

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. A. H. Mahnken des Fachbereichs Medizin der  
Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit der Klinik für diagnostische und interventionelle  
Radiologie des Klinikums Lüdenscheid

## "Exazerbation bei COPD - existieren Prädiktoren im MSCT?"

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin,  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von  
Alexander Schuster aus Lauchhammer  
Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
22.02.2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. H. Alfke

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Koczulla

Gewidmet meinen kleinen Töchtern Eva und Carolin.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Allgemeiner Überblick	8
1.2	Anatomische Grundlagen	9
1.2.1	Unterteilung von Lunge und Tracheobronchialsystem	9
1.2.2	Feinbau des Lungenparenchyms	9
1.3	Epidemiologie	10
1.3.1	Prävalenz	10
1.3.2	Sozioökonomische Relevanz	10
1.4	Pathogenese	10
1.5	Stadieneinteilung	12
1.6	Exazerbation	13
1.7	Allgemeine Diagnostik	14
1.7.1	Klinische Diagnostik	14
1.7.2	Funktionelle Diagnostik	14
1.7.2.1	Spirometrie	15
1.7.2.2	Ganzkörperplethysmographie	16
1.7.2.3	6 Minute Walk Test	17
1.7.2.4	Blutgasanalyse	17
1.7.3	Bildgebende Diagnostik	18
1.7.3.1	Projektionsradiographie	18
1.7.3.2	Computertomographie	19
1.8	Technischer Hintergrund	21
1.8.1	Technik und Entwicklung der Computertomographie	21
1.8.2	Computerassistierte Analyse	23
1.8.3	Grundlagen der Quantifizierung von MS-CT Datensätzen	23
1.8.3.1	Quantifizierung des Lungenemphysems	23
1.8.3.2	Quantifizierung obstruktiver Lungenveränderungen	24
2	Aufgabenstellung	25
2.1	Primäre Aufgabe	25
2.1.1	Verwendbarkeit der Prototyp-Software MeVis Pulmo 3D	25
2.1.2	Korrelation der CT-Messwerte mit der Lungenfunktion und Exazerbationsfrequenz	25
2.1.3	Regressionsanalyse	26

3	Material und Methoden	27
3.1	Studiendesign . . . . .	27
3.1.1	Test-Datensätze . . . . .	27
3.1.2	Studien-Datensätze . . . . .	27
3.2	Untersuchungstechniken . . . . .	28
3.2.1	CT-Datensätze . . . . .	28
3.2.1.1	Faltungskern . . . . .	28
3.2.1.2	Kontrastverstärkung und Atemlage . . . . .	28
3.2.2	Ganzkörperplethysmographie . . . . .	29
3.2.2.1	Fragestellungs-relevante Parameter . . . . .	30
3.2.3	6 Minute Walk Test . . . . .	30
3.2.3.1	Fragestellungsrelevanter Parameter . . . . .	30
3.3	CT-Datenverarbeitung . . . . .	31
3.3.1	Software MeVIS Pulmo3D . . . . .	31
3.3.1.1	Programmablauf . . . . .	31
3.3.1.2	Programmanforderungen . . . . .	36
3.3.1.3	Erfasste Werte . . . . .	37
3.3.1.4	Fragestellungsrelevanter Parameter LAV2 . . . . .	38
3.3.1.5	Datenexport und -transformation . . . . .	38
3.3.2	Reliabilität der Auswertung . . . . .	39
3.3.3	Emphysemheterogenität . . . . .	39
3.3.4	Bronchusauswertung . . . . .	40
3.3.4.1	Fragestellungs-relevanter Parameter PI10 . . . . .	43
3.3.5	Gefäßdarstellung . . . . .	44
3.4	Exazerbationshäufigkeit . . . . .	45
3.4.1	Fragestellungs-relevanter Parameter ExFreq . . . . .	46
3.5	Statistische Auswertung . . . . .	46
4	Ergebnisse	48
4.1	Übersicht . . . . .	48
4.2	Deskriptive Statistik . . . . .	48
4.2.1	Patientenverteilung nach Alter und Geschlecht . . . . .	48
4.2.2	Patientenverteilung nach GOLD-Stadium . . . . .	48
4.2.3	Nikotinanamnese . . . . .	49
4.2.4	Patientenverteilung nach Exazerbationshäufigkeit . . . . .	50
4.2.5	PA:A-Ratio . . . . .	50

