wurden mit der Vorgabe der maximalen Inspiration des Patienten durchgeführt. Ob dieses Protokoll eingehalten wurde und sich der Patient wirklich in maximaler Inspiration befand, ist nicht be-

legt. Eine Möglichkeit um diesen Einflussfaktor zu minimieren, stellt die Spirometrie-gesteuerte CT-Aufnahme dar. Kalender et al. beschrieben als erste den Versuch mit Hilfe eines Taschenspirometers erst bei einer bestimmten Inspirationstiefe die CT-Untersuchung zu starten (Kalender et al., 1990). Lamers et al. stellten mit dieser Methode fest, dass die größte Reproduzierbarkeit und intraindividuelle Übereinstimmungsrate bei einer Inspirationstiefe mit einer Vitalkapazität von 90 % zu erreichen ist. Hierbei konnten Schwankungen zwischen 3-14 HE beobachtet werden. Bei einer Inspirationstiefe von 10% der Vitalkapazität kam es zu Schwankungen zwischen 9 und 38 HE (Lamers, Kemerink, Drent, & van Engelshoven, 1998). Dieser Ansatz könnte den Fehler dieser Einflussgröße reduzieren. In dieser Studie ist unsicher, ob die Untersuchung tatsächlich in maximaler Inspiration erfolgte.

Einen deutlichen Unterschied in den beiden untersuchten Gruppen ist auch im Alter zu erkennen. So ist die gesunde Kontrollgruppe im Durchschnitt 48 Jahre alt und die Gruppe der Patienten mit fibrosiertem Lungengewebe 68 Jahre. Die Studienergebnisse könnten durch den großen Unterschied im Alter der beiden Gruppen beeinflusst worden sein.

4.7 Schlussfolgerung

Die Lungenfibrose ist ein gefürchtetes Endstadium vieler interstitieller Lungenerkrankungen. Die ILD und im Besonderen die IPF haben unter den Ursachen für eine Lungentransplantation die schlechteste Prognose und sind nach der COPD der zweithäufigste Grund für eine Lungentransplantation (Weill et al., 2015). Die Patienten haben in Abhängigkeit von der Ursache der Fibrosierung nach der Diagnosestellung eine durchschnittliche Überlebenszeit von nur noch 3 Jahren (Travis et al., 2013). Dies macht es sehr wichtig die Erkrankung bereits im Frühstadium zu diagnostizieren und die Patienten rechtzeitig einer entsprechenden Therapie zuzuführen.

Die radiologische Diagnostik, speziell in der HR-CT, hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Der Wunsch nach objektiven Kriterien der Diagnose ist dabei jedoch weiterhin nicht befriedigend erfüllt.

Diese Studie hat gezeigt, dass es grundsätzlich möglich ist, durch eine Verstärkung der morphologischen Charakteristika verschiedener Lungen eine quantitative Methode zur Unterscheidung von fibrosiertem und gesundem Lungengewebe zu erstellen. Die hier verwendeten rein mathematisch-morphologischen Bildverarbeitungsverfahren konnten schon in anderen medizinischen Bereichen und auch darüber hinaus ihren Nutzen unter

Beweis stellen. In dieser Studie eigneten sie sich sehr gut zur Erstellung von Analyseparametern, die krankhafte Umbauprozesse der Lunge zuverlässig detektieren können. Für eine Verwendung in der klinischen Praxis gilt es nun, die hier erstellten Imaging-Biomarker mit anderen Biomarkern zu kombinieren. So zuverlässig die in dieser Arbeit erstellte Methode es ermöglicht, die beiden Gruppen korrekt voneinander zu trennen, lässt sich mit ihr keine Aussage über den Schweregrad, die Lokalisation, die Klinik und Entität der Erkrankung treffen. Diese Kriterien sind für einen Einsatz in der klinischen Praxis dringend notwendig. Auch gilt es zu überprüfen, ob es möglich ist, auch schon schwer zu erkennende, frühe Formen der Lungenfibrose zuverlässig von gesundem Lungengewebe zu unterscheiden. Gerade die Frühdiagnose und die Verlaufsbeurteilung geringer Verschlechterungen sind von großer Bedeutung. Nur reproduzierbare und robuste Aussagen über das Ausmaß und die Entwicklung einer Erkrankung qualifizieren neue Analyseverfahren für den routinemäßigen Einsatz. Aus diesem Grund sind noch weitere Forschungsarbeiten notwendig, um ein geeignetes Bildanalyse-Konzept für die Lungenfibrose zu entwickeln, in welches die erstellte Methode gut integriert werden könnte. Zum aktuellen Zeitpunkt ist es trotz großer Bemühungen noch nicht gelungen, die Prognose der ILD signifikant zu verbessern und durch das Fehlen robuster, non-invasiver Biomarker fällt es schwer, neue Therapiemethoden objektiv zu bewerten (Bartholmai et al., 2013).

4.8 Ausblick

Die Studie zeigt, dass die erstellten Imaging-Biomarker robust und zuverlässig fibroisiertes Lungengewebe detektieren können. Mehr Forschungsbemühungen sind notwendig, um weitere, zuverlässige Biomarker zu erstellen und um zu erarbeiten, wie diese Biomarker in ein umfassendes Konzept zusammengefasst werden können.

