

# Numerische Methoden in der CT-Diagnostik

Automatische Bildanalyse

mit Volumetrie, Densitometrie und fraktaler Dimension

an einem Schafmodell mit Inhalationstrauma

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Stamm, Marieke

aus Freiburg im Breisgau

Gießen 2018

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

1. Gutachter: Prof. Dr. Gabriele A. Krombach

2. Gutachter: Prof Dr. Georg Friedrich Bachmann

Tag der Disputation: 22.01.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	Inhalationstrauma.....	2
1.2	Dual-Source-CT .....	7
1.2.1	Hounsfield-Einheit .....	8
1.2.2	Fensterung.....	9
1.3	Segmentierung.....	10
1.4	Auswertungsparameter .....	11
1.4.1	Volumetrie.....	11
1.4.2	Densitometrie.....	11
1.4.3	Fraktale Dimension .....	11
1.5	Fragestellung .....	14
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>16</b>
2.1	Datenerhebung .....	16
2.1.1	Studiendesign der Primärstudie .....	16
2.1.2	CT Untersuchungsprotokoll.....	20
2.2	Durchführung der quantitativen Bildanalyse .....	20
2.2.1	Software.....	20
2.2.2	Segmentierungsverfahren .....	20
2.2.3	Fensterbereiche und Auswertungsparameter.....	26
2.3	Statistische Auswertung .....	30
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>33</b>
3.1	Segmentierung.....	33
3.2	Visuelle Darstellung von Gruppenunterschieden .....	35
3.3	Statistische Testergebnisse.....	41
3.3.1	HE-Gesamt .....	41
3.3.2	28 Fenster.....	43
3.3.3	ROC-Analyse .....	51
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	53
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>54</b>

4.1	Beantwortung der Forschungsfragen .....	54
4.2	Auswahl des Fensters zur CAD beim Inhalationstrauma .....	58
4.3	Relevanz der CT und der automatischen Bildbefundung beim Inhalationstrauma ...	59
4.4	Zukünftige Forschung.....	61
4.5	Limitationen.....	61
	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>64</b>
	<b>SUMMARY .....</b>	<b>65</b>
	<b>ANHANG.....</b>	<b>66</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>69</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>78</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>79</b>
	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>80</b>
	<b>PUBLIKATION.....</b>	<b>81</b>
	<b>EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>82</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>83</b>

## 1 Einleitung

Die Computertomografie (CT) ist ein wesentliches bildgebendes Instrument der medizinischen Diagnostik und der interventionellen Radiologie. Sie ist trotz einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung für den Patienten das Verfahren der Wahl zur überlagerungsfreien Darstellung der inneren Organe und zeichnet sich durch eine gute zeitliche und räumliche Auflösung sowie eine kurze Untersuchungsdauer aus (Reiser et al. 2017).

Die CT hat insbesondere in der Lungenbildgebung einen hohen Stellenwert. Sie kommt beispielsweise zur Beurteilung des Lungenparenchyms, beim Tumorstaging und zur Beurteilung von pulmonalen Läsionen zum Einsatz (Alkadhi 2011). Derzeit ist die CT in der Lungendiagnostik die Methode mit der höchsten Sensitivität (van Rikxoort et al. 2013).

Die Diagnosestellung in der Radiologie wird immer zeitintensiver (van Ginneken et al. 2011). Bei der Durchführung einer CT werden heutzutage innerhalb von Sekunden 500 - 1000 Einzelbilder erstellt, die anschließend von einem Radiologen bei der Befundung analysiert und interpretiert werden müssen (Zhou et al. 2006). Die Anzahl an CT-Untersuchungen insgesamt nimmt ebenfalls zu, ursächlich bedingt durch den technischen Fortschritt, der zu einer Verbesserung der Bildqualität und damit verbunden zu erweiterten diagnostischen Möglichkeiten geführt hat (Park et al. 2009; Müller et al. 2004).

Der Bedarf an digitaler Bildgebung steigt speziell im Bereich der Lungendiagnostik. Hierbei spielt der demographische Wandel in Deutschland eine Rolle. Erkrankungen der Atemorgane nehmen mit steigendem Alter zu und stellen eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität dar (Knipel et al. 2012). In der Todesursachenstatistik für das Jahr 2015 folgen Lungenerkrankungen direkt nach drei Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems auf Platz 4 („Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“) und 6 („sonstige chronische obstruktive Lungenerkrankung“) (Statistisches Bundesamt 2017). Die zunehmende Prävalenz von Lungenerkrankungen führt somit in der Folge zu einer Zunahme an radiologischer Bildgebung in diesem Bereich.

Computerassistierte Analysemethoden haben das Ziel, den Radiologen zu unterstützen und somit die zeitintensive Auswertung von digitalem Bildmaterial effizienter und erfolgreicher zu gestalten. Nach Doi (2014) bedeutet dies, dass dem Radiologen bei der Bildinterpretation vom Computer eine Art Zweitmeinung angeboten wird (Doi 2014). Die Systeme zur computerassistierten Diagnose (CAD) können eine untersucherunabhängige, quantitative Analyse durchführen und somit die Intra- und Interobserver-Variabilität senken (Sluimer et al. 2006).

So könnte die Genauigkeit und Konsistenz in der Diagnosestellung verbessert und die Auswertungszeit reduziert werden (Kim et al. 2013; van Rikxoort und van Ginneken 2013). Schlussfolgernd könnte die steigende Menge an digitalem Bildmaterial schneller und genauer bewältigt werden.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte ein CAD-Programm evaluiert werden. Die Evaluation erfolgte anhand von thorakalen CT-Bildern von Schafen. Von diesen Schafen liegen CT-Bilder vor und nach einem induzierten Inhalationstrauma vor, die von dem CAD-Programm automatisch differenziert werden sollten. Bei der Methode wurden zudem drei verschiedene Auswertungsparameter (Volumetrie, Densitometrie, fraktale Dimension) verwendet und die Ergebnisse verglichen.

### 1.1 Inhalationstrauma

Die Inhalation von Rauch kann zur Schädigung der Atemorgane führen. Rauch ist eine „Suspension von sichtbaren kleinen Partikeln und ein Gemisch toxischer Gase in heißer Luft“ (Moos et al. 2013). Die genaue Zusammensetzung der Suspension variiert je nach brennendem Material und beeinflusst mit weiteren Faktoren, wie beispielsweise der Expositionsdauer und der körperlichen Konstitution, das Ausmaß des Inhalationstraumas.

Ein Inhalationstrauma nach einem Brandunfall erhöht maßgeblich das Sterberisiko des Patienten. Ryan et al. (1998) haben drei Hauptfaktoren identifiziert, die wesentlichen Einfluss auf die Mortalität eines Brandopfers haben: 1. Alter > 60 Jahre, 2. Verbrennungsfläche > 40% der Körperoberfläche, 3. Vorliegen eines Inhalationstraumas. Demnach liegt die Mortalitätsrate je nach Vorhandensein keines oder aller drei Hauptfaktoren zwischen 0,3% (kein Faktor), 3% (ein Faktor), 33% (zwei Faktoren) und 99% (drei Faktoren) (Ryan et al. 1998).

Die medizinische Versorgung von Menschen mit Inhalationstraumata konnte in den letzten Jahren kaum verbessert werden. Im Gegensatz zur Therapie von Verbrennungen, bei der große Fortschritte, beispielsweise mit der Eigenhauttransplantation, erzielt werden konnten, gab es wenig Entwicklung bei der Behandlung von Inhalationstraumata. Die Mortalitätsrate konnte in den letzten 20 Jahren nicht gesenkt werden. Verschiedene Autoren benennen als eine der Ursachen das Fehlen spezifischer Diagnosekriterien und einheitlicher evidenzbasierter Therapiekonzepte (Woodson 2009; Rehberg et al. 2009; Moos et al. 2013).

---

## Pathophysiologie

Das Inhalationstrauma entsteht durch die bei einem Brand inhalierte Hitze und durch Noxen wie *Erstickungs-, Gift- und Reizgase* sowie *Ruß*.

Auch bei hohen Temperaturen führt die inhalierte Luft meist nur in den oberen Atemwegen zu thermischen Schäden. Hier kann ein gefährliches Schleimhautödem entstehen. Auf Grund der effektiven Kühlfunktion von Naso- und Oropharynx, dem reflexartigen Larynxverschluss und der geringen Wärmekapazität von Luft sind die infraglottischen Atemwege meist nicht von thermischen Schäden betroffen (Toon et al. 2010).

Bei den inhalierten Noxen ist das wichtigste *Erstickungsgas* Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>). Es führt über zwei Mechanismen zu akutem Sauerstoffmangel: 1. durch den Verbrauch von Umgebungssauerstoff bei seiner Entstehung im Verbrennungsvorgang und 2. über die Herabsetzung des Sauerstoffpartialdruckes in der Umgebungsluft durch die Verdrängung von Sauerstoff (Zilker et al. 2010).

Während CO<sub>2</sub> also zu äußerem Ersticken führt, bewirken die *Giftgase* Kohlenmonoxid (CO) und Zyanid (CN) ein inneres Ersticken. CN hemmt die Atmungskette und stört somit die Gewinnung von Adenosintriphosphat (ATP) in den Mitochondrien. Dagegen wird bei einer CO-Intoxikation der Sauerstofftransport mittels Hämoglobin und die Abgabe von Sauerstoff an das Gewebe behindert. Die Folge ist eine Gewebehypoxie (Zilker et al. 2010).

Die Schäden der Schleimhäute unterhalb der Glottis sind durch *Ruß* und *Reizgase* bedingt. Schäden durch Ruß entstehen durch kleinste Partikel, die sich in der Schleimhaut der Atemwege ablagern und sogar bis in den Alveolarraum gelangen. Es bilden sich Agglomerate, die durch die Reizung Hustenattacken verursachen können. Gemeinsam mit zusätzlichen Reizstoffen, die sich an den Ruß anlagern, kann dies zur mechanischen Verlegung der Atemwege und Bronchospastiken führen.

Zu den Reizgasen gehören je nach verbrennendem Material beispielsweise Chlorwasserstoff, Ammoniak, Schwefeldioxid, Stickoxide, Formaldehyd, Benzol und Phenol. Je nach Löslichkeitseigenschaft schädigen sie bereits die Schleimhaut im Bereich der Bronchien und führen zu einem Bronchialwandödem oder dringen tiefer in die Lunge ein und verursachen Alveolarwandschäden. Die entstehende Entzündungsreaktion in der Lunge verursacht eine pulmonale Vasodilatation mit gestörtem Ventilations-Perfusions-Verhältnis und eine Gefäßpermeabilitätserhöhung mit der Gefahr der Entstehung eines interstitiellen Lungenedems. Bei einem ungünstigen Verlauf kann sich hieraus ein akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) entwickeln (Moos et al. 2013).

**Komplikation: ARDS**

Das ARDS ist eine massive Reaktion der Lunge auf schädigende Faktoren, die mit einer Einschränkung der Oxygenierung einhergeht und mit einer hohen Letalität vergesellschaftet ist. Es handelt sich um eine relevante und schwerwiegende Komplikation nach einem Inhalationstrauma, da etwa 27% der Patienten ein ARDS entwickeln und je nach Schweregrad die Letalität bis zu 45% beträgt (Ranieri et al. 2012; Gajic et al. 2011).

Das ARDS ist definiert als ein schweres hypoxämisches Lungenversagen mit einem akuten Beginn innerhalb von 7 Tagen nach dem ursächlichen Ereignis. Im Röntgen- oder CT-Bild zeigen sich beidseitige diffuse Infiltrate, die nicht durch einen Erguss, Atelektasen oder eine Raumforderung erklärbar sind. Eine kardiogene Ursache muss definitionsgemäß in der Echokardiografie ausgeschlossen worden sein. Das ARDS wird in drei Schweregrade, abhängig von der Schwere der Hypoxämie, unterteilt. Die Schwere der Hypoxämie wird anhand des Oxygenierungsindex nach Horowitz beurteilt (arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $p_aO_2$ ) im Blut dividiert durch die inspiratorische Sauerstoffkonzentration ( $F_iO_2$ )) (Ranieri et al. 2012). Tabelle 1 veranschaulicht die Diagnosekriterien und Schweregrade des ARDS.

	<b>ARDS</b>		
	<b>mild</b>	<b>moderat</b>	<b>schwer</b>
<b>Horovitz-Index (<math>p_aO_2/ F_iO_2</math>) mit PEEP <math>\geq 5</math></b>	201 – 300	101 - 200	$\leq 100$
<b>Beginn</b>	akut innerhalb von 7 Tagen nach auslösendem Ereignis		
<b>Röntgen/ CT</b>	neu aufgetretene diffuse bilaterale Infiltrate		
<b>Echo</b>	Ausschluss eines kardiogenen Lungenödems		

**Tabelle 1: Übersicht über Diagnosekriterien und Einteilung des ARDS in drei Schweregrade.  $p_aO_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck;  $F_iO_2$  = inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.**

Pathogenetisch kommt es durch das Inhalationstrauma zur Schädigung des Alveolarepithels und des Gefäßendothels mit einer diffusen Entzündungsreaktion. Die Entzündungsreaktion führt zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und verursacht eine Exsudation von Serumflüssigkeit und Infiltration von Entzündungszellen ins Lungeninterstitium. Die

Folge ist ein interstitielles Ödem. Das Ödem verlängert die Sauerstoffdiffusionsstrecke innerhalb von wenigen Stunden nach ursächlichem Ereignis und der  $p_aO_2$  fällt akut ab. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Schädigung der Alveolarzellen und somit verringerten Produktion von Surfactant. Die physiologische Funktion des Surfactant, die Reduzierung der Oberflächenspannung der Alveolen, ist folglich gestört. Vor allem in der Expiration kollabieren die Alveolen, es kommt zur Ausbildung von Atelektasen mit hyalinen Membranen. Mit einer adäquaten Therapie ist die Lungenschädigung zu diesem Zeitpunkt noch potentiell reversibel. Andernfalls führen die körpereigenen Reparaturversuche innerhalb von Wochen zu einer irreversiblen Lungenfibrose (Walkey et al. 2012; Herold 2015; Arastéh et al. 2013).

### **Diagnostik**

Zur Einschätzung der Schwere des Inhalationstraumas konnte bis heute kein weltweit einheitlicher Algorithmus festgelegt werden (Enkhbaatar et al. 2016). Dies erklärt sich vor allem über die Inhomogenität der Verletzungen, die je nach Brennmateriale durch verschiedene Gase verursacht und stark von Expositionsdauer, allgemeinen äußeren Umständen und körperlicher Konstitution des Patienten abhängen. Auch fehlt ein verlässlicher Indikator zur Vorhersage von Komplikationen wie dem ARDS (Toon et al. 2010).

Zur Diagnosestellung gehören neben der genauen Unfallanamnese und körperlichen Untersuchung die Bronchoskopie, eine Röntgenaufnahme des Thorax und Blutgas- sowie Sputumanalysen:

- Die Bronchoskopie gilt für viele Autoren zur Beurteilung des Verletzungsausmaßes als „Gold-Standard“, obwohl die Prognosestellung zur Entwicklung eines ARDS in Studien als nicht ausreichend klassifiziert wurde, da nur die Bronchien und nicht das Lungenparenchym beurteilt werden können (Liffner et al. 2005).
- Im Thorax-Röntgen können diffuse Atelektasen, ein Lungenödem oder Zeichen einer Pneumonie sichtbar werden, häufig wird hier aber zu Beginn die Schwere der Schädigung unterschätzt (Lee und O'Connell 1988; Rehberg et al. 2009).
- Regelmäßige Blutgas- und Sputumanalysen sind hilfreich zur Überwachung der Atemfunktion und der sekundären mikrobiellen Besiedlung (Demling 2008).

### **Therapie**

Die Therapie des Inhalationstraumas richtet sich nach der vorliegenden Symptomatik. Zu den Basismaßnahmen am Unfallort gehören die schnelle Bergung zur Verkürzung der Expositionszeit, die Gabe von Sauerstoff über eine Atemmaske sowie die Untersuchung auf weitere Verletzungen. Da sich der Zustand des Patienten mit einer Latenzzeit von mehreren

Stunden akut verschlechtern kann, ist eine intensive Überwachung und regelmäßige Reevaluation der Behandlungsstrategie nötig (Toon et al. 2010).

Zur Sicherung einer suffizienten Atemfunktion stehen je nach Ausmaß der Schädigung verschiedene Maßnahmen zur Verfügung. Dies kann die Gabe von 100%igem Sauerstoff via Atemmaske zur Verkürzung der Abatmungszeit von CO<sub>2</sub> bedeuten oder auch die Intubation mit maschineller Beatmung zur Sicherung der Atemwege bei Gefahr der Ödembildung umfassen. Bei schwerwiegender Ateminsuffizienz können Gasaustauschverfahren wie die extrakorporale Membranoxygenation (EKMO) notwendig werden (Herold 2015).

Die medikamentöse Therapie ist vielfältig. Bei Bronchospasmen kann die Gabe von Beta-2-Sympathikomimetika die Atemmechanik verbessern und zusätzlich das Ansteigen der Entzündungsmediatoren wie Histamin, Leukotriene und Tumornekrosefaktor-Alpha hemmen (Rehberg et al. 2009). Einen positiven Effekt in Hinsicht auf Verhinderung eines ARDS und Senkung der Mortalitätsrate scheint die inhalative Gabe von Heparin und N-Acetylcystein zu haben (Desai et al. 1998; Miller et al. 2009). Sollte eine CN-Intoxikation in einer Blutprobe nachgewiesen werden, stehen verschiedene Antidote zur Verfügung, wie zum Beispiel Hydroxycobalamin oder Sulfatgruppendonoren (Moos et al. 2013; Nguyen et al. 2017). Die weitere symptomatische Therapie von Komplikationen wie Pneumonie oder Sepsis beinhaltet die Gabe von Antibiotika. Bei Inhalationstraumata ist der Nutzen von Gentamicin und Ceftazidim empirisch belegt (Maybauer et al. 2005; Maybauer et al. 2007). Die Gabe von Kortikosteroiden kann das Risiko für bakterielle Infektionen erhöhen und ist deshalb nicht indiziert (Miller und Chang 2003).

Weitere supportive Therapien, wie die Gabe von Infusionen werden kontrovers diskutiert. Auch wenn bei Patienten mit Verbrennungen eine vermehrte Flüssigkeitssubstitution indiziert ist, gibt es Studien, die darauf hindeuten, dass bei reiner Rauchgasvergiftung eine restriktivere Volumentherapie durchzuführen ist. Plurad et al. (2007) fanden in ihrer retrospektiven Studie mit 2346 Traumapatienten ein erhöhtes Risiko für ARDS mit zunehmender Gabe von Flüssigkeit und Bluttransfusionen (Plurad et al. 2007).

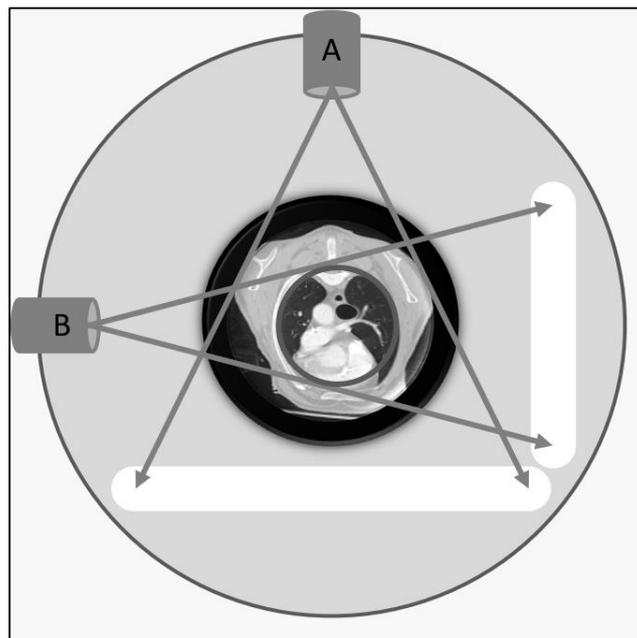
Die häufig angewendete intermittierende Bauchlagerung zur Reduzierung der Atelektasenbildung in posterioren Lungenabschnitten scheint keinen Effekt auf die Mortalität zu haben, wie Gattinoni et al. (2001) zeigen konnten (Gattinoni et al. 2001).

Da die Mortalitätsrate von Inhalationstraumata mit den zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen in den letzten Jahren nicht gesenkt werden konnten, besteht weiterer

Forschungsbedarf auf diesem Gebiet (Walker et al. 2015). Dies motivierte zu der Primärstudie, aus der die in dieser Arbeit verwendeten CT-Aufnahmen stammen. Zum besseren Verständnis des Studiendesigns und der vorliegenden Arbeit werden im folgenden Kapitel kurz benötigte Grundbegriffe der CT beschrieben.

## 1.2 Dual-Source-CT

Bei der Dual-Source-CT werden die Bilder mit einem System aus zwei hochfrequent rotierenden Röntgenröhren mit je einem zugehörigen Detektor erzeugt. Die beiden Systeme sind in einem Winkel von  $90^\circ$  auf der rotierenden Gantry montiert. Die Abbildung 1 veranschaulicht das Prinzip.



**Abbildung 1: Prinzip der Dual-Source-CT. Es sind zwei um  $90^\circ$  versetzt angeordnete Röntgenröhren A und B schematisch dargestellt. Die weißen Linien bilden die Detektoren gegenüber den Röntgenröhren ab. Bei dem gezeigten thorakalen CT-Schnittbild handelt es sich um ein Schaf in Bauchlage.**

Der Detektor A deckt das gesamte Messfeld ab, während der zweite Detektor B aufgrund der begrenzten Platzverhältnisse auf ein kleineres, zentrales Messfeld beschränkt ist. Beide Detektoren bestehen aus je 40 Reihen mit einer durch einen Kollimator (System aus Blenden) erzeugten Schichtdicke von  $0,6 - 1,2$  mm. Mit einer speziellen Technik (fliegender z-Fokus) akquiriert jeder Detektor  $64 \times 0,6$  mm überlappende Schichten pro Röhrenrotation (Flohr et al. 2006).

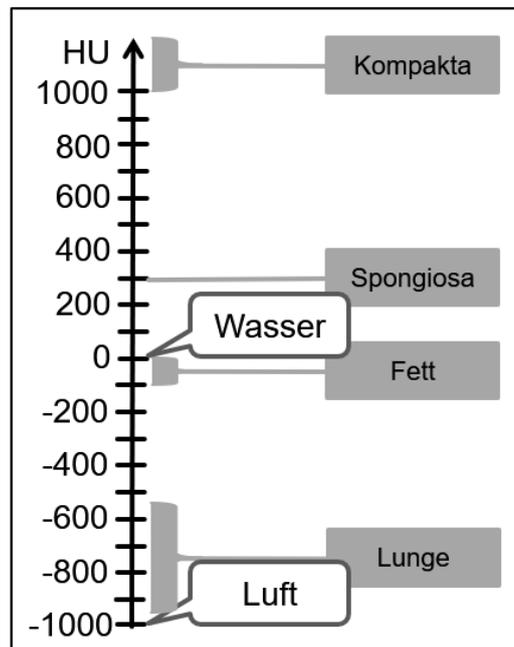
Die kürzeste Gantry-Rotationszeit beträgt nur 0,33 s. Die Integration von zwei Röntgenröhren in einem System führt zu einer sehr guten zeitlichen Auflösung, da die benötigte Zeit zur Datenerfassung im Vergleich zu herkömmlichen Single-Source-Geräten verringert ist. Die hohe zeitliche Auflösung ermöglicht scharfe Aufnahmen bewegter Strukturen (Reiser et al. 2017).

Die Abschwächung der ausgesandten Strahlung beim Durchtritt durch die verschiedenen Gewebearten wird von dem gegenüberliegenden Detektorsystem gemessen und die Bild-daten vom Computer berechnet.

### *1.2.1 Hounsfield-Einheit*

Mit den berechneten Daten werden zweidimensionale Schnittbilder erstellt. Das kleinste Bildelement eines solchen Schnittbildes heißt Pixel. Jedes erzeugte Pixel ergibt multipliziert mit der Schichtdicke des Schnittbildes ein Volumenelement (Voxel). Da der gemessene Wert eines Voxel nicht nur von der Dichte des Gewebes abhängig ist, sondern auch von der eingesetzten Strahlungsenergie, wurde zur besseren Vergleichbarkeit die Hounsfield-Einheit (HE) eingeführt (Vogl et al. 2011).

Die HE steht für die Eigenschaft eines Stoffes, die Röntgenstrahlung im Computertomogra-phen abzuschwächen und spiegelt somit die radiologische Dichte eines Gewebes wieder. Da-bei werden die gemessenen Werte im Vergleich zum willkürlich festgelegten Wert von Was-ser mit 0 HE und Luft von -1000 HE betrachtet (Reiser et al. 2017). Abbildung 2 zeigt bei-spielhaft die typischen HE-Werte verschiedener Gewebe und Organe im Vergleich zu Was-ser und Luft (Vgl. hierzu Reiser et al. 2017; Kalender 2000).



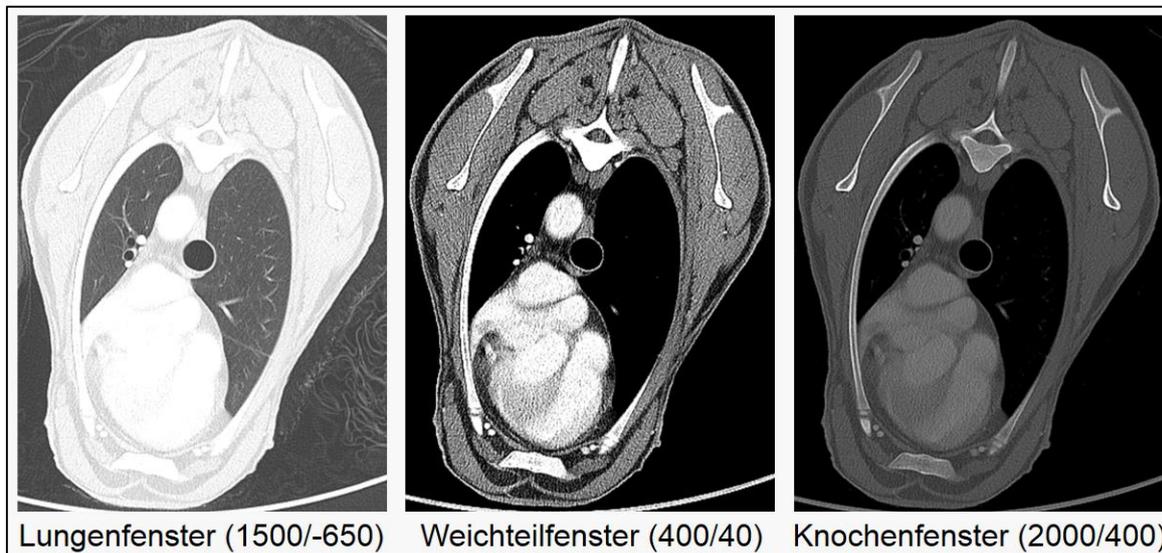
**Abbildung 2: Hounsfield-Skala. Typische HE-Werte verschiedener Gewebe und Organe im Vergleich zu Wasser und Luft.**

### 1.2.2 Fensterung

Die jeweilig gemessenen HE-Werte werden im Bild als entsprechende Grautöne abgebildet. Die Darstellung ergibt allerdings wesentlich mehr Graustufen, als das menschliche Auge unterscheiden kann. Daher werden die Bilder in Ausschnitten, sogenannten Fenstern, vom Radiologen bei der Diagnostik betrachtet. Zur optimalen Beurteilbarkeit eines Gewebes, beziehungsweise eines Organs, werden die zwei Parameter Fensterbreite (W) und Fensterzentrum (Z) festgelegt (Schwarz Müller-Erber und Silberstein 2012). Ober- oder unterhalb des Fensters liegende HE-Werte werden weiß beziehungsweise schwarz abgebildet. Demzufolge erfolgt die Betrachtung eines CT-Schnittbildes in einzelnen HE-Fensterteilbereichen.