4.2.6	Bronchuswanddicke . . . . .	52
4.2.6.1	Wall-Area-Percentage . . . . .	53
4.2.7	Emphyseindex . . . . .	53
4.2.8	Sechsminutengehstrecke . . . . .	54
4.2.9	Emphysemheterogenität . . . . .	54
4.2.10	Exazerbationsrate . . . . .	55
4.2.11	Tabellarische Zusammenfassung . . . . .	55
4.3	Vergleich zwischen automatischer und manueller Lungensegmentierung bei 50 Testdatensätzen . . . . .	56
4.3.1	Fehlerhafte Auswertungen . . . . .	56
4.3.2	Statistische Auswertung . . . . .	58
4.4	Test auf Normalverteilung . . . . .	59
4.5	Korrelation der CT-Parameter mit Funktionstests . . . . .	60
4.5.1	Korrelation des Emphyseindex mit der Lungenfunktion . . . . .	60
4.5.2	Korrelation der Bronchuswanddicke mit der Lungenfunktion . . . . .	62
4.5.3	Korrelation von Emphyseindex und Bronchuswanddicke mit der Sechsminutengehstrecke . . . . .	63
4.5.4	Korrelation der Emphysemheterogenität mit der Lungenfunktion . . . . .	64
4.5.5	Korrelation der Emphysemheterogenität mit der Sechsminutengehstrecke . . . . .	67
4.6	Regressionsanalyse der Exazerbationsfrequenz . . . . .	67
5	Diskussion . . . . .	72
5.1	Einleitung . . . . .	72
5.2	Interpretation der Ergebnisse . . . . .	72
5.2.1	Exazerbationshäufigkeit . . . . .	72
5.2.2	Zusammenhang von PA:A-Ratio und Exazerbationsrate . . . . .	74
5.2.3	Vergleich zwischen automatischer und semiautomatischer Lungensegmentierung . . . . .	74
5.2.4	Korrelation globaler CT-Parameter mit der Lungenfunktionsmessung . . . . .	75
5.2.4.1	Korrelation der Lungenfunktion mit dem Emphyseindex . . . . .	75
5.2.4.2	Korrelation der Lungenfunktion mit der Bronchuswanddicke . . . . .	76
5.2.5	Korrelation globaler CT-Parameter mit der Sechsminutengehstrecke . . . . .	78
5.2.6	Korrelation der Emphysemheterogenität mit Funktionstests . . . . .	78
5.2.7	Korrelation der CT-Messungen mit der Exazerbationsrate . . . . .	80

5.3	Limitationen der Studie . . . . .	81
5.4	Problemfelder der COPD-Quantifizierung . . . . .	82
5.4.1	Abgrenzung der COPD . . . . .	82
5.4.2	Bronchuswanddickemessung . . . . .	83
5.5	Schlussfolgerungen . . . . .	85
5.6	Ausblick . . . . .	86
6	Zusammenfassung	87
7	Summary	89
A	Abkürzungsverzeichnis	91
B	Literaturverzeichnis	94
C	Scripts	107
D	Akademische Lehrer	112
E	Danksagung	113

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeiner Überblick

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) bezeichnet „als Sammelbegriff eine Gruppe von Krankheiten der Lunge, die durch Husten, vermehrten Auswurf und Atemnot gekennzeichnet sind“[115].

Die Nationale Versorgungsleitlinie COPD in der aktuellen Fassung vom Januar 2012 schätzt die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung auf etwa 1% bezogen auf alle Altersgruppen, mit einem steilen Anstieg auf über 10% für Personen jenseits des 40. Lebensjahres. Damit steht die COPD weit oben in der Liste der häufigsten chronischen Erkrankungen.

Den bedeutendsten, allerdings bei Weitem nicht einzigen Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD stellt das Zigaretten-Rauchen dar. Durch diesen wird auch die weltweit relativ homogene Verteilung der Prävalenz erklärt. Korrelierend mit den Statistiken zum Zigarettenkonsum sind Männer weltweit deutlich häufiger betroffen als Frauen, wobei in westlichen Gesellschaften bereits eine Trendumkehr zu Lasten der Frauen beobachtet wird.