In Kombination mit anderen Biomarkern, wie z. B. quantitative Imaging-Biomarker, klinische Parameter oder genetische Analysen, sollte es möglich sein, ein funktionierendes und zuverlässigeres Bildanalyse-Konzept zu entwickeln, welches Auskunft über die Entität der Lungenfibrose sowie andere Pathologien der ILD die Lokalisation und die Progression der Erkrankung geben könnte. Ferner müsste man versuchen, die Lunge in Kompartimente einzuteilen, um diese getrennt voneinander zu analysieren. Somit wäre es möglich, die pathologischen Prozesse genauer topographisch zuzuordnen und verschiedene Umbauprozesse in der gleichen Lunge wahrzunehmen.

Um die Entwicklung weiter sinnvoll voranzutreiben und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, ist es notwendig, die Einflussfaktoren der HR-CT-Untersuchungen zu minimieren und Standardprotokolle für die Inspirationstiefe, Schichtdicke etc. einzuführen. Auch sind weitere Bemühungen notwendig, geeignete und einheitliche Staging-Systeme der Lungenfibrose zu erarbeiten. Entscheidend für funktionierende Staging-Systeme ist des Weiteren eine einheitliche Terminologie. Nur so kann eine strukturierte Verarbeitung und Nutzung der Bilddaten erfolgen. Zur Erstellung robuster Biomarker, die in einem gemeinsamen Konzept eingesetzt werden sollen, ist es unabdingbar, sich an den gleichen objektiven Kriterien zur Diagnosestellung zu orientieren.

Wie das Thema „Künstliche Intelligenz (KI)“ und „Neuronale Netze“ die Forschungslandschaft und unsere Gesellschaft in Zukunft verändern wird, wird interessant zu beobachten sein. Diese Studie beruht auf komplexen Vorgängen, die nur mit Hilfe von modernen Informationstechniken in einem akzeptablen Zeitraum umgesetzt werden können, allerdings ist jeder der ablaufenden Schritte begründet, nachvollziehbar und komplett reproduzierbar. Aktuell findet ein pragmatischer Wandel in der Wissenschaft statt: Die KI bietet Lösungen und Ergebnisse für komplexe Probleme, welche die „klassische“ Wissenschaft seit Jahren beschäftigen. Selbstlernend und mit der Möglichkeit auf unvorstellbar große Datenmengen zurückzugreifen, findet sie Lösungsansätze, die für den Menschen hochkomplex und nicht immer nachvollziehbar sind. Gerade im Bereich der medizinischen Bildgebung ist der Wunsch nach objektiven Kriterien für eine Entscheidungsfindung groß und die jüngsten Ergebnisse der auf Künstlicher Intelligenz beruhenden Forschungsergebnisse vielversprechend.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Erstellung von Imaging-Biomarkern, die robust zwischen fibrosiertem und gesundem Lungengewebe im HR-CT unterscheiden können. Mit Hilfe morphologischer Bildverarbeitungsverfahren sollten die Charakteristika von fibrosiertem Lungengewebe verstärkt und numerisch ausgewertet werden.

Hierfür wurden HR-CT-Bilddaten von 78 Patienten mit fibrosiertem Lungengewebe und 23 Patienten mit unauffälligem Lungenparenchym untersucht. Zu Beginn erfolgte eine semiautomatische Segmentierung der Schnittbilder, um anschließend die für fibrosiertes Lungengewebe typischen morphologischen Charakteristika hervorzuheben. Da diese Merkmale bei Lungengesunden nicht vorliegen, führt diese Bearbeitung zu einer Verstärkung der Unterschiede zwischen Patienten mit Lungenfibrose und Lungengesunden. Dazu erfolgte nach der Segmentierung im zweiten Schritt eine Binarisierung durch drei festgelegte Schwellenwertbereiche, um morphologische Charakteristika des Lungengewebes hervorzuheben. Im dritten Schritt wurden diese Merkmale durch vier verschiedene Kombinationen aus Closing- und Opening-Strukturelementen verstärkt.

Die Ergebnisse zeigen für alle vier erstellten Parameter statistisch hoch signifikante Gruppenunterschiede. Zur Klassifizierung der insgesamt 39 Datenreihen wurden, auf einer logistischen Regressionsanalyse basierend, die AUC-Werte der ROC-Kurven bestimmt. Eine erste Auswertung erfolgte nach der Binarisierung und eine zweite Auswertung nach der Verstärkung der morphologischen Charakteristika durch Closing- und Opening-Operationen. Schon nach der Binarisierung zeigten sich AUC-Werte bis zu 0,976. Der analysierte Schwellenwertbereich $S_{3;-500; -200_{HE}}$ brachte für die meisten Parameter die prädiktivsten Werte hervor. Der Parameter Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel im Schwellenwertbereich S3 mit einem 5×5 Pixel großem Closing- und einem 3×3 Pixel großem Opening-Strukturelement erreichte einen maximalen AUC-Wert von 0,989.

Durch den ersten Arbeitsschritt der Binarisierung konnte im Schwellenwertbereich S3 robust zwischen den Gruppen mit fibrosiertem und gesundem Lungengewebe unterschieden werden. Die Verstärkung der morphologischen Charakteristika konnte eine zusätzliche Verbesserung der AUC-Werte erzielen. Eingebettet in ein Konzept, wie z. B. von Radiomics, stellt dieses Modell einen funktionierenden und robusten Imaging-Biomarker dar.