Generell lässt sich sagen, dass sich mit einer geringeren Fensterweite kontrastärmere Strukturen, und mit einer höheren Fensterweite kontrastreichere Strukturen besser beurteilen lassen (Vogl et al. 2011). Häufig verwendete Fenster sind in Abbildung 3 dargestellt. Bei den drei Abbildungen handelt es sich um dasselbe Bild, jeweils in verschiedenen Fensterbreiten (W) und Fensterzentren (Z) dargestellt. Die Fenster sind zur optimierten Visualisierung der zu untersuchenden Gewebeart (Lunge, Weichteile, Knochen) gewählt. Unter jedem

Bild befinden sich die eingestellten Fensterparameter in Klammern (W/Z) (Vgl. Reiser et al. 2017).



**Abbildung 3: Typische Fenstereinstellungen bei der CT-Bildbefundung. Die Fensterbreite (W) und das jeweilige Fensterzentrum (Z) sind in Klammern dargestellt: (W/Z). Es handelt sich um jeweils dasselbe Bild eines gesunden Schafes in Bauchlage, unterschiedlich gefenstert.**

Sollen die CT-Bilder nicht von einem Radiologen, sondern computerassistent ausgewertet werden, bedarf es im ersten Schritt eine vorbereitende Bildbearbeitung: die Segmentierung der Lunge. Dieses Verfahren wird im nächsten Abschnitt genauer beschrieben.

### 1.3 Segmentierung

Die Segmentierung ist eine Methode, um ein Gewebe oder Organ von dem übrigen CT-Bild zu extrahieren, damit die Bildregionen für den gewählten Bereich separat vorliegen und selektiv ausgewertet werden können. Unterschiedliche Methoden der Segmentierung wurden vielfach getestet und sind mittlerweile gut etabliert (van Rikxoort und van Ginneken 2013; Mansoor et al. 2015).

Eine häufig verwendete Segmentierungsmethode ist das voxelbasierte, halbautomatische Schwellenwertverfahren. Das Programm sucht zunächst Voxel, die innerhalb eines definierten HE-Bereiches, dem „Schwellenwertbereich“ liegen. Die gefundenen Voxel werden dem Segmentierungsergebnis zugeordnet. Voxel, die nicht innerhalb des Schwellenwertberei-

ches liegen, werden aussortiert. Die korrekte Wahl des Schwellenwertbereiches ist dementsprechend entscheidend für ein korrektes Segmentierungsergebnis. Morphologische Segmentierungsmethoden schließen sich der Schwellenwertsegmentierung an und führen zu weitgehend akzeptablen Segmentierungsergebnissen (Sonka et al. 2014).

Nach erfolgter Segmentierung liegen Bilder vor, die ausschließlich den zu analysierenden Bereich, also nur ein Gewebe oder Organ, abbilden. Diese Bereiche können nach der erfolgten Vorbearbeitung des Bildes im nächsten Schritt computerassistent analysiert werden. Die computerassistentierte Analyse erfolgte in der vorliegenden Arbeit mit drei verschiedenen Auswertungsparametern (Volumetrie, Densitometrie, fraktale Dimension), die im folgenden Abschnitt vorgestellt werden.

#### 1.4 Auswertungsparameter

In der vorliegenden Arbeit wurde ein CAD-Programm zur automatischen Auswertung von CT-Bildern evaluiert. Bei der Auswertung wurden drei verschiedene Bildparameter berechnet: 1. das Volumen mit der Volumetrie, 2. die radiologische Dichte mit der Densitometrie und 3. die Komplexität der Lungenstruktur mit der fraktalen Dimension. Diese drei Parameter werden in der bestehenden Literatur zur CAD von vielen Autoren verwendet und werden im Folgenden erörtert (Messerli et al. 2017; Scholten et al. 2015; Goo 2011; Wang et al. 2015; Andersen et al. 2012; Lee et al. 2014).

##### 1.4.1 *Volumetrie*

Mit volumetrischen Verfahren in der CAD kann das Volumen von Organen oder Geweben berechnet werden. Dies gelingt, indem die Voxelgröße multipliziert wird mit der Anzahl der Voxel, die innerhalb eines bestimmten HE-Schwellenwertbereiches liegen.

##### 1.4.2 *Densitometrie*

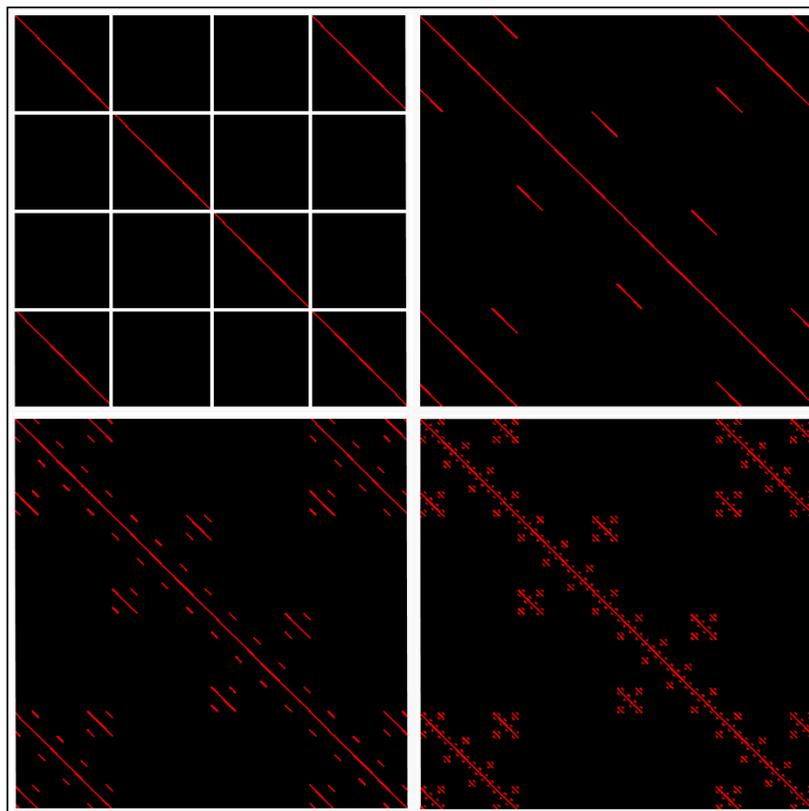
Bei Verfahren der Densitometrie in der CAD wird die radiologische Dichte von Organen oder Geweben berechnet. Die radiologische Dichte entspricht der Summe aller HE der Voxel in einem Bildbereich.

##### 1.4.3 *Fraktale Dimension*

Die fraktale Dimension ist ein Verfahren zur quantitativen Beschreibung von irregulären geometrischen Figuren. Das Konzept der fraktalen Geometrie geht zurück auf Benoit Mandel-

brot (1983). Nach Mandelbrot ist ein Fraktal eine Figur, die eine skaleninvariante Selbstähnlichkeit aufweist (Mandelbrot 1983). Das bedeutet, dass auch bei Veränderung des Maßstabes, in jedem gewählten Bildausschnitt die Struktur ihre Charakteristika beibehält. In anderen Worten ähnelt sich die Struktur immer wieder selbst.

Abbildung 4 zeigt die Konstruktion einer fraktalen Struktur, in der die Selbstähnlichkeit durch sich immer wiederholende Linienanordnungen dargestellt ist. Links oben ist der „Generator“ für die darauffolgenden drei Teilabbildungen dargestellt. Dabei werden immer mehr Details durch rekursive Anwendung des Generators in aufeinander folgenden Iterationen erzeugt.

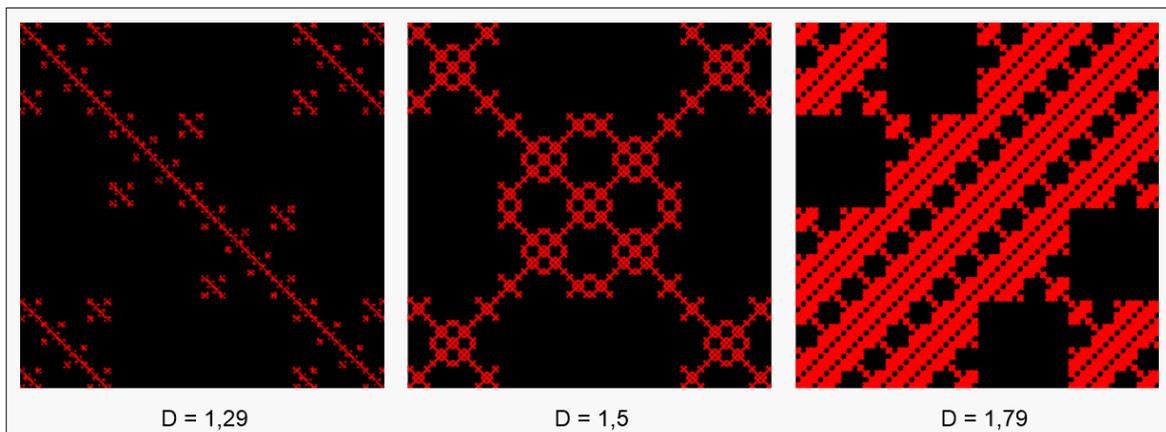


**Abbildung 4: Konstruktion einer fraktalen Struktur.** Die Selbstähnlichkeit eines Fraktals wird durch sich immer wiederholende Linienanordnungen erzeugt. Links oben ist der „Generator“ für die darauffolgenden drei Teilabbildungen dargestellt. Immer mehr Details werden durch rekursive Anwendung des Generators in aufeinander folgenden Iterationen erzeugt.

Der Grad der Selbstähnlichkeit und die Komplexität eines Fraktals kann mit der fraktalen Dimension ( $D$ ) angegeben werden. Mit der sogenannten „Masse-Radius-Analyse“ (siehe dazu Abschnitt 2.2.3) kann die fraktale Dimension geschätzt werden. Dies ermöglicht die

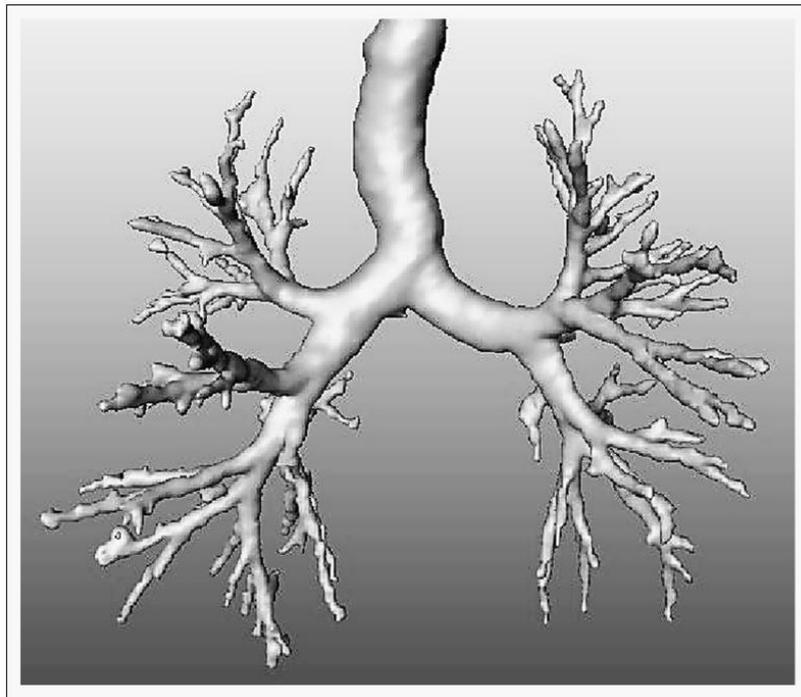
numerische Quantifizierung von irregulären geometrischen Figuren (Pfeifer und Obert 1989).

Der Wert  $D$  ist umso größer, desto mehr Raum eine geometrische Figur auf einer Abbildung einnimmt. Die Abbildung 5 gibt Beispiele für drei verschiedene Fraktale, mit den zugehörigen Werten der fraktalen Dimension unterhalb der Figuren.



**Abbildung 5:** Drei Beispiele für fraktale Figuren. Die zugehörigen Werte der fraktalen Dimension  $D$  sind jeweils unterhalb der Abbildung angegeben. Der Wert  $D$  ist umso größer, desto mehr Raum eine geometrische Figur auf einer Abbildung einnimmt.

Das Konzept der fraktalen Geometrie lässt sich auch bei biologischen Strukturen anwenden. Da sich die Atemwege immer weiter verzweigen, wobei sich die geometrischen Strukturen wiederholen, kann auch die Lunge als ein Fraktal angesehen werden (Rigaut et al. 1987). Die Atemwege verzweigen sich wie die Äste eines Baumes ausgehend von der Trachea in zwei Hauptbronchien, in Lappen- und Segmentbronchien über weitere Verzweigungen bis hin zu den Alveolen. Bei der Betrachtung in kleiner werdenden Skalen ähnelt die Struktur in ihren Verzweigungen immer wieder sich selbst (Weibel 1991). Die Abbildung 6 zeigt die dichotomen Verzweigungen der Atemwege.



**Abbildung 6: Die Lunge als Fraktal. Dichotome Verzweigungen der Atemwege führen zu einer Wiederholung der geometrischen Strukturen, weshalb die Lunge als Fraktal betrachtet werden kann.**

### 1.5 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, CT-Bilder mit einem Computerprogramm automatisch zu befunden. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass es im Bereich der Lungendiagnostik zu einer stetigen Zunahme von CT-Bildern kommt. CAD-Programme können eine untersucherunabhängige, quantitative Bildbefundung durchführen. Diese Programme konnten bisher bei CT-Bildern der Lunge nicht generell im Klinikalltag eingeführt werden. Es fehlen Fortschritte bei der Genauigkeit der Diagnosestellung durch CAD-Programme. Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur automatischen CT-Bildbefundung leisten.

Um dies zu erreichen, wurde ein CAD-Programm entwickelt und anhand von einer Lungenerkrankung getestet. Ziel der hier vorgestellten Studie war

- die automatische CT-Bildbefundung im Sinne einer signifikanten Gruppenunterscheidung zwischen Gesund und Inhalationstrauma durch das CAD-Programm.
- die Testung einer neuen Auswertungsmethode in der CAD, der Analyse nach Fenstern.
- die Bewertung und der Vergleich von drei verschiedenen Testparametern: Volumetrie, Densitometrie und fraktale Dimension.

### **Forschungsfragen**

Auf der Grundlage der in der Einleitung beschriebenen Sachverhalte und der oben beschriebenen Studienziele, wurden die folgenden drei Forschungsfragen abgeleitet:

- F1. Können CT-Bilder vor und nach einem induzierten Inhalationstrauma mit einem CAD-Programm signifikant quantitativ unterschieden werden?
- F2. Ist die Methode der Fensterung, die Radiologen in der CT-Bildbefundung anwenden, auf die CAD erfolgreich übertragbar?
- F3. Welcher der Auswertungsparameter Volumetrie, Densitometrie und fraktale Dimension hat bei diesem CAD-Programm die höchste diagnostische Genauigkeit?

Die drei Forschungsfragen bilden den Rahmen für die vorliegende Arbeit und werden im Folgenden beantwortet.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datenerhebung

Für die vorliegende Arbeit wurden die digitalen Bilddaten einer experimentellen Studie der University of Texas Medical Branch in Galveston, Texas (USA) von 2012 unter der Leitung von Perenlei Enkhbaatar (MD., PhD.) genutzt. Die Erlaubnis zum Verwenden der Bilddaten wurde durch Dr. Regina Moritz-Tugral erteilt. Ein genehmigter Tierversuchsantrag durch das „Institutional Animal Care and Use Committee“ (IACUC) unter Einhaltung der Richtlinien des „National Institutes of Health“ und der „American Physiological Society for care and use of laboratory animals“ lag zu Beginn der Studie vor.

#### 2.1.1 Studiendesign der Primärstudie

Die Versuche wurden an Schafen durchgeführt, da das Schafmodell bei Studien zum Inhalationstrauma langjährig erprobt und etabliert ist (Traber et al. 2005). In die Studie wurden fünf gesunde, weibliche Schafe mit einem Gewicht von 30 bis 45 kg eingeschlossen, die in der „Animal Critical Care“-Abteilung der oben genannten Universität versorgt wurden. 24 Stunden vor Beginn erhielten diese kein Futter mehr, bei weiterhin freiem Zugang zu Wasser. Zur kontinuierlichen Überwachung der Kreislauf- und Atmungsfunktion und zur Verabreichung von Medikamenten während der Studie erhielten die Schafe:

- einen Arterienkatheter in die rechte Arteria femoralis (Modell: 16-G Becton Dickinson Vascular Access, Sandy, UT, USA).
- einen zentralen Venenkatheter im Truncus pulmonalis, Anlage über die rechte Vena jugularis (Modell: 93A-131-7F, Edwards Critical Care Division, Irvine, CA, USA).
- einen Blasendauerkatheter (Dover, 12–14 Fr; Sherwood Medical, St. Louis, MO, USA).

Nach Narkoseeinleitung mittels Ketamin (500 mg intramuskulär, 300 mg intravenös) erfolgte die endotracheale Intubation. Die Anästhesie wurde in der Folge mit Isofluran (1,4 - 1,8 Volumen%) aufrechterhalten. Anschließend fand der Transport der Schafe in die radiologische Abteilung der Universitätsklinik und die Durchführung der ersten CT-Aufnahmen statt. Diese Bilder werden im Folgenden „Gesund“ genannt.

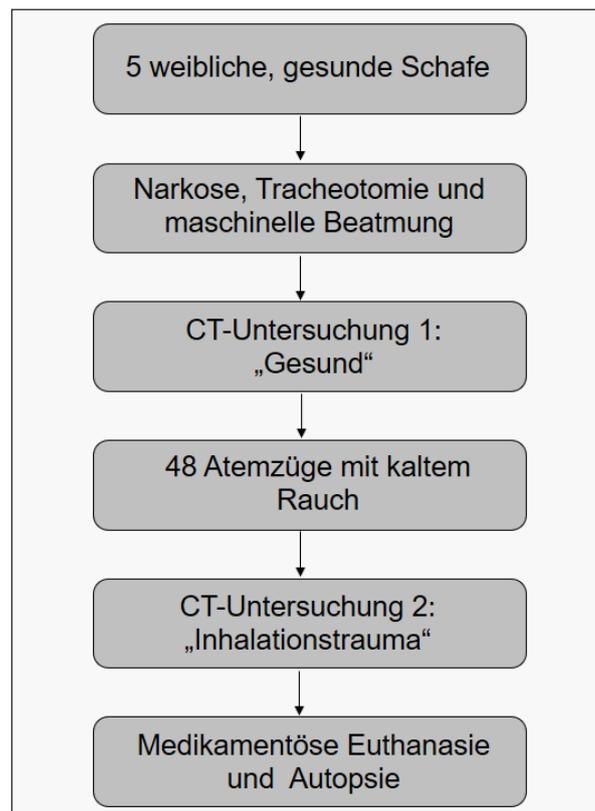
Nach dem Rücktransport in die „Animal Critical Care“-Abteilung wurde bei den Schafen, unter weiterhin bestehender Narkose, das Inhalationstrauma induziert. Die maschinelle Be-

atmung wurde zu diesem Zweck für 48 Atemzüge mit kaltem Rauch gefüllt, mit einer Maximaltemperatur von 40° Celsius. Der Rauch wurde mit einem modifizierten Rauchgerät aus der Bienenhaltung und 40 g brennender Baumwolle erzeugt. Die 48 Atemzüge waren laut Studienanordnung in vier Einheiten mit je 12 Inhalationen unterteilt, wobei nach jeder Einheit eine Blutgasanalyse zur Überwachung der Atemfunktion stattfand.

Darauf folgte eine Erholungsphase, in der die Tiere weiter anästhesiert waren und eine Flüssigkeitssubstitution mit Ringer-Laktat-Lösung erhielten. Nach 24 Stunden wurden dann erneut CT-Aufnahmen angefertigt, die im Folgenden „Inhalationstrauma“ genannt werden.

Anschließend wurden die Schafe in der „Animal Critical Care“-Abteilung mit 60 ml gesättigter Kaliumchlorid-Lösung getötet und die Lungen für weitere pathologische und histologische Untersuchungen entnommen.

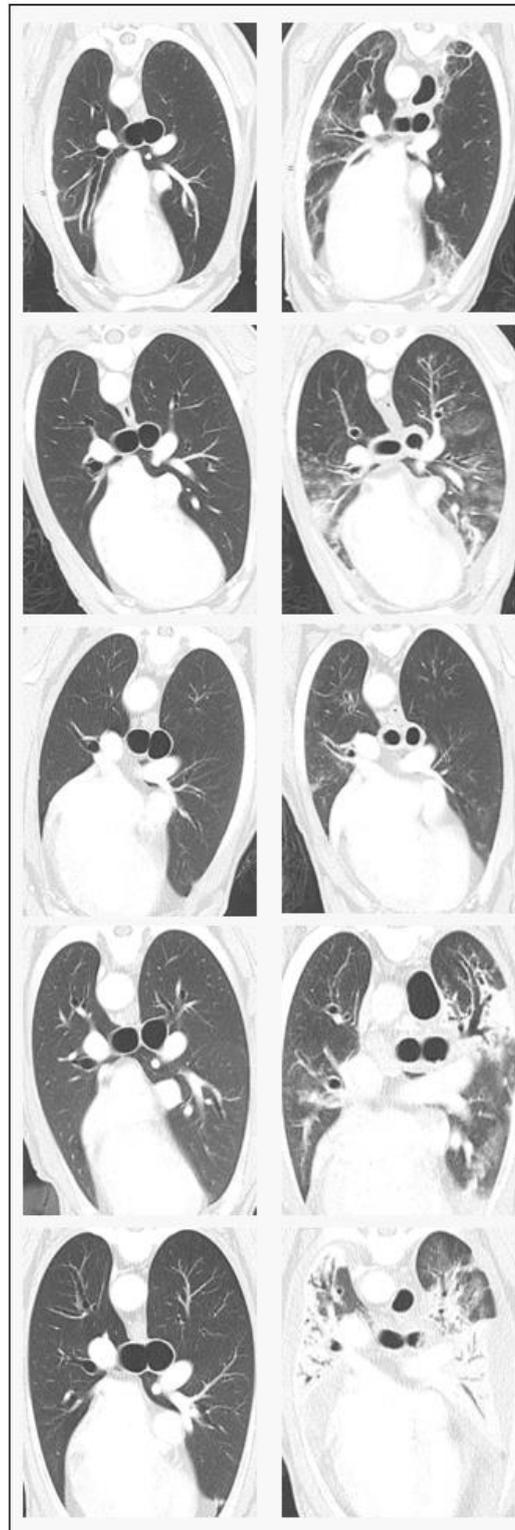
Zur besseren Übersicht ist der Ablauf dieser Primärstudie in Abbildung 7 zusammengefasst dargestellt.



**Abbildung 7: Ablauf der Primärstudie. Eine schematische Darstellung des Studiendesigns. Es entstanden zwei Gruppen von CT-Bildern: „Gesund“ und „Inhalationstrauma“.**

Für die vorliegende Arbeit wurden von den entstandenen Aufnahmen 1193 CT-Schnittbilder von fünf Schafen ausgewertet, davon 602 Bilder gesunder Schafe und 591 mit Inhalationstrauma. Bei allen verwendeten Bildern handelt es sich um Darstellungen in der Axialebene, die in Bauchlage in Inspiration angefertigt wurden.

Einige Beispielbilder sind in der folgenden Abbildung 8 gezeigt. Dabei handelt es sich um CT-Bilder der fünf Schafe von oben nach unten in der Axialebene auf Höhe der Trachea-Bifurkation. Links ist jeweils die Aufnahme der gesunden Schafe abgebildet, rechts mit Inhalationstrauma. Bei allen Schafen ist die Zunahme der radiologischen Dichte innerhalb der Lunge nach Inhalationstrauma sichtbar, erkennbar an dem stellenweise hyperdensen Lungenparenchym. Dabei variiert die Stärke der Parenchymveränderung individuell von Schaf zu Schaf trotz einheitlicher Behandlung.



**Abbildung 8:** CT-Schnittbilder der Schafe 1 bis 5 von oben nach unten. Die Abbildungen entstanden in Bauchlage. Dargestellt in der Axialebene auf Höhe der Trachea-Bifurkation (links Gesund, rechts Inhalationstrauma). Die interindividuell unterschiedliche Zunahme der pulmonalen radiologischen Dichte nach Inhalationstrauma ist sichtbar.

### 2.1.2 CT Untersuchungsprotokoll

Die Aufnahmen wurden mit einem Dual-Source-CT „Somatom Definition Flash“ (Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) angefertigt.

Dabei galten die folgenden Aufnahmeparameter:

- schwächungsbasierte Röhrenstrommodulation
- Röhrenspannung 120 Kilovolt (kV)
- Strahlungsenergie 55 Milli-Ampère-Sekunden (mAs)
- Gantry Rotationszeit 0,5 Sekunden
- Schichtkollimation 14 x 1,2 mm
- Pitchfaktor 0,7
- Schichtdicke 1,5 mm
- Inkrement 1,0 mm

Die in der vorliegenden Studie verwendeten CT-Bilder wurden mit Kontrastmittel aufgenommen. Die Schafe erhielten während der Untersuchung eine intravenöse Kontrastmittelgabe von 80 ml Isovue 370 (Bracco Diagnostics Inc., Princeton, NJ, USA) in 4 ml/s.

