

**Untersuchung der klinischen Bedeutung einer computerassistierten
Diagnosesoftware zur Quantifizierung von Lungengerüstprozessen mittels
Multislice – Spiral – CT und Korrelation mit der Lungenfunktionsdiagnostik**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Sylvia Mikulik, geb. Hohlstein
geboren am 23.12 1980 in Mühlhausen / Thüringen**

Gutachter

1. PD Dr. U. Teichgräber, Jena

2. PD Dr. A. Malich, Nordhausen

3. Prof. Dr. Th. Böhm, Chur/Schweiz

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.05.2012

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis	6
Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	8
Zusammenfassung	11
<u>1. Einleitung</u>	13
Medizinischer Hintergrund	13
1.1. Anatomische Grundlagen	13
1.2. Allgemeines, Definitionen	15
1.3. Epidemiologie und Pathogenese	16
1.4. Allgemeine Diagnostik	19
1.4.1. Klinische und laborchemische Diagnostik	19
1.4.2. Funktionelle Diagnostik	19
1.4.3. Bildgebende Diagnostik	21
1.5. Schweregradeinteilung	28
1.5.1. Obstruktion (COPD)	28
1.5.2. Restriktion	29
1.5.3. Lungenüberblähung (Emphysem)	29
Technischer Hintergrund	29
1.6. Technik und Entwicklung der Computertomographie	29
1.7. Computerassistierte Analyse	34
1.7.1. Grundlagen der Quantifizierung von MS-CT Datensätzen	34
1.7.2. Quantitative Emphysemdiagnostik	35
1.7.3. Objektive Parameter zur Quantifizierung des Lungenemphysems	35
<u>2. Aufgabenstellung</u>	36
<u>3. Patienten und Methoden</u>	37
3.1. Patientenkollektiv	37
3.2. Bildakquisition mittels MS-CT	37
3.3. Lungenfunktionsdiagnostik (LFD)	38
3.4. CAD-System	39
3.4.1. Grundlagen der Segmentierung	39
3.4.2. Programmbeschreibung der Software PULMO 3D	39
3.5. Statistik	42

<u>4. Ergebnisse</u>	43
4.1. Charakterisierung des Studienkollektivs	43
4.2. Korrelation der Lungenfunktionstests mit den CAD-Daten	44
4.2.1. Vitalkapazität (VC)	44
4.2.2. Intrathorakales Gasvolumen (ITGV)	44
4.2.3. Residualvolumen (RV)	45
4.2.4. Totale Lungenkapazität (TLC)	45
4.2.5. Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) in % des NW	45
4.2.6. Sonstige Parameter	46
4.3. Quantitative Analyse in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium	48
4.3.1. Periphere Obstruktion	48
4.3.2. Zentrale Obstruktion	54
4.3.3. Restriktion	54
4.3.4. Überblähung	58
<u>5. Diskussion</u>	59
5.1. Diagnostik	59
5.1.1. Lungenfunktionsdiagnostik (LFD)	59
5.1.2. Thoraxübersichtsaufnahme	59
5.1.3. Computertomographie und Computerassistierte Detektion	60
5.2. Interpretation der Ergebnisse	62
5.2.1. Die mittlere Lungendichte (MLD)	62
5.2.2. Das Low attenuation volume (LAV)	63
5.2.3. Das High attenuation volume (HAV)	63
5.2.4. Die 15. Perzentile (P15)	64
5.2.5. Das Lungengesamtvolumen (Vol.)	65
5.2.6. Das Lungengesamtgewicht (Wt)	66
5.2.7. Full width at half maximum (FWHM)	66
5.3. Einsatzmöglichkeiten der Quantitativen CT im klinischen Alltag	67
5.3.1. Differenzierung der zugrunde liegenden Ventilationsstörung	67
5.3.2. Einschätzung des Erkrankungsstadiums und Verlaufsbeurteilung	67
5.4. Limitationen der Studie	68
5.5. Einflussfaktoren auf die computertomographische Densitometrie	71

5.6. Schlussfolgerungen	73
5.7. Ausblick	76
<u>6. Literatur und Quellenangaben</u>	77
<u>7. Anhang</u>	89
Tabellarischer Lebenslauf	89
Danksagung	90
Ehrenwörtliche Erklärung	91

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: analysis of variance)
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
BP	Bodyplethysmographie = Ganzkörperplethysmographie
CAD	Computer aided detection; computerunterstützte Diagnostik
COPD	Chronic Obstructive Lung Disease; Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine; vom American College of Radiology (ACR) und der National Electrical Manufacturers Association (NEMA) entwickelter Standard zur Speicherung und zum Austausch medizinischer Bilddaten; siehe http://medical.nema.org
ECM	Extrazelluläre Matrix
EGKS	<i>Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl</i>
EI	Emphysemindex (Quotient aus Emphysem- und Lungenvolumen)
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
etc.	et cetera
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FWHM	Kurvenbreite des Dichtehistogramms bei halber Gipfelhöhe (sogenanntes „full width at half maximum“) in HU
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HAV	High Attenuation Volume in %
HE, HU	Hounsfield-Einheit, Einheit für den Dichtewert eines Gewebes oder einer Volumeneinheit; engl. HU für Hounsfield-Unit
ILD	Interstitial Lung Diseases
ILO	<i>International Labour Office</i> (Internationale Klassifikation der Radiologischen Staublungenbefunde)
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel

LAV	Low Attenuation Volume in %
LFD	Lungenfunktionsdiagnostik
LVRS	Lungenvolumenreduzierende Chirurgie (engl.: lung volume reduction surgery)
MLD	Mean Lung Density – mittlere Lungendichte des segmentierten Lungenvolumens in HU
MS-CT	Multislice-Computertomographie; Mehrschicht-CT
MW	Mittelwert
NW	Normwert
PAHT	Pulmonalarterielle Hypertonie
PEF	Peak Expiratory Flow; Maximaler expiratorischer Fluss
Pixel	von Picture Element, Bildelement; ein Bildpunkt in einer Bitmap-Grafik, kleinste Einheit einer Bitmap-Grafik und damit eines Computertomogramms
P15	15. Perzentile im Dichtehistogramm in HU
p.a.	posterior-anterior (Strahlengang im Thoraxröntgen)
Pk	Peak im Dichtehistogramm in HU
PO	Periphere Obstruktion
RE	Restriktion
RI	Rekonstruktionsinkrement
RV	Residualvolumen
SC	Schichtkollimation
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
sec.	Sekunde
sog.	so genannt(e,er,es)
TLC	Totale Lungenkapazität
u.a.	unter anderem
Ü	Überblähung
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
Vol.	Volumen in ml
VC	Vitalkapazität
Voxel	Volumen-Element; das 3D-Äquivalent eines Pixels im 2D-Bild
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZO	Zentrale Obstruktion

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tab. 1	Risikofaktoren der COPD
Tab. 2	Schweregradeinteilung der COPD
Tab. 3	Stadieneinteilung der Restriktion
Tab. 4	Schweregrade der Lungenüberblähung
Tab. 5	Radiodensität einzelner Gewebearten und Körperflüssigkeiten
Tab. 6	Untersuchungsprotokoll Siemens Definition AS+
Tab. 7	Korrelation zwischen den lungenfunktionsdiagnostisch erhobenen und den computertomographischen Parametern
Tab. 8	Korrelation zwischen dem PEF und den computertomographischen Parametern
Tab. 9	Korrelation zwischen dem ERV und den computertomographischen Parametern
Tab. 10	Mittelwert und Standardabweichung des CAD-basiert gemessenen Volumens in Abhängigkeit vom Schweregrad der peripheren Obstruktion
Tab. 11	Mittelwert und Standardabweichung des LAV in Abhängigkeit vom Schweregrad der peripheren Obstruktion
Tab. 12	Mittelwert und Standardabweichung von Pk in Abhängigkeit vom Schweregrad der peripheren Obstruktion
Tab. 13	Mittelwert und Standardabweichung von P15 in Abhängigkeit vom Schweregrad der peripheren Obstruktion
Tab. 14	Mittelwert und Standardabweichung der MLD in Abhängigkeit vom Schweregrad der peripheren Obstruktion
Tab. 15	Mittelwert und Standardabweichung des HAV in Abhängigkeit vom Schweregrad der Restriktion
Tab. 16	Mittelwert und Standardabweichung der MLD in Abhängigkeit vom Schweregrad der Restriktion
Tab. 17	Mittelwert und Standardabweichung des FWHM in Abhängigkeit vom Schweregrad der Restriktion

- Abb. 1 Übersicht über die Anatomie der Atmungsorgane
- Abb. 2 Die Überlappung verschiedener obstruktiver Lungenerkrankungen zur COPD
- Abb. 3 Lungenfibrose im konventionellen Röntgen
- Abb. 4 Lungenemphysem im konventionellen Röntgen
- Abb. 5 Fortgeschrittene Lungenfibrose in der Computertomographie
- Abb. 6 zentrilobuläres Emphysem in der Computertomographie
- Abb. 7 panlobuläres Emphysem in der Computertomographie
- Abb. 8 gemischtes Emphysem in der Computertomographie
- Abb. 9 Darstellung des segmentierten Bronchialbaumes (3D surface rendering)
- Abb. 10 Benutzeroberfläche von MeVis PULMO 3D während der Segmentierung
- Abb. 11 Beispiel der segmentierten Lunge eines Emphysempatienten
- Abb. 12 Einteilung des Patientenkollektivs
- Abb. 13 Vergleich der Mittelwerte des CAD-Volumens zwischen den Schweregraden der peripheren Obstruktion
- Abb. 14 Vergleich der Mittelwerte des LAV zwischen den Schweregraden der peripheren Obstruktion
- Abb. 15 Vergleich der Mittelwerte von Pk zwischen den Schweregraden der peripheren Obstruktion
- Abb. 16 Vergleich der Mittelwerte von P15 zwischen den Schweregraden der peripheren Obstruktion
- Abb. 17 Vergleich der Mittelwerte der MLD zwischen den Schweregraden der peripheren Obstruktion
- Abb. 18 Vergleich der Mittelwerte des HAV zwischen den Stadien der Restriktion
- Abb. 19 Vergleich der Mittelwerte der MLD zwischen den Stadien der Restriktion
- Abb. 20 Vergleich der Mittelwerte des FWHM zwischen den Stadien der Restriktion
- Abb. 21 Screenshot „Density map“ bei einem Patienten mit Pneumonie

„ Die Weisheit eines Menschen misst man nicht nach seinen Erfahrungen,
sondern nach seiner Fähigkeit, Erfahrungen zu machen.“

(G.B. Shaw)

Meiner Familie gewidmet

Zusammenfassung

Die sozioökonomische Bedeutung der Erkrankungen des Lungenparenchyms bzw. des Lungengerüsts hat in den letzten Jahren enorm zugenommen, da beispielsweise für die COPD eine steigende Prävalenz und Mortalität zu verzeichnen ist. Angesichts dieser Entwicklung ist die zuverlässige Detektion sowohl des Lungenemphysems als auch der Lungenfibrose anzustreben. Dabei ist die Bildgebung, vor allem mittels Computertomographie (CT), essentiell zur Erkennung der Initialstadien, zur Planung von Therapieoptionen sowie zur Verlaufsbeurteilung und zur Überprüfung von Therapieerfolgen. Steigende Datenmengen durch den Gebrauch von Multislice- oder Multidetektor-Scannern und fehlende objektive Quantifizierungsmethoden machen die zusätzliche computergestützte Auswertung der CT-Daten im klinischen Alltag wünschenswert. Mit der Entwicklung neuartiger Software-Systeme zur Computer-assistierten Diagnose (CAD) sollen intrapulmonale Auffälligkeiten automatisch detektiert und dem Radiologen visuell dargestellt werden.

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Evaluation der klinischen Anwendbarkeit einer neu entwickelten Diagnosesoftware zur Quantifizierung von Erkrankungen des Lungenparenchyms bzw. des Lungengerüsts anhand vorhandener Multislice-CT-Datensätze (MS-CT) im Vergleich mit dem bisherigen Goldstandard, der Lungenfunktionsdiagnostik.

In die retrospektive Studie gingen die Daten von insgesamt 100 Patienten ein, die sich unter dem Verdacht einer Lungengerüsterkrankung sowohl einer Lungenfunktionsuntersuchung als auch einer zeitnah durchgeführten MS-CT des Thorax unterzogen haben. Das Gesamtkollektiv wurde anhand aktuell gültiger Klassifikationen in Subgruppen mit Atemwegobstruktion und mit restriktiver Ventilationsstörung geteilt. Mit Hilfe des CAD-Systems PULMO 3D der Firma MeVis (MeVis Research GmbH, Bremen, Germany) wurden die CT-Aufnahmen aller Patienten voll automatisiert analysiert. Es gelang eine komplikationslose technische Umsetzung. Alle Datensätze waren auswertbar.

Die von der Software ausgegebenen Parameter wurden mit den per Lungenfunktionsuntersuchung bestimmten Volumina korreliert. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation des Lungengesamtvolumens (Vol.) mit der Vitalkapazität (VC) ($r=0,57$, $p<0,001$), mit dem intrathorakalen Gasvolumen (ITGV) ($r=0,71$, $p<0,001$), mit dem Residualvolumen (RV) ($r=0,60$, $p<0,001$) und mit der totalen Lungenkapazität (TLC) ($r=0,83$, $p<0,001$). Weiterhin konnte eine signifikante

Korrelation des Low attenuation volume (LAV) zum ITGV festgestellt werden ($r=0,45$, $p<0,001$). Die mittlere Lungendichte (MLD) korreliert indirekt signifikant mit dem ITGV ($r=-0,58$, $p<0,001$) und mit der TLC ($r=-0,60$, $p<0,001$). Auch das High attenuation volume (HAV) korreliert indirekt signifikant mit dem ITGV ($r=-0,51$, $p<0,001$) sowie der TLC ($r=-0,56$, $p<0,001$). Daraus lässt sich folgern, dass es machbar ist, diagnostisch relevante Parameter der Lungenfunktion durch CAD-Anwendung aus CT-Daten zu extrahieren, wobei die Bestimmung dynamischer Parameter wie der Einsekundenkapazität (FEV1) derzeit nicht ausreichend gelingt. Lediglich das LAV korrelierte indirekt signifikant mit der FEV1 ($r=-0,30$, $p<0,003$).

Die Unterscheidung zwischen Obstruktion und Restriktion ist mittels quantitativer Analyse grundsätzlich möglich, die CT kann außerdem zwischen den zu Grunde liegenden Mechanismen (Emphysem, Bindegewebsvermehrung oder Bronchialwandverdickung) differenzieren.

Des Weiteren ergaben sich signifikante Unterschiede der Parameter Vol., LAV, HAV und MLD im Hinblick auf die Stadien der peripheren Obstruktion und der Restriktion, sodass eine Abhängigkeit vom Erkrankungsausmaß angenommen werden kann. Allerdings demonstrieren die Ergebnisse dieser Studie auch, dass die reproduzierbare Schweregradeinteilung erst mit der Definition von Referenz- bzw. Normwerten ermöglicht wird, da die Unterschiede der Parameter oft nur zwischen den Patientengruppen ohne Ventilationsstörung und den Subgruppen mit schwerster Lungenfunktionseinschränkung nachgewiesen wurden. Die reliable Detektion und Differenzierung milder Erscheinungsformen bleibt weiterhin problematisch.

Die frühzeitige Erkennung des Lungenemphysems sowie der interstitiellen Lungenerkrankungen ist essentiell für die Prognose sowie für den Therapieentscheid der Patienten. Hierin besteht ein Vorteil der quantitativen CT gegenüber der Lungenfunktionsdiagnostik, da neben den Aussagen über die Lungenfunktionalität auch morphologische Informationen über das Lungenparenchym geliefert werden.

Künftige Studien an größeren Kohorten werden nötig sein, um die Resultate in Screeningpopulationen zu bestätigen, um Standards der CT-Aufnahmeparameter zu etablieren, um den Einfluss von Kontrastmittel auf die Lungenparenchymdichte zu ermitteln sowie um Cut-off Werte bzw. Referenzwerte der einzelnen CT-Parameter festzulegen damit auch die Frühstadien der Erkrankungen zuverlässig detektiert werden können.

1. Einleitung

Medizinischer Hintergrund

1.1. Anatomische Grundlagen

Unterteilung der Lunge in Segmente und Aufzweigung des Tracheobronchialsystems

Die menschlichen Lungen (Pulmones) sind paarige Organe, die in der Thoraxhöhle liegen und von zwei dünnen bindegewebigen Schichten, der Pleura pulmonalis und der Pleura visceralis, umgeben sind. Sie bestehen aus einem rechten und einem linken Lungenflügel. Diese werden durch Septen in Lungenlappen unterteilt. Der rechte Lungenflügel teilt sich in Ober-, Mittel- und Unterlappen, der linke Lungenflügel teilt sich in den Ober- und den Unterlappen. Die Lungenlappen wiederum werden in Segmente unterteilt. Die Bezeichnung erfolgt hier entsprechend der Zuordnung zum versorgenden Bronchus. 10 Segmente finden sich in der rechten Pulmo, im linken Lungenflügel fehlt das siebte Segment. Weiter wird das Lungengewebe in die Lobuli pulmonis unterteilt, die durch Septa interlobularia voneinander getrennt sind. Als Azinus bezeichnet man die einem Bronchiolus terminalis zugeordneten Alveolen. In den Alveolen findet schließlich der Gasaustausch statt.

Die Gesamtheit des luftleitenden Systems wird als Bronchialbaum bezeichnet. Die Luftröhre, Trachea, beginnt am Ringknorpel des Kehlkopfes und endet an der Bifurcatio tracheae. An der Bifurkation ragt die Carina tracheae in das Lumen vor. Die beiden Hauptbronchien sind die Fortsetzung der Trachea bis zum Eintritt in den Lungenhilus. Der Bronchialbaum teilt sich weiter in die Bronchi lobares, die Bronchi segmentales, die Bronchioli, die Bronchioli terminales bis hin zu den Bronchioli respiratorii und den Ductus alveolares.

Das Bindegewebe zwischen den Bronchien und Alveolen enthält die Aufzweigungen der Lungenarterien und Lungenvenen. Diese führen das Blut zu den Alveolen.

Am Lungenhilus treten die Bronchien und die pulmonalen Gefäße aus dem Mediastinum ein (*Schiebler TH 1999*).

Feinbau des Lungenparenchyms

Der Sekundärlobulus ist die kleinste von Bindegewebe ummantelte Formation, die in der HRCT klar definiert werden kann. Er ist polygonal geformt und besitzt eine septale Begrenzung sowie eine zentrale Kernstruktur aus Bronchiolus und Arteriole. Die kleinste computertomographisch fassbare Baueinheit ist der Azinus, welcher sich aus ca. 400 Alveolen zusammensetzt.

Das Interstitium ist das bindegewebige Stützgerüst der Lunge. Interlobulärsepten kommen normalerweise nicht zur Darstellung. Bei interstitiellen Erkrankungen hingegen können sie stark hervortreten. (Schaefer-Prokop C und Prokop M 2007)

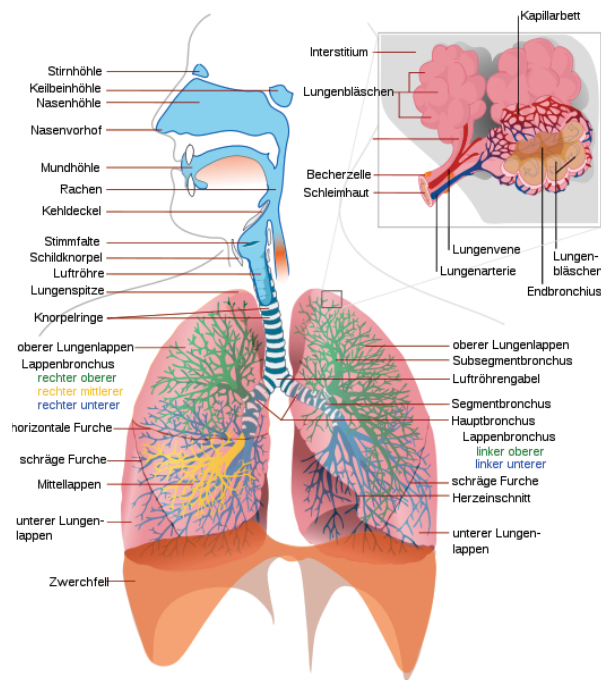


Abb. 1 Schematische Übersicht über die Anatomie der Atmungsorgane. Der obere Anteil zeigt die Vergrößerung eines Bronchiolus terminalis (Quelle: Kuhnigk JM 2008)

1.2. Allgemeines, Definitionen

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Laut den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie wird die COPD wie folgt definiert:

„Die COPD lässt sich als eine Krankheit definieren, die durch eine progrediente, nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Glukokortikoiden nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems gekennzeichnet ist.“ (Gillissen A 2003, Worth H et al. 2002).

Die schematische Darstellung in Abb. 2 soll deutlich machen, dass es sich bei der COPD um einen Überbegriff handelt und sie sich aus einer Vielzahl komplexer Symptome bzw. Erscheinungsformen zusammensetzt. So gibt es z.B. Patienten mit einer chronischen Bronchitis ohne Bronchialobstruktion, solche mit einem Lungenemphysem ohne obstruktive Ventilationsstörung und Asthmatiker ohne Obstruktion.

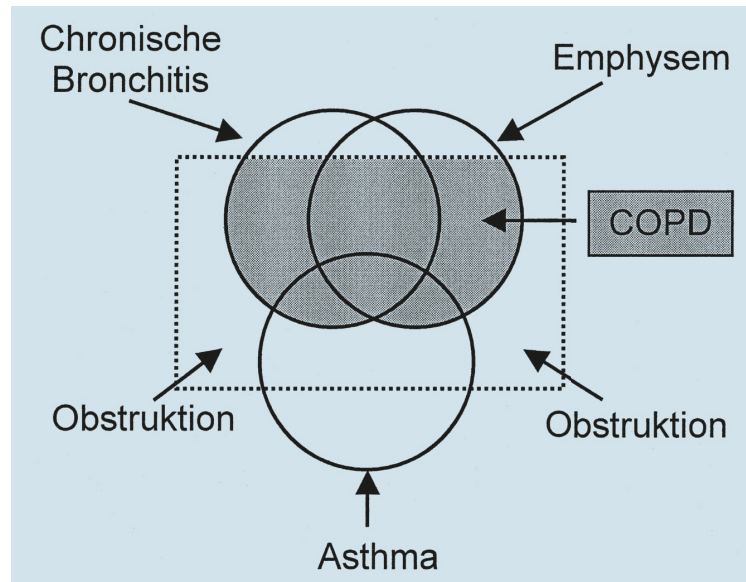


Abb. 2 Die Überlappung verschiedener obstruktiver Lungenerkrankungen zur COPD (Quelle: Russi EW und Anderhub HP 2002).

Das pulmonale Emphysem manifestiert sich in einer irreversiblen Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen sowie einer Destruktion der Alveolarwände (ATS 1962). Im fortgeschrittenen Stadium ist das Lungenemphysem lebensbedrohlich. Derzeit sind verschiedene palliative Behandlungsmethoden in klinischer Erprobung.