6. Abstract

The purpose of this study was the creation of imaging biomarkers to distinguish patients with pulmonary fibrosis and healthy subjects in high-resolution CTs. Intensification of characteristics of pulmonary fibrosis, based on morphological image processing, was performed and evaluated numerically.

Datasets of 78 patients with the diagnosis of pulmonary fibrosis and 23 healthy subjects were studied and compared. At first semiautomatic lung parenchyma segmentation was performed. After that, the segmented images were used to isolate and to enhance specific morphological fibrosis characteristics. Next, binary images were created for each of three different Hounsfield unit (HU) threshold ranges. To intensify the morphological fibrosis characteristics, basic image processing methods like morphological opening and closing were applied, leading to different, parameterized image variations of the normal and the fibrotic group.

Statistical analysis shows significant differences, between both patient groups, for all parameter settings. In order to find the best parameter settings, a logistic regression analysis was implemented and the values of the area under the receiver operator characteristic (ROC) curve (AUC) were computed. A first group comparison was performed after the binarization of the images and a second comparison after the enhancement of the specific fibrosis characteristics by the closing and opening operations. Based on the analysis of binary image, AUC values of up to 0,976 could be found. The threshold range of -500 to -200 HU lead to the highest AUC values. Application of the morphological image processing operations lead to a slight increase up to AUC values being 0,989.

These findings suggest that the evaluated image processing operations can serve as a valuable numerical image marker for a reproducible, and observer independent differentiation between normal and fibrotic lung parenchyma. The concept fits well into the current radiomics philosophy.

Literaturverzeichnis

- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. (2002). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165: 277–304.
- American Thoracic Society, & European Respiratory Society. (2002). American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (E. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165: 277–304.
- Andreu, J, Hidalgo, A, Pallisa, E, Majó, J, Martínez-Rodríguez, M, & Cáceres, J. (2004). Septal thickening: HRCT findings and differential diagnosis. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, 33: 226–237.
- Atkinson A.J., J, Colburn, W A, DeGruttola, V G, DeMets, D L, Downing, G J, Hoth, D F, Oates, J A, Peck, C C, Schooley, R T, Spilker, B A, Woodcock, J, & Zeger, S L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 69: 89–95.
- Bartholmai, B J, Raghunath, S, Karwoski, R A, Moua, T, Rajagopalan, S, Maldonado, F, Decker, P A, & Robb, R A. (2013). Quantitative computed tomography imaging of interstitial lung diseases. *Journal of Thoracic Imaging*, 28: 298–307.
- Behr, J, Günther, A, Ammenwerth, W, Bittmann, I, Bonnet, R, Buhl, R, Eickelberg, O, Ewert, R, Gläser, S, Gottlieb, J, Grohé, C, Kreuter, M, Kroegel, C, Markart, P, Neurohr, C, Pfeifer, M, Prasse, A, ... Costabel, U. (2013). S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie*, 67: 81–111.
- Bezdek, J C, Hall, L O, & Clarke, L P. (1993). Review of MR image segmentation techniques using pattern recognition. *Medical Physics*, 20: 1033–48.
- Biederer, J, & Reuter, M. (2010). HRCT der Lunge. *Der Radiologe*, 50: 553–566.
- Cottin, V, Nunes, H, Mouthon, L, Gamondes, D, Lazor, R, Hachulla, E, Revel, D, Valeyre, D, & Cordier, J-F. (2011). Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis & Rheumatism*, 63: 295–304.
- Coultas, D B, Zumwalt, R E, Black, W C, & Sobonya, R E. (1994). The epidemiology of interstitial lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150: 967–972.
- de Jong, P A. (2005). Computed tomographic imaging of the airways: relationship to structure and function. *European Respiratory Journal*, 26: 140–152.
- Dempsey, O J. (2006). Clinical review: Idiopathic pulmonary fibrosis—Past, present and future. *Respiratory Medicine*, 100: 1871–1885.
- Dhara, A K, Mukhopadhyay, S, Dutta, A, Garg, M, & Khandelwal, N. (2016). A Combination of Shape and Texture Features for Classification of Pulmonary Nodules in Lung CT Images. *Journal of Digital Imaging*, 29: 466–475.