Es handelt sich um eine fortschreitende Veränderung des Atemwegssystems, deren Verlauf insbesondere in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien durch akute Exazerbationen bis dato nur unzureichend vorhersagbar ist. Aus gesundheitsökonomischer Sicht sind jedoch gerade die fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit ihren häufigen Exazerbationen und den oft daraus resultierenden stationären Krankenhausaufenthalten für einen großen Teil der direkten und indirekten Krankheitskosten verantwortlich. Daher kommt einer Verzögerung der Schweregradprogression und einer Reduktion der Exazerbationsraten eine besondere klinische, gesundheitspolitische und letztlich auch ökonomische Bedeutung zu.

Zur Abschätzung der Erkrankungsschwere, des weiteren Verlaufes und der damit einhergehenden Therapieoptionen sind bisher vor allem klinische und anamnestiche Parameter sowie die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung (Spiroergometrie) etabliert. Diese Parameter erlauben jedoch nur eine unzureichende Risikoabschätzung, insbesondere bezüglich einer akuten, behandlungsbedürftigen Exazerbation der Erkrankung sowie bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufes. Studien aus neuerer Zeit zeigen Hinweise, dass die pulmonale Bildgebung mittels Computertomographie (CT) hilfreich in der Beurteilung der COPD sein kann [37, 95, 116]. Diese Arbeit soll versuchen, entsprechende Hinweise zu belegen, vertiefen und wenn möglich die Aussagekraft noch zu verbessern.



### 1.2 Anatomische Grundlagen

#### 1.2.1 Unterteilung von Lunge und Tracheobronchialsystem

Die menschlichen Lungen sind paarige, im Thorax gelegene Organe, welche von zwei zarten Bindegewebsschichten, der Pleura visceralis und Pleura parietalis 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 in Ober- und Unterlappen auf. Die Lungenlappen wiederum werden in Segmente unterteilt. Die Bezeichnung erfolgt hier entsprechend der Zuordnung zum versorgenden Bronchus. Zehn Segmente finden sich im rechten Lungenflügel, im linken Lungenflügel fehlt das siebte Segment. Jeder Lobus kann weiter in einzelne Lobuli pulmonales unterteilt werden, welche durch Septa interlobularia voneinander getrennt sind. Als Azinus bezeichnet man die einem Bronchiolus terminalis zugeordneten Alveolen, in diesen Alveolen findet schließlich der Gasaustausch statt.

Die Gesamtheit des luftleitenden Systems wird als Bronchialbaum bezeichnet. Er beginnt mit der Trachea, am Ringknorpel des Kehlkopfes. Diese verzweigt in der Carina tracheae in den rechten und linken Hauptbronchus, welche jeweils in den Lungenhilus eintreten. Der Bronchialbaum teilt sich nun weiter auf in die Bronchi lobares, die Bronchi segmentales, die Bronchioli, die Bronchioli terminales, die Bronchioli respiratorii und schließlich die 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 aus beziehungsweise ein [61].

#### 1.2.2 Feinbau des Lungenparenchyms

Der Lobulus ist die kleinste von Bindegewebe ummantelte Formation, die in der Bildung mittels High Resolution Computer Tomography (HRCT), einer auf hohe Ortsauflösung optimierten Computertomographie, 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 [61].

### 1.3 Epidemiologie

#### 1.3.1 Prävalenz

Valide Angaben zur Prävalenz der COPD in Deutschland liegen gegenwärtig noch nicht in publizierter Form vor. Die Prävalenz der chronischen Bronchitis wird bei der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland auf 10 - 15 % geschätzt [59]. Der Anteil der chronisch obstruktiven Bronchitis - mit Husten, Auswurf und Atemwegsobstruktion - an der Gesamtprävalenz ist nicht genau bekannt.

Weltweit ist die COPD gegenwärtig die viert häufigste Todesursache. Für die nächsten Jahrzehnte ist ein weiterer Anstieg von Prävalenz, Morbidität und Mortalität zu erwarten, so dass die COPD im Jahre 2020 unter den häufigsten Todesursachen voraussichtlich auf den dritten Platz vorrücken wird. Bezüglich der Krankheitsfolgen - gemessen als die Summe an Jahren die durch vorzeitigen Tod verloren gegangen sind und Jahren die mit einer schweregradgewichteten Behinderung gelebt wurden (Disability Adjusted Life Years (DALY)) - wird der COPD sogar ein Sprung von Rang 12 auf Rang 5 der weltweit häufigsten Erkrankungen prognostiziert [65].