Die so gewonnenen Bilder wurden in der hier vorliegenden Studie quantitativ analysiert.

## 2.2 Durchführung der quantitativen Bildanalyse

### 2.2.1 Software

Die Software zur Segmentierung der Lungen, sowie zur Berechnung der Analyseparameter und der Statistik wurden mit IDL® (Version 8.4.0, Exelis Visual Information Solutions, Boulder, Colorado, USA) programmiert. Sämtliche Computerprogramme wurden von Herrn Dr. Obert (Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Gießen) erstellt.

### 2.2.2 Segmentierungsverfahren

Zur Segmentierung der Lungen auf den CT-Bildern wurden ein halbautomatisches, voxelbasiertes Schwellenwertverfahren sowie eine morphologische Bereichsschließung verwendet. Das Computerprogramm erkennt und separiert die luftgefüllten Atembereiche von Trachea, Bronchien und Lunge auf den CT-Bildern. Als Ergebnis lagen Bilder vor, auf denen alles übrige Gewebe entfernt wurde.

Zwei Einstellungen wurden zu Beginn der Analyse vorgenommen. Als erste Einstellung wurde ein Schwellenwertbereich gewählt. Der Schwellenwertbereich entspricht den HE-Werten, nach denen die Voxel später im Programmablauf selektiert werden. Liegt der HE-Wert eines Voxel auf dem CT-Bild innerhalb des eingestellten Schwellenwertbereiches, so wird er dem Ergebnissegment zugerechnet, liegt er außerhalb des Bereiches, wird er entfernt. Die verwendeten thorakalen CT-Bilder wurden in Inspiration aufgenommen. Da das Ziel die Segmentierung der Lunge sowie der luftgefüllten Atemwege war, orientierte sich der im Programm eingestellte Schwellenwertbereich an den üblichen HE-Werten von Luft (unterer Schwellenwert), beziehungsweise des Lungengewebes (oberer Schwellenwert). Werte außerhalb des Schwellenwertbereiches werden ausgeschlossen.

Die optimale Wahl des Schwellenwertbereiches wurde in verschiedenen Programmabläufen mit variierenden oberen und unteren Schwellenwerten ermittelt. Zur Festlegung des Optimums erfolgte eine visuelle Kontrolle der Segmentierungsergebnisse. Als Optimum galt der Schwellenwertbereich, bei dem ausschließlich die luftgefüllten Bildbereiche, die den Atemwegen zuzuordnen sind, komplett erfasst wurden. Die besten Segmentierungsergebnisse zeigten sich bei einem Schwellenwertbereich von -1000 HE als unterem und -400 HE als oberem Wert. Die Programmeinstellung wurde im weiteren Verlauf für die Analyse aller Bilder aller Schafe gleichermaßen verwendet.

Als zweite Einstellung im Programm wurde von den hier durchschnittlich etwa 119 Bildern einer CT-Untersuchung ein Startbild visuell vorausgewählt. Das Startbild entspricht dem von kranial gesehen ersten CT-Bild, auf dem Trachea und rechte sowie linke Lunge gemeinsam sichtbar sind. Die Nummer dieses Bildes, die bei jeder Untersuchung variiert, muss in das Programm eingetragen werden. Nach dem Starten des Computerprogramms öffnet sich ein Konsolenfenster mit dem gewählten Startbild. Auf diesem Startbild werden die drei genannten anatomischen Strukturen per Mausklick markiert. Siehe dazu Abbildung 9, in der die Markierungspositionen schematisch mit Kreuzen ( $x_1$ : rechte Lunge,  $x_2$ : Trachea,  $x_3$ : linke Lunge) markiert sind.



**Abbildung 9:** Konsolenfenster mit Startbild aus dem Segmentierungsprogramm. Per Mausklick muss bei der Bildsegmentierung manuell die rechte und linke Lunge, sowie die Trachea markiert werden. Die Markierungspositionen sind schematisch mit Kreuzen ( $x_1$ : rechte Lunge,  $x_2$ : Trachea,  $x_3$ : linke Lunge) dargestellt.

Nach diesen beiden Voreinstellungen erfolgt die Segmentierung automatisch. Das Computerprogramm verwendet hierzu den sogenannten Saatkornalgorithmus. Die markierten Punkte bilden die Startpunkte, die „Saatkörner“, von denen ausgehend die Voxel selektiert werden. Das Programm sucht nach Voxel, die 1. direkt oder indirekt über bereits gefundene Voxel nachbarschaftlich an die Saatkörner angrenzen und 2. deren HE-Werte innerhalb des eingestellten Schwellenwertbereiches liegen. Die Voxel, die diesen zwei Vorgaben entsprechen, werden für das Segmentierungsergebnis ausgewählt. Von den Saatkörnern ausgehend werden so alle Voxel eines Bildes positiv oder negativ selektiert.

Für jedes folgende CT-Bild nimmt das Programm als Ausgangspunkt die zuvor gefundenen Voxel und erweitert diese entsprechend der Suchvorgabe. So werden nach und nach alle Bilder einer Untersuchungsserie segmentiert. Die Suche erfolgt vorwärts und rückwärts in den Schichtbildern.

In den folgenden Abbildungen ist das beschriebene Verfahren schematisch dargestellt. Die Zahlenfelder sollen dabei einzelne Voxel darstellen, die dunkelgrau eingefärbten Felder entsprechen den Saatkörnern, die zum Starten des Algorithmus per Mausklick markiert sind. In Abbildung 10 sind die Startpunkte in Trachea, rechter und linker Lunge bereits markiert.

8	7	4	8	7	6	8	7	9	8	9	8	6	5	6	8	8	9	9	7	8
8	7	8	8	7	6	8	7	6	8	7	8	6	5	6	8	8	9	9	7	8
7	4	3	1	3	2	4	5	5	7	8	6	5	4	3	1	3	2	7	4	9
6	2	1	2	1	2	6	9	8	9	8	8	9	2	1	2	1	2	6	6	9
9	4	3	1	1	1	4	9	7	8	4	6	9	4	3	1	1	1	4	3	9
8	1	6	1	1	1	4	7	6	3	1	3	7	1	6	1	1	1	8	5	7
7	6	1	1	1	1	6	8	5	9	2	6	8	6	1	1	1	1	6	8	8
7	4	4	2	2	2	4	6	6	8	7	9	6	5	4	2	2	2	4	4	6
7	6	1	2	1	4	5	5	8	9	6	8	5	6	1	2	1	4	5	3	5
9	5	3	1	2	3	3	5	5	7	8	6	5	1	3	1	2	3	4	2	7
8	7	8	8	7	6	8	9	7	8	6	8	6	5	6	8	8	9	9	7	8
8	7	8	8	7	6	4	7	7	8	9	8	6	5	6	8	8	4	9	7	8

**Abbildung 10: Schematische Darstellung der Segmentierung mittels Saatkornalgorithmus I. Die Zahlenfelder stellen einzelne Voxel dar. Die dunkelgrau eingefärbten Felder entsprechen den Saatkörnern in Trachea, rechter und linker Lunge, die zum Starten des Algorithmus manuell per Mausklick markiert wurden.**

Abbildung 11 stellt den darauffolgenden Programmschritt dar. Nach der Rechenvorschrift „Markiere alle Voxel mit den Werten 1 bis 4, die direkt oder indirekt über bereits markierte Voxel an die Saatkörner angrenzen“, sind hier die entsprechenden Voxel dunkelgrau eingefärbt. So setzt das Programm nach und nach alle direkt angrenzenden Anteile, in diesem Fall der luftgefüllten Atembereiche, zusammen. Werden keine weiteren Voxel gefunden, die der Vorschrift entsprechen, endet das Programm.

8	7	4	8	7	6	8	7	9	8	9	8	6	5	6	8	8	9	9	7	8
8	7	8	8	7	6	8	7	6	8	7	8	6	5	6	8	8	9	9	7	8
7	4	3	1	3	2	4	5	5	7	8	6	5	4	3	1	3	2	7	4	9
6	2	1	2	1	2	6	9	8	9	8	8	9	2	1	2	1	2	6	6	9
9	4	3	1	1	1	4	9	7	8	4	6	9	4	3	1	1	1	4	3	9
8	1	6	1	1	1	4	7	6	3	1	3	7	1	6	1	1	1	8	5	7
7	6	1	1	1	1	6	8	5	9	2	6	8	6	1	1	1	1	6	8	8
7	4	4	2	2	2	4	6	6	8	7	9	6	5	4	2	2	2	4	4	6
7	6	1	2	1	4	5	5	8	9	6	8	5	6	1	2	1	4	5	3	5
9	5	3	1	2	3	3	5	5	7	8	6	5	1	3	1	2	3	4	2	7
8	7	8	8	7	6	8	9	7	8	6	8	6	5	6	8	8	9	9	7	8
8	7	8	8	7	6	4	7	7	8	9	8	6	5	6	8	8	4	9	7	8

Abbildung 11: Schematische Darstellung der Segmentierung mittels Saatkornalgorithmus II. Das Programm hat die Rechenvorschrift „Markiere alle Voxel mit den Werten 1 bis 4, die direkt oder indirekt über bereits markierte Voxel an die Saatkörner angrenzen“ ausgeführt, dementsprechend sind weitere Voxel dunkelgrau eingefärbt. Mit einem Kreis markiert sind die Voxel, die zwar nach der Rechenvorschrift einer Zahl 1 bis 4 entsprechen, aber nicht nachbarschaftlich an die Saatkörner angrenzen. Diese Voxel können von dem Programm nicht positiv selektiert werden.

In Abbildung 11 ist erkennbar, dass bei dem verwendeten Algorithmus auch einzelne Voxel abseits des Segmentes aussortiert sind, obwohl sie der obengenannten Rechenvorschrift „Voxel mit den Werten 1 bis 4“ entsprechen (in der Abbildung mit einem Kreis markiert). Diese Voxel entsprechen zwar dem definierten HE-Schwellenwertbereich, grenzen aber nicht nachbarschaftlich an bereits gefundene Bereiche an und werden demzufolge nicht positiv selektiert.

Des Weiteren zeigt Abbildung 11, dass die Segmente Löcher und unregelmäßige Ränder haben. Dies entsteht an den Stellen, an denen sich Voxel befinden, die zwar innerhalb der Atemwege liegen, die aber nicht den definierten HE-Werten entsprechen. Somit entsteht zunächst ein teils lückenhaftes, unregelmäßig erscheinendes Segmentierungsergebnis.

Um groben Unregelmäßigkeiten im Segmentierungsergebnis und einem fehlenden Zusammenhang von Segmenten vorzubeugen, gibt es in dem verwendeten Computerprogramm die „Morph\_Close“-Funktion, eine morphologische Bereichserschließung, die Löcher oder

Lücken schließt, indem sie Voxel ergänzt (siehe Abbildung 12). Objektränder werden dabei ebenfalls geglättet.

Die Rechenvorschrift für das Programm besagt hier in der schematischen Darstellung „Markiere alle Voxel dunkelgrau, die an mindestens drei angrenzenden Kanten ebenfalls dunkelgrau eingefärbte Voxel haben“. Somit werden Lücken geschlossen. Das Programm endet automatisch, wenn es keine entsprechenden Voxel mehr findet. Einzelne Voxel, die eigentlich auch innerhalb des Schwellenwertbereiches sind, aber separat liegen, werden dem Segmentierungsergebnis weiterhin nicht zugeordnet.

8	7	4	8	7	6	8	7	9	8	9	8	6	5	6	8	8	9	9	7	8
8	7	8	8	7	6	8	7	6	8	7	8	6	5	6	8	8	9	9	7	8
7	4	3	1	3	2	4	5	5	7	8	6	5	4	3	1	3	2	7	4	9
6	2	1	2	1	2	6	9	8	9	8	8	9	2	1	2	1	2	6	6	9
9	4	3	1	1	1	4	9	7	8	4	6	9	4	3	1	1	1	4	3	9
8	1	6	1	1	1	4	7	6	3	1	3	7	1	6	1	1	1	8	5	7
7	6	1	1	1	1	6	8	5	9	2	6	8	6	1	1	1	1	6	8	8
7	4	4	2	2	2	4	6	6	8	7	9	6	5	4	2	2	2	4	4	6
7	6	1	2	1	4	5	5	8	9	6	8	5	6	1	2	1	4	5	3	5
9	5	3	1	2	3	3	5	5	7	8	6	5	1	3	1	2	3	4	2	7
8	7	8	8	7	6	8	9	7	8	6	8	6	5	6	8	8	9	9	7	8
8	7	8	8	7	6	4	7	7	8	9	8	6	5	6	8	8	4	9	7	8

Abbildung 12: Schematische Darstellung der „Morph\_Close“-Funktion. Das Programm schließt Löcher um ein regelmäßigeres Segmentierungsergebnis zu erhalten.

Nach einem kompletten Segmentierungsprogrammdurchlauf liegen Binärbilder der Lunge vor: alle Voxel, mit HE-Werten innerhalb des Schwellenwertbereiches von -1000 bis -400 HE, die somit den luftgefüllten Atemwegen entsprechen, erscheinen weiß, der Hintergrund ist schwarz.

Aus dem vorliegenden Binärbild wird im Anschluss nur anhand der Koordinaten der weißen Voxel das endgültige Segmentierungsergebnis erstellt: alle gefundenen Voxel werden jetzt entsprechend ihrem tatsächlichen HE-Wert anhand des originalen CT-Bildes dargestellt. Es

liegen folglich als Ergebnis Bilder für die weitere Analyse vor, auf denen nur Voxel dargestellt sind, die den luftgefüllten Bereichen von Trachea, Bronchien und Lunge entsprechen.

Die quantitative Analyse dieser so segmentierten Bilder wird in den folgenden Abschnitten dargestellt.

### 2.2.3 Fensterbereiche und Auswertungsparameter

Die segmentierten CT-Bilder wurden in verschiedenen HE-Teilbereichen, in sogenannten Fenstern, mit drei verschiedenen Parametern (Volumetrie, Densitometrie und fraktale Dimension) numerisch ausgewertet. Diese Methodik soll im Folgenden erläutert werden.

#### Fensterbereiche

Alle drei Parameter wurden zunächst über einen breiten HE-Bereich [-1000; 399] berechnet, im Weiteren  $HE_{ges}$  genannt. Dabei blieben die Voxel mit HE-Werten  $> 399$  unberücksichtigt. Sie sind nicht relevant, da es sich dabei mit einem Anteil von 0,3% an allen Voxel um eine sehr geringe Größe handelt und diese Voxel am ehesten kalzifizierte Blutgefäße abbilden.

Des Weiteren wurden die Parameter auch über HE-Teilbereiche, im Folgenden Fenster (F) genannt, berechnet. Dabei wurden Auswertungen in Fenstern mit einer Spannweite von jeweils 50 HE vorgenommen, so dass insgesamt 28 Fenster bestimmt wurden: 1[-1000; -951] bis 28[351; 399]. Jedes Fenster wird definiert durch einen bestimmten unteren (min) und oberen (max) HE-Wert je nach gewähltem Bereich:  $F [HE_{min}; HE_{max}]$ .

Im Folgenden sollen die drei Auswertungsparameter Volumetrie, Densitometrie und fraktale Dimension methodisch erläutert werden.

#### Volumetrie

Das anhand der segmentierten CT-Bilder errechnete Volumen (V) der luftgefüllten Atembereiche eines Schafes mit der Nummer  $i$  (bei einer Anzahl  $n = 5$ ) ist definiert als die Summe aller Voxel ( $p$ ) eines bestimmten Fensters (F) multipliziert mit der Voxelgröße ( $s$ ). Demnach wird es wie folgt berechnet:

$$V_{(i; F)} = p_{(i; F[HE_{min}; HE_{max}])} \times s$$

In dieser Arbeit wurde das jeweilige Volumen wie beschrieben für  $HE_{ges}$  und 28 verschiedene Fenster mit den jeweiligen  $HE_{min}$  bzw.  $HE_{max}$  Werten bestimmt.

### Densitometrie

Die mittels der segmentierten Daten der CT-Bilder berechnete radiologische Dichte ( $d$ ) der Schafungen ist als die Summe aller HE der gesamten Voxelanzahl ( $q$ ) eines HE-Bereiches definiert. Sie wird somit wie folgt berechnet:

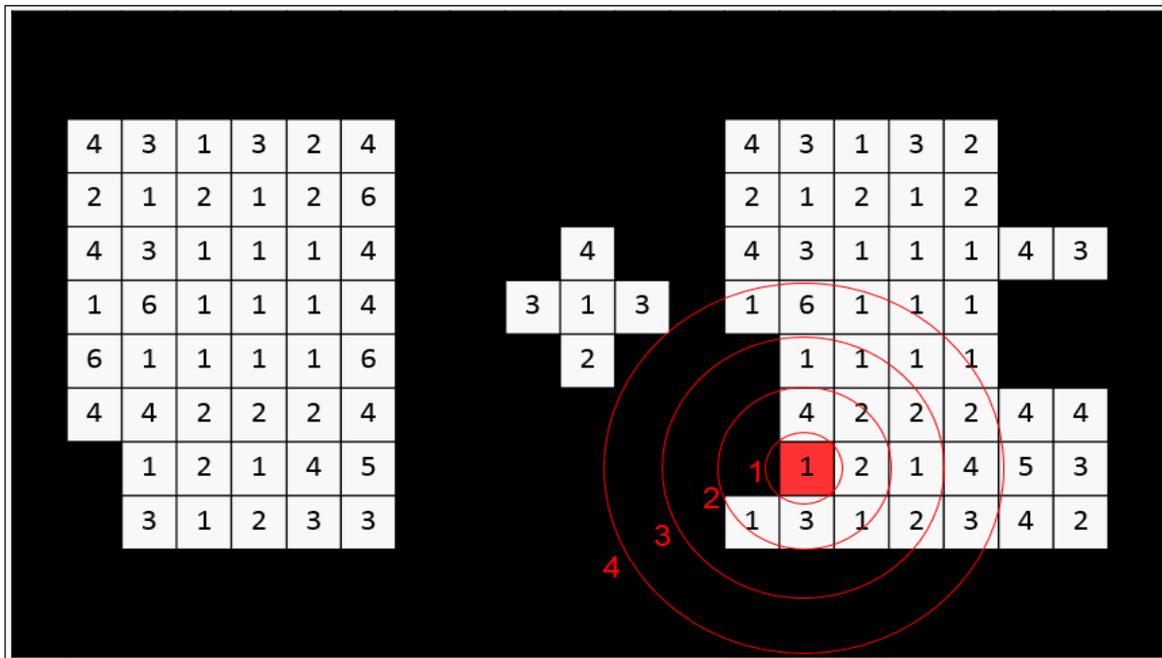
$$d_{(i; F)} = \sum_{j=1}^p \text{HE} (q)_{(i; F[\text{HE}_{\min}; \text{HE}_{\max}])}$$

Dabei hat die Schafnummer ( $i$ ) wieder einen Wert von 1 bis 5 bei einer Schafanzahl  $n = 5$ . In dieser Arbeit wurde die jeweilige Dichte ebenfalls wie beschrieben für  $\text{HE}_{\text{ges}}$  und 28 verschiedene Fenster mit den jeweiligen  $\text{HE}_{\min}$  bzw.  $\text{HE}_{\max}$  Werten bestimmt.

### Fraktale Dimension

Bei der vorliegenden Arbeit wurde die klassische Masse-Radius-Analyse für Fraktale verwendet (Obert et al. 2014; Eid und Landini 2003; Obert 1993). Mit diesem Verfahren soll ein numerischer Wert für die fraktale Dimension ( $D$ ) von den segmentierten CT-Bildern bestimmt werden. Das heißt, es soll quantitativ das Maß der Komplexität der Lungenstruktur bemessen werden. Dies ist möglich, da die Lunge, wie in der Einleitung (Kapitel 1.4.3) beschrieben, als Fraktal betrachtet werden kann.

Im Folgenden wird das Verfahren der Masse-Radius-Analyse beschrieben. Zu Beginn wird auf einem Bild um einen zufällig gewählten Punkt ( $c$ ) auf der Struktur ein Kreis mit dem Radius  $r_{\min}$  gebildet. In der vorliegenden Studie entspricht dieser Punkt einem Voxel. In dem Kreis werden alle sich darin befindenden Massepunkte (hier: Voxel) ausgezählt und als Masse ( $M$ ) zusammengefasst. Anschließend wird  $r$  schrittweise bis zu  $r_{\max}$  vergrößert und es werden erneut alle Massepunkte in den jeweils größer werdenden Kreisschalen ausgezählt. Die Abbildung 13 zeigt grob schematisch die Masse-Radius-Analyse. Der zufällig gewählte Punkt  $c$  ist rot markiert und entspricht einem Voxel, die größer werdenden Kreise sind ebenfalls in Rot dargestellt und von 1 bis 4 nummeriert. In Kreis 1 wird bei der Masse-Radius-Analyse in diesem Beispiel 1 Voxel ausgezählt, in Kreis 2 sind es 7, in Kreis 3 sind es 11 und in Kreis 4 sind es 19 Voxel.



**Abbildung 13:** Schematische Darstellung der Masse-Radius-Analyse mit einem Zentrumspunkt. Ein zufällig gewählter Punkt ist rot markiert und entspricht einem Voxel, die größer werdenden Kreise sind ebenfalls in Rot dargestellt und von 1 bis 4 nummeriert. Für die Analyse werden die Voxel in den größer werdenden Kreisen ausgezählt.

In der vorliegenden Arbeit wurden analog dazu binarisierte Lungenbereiche analysiert. Die maximale Größe, die  $r$  einnehmen kann, ist durch die Bildgröße der Lungenaufnahme begrenzt. Somit findet sich bei der Masse-Radius-Analyse in dem kleinsten Radius  $r_{\min}$  als kleinstmögliche Anzahl nur ein Voxel, während der größtmögliche Radius  $r_{\max}$  alle Voxel der segmentierten Lunge enthält. Die Voxel werden also ausgehend von einem Zentrumspunkt in immer größer werdenden Kreisen ausgezählt, so lange, bis die Bildgrenzen erreicht sind und die Anzahl nicht mehr steigt.

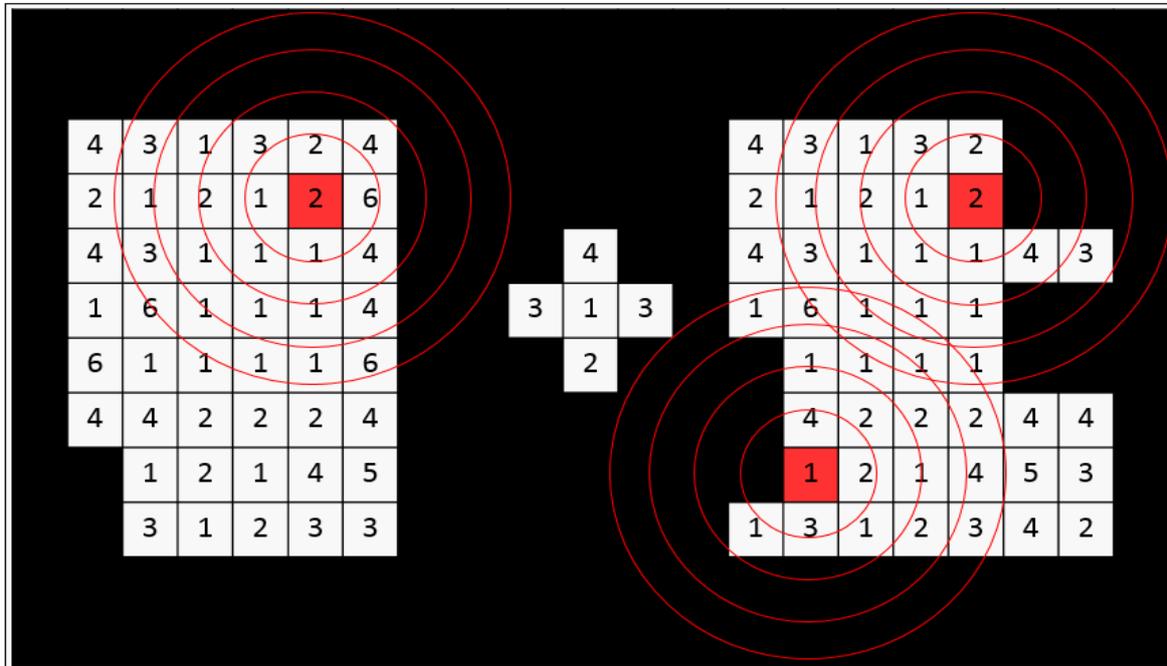
Die fraktale Dimension bezüglich dieses einen Mittelpunktes wird mit  $D_c$  bezeichnet. Für fraktale Strukturen gilt, dass die ausgezählte Voxelanzahl innerhalb eines Radius um einen zufälligen Punkt  $M(r; c)$  proportional zum Radius  $r^{D_c}$  wächst:

$$M(r; c) \propto r^{D_c}$$

Dieses Potenzgesetz gilt nur innerhalb der Grenzen von  $r_{\min}$  und  $r_{\max}$ .