- Flaherty, K R. (2003). Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*, 58: 143–148.
- Flaherty, K R, Andrei, A-C, King, T E, Raghu, G, Colby, T V., Wells, A, Bassily, N, Brown, K, du Bois, R, Flint, A, Gay, S E, Gross, B H, Kazerooni, E A, Knapp, R, Louvar, E, Lynch, D, Nicholson, A G, ... Martinez, F J. (2007). Idiopathic Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175: 1054–1060.
- Fuks, Z, & Weichselbaum, R R. (1992). Radiation tolerance and the new biology: growth factor involvement in radiation injury to the lung. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 24: 183–184.
- Galbán, C J, Han, M K, Boes, J L, Chughtai, K A, Meyer, C R, Johnson, T D, Galbán, S, Rehemtulla, A, Kazerooni, E A, Martinez, F J, & Ross, B D. (2012). Computed tomography–based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nature Medicine*, 18: 1711–1715.
- Garantziotis, S, Steele, M P, & Schwartz, D A. (2004). Pulmonary fibrosis: thinking outside of the lung. *Journal of Clinical Investigation*, 114: 319–321.
- Gevenois, P A, Scillia, P, de Maertelaer, V, Michils, A, De Vuyst, P, & Yernault, J C. (1996). The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. *American Journal of Roentgenology*, 167: 1169–1173.
- Gillies, R J, Kinahan, P E, & Hricak, H. (2015). Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, 278: 151169.
- Gillooly, M, & Lamb, D. (1993). Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax*, 48: 39–43.
- Gonzalez, R C., & Woods, R E. (2008). *Digital Image Processing* (3rd ed.). New Jersey: Pearson.
- Gross, T J, & Hunninghake, G W. (2001). Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 345: 517–525.
- Hansell, D M, Bankier, A A, MacMahon, H, McLoud, T C, Müller, N L, & Remy, J. (2008). Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*, 246: 697–722.
- Hansell, D M, Goldin, J G, King, T E, Lynch, D A, Richeldi, L, & Wells, A U. (2015). CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a Position Paper from the Fleischner society. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3: 483–496.
- Hasegawa, M, Nasuhara, Y, Onodera, Y, Makita, H, Nagai, K, Fuke, S, Ito, Y, Betsuyaku, T, & Nishimura, M. (2006). Airflow Limitation and Airway Dimensions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173: 1309–1315.
- Hassanpour, H, Samadiani, N, & Mahdi Salehi, S M. (2015). Using morphological transforms to enhance the contrast of medical images. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 46: 481–489.
- Henschke, C I, McCauley, D I, Yankelevitz, D F, Naidich, D P, McGuinness, G, Miettinen, O S, Libby, D M, Pasmantier, M W, Koizumi, J, Altorki, N K, & Smith, J P. (1999). Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *The Lancet*, 354: 99–105.

- Iwasawa, T, Kanauchi, T, Hoshi, T, Ogura, T, Baba, T, Gotoh, T, & Oba, M S. (2016). Multicenter study of quantitative computed tomography analysis using a computer-aided three-dimensional system in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Japanese Journal of Radiology*, *34*: 16–27.
- Jacob, J, Bartholmai, B J, Rajagopalan, S, Kokosi, M, Nair, A, Karwoski, R, Raghunath, S M, Walsh, S L F, Wells, A U, & Hansell, D M. (2016). Automated Quantitative Computed Tomography Versus Visual Computed Tomography Scoring in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Thoracic Imaging*, *31*: 304–311.
- Kalender, W A, Rienmüller, R, Seissler, W, Behr, J, Welke, M, & Fichte, H. (1990). Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT. *Radiology*, *175*: 265–8.
- Karakatsani, A, Papakosta, D, Rapti, A, Antoniou, K M, Dimadi, M, Markopoulou, A, Latsi, P, Polychronopoulos, V, Birba, G, Ch, L, & Bouros, D. (2009). Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respiratory Medicine*, *103*: 1122–1129.
- Keller, B M, Reeves, A P, Henschke, C I, & Yankelevitz, D F. (2011). Multivariate compensation of quantitative pulmonary emphysema metric variation from low-dose, whole-lung CT scans. *American Journal of Roentgenology*, *197*: 495–502.
- Kessler, L G, Barnhart, H X, Buckler, A J, Choudhury, K R, Kondratovich, M V, Toledano, A, Guimaraes, A R, Filice, R, Zhang, Z, & Sullivan, D C. (2015). The emerging science of quantitative imaging biomarkers terminology and definitions for scientific studies and regulatory submissions. *Statistical Methods in Medical Research*, *24*: 9–26.
- Kim, H, Park, C M, Goo, J M, Wildberger, J E, & Kauczor, H-U. (2015). Quantitative Computed Tomography Imaging Biomarkers in the Diagnosis and Management of Lung Cancer. *Investigative Radiology*, *50*: 571–583.
- Kimori, Y. (2011). Mathematical morphology-based approach to the enhancement of morphological features in medical images. *Journal of Clinical Bioinformatics*, *1*: 33.
- Kimori, Y. (2013). Morphological image processing for quantitative shape analysis of biomedical structures: effective contrast enhancement. *Journal of Synchrotron Radiation*, *20*: 848–853.
- King, T E, Pardo, A, & Selman, M. (2011). Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*, *378*: 1949–1961.
- Kumar, V, Gu, Y, Basu, S, Berglund, A, Eschrich, S A, Schabath, M B, Forster, K, Aerts, H J W L, Dekker, A, Fenstermacher, D, Goldgof, D B, Hall, L O, Lambin, P, Balagurunathan, Y, Gatenby, R A, & Gillies, R J. (2012). Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging*, *30*: 1234–1248.
- Kuruvilla, J, & Gunavathi, K. (2014). Lung cancer classification using neural networks for CT images. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *113*: 202–209.
- Lambin, P, Rios-Velazquez, E, Leijenaar, R, Carvalho, S, van Stiphout, R G P M, Granton, P, Zegers, C M L, Gillies, R, Boellard, R, Dekker, A, & Aerts, H J W L. (2012). Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, *48*: 441–6.