Restriktive Lungenerkrankungen (Lungenfibrose)

Die Lungenfibrose gehört zu den interstitiellen Lungenerkrankungen (engl. *interstitial lung diseases*, ILD). Man versteht darunter einen narbigen Umbau von Lungenparenchym und –struktur. Die Ursachen der Entstehung einer Lungenfibrose sind vielfältig. *Hsia et al.* fassen sie zu fünf ätiologischen Gruppen zusammen (*Hsia CCW 1999*):

- 1.) Infektiös (Mykoplasmen, Viren)
- 2.) Inhalativ (Silikose, Asbestose)
- 3.) Radiogen (Uranexposition, Radiotherapie)
- 4.) Iatrogen-medikamentös (z.B. Bleomycin, Busulfan, Methotrexat)
- 5.) (Auto-) Immunologisch (u.a. Exogen-allergische Alveolitis, Sarkoidose, Idiopathische Lungenfibrose)

1.3. Epidemiologie und Pathogenese

COPD

Die COPD gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen (*Classen M et al. 2003*). In Deutschland sind bei einer Prävalenz von 4% bis 7% ca. 4 bis 5 Millionen Menschen betroffen (*Konietzko N und Fabel H 2005*). *Juergens et al.* vermuteten, dass die tatsächliche Zahl 2- bis 3-mal höher sei, da es neben Definitionsproblemen auch oft zu einer Unterschätzung der Symptomatik komme (*Juergens UR et al. 2003, Tasarz A 2008*). Der Erkrankungsgipfel liegt etwa im siebten Lebensjahrzehnt (*Pauwels RA et al. 2001*).

Die bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, dass das Rauchen den Hauptrisikofaktor für die Entstehung der COPD darstellt (*Gillissen A und Richter F, 2002*). Eine Übersicht über die COPD-Risikofaktoren gibt Tabelle 1.

Tab. 1 Risikofaktoren der COPD (Quelle: Gillissen A 2003)

Gesicherte Risikofaktoren	Wahrscheinliche Risikofaktoren
Rauchen	Luftverschmutzung (Emissionen, Feinstäube)
langjährige Staubexposition	Passivrauchen
Alpha1-Antitrypsinmangel	virale Atemwegsinfekte
	Alkoholabusus
	zunehmendes Alter
	familiäre Belastung (genetischer Zusammenhang bisher jedoch nicht bekannt)
	bronchiale Hyperreaktivität

Im Hinblick auf die Prävalenz der COPD gab es bis vor kurzem einen deutlichen Unterschied zwischen dem männlichen und dem weiblichen Geschlecht. Dieser schwindet jedoch in letzter Zeit aufgrund der Zunahme des inhalativen Tabakrauchens bei Frauen (*Pauwels RA et al 2001*).

Weltweit ist die COPD momentan die vierthäufigste Todesursache und wird nach Einschätzung von Experten im Jahr 2030 bereits an dritter Stelle stehen (*Vogelmeier C et al. 2007*). In Deutschland gehört die COPD zu den häufigsten pulmonalen Todesursachen (*Statistisches Bundesamt 2007*) und besitzt damit auch eine gewisse sozioökonomische Relevanz (*Tasarz A 2008*).

Da die COPD ein komplexes Symptomgebilde darstellt, ist die Pathogenese entsprechend vielfältig. Die pathophysiologische Basis der Erkrankung bildet die chronische bronchiopulmonale Entzündungsreaktion, hervorgerufen durch endogene und/oder exogene Auslösefaktoren (*Gillissen A 2003*). Auslösende Mechanismen können ebenso genetisch oder durch Umweltfaktoren bedingt sein (*Hansell DM 2005, Jacobi V et al. 2003, Gulkin D 2009*). Eine derzeit gängige Annahme des zellulären Geschehens beruht auf dem sog. Antiproteasen-Konzept. Dieses beruht auf einem Ungleichgewicht zwischen Proteasen und antiproteolytischen Schutzmechanismen.

Bei Patienten mit COPD ist die protektive Aktivität gegenüber den vermehrt ausgeschütteten Proteasen nicht mehr effektiv. Zusätzlich wird durch das Rauchen die Antiproteinasenwirkung gehemmt (*Senior RM und Anthonisen NR 1998*).

Es gibt eine Anzahl von Beobachtungen, die zeigen, dass Kollagen im emphysematösen Lungengewebe vermindert oder geschädigt wird. Auch Krankheiten, die mit einer Strukturveränderung der Kollagenfasern verbunden sind wie z.B. Ehlers-Danlos Syndrom, führen zur Emphysementwicklung (*Imai K et al. 2001, Tasarz A 2008*).

Lungenfibrose

Zur Epidemiologie von interstitiellen Lungengerüsterkrankungen gibt es nur wenige aussagekräftige Untersuchungen. Aus Deutschland gibt es kaum Daten.

Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen (Inzidenzrate) wird international grob auf 5 - 30 pro 100 000 Einwohner geschätzt (*ATS 2000, ATS / ERS 2002, Crystal RG et al. 1984, Coultas DB et al. 1994*).

Eine Studie anhand eines bevölkerungsbasierten Krankheitsregisters im Zeitraum von 1988 bis 1990 im US-amerikanischen Bundesstaat New Mexico erhobenen Daten wurden die Prävalenzen der ILD angegeben mit 80,9 pro 100.000 Männer bzw. 67,2 pro 100.000 Frauen. Als Inzidenzen wurden 31,5 pro 100.000 Männer pro Jahr sowie 26,1 pro 100.000 Frauen pro Jahr berechnet (*Coultas DB et al. 1994*).

Das Erkrankungsalter der Patienten ist variabel, liegt jedoch zumeist im höheren Erwachsenenalter (*Bjoraker JA et al. 1998, Katzenstein AL et al. 1994, Burkhardt A 2006*).

Es war lange allgemein akzeptiert, dass der Lungenfibrose stets eine chronische interstitielle Entzündung vorausgeht (*Crouch E 1990, Ward PA und Hunninghake GW 1998*). Diese Sichtweise wurde in jüngerer Zeit jedoch durch experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen hinterfragt. In diesem Zusammenhang wurde die Hypothese der epithelial-mesenchymalen Transformation (EMT) als wichtiger pathophysiologischer Mechanismus der Lungenfibrose aufgestellt (*Willis BC et al. 2006*).

Allgemeine Diagnostik

1.3.1. Klinische und laborchemische Diagnostik

Zunächst wird die Verdachtsdiagnose der COPD klinisch durch Anamnese, Auskultation und Perkussion gestellt. Zu den Befunden der körperlichen Untersuchung zählen Dyspnoe, ein verlängertes Expirium, expiratorisches Brummen, Pfeifen und Giemen sowie hypersonorer Klopfeschall und Zyanose. Das klinische Bild wird unterteilt in den dyspnoisch pulmonalen Typ („pink puffer“, asthenische Patienten mittleren Alters; Dyspnoe, respiratorische Partialinsuffizienz) und den normopnoisch bronchialen Typ („blue bloater“, ältere pyknische Patienten; Zyanose, rezidivierende Bronchitiden, respiratorische Globalinsuffizienz).

Eine Blutgasanalyse gibt Aufschluss über das Vorliegen einer Hypoxämie bzw. Hyperkapnie. Die durch einen alpha1-Antitrypsinmangel bedingte Sonderform der COPD wird durch eine Proteinanalyse in der Blutprobe diagnostiziert.

Die Lungenfibrose ist klinisch gekennzeichnet durch eine progrediente Belastungsdyspnoe, im fortgeschrittenen Stadium auch durch Ruhedyspnoe und Tachypnoe. Charakteristisch sind ferner ein trockener Reizhusten sowie ein basales inspiratorisches Knistern bei der Auskultation. Die Lungengrenzen sind bei progredienter Fibrose hochgestellt. (*Herold G 2007*)

1.3.2. Funktionelle Diagnostik

Die wichtigste technische Untersuchungsmethode ist die Lungenfunktionsmessung. Dabei hat sich die Kombination aus Spirometrie und Bodyplethysmographie als Standarduntersuchung etabliert.

Man teilt Ventilationsstörungen in zwei Gruppen ein: die obstruktiven und die restriktiven Störungen. Mit Hilfe der Lungenfunktionsdiagnostik lassen sich beide gut voneinander unterscheiden und in ihrem Schweregrad beurteilen.

Obstruktive Störungen sind am häufigsten. Sie werden durch eine Verengung der Atemwege (Obstruktion) verursacht. Dabei muss insbesondere beim Ausatmen gegen einen erhöhten Widerstand geatmet werden. Folgende Erkrankungen können die Ursache sein: Lungenemphysem, Asthma bronchiale, Chronische Bronchitis.

Restriktive Ventilationsstörungen werden durch eine verringerte Dehnbarkeit der Lunge bzw. des Thorax verursacht, z.B. Lungenfibrose, Pleuraerguss.

Bei der Spirometrie wird der Atemluftstrom mit einem Flusssensor direkt am Mund des Patienten gemessen (*Brune LN 2011*). Durch den Einsatz dieses Verfahrens erhält man statische (zeitunabhängige) und unter Verwendung eines Pneumotachographen auch dynamische (in Bezug zur Zeit ermittelte) Messwerte. Die Ergebnisse werden anschließend in einem Volumen-Zeit-Diagramm bzw. in einer Fluss-Volumen-Kurve wiedergegeben.

Das Prinzip der Bodyplethysmographie beruht auf der Annahme, dass sich Druck- und Volumenänderungen in der Lunge in Druck- und Volumenänderungen des Plethysmographen widerspiegeln, vereinfacht: $P_{Lunge} \times V_{Lunge} = P_{Body} \times V_{Body}$ (*Kraus A 1999*).

Der Ganzkörperplethysmograph ist eine luftdicht verschließbare Kammer, in der sich der Patient befindet. Er atmet über ein Mundstück in einen separaten Raum. In der Kammer entstehen atmungsbedingte Druckschwankungen. Daraus wird der Druck in den Lungenbläschen (Alveolardruck) ermittelt. Durch gleichzeitige Messung des Atemstroms am Mund lässt sich auch der Atemwegwiderstand „R“ (Resistance) bestimmen. Dieser erlaubt Rückschlüsse darauf, wie stark die Atemwege blockiert/verengt sind. Darüber hinaus lassen sich auch Luftmengen ermitteln, die der Mensch nicht ausatmen kann (Residualvolumen RV, intrathorakales Gasvolumen ITGV). Die Normalwerte sind von Körpergröße, Geschlecht und Alter abhängig.

Bildgebende Diagnostik

Apparative Untersuchungsmethoden ergänzen und spezifizieren die Diagnostik von Lungenemphysem und Lungenfibrose. Dazu zählen die konventionelle Röntgenthoraxaufnahme und die Computertomographie.

Projektionsradiographie

Diese umfasst die Thoraxdarstellung mit klassischen Film-Folien-Aufnahmen oder zunehmend mittels digitaler Radiographie (Speicherfolientechnik, Selentechnik).

Nachfolgend sind die Veränderungen im konventionellen Röntgenbild bei interstitiellen Lungenerkrankungen zusammenfassend dargestellt:

- Kerley-Linien: Verdickung der interlobulären Septen
- Peribronchialmanschette (= peribronchiales Cuffing): Verdickung des peribronchialen Bindegewebes
- Gefäß- und Hilusunschärfe durch Verdickung des perivasalen Bindegewebes
- diffuse Minderung der Strahlentransparenz in den basalen Lungenabschnitten
- Verdickung der interlobären Fissuren
- intrapulmonale Narbenbildung → Schrumpfung (atelektatische Induration)
- Perfusionsumverteilungen
- Wabenlunge mit multiplen wabenartig angeordneten emphysematösen Lungenarealen umgeben von fibrotischen Septen (mögliches Endstadium)
- außerdem miliare und grobfleckige Herde sowie Rundherde und subpleurale Verdickungen möglich

Im Spätstadium der chronischen diffusen Gerüsterkrankung sieht man neben den aufgelisteten Lungenveränderungen das Bild der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAHT) mit Cor pulmonale, das sich durch Rechtsherzvergrößerung und prominentem Pulmonalissegment im Röntgen auszeichnet .

(*Vahlensieck M 1998*).

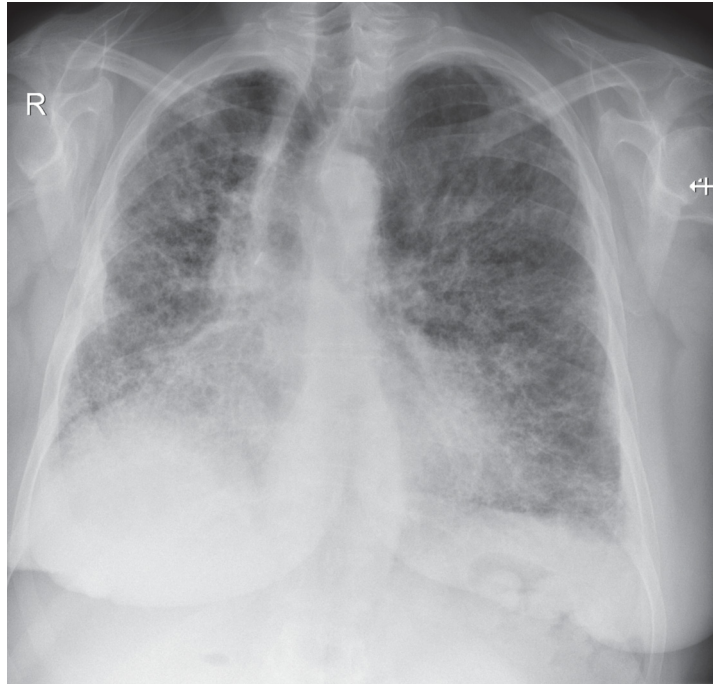


Abb. 3 Lungenfibrose im konventionellen Röntgen (Quelle: institutseigene Daten)

Die Röntgenzeichen des Lungenemphysems sind geprägt von der pulmonalen Überblähung, dem Substanzverlust des Lungenparenchyms und hämodynamischen Veränderungen (Oligämie, PAHT).

Als Hinweis auf eine pulmonale Überblähung gelten im konventionellen Röntgen des Thorax:

- Zwerchfelltiefstand, Abflachung der Zwerchfellkuppen
- Vergrößerung des Retrosternalraumes, Vergrößerung des sagittalen Thoraxdurchmessers
- Kyphosierung der Brustwirbelsäule, Fass- oder Glockenthorax
- schlanke Herzsilhouette („Tropfenherz“)
- Rarefizierung der peripheren Gefäßzeichnung
- Transparenzerhöhung des peripheren Lungenparenchyms

Als röntgenmorphologisches Korrelat einer PAHT gelten: die Dilatation der Stamm- und Lappenarterien, ein Kalibersprung der Segment- zu den Subsegmentarterien, die Rarefizierung der peripheren Gefäßzeichnung sowie das Cor pulmonale.

Eine interstitielle Zeichnungsvermehrung ist auf entzündliche Indurationen zurückzuführen (*Krug B 1998*).

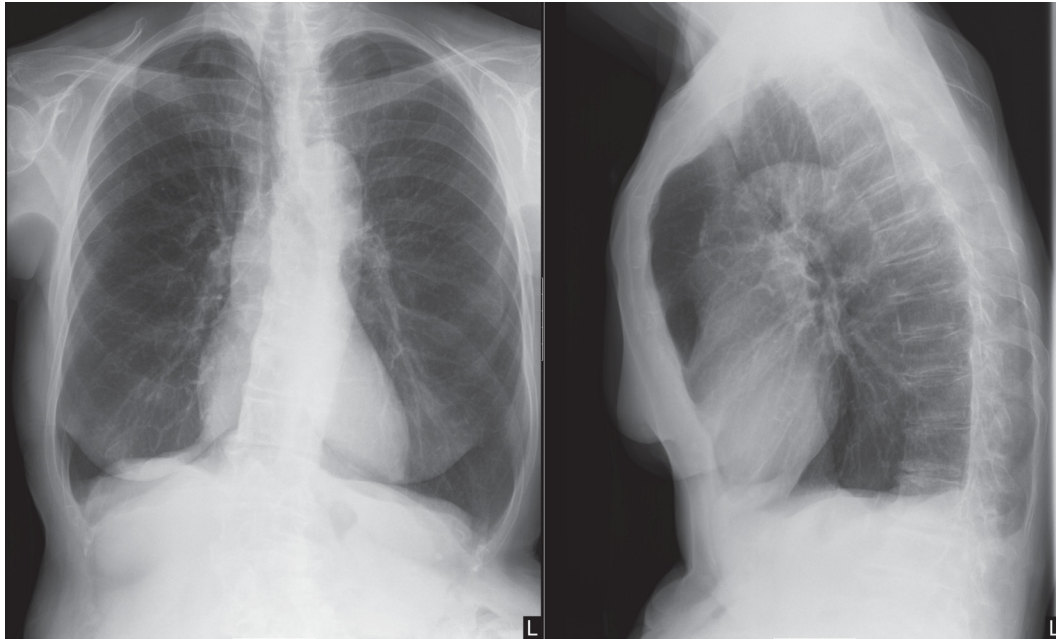


Abb. 4 Lungenemphysem im konventionellen Röntgen (Quelle: institutseigene Daten)

Computertomographie

Bei Erkrankungen, die das Lungeninterstitium betreffen, werden zahlreiche Veränderungen in CT und HRCT sichtbar:

Ist das peribronchovaskuläre Bindegewebe befallen, wird die Wand des Bronchus dicker und der Gefäßquerschnitt nimmt zu. Die Begrenzung von Bronchien und Gefäßen ist unregelmäßig (engl.: „interface sign“). Ist nur das peribronchiale Gewebe betroffen (Bronchiektasen), findet man einen wandverdickten Bronchus neben einem normalen Gefäß (Siegelringzeichen). Bei zusätzlichem Befall der peribronchiolovaskulären Strukturen findet sich ein vergrößerter Durchmesser der lobulären Arterien und azinären Arteriolen. Eine feine netzartige Linienzeichnung wird sichtbar, wenn das intralobuläre Bindegewebe verdickt ist. Eine Verdickung der interlobulären Septen führt zu einer deutlichen Abgrenzbarkeit des sekundären Lobulus in der CT. Einige interstitielle Erkrankungen der Lunge führen zu kleinsten nodulären Verdickungen (z.B. Tuberkulose, Sarkoidose).

Eine gering vermehrte Dichte bestimmter Lungenbezirke bei erhaltener Anatomie („Milchglastrübung“, engl.: ground glass opacity) entsteht im Rahmen von interstitiellen Lungenerkrankungen durch floride Entzündungsaktivität.

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung kommt es zu irreversiblen Umbauvorgängen in der Lunge (honigwabenartiger Umbau, engl.: honeycombing), Gefäßverziehungen, Schrumpfung, sekundären Bronchiektasen, Bullae sowie subpleuralen Narbensträngen (Vahlensieck M 1998).

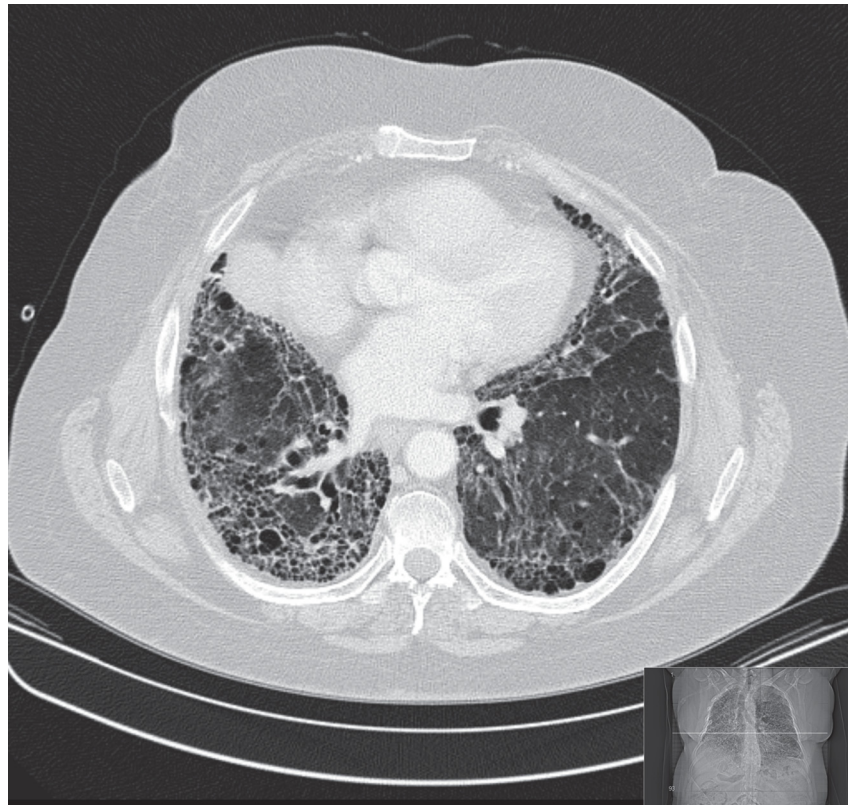


Abb. 5 Fortgeschrittene Lungenfibrose im CT (Quelle: institutseigene Daten)

Die Diagnose eines Emphysems in der CT basiert auf dem Nachweis definierter, nicht verkapselter Areale verminderter Dichte bzw. erhöhter Transparenz. Begleitend zeigt sich eine Rarefizierung und Verschmälerung der Gefäße. Nachfolgend sind einmal die verschiedenen Emphysemformen und deren CT-Morphologie aufgelistet (Krug B 1998).