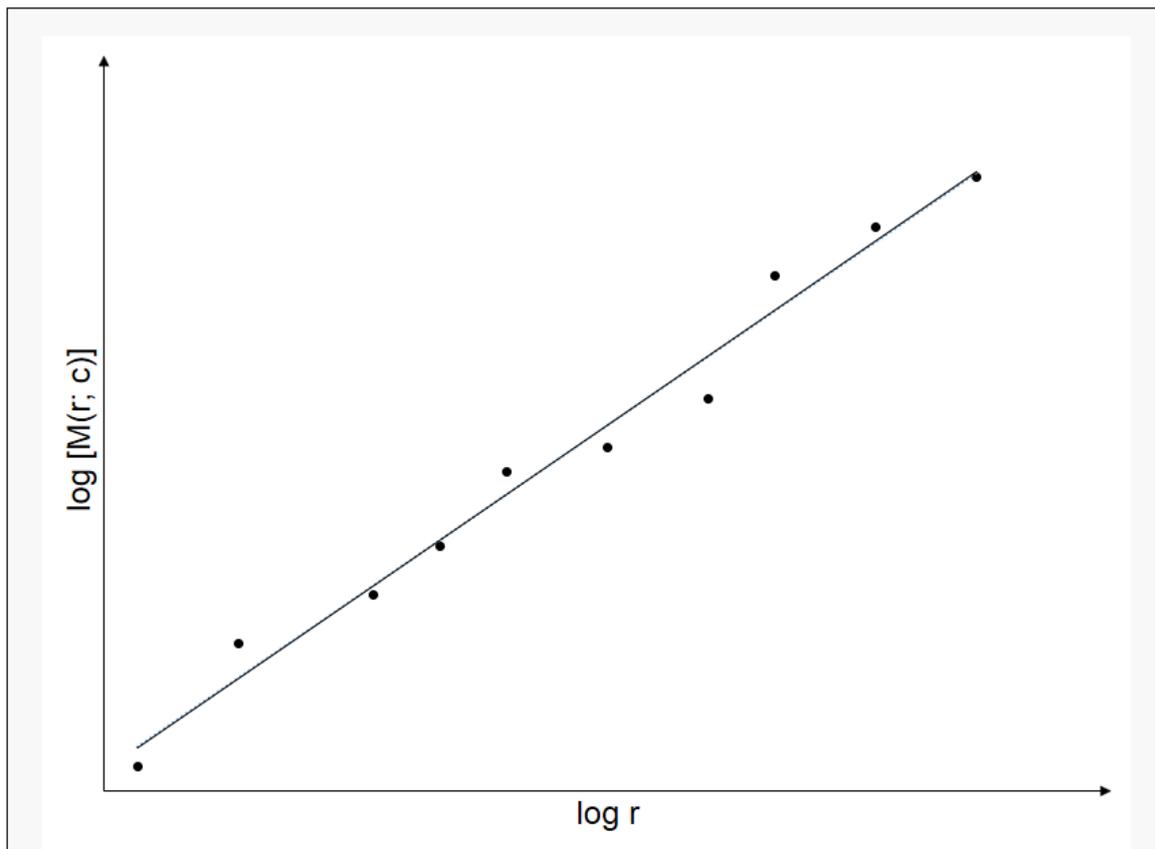
Nun wird dieser Vorgang nicht nur von einem Punkt, sondern ausgehend von einhundert Punkten durchgeführt. Diese einhundert Zentrumspunkte sind zufällig gewählt und dürfen

sich nicht wiederholen. Abbildung 14 stellt die Masse-Radius-Analyse schematisch anhand von drei rot markierten Zentrumspunkten in einer zweidimensionalen Version dar.



**Abbildung 14: Schematische Darstellung der Masse-Radius-Analyse mit drei Zentrumspunkten. Die tatsächliche Analyse erfolgt ausgehend von 100 zufällig gewählten Punkten, die sich nicht wiederholen dürfen. Die Voxel werden in den größer werdenden Kreisen ausgezählt, bis der maximale Kreisradius erreicht ist, das heißt die Voxelanzahl nicht mehr steigt.**

Aus dem Mittelwert aller  $D_c$  berechnet sich dann die fraktale Dimension des gesamten CT-Bildes. Dazu wird  $M(r; c)$  gegen  $r$  in einem Diagramm doppelt logarithmisch aufgetragen und über die Steigung der Ausgleichsgeraden im Bereich von  $r_{\min}$  bis  $r_{\max}$  geschätzt (siehe Abbildung 15).



**Abbildung 15: Doppelt logarithmisches Diagramm zur Bestimmung der fraktalen Dimension. Die x-Achse stellt den größer werdenden Kreisradius dar. Auf der y-Achse ist die Masse (als Mittelwert aus den 100 Bestimmungen), das heißt die Anzahl der jeweils ausgezählten Voxel, abgetragen. Über die Steigung der Ausgleichsgeraden durch die aufgetragenen Punkte wird die fraktale Dimension  $D$  geschätzt.**

In dieser Arbeit wurden die fraktalen Dimensionswerte wie beschrieben für  $HE_{ges}$  und 28 verschiedene Fenster mit den jeweiligen  $HE_{min}$  bzw.  $HE_{max}$  Werten bestimmt.

Mit den Ergebnissen dieser quantitativen Bildanalyse mittels der beschriebenen drei Parameter erfolgte die weitere Auswertung der CT-Bilder über verschiedene statistische Tests.

### 2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Computerprogramm IDL®, Microsoft Excel® 2013 und SPSS Statistics Version 23.

Es lagen zehn digitale CT-Bild Datensätze vor: die Primärstudie erfolgte anhand von fünf Schafen, die jeweils zwei Mal (zu Beginn und nach induziertem Inhalationstrauma) unter-

sucht wurden. Demzufolge liegen zwei Bildergruppen vor, je fünf „Gesund“ und fünf mit „Inhalationstrauma“. Für die zehn Bilddatensätze wurden die Absolutwerte für Volumen, Densitometrie und fraktale Dimension berechnet. Die Mittelwerte der Gruppen „Gesund“ und „Inhalationstrauma“ wurden gebildet und die Standardabweichung bestimmt. Zur besseren Visualisierung der Gruppenunterschiede in Diagrammen wurden außerdem die Mittelwerte der Differenzen mit Standardfehler und der Absolutbetrag der Mittelwerte der Differenzen kalkuliert.

Die Stichprobengröße mit jeweils nur fünf Schafen ist klein. Statistische Methoden, die auf der t-Verteilung beruhen, sind für kleine Stichproben geeignet. Eine Normalverteilung in der Grundgesamtheit von Schafen bezüglich ihrer Lungenparameter als Voraussetzung zur Anwendung des t-Tests konnte aus logischen Überlegungen heraus angenommen werden (Bland und Altman 2009). Aus diesem Grund wurde der gepaarte t-Test für abhängige Stichproben angewendet, um die Wahrscheinlichkeit zu schätzen, dass die zwei Gruppen sich in ihren Mittelwerten signifikant unterscheiden. Dabei lautet die Nullhypothese „Es gibt keinen Unterschied der Mittelwerte beider Gruppen“. Als Signifikanzniveau wurde 0,05 festgelegt.

Des Weiteren wurde die Effektstärke  $r$  bestimmt. Sie gilt als ein Maß zur Einschätzung, ob der Unterschied zwischen zwei Gruppen relevant beziehungsweise klinisch bedeutsam ist. Dabei können beispielsweise Werte von  $r = 0,2$  als kleine,  $r = 0,5$  als mittlere und  $r = 0,8$  als große Effektstärke interpretiert werden (Janczyk und Pfister 2013).

In dieser Studie wurde das Computerprogramm als hilfreich in der Bilddiagnose bewertet, wenn es zwischen den Gruppen „Gesund“ und „Inhalationstrauma“ quantitativ differenzieren konnte. Dafür mussten zwei Bedingungen erfüllt sein: Die berechneten Unterschiede sind jeweils 1. signifikant ( $p \leq 0,05$  im t-Test) und 2. klinisch bedeutsam ( $r$ -Wert ist  $\geq 0,8$ ).

Die beschriebenen statistischen Berechnungen erfolgten für die berechneten Werte aller drei untersuchten Parameter jeweils für  $HE_{ges}$  und für 28 verschiedene HE-Fenster. Die Formeln der statistischen Tests finden sich im Anhang (Seite 66).

Um die drei Parameter (Volumetrie, Densitometrie, fraktale Dimension) in ihrer jeweiligen diagnostischen Vorhersagekraft bewerten und vergleichen zu können, wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) für die signifikanten Fensterbereiche erstellt. Als Maß für die Güte der diagnostischen Tests wurde die jeweilige Fläche unter der Kurve berechnet. Dabei ist die Trennschärfe zwischen Gesund und Inhalationstrauma und somit die Güte eines Parameters umso größer, desto größer die Fläche unter der Kurve ist (Hedderich und Sachs 2016).

Nach Festlegung eines optimalen Trennwertes wurden die Sensitivität (Wahrscheinlichkeit, dass ein Kranker ein positives Testergebnis erhält) und die Spezifität (Wahrscheinlichkeit, dass ein Nicht-Kranker ein negatives Testergebnis erhält) des jeweiligen Parameters berechnet. Umso höher die Sensitivität eines Tests ist, desto sicherer erfasst der Test die Krankheit und kann bei einem negativen Testergebnis die jeweilige Erkrankung mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ausschließen. Analog dazu erfasst der Test die Nicht-Erkrankten umso sicherer, je höher die Spezifität des Tests ist. Nach Hedderich und Sachs (2016) sollten „beide Wahrscheinlichkeiten möglichst groß sein, jedenfalls deutlich über 0,7“ (Hedderich und Sachs 2016).

---

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Segmentierung

Zehn digitale Bilddatensätze von fünf Schafen mit insgesamt 1193 CT-Schnittbildern wurden segmentiert. Die Segmentierung gelang mit einem Schwellenwertbereich von -1000 bis -400 HE dabei sowohl für die Gruppe „Gesund“ als auch für die Gruppe mit „Inhalations-trauma“. Das heißt, die luftgefüllten Atembereiche konnten vom übrigen CT separiert werden.

Abbildung 16 zeigt beispielhaft Segmentierungsergebnisse. Dargestellt sind die Gruppen „Gesund“ (die beiden linken Spalten) und „Inhalationstrauma“ (die beiden Spalten rechts). Die Grafiken in den Spaltenpaaren zeigen jeweils das primäre CT-Bild und das korrespondierende Segmentierungsergebnis.

Im Vergleich zur Gruppe „Gesund“ zeigt sich auf den CT-Bildern der Gruppe mit „Inhalationstrauma“ vermehrt hyperdenses Lungenparenchym, das teilweise nicht vollständig segmentiert werden konnte.

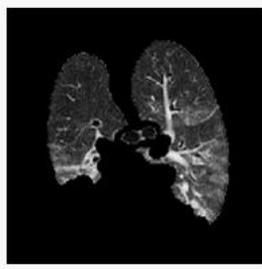
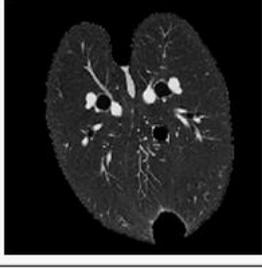
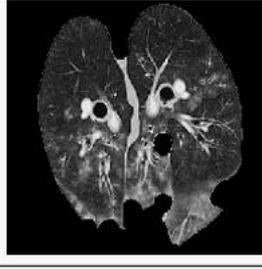
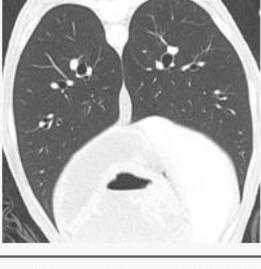
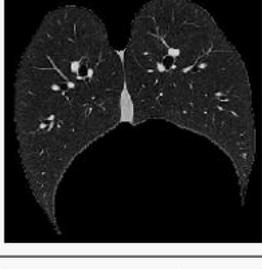
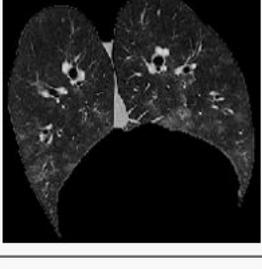
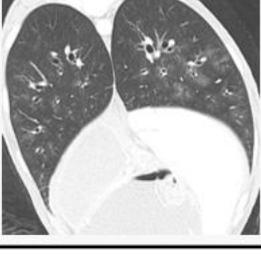
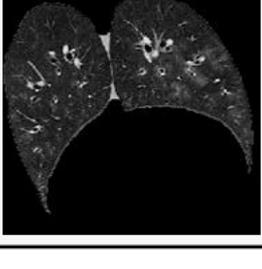
Gesund		Inhalationstrauma	
CT-Bild	Segmentierung	CT-Bild	Segmentierung
			
			
			
			

Abbildung 16: CT-Bilder mit korrespondierenden Segmentierungsergebnissen für die Gruppen „Gesund“ links und „Inhalationstrauma“ rechts. Die Bilder entstanden in Bauchlage. Vermehrt hyperdenses Parenchym nach Inhalationstrauma wurde teilweise nicht segmentiert.

---

### 3.2 Visuelle Darstellung von Gruppenunterschieden

Die Auswertung für alle Parameter erfolgte zunächst über den gesamten HE-Bereich, also nur einem Fenster. Anschließend wurden HE-Teilbereiche, 28 verschiedene Fenster mit einer Spannweite von je 50 HE, gebildet. Diese 28 Fenster wurden dann ebenfalls mit den drei Parametern ausgewertet. Die Abbildung 17 und die Abbildung 18 visualisieren die 28 Fenster. Gezeigt werden die segmentierten CT-Bilder „Gesund“ und „Inhalationstrauma“ nur eines Schafes in den 28 Fenstern über den jeweiligen Bereich von 50 HE. Dabei unterscheiden sich die einzelnen Segmentierungsergebnisse sowohl in den verschiedenen Fenstern als auch in den zwei Gruppen anhand der jeweils enthaltenen Voxel.

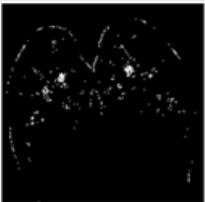
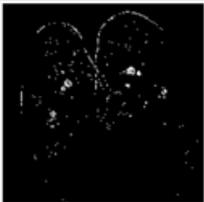
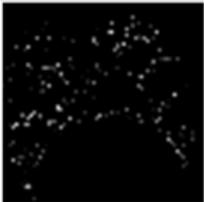
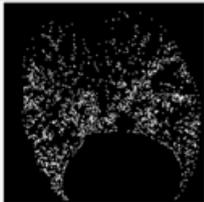
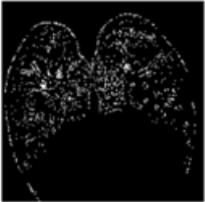
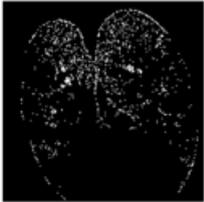
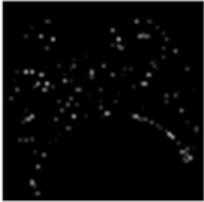
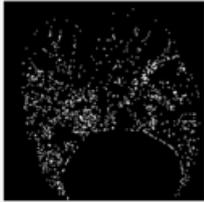
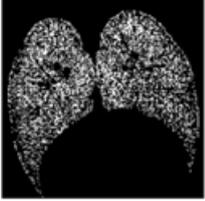
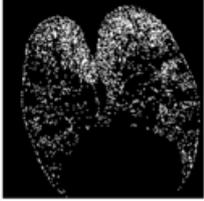
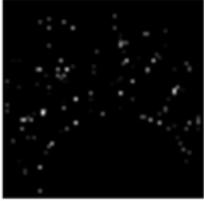
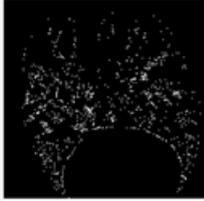
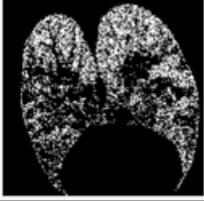
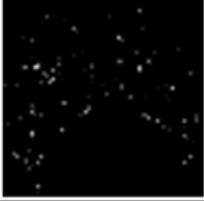
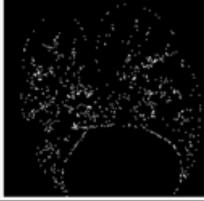
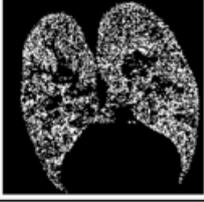
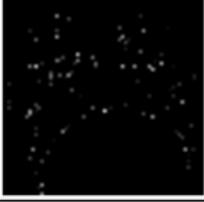
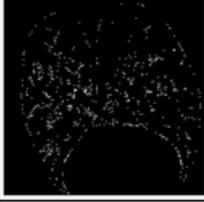
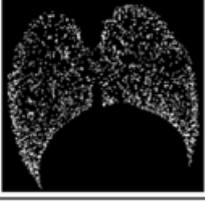
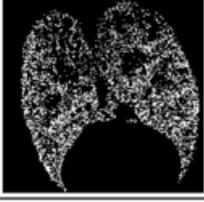
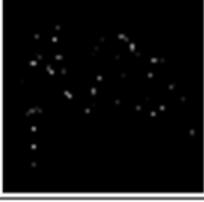
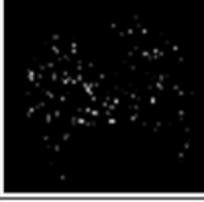
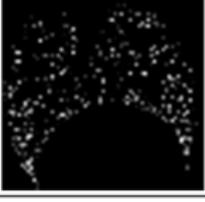
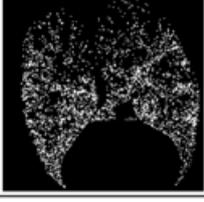
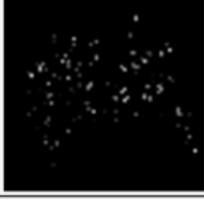
Fenster	Gesund	Inhalations- trauma	Fenster	Gesund	Inhalations- trauma
1 [-1000; -951]			8 [-650; -601]		
2 [-950; -901]			9 [-600; -551]		
3 [-900; -851]			10 [-550; -501]		
4 [-850; -801]			11 [-500; -451]		
5 [-800; -751]			12 [-450; -401]		
6 [-750; -701]			13 [-400; -351]		
7 [-700; -651]			14 [-350; -301]		

Abbildung 17: Segmentierte Lungenbilder, dargestellt in den 28 Fenstern (Fenster 1 - 14 eines gesunden Schafes und nach Inhalationstrauma). Aufnahmen in Bauchlage. Fortführung in Abbildung 18.

Fenster	Gesund	Inhalations- trauma	Fenster	Gesund	Inhalations- trauma
15 [-300; -251]			22 [50; 99]		
16 [-250; -201]			23 [100; 149]		
17 [-200; -151]			24 [150; 199]		
18 [-150; -101]			25 [200; 249]		
19 [-100; -51]			26 [250; 299]		
20 [-50; -1]			27 [300; 349]		
21 [0; 49]			28 [350; 399]		

Abbildung 18: Segmentierte Lungenbilder, dargestellt in den 28 Fenstern (Fenster 15 - 28 eines gesunden Schafes und nach Inhalationstrauma). Aufnahmen in Bauchlage. Fortführung von Abbildung 17.

---

Dieser erste optische Eindruck wird in Abbildung 19 mittels HE-Histogramm weiter verdeutlicht. Es werden Histogramme der segmentierten CT-Bilder aller Schafe „Gesund“ und mit „Inhalationstrauma“ dargestellt. Auf der y-Achse ist logarithmisch die Voxelanzahl abgebildet und auf der x-Achse die Hounsfield-Einheiten. Hier wird sichtbar, dass es auf allen Bildern mit „Inhalationstrauma“ über einen HE-Bereich von etwa -600 bis +200 zu einer höheren Voxelanzahl als bei der Gruppe „Gesund“ kommt. Diese Graphik zeigt folglich als Ergebnis, dass die Anzahl an Voxel bei den zwei Gruppen in verschiedenen HE-Bereichen unterschiedlich ist. Mit der Voxelanzahl wurde anschließend auch das Volumen berechnet und mit der Summe von HE die radiologische Dichte bestimmt (siehe 3.3.1).

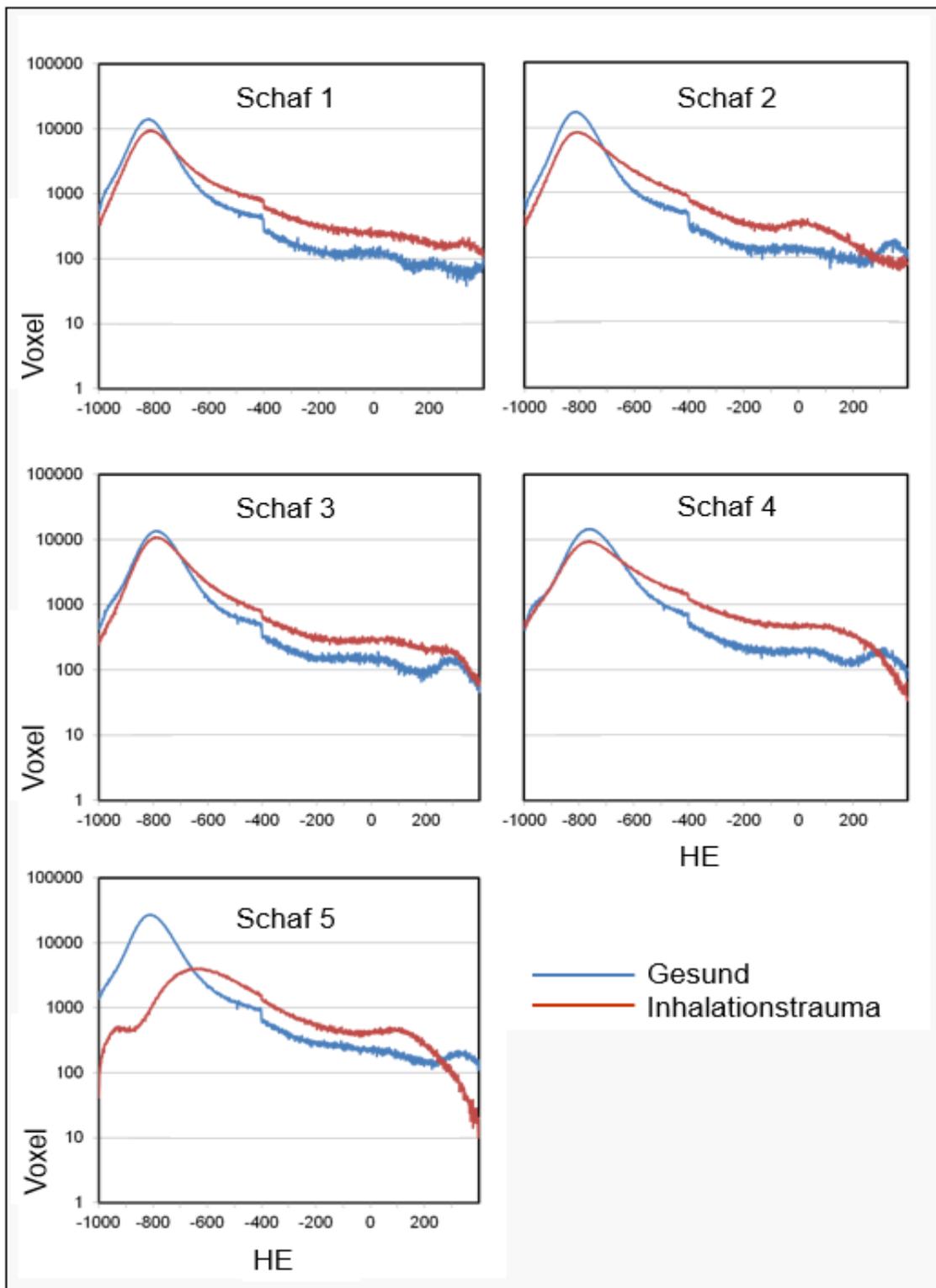
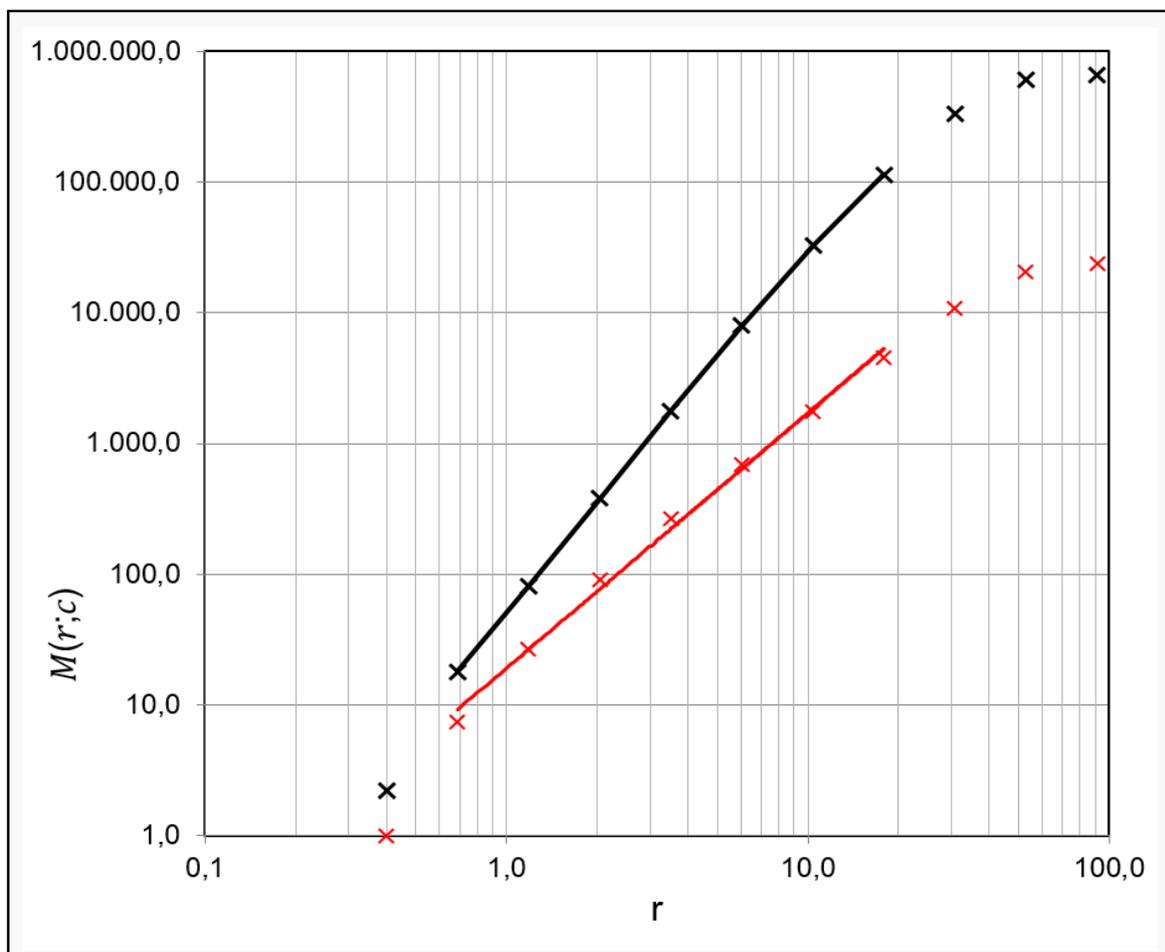


Abbildung 19: Histogramme segmentierter CT-Bilder für die 5 Schafe: Menge der Voxel mit den jeweiligen HE-Werten aller Schafe für „Gesund“ und mit „Inhalationstrauma“. Es kommt auf allen Bildern mit „Inhalationstrauma“ über einen HE-Bereich von etwa -600 bis +200 zu einer höheren Voxelanzahl als bei der Gruppe „Gesund“.