- Lamers, R J S, Kemerink, G J, Drent, M, & van Engelshoven, J M A. (1998). Reproducibility of spirometrically controlled CT lung densitometry in a clinical setting. *European Respiratory Journal*, *11*: 942–945.
- Lee, J W, Devanarayan, V, Barrett, Y C, Weiner, R, Allinson, J, Fountain, S, Keller, S, Weinryb, I, Green, M, Duan, L, Rogers, J A, Millham, R, O'Brien, P J, Sailstad, J, Khan, M, Ray, C, & Wagner, J A. (2006). Fit-for-Purpose Method Development and Validation for Successful Biomarker Measurement. *Pharmaceutical Research*, *23*: 312–328.
- Lynch, D A, Godwin, J D, Safrin, S, Starko, K M, Hormel, P, Brown, K K, Raghu, G, King, T E, Bradford, W Z, Schwartz, D A, Richard Webb, W, & Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. (2005). High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *172*: 488–93.
- Mackin, D, Fave, X, Zhang, L, Fried, D, Yang, J, Taylor, B, Rodriguez-Rivera, E, Dodge, C, Jones, A K, & Court, L. (2015). Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features. *Investigative Radiology*, *50*: 757–765.
- Mahmoud, T A, & Marshall, S. (2008). Medical image enhancement using threshold decomposition driven adaptive morphological filter. *Journal of Data Analysis and Information Processing*, *4*: 2–6.
- Matheron, G, & Serra, J. (2002). The birth of Mathematical Morphology. *Proc. 6th Intl. Symp. Mathematical Morphology*, 1–16.
- Mattonen, S A, Palma, D A, Johnson, C, Louie, A V., Landis, M, Rodrigues, G, Chan, I, Etemad-Rezai, R, Yeung, T P C, Senan, S, & Ward, A D. (2016). Detection of Local Cancer Recurrence after Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Lung Cancer: Physician Performance Versus Radiomic Assessment. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *94*: 1121–1128.
- Meltzer, E B, & Noble, P W. (2008). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *3*: 8.
- Mitsunobu, F, Mifune, T, Ashida, K, Hosaki, Y, Tsugeno, H, Okamoto, M, Harada, S, Takata, S, & Tanizaki, Y. (2001). Influence of age and disease severity on high resolution CT lung densitometry in asthma. *Thorax*, *56*: 851–6.
- Mogulkoc, N, Brutsche, M H, Bishop, P W, Greaves, S M, Horrocks, A W, Egan, J I M J, Manchester, G, & Fibrosis, P. (2001). Pulmonary Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Referral for Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, *164*: 103–108.
- Mueller-Mang, C, Grosse, C, Schmid, K, Stiebellehner, L, & Bankier, A a. (2007). What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics : A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, *27*: 595–615.
- Mura, M, Zompatori, M, Pacilli, A M G, Fasano, L, Schiavina, M, & Fabbri, M. (2006). The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Care*, *51*: 257–65.
- Nakagawa, H, Nagatani, Y, Takahashi, M, Ogawa, E, Tho, N Van, Ryujin, Y, Nagao, T, & Nakano, Y. (2016). Quantitative CT analysis of honeycombing area in idiopathic pulmonary fibrosis: Correlations with pulmonary function tests. *European Journal of Radiology*, *85*: 125–130.

- Nalysnyk, L, Cid-ruzafa, J, Rotella, P, & Esser, D. (2012). Pulmonary Fibrosis : Review of the literature, *21*: 355–361.
- Narang, S, Lehrer, M, Yang, D, Lee, J, & Rao, A. (2016). Radiomics in glioblastoma: current status, challenges and potential opportunities. *Translational Cancer Research*, *5*: 383–397.
- Nawa, T, Nakagawa, T, Kusano, S, Kawasaki, Y, Sugawara, Y, & Nakata, H. (2002). Lung Cancer Screening Using Low-Dose Spiral CT. *Chest*, *122*: 15–20.
- Obuchowski, N A, Reeves, A P, Huang, E P, Wang, X-F, Buckler, A J, Kim, H J (Grace), Barnhart, H X, Jackson, E F, Giger, M L, Pennello, G, Toledano, A Y, Kalpathy-Cramer, J, Apanasovich, T V, Kinahan, P E, Myers, K J, Goldgof, D B, Barboriak, D P, ... Sullivan, D C. (2015). Quantitative imaging biomarkers: A review of statistical methods for computer algorithm comparisons. *Statistical Methods in Medical Research*, *24*: 68–106.
- Parekh, V, & Jacobs, M A. (2016). Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, *1*: 207–226.
- Parr, D G, Stoel, B C, Stolk, J, Nightingale, P G, & Stockley, R A. (2004). Influence of Calibration on Densitometric Studies of Emphysema Progression Using Computed Tomography. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *170*: 883–890.
- Prescott, J W. (2013). Quantitative Imaging Biomarkers: The Application of Advanced Image Processing and Analysis to Clinical and Preclinical Decision Making. *Journal of Digital Imaging*, *26*: 97–108.
- Reljin, B, Milosević, Z, Stojić, T, & Reljin, I. (2010). Computer aided system for segmentation and visualization of microcalcifications in digital mammograms. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, *47*: 525–532.
- Reynolds, S D, Brechbuhl, H M, Smith, M K, & Smith, R W. (2012). State of the Art Lung Epithelial Healing : A Modified Seed and Soil Concept. *Proc Am Thorac Soc.*, *9*(2): 27–37.
- Ryerson, C J, Hartman, T, Elicker, B M, Ley, B, Lee, J S, Abbritti, M, Jones, K D, King, T E, Ryu, J, & Collard, H R. (2013). Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, *144*: 234–240.
- Schröer, & Obert. (2015). *Anwendung quantitativer Analyseparameter zur Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems anhand von HR-CT Daten.*
- Schuster, D P. (2007). The Opportunities and Challenges of Developing Imaging Biomarkers to Study Lung Function and Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *176*: 224–230.
- Scrivener, M, de Jong, E E C, van Timmeren, J E, Pieters, T, Ghaye, B, & Geets, X. (2016). Radiomics applied to lung cancer: a review. *Translational Cancer Research*, *5*: 398–409.
- Selman, M. (2001). Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving Hypotheses about Its Pathogenesis and Implications for Therapy. *Annals of Internal Medicine*, *134*: 136.
- Smith, J J, Sorensen, A G, & Thrall, J H. (2003). Biomarkers in Imaging: Realizing