- zentrilobuläres (zentroazinäres) Emphysem
 - multiple umschriebene Densitätsminderungen ohne sichtbare Wandungen in Umgebung einer zentrilobulären Arterie
 - ungleichmäßig verteilt, Bevorzugung der Oberlappen



Abb. 6 zentrilobuläres Emphysem im CT (Quelle: institutseigene Daten)

- panlobuläres (panazinäres) Emphysem
 - Destruktion aller Alveolen eines sekundären Lobulus, ausgedehnt
 - gleichförmige lobuläre Destruktion, Unterlappen bevorzugt

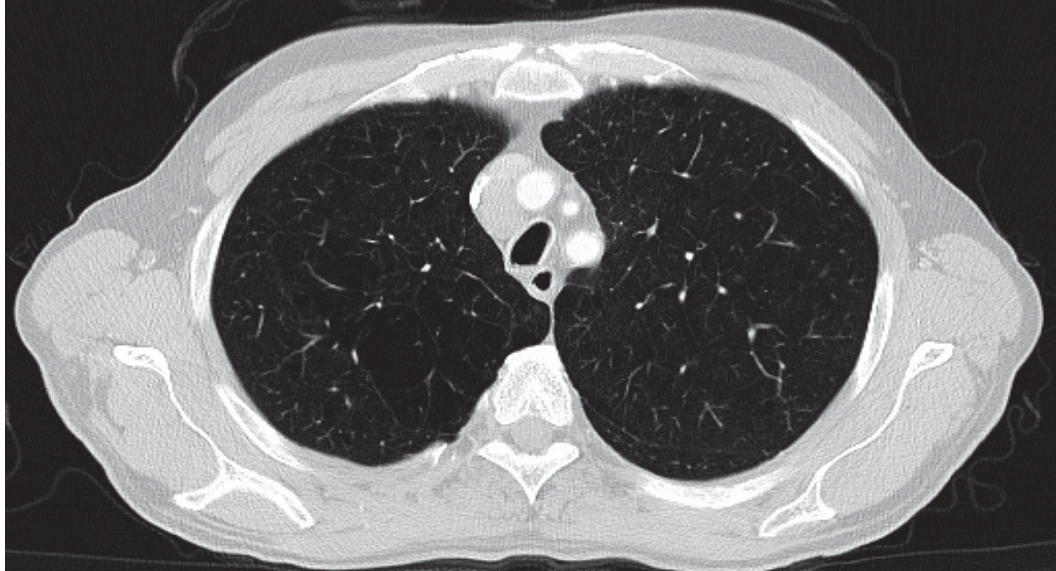


Abb. 7 panlobuläres Emphysem im CT (Quelle: institutseigene Daten)

- bullöses Emphysem
 - Bullae sind definiert als lufthaltige Hohlräume von über 1 cm Durchmesser.
 - im Gegensatz zur Lungenzyste keine epitheliale Wand
 - entsteht durch Aufweitung/Konfluenz mehrerer Sekundärlobuli infolge septaler Destruktion
- paraseptales (subpleurales) Emphysem
 - lufthaltige Hohlräume in Nähe der perilobulären Septen und der Pleura
 - klinisch ohne Symptomatik und ohne Einschränkung der Lungenfunktion
- Narbenemphysem
 - irreguläre Areale erhöhter Transparenz in fibrotischen Regionen

(Bittner RC und Roßdeutscher R 1996)



Abb. 8 gemischtes Emphysem mit zentrilobulären und paraseptalen Anteilen sowie großen bullösen Veränderungen im CT (Quelle: institutseigene Daten)

ILO-Klassifikation

Zur einheitlichen Beschreibung und zum internationalen Vergleich hat das International Labour Office (ILO) eine Röntgenklassifikation von Staublungenerkrankungen entwickelt. Dies ist u.a. wichtig für die Entwicklung von Vorsorgeprogrammen (*Hering KG 1998*). Diese Klassifikation hat sich im Laufe der Jahre als standardisiertes Kodierungsinstrument bewährt. Derzeit ist sie in der Fassung ILO 2000 gültig.

Die p.a.-Aufnahme der Lunge in Hartstrahltechnik ist auch aus Gründen der ubiquitären Verfügbarkeit die internationale Grundlage zur Bewertung. Eine Integration der CT-Befunde ist aber seit der Weiterentwicklung der Computertomographie unumgänglich. Insbesondere die HRCT-Technik hat in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung in der Diagnostik der staubbedingten Lungenerkrankungen erlangt (*Kraus T 2004*). Eine internationale Arbeitsgruppe hat daher eine standardisierte CT-Klassifikation erarbeitet (*Suganuma N et al. 2003, Hering KG et al. 2004*). Das CT-Klassifikationssystem orientiert sich dabei ebenfalls an einem Standardfilmsatz (*Suganuma N et al. 2006*).

1.5. Schweregradeinteilung

Sämtliche Stagingssysteme orientieren sich an der Ausprägung der Lungenfunktion. Für diese Studie gilt der Befundungsstandard Lungenfunktions-Interpretation des Evangelischen Fachkrankenhauses für Atemwegserkrankungen in Neustadt/Südharz.

1.5.1. Obstruktion (COPD)

Eine COPD liegt vor, wenn der Quotient FEV_1/V_C (Tiffeneau-Index) $< 70\%$ ist. Die Eingruppierung in die GOLD-Klassen erfolgt anhand der FEV_1 , wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2 Schweregradeinteilung der COPD

(Quelle: Aktualisierung der GOLD-Empfehlungen. Kroegel, 2004)

Stadium	Charakteristik
0 (Risikogruppe)	normale Spirometrie, $FEV_1/FVC > 70\%$, chronischer Husten, Sputumproduktion
1 (mild)	$FEV_1 \geq 80\%$ des Sollwertes, $FEV_1/FVC < 70\%$
2 (moderat)	50% des Sollwertes $\leq FEV_1 < 80\%$ des Sollwertes, $FEV_1/FVC < 70\%$
3 (schwer)	FEV_1 30-50% des Sollwertes, $FEV_1/FVC < 70\%$
4 (sehr schwer)	$FEV_1 \leq 30\%$ des Sollwertes oder $FEV_1 < 50\%$ des Sollwertes + respiratorische Insuffizienz oder Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz, $FEV_1/FVC < 70\%$

1.5.2. Restriktion

Die Restriktion ist gekennzeichnet durch eine TLC < 80% des Sollwertes sowie eine VC < 80% des Sollwertes.

Eine Stadieneinteilung lässt sich daher wie folgt vornehmen:

Tab. 3 Schweregradeinteilung der Restriktion

VC % des Sollwertes	Schweregrad der Restriktion
70-80%	Mild
50-70%	Mittel
<50%	Schwer

1.5.3. Lungenüberblähung (Emphysem)

Tab. 4 Schweregrade der Lungenüberblähung

Schweregrad des Emphysems *	Residualvolumen (in % der TLC)	Thorakales Gasvolumen (in % des Normwertes)
Leicht	40-50	120-135
Mittelgradig	51-60	136-150
Schwer	>60	>150

* Normwerte: RV ca. 30% der TLC; ITGV < 120% des Normwertes

Technischer Hintergrund

1.6. Technik und Entwicklung der Computertomographie

Die Computertomographie ist ein bildgebendes Verfahren, das 1972 von dem amerikanischen Physiker A.M. Cormack und dem britischen Ingenieur G.N. Hounsfield entwickelt wurde (Köneke A 2009). Bei der Computertomographie wird das Untersuchungsobjekt aus verschiedenen Richtungen durchstrahlt, so dass die räumliche Anordnung der absorbierenden Strukturen bestimmt werden kann (Wegener OH 1996). Damit wird eine überlagerungsfreie Darstellung einzelner Körperschichten ermöglicht (Handels H 2000).

In Abhängigkeit der Röntgenstrahlung produzieren die Detektoren elektrische Impulse. Der Computer berechnet nun ein Bild in verschiedenen Graustufen aus Einzelimpulsen, die während der Umfahrung des Patienten gesammelt werden. Die Ortsauflösung eines Bildes erhöht sich, je mehr abgeschwächte Röntgenstrahlen detektiert werden (*Köneke A 2009*).

Zur Visualisierung der abgeschwächten Röntgenstrahlen bedient man sich der Hounsfieldskala (*Horrocks 1994*). Luft hat auf dieser Skala einen Absorptionswert von - 1000, Wasser von 0 und Metall (zum Beispiel Implantate) von über 1000. Verglichen mit dem Röntgenbild gibt es in der CT keine Überlagerungseffekte (*Köneke A 2009*). Alle Bildpunkte der CT können eindeutig dreidimensional zugeordnet werden.

Bei der so genannten inkrementalen CT wird die untersuchte Körperregion durch einzelne, aufeinander folgende Schichtaufnahmen (Scans) dargestellt. Die Einführung der Einzelschicht Spiral-CT Anfang der 90er Jahre bewirkte enorme Fortschritte in der CT- Bildgebung (*Crawford CR 1990, Kalender WA 1990*). Erstmals konnten echte Volumendatensätze aufgenommen werden, welche die Grundlage für dreidimensionale Bildnachverarbeitungstechniken bildeten (*Köneke A 2009*).

Das zugrunde liegende Messprinzip ist bei der Spiral-CT zwar identisch mit dem herkömmlichen sequentiellen CT, im Gegensatz dazu verläuft der Tischvorschub bei der Spiral-CT kontinuierlich, während die Röntgenröhre um den Patienten kreist. So entsteht primär ein einziger Datensatz des gesamten Volumens, der sekundär in einzelne Schichten zerlegt wird. Die Daten der Spiral-CT eignen sich in besonderer Weise für 3D-Rekonstruktionen. Da die Messung sehr schnell durchgeführt werden kann, werden Bewegungsartefakte minimiert (*Jansen O und Sartor K 2001*).

Aspekte der Bilddarstellung und wichtige Untersuchungsparameter der Computertomographie

- Bild-Rekonstruktion

Aus den in den einzelnen Projektionen registrierten Schwächungswerten wird computergestützt das CT-Bild berechnet. Die Ergebnisse werden zunächst in Form einer Zahlenmatrix gespeichert. Jedem Bildpunkt wird ein Zahlenwert zugeordnet. In einem weiteren Schritt wird diese Matrix in analoge Grautöne umgesetzt. Damit erhält man ein Abbild der abgetasteten Querschnittsfläche, auf dem die unterschiedlich absorbierenden Strukturen dargestellt sind (*Wegener OH 1996*).

- Abbildungs-Elemente

Die kleinste Einheit des Computertomogramms ist das einzelne Bildelement, das Pixel. Bezogen auf die verwendete Schichtdicke repräsentiert jedes Bildelement zugleich ein Volumenelement (Voxel).

- Dichtewert

Die durchschnittliche Schwächung eingebrachter Röntgenstrahlung durch das in einem Voxel enthaltene Gewebe bestimmt den Dichtewert, der ihm zugeordnet ist. (*Wegener OH 1996*).

- Dichteskala nach Hounsfield

Der Dichtewert wird in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben. Die Werte der verschiedenen Gewebearten werden in Relation zu den Werten von Wasser und Luft angegeben, daher sind Dichtewerte willkürlich festgesetzte Relativwerte (*Wegener OH 1996*).

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, überlappen sich die charakteristischen Hounsfield-Intervalle der Weichteilgewebe und Organe.

Tab. 5 Die Radiodensität einzelner Gewebearten und Körperflüssigkeiten
(Quelle: Wegener OH 1996)

Gewebe	Richtwert (HE)	Streubreite (HE)
Knochen (Kompakta)	> 250	
Knochen (Spongiosa)	130 ± 100	
Schilddrüse	70 ± 10	
Leber	65 ± 5	45-75
Muskel	45 ± 5	35-70
Milz	45 ± 5	35-55
Lymphome	45 ± 10	40-60
Pankreas	40 ± 10	25-55
Niere	30 ± 10	20-40
Fettgewebe	-65 ± 10	-80-(-100)

Flüssigkeiten	Richtwert
Blut (geronnen)	80 ± 10
Blut (venöses Vollblut)	55 ± 5
Plasma	27 ± 2
Exsudat (> 30g EW/l)	> 18 ± 2
Transsudat (< 30g EW/l)	<18 ± 2
Ringer-Lösung	12 ± 2

Bei der Beschreibung eines CT-Bildes wird die Gewebedichte in Relation zum umgebenden Gewebe angegeben. Bei gleicher Dichte wie die Umgebung ist ein Bereich isodens, bei höherer Dichte hyperdens und bei geringerer Dichte hypodens.

- Verschiedene Bildfenster

Die Dichtewerte in der CT können in einem Bereich von -1000 bis über +1000 HE liegen. Da das menschliche Auge jedoch nicht so viele Graustufen unterscheiden kann, sondern nur etwa 60-80 (*Schwarzkopf P 2011*) wird bei der Ausspielung ein Dichtebereich gezielt ausgewählt, das sog. Bildfenster. Nur die Dichtewerte dieses willkürlich einstellbaren Bereiches werden in Graustufen dargestellt (*Wegener OH 1996*). Je nach der diagnostischen Fragestellung wird das Fenster ausgewählt. Schmale Fenster führen zu einer kontrastreichen Darstellung, breite Fenster dagegen vermindern den Kontrast. Besonders häufig verwendete Fenster sind z.B. das Knochen-, Weichteil- oder Lungenfenster.

- Kontrastmittel (KM)

Um den Kontrast zwischen Geweben mit unterschiedlicher Durchblutung zu verbessern oder zur Beurteilung der Blut-Hirn-Schranke kann ein nierengängiges Kontrastmittel intravenös verabreicht werden, welches gebundenes Jod enthält. Eine Anreicherung von KM wird auch „Enhancement“ genannt (*Jansen O und Sartor K 2001*).

- Schichtkollimation

Die Schichtkollimation (SC) entspricht der Schichtdicke des Scans in der Patientenlängsachse.

- Rekonstruktionsalgorithmus (Faltungskern)

Der Faltungskern bestimmt bei der Bildrekonstruktion aus den Rohdaten das Verhältnis von Ortsauflösung zu Bildrauschen unter Modulation der Rohdaten (Hochpass- bzw. Tiefpassfilter). Bildrauschen limitiert die Kontrastauflösung. Hochauflösende Faltungskerne, wie z.B. in der HRCT verwendet, verbessern zwar die Ortsauflösung, erhöhen aber das Bildrauschen.

- Rekonstruktionsinkrement

Die eigentliche Schichtdicke wird bei der Bildrekonstruktion festgelegt. Dieser wichtige Parameter, das Rekonstruktionsinkrement (RI), gibt an, in welchem Abstand die Schnitte in der Rekonstruktion aus den erfassten Volumendaten berechnet werden.

1.7. Computerassistierte Analyse

1.7.1. Grundlagen der Quantifizierung in MSCT-Datensätzen

Die Fortschritte in der Aufnahmequalität der Computertomographie erlauben eine detailgetreuere Darstellung des Lungenparenchyms. Allerdings resultieren die in Dünnschichttechnik durchgeführten CT-Untersuchungen in einer größeren Anzahl zu befundender Aufnahmen. Dies ist jedoch sehr zeitaufwändig und in der klinischen Routine oft nicht zu bewältigen. Daher wurden automatische Auswerteverfahren zur Detektion und insbesondere zur Quantifizierung des Lungenemphysems bereits in den 90er Jahren kommerziell entwickelt (z.B. Siemens *Pulmo*©) (Buschsieweke C 2006). Durch die digitale Archivierungstechnik in der CT bietet sich eine automatisierte Auswertung der CT-Daten an.

Da das Lungenemphysem bekanntlich zu einem vermehrten Luftgehalt der Lunge und somit zu einer Dichteminderung in der CT führt (Gevenois PA et al. 1995, Kalender WA et al. 1990a, Kauczor HU et al. 2002, Nakano Y et al. 2000; Zagers R et al. 1995), können verschiedene Parameter, die direkt oder indirekt die Röntgendichte messen, verwendet werden. Hierzu gehören die mittlere Lungendichte (MLD) als durchschnittliche Dichte aller Lungenvoxel und der Emphysemindex als Quotient aus Emphysem- und Lungenvolumen (Kalender WA et al. 1991). In der Literatur sind diese Parameter, insbesondere der Emphysemindex, als geeignet für die repräsentative Bestimmung des Emphysemvolumens beschrieben (Malbouisson LM et al. 2001, Remy-Jardin M et al. 2003). Dabei unterliegt besonders die MLD bei Koexistenz von Emphysem und Parenchymveränderungen, die mit einer erhöhten Dichte einhergehen, deutlichen Einschränkungen: bei gleichzeitigem Vorliegen von Lungenerkrankungen mit erhöhter Parenchymdichte (z.B. Lungenfibrose, Pneumonie) können diese zu hoch ausfallen und das wahre Erkrankungsbild nicht korrekt wiedergeben. Deshalb wurden diese Verfahren durch histogrammorientierte Ansätze weiterentwickelt (Hoffmann EA et al. 2003, Uppaluri R et al., 1999).

1.7.2. Quantitative Emphysemdiagnostik

Mit Hilfe der quantitativen Analyse von CT–Datensätzen lassen sich unter anderem die Lokalisation und der Schweregrad eines Emphysems diagnostizieren, aber auch mögliche Ursachen für eine obstruktive Atemwegserkrankung unterscheiden (*Copley SJ et al. 2002, Riga B et al. 2000*), was mit der Lungenfunktionsuntersuchung nicht gelingt.

Durch die Mehrschicht–CT (MSCT) können die Vorteile der hochauflösenden CT (HRCT) und der Spiral–CT in einer Untersuchung verbunden werden (*Eibel R et al. 1999, Lewis MA 2001*). Innerhalb einer Atemanhaltephase kann z.B. die gesamte Lunge mit einer Schichtdicke von 1mm dargestellt werden (*Ohnesorge B et al. 1999*). Dieses Verfahren ermöglicht so z.B. das Wiederfinden von pathologischen Strukturen in Verlaufskontrollen (*Buschsieweke C 2006*).

1.7.3. Objektive Parameter zur Quantifizierung des Lungenemphysems

In der radiologischen Routinediagnostik werden Befunde der Lunge und des Tracheobronchialbaums wie z.B. Emphysem, Bronchiolitis, Fibrose, Pneumonie oder pulmonale Stauung subjektiv deskriptiv bewertet, was zwangsläufig eine erhöhte Inter- und Intraobserver- Variabilität mit sich bringt (*Dirksen A 2008*). Zur Ermittlung standardisierter Quantifizierungsparameter (z.B. histogrammbasierte Größen wie die 15. Perzentile des Dichtehistogramms (*Stolk J et al. 2001*)) ist eine Segmentierung der Lunge notwendig.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass eine voll automatisierte computergestützte Nachbearbeitung und Befundquantifizierung für wissenschaftliche Studien erforderlich und für die klinische Routine wünschenswert ist. Hierfür stehen bereits verschiedene Programme mit unterschiedlich ausführlichen Analysen der Bilddaten zur Verfügung, welche die pulmonalen Befunde in MSCT–Datensätzen auswerten und gegebenenfalls quantifizieren.

2. Aufgabenstellung

Diese Studie analysiert die klinische Bedeutung einer CAD-basierten Bestimmung funktioneller Lungenparameter anhand der MS-CT des Thorax im Vergleich zur Lungenfunktionsdiagnostik (LFD).

Hierbei sollen folgende Aufgabengebiete untersucht werden:

1. Machbarkeit und Anwendbarkeit der automatisierten, untersucherunabhängigen quantitativen Analyse des Ausmaßes verschiedener parenchymatöser Lungengerüsterkrankungen anhand der CT-Datensätze im Vgl. mit der Lungenfunktionsdiagnostik
2. Welche der verfügbaren quantitativen Parameter der CAD-Analyse sind diagnostisch relevant?
3. Welche klinischen Anwendungsbereiche / Fragestellungen sind mittels der softwarebasiert generierten Datensätze zu evaluieren?
4. Analyse möglicher Einflussfaktoren und Fehlerquellen auf die quantitative CAD-Analyse.

Patienten und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Aus dem stationären Patientengut des Evangelischen Fachkrankenhauses für Atemwegserkrankungen in Neustadt/Südharz wurden für die Studie 100 Patienten ausgewählt, bei denen eine MS-CT des Thorax sowie innerhalb von ± 7 Tagen auch eine Lungenfunktionsprüfung (Bodyplethysmographie) durchgeführt wurde. Alle in der klinischen Routine durchgeführten Computertomographien des Thorax wurden zwischen dem 18.08.2008 und dem 21.04.2010 angefertigt. Erhaltenen Patienten mehrere Untersuchungen ging jeweils nur die erste in die Auswertung ein. Es ergab sich ein Kollektiv von 100 Patienten (63 Männer, 37 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren (Spanne 29-82 Jahre).

Für diese retrospektive Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission vor.

3.2. Bildakquisition mittels MS-CT

Die Lungenstruktur wurde nach einem einheitlichen Mess- und Untersuchungsprotokoll im MSCT Definition AS+ (128 Schichten-CT) der Firma Siemens mit der Software SOMARIS, syngo CT2008G untersucht. Bei einem Rekonstruktionsincrement von 3mm wurde unter Verwendung eines B31f (mittel weich+) bzw. eines B70f (sehr scharf) Rekonstruktionsfilters bei einem Fenstermittelwert von 50 HE (WT) bzw. -450 HE (Lunge) und einer Fensterbreite von 350 HE (WT) bzw. 1500 HE (Lunge) das gesamte Lungenparenchym mit einer initialen Schichtdicke von 0,6 mm analysiert. Die CT-Schnitte wurden in Rückenlage bei maximaler Inspiration von cranial nach caudal, beginnend in Höhe des Jugulums aufgenommen. Die CT-Daten wurden im DICOM-Format gespeichert.

Da die Computertomographien aufgrund unterschiedlicher Indikationen durchgeführt wurden, umfasste das Studienkollektiv sowohl native als auch kontrastmittelgestützte Aufnahmen. Für die i.v.-Kontrastierung wurde die maschinelle Druckinjektion (Injektomat DUAL SHOT alpha, NEMOTO) von 80 ml Ultravist 300 mit Bolustracking in der Aorta bei einer Startdelayzeit von 10 sec. und einer Flussrate von 3,5 ml/s als Standardprotokoll definiert.

Tab. 6 Untersuchungsprotokoll Siemens Definition AS+

		1. Rekonstruktion WT Feinschicht	2. Rekonstruktion Lungenfenster	3. Rekonstruktion Knochenfenster
kV	120			
Effektive mAs	140			
Schichtkollimation	128x0,6 mm			
Schichtdicke	3mm	0,75mm	3mm	3mm
Rotationszeit	0,5 sec			
Kernel	B31f	B31f	B70f	B70f
Increment	2,5mm	0,5mm	3mm	3mm
Rotationsrichtung	Cranio- caudal			

3.3. Lungenfunktionsdiagnostik (LFD)

Alle Messungen der LFD erfolgten im Ev. Fachkrankenhaus für Atemwegserkrankungen in Neustadt/Südharz. Dabei wurde die Bodyplethysmographie mit dem *MasterScreen® Body-System*, Version 4.1 der Firma Jaeger (Jaeger, Hoechberg/Bayern, Germany) unter Berücksichtigung der Kriterien der American Thoracic Society (ATS 1991) durchgeführt.

Folgende Werte wurden gemessen und berechnet:

- Totale Lungenkapazität (TLC)
- Residualvolumen (RV)
- Vitalkapazität (VC)
- Einsekundenkapazität (FEV1)
- Intrathorakales Gasvolumen (ITGV)
- FEV1 % VC (Tiffeneau-Index)
- und jeweils die prozentualen Anteile der Normwerte

Die für diese Studie verwendeten Lungenfunktionsdaten wurden entweder als absolute Zahlen oder als Prozentzahlen der normalen Referenzwerte angegeben (entsprechend dem Sollwertmodul der EGKS von Matthys-Zaiss). Die Bodyplethysmographie wurde innerhalb einer Woche vor oder nach der CT-Untersuchung durchgeführt.

3.4. CAD-System

Die Daten des CAD-Systems:

- MeVisPULMO 3D der Firma MeVisLab, Fraunhofer MeVis
- Software Version 3.2 M

Alle 100 MSCT-Thorax wurden computerassistent ausgewertet. Dabei fand die Software MeVis Pulmo 3D (MeVis Research GmbH, Germany) mit dem Tool „Parenchyma ananalysis“ Anwendung. Die durch Lungenfunktionsmessung erhobenen Daten wurden anschließend mit der CAD-basierten Analyse folgender Parameter verglichen: Lungenvolumen (Vol), mean lung density (MLD), Low attenuation volume (LAV) und High attenuation volume (HAV), Lungengewicht (Wt), full width half maximum (FWHM), P15 (15. Perzentile des Dichtehistogramms) und Pk (Maximaler Peak im Dichtehistogramm). Als unterer Schwellenwert für das HAV wurde von der Entwicklerfirma nach visuellen Gesichtspunkten der Wert -700 HU eingestellt. Als oberer Grenzwert für das LAV wurde -950 HU gewählt, da eine Studie von *Gevenois et al.* zeigte, dass bei diesem Grenzwert die quantitativ bestimmte Emphyseausdehnung in der CT am Besten mit den makroskopischen und mikroskopischen Messungen korrelierte (*Gevenois PA et al. 1995, Gulkin D 2009*).