Abbildung 20 zeigt graphisch das Ergebnis der Masse-Radius-Analyse beispielhaft anhand der Analyse der segmentierten CT-Bilder eines Schafes im Fenster [-900; -850]. Auf der x-Achse ist der Radius in Millimetern und auf der y-Achse die innerhalb des jeweiligen Radius bestimmte Masse abgebildet. Die schwarzen Punkte stellen die Ergebnisse der Masse-Radius-Analyse von „Gesund“ dar, die schwarze Gerade bildet den linearen Regressionsbereich ab. Korrespondierend dazu sind in Rot die Ergebnisse der Masse-Radius-Analyse mit „Inhalationstrauma“ dargestellt. Die Ergebnisse der Masse-Radius-Analyse sind doppeltlogarithmisch abgebildet.



**Abbildung 20: Doppeltlogarithmische Darstellung der Masse-Radius-Analyse zur Bestimmung der fraktalen Dimension aus der Steigung der Ausgleichsgeraden, beispielhaft anhand eines Schafes im Fenster [-900; -850]. Schwarze Punkte und Ausgleichsgerade = „Gesund“; rote Punkte und Ausgleichsgerade: „Inhalationstrauma“. X-Achse: Radius in Millimetern, y-Achse: bestimmte Masse, also Menge der Voxel. Ergebnisse der Schätzung der fraktalen Dimension für „Gesund“:  $D=2,628$  und für „Inhalationstrauma“:  $D=1,956$ .**

Aus der Steigung der Ausgleichsgeraden wurde jeweils die fraktale Dimension bestimmt. Für „Gesund“ ergibt sich:  $D=2,628 \pm 0,069$  (Korrelationskoeffizient = 0,999; totale Voxelan- zahl = 656023), für „Inhalationstrauma“:  $D=1,956 \pm 0,106$  (Korrelationskoeffizient = 0,998; totale Voxelan- zahl = 23965).

In der graphischen Darstellung wird sichtbar, dass die Steigung der Ausgleichsgeraden bei- der Gruppen verschieden ist und folglich ist das aus der Steigung bestimmte Ergebnis für D auch unterschiedlich. Es zeigt beispielhaft an einem Schaf das Ergebnis, dass mittels frak- taler Dimension für die Bilder „Gesund“ und mit „Inhalationstrauma“ unterschiedliche Werte berechnet werden.

Die graphischen Ergebnisse werden im Folgenden mittels statistischer Signifikanztests nä- her untersucht.

### 3.3 Statistische Testergebnisse

#### 3.3.1 HE-Gesamt

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Auswertung von HE-Gesamt, also nur einem Fenster, dargestellt. Gezeigt werden die Mittelwerte der drei Testparameter, die Signifikanz der Er- gebnisse und die Effektstärke.

#### Mittelwerte

Tabelle 2 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichungen für  $HE_{ges}$ . Ausgewertet wurden die segmentierten CT-Bilder „Gesund“ und „Inhalationstrauma“ mittels Volumetrie in Millili- tern, Densitometrie in HE und dimensionsloser fraktaler Dimension.

Parameter	Volumetrie [ml]		Densitometrie [HE]		fraktale Dimension	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
$HE_{ges} [-1000; 399]$						
<b>Gesund</b>	3195	213	7,94E+08	2,52E+08	2,65	0,02
<b>Inhalationstrauma</b>	2238	678	7,86E+08	1,40E+08	2,61	0,05

**Tabelle 2: Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) der drei Testparameter Volumetrie, Densitometrie und fraktale Dimension über den gesamten HE-Bereich ( $HE_{ges}$ ).**

Die Mittelwerte der beiden Gruppen unterscheiden sich in allen drei Parametern (Volumetrie  $\Delta = 957$  ml, Densitometrie  $\Delta = 8,00E+03$  HE, fraktale Dimension  $\Delta = 0,04$ ). Bei der Volumetrie ist die Mittelwertabweichung zwischen beiden Gruppen größer als bei Densitometrie und fraktaler Dimension.

### Signifikanz der Gruppenunterschiede

Die Ergebnisse der Signifikanzanalyse der Mittelwertunterschiede über  $HE_{ges}$  [-1000; 399] zeigt Tabelle 3. Hier sind die p-Werte dargestellt, die in einem t-Test ermittelt wurden. Dabei wurden die Mittelwerte der Gruppenergebnisse „Gesund“ und „Inhalationstrauma“ im gepaarten t-Test für abhängige Stichproben getestet.

Parameter $HE_{ges}$ [-1000; 399]	Volumetrie	Densitometrie	fraktale Dimension
p-Werte (t-Test)	0,05*	0,94	0,20

**Tabelle 3: p-Werte des t-Tests über  $HE_{ges}$  für die drei Testparameter Volumetrie, Densitometrie und fraktale Dimension (Werte  $\leq 0,05$  mit \* markiert).**

Das zuvor festgelegte Signifikanzniveau von 0,05 im t-Test wird über  $HE_{ges}$  nur bei der Volumetrie ( $p = 0,05$ ) erreicht. Die Ergebnisse von Densitometrie und fraktaler Dimension für  $HE_{ges}$  sind nicht signifikant.

### Effektstärke

Die Effektstärke  $r$  wurde ebenfalls für den gesamten HE-Bereich (Tabelle 4) bestimmt.

Parameter $HE_{ges}$ [-1000; 399]	Volumetrie	Densitometrie	fraktale Dimension
Effektstärke $r$	0,81*	0,04	0,61

**Tabelle 4: Effektstärke  $r$  für den gesamten HE-Bereich für die drei Testparameter Volumetrie, Densitometrie und fraktale Dimension (Werte  $\geq 0,8$  mit \* markiert).**

Dabei zeigt sich, dass bei der automatischen Bildanalyse nur mit der Volumetrie in  $HE_{ges}$  relevante ( $r \geq 0,8$ ) Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen „Gesund“ und „Inhalationstrauma“ bestimmt werden können.

### 3.3.2 28 Fenster

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung nach 28 Fenstern dargestellt. Gezeigt werden die Mittelwerte der drei Testparameter, die Signifikanz und die Effektstärke der Ergebnisse.

#### Mittelwerte

In den folgenden Abbildungen sind die Mittelwerte mit Standardabweichung für Volumetrie (Abbildung 21), Densitometrie (Abbildung 22) und fraktaler Dimension (Abbildung 23) dargestellt. Gezeigt werden jeweils die Ergebnisse für Gesund und Inhalationstrauma im Vergleich in den 28 Fenstern.

Abgebildet sind das Volumen in Millilitern und die radiologische Dichte in HE, die fraktale Dimension ist dimensionslos. Die Volumetrie und die Densitometrie sind halblogarithmisch dargestellt, die y-Achse ist logarithmisch skaliert.

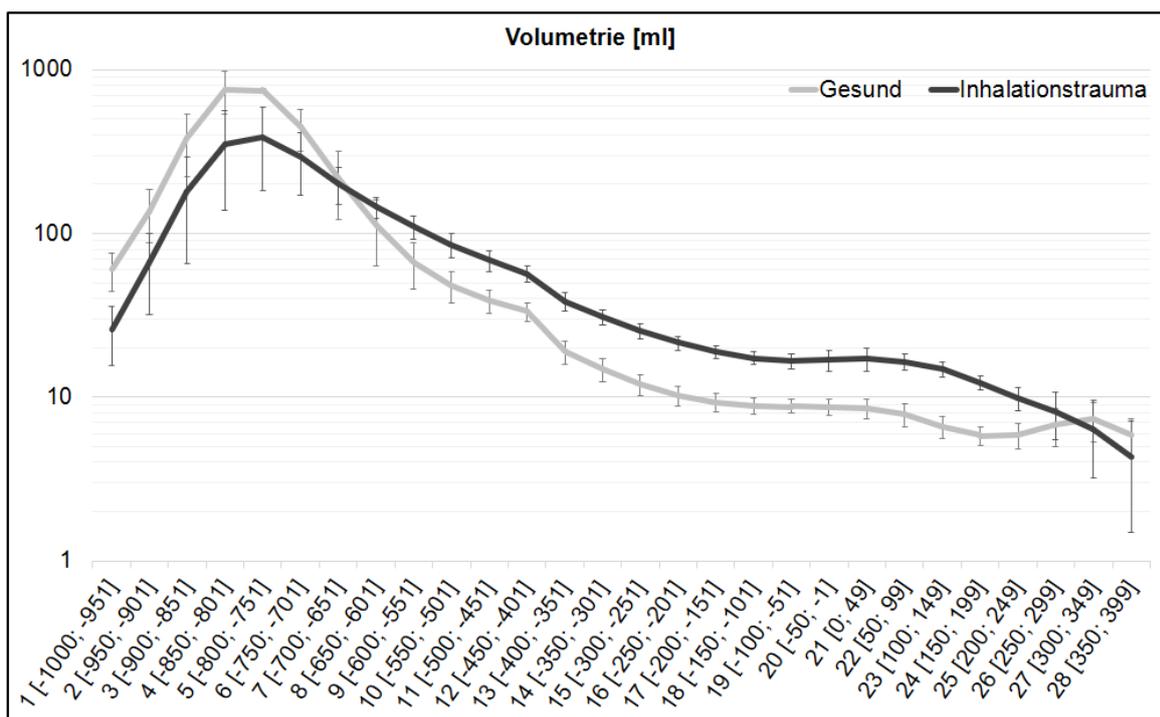


Abbildung 21: Mittelwerte mit Standardabweichung der Volumetrie [ml] in 28 Fenstern für die zwei Gruppen „Gesund“ und „Inhalationstrauma“.

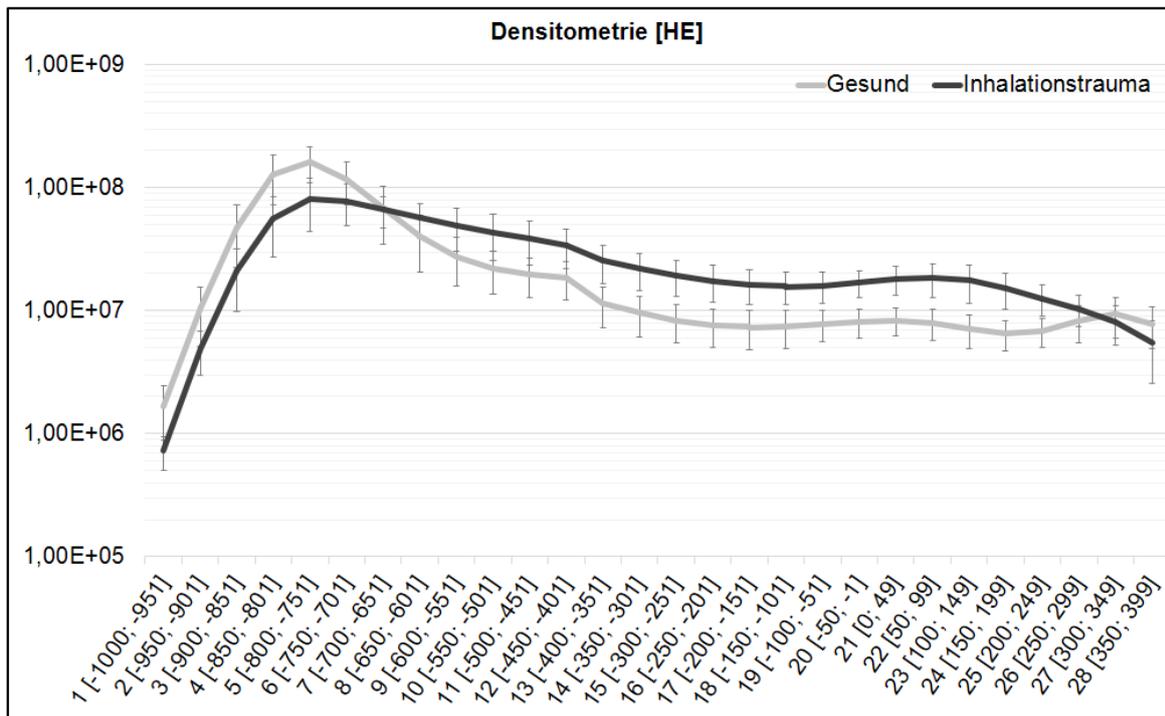
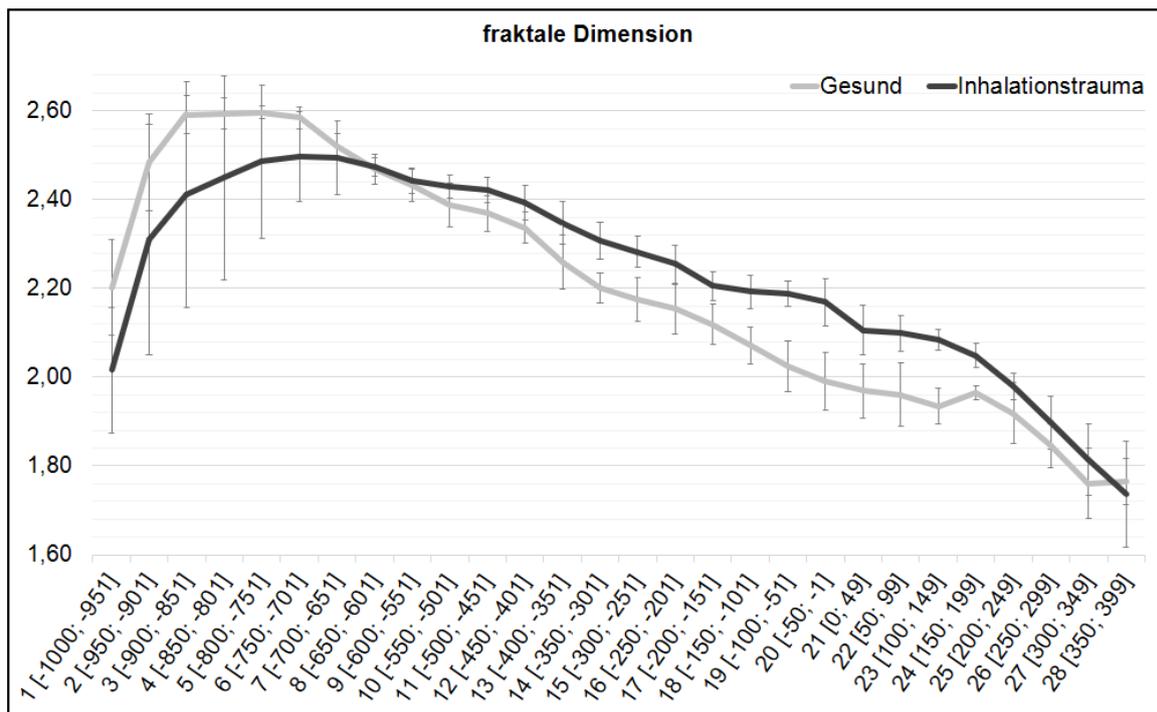


Abbildung 22: Mittelwerte mit Standardabweichung der Densitometrie [HE] in 28 Fenstern für die zwei Gruppen „Gesund“ und „Inhalationstrauma“.



**Abbildung 23: Mittelwerte mit Standardabweichung der fraktalen Dimension in 28 Fenstern für die zwei Gruppen „Gesund“ und „Inhalationstrauma“.**

Es wird deutlich, dass es bei allen drei Parametern Veränderungen der Werte zwischen den Gruppen (Gesund und Inhalationstrauma) in den verschiedenen Fenstern gibt. Bei der Betrachtung der Höhe der Werte fällt bei allen drei Parametern auf, dass eine Verschiebung zwischen „Gesund“ und mit „Inhalationstrauma“ in den verschiedenen Fenstern stattfindet. Die Mittelwerte in der Gruppe „Inhalationstrauma“ sind in den niedrigeren Fenstern kleiner als in der Gruppe „Gesund“, aber in den höheren Fenstern kehrt sich das Verhältnis um. Die folgenden Abbildungen sollen dieses Ergebnis weiter verdeutlichen.

Die (Volumetrie), Abbildung 25 (Densitometrie) und die Abbildung 26 (fraktale Dimension) zeigen die Mittelwerte der Differenzen mit Standardfehler. Es wurden die Ergebnisse jedes Schafes für „Inhalationstrauma“ von „Gesund“ subtrahiert und die Mittelwerte gebildet. Diese Darstellungsweise der Ergebnisse zeigt die Gruppenunterschiede in den 28 Fenstern. Bei allen drei Parametern steigen die errechneten Mittelwerte nach „Inhalationstrauma“ ab -650 HE an, so dass sich bei der Berechnung der Differenz negative Werte ab diesem Bereich ergeben. Es kommt demzufolge ab -650 HE bis 299 HE zu einer Zunahme von Volumen, radiologischer Dichte und Komplexität der Lungenstruktur nach Inhalationstrauma.

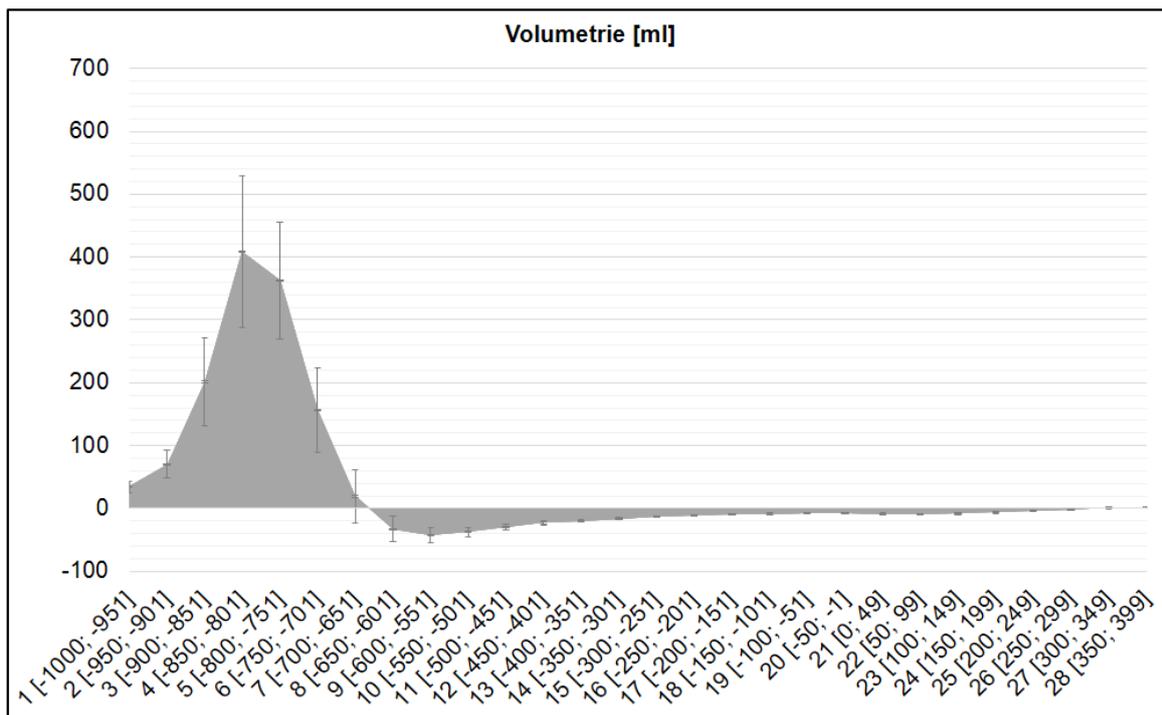


Abbildung 24: Mittelwert der Differenzen mit Standardfehler der Volumetrie für 28 Fenster: die Ergebnisse jedes Schafes für „Inhalationstrauma“ von „Gesund“ subtrahiert und die Mittelwerte aller Schafe in den 28 Fenstern gebildet.

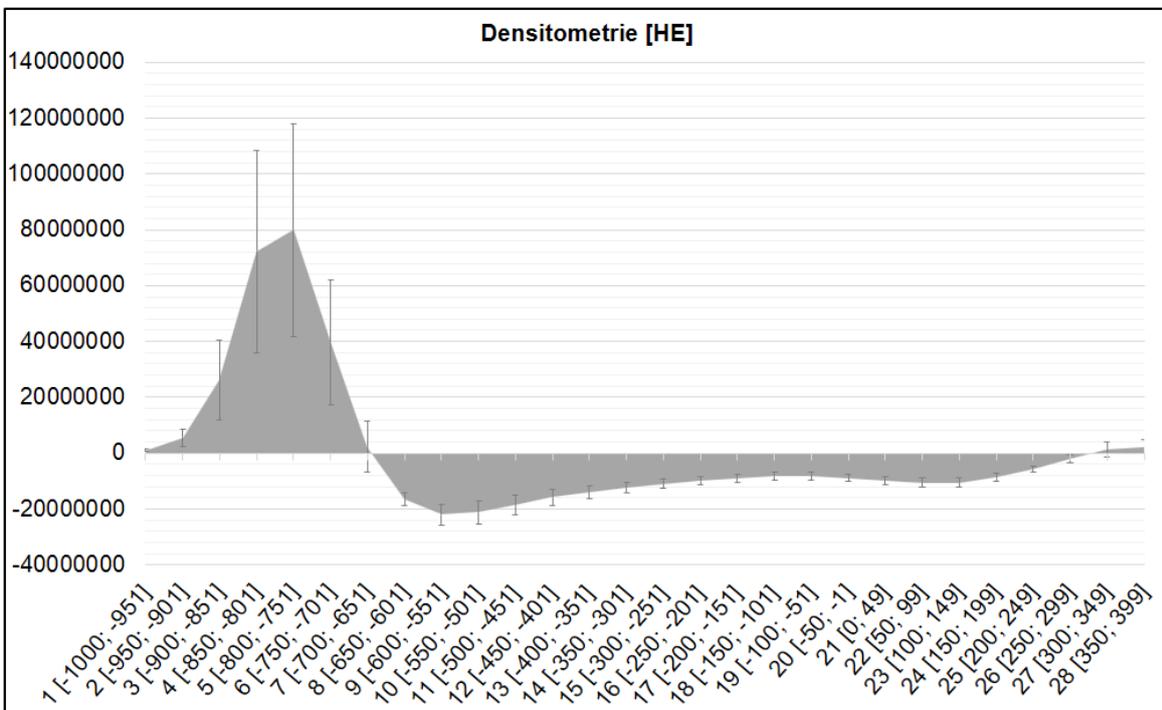
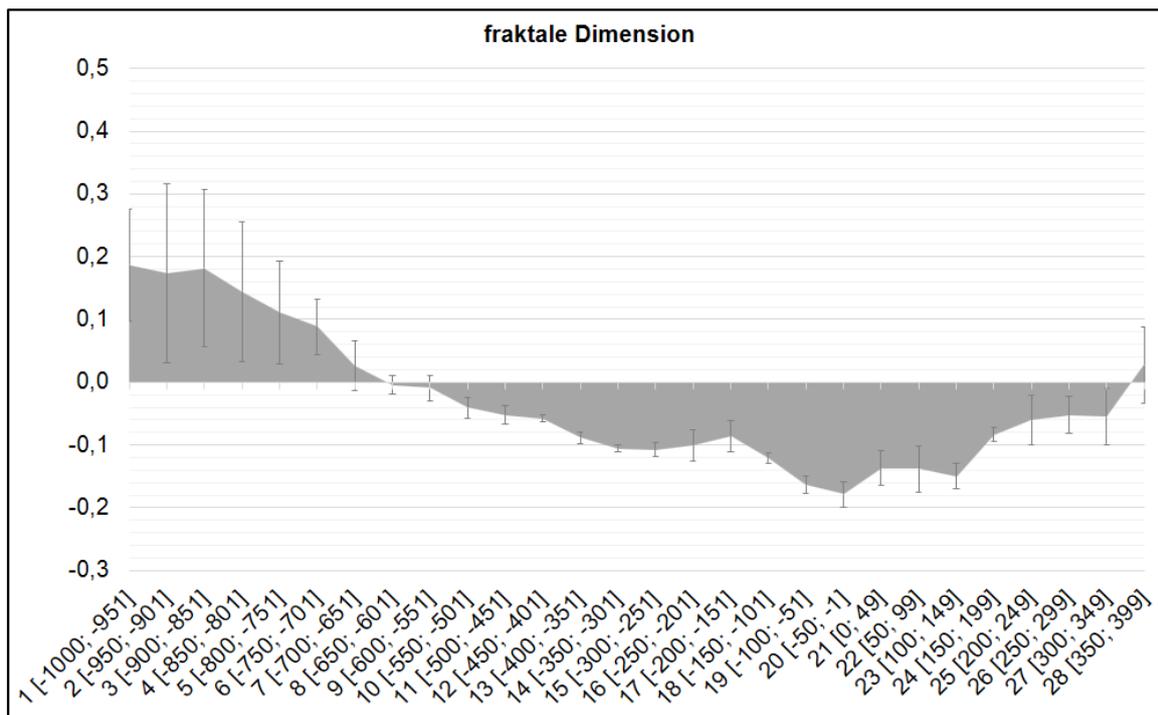


Abbildung 25: Mittelwert der Differenzen mit Standardfehler der Densitometrie für 28 Fenster: die Ergebnisse jedes Schafes für „Inhalationstrauma“ von „Gesund“ subtrahiert und die Mittelwerte aller Schafe in den 28 Fenstern gebildet.



**Abbildung 26: Mittelwert der Differenzen mit Standardfehler der fraktalen Dimension für 28 Fenster: die Ergebnisse jedes Schafes für „Inhalationstrauma“ von „Gesund“ subtrahiert und die Mittelwerte aller Schafe in den 28 Fenstern gebildet.**

In Abbildung 27 wird der Absolutbetrag der Mittelwerte der Differenzen halblogarithmisch, die y-Achse ist logarithmisch skaliert, dargestellt. Für diese Graphik wurden die Absolutbeträge der oben beschriebenen Mittelwerte der Differenzen gebildet. Es zeigt sich, dass bei unterschiedlichen absoluten Werten die drei Auswertungsparameter einen ähnlichen Kurvenverlauf über alle Fenster hinweg haben.