- Radiology's Future. *Radiology*, 227: 633–638.
- Sone, S, Li, F, Yang, Z-G, Honda, T, Maruyama, Y, Takashima, S, Hasegawa, M, Kawakami, S, Kubo, K, Haniuda, M, & Yamanda, T. (2001). Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *British Journal of Cancer*, 84: 25–32.
- Sone, S, Takashima, S, Li, F, Yang, Z, Honda, T, Maruyama, Y, Hasegawa, M, Yamanda, T, Kubo, K, Hanamura, K, & Asakura, K. (1998). Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *The Lancet*, 351: 1242–1245.
- Stoel, B C, & Stolk, J. (2004). Optimization and Standardization of Lung Densitometry in the Assessment of Pulmonary Emphysema. *Investigative Radiology*, 39: 681–688.
- Stoel, B C, Vrooman, H A, Stolk, J, & Reiber, J H. (1999). Sources of error in lung densitometry with CT. *Investigative Radiology*, 34: 303–309.
- Sullivan, G M, & Feinn, R. (2012). Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough. *Journal of Graduate Medical Education*, 4: 279–282.
- Sweidan, A J, Singh, N K, Dang, N, Lam, V, & Datta, J. (2016). Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity - A Frequently Missed Complication. *Clinical Medicine Insights. Case Reports*, 9: 91–94.
- Talmadge E. King, J. (2009). Interstitielle Lungenerkrankungen. In Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longio, Jameson, & Loscalzo (Eds.), *Harrisons Innere Medizin* (17th ed., p. 3800). Berlin: ABW Wissenschaftsverlag.
- Teramoto, S, & Ishii, M. (2007). Aging, the Aging Lung, and Senile Emphysema Are Different. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175: 197–198.
- Thurlbeck, W M. (1967). The internal surface area of nonemphysematous lungs. *American Review of Respiratory Diseases*, 95: 765–773.
- Tiddens, H, Silverman, M, & Bush, A. (2000). The role of inflammation in airway disease: remodeling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162: 7–10.
- Travis, W D, Costabel, U, Hansell, D M, King, T E, Lynch, D A, Nicholson, A G, Ryerson, C J, Ryu, J H, Selman, M, Wells, A U, Behr, J, Bouros, D, Brown, K K, Colby, T V., Collard, H R, Cordeiro, C R, Cottin, V, ... Valeyre, D. (2013). An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188: 733–748.
- Uppaluri, R, Heitmman, E A, Sonka, M, Hartley, P G, Hunninghake, G W, & McLennan, G. (1999). Computer Recognition of Regional Lung Disease Patterns. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160: 648–654.
- Vincent, L M, & Masters, B R. (1992). Morphological image processing and network analysis of cornea endothelial cell images. *Proceedings of the SPIE*, 1769: 212–226.
- Watadani, T, Sakai, F, Johkoh, T, Noma, S, Akira, M, Fujimoto, K, Bankier, A A, Lee, K S, Müller, N L, Song, J-W, Park, J-S, Lynch, D A, Hansell, D M, Remy-Jardin,