3.4.1. Grundlagen der Segmentierung

Unter Segmentierung versteht man ein Verfahren der Bildverarbeitung, bei dem ein Bild in Regionen zerlegt wird, die einem der jeweiligen Fragestellung angepassten Kriterium entsprechen z.B. Grauwert bzw. Dichte, Form (*Schubert N 2009*).

Strukturen wie der Bronchialbaum sind durch ihre unterschiedliche Dichte vom umgebenden Gewebe unterscheidbar. Daher gilt es zunächst, für jedes Voxel aus dem CT-Datensatz zu entscheiden, ob es Teil der Struktur ist oder nicht. Dieser Prozess wird als Segmentierung bezeichnet. Ein erster Ansatz zur Segmentierung kann sein, einen (globalen) Schwellenwert zu definieren: ein Voxel wird genau dann dem Objekt zugeordnet, wenn sein Grauwert über dieser Schwelle liegt (*Buschsieweke C 2006*).

3.4.2. Programmbeschreibung der Software PULMO 3D

Die Software MeVis PULMO 3D wurde von der Firma MeVis (MeVis Research GmbH, Bremen, Germany), einem Zentrum für Forschung und Entwicklung im Bereich medizinischer Diagnosesysteme und Visualisierung an der Universität Bremen in Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut, entwickelt.

Mit diesem Software-Prototyp werden die CT-Schichten der Lunge über mehrere Schritte voll automatisch bearbeitet. Zunächst erfolgt die Erkennung des Tracheobronchialbaums.

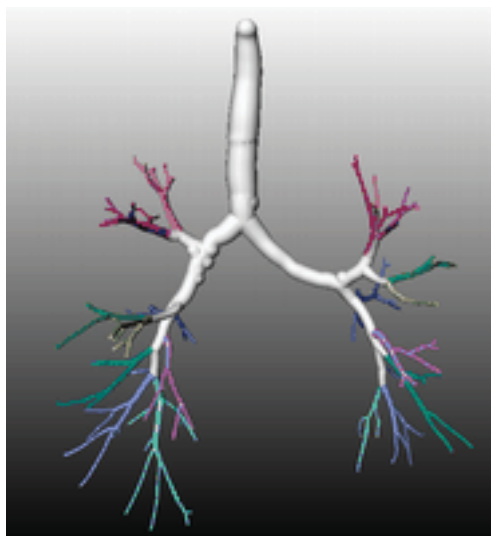


Abb. 10 Darstellung des segmentierten Bronchialbaumes- 3D surface rendering (Quelle: *Kuhnigk JM 2005*)

Im folgenden Programmpunkt wird anhand der in den Hilus eintretenden Gefäße die Lunge bis auf Lappenebene segmentiert. Hierfür verwendet das Programm eine interaktive Wasserscheidentransformation, welche neben der Gefäßverteilung auch etwaig in den Originaldaten vorhandene Fissurinformation mit einbezieht (*Kuhnigk JM 2003*). Das Ergebnis wird nach jeder Markerinteraktion farbkodiert dargestellt.

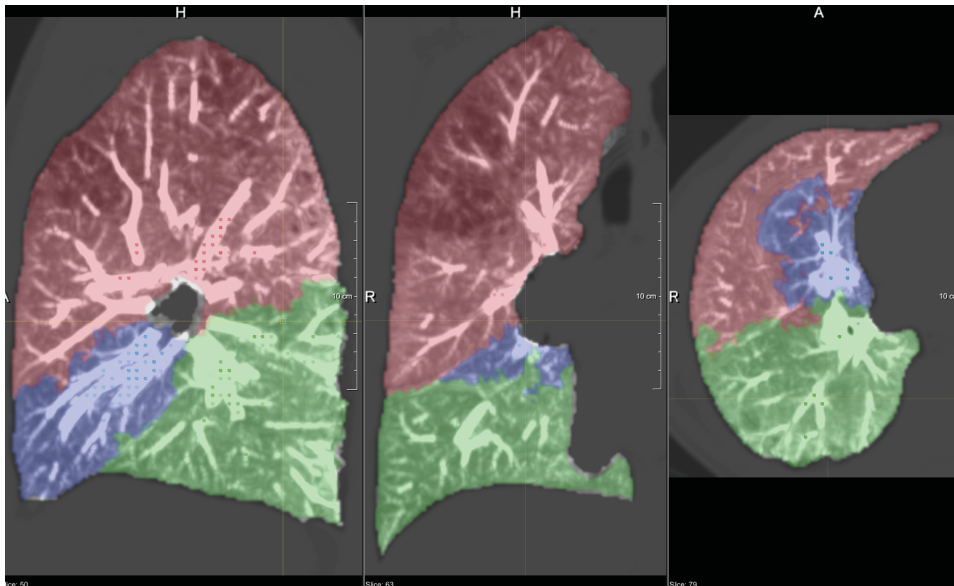


Abb. 11 Benutzeroberfläche von MeVis PULMO 3D während der Segmentierung.
(Screenshot aus eigenen Daten)

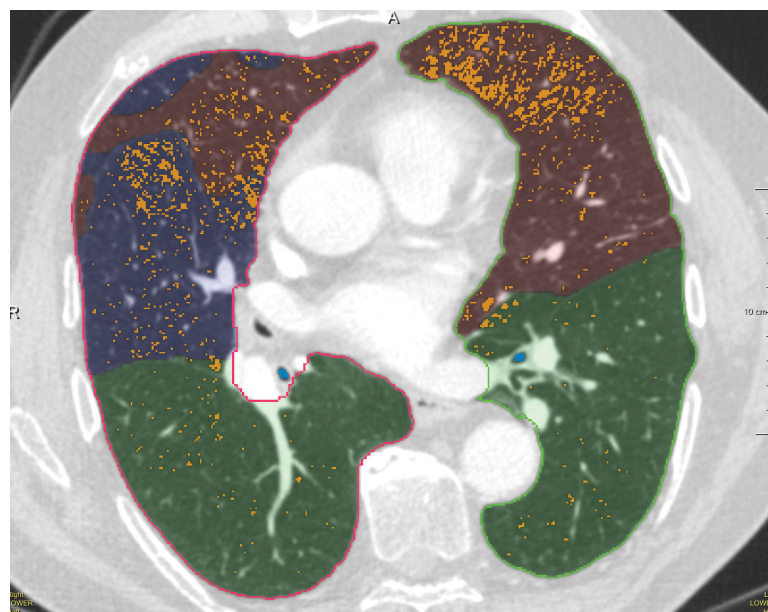


Abb. 12 Beispiel der segmentierten Lunge eines Emphysepatienten. Die Areale verminderter Dichte sind orangefarbig markiert. (Screenshot aus eigenen Daten)

Auf der Basis dieser Segmentierung wird anschließend die weitere Auswertung mit Bestimmung verschiedener Auswerteparameter für die Lunge bis zu den einzelnen Lungenlappen durchgeführt.

Danach wird ausgehend von den vorsegmentierten Lungenflügeln mittels eines auf einem Schwellenwertverfahren basierenden Algorithmus (Grenzwert -950 HU) die Emphysemdetektion durchgeführt. Diese so erkannten Emphysemvoxel werden auf Zusammengehörigkeit untersucht und als „Cluster“ abgespeichert.

Schließlich werden alle berechneten Werte sowohl für die gesamte Lunge als auch für die einzelnen Lungenflügel und deren Lappen in einem detaillierten Befundbericht ausgegeben.

3.5. Statistik

Computertomographisch und lungenfunktionsdiagnostisch ermittelte Parameter wurden korreliert. Die Berechnungen wurden sowohl für das ganze Patientenkollektiv, als auch für die Subgruppen einzeln durchgeführt. Um die Korrelation der einzelnen Schweregrade der COPD mit den CT-Parametern zu untersuchen, wurden die Patienten mit $FEV_1 / VC < 70\%$ den GOLD-Kriterien entsprechend (*GOLD 2006, Pauwels RA 2001*) in 4 Gruppen eingeteilt.

Ebenso wurden die Stadien der Restriktion und der Überblähung anhand des Standards Lungenfunktions-Interpretation des Ev. Fachkrankenhauses für Atemwegserkrankungen Neustadt/Südharz unterteilt.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS 17.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) erstellt. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde die Normalverteilung überprüft. CT- und Lungenfunktionsparameter wurden für normalverteilte Variablen mittels Pearson'schem Korrelationskoeffizienten korreliert. Die Gruppenvergleiche in den Kategorien periphere Obstruktion, zentrale Obstruktion, Restriktion und Überblähung erfolgten mit Hilfe einer Varianzanalyse (ANOVA) und anschließenden Post-hoc-Tests mit α -Korrektur nach Holm bzw. Schaffer. Dabei war entscheidend ob es für die getesteten Variablen Unterschiede zwischen den einzelnen Schweregraden gibt (univariate Varianzanalyse) und zwischen welchen Patientengruppen diese Unterschiede auftreten (Post-hoc-Test).

Die Daten sind als $MW \pm SD$ dargestellt. Von einer statistischen Signifikanz wurde ab einem p-Wert $< 0,05$ ausgegangen.

4. Ergebnisse

Die technische Umsetzung gelang unkompliziert, alle Datensätze waren auswertbar. Im folgenden Abschnitt werden zunächst die Korrelationen der Lungenfunktionstests mit den CAD-Daten betrachtet (Kapitel 4.2.).

Daran anschließend werden die Ergebnisse der Varianzanalysen zur Prüfung von Unterschieden zwischen den Schweregraden in Bezug auf die abhängigen Variablen berichtet (Kapitel 4.3.).

4.1. Charakterisierung des Studienkollektivs

Aus dem gesamten Patientenkollektiv ($n=100$) präsentierten nach Auswertung der Lungenfunktionstests 48 Patienten Zeichen einer zentralen Atemwegsobstruktion. Davon wurden 24 Patienten in GOLD-Klasse I, 14 Patienten in GOLD-Klasse II und 10 Patienten in GOLD-Klasse III eingestuft.

Von den 59 Patienten mit evidenter peripherer Obstruktion wurden 12 Patienten der GOLD-Klasse I zugeordnet, 28 Patienten der GOLD-Klasse II und 19 Patienten der GOLD-Klasse III.

In der gesamten Kohorte befand sich kein Patient mit einer Atemwegsobstruktion Grad IV. Unsere Ergebnisse beschränken sich somit auf die Schweregrade 0- III.

Insgesamt 21 Patienten boten Zeichen der Restriktion, wobei 9 Patienten eine milde, 7 Patienten eine mittelgradige und 5 Patienten eine schwere restriktive Ventilationsstörung zeigten.

Bei 48 Patienten wurde in Auswertung der LFD eine Überblähung bewertet. In dieser Subgruppe präsentierten 12 Patienten eine leichte Ausprägung des Emphysems, 12 Patienten eine moderate Überblähung und 24 Patienten boten Zeichen eines schweren Emphysems.

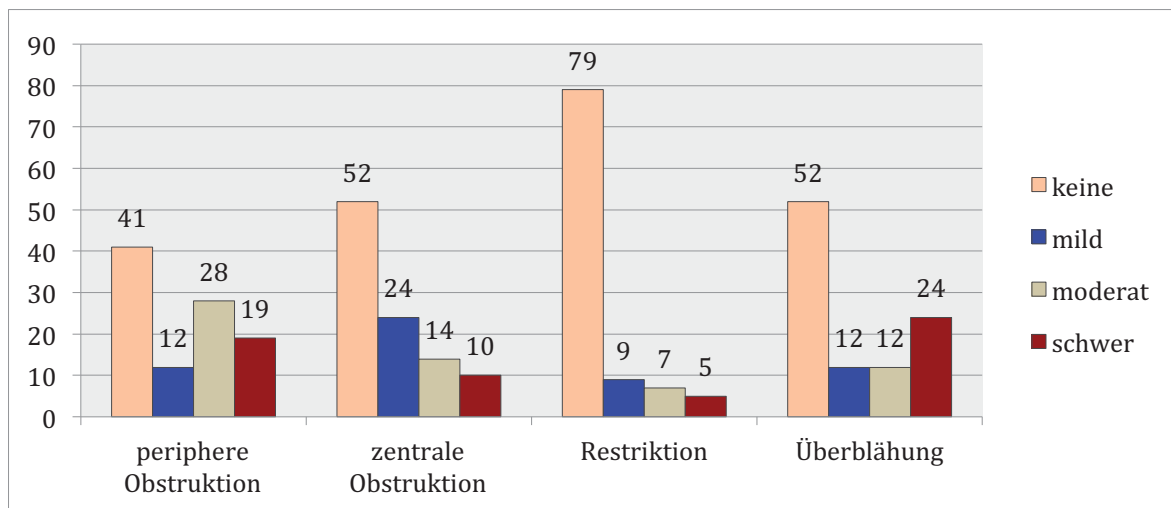


Abb. 13 Schematische Darstellung der Einteilung zur Datenerhebung des Untersuchungskollektivs

4.2. Korrelation der Lungenfunktionstests mit den CAD-Daten

4.2.1. Vitalkapazität (VC)

Die VC korrelierte hochsignifikant mit dem CAD-basiert gemessenen Volumen ($r = 0,57$, $p < 0,001$) sowie mit dem durch die CAD-Analyse errechneten Lungengesamtgewicht ($r = 0,61$, $p < 0,001$). Eine signifikante negative Korrelation konnte zwischen der VC und der MLD ($r = -0,27$, $p = 0,007$) nachgewiesen werden. Ebenso ergaben sich signifikante indirekte Korrelationen zwischen der VC und den CT-Parametern Pk ($r = -0,24$, $p = 0,014$), P15 ($r = -0,26$, $p = 0,01$) sowie dem HAV ($r = -0,28$, $p = 0,006$). Die VC korrelierte nicht mit dem LAV ($r = 0,08$, $p = 0,45$) und nicht mit der FWHM ($r = -0,10$, $p = 0,312$).

4.2.2. Intrathorakales Gasvolumen (ITGV)

Das ITGV korrelierte signifikant mit dem CAD-basierten Volumen ($r = 0,71$, $p < 0,001$) sowie dem LAV ($r = 0,45$, $p < 0,001$). Eine signifikante negative Korrelation ergab sich zwischen dem ITGV und der MLD ($r = -0,58$, $p < 0,001$), dem HAV ($r = -0,51$, $p < 0,001$) sowie Pk ($r = -0,46$, $p < 0,001$) und P15 ($r = -0,54$, $p < 0,001$). Zwischen den Parametern ITGV und CAD-basiertem Lungengesamtgewicht konnte eine hochsignifikante Korrelation ($r = 0,31$, $p = 0,002$) ermittelt werden. Das ITGV korrelierte nicht mit der FWHM ($r = -0,17$, $p = 0,095$).

4.2.3. Residualvolumen (RV)

Das RV korrelierte hochsignifikant mit dem CAD-basierten Volumen ($r = 0,60$, $p < 0,001$) sowie mit dem LAV ($r = 0,38$, $p < 0,001$). Eine höchstsignifikante negative Korrelation besteht außerdem zwischen dem RV und der MLD ($r = -0,55$, $p < 0,001$), dem HAV ($r = -0,50$, $p < 0,001$), Pk ($r = -0,38$, $p < 0,001$) und P15 ($r = -0,47$, $p < 0,001$). Zwischen dem RV und dem Lungengesamtgewicht ($r = 0,19$, $p = 0,076$) sowie dem RV und der FWHM konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($r = -0,17$, $p = 0,102$).

4.2.4. Totale Lungenkapazität (TLC)

Die bodyplethysmographisch erfasste TLC korrelierte höchstsignifikant mit allen hier dargestellten CAD-Daten außer der FWHM. Dabei ergab sich eine direkte Korrelation zwischen der TLC und dem CAD-basierten Volumen ($r = 0,83$, $p < 0,001$), dem LAV ($r = 0,35$, $p < 0,001$) sowie dem CAD-basierten Lungengesamtgewicht ($r = 0,51$, $p < 0,001$). Eine negative Korrelation besteht zwischen der TLC und der MLD ($r = -0,6$, $p < 0,001$), dem HAV ($r = -0,56$, $p < 0,001$), Pk ($r = -0,45$, $p < 0,001$) und P15 ($r = -0,52$, $p < 0,001$). Zwischen der TLC und der FWHM konnte keine signifikante Korrelation ermittelt werden ($r = -0,18$, $p = 0,068$).

4.2.5. Einsekundenkapazität (FEV1) in % des Normwertes (NW)

Eine signifikante negative Korrelation konnte zwischen der FEV1 (in % des NW) und dem LAV ($r = -0,30$, $p = 0,003$) ermittelt werden.

Der bodyplethysmographisch gemessene Parameter korrelierte nicht mit den übrigen Parametern Vol. ($r = -0,13$, $p = 0,194$), MLD ($r = 0,92$, $p = 0,361$), HAV ($r = 0,15$, $p = 0,879$), Pk ($r = 0,15$, $p = 0,144$) und P15 ($r = 0,19$, $p = 0,053$).

Die FEV1 (in % des NW) korrelierte außerdem weder mit dem CAD-basierten Lungengesamtgewicht noch mit der FWHM signifikant ($r = 0,05$, $p < 0,612$) bzw. ($r = -0,08$, $p < 0,425$).

Tab. 7 Korrelation zwischen den spirometrischen und den computertomographischen Parametern zur Einschätzung von Obstruktion, Restriktion und Emphysemvolumen. Angegeben sind jeweils die Korrelationskoeffizienten sowie die p- Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz.

(* = signifikant auf dem Niveau $p < 0,05$)

CT \ BP	VC	ITGV	RV	TLC	FEV1 (% des NW)
Vol	r = 0,57 p < 0,001*	r = 0,71 p < 0,001*	r = 0,60 p < 0,001*	r = 0,83 p < 0,001*	r = -0,13 p = 0,194
MLD	r = -0,27 p = 0,007*	r = -0,58 p < 0,001*	r = -0,55 p < 0,001*	r = -0,60 p < 0,001*	r = 0,92 p = 0,361
LAV	r = 0,08 p = 0,45	r = 0,45 p < 0,001*	r = 0,38 p < 0,001*	r = 0,35 p < 0,001*	r = -0,30 p = 0,003*
HAV	r = -0,28 p = 0,006*	r = -0,51 p < 0,001*	r = -0,50 p < 0,001*	r = -0,56 p < 0,001*	r = 0,15 p = 0,879
Pk	r = -0,24 p = 0,014*	r = -0,46 p < 0,001*	r = -0,38 p < 0,001*	r = -0,45 p < 0,001*	r = 0,15 p = 0,144
P15	r = -0,26 p = 0,01*	r = -0,54 p < 0,001*	r = -0,47 p < 0,001*	r = -0,52 p < 0,001*	r = 0,19 p = 0,053
Wt	r = 0,61 p < 0,001*	r = 0,31 p = 0,002*	r = 0,18 p = 0,076	r = 0,51 p < 0,001*	r = 0,05 p = 0,612
FWHM	r = -0,10 p = 0,312	r = -0,17 p = 0,095	r = -0,17 p < 0,102	r = -0,18 p = 0,068	r = -0,08 p = 0,425

4.2.6. Sonstige Parameter

Maximaler expiratorischer Fluß (Peak expiratory flow, PEF)

Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem PEF und dem CAD-basiert errechneten Lungengesamtgewicht ($r = 0,40$, $p < 0,001$).

Weiterhin konnte jedoch keine signifikante Korrelation zu den übrigen CAD-Daten nachgewiesen werden. Die Korrelationskoeffizienten sowie die p-Werte sind zur Veranschaulichung in Tabelle 8 dargestellt.

Tab. 8 Korrelation zwischen dem PEF und den computertomographischen Parametern
 (* = signifikant auf dem Niveau $p < 0,05$)

CT BP	Vol	MLD	LAV	HAV	Pk	P15	Wt	FWHM
PEF	$r = 0,12$ $p = 0,23$	$r = 0,09$ $p = 0,33$	$r = -0,16$ $p = 0,12$	$r = 0,05$ $p = 0,65$	$r = 0,07$ $p = 0,47$	$r = 0,06$ $p = 0,58$	$r = 0,40$ $p < 0,001*$	$r = 0,09$ $p = 0,36$

Expiratorisches Reservevolumen (ERV)

Das ERV korreliert signifikant mit dem CAD-basierten Volumen ($r = 0,34$, $p < 0,001$) sowie dem LAV ($r = 0,23$, $p = 0,02$). Für die CT-Parameter Pk und P15 konnte eine signifikante indirekte Korrelation nachgewiesen werden (jeweils $r = -0,25$, $p = 0,12$). Es besteht eine höchstsignifikante Korrelation zwischen dem ERV und dem CAD-basierten Lungengesamtgewicht ($r = 0,36$, $p < 0,001$).

Zwischen dem ERV und der MLD ($r = -0,13$, $p = 0,196$), dem HAV ($r = -0,07$, $p = 0,52$) und der FWHM ($r = -0,16$, $p = 0,87$) konnte keine signifikante Korrelation ermittelt werden. Die Korrelationskoeffizienten sowie die p-Werte sind zur Veranschaulichung in Tabelle 9 dargestellt.

Tab. 9 Korrelation zwischen dem ERV und den computertomographischen Parametern
 (* = signifikant auf dem Niveau $p < 0,05$)

CT BP	Vol	MLD	LAV	HAV	Pk	P15	Wt	FWHM
ERV	$r = 0,34$ $p < 0,001*$	$r = -0,13$ $p = 0,196$	$r = 0,23$ $p = 0,02*$	$r = -0,07$ $p = 0,52$	$r = -0,25$ $p = 0,12$	$r = -0,25$ $p = 0,12$	$r = 0,36$ $p < 0,001*$	$r = -0,16$ $p = 0,87$

4.3. Quantitative Analyse in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) vorgestellt. Als Voraussetzung für eine einfaktorielle Varianzanalyse gelten Normalverteilung und Homogenität der Gruppenvarianzen. Es war zu untersuchen, ob sich die Mittelwerte der CAD-basiert ermittelten CT-Parameter Vol, MLD, LAV, HAV, Pk, P15, Wt und FWHM zwischen den Schweregraden der peripheren und zentralen Obstruktion, der Restriktion und der Lungenüberblähung (0 = keine, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer) unterscheiden und sich damit ein Hinweis auf einen möglichen Einfluss des Erkrankungsstadiums auf die computergestützt ermittelten Werte ergibt.

4.3.1. Periphere Obstruktion

Es bestehen für sämtliche computertomographisch berechnete Parameter mit Ausnahme von Lungengesamtgewicht und FWHM signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Das CAD-basierte Lungenvolumen zeigt signifikante Unterschiede zwischen dem Patientenkollektiv ohne PO (0) und der Subgruppe mit schwerer PO (3).

Das Volumen stieg mit zunehmendem Schweregrad der PO an (von $4415,44 \pm 1413,27$ ml auf $6164,95 \pm 1854,67$ ml).