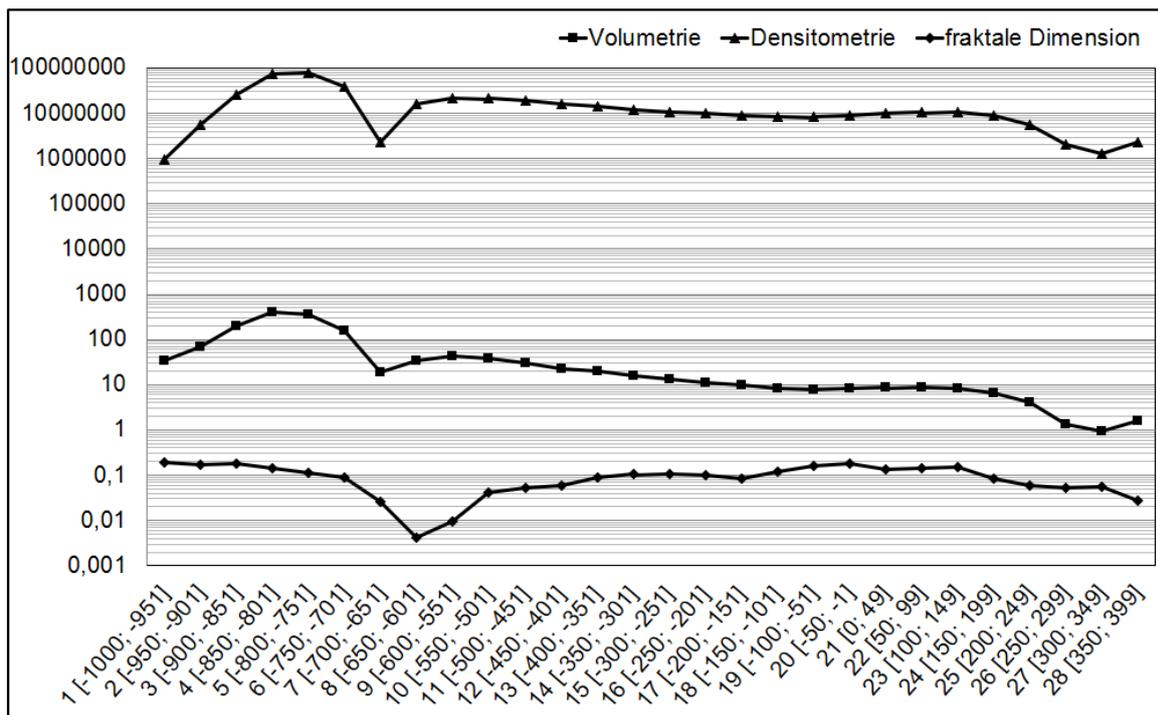
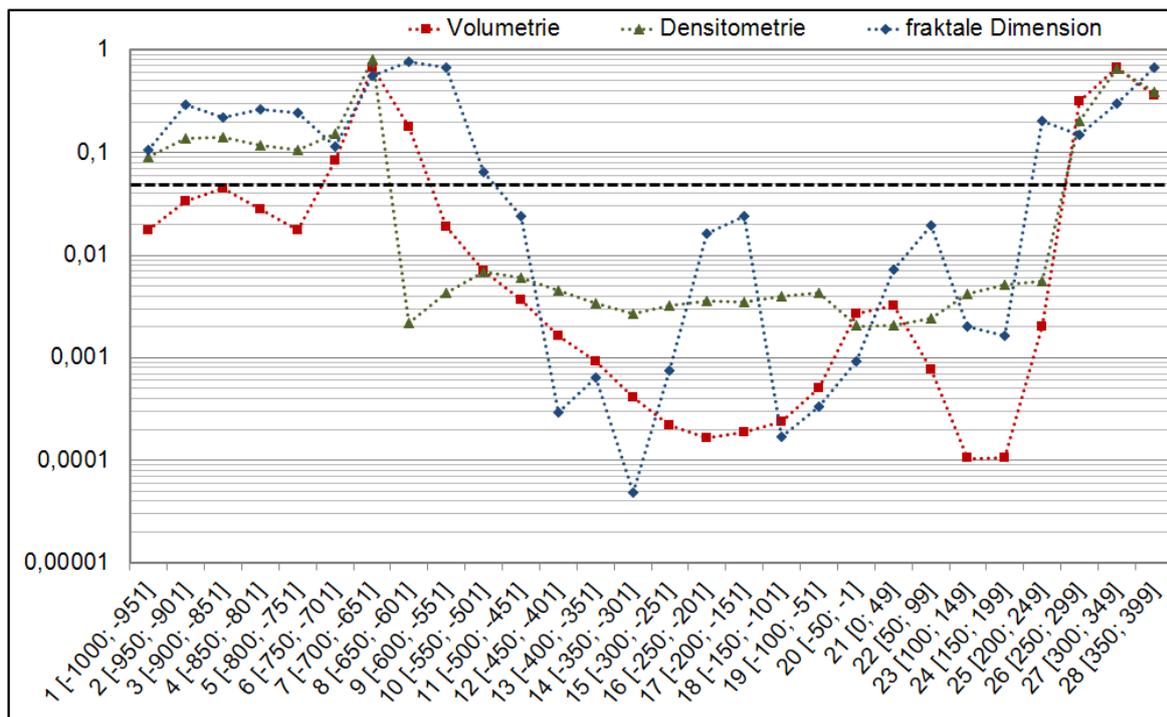


Abbildung 27: Absolutbetrag der Mittelwerte der Differenzen: die Ergebnisse jedes Schafes für „Inhalationstrauma“ von „Gesund“ subtrahiert und die Mittelwerte aller Schafe in den 28 Fenstern gebildet.

### Signifikanz der Gruppenunterschiede

Die Auswertung erfolgte für die berechneten Mittelwerte der Ergebnisse in den zwei Gruppen „Gesund“ und mit „Inhalationstrauma“ für die drei bekannten Analyseparameter. Die bestimmten Gruppenunterschiede in jedem Auswertungsparameter wurden mittels t-Test auf statistische Signifikanz getestet, mit Bestimmung des p-Wertes für jedes Fenster.

Abbildung 28 stellt die p-Werte des t-Tests für die drei Parameter Volumetrie, Densitometrie und fraktale Dimension in den 28 Fenstern graphisch dar. Die y-Achse des dargestellten Diagrammes ist logarithmisch skaliert und die gestrichelte schwarze Linie markiert das Signifikanzniveau 0,05. Die zwei Gruppen Gesund und Inhalationstrauma lassen sich mit allen drei Parametern in mehreren Fenstern signifikant in ihren Mittelwerten unterscheiden: Volumetrie in den Fenstern 1 bis 5 (-1000 bis -751 HE) und 9 bis 25 (-600 bis 249 HE), Densitometrie von 8 bis 25 (-650 bis 249 HE) und fraktale Dimension von 11 bis 24 (-500 bis 199 HE). In den Fenster 11 bis 24 (von -500 bis 199 HE) erreichen alle drei Parameter übereinstimmend das Signifikanzniveau.



**Abbildung 28: p-Werte des gepaarten t-Tests für Volumetrie, Densitometrie und fraktale Dimension in den 28 Fenstern. Die Y-Achse ist logarithmisch skaliert, die gestrichelte schwarze Linie markiert das Signifikanzniveau 0,05. In den Fenster 11 bis 24 (von -500 bis 199 HE) erreichen alle drei Parameter übereinstimmend das Signifikanzniveau.**

Abbildung 29 zeigt die p-Werte über alle 28 Fenster von Volumetrie, Densitometrie und fraktaler Dimension im Vergleich als Boxplot, die gestrichelte schwarze Linie markiert das Signifikanzniveau 0,05. Der schwarze Punkt entspricht dem jeweiligen Mittelwert, der bei allen drei Parametern außerhalb des Signifikanzniveaus liegt. Der Median liegt bei allen drei Parametern aber unterhalb von 0,05. Bei der Volumetrie befindet sich sogar die gesamte Box und somit über 75% der Werte innerhalb des Signifikanzniveaus. Alle drei Parameter können statistisch signifikant in mehreren Fenstern zwischen den beiden Gruppen unterscheiden, bei der Volumetrie gelingt die erfolgreiche Gruppenunterscheidung in mehr als 75% der Fenster, bei der Densitometrie und der fraktalen Dimension in mehr als 50% der Fenster. Die genauen p-Werte des t-Tests finden sich als Tabelle im Anhang.

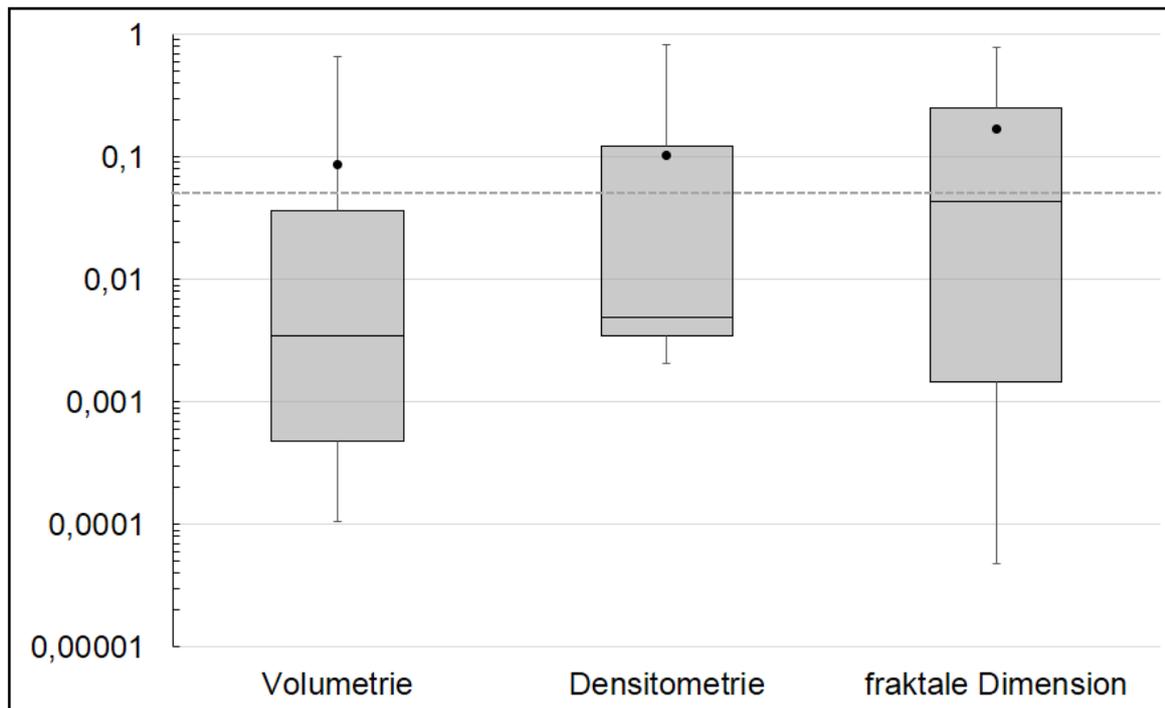


Abbildung 29: Boxplot der p-Werte des t-Tests in den 28 Fenstern der drei Parameter. Die Boxen zeigen die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile. Die gestrichelte schwarze Linie markiert das Signifikanzniveau 0,05. Der schwarze Punkt entspricht dem jeweiligen Mittelwert.

### Effektstärke

Abbildung 30 zeigt die Effektstärke der drei Parameter für alle 28 Fenster als Boxplot. Bei der Volumetrie liegt der Mittelwert der Effektstärke über alle Fenster bei  $r = 0,83^*$  (Standardabweichung  $\pm 0,22$ ), bei der Densitometrie bei  $r = 0,81^*$  ( $\pm 0,23$ ) und bei der fraktalen Dimension bei  $r = 0,73$  ( $\pm 0,27$ ). Bei allen drei Parametern liegt der Median oberhalb von 0,8. Ein klinisch bedeutsamer, relevanter Effekt kann somit bei allen drei Parametern in mehreren Fenstern in der automatischen Gruppenunterscheidung festgestellt werden.

Die Effektstärke der einzelnen Fenster findet sich als Tabelle im Anhang.

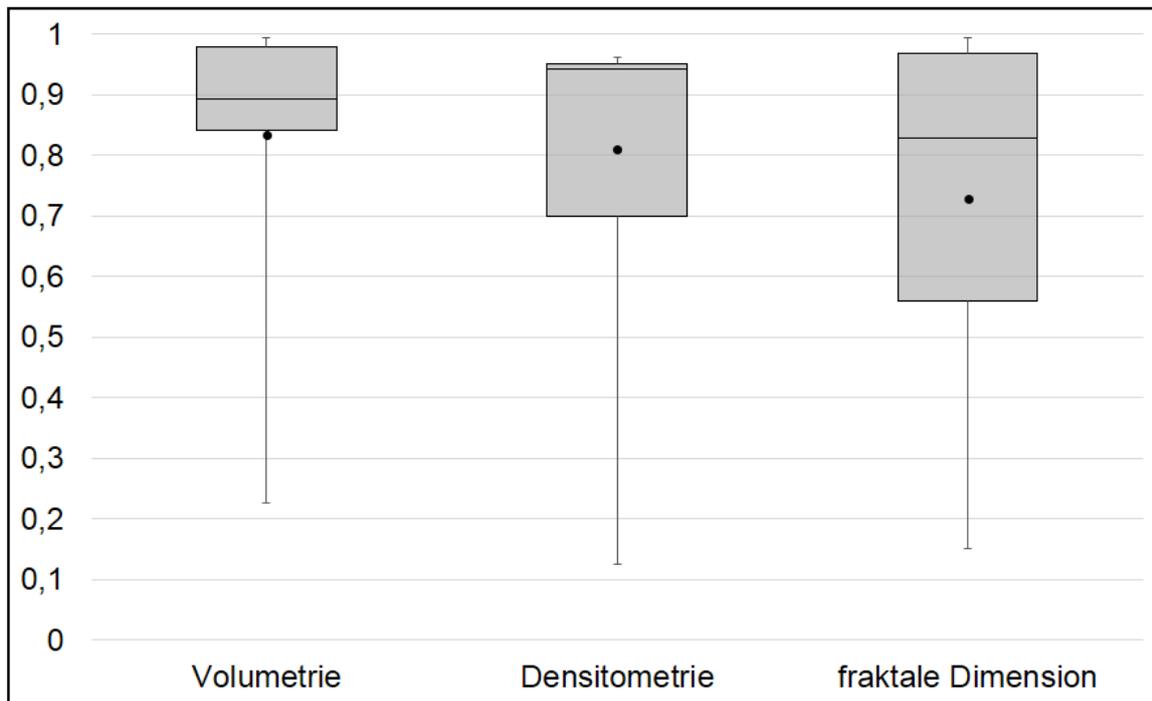


Abbildung 30: Boxplot der Effektstärke in den 28 Fenstern der drei Parameter. Die Boxen zeigen die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile. Der schwarze Punkt entspricht dem jeweiligen Mittelwert. Ein  $r = 0,8$  kann als große Effektstärke interpretiert werden (Janczyk und Pfister 2013).

### 3.3.3 ROC-Analyse

Abbildung 31 zeigt die ROC-Kurven von Volumetrie, Densitometrie und fraktaler Dimension für die bei allen drei Parametern signifikanten Fenster 11 bis 24. Hier zeigt sich bei der Densitometrie die größte Fläche unter der Kurve (0,909) und bietet somit, im Vergleich zu den beiden anderen Parametern (Volumetrie = 0,837; fraktale Dimension = 0,716), die beste Trennschärfe um Gesund und Inhalationstrauma automatisch zu diagnostizieren.

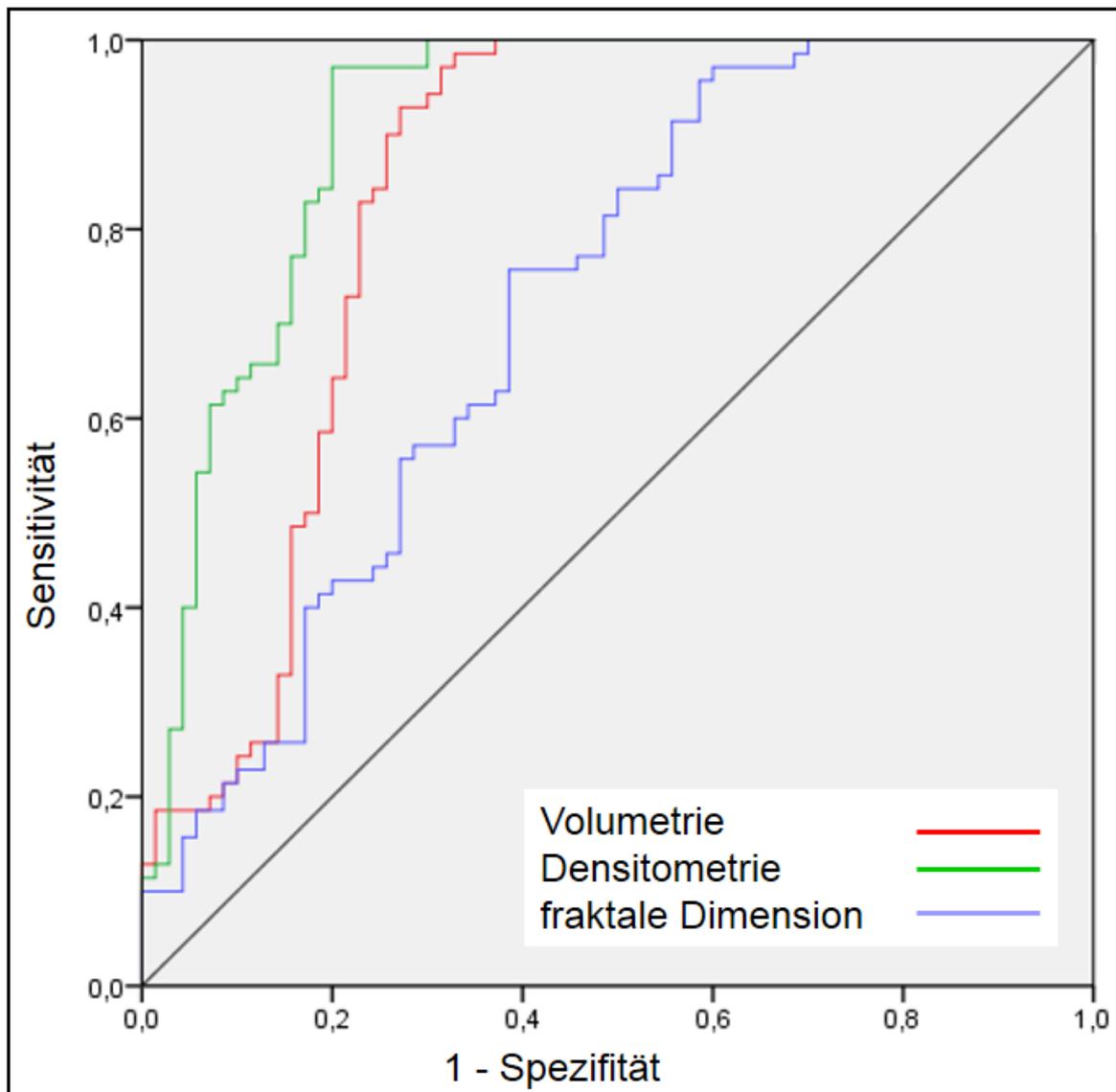


Abbildung 31: ROC-Kurve der signifikanten Fenster 11 – 24 von Volumetrie, Densitometrie und fraktaler Dimension. Die größte Fläche unter der Kurve bei der Densitometrie (0,909). Volumetrie = 0,837; fraktale Dimension = 0,716.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der ROC-Analyse dargestellt mit der Fläche unter der Kurve mit Standardfehler und der bei einem optimalen Trennwert berechneten Sensitivität und Spezifität aller drei Parameter. Die Densitometrie zeigt die höchste Testgüte mit einem hohen Ergebnis für die Sensitivität (97,1%) und Spezifität (80%) bei einem optimalen Trennwert von 11846131,5 HE. Die Densitometrie erweist sich im Parametervergleich demzufolge als der Test mit der höchsten diagnostischen Vorhersagekraft.

Die Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität sollten über 70% liegen (Hedderich und Sachs 2016). Alle Werte in der Tabelle 5 liegen über 70%, mit Ausnahme der Spezifität der fraktalen Dimension (61,4%).

Parameter	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Optimaler Trennwert	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
<b>Volumetrie</b>	0,837	0,037	13348 mm <sup>3</sup>	92,9%	72,9%
<b>Densitometrie</b>	0,909	0,026	11846131,5 HE	97,1%	80%
<b>fraktale Dimension</b>	0,716	0,043	2,125045	75,7%	61,4%

**Tabelle 5: Ergebnisse der ROC-Analyse.**

### 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

- Auf den CT-Bildern beider Gruppen konnten mittels des Computerprogramms die luftgefüllten Lungenbereiche segmentiert werden.
- Die in den CT-Bildern erkennbare Parenchymveränderung in den Schaflungen nach Inhalationstrauma findet sich quantitativ messbar in den Mittelwertunterschieden beider Gruppen aller drei untersuchten Parameter wieder.
- Die gemessenen Unterschiede in den Mittelwerten der beiden Gruppen über ein Gesamtfenster ( $HE_{ges}$ ) sind nur bei der Volumetrie statistisch signifikant.
- Mit der Bildanalyse in 28 Fenstern wurden signifikante und relevante Mittelwertunterschiede mit allen drei Parametern (Volumetrie, Densitometrie, fraktale Dimension) berechnet.
- Übereinstimmend erzielen alle drei Parameter in den Fenstern 11 bis 24 signifikante Ergebnisse.
- Die Densitometrie zeigte die größte Trennschärfe zwischen Gesund und Inhalationstrauma mit der größten Fläche unter der Kurve in der ROC-Analyse und den besten Ergebnissen in der Sensitivität und Spezifität, gefolgt von der Volumetrie. Die fraktale Dimension bietet die geringste Differenzierung.

---

## 4 Diskussion

Obwohl die CAD mittlerweile zu den Hauptforschungsthemen in der medizinischen Bildgebung und der Röntgendiagnostik gehört und die Anzahl an Publikationen zu diesem Thema stetig steigt, konnten die CAD-Systeme bisher nicht generell in allen Bereichen klinisch standardisiert implementiert werden (Doi 2014; van Ginneken et al. 2011). Um ein CAD-System routinemäßig in der radiologischen Diagnostik zu verwenden, wäre neben der Entwicklung eines validen Computerprogrammes die Evaluation einer großen Bildmenge verschiedener Krankheiten notwendig. Den Mangel an quantitativer Evaluation machen van Rikxoort et al. (2013) für die fehlende klinische Implementierung von CAD-Systemen verantwortlich (van Rikxoort und van Ginneken 2013). Nach Amir und Lehmann (2016) müssen noch weitere Fortschritte in der Genauigkeit von CAD-Systemen erzielt werden, um die Leistung bei der Diagnosestellung signifikant verbessern zu können (Amir und Lehmann 2016).

Mit der vorliegenden Arbeit wurde ein Computerprogramm evaluiert, das CT-Bilder automatisch analysiert. Es wurde untersucht, ob dieses Programm geeignet ist, gesunde Lungen und solche mit einem Inhalationstrauma voneinander korrekt zu unterscheiden. Dazu wurden CT-Bilder von gesunden Schafen vor und nach einem standardisiert induzierten Inhalationstrauma ausgewertet.

### 4.1 Beantwortung der Forschungsfragen

#### **F1. Können CT-Bilder vor und nach einem induzierten Inhalationstrauma mit einem CAD-Programm signifikant quantitativ unterschieden werden?**

Die automatische Unterscheidung der zwei Bildgruppen „Gesund“ und „Inhalationstrauma“ mit dem Computerprogramm ist erfolgreich gelungen. Demzufolge lässt sich die Forschungsfrage 1 positiv beantworten. Die Auswertung ergab signifikante Mittelwertunterschiede im berechneten Volumen der Lungen vor und nach dem induzierten Inhalationstrauma. Anhand der Volumetrie gelang demzufolge die automatische CT-Befundung.

Bei der Auswertung mittels Densitometrie und fraktaler Dimension ergaben sich allerdings keine signifikanten Mittelwertunterschiede. Anhand dieser beiden Parameter konnten die zwei Gruppen über den gesamten HE-Bereich nicht differenziert werden, das heißt eine computergestützte CT-Bildbefundung gelang in diesem Fall nicht.

---

Zur Evaluation des CAD-Programms lässt sich folglich festhalten, dass es zur automatischen Bildbefundung und Diagnosestellung „Gesund“ oder „Inhalationstrauma“ mit der Volumetrie erfolgreich geeignet ist. Dies gilt bei einer Auswertung über den gesamten HE-Bereich, also nur ein Fenster (-1000 bis 399 HE).

**F2. Ist die Methode der Fensterung, die Radiologen in der CT-Bildbefundung anwenden, auf die CAD erfolgreich übertragbar?**

Bei der klinisch-radiologischen CT-Diagnostik erfolgt die Befundung in HE-Teilbereichen, sogenannten Fenstern. Obwohl die Fensterung in der Klinikroutine absolut üblich ist, wurde diese Methode bisher in nur wenigen Studien auf die CAD übertragen (Obert et al. 2015; Scholten et al. 2015). Obert et al. (2015) haben in ihrer Studie zur CAD mit CT-Bildern von Mäuselungen die Auswertung in zwei verschiedenen Fenstern durchgeführt. Das bedeutet, sie haben den gesamten HE-Bereich in zwei Fenster aufgeteilt und getrennte Berechnungen durchgeführt. Damit ließen sich die verschiedenen Mäusegruppen signifikant unterscheiden (Obert et al. 2015).

Die Auswertung mittels Computerprogramm ermöglicht die Berechnung kleinerer und mehr Fenster als dies manuell sinnvoll und üblich ist. Zur Testung dieser bisher wenig getesteten CAD-Auswertungsmethode wurden 28 Fenster mit einer Spannweite von je 50 HE berechnet.

Nach dieser Methode erzielten alle drei Auswertungsparameter übereinstimmend relevante und signifikante Ergebnisse. In dem HE-Bereich von -500 bis 199, entsprechend den Fenstern 11 bis 24, lieferte das Programm mit der Volumetrie, Densitometrie und auch der fraktalen Dimension eine erfolgreiche Bildbefundung. Das heißt, auch die zuvor nicht erfolgreichen getesteten Parameter Densitometrie und fraktale Dimension waren durch Anwendung der Fenstermethode erfolgreich.

Die 2. Forschungsfrage kann demnach positiv beantwortet werden. Die Übertragung der Bildbefundung in Fenstern auf das automatische Auswertungsprogramm ist erfolgreich gelungen. Dabei zeigte sich, dass die computergestützte Gruppenunterscheidung „Gesund“ und „Inhalationstrauma“ mit allen drei angewandten Parametern gelang. Somit eignen sich zur bereits im ersten Verfahren erfolgreichen Volumetrie zwei weitere Auswertungsparameter für die computergestützte CT-Bildbefundung. Dieses Ergebnis legt nahe, dass bei der automatischen Bildbefundung die Auswertung in Fenstern ebenso sinnvoll ist wie in der manuellen Auswertung. Um zukünftig mehr Genauigkeit bei der automatischen Bildbefundung

---

und erfolgreichere Ergebnisse zu erzielen, sollte die Methode der Fensterung weiter getestet werden. Diese Methodik erscheint nach den vorliegenden Ergebnissen vielversprechend für das Forschungsgebiet der CAD.