- M, Franquet, T, & Sugiyama, Y. (2013). Interobserver Variability in the CT Assessment of Honeycombing in the Lungs. *Radiology*, 266: 936–944.
- Weill, D, Benden, C, Corris, P A, Dark, J H, Davis, R D, Keshavjee, S, Lederer, D J, Mulligan, M J, Patterson, G A, Singer, L G, Snell, G I, Verleden, G M, Zamora, M R, & Glanville, A R. (2015). A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34: 1–15.
- Wiggins, J, Strickland, B, & Turner-Warwick, M. (1990). Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respiratory Medicine*, 84: 365–9.
- Xaubet, A, Agustí, C, Luburich, P, Roca, J, Montón, C, Ayuso, M C, Barberá, J A, & Rodriguez-Roisin, R. (1998). Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158: 431–436.
- Yip, S S F, & Aerts, H J W L. (2016). Applications and limitations of radiomics. *Physics in Medicine and Biology*, 61: 150–166.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Pathogenetischer Mechanismus der Lungenfibrose nach Garantziotis et al., 2004).	3
Abbildung 2:	HR-CT-Schnittbilder eines Patienten mit stark fibrosiertem Lungengewebe.....	6
Abbildung 3:	Erosion als morphologische Basisoperation an einem Binärbild. Beispielhafte Veränderung des Ausgangsbilds A bei der Vektorsubtraktion mit dem Strukturelement B. Die weißen Pixel in C stellen das Ergebnis dar, die grauen Pixel sind durch die Erosion in ihrem Wert von „1“ auf „0“ herabgestuft worden.	11
Abbildung 4:	Dilatation als morphologische Basisoperation an einem Binärbild. Beispielhafte Veränderung des Ausgangsbilds A bei der Vektoraddition mit dem Strukturelement B. C stellt das Ergebnis dar. Die grauen Pixel sind durch die Dilatation in ihrem Wert von „0“ auf „1“ hochgestuft worden. Die Gesamtfläche aus grauen und weißen Pixeln stellt das Ergebnis der Dilatation dar.	11
Abbildung 5:	Beispielhafte Darstellung einer Closing-Operation an Ausgangsbild A mit einem Strukturelement (B) der Größe 3×3 Pixel. C stellt das Ergebnis des Prozesses dar.	12
Abbildung 6:	Beispielhafte Darstellung einer Opening-Operation an Ausgangsbild A mit einem Strukturelement (B) der Größe 3×3 Pixel. C stellt das Ergebnis des Prozesses dar.	13
Abbildung 7:	Graphische Übersichtsdarstellung der Programmstruktur.	18
Abbildung 8:	Darstellung verschiedener Segmentierungsschritte. Das linke Bild zeigt das originale CT-Schnittbild. Im mittleren Bild befindet sich noch die segmentierte Lunge. Das rechte Bild demonstriert das Ergebnis nach der Anhebung der Hintergrundpixel auf +3096 HE.	20
Abbildung 9:	Transformiertes HE-Histogramm. Die HE-Werte der x-Achse wurden in diesem transformierten Histogramm um 1000 angehoben, die y-Achse beschreibt die Häufigkeit der Pixel. Die farblich unterlegten Bereiche stellen jeweils die drei berücksichtigten Schwellenwertbereiche (S) dar.	21
Abbildung 10:	Übersicht der Ergebnisse nach den erfolgten Binarisierungen.....	22
Abbildung 11:	Exemplarische Darstellung der binären Bildoperationen am Beispiel von fibrosiertem Lungengewebe. Obere Reihe: Totalaufnahmen der Lunge. Untere Reihe: Partielle Vergrößerungen der Lunge. Von links nach rechts: Binär-Bild, MorphClose-Bild, MorphOpen-Bild. Datenreihe: S3 [-500; -200] HE, MC-Strukturelement: 5×5 Pixel, MO-Strukturelement 3×3 Pixel. Die roten Quadrate entsprechen dem jeweiligen MO/MC-Strukturelement.....	23
Abbildung 12:	Exemplarische Darstellung der morphologischen Charakterisierung mit MC- & MO-Strukturelementen der Größe 10×10 Pixel.	24
Abbildung 13:	Exemplarische Darstellung der morphologischen Charakterisierung mit einem MC-Strukturelement der Größe 3×3 Pixel und einem MO-Strukturelement der Größe 5×5 Pixel.	24

Abbildung 14:	Beispielhafte Übersicht von 8 der 100 zur Auswahl stehenden Kombinationen aus verschiedenen MC – und MO -Strukturelementen. Die in dieser Studie verwendeten Parameter-Einstellungen sind fett gedruckt.	25
Abbildung 15:	Übersicht über die Versuchsreihen und den Ursprung der analysierten Werte.	26
Abbildung 16:	Zusammenfassung der Operationen und Übersicht über die Parameter-Gewinnung. Versuchsreihe: S2 (-500;-800 HE), MC-Strukturelement der Größe 4×4 Pixel, MO-Strukturelement der Größe 4×4 Pixel.	27
Abbildung 17:	Darstellung der Ergebnisse nach der Binarisierung mit dem Schwellenwertbereich S1 [-1000; -950] HE.....	31
Abbildung 18:	Darstellung der Ergebnisse nach der Binarisierung mit dem Schwellenwertbereich S2 [-700;-500] HE.....	32
Abbildung 19:	Darstellung der Ergebnisse nach der Binarisierung mit dem Schwellenwertbereich S3 [-500;-200] HE.....	33
Abbildung 20:	Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich S1 [-1000; -950] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.....	35
Abbildung 21:	Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich S1 [-1000; -950] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.....	36
Abbildung 22:	Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich S2 [-700; -500] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.....	37
Abbildung 23:	Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich S2 [-700; -500] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.....	38
Abbildung 24:	Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich S3 [-500; -200] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.....	39
Abbildung 25:	Exemplarische Darstellung der Ergebnisse im Analysebereich T3 [-500; -200] HE nach den morphologischen Charakterisierungen.....	40
Abbildung 26:	Graphische Darstellung der Mittelwerte des Parameters Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel für alle HE-Bereiche. Der Standardfehler und die Signifikanzniveaus werden mit angegeben.	41
Abbildung 27:	Graphische Darstellung der Mittelwerte des Parameters Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel für die 12 Versuchsreihen. Der Standardfehler und die Signifikanzniveaus sind mit angegeben.....	42
Abbildung 28:	Graphische Darstellung des Parameters Anzahl Cluster für alle 12 Versuchsreihen. Der Standardfehler und die Signifikanzniveaus sind mit angegeben.....	44
Abbildung 29:	Graphische Darstellung des Parameters Maximale Clusteranzahl für alle 12 Versuchsreihen. Der Standardfehler und die Signifikanzniveaus sind mit angegeben.	45
Abbildung 30:	Oben: Kurve der logistischen Regressionsanalyse. Unten: ROC-Kurve. Exemplarische Darstellung mit dem Parameter Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel im Schwellenwertbereich S2.....	46
Abbildung 31:	ROC-Kurven.....	47
Abbildung 32:	HR-CT-Schnittbilder von drei verschiedenen Patienten mit fibrosiertem Lungengewebe. Alle Schnittbilder wurden mit durch den Parameter Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel mit den Einstellungen 35533 falsch-negativ klassifiziert.	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Darstellung der des Parameters Binär-Pixel/CT-Seg-Pixel.....	42
Tabelle 2:	Darstellung der Ergebnisse des Parameters Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel.43	
Tabelle 3:	Darstellung der Ergebnisse des Parameters Anzahl Cluster.....	44
Tabelle 4:	Darstellung der Ergebnisse des Parameters Maximale Clusteranzahl.....	45
Tabelle 5:	AUC-Werte.....	48
Tabelle 6:	Cut-Werte der logistischen Regressionsanalyse für den Parameter Cluster-Pixel/CT-Seg-Pixel mit den Einstellungen 35533.....	48