Tab. 10 Mittelwert und Standardabweichung des CAD-basiert gemessenen Volumens in Abhängigkeit vom Schweregrad der peripheren Obstruktion

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable:Vol

PO	Mittelwert	Standardabweichung	N
0	4415,44	1413,268	41
1	4962,33	1867,707	12
2	5040,68	1599,338	28
3	6164,95	1854,668	19
Gesamt	4988,54	1708,828	100

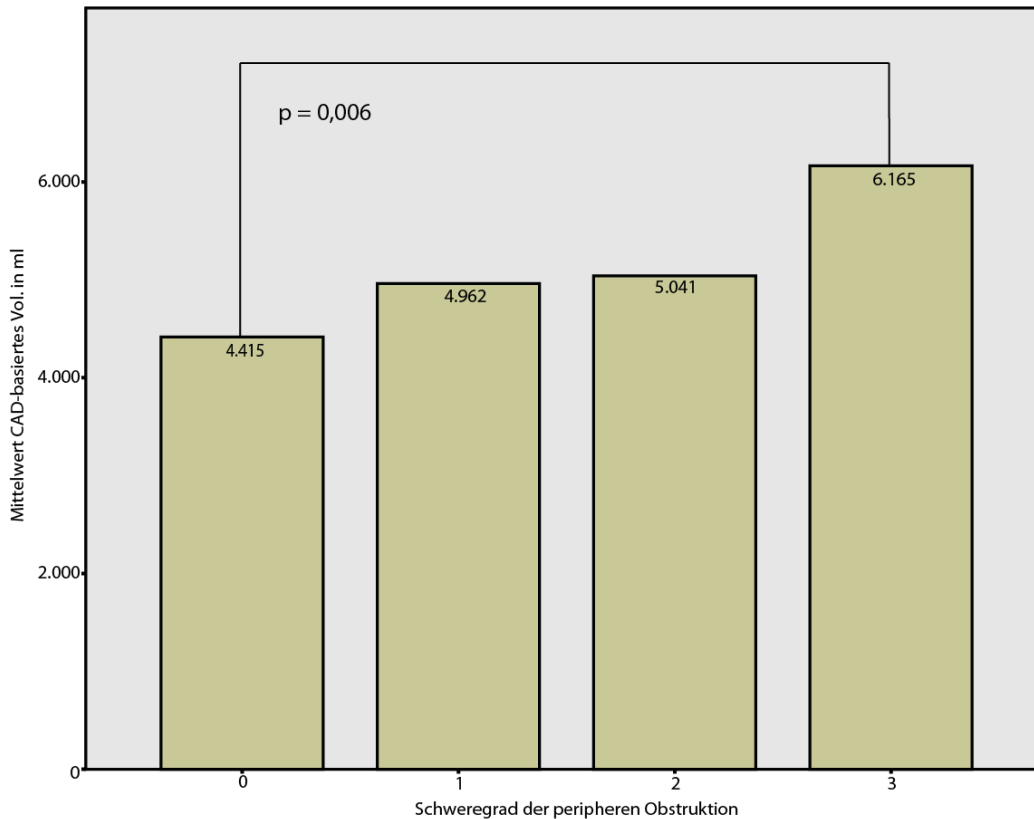


Abb. 14 Vergleich der Mittelwerte des CAD-Volumens zwischen den Schweregraden der peripheren Obstruktion

Beim LAV unterscheiden sich die Mittelwerte der Gruppen keine PO (0), milde PO (1) und moderate PO (2) signifikant jeweils von denen aus der Kategorie schwere PO (3). Mit zunehmendem Schweregrad wurden höhere Werte für das LAV ermittelt (von $3,71 \pm 6,56 \%$ auf $13,46 \pm 12,82 \%$).

Tab. 11 Mittelwert und Standardabweichung von LAV in Abhängigkeit vom Schweregrad der peripheren Obstruktion

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable:LAV

PO	Mittelwert	Standardabweichung	N
0	3,7122	6,56027	41
1	4,3500	5,41421	12
2	5,3786	7,08103	28
3	13,4684	12,82294	19
Gesamt	6,1090	8,80433	100

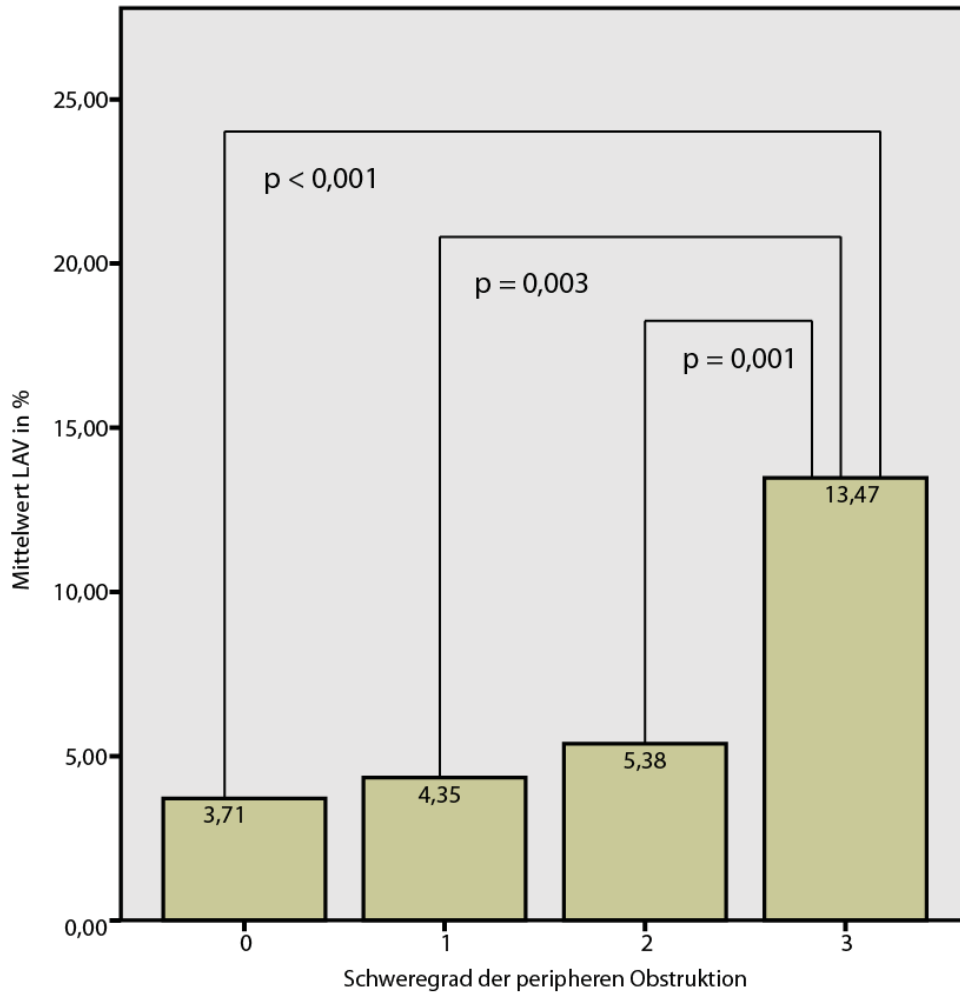


Abb. 15 Vergleich der Mittelwerte des LAV zwischen den Schweregraden der peripheren Obstruktion

Beim HAV wurde eine bedeutsame Differenz zwischen der Gruppe ohne PO (0) und der Gruppe mit schwerer PO (3) nachgewiesen. Die Werte waren in der Kontrollgruppe am höchsten und nahmen mit fortschreitendem Erkrankungsgrad ab (von $22,08 \pm 13,31$ % auf $12,75 \pm 5,99$ %).

Für Pk besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen keine PO (0) und schwere PO (3).

Tab. 12 Mittelwert und Standardabweichung von Pk in Abhängigkeit vom Schweregrad der peripheren Obstruktion

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable:Pk

PO	Mittelwert	Standardabweichung	N
0	-848,39	60,312	41
1	-863,42	74,082	12
2	-867,57	50,266	28
3	-902,37	52,590	19
Gesamt	-865,82	60,458	100

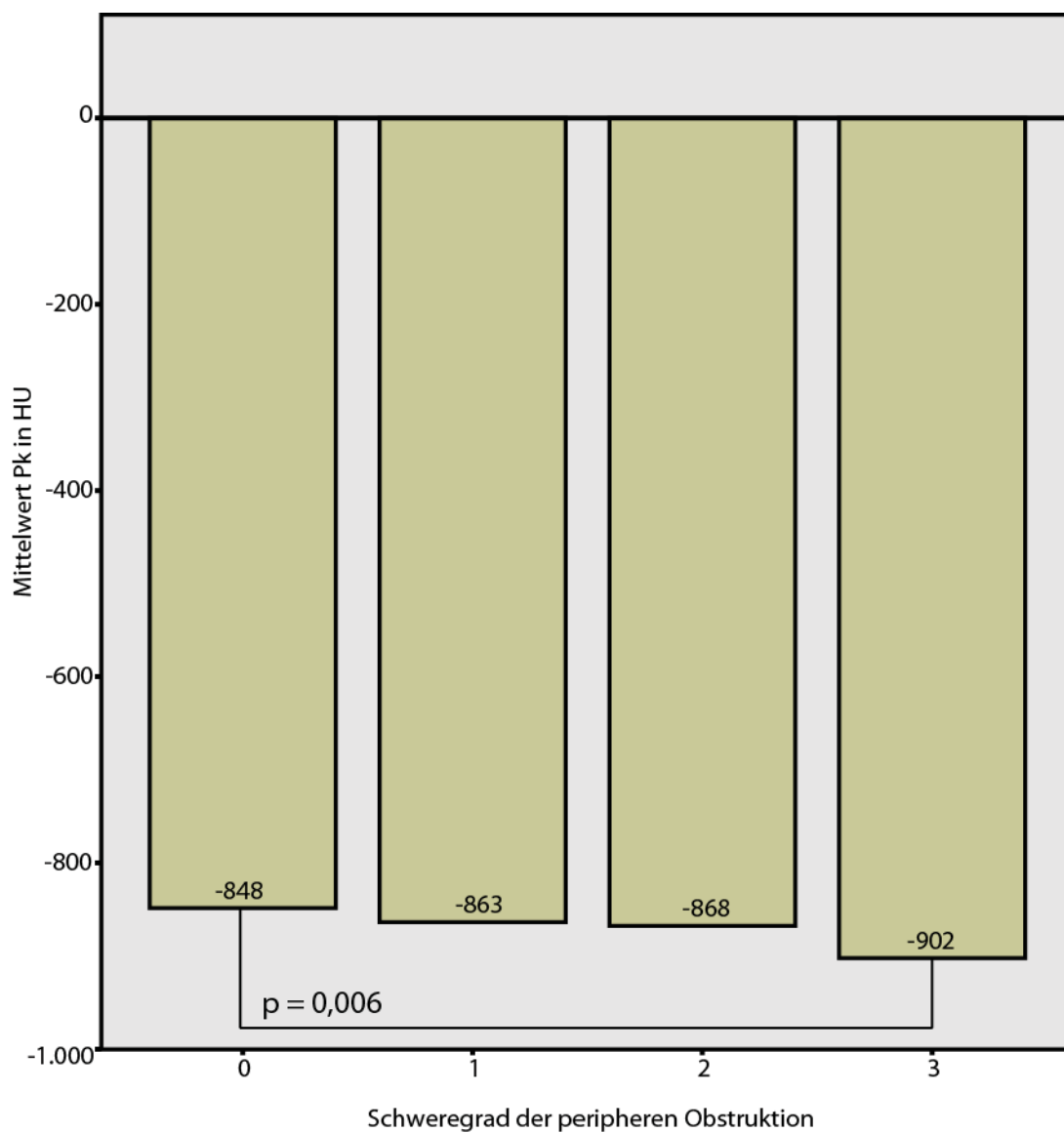


Abb. 16 Vergleich der Mittelwerte von Pk zwischen den Schweregraden der peripheren Obstruktion

Für P15 zeigten sich statistisch signifikante Differenzen in der Betrachtung der Gruppen keine und milde PO (0 und 1) zur schweren PO (3). Beide Parameter weisen mit wachsendem Schweregrad sinkende Werte auf (Pk: von $-848,39 \pm 60,31$ HU auf $-902,37 \pm 52,60$ HU, P15: von $-886,17 \pm 43,86$ HU auf $-933,26 \pm 44,18$ HU).

Tab. 13 Mittelwert und Standardabweichung von P15 in Abhängigkeit vom Schweregrad der peripheren Obstruktion

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable:P15

PO	Mittelwert	Standardabweichung	N
0	-886,17	43,859	41
1	-886,33	57,124	12
2	-898,21	41,612	28
3	-933,26	44,181	19
Gesamt	-898,51	47,747	100

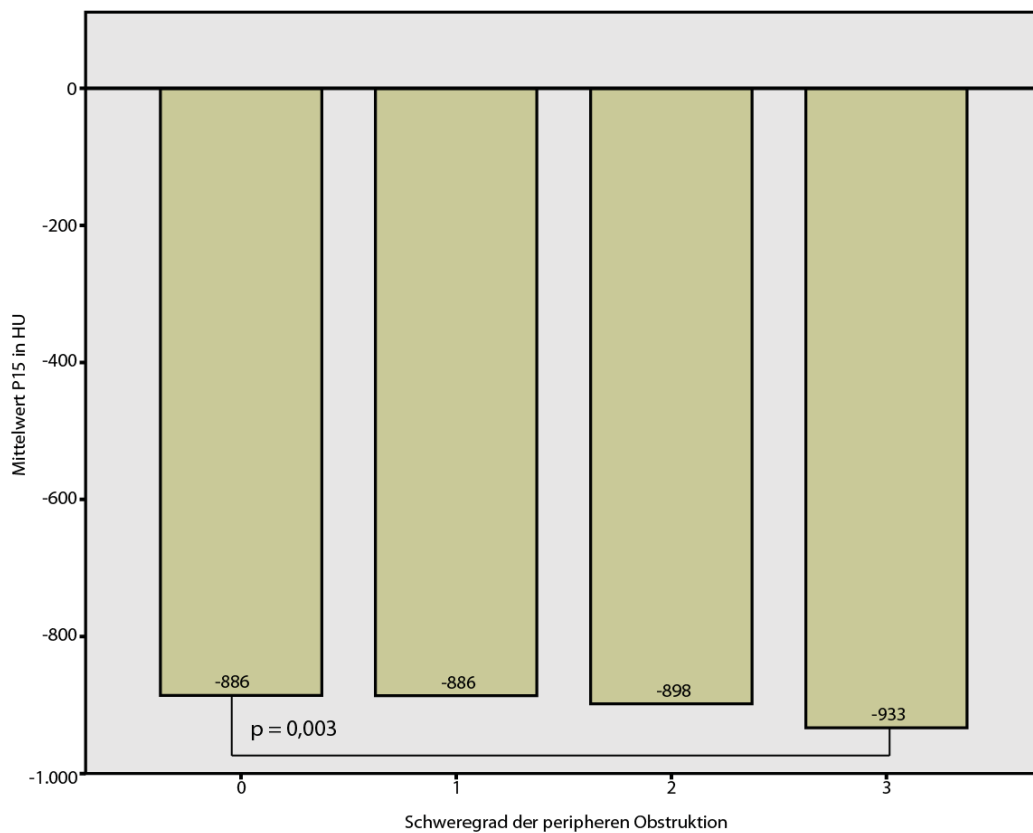


Abb. 17 Vergleich der Mittelwerte von P15 zwischen den Schweregraden der peripheren Obstruktion

Die MLD lässt signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen keine PO (0) bis moderate PO (2) im Vergleich zur Kohorte mit schwerer PO (3) erkennen. Bei steigendem Grad der PO sinkt die CAD-basiert ermittelte mittlere Lungendichte (von $-763,51 \pm 64,64$ HU auf $-827,26 \pm 49,50$ HU).

Tab. 14 Mittelwert und Standardabweichung der MLD in Abhängigkeit vom Schweregrad der peripheren Obstruktion

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable:MLD

PO	Mittelwert	Standardabweichung	N
0	-763,51	64,644	41
1	-764,08	79,630	12
2	-776,43	49,247	28
3	-827,26	49,496	19
Gesamt	-779,31	63,836	100

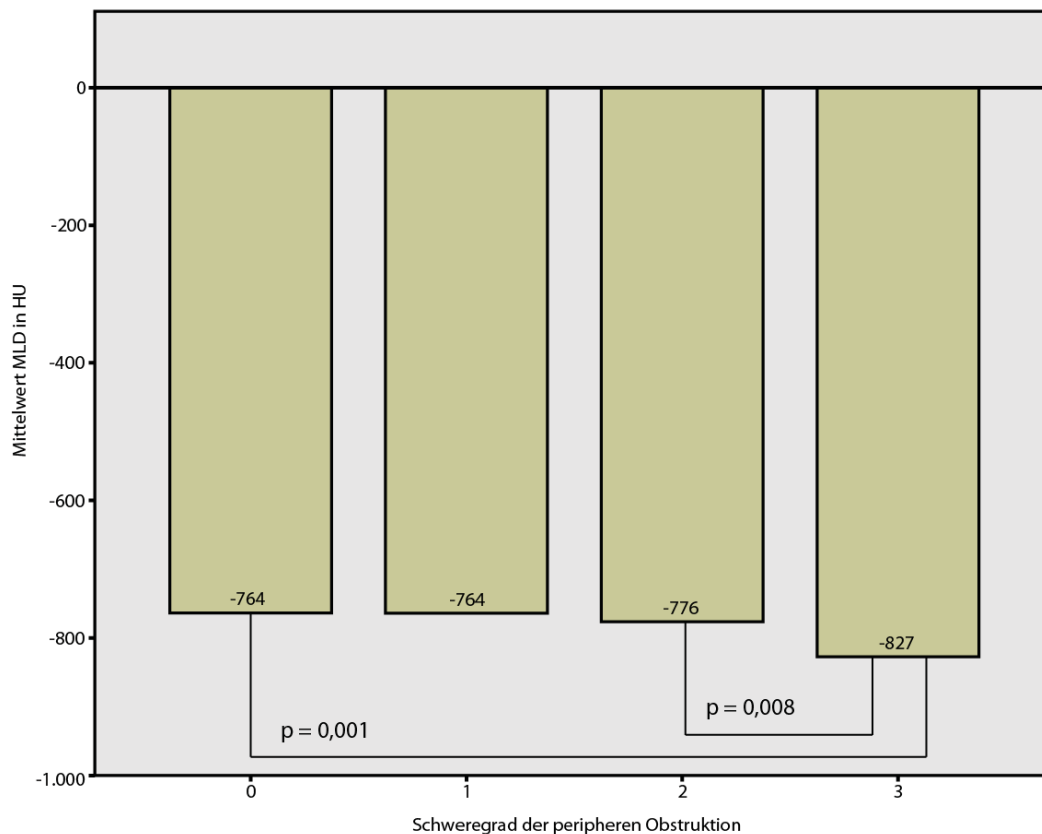


Abb. 18 Vergleich der Mittelwerte der MLD zwischen den Schweregraden der peripheren Obstruktion

4.3.2. Zentrale Obstruktion

Für die Parameter Vol., HAV, Pk, Wt und FWHM bestehen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Stadien der ZO.

Die Mittelwerte der MLD, dem LAV sowie von P15 unterscheiden sich zwar bei simultaner Testung, in den Post-Hoc Tests ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Ausprägungen der ZO für sämtliche durch CAD-Analyse bestimmten Parameter. Dieses Ergebnis bedeutet, dass die gemessenen Varianzen zwischen dem Faktor ZO und der jeweiligen abhängigen Variable nicht auf die Gruppenzugehörigkeit (keine, milde, moderate, schwere ZO) zurückzuführen ist.

4.3.3. Restriktion

Für das CAD-basierte Volumen konnten bei den paarweisen Vergleichen mit α -Korrektur nach dem Verfahren nach Schaffer keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Patientengruppen verzeichnet werden. Das Lungenvolumen sinkt jedoch der Erwartung entsprechend deutlich mit zunehmender Restriktion, der Wert halbiert sich in der Gruppe mit schwerer RE im Vergleich zur Kontrollgruppe (von $5334,54 \pm 1676,23$ ml auf $2925,60 \pm 1003,98$ ml).

Beim HAV zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ohne Restriktion (0) und den Subgruppen moderat bzw. schwer (2 und 3) und zwischen den Patienten mit milder Restriktion (1) und den Gruppen moderat bzw. schwer (2 und 3). Betrachtet man die Mittelwerte ergibt sich eine Verdopplung des HAV mit Zunahme der RE (von $17,26 \pm 9,19\%$ auf $37,24 \pm 23,56\%$).

Tab. 15 Mittelwert und Standardabweichung von HAV in Abhängigkeit vom Schweregrad der Restriktion

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable:HAV

RE	Mittelwert	Standardabweichung	N
0	17,2608	9,19398	79
1	19,8556	7,28511	9
2	35,0000	17,52722	7
3	37,2400	23,56455	5
Gesamt	19,7350	12,19756	100

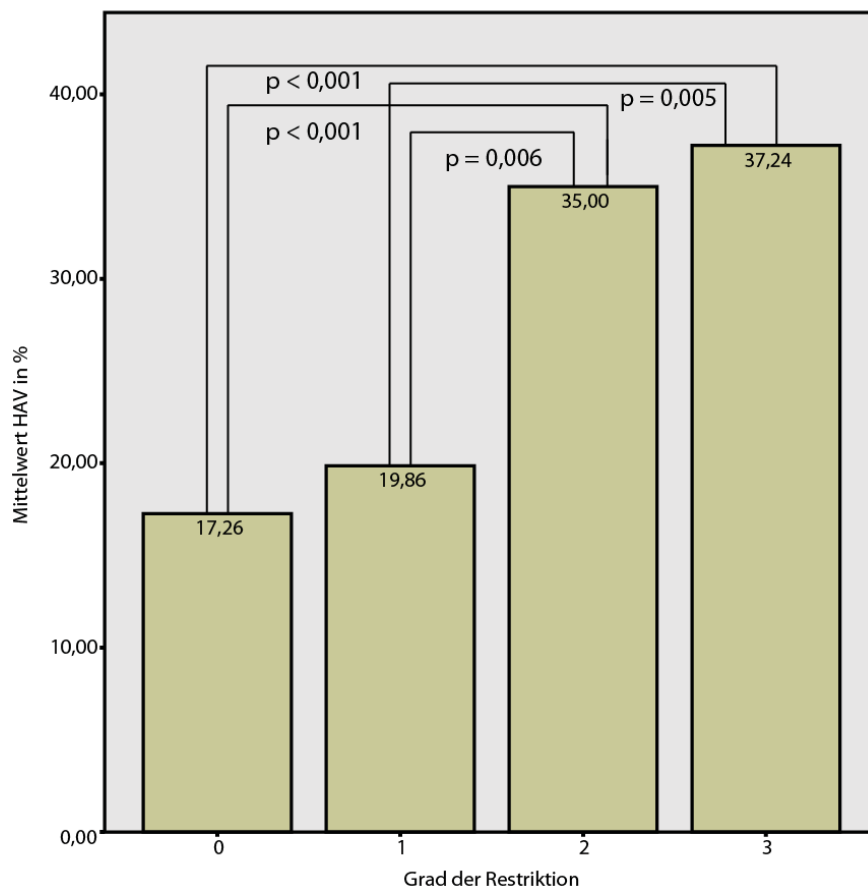


Abb. 18 Vergleich der Mittelwerte des HAV zwischen den Schweregraden der Restriktion

Signifikante Unterschiede wurden weiterhin für die MLD zwischen den Kategorien keine RE (0) und moderater bzw. schwerer RE (2 und 3) sowie zwischen milder RE (1) und schwerer RE (3) sichtbar. Demnach steigt die mittlere Dichte bei fortschreitender Restriktion an (von $-791,67 \pm 54,37$ HU auf $-682,80 \pm 112,16$ HU).