**F3. Welcher der Auswertungsparameter Volumetrie, Densitometrie und fraktale Dimension hat bei diesem CAD-Programm die höchste diagnostische Genauigkeit?**

Bei der automatischen Auswertung von CT-Bildern werden in der aktuellen Forschung zur CAD verschiedene Parameter verwendet. Die Volumetrie, die Densitometrie und die fraktale Dimension fanden in den letzten Jahren vielfach Anwendung in wissenschaftlichen Studien zu diesem Thema.

Volumetrische Verfahren zur Analyse von CT-Bildern der Lunge werden seit vielen Jahren angewendet, mit vielfach guten Ergebnissen (Messerli et al. 2017; Cohen et al. 2016; Scholten et al. 2015; Kuhnigk et al. 2006). So konnten beispielsweise die Größe von Lungenrundherden während der Therapie genauer und vor allem reproduzierbar computerassistent überwacht werden, als dies im Vergleich nur durch den Menschen möglich war (Goo 2011). Ein Nachteil bei CAD mittels Volumetrie ist, dass die Sensitivität je nach Studie stark schwankt. Marten et al. (2005) zeigten beim Vergleich verschiedener Studien, die alle eine computerassistent Detektion und volumetrische Größenanalysen von Lungenrundherden durchführten, Unterschiede in der Sensitivität von 38 – 95% (Marten et al. 2005). Die hohe Fehlerrate beim Auffinden von Lungenrundherden sehen die Autoren in der ungenauen Segmentierung der Lunge, außerdem in Bildartefakten, die durch die Atmung des Patienten oder die zu hohe Schichtdicke entstehen, sowie in zu engen anatomischen Beziehungen zum umliegenden Gewebe ursächlich begründet. Wird die Volumetrie jedoch zusätzlich zur Bildbefundung durch den Radiologen eingesetzt, ist die Fehlerrate geringer, als wenn ein Radiologe ohne volumetrische Analysehilfen arbeitet. Goo (2011) kommt zu dem Schluss, dass trotz einiger Erfolge beim Einsatz der Volumetrie weitere Studien nötig sind, um die Volumetrie klinisch nutzbar zu machen (Goo 2011).

Die Densitometrie wurde in mehreren Studien zur Beurteilung des Lungenemphysems verwendet (Wang et al. 2015; Gu et al. 2014; Bellia et al. 2011). Moloney et al. (2012) verglichen bei 77 Patienten präoperativ die radiologischen Dichtewerte im CT mit den Ergebnissen

---

zweier Lungenfunktionstests ( $FEV_1$  und DLCO)<sup>1</sup>. Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen den bestimmten Dichtewerten und den Ergebnissen der zwei Lungenfunktionstests ( $r = 0,762$  und  $r = 0,648$ ;  $p < 0,001$ ). Aus den Ergebnissen folgern sie, dass die Densitometrie als prädiktiver Faktor für die Lungenfunktion herangezogen werden kann (Moloney et al. 2012). Gu et al. (2014) konnten in ihrer Studie mit 600 CT-Bildern nur bei 37% mittels Densitometrie die Schwere des Emphysems korrekt klassifizieren. Die Autoren der Studie schätzen dennoch die künftigen Möglichkeiten, besonders die Klassifizierung und Prognose von Lungenerkrankungen betreffend, als vielversprechend ein (Gu et al. 2014).

Die fraktale Dimension wurde ebenfalls bereits mehrfach zur automatischen CT-Bildanalyse verwendet (Obert et al. 2015; Namazi und Kiminezhadmalaie 2015; Lee et al. 2014; Andersen et al. 2012). Andersen et al. (2012) verwenden die fraktale Dimension als Maßzahl in ihrer Studie, in der sie Lungenemphyseme bei Mäusen untersuchten. Sie benennen die fraktale Dimension als Maß für die Komplexität einer Struktur, mit charakteristischen Werten für die zunächst gesunden Lungen, und signifikanten Veränderungen in der fraktalen Dimension der kranken Lungen (Andersen et al. 2012).

Bei den zurückliegenden Studien fehlte bisher ein Vergleich der verschiedenen Auswertungsparameter, da nur ein Parameter zur Anwendung kam. Deshalb sollten für die Programmevaluation drei verschiedene Parameter bezüglich ihrer diagnostischen Genauigkeit verglichen und bewertet werden.

Über den gesamten HE-Bereich wurden nur mit der Volumetrie signifikante und relevante Ergebnisse erzielt. Bei dieser Auswertungsmethode ist die Volumetrie der Densitometrie und der fraktalen Dimension überlegen. Bei der Analyse von Fenstern erzielten alle drei Parameter signifikante und relevante Ergebnisse. Wie die statistischen Testergebnisse zeigten, konnte bei 22 von 28 Fenstern mittels Volumetrie signifikant und relevant zwischen den beiden Gruppen unterschieden werden, das entspricht 79%. Im Vergleich waren es bei der Densitometrie 18 von 28 (64%) und bei der fraktalen Dimension 14 von 28 (50%). Wird nur die Summe der Fenster betrachtet, in denen mittels des jeweiligen Parameters das gewählte Signifikanzniveau erreicht wird und von einem starken Effekt ausgegangen werden

---

<sup>1</sup>  $FEV_1$  = Einsekundenkapazität (engl.: Forced Expiratory Volume in 1 second);  
DLCO = Kohlenmonoxiddiffusionskapazität (engl.: Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)

kann, ist die Schlussfolgerung, dass eine Bildanalyse mittels Volumetrie am erfolgreichsten ist.

In der ROC-Analyse zeigte sich aber, dass im Vergleich der drei Parameter die Densitometrie die günstigste diagnostische Vorhersagekraft besitzt. Sie erzielte die größte Fläche unter der Kurve ( $0,909 \pm 0,026$ ) und zeigte somit die größte Trennschärfe zwischen Gesund und Inhalationstrauma auf den CT-Bildern. Die Densitometrie lieferte eine gute Sensitivität mit 97,1% und zeigte somit, dass sie praktisch alle Schafe mit Inhalationstrauma erkennt und negativ testet. Auch zeigte sich bei der Densitometrie eine gute Spezifität mit 80%, das heißt mit der CAD durch die Densitometrie ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass ein gesundes Schaf auch der Gruppe Gesund zugeordnet wird.

Die zweitbesten Ergebnisse erzielte die Volumetrie in der ROC-Analyse (Fläche unter der Kurve  $0,837 \pm 0,037$ , Sensitivität 92,9%; Spezifität 72,9%). Die diagnostische Vorhersagekraft kann immer noch als gut eingeschätzt werden, da die Schafe mit Inhalationstrauma mit einer hohen Wahrscheinlichkeit korrekt erkannt werden. Die Spezifität ist mit 72,9% noch akzeptabel, da noch deutlich über 70% (nach Hedderich und Sachs 2016).

Im Parametervergleich schneidet die fraktale Dimension am schlechtesten ab (Fläche unter der Kurve  $0,716 \pm 0,043$ , Sensitivität 75,7%, Spezifität 61,4%). Die diagnostische Vorhersagekraft beziehungsweise die Testgüte des evaluierten Computerprogramms ist mit der fraktalen Dimension im Vergleich zu den beiden anderen Parametern am niedrigsten.

Bei der Auswertung nach Fenstern zeigte sich im direkten Parametervergleich die Densitometrie den anderen Parametern folglich überlegen. Eine automatische Bildbefundung zur Diagnosestellung eines Inhalationstraumas kann bei dem getesteten Programm demnach am sichersten mit der Densitometrie erfolgen.

#### 4.2 Auswahl des Fensters zur CAD beim Inhalationstrauma

Nach einem Inhalationstrauma kommt es pathophysiologisch zu einer Abnahme des Lungenvolumens durch die Entstehung eines interstitiellen Ödems und Atelektasenbildung. Die Betrachtung der CT-Bilder bestätigte dies bereits visuell. Der Eindruck wurde durch die Volumetrie quantifiziert: bei der Gruppe „Gesund“ berechnete sich ein mittleres Lungenvolumen von 3,2 Litern, bei der Gruppe „Inhalationstrauma“ nur von 2,24 Litern. Das entspricht einer durchschnittlichen Abnahme des Lungenvolumens nach Inhalationstrauma um 960 ml.

---

Bei der Auswertung nach der Fenstermethode zeigte sich allerdings, dass sich die Abnahme des Lungenvolumens in den verschiedenen Fenstern sehr unterschiedlich verhält. In den niedrigeren Fenstern (von -1000 bis ca. -651 HE) nimmt das Lungenvolumens nach dem Inhalationstrauma ebenfalls ab. In den höheren Fenstern (ab -650 bis 299 HE) nimmt das berechnete Lungenvolumen im Gegenteil durch das Inhalationstrauma sogar noch zu. Ähnliches gilt auch für die Parameter Densitometrie und fraktale Dimension.

Die Veränderung in den berechneten Ergebnissen ist durch die Hounsfield-Skala erklärbar. In der Hounsfield-Skala entspricht Luft einem HE-Wert von -1000 und die Lunge stellt sich in dem Bereich von etwa -950 bis -550 HE dar. Bei höheren HE werden Luft und Lungengewebe immer weniger abgebildet. Der Wert von 0 HE stellt schließlich Wasser dar. Da es, wie oben beschrieben, nach einem Inhalationstrauma zu pathologischen Veränderungen mit Ödem- und Atelektasenbildung in der Lunge kommt, zeigen sich im CT-Bild vermehrt höhere Dichtewerte. Die gemessenen HE-Werte im Bereich von Wasser nehmen nach einem Inhalationstrauma zu. Demzufolge werden bei den Berechnungen der höheren Fenster mathematisch größere Lungenvolumina nach dem Inhalationstrauma erzielt.

In den beschriebenen höheren Fenstern (ab -650 bis 299 HE) war die Bildbefundung mit dem Programm erfolgreich, denn in diesem Bereich gelang die automatische Diagnose des Inhalationstraumas. In den übrigen Fenstern gelang dies nicht. Bei der Anwendung des CAD-Programms sollten zur Bildauswertung im Hinblick auf ein fragliches Inhalationstrauma folglich die höheren Fenster verwendet werden.

#### 4.3 Relevanz der CT und der automatischen Bildbefundung beim Inhalationstrauma

Das Inhalationstrauma und seinen Folgen wie Pneumonie und ARDS, die häufige Komplikationen darstellen, erfordern eine sofortige Diagnose und Einleitung der Behandlung. Trotz der jüngsten Fortschritte in der Intensivmedizin und der Behandlung von Brandpatienten erhöht ein Inhalationstrauma durch Rauch weiterhin die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Verbrennungen. Dies hängt, zumindest teilweise, mit der Schwierigkeit zusammen, die Schwere der Verletzung durch Inhalation zuverlässig zu diagnostizieren und einheitlich zu klassifizieren (Enkhbaatar et al. 2016).

Auch das ARDS bleibt trotz klar definierter Diagnosekriterien bei einer signifikanten Anzahl von Patienten immer noch unentdeckt (Laffey et al. 2017). Die Diagnose ARDS kann häufig

---

erst post mortem gestellt werden: nur bei etwa der Hälfte aller Fälle, in denen bei der Autopsie ein ARDS festgestellt wurde, war die Diagnose schon vorher klinisch dokumentiert (Ferguson et al. 2005).

Es fehlt folglich ein valides Instrument zur Diagnose und Klassifizierung des Schweregrades bei Patienten mit einem Inhalationstrauma.

Den Goldstandard in der Diagnose eines Inhalationstraumas stellt die Bronchoskopie dar, und dies obwohl hierbei nur die proximalen Atemwege beurteilt werden können, ohne die Schwere der pulmonalen Insuffizienz zu erfassen. Röntgenaufnahmen des Thorax haben sich bei der Klinikaufnahme eines Brandverletzten zur Diagnose eines Inhalationstraumas als nicht hilfreich erwiesen (Enkhbaatar et al. 2016).

Die CT gehört bisher nicht zu den Standarduntersuchungsverfahren nach Inhalationstrauma (Rehberg et al. 2009). Bisher gibt es auch nur wenige Untersuchungen zum Nutzen eines frühen Einsatzes der CT. Oh et al. (2012) haben eine Methode entwickelt, Lungenveränderungen in einem CT-Thorax bei Aufnahme eines Patienten mit vermutetem Inhalationstrauma zu klassifizieren, um distale Atemwegsverletzungen und den Grad und die Tiefe der Schädigung der Atemwegsschleimhaut zu beurteilen. Oh et al. (2012) kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass ein CT-Scan allein oder in Verbindung mit einer Bronchoskopie als prognostisches Instrument für Patienten mit einem Inhalationstrauma verwendet werden kann. Ein CT-Scan bei der Aufnahme hilft demnach zuverlässiger als eine Bronchoskopie allein bei der Vorhersage zukünftiger Lungenfunktionsstörungen wie Pneumonie, ARDS und Tod bei Verbrennungspatienten. Mittels CT können auch die distalen Atemwege, die Heterogenität des parenchymalen Lungenschadens, regionale Dichte- und Ventilationsunterschiede detailliert beurteilt werden (Oh et al. 2012).

Das hier getestete CAD-Programm hat die automatische Diagnose eines Inhalationstraumas bei den vorliegenden CT-Bildern erfolgreich bewältigt. Die computerassistierte Diagnose stellt eine untersucherunabhängige, quantitative Analyse dar ohne den Nachteil der Intra- und Interobserver-Variabilität einer manuellen Befundung. So könnte die Genauigkeit und Konsistenz in der Diagnosestellung zukünftig verbessert werden. Zur weiteren Verbesserung der initialen Diagnostik und Klassifizierung von Inhalationstraumata sollte der Nutzen eines CT-Scans bei Aufnahme des Patienten und die standardisierte automatische Bildauswertung in zukünftiger Forschung weitere Beachtung finden.

---

#### 4.4 Zukünftige Forschung

Obwohl die vorliegende Arbeit neue Erkenntnisse im Bereich der CAD liefert, bleiben weitere interessante Fragen unbeantwortet und sollten in der zukünftigen Forschung Beachtung finden. Diesbezüglich werden in dem folgenden Abschnitt weitere Ansätze für zukünftige Forschung beschrieben.

Die vorliegende Studie hat eine CAD-Methode anhand von CT-Bildern von gesunden Schafen und solchen mit Inhalationstrauma untersucht. Evaluiert wurde die Analyse über verschiedene Fenster anhand drei verschiedener Parameter. Die automatische Diagnose „Gesund“ oder „Inhalationstrauma“ konnte mit dem Computerprogramm gestellt werden.

Es sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob sich das CAD-Programm auch zur Diagnosestellung von weiteren Lungenerkrankungen eignet. Eine Auswertung anhand von beispielsweise obstruktiven, restriktiven oder infektiösen Veränderungen sowie Neoplasien sollte getestet werden.

Um die Fenstertechnik umfassend bei einem CAD-Programm für weitere Lungenpathologien anwenden zu können, gilt es zu evaluieren, in welchen HE-Bereichen die charakteristischen Veränderungen unterschiedlicher Erkrankungen zu suchen sind und welcher Analyseparameter sich jeweils am besten eignet. Bei dem Inhalationstrauma zeigten sich in dieser Studie die Veränderungen am besten mit der Densitometrie im Bereich von -500 bis 199 HE. Krankheiten wie beispielsweise das Lungenemphysem, bei dem es durch die Destruktion alveolärer Strukturen zur irreversiblen Vergrößerung des Luftraumes kommt (Reiser et al. 2017), lassen sich vermutlich durch niedrigere HE-Bereiche charakterisieren. Obert et al. konnten Asthma bei Mäusen gut mit den  $HE \leq -400$  charakterisieren (Obert et al. 2015).

Die vorgestellte Methodik wurde bislang nicht für andere Pathologien umfangreich getestet und bedarf weiterer Beachtung.

#### 4.5 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich zunächst um eine explorative Datenanalyse. Die Generalisierbarkeit der Studie ist durch zwei Aspekte limitiert: 1. die Segmentierungsmethode und 2. die Stichprobe.

---

### **Segmentierungsmethode**

Die Grundlage für die Bildanalyse stellt in der vorliegenden Arbeit die Segmentierung der Schaflungen dar. Jegliche weitere Auswertung ist von dem Segmentierungsergebnis abhängig, da nur die segmentierten Bereiche bei der Berechnung berücksichtigt werden (van Rikxoort und van Ginneken 2013).

Die verwendete Methode zur Segmentierung ist ein Verfahren, das als gut erprobt und etabliert in der Wissenschaft gilt (van Rikxoort und van Ginneken 2013). Bei dieser Methode werden alle Voxel erfasst, die innerhalb des festgelegten Hounsfield-Schwellenwertbereiches (hier: -1000 bis -400 HE) liegen und an das Startvoxel direkt oder indirekt angrenzen (siehe Abbildung 10 und Abbildung 11). Zhou et al. verwenden in ihrer Studie zur Segmentierung der Lunge einen ähnlichen oberen Schwellenwert von -450 HE (Zhou et al. 2006).

Die Limitation bei dieser Methode liegt darin, dass die Genauigkeit der Segmentierung bei Lungenabnormitäten eingeschränkt ist (Wang und Guo 2016). Mit dieser Segmentierungsmethode werden luftgefüllte Bereiche der CT-Bilder in Trachea, Bronchien und Lunge erfasst. Bereiche, die zwar zur Lunge gehören, aber nicht ventiliert werden, werden nicht erfasst. Bei den CT-Bildern mit Inhalationstrauma fällt bei der Betrachtung auf, dass es durch die Schädigung vermehrt zu nicht ventilierten Lungenabschnitten, sogenannten Atelektasen, kommt. Diese kollabierten Lungenbereiche können bei der verwendeten Methode nicht segmentiert werden. Wäre das Ziel gewesen, zusätzliche Pathologien zu diagnostizieren, kann diese Art der Segmentierung eine Fehlerquelle darstellen. Es können beispielsweise Lungentumore, die in sehr peripheren Bereichen der Lunge liegen, nicht mit segmentiert werden. Diese Tumore wären für die weitere Analyse somit nicht mehr zugänglich (Armato und Sensakovic 2004). Ein anderes Segmentierungsverfahren, das nach einem alternativen Algorithmus aufgebaut ist, kann ein Segmentierungsergebnis erbringen, das die kollabierten Lungenabschnitte miterfasst.

Für die vorliegende Arbeit war das Segmentierungsergebnis hinreichend gut, da es die Veränderungen an den Schaflungen charakterisierte und signifikante Gruppenunterscheidungen zuließ. Es galt eine Methode zu entwickeln, die eine Selektion einer Teilmenge eines Schafes erzielt, die eine quantitative Unterscheidung zwischen Gesund und Inhalationstrauma ermöglicht. Zudem wurde das selbe Verfahren für alle CT-Bilder gleichermaßen verwendet.

---

**Auswahl der Stichproben**

Eine weitere Limitation liegt in der Auswahl der Versuchsgruppe. In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 1193 CT-Schnittbilder von fünf Schafen ausgewertet. Fünf Versuchstiere sind eine sehr kleine Gruppe. Aus ethischen Gründen musste die Versuchsgruppe möglichst klein gehalten werden, um die Anzahl an Tieren zu beschränken. Das Modell des induzierten Inhalationstraumas ist am Schaf langjährig erprobt und wurde bereits in vielen Studien verwendet (Traber et al. 2005), so dass eine Übertragbarkeit der Methodik auch auf menschliche CT-Bildanalysen angenommen werden kann. Dies müsste jedoch noch in zukünftiger Forschung verifiziert werden. Ein Eindruck von verschiedenen Bildanalyseparametern und Methoden konnte derart jedoch gewonnen werden.

## **Zusammenfassung**

Die computerassistierte Diagnose (CAD) ist ein wichtiges Ziel der heutigen Forschung im Bereich der medizinischen Bildgebung. Computeranalysen von digitalen Bildern sind untersucherunabhängig reproduzierbar, liefern exakte quantitative Ergebnisse und können den Radiologen zu einer schnelleren, genaueren Diagnosefindung führen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, eine automatische Bildanalysemethode mit einem neu entwickelten Computerprogramm zu testen. Es wurden drei verschiedene Auswertungsparameter (Volumetrie, Densitometrie, fraktale Dimension) verglichen und die Methode der CT-Bildbefundung in Fenstern wurde auf die CAD übertragen. Die Fensterung wurde bislang nur bei der manuellen Bildbefundung standardmäßig verwendet.

Das Programm wurde anhand von CT-Bildern von fünf Schafen einer zurückliegenden Studie zum Inhalationstrauma evaluiert. Auf 1193 CT-Schnittbildern aus zwei Gruppen (Gesund, Inhalationstrauma) wurden die Atembereiche segmentiert und anschließend mit den drei genannten Parametern quantitativ ausgewertet. Die Auswertung erfolgt sowohl über einen großen Hounsfieldeinheiten-Bereich von -1000 bis 399 HE als auch über 28 Teilbereiche mit einer Spannweite von 50 HE pro Fenster.

Während bei der Auswertung über den gesamten HE-Bereich nur die Volumetrie signifikant zwischen den Gruppen unterscheiden konnte, waren bei der Analyse von Fenstern alle drei Parameter erfolgreich. Die beste Sensitivität (97,1%) und Spezifität (80%) erzielte die Densitometrie in der automatischen Bildbefundung nach der Fenstermethode. Es zeigte sich des Weiteren, dass das Inhalationstrauma insgesamt am sichersten im HE-Bereich von -500 bis 199 HE automatisch diagnostiziert werden kann.

In der vorliegenden Studie konnte eine automatische Bildanalyse erfolgreich durchgeführt und die Fenstermethode von der manuellen auf die automatische Bildbefundung übertragen werden.

**Summary**

Computer aided diagnosis (CAD) is a major aim of current research in human medical imaging. Computer aided analysis of digital images is objectively reproducible since it is independent from the examiner and it can lead the radiologists to a faster, more accurate diagnosis.

The aim of the study was to test automated image analysis with a newly developed computer program. Three different evaluation parameters (volumetric analysis, densitometry, fractal dimension) were compared and the method of windowing was tested for applicability to CAD. So far, the window method is only applied in manual image diagnosis by the radiologist.

The program was evaluated based on CT images of five sheep, stemming from a recent study investigating the effects of an inhalation trauma on lungs. Of 1193 CT sectional images of two groups (healthy versus inhalation trauma) the respiratory areas were segmented and then quantitatively analysed using the three parameters mentioned above. The analyses were carried out both, on the entire range of Hounsfield-Units (-1000 to 399 HU), as well as for the 28 windows with a range of 50 HU each.

In the analyses covering the entire HU range, only the volumetric analysis could differentiate significantly between the two groups. In the analyses of subranges, all three parameters could be applied successfully. The highest sensitivity (97.1%) and specificity (80%) were achieved by the densitometry in the automatic image analysis using the window method. Furthermore, it was found that the automated diagnosis of inhalation trauma images worked out at best, with respect to group differentiability, at the HU range from -500 to 199.

In the present study, an automated image analysis method was applied successfully. It was shown that the windowing method could be usefully applied also in numerical image analyses as it is used as standard method in the manual image reading process.

---

**Anhang****Formeln der statistischen Tests****1. t-Test**

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{\sum_{j=0}^{N-1} (x_j - \bar{x})^2 + \sum_{j=0}^{M-1} (y_j - \bar{y})^2}{(N + M - 2)} \times \left(\frac{1}{N} + \frac{1}{M}\right)}}$$

Gruppe X („Gesund“), Stichprobengröße  $N = 5$ , Mittelwert  $\bar{x}$

Gruppe Y („Inhalationstrauma“), Stichprobengröße  $M = 5$ , Mittelwert  $\bar{y}$

**2. Effektstärke  $r$** 

$$r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + df}}$$

t-Testwert =  $t$ , Freiheitsgrade  $df = n - 1 = 4$

Fenster	Volumetrie	Densitometrie	fraktale Dimension
1 [-1000; -951]	0,02*	0,09	0,11
2 [-950; -901]	0,03*	0,14	0,29
3 [-900; -851]	0,04*	0,14	0,22
4 [-850; -801]	0,03*	0,12	0,26
5 [-800; -751]	0,02*	0,10	0,24
6 [-750; -701]	0,08	0,15	0,11
7 [-700; -651]	0,67	0,81	0,55
8 [-650; -601]	0,18	0,00**	0,78
9 [-600; -551]	0,02*	0,00**	0,67
10 [-550; -501]	0,01**	0,01**	0,06
11 [-500; -451]	0,00**	0,01**	0,02*
12 [-450; -401]	0,00**	0,00**	0,00***
13 [-400; -351]	0,00***	0,00**	0,00***
14 [-350; -301]	0,00***	0,00**	0,00***
15 [-300; -251]	0,00***	0,00**	0,00***
16 [-250; -201]	0,00***	0,00**	0,02*
17 [-200; -151]	0,00***	0,00**	0,02*
18 [-150; -101]	0,00***	0,00**	0,00***
19 [-100; -51]	0,00***	0,00**	0,00***
20 [-50; -1]	0,00**	0,00**	0,00***
21 [0; 49]	0,00**	0,00**	0,01**
22 [50; 99]	0,00***	0,00**	0,02*
23 [100; 149]	0,00***	0,00**	0,00**
24 [150; 199]	0,00***	0,01**	0,00**
25 [200; 249]	0,00**	0,01**	0,20
26 [250; 299]	0,32	0,21	0,15
27 [300; 349]	0,66	0,66	0,30
28 [350; 399]	0,36	0,39	0,68

Anmerkung: \* =  $p \leq 0,05$ ; \*\* =  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* =  $p \leq 0,001$  ohne Anpassung des Konfidenzintervalls

Tabelle 6: p-Werte des t-Tests für die 28 Fenster

<b>Fenster</b>	<b>Volumetrie</b>	<b>Densitometrie</b>	<b>fraktale Dimension</b>
1 [-1000; -951]	0,89*	0,74	0,72
2 [-950; -901]	0,85*	0,68	0,52
3 [-900; -851]	0,82*	0,68	0,59
4 [-850; -801]	0,86*	0,71	0,54
5 [-800; -751]	0,89*	0,72	0,56
6 [-750; -701]	0,76	0,66	0,71
7 [-700; -651]	0,23	0,12	0,31
8 [-650; -601]	0,63	0,96*	0,15
9 [-600; -551]	0,87*	0,95*	0,22
10 [-550; -501]	0,99*	0,93*	0,79
11 [-500; -451]	0,98*	0,94*	0,87*
12 [-450; -401]	0,99*	0,94*	0,99*
13 [-400; -351]	0,98*	0,95*	0,98*
14 [-350; -301]	0,89*	0,96*	0,99*
15 [-300; -251]	0,87*	0,95*	0,98*
16 [-250; -201]	0,99*	0,95*	0,89*
17 [-200; -151]	0,99*	0,95*	0,87*
18 [-150; -101]	0,97*	0,95*	0,99*
19 [-100; -51]	0,93*	0,95*	0,99*
20 [-50; -1]	0,88*	0,96*	0,97*
21 [0; 49]	0,96*	0,96*	0,93*
22 [50; 99]	0,97*	0,96*	0,88*
23 [100; 149]	0,99*	0,95*	0,96*
24 [150; 199]	0,99*	0,94*	0,97*
25 [200; 249]	0,96*	0,94*	0,61
26 [250; 299]	0,50	0,60	0,67
27 [300; 349]	0,23	0,23	0,51
28 [350; 399]	0,46	0,44	0,22

Anmerkung: \* =  $r \geq 0,8$

Tabelle 7: Effektstärke  $r$  für die 28 Fenster

---

**Literaturverzeichnis**

Alkadhi, H. (2011): Wie funktioniert CT? Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie. Berlin, Heidelberg: Springer.