Abkürzungsverzeichnis

AIP	Akute interstitielle Pneumonie
ANOSIM	Analysis of similarities
AUC	Area under the curve
CAD	Computer-aided detection
CALIPER	Computer Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating
COPD	chronic obstructive pulmonary disease = Chronisch obstruktive-Lungenerkrankung
CPFE	Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema
CT	Computertomographie
DAD	Diffuse alveolar damage = Diffuser Alveolarschaden
DIP	Diffuse interstitielle Pneumonie
Df	Degrees of Freedom = Freiheitsgrade
EKG	Elektrokardiogramm
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GHNC	Gaussian histogram normalized correlation
HE	Hounsfield-Einheit
HR-CT	High Resolution – Computed Tomography = hochauflösende Computertomographie
IIP	idiopathische interstitielle Pneumonie
kg	Kilogramm
kV	Kilovolt

ILD	interstitial lung disease = Interstitielle Lungenerkrankung
IPF	idioopathisch pulmonale Fibrose
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LIP	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie
mAs	Milliamperesekunde
MC	Morph-Closing
MO	Morph-Opening
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NSIP	Nichtspezielle interstitielle Pneumonie
OP	Organisierende Pneumonie
QIBA	Quantitative Imaging Biomarker Alliance
QIB	Quantitative Imaging Biomarker
RB-ILD	Respiratoric Bronchiolitis – Interstitial Lung Disease
RMP	Rotierende morphologischen Prozessierung
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
RSNA	Radiologic Society of North America
S	Schwellenwertbereich
UKGM	Universitätsklinikum Gießen Marburg
VOI	Volume of Interest

Publikationsverzeichnis

Vorträge:

Schläfer J, Obert M, Krombach G. Entwicklung von Radiomics-Bildmarkern zur Lungenparenchym-Differenzierung. 99. Deutscher Röntgenkongress, 09.05.-12.05.2018, Leipzig, Deutschland

Ausgezeichnet mit dem 1. DRG Poster-Preis „summa cum laude“

Veröffentlichungen:

Preisverleihungen und Ehrenmitgliedschaften der DRG 2018. (2018). RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren, 190: 649–651.

URKUNDE



LEIPZIG, im Mai 2018

Die Deutsche Röntgengesellschaft e.V. verleiht den

Poster-Preis 2018
„summa cum laude“

an

Johannes Till Schlaefer

Gießen

für seine wissenschaftliche Posterpräsentation mit dem Titel

„Entwicklung von Radiomics-Bildmarkern zur Lungenparenchym-
Differenzierung“

Der Präsident der Deutschen Röntgengesellschaft e.V.



DEUTSCHE RÖNTGENGESELLSCHAFT
Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V.

Ehrenwörtliche Erklärung

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

Gießen, November 2018

Danksagung

Mein großer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach für die Bereitschaft, meine Arbeit vor dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität zu vertreten.

Bei Dr. Martin Obert möchte ich mich im besonderem Maße bedanken. Von dem Zeitpunkt an, als er mir das Thema der hier vorliegenden Arbeit überließ, und über den gesamten Verlauf stand er mir mit Rat und Tat zur Seite. Ohne seine Hingabe, seine große Geduld und seinen freundschaftlichen, wie fachlichen Einsatz wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.

Ein herzliches Dankeschön geht an Dr. Georgia Koppe, die mir bei der statistischen Auswertung eine sehr große Hilfe war.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, die mich bei meinen Entscheidungen jederzeit und uneingeschränkt unterstützt.