Tab. 16 Mittelwert und Standardabweichung der MLD in Abhängigkeit vom Schweregrad der Restriktion

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable:MLD

RE	Mittelwert	Standardabweichung	N
0	-791,67	54,374	79
1	-773,78	35,818	9
2	-715,86	64,718	7
3	-682,80	112,164	5
Gesamt	-779,31	63,836	100

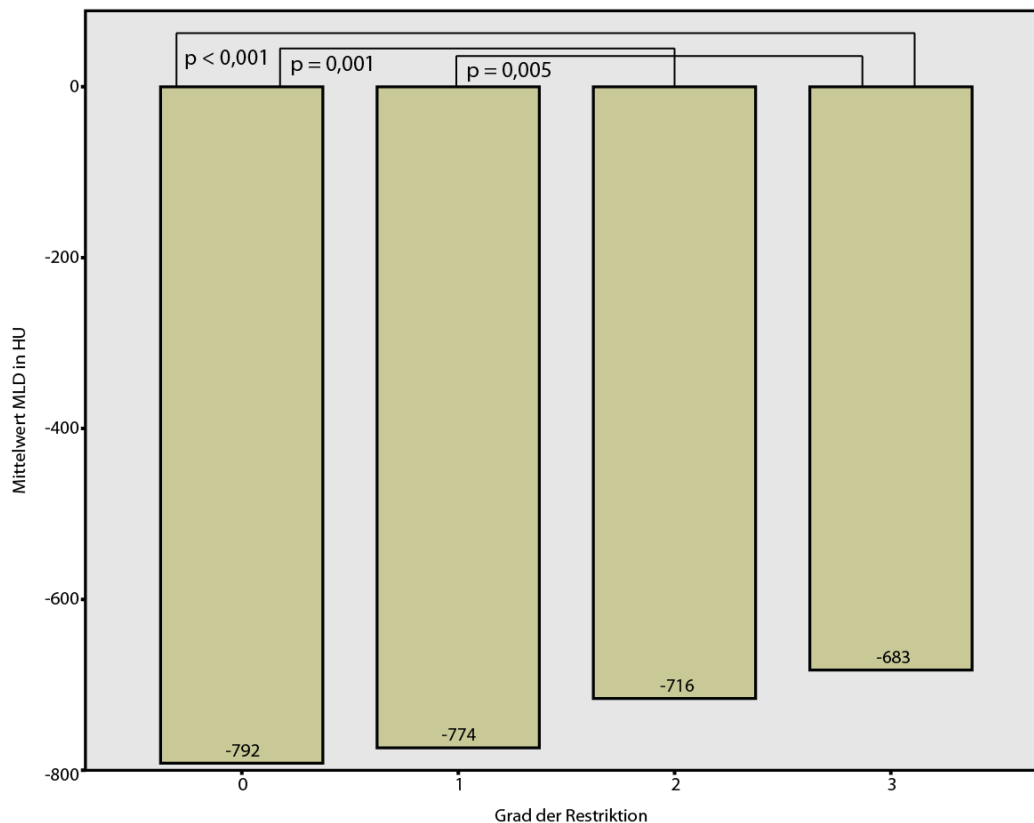


Abb. 19 Vergleich der Mittelwerte der MLD zwischen den Schweregraden der Restriktion

Beim Pk zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen keine RE (0) und schwere RE (3). Die Werte für Pk stiegen mit Zunahme der Restriktion an (von $-871,63 \pm 49,83$ auf $-790,60 \pm 87,92$).

Die FWHM unterschied sich signifikant in den Kategorien keine bis moderate RE (0-2) zur Gruppe mit schwerer RE (3). Bei schwerer restriktiver Ventilationsstörung nimmt die FWHM zu (von $142,87 \pm 59,47$ HU auf $277,60 \pm 167,16$ HU).

Tab. 17 Mittelwert und Standardabweichung der FWHM in Abhängigkeit vom Schweregrad der Restriktion

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable:FWHM

RE	Mittelwert	Standardabweichung	N
0	142,87	59,466	79
1	143,11	61,189	9
2	124,86	120,552	7
3	277,60	167,161	5
Gesamt	148,37	77,509	100

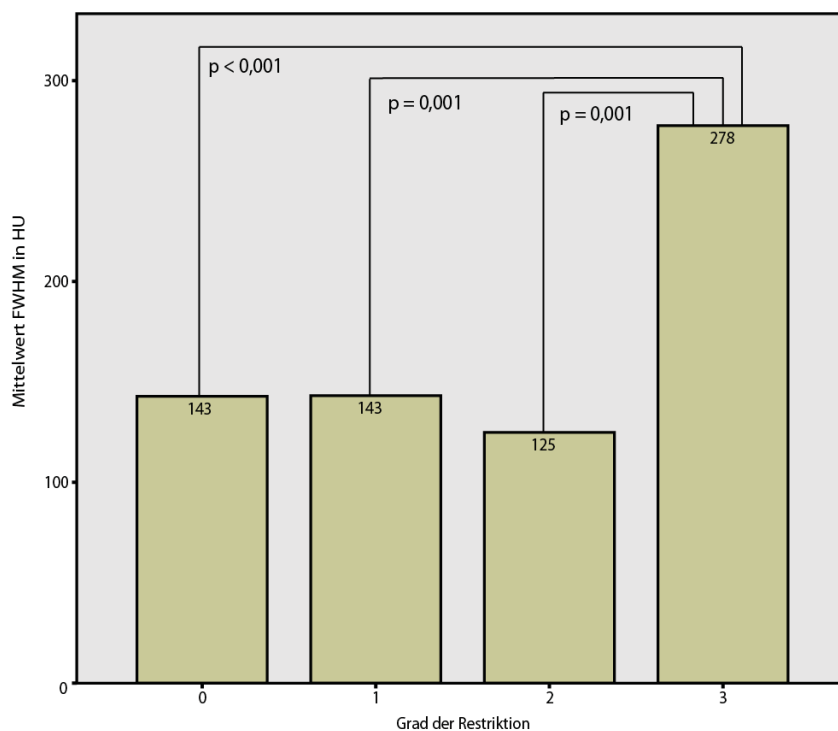


Abb. 20 Vergleich der Mittelwerte des FWHM zwischen den Schweregraden der Restriktion

Bei Betrachtung der Parameter CAD-basiertes Lungengesamtgewicht, LAV und P15 zeigte sich, dass sich diese in Bezug auf die Stadien der Restriktion nicht bedeutsam unterscheiden.

4.3.4. Überblähung (Emphysem)

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Überblähung steigen die Mittelwerte des LAV und das gemessene Lungenvolumen nimmt zu. HAV sinkt mit Zunahme des Emphysems. Für diese Parameter konnten jedoch keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen verzeichnet werden, d.h. dass ein geringer Zusammenhang zwischen dem Faktor Überblähung und der jeweiligen abhängigen Variable besteht und die Varianz somit nicht auf die Gruppenzugehörigkeit zurückgeführt werden kann.

5. Diskussion

5.1. Diagnostik

Die Diagnostik der COPD mit Emphysem sowie der interstitiellen Lungenerkrankungen mit Lungenfibrose gewinnt aufgrund der steigenden Inzidenz beider Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. Die primäre Diagnostik erfolgt derzeit mittels Lungenfunktionsprüfung. Radiologische Verfahren geben Aufschluss über das Erkrankungsstadium und dienen darüber hinaus zur Beurteilung der Parenchymdestruktion. Dazu zählt neben der Thoraxübersichtsaufnahme im konventionellen Röntgen auch die Computertomographie.

5.1.1. Lungenfunktionsdiagnostik (LFD)

Den Goldstandard in der Detektion von durch Emphysem und fibrotischen Lungengerüstveränderungen verursachten Ventilationsstörungen stellt derzeit die Lungenfunktionsprüfung dar. Dazu wird vorwiegend die Kombination aus Spirometrie und Bodyplethysmographie angewandt. Die LFD ist im Gegensatz zur CT kostengünstiger und kommt ohne Strahlenexposition aus. Mit Hilfe der LFD kann die funktionelle Einschränkung der Lungenfunktion durch Obstruktion, Restriktion bzw. Überblähung erfasst werden. Sie trifft jedoch keine Aussage über die Ursache der Ventilationsstörung sowie über den Emphysem- bzw. Fibroseanteil. Uppaluri et al. zeigten, dass das Emphysem bis zu 1/3 des Lungenparenchyms betreffen kann, ohne dass die Funktionsprüfung einen auffälligen Befund ergibt (*Uppaluri R et al. 1997*).

5.1.2. Thoraxübersichtsaufnahme

Die Röntgenübersichtsaufnahme zeigt zuverlässig schwere Emphysemformen. Mittelgradige Formen werden in 50% erkannt. Milde Formen werden nur selten detektiert bzw. können nicht ausgeschlossen werden. Somit ergibt sich mit 50-80% eine geringe Sensitivität der Thoraxübersicht in der Diagnostik des Lungenemphysems (*Jacobi V und Thalhammer A 2003*). Im Falle fibrotischer Lungengerüstveränderungen zeigt die Thoraxübersicht eine diffuse retikuläre Zeichnungsvermehrung, kann jedoch zu Krankheitsbeginn ohne jeglichen

pathologischen Befund sein (*Burkhardt A 2006*). Eine quantitative Beurteilung der parenchymatösen Erkrankungen der Lunge am Röntgenbild ist derzeit nicht möglich. Zusammenfassend ergibt sich, dass mit Hilfe der konventionellen Röntgenaufnahme die Initialstadien der Lungengerüsterkrankungen häufig nicht erkennbar sind und die Beurteilung der Thoraxübersicht von mehreren Faktoren abhängig ist, z.B. von der verwendeten Gerätetechnik (digitale Systeme vs. Film-Folien-Technik) von der Patienten-Compliance (Atemlage, Lagerung), vom Untersucher (Ausbildungsstand) sowie von Überlagerungen (cardiale Pathologien, Stauung).

Als Vorteile der konventionellen Röntgenaufnahme sind zu nennen die weit verbreitete Verfügbarkeit sowie die im Vergleich zur CT deutlich niedrigere Strahlenexposition.

Die Limitation der Projektionsradiographie in der Diagnostik von Lungengerüsterkrankungen führte jüngst zur Entwicklung einer Software, welche bei Röntgenaufnahmen die Darstellung von Knochen unterdrückt um so das Lungenparenchym besser zu visualisieren (SoftView, Firma Riverain Medical, Ohio, USA). Dadurch könnte in Zukunft nicht nur die Detektion pulmonaler Rundherde in der Thoraxübersicht verbessert sondern auch die reliable Analyse fibrotischer Veränderungen ermöglicht werden.

5.1.3. Computertomographie und Computerassistierte Detektion

Die Computertomographie liefert präzise anatomische Informationen über die Dichte verschiedener Gewebe, z.B. des Lungenparenchyms. Sie ist dem konventionellen Röntgen überlegen, da sie überlagerungsfreie Bilder erzeugt, besitzt jedoch neben einer hohen Spezifität eine niedrige Sensitivität für die Emphysemdetektion im Initialstadium der Erkrankung (*Dirksen 2008*). Mittels High-resolution CT des Thorax kann hingegen häufig schon sehr früh eine interstitielle Fibrose aufgedeckt werden (*Xaubet A 1998*).

Bis heute stützt sich die Diagnostik der Lungengerüsterkrankungen in der Computertomographie auf die optische Beurteilung von Gewebebezirken mit herabgesetzter Dichte (engl. low attenuation areas, LAA) wie z.B. Bullae beim Emphysem und auf die Detektion von Arealen mit angehobener Dichte (engl. high attenuation areas, HAA) wie z.B. Milchglastrübungen oder vermehrte retikuläre Zeichnung bei der Lungenfibrose.

Die Beurteilung von CT-Aufnahmen durch den Radiologen ist insbesondere seit der Einführung der Spiral-CT aufgrund zunehmender Datenvolumina zeitaufwändig. Im klinischen Alltag kann die visuelle Bewertung eine ausreichend sichere Aussage zur Art des vorliegenden Emphysemtyps liefern. Die Differenzierung der verschiedenen Schweregrade geschieht häufig deskriptiv: „gering-mäßig-ausgeprägt“ (*Owsijewitsch M et al. 2011*). Eine semiquantitative Möglichkeit der Graduierung des Emphysemausmasses in der Computertomographie bedient sich einer 5-Punkte-Skala (< 5%; < 26%; < 50%; < 75%; > 75%). Allerdings ist diese Methode subjektiv und stark untersucherabhängig (*Owsijewitsch M et al. 2011*). Das birgt wiederum die Gefahr einer erhöhten Intra- und Interobserver-Variabilität (*Dirksen 2008*). Um die quantitative Analyse in der Computertomographie zu ermöglichen, wurden Verfahren entwickelt, mit deren Hilfe die durch die zugrunde liegenden Lungengerüstveränderungen hervorgerufenen Dichteänderungen des Lungparenchyms ausgewertet werden können. Die Segmentierung der Lungengrenzen läuft bei modernen Applikationen bereits vollautomatisch (*Owsijewitsch M et al. 2011*). Aus der Auswertung von Dichtekurven aller zur Lunge gehörenden Bildpunkte sind verschiedene Parameter bzw. Indizes abgeleitet worden. Madani et al. stellten heraus, dass diese Indizes signifikant mit der tatsächlichen, nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten bestimmten Emphysemausdehnung korrelierten (*Madani A et al. 2006*). Darüber hinaus kann eine Veränderung dieser Parameter den Krankheitsverlauf genauer wiedergeben als die Messungen der Lungenfunktion (*Stolk J et al 2007*).

5.2. Interpretation der Ergebnisse

Diese Studie beschäftigt sich mit der softwaregestützten Auswertung von MSCT-Thorax zur Quantifizierung von Lungengerüstveränderungen wie Emphysem und Fibrose. Für die klinische Praxis stellt sich die Frage, inwieweit die CAD-Software fähig ist, die Lungenparenchymdichte präzise und reproduzierbar zu messen um Bereiche mit erniedrigter bzw. erhöhter Dichte exakt bestimmen zu können. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob sich die computerassistierte Detektion dazu eignet, die Art der zugrunde liegenden Ventilationsstörung zu differenzieren sowie den Schweregrad der jeweiligen Erkrankung reliabel abzuschätzen, damit sie zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden kann.

5.2.1. Die mittlere Lungendichte (MLD)

Die mittlere Lungendichte ist definiert als arithmetischer Mittelwert der Dichtewerte aller Lungenvoxel (*Buschsieweke C 2006*). Die Messung der MLD ermöglicht daher eine Aussage über den Belüftungszustand der Lunge (*Buschsieweke C 2006, Markstaller et al. 2001*). Da die Dichtewerte des Lungenparenchyms und damit auch die mittlere Lungendichte bei Vorliegen eines Emphysems herabgesetzt sind, erlaubt die Bestimmung der MLD eine Detektion des Emphysems (*Stolk J et al. 2001*). Dieses Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen einer Untersuchung aus dem Jahr 1984, bei der Hayhurst et al. zeigten, dass bei Emphysempatienten aufgrund des erhöhten intrathorakalen Gasvolumens die Dichtekurven deutlich in Richtung niedrigerer Dichtewerte verschoben sind (*Hayhurst et al. 1984*). Die vorliegende Studie kann diese Beobachtungen bestätigen. Sie zeigt eine hochsignifikante indirekte Korrelation der MLD mit dem ITGV und beweist damit eine Abnahme der mittleren Lungendichte bei einer Zunahme des intrathorakalen Gasvolumens wie dies z.B. beim Emphysem der Fall ist. Allerdings muss angemerkt werden, dass bei Koexistenz von pathologischen Veränderungen, welche die Lungendichte erhöhen (z.B. Fibrose, Atelektasen, Infiltrate) die Messung der MLD als Mittelwert aller Dichtewerte ungenau werden kann und die Ergebnisse dadurch verfälscht werden. Zudem demonstrierten weiter zurück liegende Studien, dass die Messung der MLD weniger reproduzierbar war als andere mittels Densitometrie bestimmte Parameter. Dieser Umstand wurde durch die Empfindlichkeit der MLD gegenüber dem Signalrauschen erklärt (*Stoel BC und Stolk J 2004*).

In Bezug auf die untersuchten Krankheitsbilder konnte nachgewiesen werden, dass die MLD bei höherem Grad einer obstruktiven Ventilationsstörung abnimmt und sich erwartungsgemäß mit steigendem Schweregrad der Restriktion erhöht.

5.2.2. Das Low attenuation volume (LAV)

Im Jahr 2000 veröffentlichten *Hitsuda et al.* eine Studie, in der sie das Low attenuation volume, LAV (%), als präzisesten Marker zur Emphysemquantifizierung herausstellten (*Hitsuda Y et al. 2000*). Das LAV, in einigen Arbeiten auch als Emphysemindex (EI) bezeichnet, berechnet sich als Quotient aus Emphysemvolumen und Lungenvolumen. Beim Emphysem kommt es zu einer Abnahme des forcierten expiratorischen Volumens (FEV1) sowie zu einer Zunahme des Residualvolumens. Das LAV erfasst diese beiden Veränderungen durch ein Emphysem gut, da sowohl eine signifikante Korrelation mit dem RV nachgewiesen werden konnte als auch eine signifikante indirekte Korrelation des LAV mit der FEV1. Allerdings fallen die Korrelationskoeffizienten in beiden Fällen schwach bis moderat aus. Ähnliche Beobachtungen machten bereits 1997 die Autoren Blehschmidt und Lörcher. Sie führten diesen Umstand darauf zurück, dass in einigen Fällen mit ausgedehnten Lungendestruktionen kompensatorisch eine relativ zu niedrige Berechnung des LAV im benachbarten Lungenareal erfolgt und stellten neue Methoden vor, die morphologische Aspekte des Emphysems in die Quantifizierung einbeziehen sollten wie z.B. den Bulla index (*Blehschmidt RA et al. 2001*).

Die Werte des LAV steigen in dieser Studie mit zunehmender PO, ZO und Überblähung an und sinken mit wachsendem Grad der Restriktion.

5.2.3. Das High attenuation volume (HAV)

Demgegenüber kann das HAV als Marker für die Suche nach Verdichtungen angesehen werden, wie sie z.B. im Rahmen einer Fibrosierung auftreten. *Marten et al.* testeten den Software Prototyp MeVis PULMO 3D in Bezug auf die Möglichkeit einer validen Quantifizierung der interstitiellen Lungenerkrankung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und fanden eine signifikante Korrelation des High-attenuation volume mit der VC. Diese war dann am Höchsten wenn der Grenzwert für die Segmentierung -800 HU betrug (*Marten K et al. 2009*).

Die vorliegende Studie konnte keinen starken Zusammenhang des HAV mit der VC nachweisen, allerdings wurde für diese Arbeit zur Detektion der Bereiche höherer Dichte ein willkürlich festgelegter Grenzwert für die Segmentierung von -700 HU verwendet.

Diese Arbeit zeigt, dass das HAV unter zunehmender Obstruktion und Überblähung sinkt. Mit wachsendem Grad der Restriktion verdoppelten sich die Werte des HAV.

5.2.4. Die 15. Perzentile (P15)

Auf die Bedeutung der 15. Perzentile wurde in der Literatur bereits mehrfach hingewiesen, sie wurde jedoch bisher nur in wenigen Arbeiten untersucht.

Man versteht darunter einen Dichtewert, für den gilt, dass 15% der Pixel eine geringere Densität aufweisen. Es besteht eine enge Beziehung zwischen der 15. Perzentile und dem LAV in der quantitativen CT, da es sich im Prinzip um inverse Funktionen handelt (*Stoel BC und Stolk J 2004*). 2005 berichteten *Coxson et al.* in ihrer Arbeit zur quantitativen CT der COPD, dass bereits mehrere Untersucher zu der Schlussfolgerung gelangt waren, die Bestimmung der 15. Perzentile des Dichtehistogramms liefere eine reproduzierbare Schätzung des Emphysemasmasses bei Patienten mit α 1-Antitrypsin-Mangel (*Coxson HO und Rogers RM 2005*). Es hat sich zudem gezeigt, dass die 15. Perzentile zur Detektion des beginnenden Lungenemphysems geeignet ist. Die vorliegende Arbeit untersuchte zusätzlich zur 15. Perzentile auch den Peak des Dichtehistogramms (Pk). Für den Pk konnten ähnliche Korrelationen bestimmt werden wie für P15, die Korrelationskoeffizienten fielen jedoch für den Pk bei allen Parametern geringer aus, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass der Peak im Dichtehistogramm von anderen Faktoren (z.B. CT-Aufnahmeparametern) beeinflusst werden kann. Insgesamt fällt auf, dass zwischen dem P15 und den Parametern VC, ITGV, RV und TLC indirekte Korrelationen bestehen und dass die Korrelationskoeffizienten im Vergleich durchgängig höher ausfallen als zwischen LAV und den entsprechenden Lungenvolumina. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in früheren Studien gemacht. So beschrieben *Dirksen et al.* bereits 1997 und *Parr et al.* im Jahr 2006, dass die Pixelperzentile einen geeigneteren Parameter zur Verlaufsbeurteilung des Lungenemphysems darstellt als der Emphyseindex bzw. das LAV (*Dirksen A et al. 1997, Parr DG et al. 2006*).

5.2.5. Das Lungengesamtvolumen (Vol.)

Für das softwarebasiert errechnete Lungengesamtvolumen konnte durchweg eine sehr hohe Korrelation zu den Lungenfunktionsparametern VC, ITGV, RV und TLC nachgewiesen werden. Zur Beurteilung einer restriktiven Ventilationsstörung gehören in erster Linie die Betrachtung der TLC sowie der VC, wobei für beide Parameter eine Abnahme der Werte unter zunehmender Restriktion charakteristisch ist (*Bösch D und Criée CP 2007*). Pauls et al. zeigten mit ihrer Studie zur Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems eine Korrelation zwischen der TLC und dem CAD-basierten Volumen (*Pauls S et al. 2010*). Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Beobachtung und zeigt darüber hinaus eine gute Korrelation des Lungengesamtvolumens mit der VC, dem ITGV und dem RV. Daraus lässt sich folgern, dass das von der Software bestimmte Lungenvolumen eine Abschätzung der Höhe der wichtigsten statischen und dynamischen Lungenvolumina erlaubt und damit eine grobe Unterscheidung zwischen obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen ermöglicht. Außerdem ergibt sich aufgrund der starken Korrelation des CAD-basierten Volumens mit der TLC ein Hinweis auf das Stadium der Restriktion. Die TLC setzt sich zusammen aus der VC und dem RV (*Bösch D und Criée CP 2007*). Beide Parameter präsentieren jedoch einzeln betrachtet lediglich eine moderate Korrelation zum Lungengesamtvolumen. Der schwächere Zusammenhang zwischen der VC und dem CAD-basierten Volumen beruht vermutlich darauf, dass eine Erniedrigung der VC auch mit arbeitsbedingt möglich ist bzw. dass eine progrediente COPD mit Überblähung und Minderung des RV in einer Abnahme der VC resultieren kann. Die FEV₁ (in % vom Sollwert) korreliert nicht mit dem CAD-basierten Volumen, so dass allein anhand dieses CT-Parameters keine Aussage über eine Veränderung der Einsekundenkapazität getroffen werden kann. Diese Arbeit zeigt weiterhin eine Zunahme des Lungengesamtvolumens mit Progression von PO, ZO und Überblähung. Mit wachsendem Ausmaß der Restriktion halbiert sich das gemessene Lungenvolumen.