Al-Kadi, O. S.; Watson, D. (2008): Texture analysis of aggressive and nonaggressive lung tumor CE CT images. In: *IEEE transactions on bio-medical engineering* 55 (7), S. 1822–1830. DOI: 10.1109/TBME.2008.919735.

Amir, G. J.; Lehmann, H. P. (2016): After Detection. The Improved Accuracy of Lung Cancer Assessment Using Radiologic Computer-aided Diagnosis. In: *Academic radiology* 23 (2), S. 186–191. DOI: 10.1016/j.acra.2015.10.014.

Andersen, M. P.; Parham, A. R.; Waldrep, J. C.; McKenzie, W. N.; Dhand, R. (2012): Alveolar fractal box dimension inversely correlates with mean linear intercept in mice with elastase-induced emphysema. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 7, S. 235. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324997/>.

Arastéh, K.; Baenkler, H-W.; Bieber, C.; et al. (2013): Innere Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme

Armato, S. G.; Sensakovic, W. F. (2004): Automated lung segmentation for thoracic CT: Impact on computer-aided diagnosis. In: *Academic radiology* 11 (9), S. 1011–1021. Online verfügbar unter <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1076633204003745>.

Bellia, M.; Benfante, A.; Menozzi, M.; Augugliaro, G.; Scichilone, N.; Cannizzaro, F. et al. (2011): Validation of lung densitometry threshold at CT for the distinction between senile lung and emphysema in elderly subjects. In: *Monaldi Arch Chest Dis* 75 (3). DOI: 10.4081/monaldi.2011.216.

Bland, J. M.; Altman, D. G. (2009): Analysis of continuous data from small samples. In: *BMJ* 338, S. a3166. DOI: 10.1136/bmj.a3166.

Bocchi, L.; Coppini, G.; Nori, J.; Valli, G. (2004): Detection of single and clustered microcalcifications in mammograms using fractals models and neural networks. In: *Medical engineering & physics* 26 (4), S. 303–312. DOI: 10.1016/j.medengphy.2003.11.009.

Chen, E. L.; Chung, P. C.; Chen, C. L.; Tsai, H. M.; Chang, C. I. (1998): An automatic diagnostic system for CT liver image classification. In: *IEEE transactions on bio-medical engineering* 45 (6), S. 783–794. DOI: 10.1109/10.678613.

- Cohen, J. G.; Goo, J. M.; Yoo, R-E.; Park, C. M.; Lee, C. H.; van Ginneken, B. et al. (2016): Software performance in segmenting ground-glass and solid components of sub-solid nodules in pulmonary adenocarcinomas. In: *Eur Radiol*, S. 1–10. DOI: 10.1007/s00330-016-4317-3.
- Demling, R. H. (2008): Smoke Inhalation Lung Injury: An Update. In: *Eplasty* 8.
- Desai, M. H.; Mlcak, R.; Richardson, J.; Nichols, R.; Herndon, D. N. (1998): Reduction in Mortality in Pediatric Patients with Inhalation Injury with Aerosolized Heparin/Acetylcystine Therapy. In: *Journal of Burn Care & Research* 19 (3), S. 210–212.
- Doi, K. (2014): Current status and future potential of computer-aided diagnosis in medical imaging. In: *The British journal of radiology*. Online verfügbar unter <http://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjr/82933343>.
- Eid, R. A.; Landini, G. (2003): Quantification of the Global and Local Complexity of the Epithelial-Connective Tissue Interface of Normal, Dysplastic, and Neoplastic Oral Mucosae Using Digital Imaging. In: *Pathology - Research and Practice* 199 (7), S. 475–482. DOI: 10.1078/0344-0338-00448.
- Enkhbaatar, P.; Pruitt, B. A.; Suman, O.; Mlcak, R.; Wolf, S. E.; Sakurai, H.; Herndon, D. N. (2016): Pathophysiology, research challenges, and clinical management of smoke inhalation injury. In: *Lancet (London, England)* 388 (10052), S. 1437–1446. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31458-1.
- Ferguson, N. D.; Frutos-Vivar, F.; Esteban, A.; Fernandez-Segoviano, P.; Aramburu, J. A.; Najera, L.; Stewart, T. E. (2005): Acute respiratory distress syndrome: Underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions\*. In: *Critical Care Medicine* 33 (10), S. 2228–2234. DOI: 10.1097/01.CCM.0000181529.08630.49.
- Flohr, T. G.; McCollough, C. H.; Bruder, H.; Petersilka, M.; Gruber, K.; Süß, C. et al. (2006): First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. In: *European radiology* 16, S. 256–268. DOI 10.1007/s00330-005-2919-2
- Gajic, O.; Dabbagh, O.; Park, P. K.; Adesanya, A.; Chang, S. Y.; Hou, P. et al. (2011): Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (4), S. 462–470. DOI: 10.1164/rccm.201004-0549OC.

- Gattinoni, L.; Tognoni, G.; Pesenti, A.; Taccone, P.; Mascheroni, D.; Labarta, V. et al. (2001): Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. In: *New England Journal of Medicine* 345 (8), S. 568–573.
- Goh, V.; Sanghera, B.; Wellsted, D. M.; Sundin, J.; Halligan, S. (2009): Assessment of the spatial pattern of colorectal tumour perfusion estimated at perfusion CT using two-dimensional fractal analysis. In: *European radiology* 19 (6), S. 1358–1365. DOI: 10.1007/s00330-009-1304-y.
- Goo, J. M. (2011): A Computer-Aided Diagnosis for Evaluating Lung Nodules on Chest CT: The Current Status and Perspective. In: *Korean J Radiol* 12 (2), S. 145–155. DOI: 10.3348/kjr.2011.12.2.145.
- Gu, S.; Leader, J.; Zheng, B.; Chen, Q.; Chen, Y.; Sciruba, F. et al. (2014): Direct Assessment of Lung Function in COPD Using CT Densitometric Measures. In: *Physiol Meas* 35 (5), S. 833–845. DOI: 10.1088/0967-3334/35/5/833.
- Hayano, K.; Lee, S. H.; Yoshida, H.; Zhu, A. X.; Sahani, D. V. (2014): Fractal analysis of CT perfusion images for evaluation of antiangiogenic treatment and survival in hepatocellular carcinoma. In: *Academic radiology* 21 (5), S. 654–660. DOI: 10.1016/j.acra.2014.01.020.
- Hedderich, J.; Sachs, L. (2016): *Angewandte Statistik. Methodensammlung mit R. 15., überarb. u. erw. Aufl. 2016.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (SpringerLink: Bücher).
- Herold, G. (2015): *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* 2015. Aufl. Köln: Herold.
- Janczyk, M.; Pfister, R. (2013): *Inferenzstatistik verstehen.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Kalender, W. A. (2000): Computertomographie. In: *Siemens AG/Publicis MCD, Erlangen.*
- Kim, S. S.; Seo, J. B.; Lee, H. Y.; Nevrekar, D. V.; Forssen, A. V.; Crapo, J. D. et al. (2013): Chronic obstructive pulmonary disease: lobe-based visual assessment of volumetric CT by Using standard images - comparison with quantitative CT and pulmonary function test in the COPD Gene study. In: *Radiology* 266 (2), S. 626–635. DOI: 10.1148/radiol.12120385.

- Knipel, V.; Windisch, W.; Bayarassou, A. H. (2012): Epidemiologie von Lungenkrankheiten. In: *Der Pneumologe* 9 (5), S. 321–330. Online verfügbar unter <http://link.springer.com/article/10.1007/s10405-011-0524-4>.
- Kuhnigk, J.-M.; Dicken, V.; Bornemann, L.; Bakai, A.; Wormanns, D.; Krass, S.; Peitgen, H.-O. (2006): Morphological segmentation and partial volume analysis for volumetry of solid pulmonary lesions in thoracic CT scans. In: *IEEE transactions on medical imaging* 25 (4), S. 417–434. DOI: 10.1109/TMI.2006.871547.
- Laffey, J. G.; Pham, T.; Bellani, G. (2017): Continued under-recognition of acute respiratory distress syndrome after the Berlin definition: what is the solution? In: *Current opinion in critical care* 23 (1), S. 10–17. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000381.
- Lee, L. H.; Tambasco, M.; Otsuka, S.; Wright, A.; Klimowicz, A.; Petrillo, S. et al. (2014): Digital differentiation of non-small cell carcinomas of the lung by the fractal dimension of their epithelial architecture. In: *Micron (Oxford, England: 1993)* 67, S. 125–131. DOI: 10.1016/j.micron.2014.07.005.
- Lee, M. J.; O'Connell, D. J. (1988): The plain chest radiograph after acute smoke inhalation. In: *Clinical Radiology* 39 (1), S. 33–37. DOI: 10.1016/S0009-9260(88)80334-9.
- Liffner, G.; Bak, Z.; Reske, A.; Sjöberg, F. (2005): Inhalation injury assessed by score does not contribute to the development of acute respiratory distress syndrome in burn victims. In: *Burns* 31 (3), S. 263–268. Online verfügbar unter <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305417904003341>.
- Mandelbrot, B. B. (1983): *The fractal geometry of nature*: Macmillan.
- Mansoor, A.; Bagci, U.; Foster, B.; Xu, Z.; Papadakis, G. Z.; Folio, L. R. et al. (2015): Segmentation and Image Analysis of Abnormal Lungs at CT. Current Approaches, Challenges, and Future Trends. In: *Radiographics* 35 (4), S. 1056–1076. DOI: 10.1148/rg.2015140232.
- Marten, K.; Rummeny, E. J.; Engelke, C. (2005): Computerassistierter Nachweis und automatisierte Volumetrie pulmonaler Rundherde in der Multislice-CT: Aktueller Stand und Perspektiven. In: *RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 177 (2), S. 188–196. DOI: 10.1055/s-2004-813887.

- Maybauer, M. O.; Maybauer, D. M.; Fraser, J. F.; Traber, L. D.; Westphal, M.; Cox, R. A. et al. (2007): Ceftazidime improves hemodynamics and oxygenation in ovine smoke inhalation injury and septic shock. In: *Intensive care medicine* 33 (7), S. 1219–1227. Online verfügbar unter <http://link.springer.com/article/10.1007/s00134-007-0658-3>.
- Maybauer, M. O.; Maybauer, D. M.; Traber, L. D.; Westphal, M.; Enkhbaatar, P.; Morita, N. et al. (2005): Gentamicin improves hemodynamics in ovine septic shock after smoke inhalation injury. In: *Shock* 24 (3), S. 226–231.
- Messerli, M.; Ottilinger, T.; Warschkow, R.; Leschka, S.; Alkadhi, H.; Wildermuth, S.; Bauer, W. (2017): Emphysema quantification and lung volumetry in chest X-ray equivalent ultralow dose CT – Intra-individual comparison with standard dose CT. In: *European journal of radiology* 91, S. 1–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.03.003.
- Miller, A. C.; Rivero, A.; Ziad, S.; Smith, D. J.; Elamin, E. M. (2009): Influence of nebulized unfractionated heparin and N-acetylcysteine in acute lung injury after smoke inhalation injury. In: *Journal of Burn Care & Research* 30 (2), S. 249–256.
- Miller, K.; Chang, A. (2003): Acute inhalation injury. In: *Emergency medicine clinics of North America* 21 (2), S. 533–557.
- Moloney, F.; McWilliams, S.; Crush, L.; McLaughlin, P. D.; Kennedy, M.; Henry, M. et al. (2012): CT Densitometry as a Predictor of Pulmonary Function in Lung Cancer Patients. In: *Open Respir Med J* 6, S. 139–144. DOI: 10.2174/1874306401206010139.
- Moos, S. von; Franzen, D.; Kupferschmidt, H. (2013): Inhalationstrauma. In: *PRAXIS* 102 (14), S. 829–839.
- Müller, H.; Michoux, N.; Bandon, D.; Geissbuhler, A. (2004): A review of content-based image retrieval systems in medical applications — clinical benefits and future directions. In: *International Journal of Medical Informatics* 73 (1), S. 1–23. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2003.11.024.
- Namazi, H.; Kiminezhadmalae, M. (2015): Diagnosis of Lung Cancer by Fractal Analysis of Damaged DNA. In: *Computational and mathematical methods in medicine* 2015. DOI: 10.1155/2015/242695.
- Nguyen, L.; Afshari, A.; Kahn, S. A.; McGrane, S.; Summitt, B. (2017): Utility and outcomes of hydroxocobalamin use in smoke inhalation patients. In: *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries* 43 (1), S. 107–113. DOI: 10.1016/j.burns.2016.07.028.

- Obert, M. (1993): Numerical estimates of the fractal dimension D and the lacunarity L by the mass radius relation. In: *Fractals* 01 (03), S. 711–721. DOI: 10.1142/S0218348X93000745.
- Obert, M.; Hagner, S.; Krombach, G. A.; Inan, S.; Renz, H. (2015): Fractal geometry enables classification of different lung morphologies in a model of experimental asthma. In: *Fractals*, S. 1550024.
- Obert, M.; Seyfried, M.; Schumacher, F.; Krombach, G. A.; Verhoff, M. A. (2014): Aging adult skull vaults by applying the concept of fractal geometry to high-resolution computed tomography images. In: *Forensic Science International* 242, S. 24–31. Online verfügbar unter <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073814002540>.
- Oh, J. S.; Chung, K. K.; Allen, A.; Batchinsky, A. I.; Huzar, T.; King, B. T. et al. (2012): Admission chest CT complements fiberoptic bronchoscopy in prediction of adverse outcomes in thermally injured patients. In: *Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association* 33 (4), S. 532–538. DOI: 10.1097/BCR.0b013e318237455f.
- Park, S. C.; Wang, X.-H.; Zheng, B. (2009): Assessment of performance improvement in content-based medical image retrieval schemes using fractal dimension. In: *Academic radiology* 16 (10), S. 1171–1178. DOI: 10.1016/j.acra.2009.04.009.
- Pfeifer, P.; Obert, M. (1989): Fractals: basic concepts and terminology. In: *The fractal approach to heterogeneous chemistry*: Wiley New York, S. 11–43.
- Plurad, D.; Martin, M.; Green, D.; Salim, A.; Inaba, K.; Belzberg, H. et al. (2007): The decreasing incidence of late posttraumatic acute respiratory distress syndrome: the potential role of lung protective ventilation and conservative transfusion practice. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 63 (1), S. 1–8.
- Ranieri, V. M.; Rubenfeld, G. D.; Thompson, B. T.; Ferguson, N. D.; Caldwell, E.; Fan, E. et al. (2012): Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. In: *JAMA* 307 (23), S. 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- Rehberg, S.; Maybauer, M. O.; Enkhbaatar, P.; Maybauer, D. M.; Yamamoto, Y.; Traber, D. L. (2009): Pathophysiology, management and treatment of smoke inhalation injury. Expert review of respiratory medicine. 2009; S. 283-297. DOI:10.1586/ERS.09.21.
- Reiser, M.; Kuhn, F.-P.; Debus, J. (2017): Radiologie. 4., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

- Rigaut, J. P.; Berggren, P.; Robertson, B. (1987): Stereology, fractals and semifractals - the lung alveolar structure studied through a new model. In: *Acta Stereol* (6.1), S. 63–67.
- Ryan, C. M.; Schoenfeld, D. A.; Thorpe, W. P.; Sheridan, R. L.; Cassem, E. H.; Tompkins, R. G. (1998): Objective estimates of the probability of death from burn injuries. In: *New England Journal of Medicine* 338 (6), S. 362–366. Online verfügbar unter <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199802053380604>.
- Scholten, E. Th.; Jacobs, C.; van Ginneken, B.; van Riel, S.; Vliegenthart, R.; Oudkerk, M. et al. (2015): Detection and quantification of the solid component in pulmonary subsolid nodules by semiautomatic segmentation. In: *Eur Radiol* 25 (2), S. 488–496. DOI: 10.1007/s00330-014-3427-z.
- Schwarz Müller-Erber, G.; Silberstein, E. (2012): Angewandte Computertomographie. Wien: Facultas.wuv. Online verfügbar unter [https://books.google.de/books?id=r\\_GvSr5SCT0C](https://books.google.de/books?id=r_GvSr5SCT0C).
- Sluimer, I.; Schilham, A.; Prokop, M.; van Ginneken, B. (2006): Computer analysis of computed tomography scans of the lung: a survey. In: *IEEE transactions on medical imaging* 25 (4), S. 385–405. DOI: 10.1109/TMI.2005.862753.
- Sonka, M.; Hlavac, V.; Boyle, R. (2014): Image processing, analysis, and machine vision: Cengage Learning.
- Statistisches Bundesamt (2017): Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachen - Statistisches Bundesamt (Destatis). Internet. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>, zuletzt aktualisiert am 19.01.2017, zuletzt geprüft am 14.08.2017.
- Toon, M. H.; Maybauer, M. O.; Greenwood, J. E.; Maybauer, D. M.; Fraser, J. F. (2010): Management of acute smoke inhalation injury. Online verfügbar unter <http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=939965535429651;res=IELHEA>.
- Traber, D. L.; Maybauer, M. O.; Maybauer, D. M.; Westphal, M.; Traber, L. D. (2005): Inhalational and acute lung injury. In: *Shock* 24 (Supplement 1), S. 82–87. DOI: 10.1097/01.shk.0000191338.39154.73.

van Ginneken, B.; Schaefer-Prokop, C. M.; Prokop, M. (2011): Computer-aided diagnosis: how to move from the laboratory to the clinic. In: *Radiology* 261 (3), S. 719–732. DOI: 10.1148/radiol.11091710.

van Rikxoort, E.; van Ginneken, B. (2013): Automated segmentation of pulmonary structures in thoracic computed tomography scans: a review. In: *Physics in medicine and biology* 58 (17), S. 220. DOI: 10.1088/0031-9155/58/17/R187.

Vogl, T. J.; Rummeny, E. J.; Reith, W.; Balzer, J. O. (2011): Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Berlin: Springer.

Walker, P. F.; Buehner, M. F.; Wood, L. A.; Boyer, N. L.; Driscoll, I. R.; Lundy, J. B. et al. (2015): Diagnosis and management of inhalation injury. An updated review. In: *Critical Care* 19. DOI: 10.1186/s13054-015-1077-4.

Walkey, A. J.; Summer, R.; Ho, V.; Alkana, P. (2012): Acute respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches. In: *Clinical epidemiology* 4, S. 159–169. DOI: 10.2147/CLEP.S28800.

Wang, J.; Guo, H. (2016): Automatic Approach for Lung Segmentation with Juxta-Pleural Nodules from Thoracic CT Based on Contour Tracing and Correction. In: *Computational and mathematical methods in medicine* 2016. DOI: 10.1155/2016/2962047.

Wang, R.; Sui, X.; Schoepf, U. J.; Song, W.; Xue, H.; Jin, Z. et al. (2015): Ultralow-Radiation-Dose Chest CT: Accuracy for Lung Densitometry and Emphysema Detection. In: *American Journal of Roentgenology*. Online verfügbar unter <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.14.13101>.

Weibel, E. R. (1991): Fractal geometry: a design principle for living organisms. In: *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 261 (6), S. L361-L369. Online verfügbar unter <http://ajplung.physiology.org/content/261/6/L361.short>.

Woodson, L. C. (2009): Diagnosis and grading of inhalation injury. In: *Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association* 30 (1), S. 143–145. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181923b71.

Zhou, X.; Hayashi, T.; Hara, T.; Fujita, H.; Yokoyama, R.; Kiryu, T.; Hoshi, H. (2006): Automatic segmentation and recognition of anatomical lung structures from high-resolution chest CT images. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 30 (5), S. 299–313. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2006.06.002.

Zilker, T.; Sefrin, P.; Scherer, G.; Graf, B.; Geldner, G.; Hoppe, U. (2010): Rauchgasinhalations-Intoxikation. In: *Notarzt* 26 (03), S. 95–102. DOI: 10.1055/s-0030-1248448.

---

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Prinzip der Dual-Source-CT .....	7
Abbildung 2: Hounsfield-Skala.....	9
Abbildung 3: Typische Fenstereinstellungen bei der CT-Bildbefundung .....	10
Abbildung 4: Konstruktion einer fraktalen Struktur .....	12
Abbildung 5: Drei Beispiele für fraktale Figuren.....	13
Abbildung 6: Die Lunge als Fraktal.....	14
Abbildung 7: Ablauf der Primärstudie .....	17
Abbildung 8: CT-Schnittbilder der Schafe.....	19
Abbildung 9: Konsolenfenster mit Startbild aus dem Segmentierungsprogramm.....	22
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Segmentierung I. ....	23
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Segmentierung II. ....	24
Abbildung 12: Schematische Darstellung der „Morph_Close“-Funktion .....	25
Abbildung 13: Schematische Darstellung der Masse-Radius-Analyse I. ....	28
Abbildung 14: Schematische Darstellung der Masse-Radius-Analyse II. ....	29
Abbildung 15: Diagramm zur Bestimmung der fraktalen Dimension .....	30
Abbildung 16: CT-Bilder mit korrespondierenden Segmentierungsergebnissen .....	34
Abbildung 17: Segmentierte Lungenbilder (Fenster 1 - 14).....	36
Abbildung 18: Segmentierte Lungenbilder (Fenster 15 - 28).....	37
Abbildung 19: Histogramme segmentierter CT-Bilder .....	39
Abbildung 20: Darstellung der Masse-Radius-Analyse .....	40
Abbildung 21: Mittelwerte der Volumetrie .....	43
Abbildung 22: Mittelwerte der Densitometrie .....	44
Abbildung 23: Mittelwerte der fraktalen Dimension .....	45
Abbildung 24: Mittelwert der Differenzen der Volumetrie .....	46
Abbildung 25: Mittelwert der Differenzen der Densitometrie .....	46

---

Abbildung 26: Mittelwert der Differenzen der fraktalen Dimension .....	47
Abbildung 27: Absolutbetrag der Mittelwerte der Differenzen .....	48
Abbildung 28: p-Werte des gepaarten t-Tests .....	49
Abbildung 29: Boxplot der p-Werte des t-Tests .....	50
Abbildung 30: Boxplot der Effektstärke .....	51
Abbildung 31: ROC-Kurve der signifikanten Fenster .....	52

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht über Diagnosekriterien und Einteilung des ARDS .....	4
Tabelle 2: Mittelwerte der drei Testparameter über den gesamten HE-Bereich .....	41
Tabelle 3: p-Werte des t-Tests über $HE_{ges}$ .....	42
Tabelle 4: Effektstärke $r$ für den gesamten HE-Bereich .....	42
Tabelle 5: Ergebnisse der ROC-Analyse .....	53
Tabelle 6: p-Werte des t-Tests für die 28 Fenster .....	67
Tabelle 7: Effektstärke $r$ für die 28 Fenster .....	68

---

**Abkürzungsverzeichnis**

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATP	Adenosintriphosphat
c	Zentrumspunkt
CAD	computerassistierte Diagnose
CN	Zyanid
CO	Kohlenmonoxid
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomografie
d	radiologische Dichte
D	fraktale Dimension
DLCO	Kohlenmonoxiddiffusionskapazität
EKMO	extrakorporale Membranoxygenation
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität
HE	Hounsfield-Einheit
i	Schafnummer (1 bis 5)
IACUC	Institutional Animal Care and Use Committee
kV	Kilovolt
L	Hounsfieldeinheiten-Teilbereich
M	Masse
mAs	Milli-Ampère-Sekunden
n	Anzahl
p	Summe aller Voxel
q	gesamten Voxelanzahl
r	Radius
s	Voxelgröße
SD	Standardabweichung
V	Volumen
Voxel	Volumenelement
W	Fensterbreite
Z	Fensterzentrum

**Publikation**

Obert, M.; Stamm, M., Goerner, F. L.; Enkhbaatar, P.; Fujiwara, O.; Lopez, E.; Runge, V.; Krombach, G. A. & Moritz, R. (2016):

**Detailed investigation of volumetric analysis, densitometry and fractal geometry based concepts in computer aided medical diagnoses.**

In: Fractal Geometry and Nonlinear Analysis in Medicine and Biology 2 (2): 1 – 8. DOI: 10.15761/FGNAMB.1000133.

**Ehrenwörtliche Erklärung**

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

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Gabriele A. Krombach für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Bei Dr. Martin Obert, der mir das Thema der hier vorliegenden Arbeit überließ, möchte ich mich ganz besonders bedanken. Ohne seine fachlich kompetente Hilfestellung und seine freundschaftliche, geduldige Unterstützung wäre diese Arbeit schwer möglich gewesen.

Dr. Regina Moritz danke ich für die Überlassung der CT-Bilder zur Analyse und für die nützlichen Hinweise und Informationen die Primärstudie betreffend. Herzlichen Dank auch an Dr. Anita C. Windhorst und Dr. Johannes Herrmann für die Beratung zur Statistik.

Darüber hinaus danke ich Rebekka Limburg für ihre Freundschaft, da ohne sie die Studienzeit nicht dieselbe gewesen wäre. Dr. Jérôme Gard danke ich für seine Liebe und das Vertrauen in mich, aber auch für seine Unterstützung und konstruktive Kritik meiner Arbeit in allen Dissertationsphasen. Von ganzem Herzen danke ich meiner Mutter Susanne Stamm und meinen Großeltern Erika Alles-Kuls und Dieter Kuls, die mich während des Studiums stets uneingeschränkt unterstützt haben und mir in jeder Lebenslage den Rücken stärken.