5.2.6. Das Lungengesamtgewicht (Wt)

Da mit zunehmender Fibrose durch die Vermehrung von Bindegewebe auch das Lungengewicht zunimmt, kann es als Anhaltspunkt für den relativen Fibrosegrad genutzt werden. Die vorliegende Studie zeigt eine gute Korrelation zwischen dem Lungengewicht und der VC sowie der TLC und bietet somit einen Hinweis auf den Schweregrad einer restriktiven Ventilationsstörung. Allerdings sollten immer auch andere Gründe für einen Anstieg des Lungengewichts erwogen werden, wie z.B. Wassereinlagerungen bei Lungenödem (*Schumann et al. 2010*), Atelektasen oder pneumonische Infiltrate, was die schwachen Korrelationskoeffizienten zwischen dem Lungengesamtgewicht und den Parametern ITGV, PEF und dem ERV erklären könnte.

5.2.7. Full width at half maximum (FWHM)

Zur Entstehung einer Obstruktion der kleinen Atemwege (Lumendurchmesser < 2mm) tragen sowohl die Verlegung des Lumens durch entzündliche Exsudate als auch die Verdickung der Bronchialwände bei. Die Wandverdickung geschieht zunächst durch entzündliche Infiltration und ist im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium der COPD durch das Remodeling der Atemwegswand erklärlich (*Hogg JC 2004*). Die am häufigsten verwendete Art und Weise, um das bronchiale Lumen sowie die Bronchialwanddicke zu bestimmen beruht auf der „full-width-at-half-maximum“ Methode (*Coxson et al. 2005*). Die vorliegende Evaluation ergab keine Korrelation der FWHM mit den Parametern der Lungenfunktionsprüfung. Dies könnte u.a. darauf zurück zu führen sein, dass die Änderungen von Lumendurchmesser und Wanddicke unspezifisch sind und dass sich diese Veränderungen zunächst in den kleinen, CT-morphologisch nicht messbaren Atemwegen abspielen, wobei die Grenzen der Ortsauflösung erreicht werden.

5.3. Einsatzmöglichkeiten der Quantitativen CT im klinischen Alltag

5.3.1. Differenzierung der zugrunde liegenden Ventilationsstörung

Die Auswertung der Korrelationen zwischen den lungenfunktionstechnisch ermittelten und den softwarebasiert errechneten Parametern gibt Anlass zu der Vermutung, dass es grundsätzlich möglich ist, mittels quantitativer Analyse zwischen Obstruktion und Restriktion zu unterscheiden. Allerdings liegt in der Praxis häufig eine kombinierte Ventilationsstörung vor, was eine denkbare Begründung für die oftmals lediglich schwach bis moderat ausfallenden Korrelationskoeffizienten sein kann.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine Unterscheidung zwischen peripherer und zentraler Atemwegsobstruktion mittels CAD-Analyse bisher nicht gelingt. Die Lungenfunktionsdiagnostik bedient sich dazu der Bestimmung des Atemwegswiderstandes.

Die Bestimmung dynamischer Lungenfunktionsparameter wie der FEV1 scheint gegenwärtig nicht ausreichend möglich. Lediglich zwischen dem LAV und der FEV1 konnte ein indirekter schwacher Zusammenhang festgestellt werden. Eine mögliche Begründung dieser Feststellung wäre die Tatsache, dass die routinemäßige MSCT des Thorax nicht als dynamische Untersuchung unter forcierter Atmung durchgeführt wird sondern in maximaler Inspiration.

5.3.2. Einschätzung des Erkrankungsstadiums und Verlaufsbeurteilung

Für einen routinemäßigen Einsatz der quantitativen Analyse in der thorakalen CT ist es bedeutsam ob durch Anwendung dieser Methode eine reproduzierbare Aussage zum Ausmaß der betrachteten Ventilationsstörung möglich ist. Die vorliegende Studie konnte den Nachweis erbringen, dass es im Falle der peripheren Obstruktion und der Restriktion Parameter gibt, welche signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Schweregraden erkennen lassen. Allerdings muss bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass diese Unterschiede meist zwischen der „Kontrollgruppe“ und den Patienten mit fortgeschrittener Beeinträchtigung der Lungenfunktion sichtbar werden. Es bleibt weiterhin eine Schwierigkeit in der Detektion der milden Erscheinungsformen. Zwischen den Untergruppen in den Patientenkohorten mit zentraler Obstruktion und Überblähung konnten mittels statistischer Verfahren keine signifikanten Differenzen der betrachteten Variablen in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium ermittelt werden.

Dies zeigt, dass die Unterschiede der Parameter nicht durch die jeweilige Gruppenzugehörigkeit bedingt sind sondern durch weitere Faktoren beeinflusst werden können. Dabei wird ebenfalls deutlich, dass die CAD-Analyse ein Zusammenspiel verschiedener Messwerte ist, die im Zusammenhang betrachtet werden müssen. Aus diesen Betrachtungen ergibt sich zum jetzigen Zeitpunkt eine eingeschränkte Nutzungsfähigkeit der quantitativen CT zur Verlaufsbeurteilung bei Lungengerüstprozessen.

In dieser Studie konnten signifikante Trends zur Veränderung der CT-Parameter mit zunehmendem Grad der Ventilationsstörung dargestellt werden. Typisch für die Obstruktion wäre demnach eine Zunahme von Volumen und LAV sowie eine Abnahme der MLD und des HAV. Im Umkehrschluss sinken unter Restriktion die Werte von Volumen und LAV und es kommt zu einer Zunahme der MLD und des HAV. Außerdem nimmt auch die FWHM zu, was wahrscheinlich mit der Verdickung der Bronchialwände in Zusammenhang steht.

5.4. Limitationen der vorliegenden Studie

An dieser Stelle ist als erstes die geringe Zahl der eingeschlossenen Patienten (n=100) zu nennen, deren Status als Raucher/Nichtraucher nicht erfasst wurde. Darüber hinaus existiert eine auffällige Streuung der Patientenzahlen in den einzelnen zu vergleichenden Subgruppen der untersuchten Krankheitsbilder. Außerdem konnte nach Auswertung der Lungenfunktionstests kein Patient in die GOLD-Klasse 4 = schwerste Obstruktion eingruppiert werden, die Ergebnisse beschränken sich im Hinblick auf die obstruktive Ventilationsstörung also auf die Betrachtung der Klassen 0 bis 3. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass sich sämtliche Patienten zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung aus unterschiedlichsten Indikationen heraus stationär in einem Fachkrankenhaus für Atemwegserkrankungen befanden und somit die Einstufung in die Kategorie 0 = keine Ventilationsstörung bzw. Überblähung ebenfalls kritisch betrachtet werden sollte. Es bleibt offen, ob die gefundenen Zusammenhänge in einer Screening-Population im selben Umfang bestätigt werden können. Für die vorliegende Studie war jedoch zum Testen der Diagnosesoftware ein Vergleich mit dem bisherigen Goldstandard vorgesehen und daher eine Selektion der Patienten im Hinblick auf das Vorliegen von Lungenfunktionsdaten notwendig.

Die für diese Arbeit verwendeten CT-Untersuchungen wurden aufgrund von unterschiedlichen klinischen Fragestellungen im Rahmen einer stationären Behandlung routinemäßig in maximaler Inspiration und unter maschineller i.v. KM-Bolusapplikation angefertigt. In Einzelfällen erfolgte die Bildakquisition nativ (z.B. pathologische Kreatininwerte, manifeste Hyperthyreose, Vorliegen einer KM-Allergie). Eine Veränderung der Lungendichte nach Kontrastmittelgabe wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben, ist aber dennoch nicht prinzipiell auszuschließen (*Gulkin D 2009*).

Demgegenüber haben verschiedene Untersucher bereits einen Effekt der Atemlage auf die Lungendichte nachweisen können (*Moroni C et al. 2003, Kauczor HU et al. 2000, Zaporozhan J et al. 2005*). In der vorliegenden Studie konnte aufgrund des retrospektiven Designs nicht sichergestellt werden, dass sich der Patient während der Untersuchung tatsächlich in maximaler Inspiration befand, dazu wäre z.B. eine spirometrische Steuerung der CT-Aufnahmen nötig. Hierfür verwendete die Arbeitsgruppe von *Kalender et al.* ein Taschenspirometer. Der Patient atmete während der Untersuchung in das Gerät und der Scan wurde bei Erreichen eines definierten Atemvolumens gestartet (*Kalender WA et al. 1990, Gulkin D 2009*).

Bei den in der klinischen Routinediagnostik angefertigten CT-Aufnahmen waren potentielle Artefakte durch Patientenbewegungen bzw. Atmungsartefakte und anatomische und/oder pathologische Gegebenheiten (Herzschrittmacher, Portsystem, bolusbedingte Aufhärtungsartefakte im Bereich der oberen Thoraxapertur) nicht auszuschließen.

Nicht zuletzt sollen an dieser Stelle mögliche Fehlerquellen der automatischen Quantifizierungssoftware Erwähnung finden. Die dem Programm PULMO 3D zugrunde liegenden Rechenalgorithmen sind durch verschiedene Faktoren beeinflussbar und können z.B. durch Bewegungsartefakte, durch ein zu hoch gewähltes Rekonstruktionsinkrement ($> 5\text{mm}$) oder durch zu große Schichtdicken (10 oder 15 mm) in einer fehlerhaften Segmentierung der Lunge bzw. der Lungenlappen resultieren (*Kuhnigk JM 2008*). Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass hinter der Applikation eine reine Dichtequantifizierung in den als „Lunge“ bzw. „Lappen“ markierten Bereichen steht und somit sämtliche in der Lunge befindlichen Strukturen, die den festgelegten Dichtewert über- oder unterschreiten mit einbezogen werden. Das bedeutet, dass z.B. detektierte Verdichtungen nicht automatisch mit Fibroseinseln gleichzusetzen sind.

Es können sich ebenso pleurale Verdickungen, Knochenanbauten, pneumonische Infiltrate oder Atelektasen dahinter verbergen. Auch Fremdkörper wie Herzschrittmachersonden, Portsysteme und Drainagen können zu von der Software falsch interpretierten Dichtezunahmen des Lungenparenchyms führen. Im Umkehrschluss gilt dies natürlich genau so für das Low attenuation volume. Ursächlich liegt hierbei nicht in jedem Fall ein Emphysem vor, sondern es werden beispielsweise nicht als Bronchus erkannte Lungenbereiche oder die luftgefüllten Anteile einer Honigwabengabe bei schwerstem Emphysem unter dem LAV subsummiert.

Die Entwicklerfirma (MeVis Research GmbH) trägt dieser Erkenntnis dadurch Rechnung, dass die Beschriftung in der Applikation entsprechend zurückhaltend gewählt wurde. So ist hier nicht von „Emphysemindex“ oder „Fibroseindex“ die Rede sondern lediglich von „LAV“ bzw. „HAV“. Außerdem wird das Ergebnis der Segmentierung auf jeder Stufe visuell zur Überprüfung durch den befundenden Radiologen präsentiert.

Die folgenden Abbildungen demonstrieren das Resultat der Auswertung eines Datensatzes mit ausgeprägten pneumonischen Infiltraten. Hier wurden die Verdichtungen augenscheinlich nicht dem Lungenparenchym zugeordnet, die CAD-Analyse beschränkt sich auf die übrigen Lungenabschnitte.

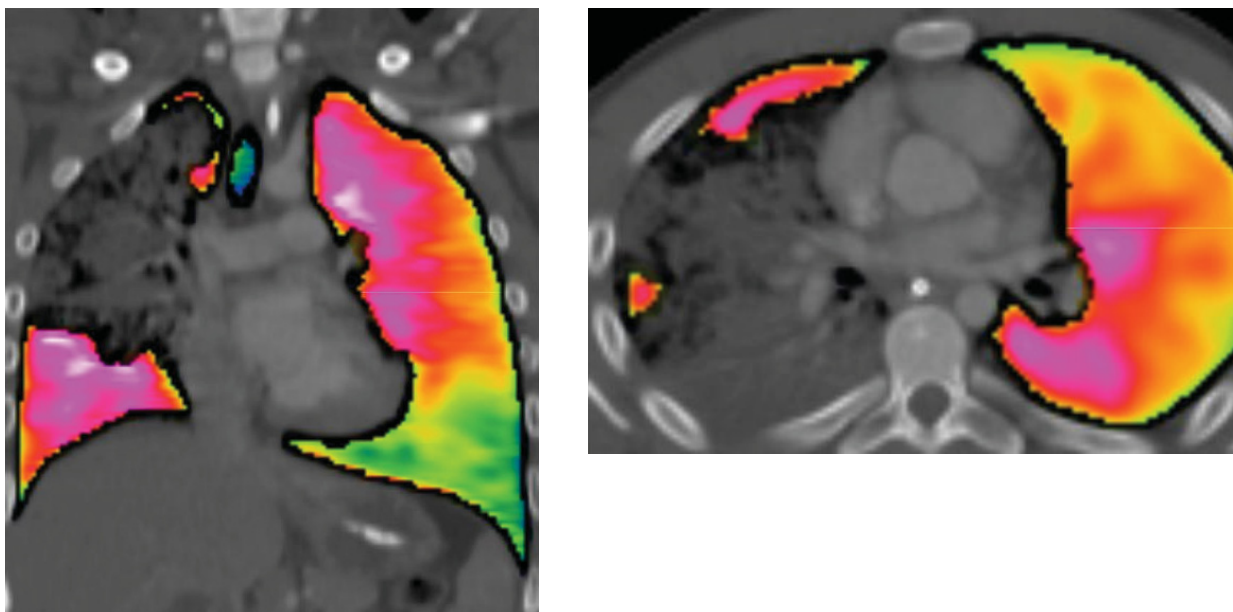


Abb. 21 Screenshot „Density map“ bei einem Patienten mit ausgeprägter Pneumonie

5.5. Einflussfaktoren auf die computertomographische Densitometrie

Es konnte bereits in der Vergangenheit gezeigt werden, dass die Lungendichtemessung vom Alter abhängig ist (*Thurlbeck WM 1967, Gillooly M 1993, Bankier AA et al. 2002*). Im Alter kommt es physiologisch zu einer Abnahme der Dichte des Lungenparenchyms. Dieses sog. „senile Emphysem“ entspricht bildmorphologisch dem panlobulären Typ in der CT (*Buschsieweke C 2006*) und kann dazu führen, dass z.B. mit zunehmendem Alter höhere Werte für das LAV berechnet werden.

In der Literatur findet man mehrere Publikationen über den Einfluss von Schichtdicke bzw. Filter auf das gemessene Volumen der überblähten Lunge bei Emphysepatienten. Madani et al. beschrieben beispielsweise, dass es zu einer Überschätzung des emphysematösen Lungenvolumens kommen kann wenn bei Verwendung kleiner Schichtdicken zusammen mit einem glättenden Filter der Schwellenwert für das LAV beibehalten wird (*Madani A et al. 2006*). Daraus lässt sich folgern, dass die CT-basiert gemessene Überblähung abhängig von der gewählten Schichtdicke ist und man deshalb gegebenenfalls den Grenzwert für das LAV entsprechend der verwendeten Schichtdicke korrigieren muss, z.B. von -950 auf -960 bzw. -970 (*Schwarzkopf P 2011*). Experimente von *Boedeker et al.* und *Vikgren et al.* zeigten, dass bei Konstanzhaltung der übrigen Parameter der gewählte Filter einen signifikanten Effekt auf das Ergebnis haben kann. Sie stellten fest, dass die Verwendung des kantenbetonenden Filters zu einer systematischen Überschätzung des Emphysemvolumens führte (*Boedeker KL et al. 2004, Vikgren J et al. 2005*). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass das gemessene Volumen emphysematöser Lungenbezirke mit kleinerer Schichtdicke und/oder Verwendung eines kantenbetonenden Filters zunimmt. Dadurch kann es in der Beurteilung der Progression des Lungenemphysems zu Fehleinschätzungen kommen, was auch Auswirkungen auf den Therapieentscheid hat.

Aus strahlenhygienischen Gründen ist immer wieder darauf hinzuweisen, dass der Nutzen der CT in der Verlaufsbeurteilung des Lungenemphysems kritisch abzuwägen ist. Senkt man das Strom-Zeit-Produkt, um die Strahlenbelastung für den Patienten zu minimieren, verändert sich die Bildqualität und die subjektive Beurteilbarkeit von pulmonalen Strukturen nimmt ab.

Einige Untersucher führten Studien zur Auswirkung reduzierter Röhrenstromstärken auf die quantitative Analyse der thorakalen CT durch (*Zaporozhan J et al. 2006*, *Madani A et al. 2007*) und kamen zu dem Ergebnis, dass der Unterschied des gemessenen Emphysemvolumens zwischen Standarddosis-CT und Niedrigdosis-CT als klinisch nicht relevant eingestuft werden kann. Bei *Gierada et al.* betrug diese Differenz maximal drei Prozentpunkte (*Gierada S et al. 2007*), so dass Patienten von der Verwendung geringerer Strahlendosen profitieren könnten.

Die minimale Anzahl von Schichten, welche eine ausreichende Aussage zum Emphysemausmaß zulässt, wurde in einer Studie von *Mishima et al.* auf 3 Schichten festgelegt (*Mishima M et al. 1999*).

Eine weitere Ursache für die Schwankungen bei Messungen der Lungendichte ist die Tiefe der Einatmung. Die Lungendichte kann sich zwischen maximaler Inspiration und maximaler Expiration mehr als verdoppeln (*Konietzko N 2005, ATS*).

Die Lungendichte wird zu 50 % durch das Blut in der Mikrozirkulation bestimmt. Bei einer tiefen Einatmung wird nicht nur das Gasvolumen der Lunge erhöht, sondern es gelangt auch Blut in die Lunge und das kompliziert die Beziehung zwischen Inspirationstiefe und Lungendichte noch weiter. Wie in früheren Studien festgestellt werden konnte sind Aufnahmen in Inspiration geeigneter, um das Ausmaß des Lungenemphysems zu erfassen. Demgegenüber lässt sich das „Air trapping“ mittels Expirationsscan besser darstellen (*Madani A et al. 2001*). Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten wäre es wichtig, einen Aufnahmestandard zu etablieren. Zusätzliche Untersuchungen sind jedoch aufgrund der einhergehenden erhöhten Strahlenexposition zu vermeiden.

Auch die Lungengröße hat einen Einfluss auf die Berechnung der CT-Parameter, da die relative Menge an Lungengewebe pro Volumeneinheit in großen Lungen geringer ist als in kleinen Lungen (*Madani A et al. 2001*).

Außerdem gibt es in der CT-Thorax-Diagnostik zahlreiche Möglichkeiten einer Artefaktbildung, die sicherlich eine Auswirkung auf die Segmentierung des Lungenparenchyms haben können. Dabei wären zu nennen Bewegungsartefakte und Hochkontrastartefakte durch einströmendes KM, Herzschrittmachersonden oder Portsysteme.

5.6. Schlussfolgerungen

Die radiologische Diagnostik hat in den letzten Jahren insbesondere auf dem Gebiet der Computertomographie enorme Fortschritte gemacht. Aufgrund der großen Datenmengen durch Einführung der MSCT ist die visuelle Beurteilung der Aufnahmen oft zeitlich eingeschränkt. Daher wurde die Computerassistierte Detektion (Computer Assisted Detection, CAD) entwickelt. Sie bezeichnet ein objektives Verfahren in der Medizin, welches dem Arzt bei der Suche nach pathologischen Befunden bzw. bei der Interpretation von Untersuchungsergebnissen dienen soll.

Besonders auf dem Gebiet der Diagnostik der COPD kann die quantitative Analyse von CT-Thorax-Aufnahmen einen wertvollen Beitrag leisten. Der COPD wird heutzutage aufgrund ihrer zunehmenden Mortalität eine enorme sozioökonomische Bedeutung im Hinblick auf entstehende Krankenversorgungskosten und Arbeitsunfähigkeit Betroffener beigemessen (*Owsijewitsch M 2011*). Es ist daher essentiell, die Erkrankung bereits im Initialstadium zu erfassen um die Patienten rechtzeitig geeigneten Präventions- bzw. Therapiemaßnahmen zuführen zu können-idealerweise bereits vor der Ausprägung klinischer Symptome. Diese Voraussetzung erfüllen allerdings weder die funktionelle Diagnostik noch die konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax. Die LFD liefert z.B. erst dann pathologische Werte wenn die Lungenfunktion bereits eingeschränkt ist und ist zudem nicht jederzeit verfügbar. Auf die Nachteile der Röntgenaufnahme wurde bereits ausführlich unter Punkt 5.1.2. hingewiesen. Die CT-Diagnostik ermöglicht hingegen neben der allgemeinen Aussage über das Vorhandensein eines Emphysems auch die Feststellung des Emphysemtyps und die Abschätzung der Verteilung von Emphysebezirken in der Lunge. Dies ist ein wichtiger Vorteil gegenüber den globalen Lungenfunktionstests, denn je genauer die Lokalisation der geschädigten Strukturen gelingt, desto effektiver kann die Lungenvolumenreduzierende Chirurgie (LVRS) als Therapieoption durchgeführt werden.

Die Resultate dieser Untersuchung zeigen, dass es jedoch möglich ist, diagnoserelevante Parameter der Lungenfunktion durch CAD-Anwendung in der Computertomographie darzustellen. Dazu gehören in erster Linie das CAD-basierte Volumen sowie das Low attenuation volume (LAV), das High attenuation volume (HAV) und die mittlere Lungendichte (MLD).

Da die Computertomographie des Thorax häufig zur Tumordiagnostik bei Patienten mit Raucheranamnese durchgeführt wird, wäre es somit eine denkbare Option, die softwarebasiert errechneten Parameter als eine Zusatzinformation zur Routine-CT mitzuliefern. Die durch automatische Quantifizierungsverfahren aus den CT-Datensätzen extrahierbaren „funktionellen“ Parameter können dann als Selektionskriterium für eine nachfolgende pneumologische Untersuchung eingesetzt werden.

Darüber hinaus legen die beobachteten Ergebnisse die Vermutung nahe, dass eine Stadienabhängigkeit der untersuchten CAD-Parameter besteht, wobei in dieser Studie zumeist ein signifikanter Unterschied nur zwischen den Patienten ohne Nachweis einer Ventilationsstörung und den Patienten mit höchstem Schweregrad der Erkrankung sichtbar war. Um eine reproduzierbare Schweregradeinteilung zu erhalten, müssen in zukünftigen Studien verlässliche Cut-off-Werte zur Stadieneinteilung sowie Normwerte (eventuell unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, etc.) definiert werden. Dann könnte die quantitative Analyse zusätzlich zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Überlegungen:

In einer retrospektiven Studie an den Bilddaten von 100 MSCT-Thorax mit Anwendung des CAD-Systems PULMO 3D der Firma MeVis mit dem Tool „Parenchyma analysis“ zur Quantifizierung von diffusen Erkrankungen des Lungenparenchyms zeigte sich:

- in der technischen Machbarkeit eine unkomplizierte Umsetzung und eine Möglichkeit, die Applikation als „first reader“ bzw. als „second reader“ im klinischen Alltag einzusetzen,
- dass die quantitative Analyse mittels CAD-System diagnoserelevante Parameter der Lungenfunktion reproduzierbar darstellen kann,
- dass die prinzipielle Möglichkeit einer objektiven Schweregradeinschätzung der zugrunde liegenden Erkrankung unter Zuhilfenahme definierter Schwellenwerte und Referenzwerte besteht,
- sich durch softwaregestützte Quantifizierung eine Option zur Verlaufsbeobachtung bei bekannten Lungengerüstprozessen ergibt,
- dass die Lungenfunktionsuntersuchung derzeit nicht vollständig durch bildgebende Verfahren ersetzt werden kann,
- dass bei der Analyse gelieferte Daten über das Lungengesamtwicht nicht verwertbar erscheinen, da sie von einer Vielzahl an Krankheitsbildern verursacht werden können.

5.7. Ausblick

Die durch diese Übersichtsarbeit gewonnenen Resultate demonstrieren, dass die Diagnose von Lungenfunktionseinschränkungen, speziell die Quantifizierung des Lungenemphysems, in der Computertomographie prinzipiell möglich ist, was auch mit aktuellen Studien übereinstimmt (*Dirksen A 2008, Marten K et al. 2009*). Um die beiden unterschiedlichen diagnostischen Methoden Lungenfunktionsmessung und Computertomographie zuverlässig vergleichen zu können, ist es in Zukunft unumgänglich, Standards für die Durchführung der CT-Untersuchungen zu definieren. Dies betrifft in erster Linie technische Parameter wie z.B. die verwendete Schichtdicke und die Anzahl der Schichten sowie die Atemlage des Patienten (Inspiration/Expiration) und die Verwendung von Kontrastmittel. Zudem sollte eine einheitliche Festlegung auf voreingestellte Schwellenwerte zur Segmentierung angestrebt werden.

Weiterführende Studien müssen klären

- ob i.v. verabreichtes Kontrastmittel einen Einfluss auf die Lungenparenchymdichte hat und ob dabei die Jodkonzentration des KM, die applizierte Menge des KM oder die Flußrate eine Rolle spielen
- ob die Ergebnisse anhand größerer Patientenkohorten reproduzierbar sind
- wie hoch die Sensitivität bzw. Spezifität der quantitativen CAD-Analyse ist damit eine Aussage über den positiven bzw. negativen Vorhersagewert dieser innovativen Methode möglich ist

und

- ob die gefundenen Resultate in einer Screening-Population im selben Umfang bestätigt werden können.

Darüber hinaus gilt es, für die zu quantifizierenden Krankheitsbilder Cut-off Werte bzw. Referenzwerte der einzelnen softwarebasiert bestimmten Parameter zu definieren, um damit z.B. die Detektion früher Erkrankungsstadien zu verbessern.

Möglicherweise kann die quantitative Analyse der Lungengerüsterkrankungen in der Zukunft sogar mit der ILO-Klassifikation fusioniert werden und eine Einbettung von Parametern wie z.B. der MLD, dem LAV und dem HAV erwogen werden.

6. Literatur und Quellenverzeichnis

American Thoracic Society. 1962. A statement by the committee on diagnostic standards for non-tuberculosis respiratory diseases: definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Dis 85: 762-768.

American Thoracic Society. 1991. Selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis, 144:1202-1218.

American Thoracic Society. 2000. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. Am J Respir Crit Care Med, 161:646-664.

ATS / ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society). 2002. The ATS / ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165:277-304.

Bankier AA, Madani A and Gevenois PA. 2002. CT quantification of pulmonary emphysema: assessment of lung structure and function. Crit Rev Comput Tomogr 43: 399-417.

Bittner RC und Roßdeutscher R. 1996. In: Schäffler A und Renz U, Hrsg. Leitfaden Radiologie. Indikationen, Befundung- Arbeitstechnik, Differentialdiagnose. Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer Verlag.

Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. 1998. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 157:199-203.

Blechsmidt RA, Werthschutzky R and Lorcher U. 2001. Automated CT image evaluation of the lung: a morphology-based concept IEEE Trans Med Imaging 20: 434-442.

Bösch D, Criée CP. 2007. Lungenfunktionsprüfung. Durchführung-Interpretation-Befundung. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Boedeker KL, McNitt-Gray MF, Rogers SR, et al. 2004. Emphysema. Effect of Reconstruction algorithm on CT Imaging Measures. *Radiology*. 232: 295-30.

Brune LN. 2011. Diagnostische Wertigkeit und klinischer Einsatz der dynamischen, atemgetriggerten Computertomographie des Thorax im Vergleich zur Lungenfunktionsdiagnostik und Lungenperfusionsszintigraphie [Dissertation]. Berlin: Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Burkhardt A. 2006. Lungenfibrose unter Radioiodtherapie des kindlichen Schilddrüsenkarzinoms [Dissertation]. Würzburg: Bayerische Julius-Maximilian-Universität.

Buschsieweke C. 2006. Vergleich intelligenter Nachbearbeitungsalgorithmen zur Quantifizierung des Lungenemphysems in Mehrschicht - CT Datensätzen [Dissertation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität.

Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Hrsg. 2003. Innere Medizin. 5. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer Verlag.

Copley SJ, Wells AU, Muller NL, et al. 2002. Thin-section CT in obstructive pulmonary disease: discriminatory value. *Radiology*, 223:812-819.

Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. 1994. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 967-972.

Coxson HO, Rogers RM. 2005. Quantitative computed tomography of chronic obstructive pulmonary disease. *Acad Radiol* 12(11): 1457-1463.

Crawford CR, King KF. 1990. Computed tomography scanning with simultaneous patient translation. *Med Phys* 17(6): 967-82.

Crouch E. 1990. Pathobiology of pulmonary fibrosis. *Am J Physiol* 259: L159-84.

Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, et al. 1984. Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract (first of two parts). *N Engl J Med* 310: 154-166.

Dirksen A. 2008. Is CT a new research tool for COPD? *Clin Resp J*: 2: 76-83.
Dirksen A, Friis M, Olesen KP et al. 1997. Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol*, 38: 826-832.

Eibel R, Bruning R, Schopf UJ, et al. 1999. Bildanalyse bei der Mehrschicht-Spiral-CT der Lunge mit MPR- und MIP- Rekonstruktionen. *Radiologe* 39: 952-957.

Gevenois PA, de Maertelaar V, De Vuyst P. 1995. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 653-657.

Gierada DS, Pilgram TK, Whiting BR. 2007. Comparison of standard- and low-radiation-dose CT for quantification of emphysema. *Am J Roentgenol* 188: 42-47.

Gillissen A. 2003. Pathophysiologie. In: Gillissen, A. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. Zweite Auflage. Bremen: Uni-Med Verlag, 56-82.

Gillissen A, Richter F. 2002. Ursächliche Faktoren. In: Pforte, A. COPD – Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 7-28.

Gillooly M, Lamb D. 1993. Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax* 48: 39-43.

GOLD. 2006. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.

Executive summary, updated <http://www.goldcopd.org> 14.02.2009.

Gulkin D. 2009. Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems mittels Computertomographie – Korrelation mit spirometrischen Parametern [Dissertation]. Ulm: Universität Ulm.

Handels H. 2000. Medizinische Bildverarbeitung. Stuttgart, Leipzig: B.G. Teubner.

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

Hayhurst MD, MacNee W, Flenley DC, et al. 1984. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography Lancet, 2: 320-322.

Hering KG. 1998. Inhalationsschäden und Pneumokoniosen. In: Krahe Th, Hrsg. Bildgebende Diagnostik von Lunge und Pleura. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 207.

Hering KG, Tuengerthal S, Kraus T. 2004. Standardized CT/HRCT-classification of the German Federal Republic for work and environmental related thoracic diseases. Radiologe 44 (5): 500-511.

Herold G. 2007. Innere Medizin. Kap. 3: Pneumologie. Selbstverlag Herold G: Köln.

Hitsuda Y, Kawasaki Y, Igishi T, et al. 2000. A study of the minimum number of slices required for quantification of pulmonary emphysema by computed tomography. Jpn J Respir Soc 38: 430–436.

Hoffman EA, Reinhardt JM, Sonka M, et al. 2003. Characterization of the interstitial lung diseases via density-based and texture-based analysis of computed tomography images of lung structure and function
Acad Radiol 10: 1104-1118.

Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. 2004. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 350: 2645-2653.

Horrocks JA, Speller RD. 1994. Short communication: helical computed tomography: where is the cut? Br J Radiol 67(793): 107-11.

Hsia CCW. 1999. Cardiopulmonary limitation to exercise in restrictive lung disease. *Med Sci Sports Exerc* 31: 28-32.

Imai K, Dalal SS, Chen ES, et al. 2001. Human Collagenase (Matrix Metalloproteinase-1) Expression in the Lungs of Patients with Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* **163**: 786-791.

Jacobi V, Thalhammer A, Vogl T. 2003. Erkrankungen der Atemwege. In: Freyschmidt J, Galanski M, Hrsg. *Handbuch diagnostische Radiologie Thorax*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag 151-198.

Jansen O, Sartor K. 2001. Computertomographie In: Sartor K, Hrsg. *Neuroradiologie*. Zweite, völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 8 -13.

Juergens UR, Schulze-Werninghausen G, Steinkamp G. 2003. Epidemiologie der COPD. In Gillissen, A. *Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung*. Zweite Auflage. Bremen: Uni-Med Verlag, 28-42.

Kalender WA, Seissler W, Klotz E. 1990b. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology* 176(1): 181-3.

Kalender WA, Rienmuller R, Seissler W. 1990a. Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT. *Radiology*, 175: 265-268.

Kalender WA, Fichte H, Bautz W. 1991. Semiautomatic evaluation procedures for quantitative CT of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 15: 248-255.

Katzenstein AL, Fiorelli RF. 1994. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 18: 136-147.

Kauczor HU, Heussel CP and Thelen M. 2000. Radiodiagnostik der Lunge. *Radiologe* 40: 870-877.

Kauczor HU, Markstaller K and Heussel CP. 2002. Pulmonale Struktur und Funktion. Pneumologie 56: 24-30.

Köneke AH. 2009. Bestimmung von Präzision und Reproduzierbarkeit der Volumetrie von Lungenrundherden mit einer neuen Volumetrie- Software (LungVCAR™) an einem Lungenphantom mit Rundherden unterschiedlicher Größe und Lokalisation [Dissertation]. Münster: Westfälische Wilhelm-Universität.

Konietzko N. 2003. American Thoracic Society/European Respiratory Society: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Am J Respir Crit Care Med 168: 818-900.
Übersetzer: Prof. Dr. med. Nikolaus Konietzko, Essen

Konietzko N, Fabel H. 2005. Weißbuch Lunge. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Kraus A. 1999. Diagnostische Wertigkeit und klinischer Einsatz der dynamischen, atemgetriggerten Computertomographie des Thorax im Vergleich zur Lungenfunktionsdiagnostik und Lungenperfusionsszintigraphie [Dissertation]. Würzburg: Bayerische Julius-Maximilians-Universität.

Kraus T, Hering KG, Tuengerthal S. 2004. Standardisierte CT/HRCT-Klassifikation der Bundesrepublik Deutschland für arbeits- und umweltbedingte Thoraxerkrankungen. Radiologe 44: 500-512.

Kroegel C. 2004. Die Globale Initiative für chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (GOLD). Aktualisierung der GOLD-Empfehlungen. Pneumologie 58: 65-68.

Krug B. 1998. Obstruktive Erkrankungen der Atemwege. In: Krahe Th, Hrsg. Bildgebende Diagnostik von Lunge und Pleura. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 161-63.

Kuhnigk JM, Hahn HK, Hindennach M, et al. 2003. Lung Lobe Segmentation by Anatomy-Guided 3D Watershed Transform. In: Sonka M, Fitzpatrick JM, Hrsg. 2003. Proceedings of SPIE: medical imaging 2003 – image processing. Vol. 5032. Bellingham, Wash: International Society for Optical Engineering 1482-1490.

Kuhnigk JM, Dicken V, Zidowitz S. 2005. New tools for computer assistance in thoracic CT. Part 1. Functional analysis of lungs, lung lobes, and bronchopulmonary segments. Radiographics 25: 525-536.

Kuhnigk JM. 2008. Quantitative Analysis of Lung Morphology and Function in Computed Tomographic Images [Dissertation]. Bremen: Universität Bremen.

Lewis MA. 2001. Multislice CT: opportunities and challenges. Br J Radiol 74: 779-781.

Madani A, De Maertelaer V, Zanen J, et al. 2007. Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness at multidetector CT quantification--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. Radiology 243: 250-7.

Madani A, Keyzer C, Gevenois PA. 2001. Quantitative computed tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema. Eur Respir J 18: 720-30.

Madani A, Zanen J, De Maertelaer V, et al. 2006. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT-comparison with macroscopic and microscopic morphometry. Radiology 238(3): 1036-43.

Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, et al. 2001. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure- induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 163: 1444-1450.

Markstaller K, Arnold M, Dobrich M, et al. 2001. Software zur automatischen Quantifizierung von Belüftungszuständen bei akutem Lungenversagen in dynamischen CT-Aufnahmen der Lunge. Fortschr Röntgenstr 173: 830-835.

Marten K et al. 2009. Computer-assisted quantification of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: Preliminary technical validation.

Eur J Radiol 72: 278-283.

Mishima M, Hirai T, Itoh H et al. 1999. Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Proc Natl Acad Sci 96: 8829-8834.

Moroni C, Mascalchi M, Camiciottoli G. 2003. Comparison of spirometric gated and -ungated HRCT in COPD. J Comput Assist Tomogr 27: 375-379.

Nakano Y, Muro S, Sakai H, et al. 2000. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function.

Am J Respir Crit Care Med 162: 1102-1108.

Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, et al. 1999. Technische Grundlagen und Anwendungen der Mehrschicht-CT. Radiologe 39: 923-931.

Owsijewitsch M, Ley-Zaporozhan J, Eichinger M. 2011. Radiologische Diagnostik bei COPD. Radiologie up2date 1 | 2011| 15-27.

Parr DG, Dawkins PA, Stockley RA. 2006. Computed tomography: a new gold standard for the clinical assessment of emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 174: 954-5.

Parr DG, Stoel BC, Stolk J, et al. 2006. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax. 61: 485-90.

Pauls S et al. 2010. Assessment of COPD severity by computed tomography: correlation with lung functional testing. Clinical Imaging 34: 172-178.

Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM et al. 2001. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. NHLBI/WHO/GOLD Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 163: 1256-76.

Pforte A. 2002. Definition und Epidemiologie, 1-5. In: Pforte A, Hrsg. COPD - Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag.

Prokop M. 2007. Grundlagen. In: Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, van der Molen AJ, Hrsg. Zweite Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2-40.

Prokop M. 2007. Bildbearbeitung und Darstellungstechniken. In: Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, van der Molen AJ, Hrsg. Zweite Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 78-82.

Remy-Jardin M, Campistron P, Amara A, et al. 2003. Usefulness of coronal reformations in the diagnostic evaluation of infiltrative lung disease. J Comput Assist Tomogr 27: 266-273.

Riga B, Andres AL and Stramare R. 2000. Density-mask spiral computed tomography in patients who are candidates for a lung-volume-reduction intervention: a preliminary study. Radiol Med (Torino) 99: 150-155.

Russi EW, Anderhub HP. 2002. Asthma und COPD. Schweiz Med Forum 20: 487-489.

Schaefer-Prokop C, Prokop M. 2007. Lunge und Tracheobronchialsystem. In: Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, van der Molen AJ, Hrsg. Zweite Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 302-11; 376-84.

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K, Hrsg. 1999. Anatomie. 8te Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 489-98.

Schubert N. 2009. Segmentierung von Lungentumoren in CT-Bildern [Masterarbeit]. Aachen: Fachhochschule, Bereich Medizintechnik und Technomathematik.

Schumann S, Kirschbaum A, Schliessmann SJ, et al. 2010. Low pulmonary artery flush perfusion pressure combined with high positive end- expiratory pressure reduces oedema formation in isolated porcine lungs. *Physiol Meas*, 31(2): 261-72, Epub 2010 Jan 20.

Schwarzkopf P. 2011. Einfluss von Strahlendosis und Bildrekonstruktion auf die computertomographische Densitometrie der pulmonalen Überbelüftung [Dissertation]. Leipzig: medizinische Fakultät der Universität Leipzig.

Senior RM, Anthonisen NR. 1998. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* **157**: 139-147.

Statistisches Bundesamt. 2007. www.destatis.de

Stoel BC, Stolk J. 2004. Optimization and standardization of lung densitometry in the assessment of pulmonary emphysema. *Invest Radiol* 39: 681-688.

Stolk J, Dirksen A, van der Lugt AA, et al. 2001. Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema. *Invest Radiol* 36: 648-651.

Stolk J, Putter H, Bakker EM. 2007. Progression parameters for emphysema: a clinical investigation. *Respiratory Medicine* 101: 1924-1930.

Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG et al. 2003. Reliability of proposed international classification system for High-Resolution CT images of pneumoconioses. Paper presented at the 27th International congress on occupational health, Iguassu Falls, Brazil, February 23 - 28, 2003.

Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG, et al. 2006. Selection of reference films based on reliability assessment of a classification of high-resolution computed tomography for pneumoconioses. *Int Arch Occup Environ Health* 79: 472-476.

Tasarz A. 2008. Die Rolle von Polymorphismen innerhalb der Gene von Metalloproteinasen in der Prädisposition von Asthma und COPD [Dissertation]. Bochum: Ruhr-Universität.

Thurlbeck WM. 1967. The internal surface area of non-emphysematous lungs. *Am Rev Respir Dis* 95: 765-773.

Uppaluri R, Mitsa T, Sonka M. 1997. Quantification of pulmonary emphysema from lung CT images. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 248-254.

Uppaluri R, Hoffman EA, Sonka M, et al. 1999. Interstitial lung disease: A quantitative study using the adaptive multiple feature method. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 519-525.

Vahlensieck M. 1998. Interstitielle Lungenerkrankungen. In: Krahe Th, Hrsg. *Bildgebende Diagnostik von Lunge und Pleura*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 128-30.

Vikgren J, Friman O, Borga M, et al. 2005. Detection of mild emphysema by computed tomography density measurements. *Acta Radiol.* 46: 237-45.

Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP et al. 2007. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 61(5): 1-40.

Ward PA, Hunninghake GW. 1998. Lung inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 123-129.

Wegener OH. 1996. *Grundkurs Computertomographie*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag.

Willis BC, du Bois RM, Borok Z. 2006. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung. *Proc Am Thorac Soc* 3: 377-82.

Worth H, Buhl R, Cegla U et al. 2002. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).

Pneumologie 56: 704-738.

Xaubet A, Agusti C, Luburich P et al. 1998. Pulmonary Function Tests and CT-Scan in the Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respr Crit Care Med 1998: 431-436.

Zagers R, Vrooman HA, Aarts NJ et al. 1995. Quantitative analysis of computed tomography scans of the lungs for the diagnosis of pulmonary emphysema. A validation study of a semiautomated contour detection technique.

Invest Radiol 30: 552-562.

Zaporozhan J, Ley S, Eberhardt R. 2005. Paired inspiratory / expiratory volumetric thin-slice CT scan for emphysema analysis: comparison of different quantitative evaluations and pulmonary function test. Chest 128: 3212-3220.

Zaporozhan J, Ley S, Weinheimer O, et al. 2006. Multi-detector CT of the chest: influence of dose onto quantitative evaluation of severe emphysema: a simulation study. J Comput Assist Tomogr. 30: 460-8.

7. Anhang

Tabellarischer Lebenslauf

Name: Sylvia Mikulik, geb. Hohlstein
Geburtsdatum: 23.12.1980
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet
Konfession: römisch-katholisch
Ehemann: Oskar Mikulik, Facharzt für Strahlentherapie
Kinder: Johanna Mikulik, geb. 31.03.2008
Titus Mikulik, geb. 05.07.2010

Schulbildung

1987- 1990 Grundschole
1990- 1999 Tilesius Gymasium mit Abschluss Abitur in Mühlhausen/Thür.

Hochschulausbildung

1999-2004 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
2004-2005 Pflichtassistenz Innere Medizin und Gynäkologie am Südharzkrankenhaus Nordhausen sowie Chirurgie am Stadtspital Triemli in Zürich
2005 Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang

seit 01.02.2006 Radiologische Facharztausbildung am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Südharzkrankenhaus Nordhausen gGmbH

Nordhausen,

Danksagung

An erster Stelle danke ich **Herrn PD Dr. med. U. Teichgräber** für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Promotion im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der FSU Jena.

Besonderer Dank gebührt meinem Chef **Herrn PD Dr. med. habil. A. Malich** für die freundliche Betreuung, seine fachliche Beratung, die konstruktive Kritik und die unzähligen wertvollen Ratschläge beim Erstellen der Promotionsschrift.

Herrn Dr. Mario Walther vom Institut für medizinische Statistik der FSU Jena herzlichen Dank für die kompetente statistische Beratung sowie die freundliche und geduldige Zusammenarbeit.

Ich danke dem Chefarzt des Ev. Fachkrankenhauses für Atemwegserkrankungen in Neustadt/Südharz, **Dr.med. P. Hannemann**, für die Zuweisung der Patienten zur Computertomographie und die Erlaubnis zur Verwendung der Lungenfunktionsdaten. Des Weiteren danke ich recht herzlich **Frau Inka Credo** für das zeitraubende Sammeln der Lungenfunktionsdaten, ihre unschätzbare Hilfe beim Auswerten selbiger sowie für das geduldige Beantworten meiner Fragen.

Ich danke außerdem:

- meinen Kolleginnen und Kollegen für ihre Unterstützung, hier ganz besonders Herrn **Sven Winzler** für die prompte Zuarbeit und **Herrn Dr. med. Dietmar Hentrich** für vielerlei Anregungen und Motivation.
- der Bibliothekarin des Südharzkrankenhauses **Frau Margit Schröter** für die schnelle Bearbeitung meiner Literaturwünsche .
- **Herrn Dr. Jan-Martin Kuhnigk** von MeVis für die gute Kooperation bei der Lösung technischer Fragen und Probleme.
- **Herrn Torsten Weber** für den technischen Support.
- all denen, die es mir ermöglicht haben, eine wissenschaftliche Thematik zu bearbeiten indem sie bei der Kinderbetreuung geholfen haben, bes. **Fam. Kramer**.
- meinen Eltern und meinem Ehemann, ohne deren Unterstützung und andauernde Ermutigung diese Arbeit wohl nie zustande gekommen wäre.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

dass mich folgende Personen bei der Auswahl des Materials sowie der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Herr PD Dr. med. habil. A. Malich, Herr PD Dr. med. U. Teichgräber, Herr Dr. M. Walther und Herr Dr. J.-M. Kuhnigk.

dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine im wesentlichen Teil ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Nordhausen,