#### 1.3.2 Sozioökonomische Relevanz

Nach einer prospektiven Krankheitskostenstudie an 785 COPD-Patienten fallen hochgerechnet direkte Kosten von 4,50 Milliarden € und indirekte Kosten von 3,94 Milliarden € durch die COPD in Deutschland an. Den größten Anteil der direkten Kosten nehmen hierbei mit 41,4 % die Arzneimittelkosten ein, gefolgt von den Kosten für Hospitalisierung mit 31,6 % und den Kosten für ärztliche Leistungen mit 20,6 %. Bei den indirekten Kosten bildet die Arbeitsunfähigkeit mit einem Anteil von 45,8 % den größten Kostenblock, gefolgt von den Pflegekosten mit 21,7 % [96].

### 1.4 Pathogenese

Da die COPD ein komplexes Symptombild darstellt, ist die Pathogenese entsprechend vielfältig. Sie ist geprägt durch eine fortschreitende, nicht vollständig reversible Obstruktion der Luftwege aufbauend auf einer chronischen Bronchitis und/oder einem Lungenemphysem. Erst diese Grundidee der chronischen irreversiblen Obstruktion erlaubt eine Abgrenzung etwa zum Krankheitsbild des Asthmas mit reversibler oder ganz fehlender Obstruktion, zu Patienten mit einer chronischen Bronchitis ohne Bronchialobstruktion und solchen mit einem Lungenemphysem ohne obstruktive Ventilationsstörung.

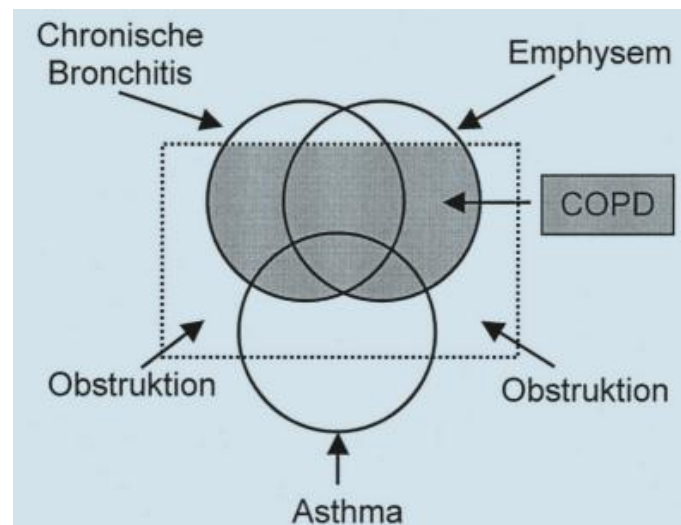


Abbildung 1: Überlappung verschiedener Lungenerkrankungen zur COPD [94]

Die pathophysiologische Basis der Erkrankung bildet die chronische bronchiopulmonale Entzündungsreaktion, hervorgerufen durch endogene und/oder exogene Auslösefaktoren [33]. Auslösende Mechanismen können sowohl genetisch als auch durch Umweltfaktoren bedingt sein [50]. Auf eine Exposition etwa durch Tabakrauch oder Feinstaub reagieren insbesondere die kleinen Luftwege mit spezifischen und unspezifischen Immunreaktionen.

Die unspezifische Reaktion umfasst dabei vor allem eine erhöhte mukoziliäre Clearance, welche die inhalierten Partikel von der Bronchuswand lösen soll [57]. Jones et al. [52] postulieren, dass Verletzungen der epithelialen Barriere durch solche Mikropartikel auch eine inflammatorische Immunantwort auslöst. Als Resultat entstehen die Bronchitis-typisch vermehrte Sputumproduktion sowie Husten. Die spezifische Immunantwort verläuft langsamer und umfasst die Produktion und Ausschüttung von Zytokinen durch Lymphozyten, Aktivierung von Makrophagen und Abräumreaktion des Pathogens.

Bei chronischer Exposition der Luftwege mit entsprechenden Noxen resultiert gehäuft eine abnormale, übersteigerte spezifische und unspezifische Immunantwort mit ständig vermehrter Schleimproduktion, gestörter mukoziliärer Clearance und ständiger Affektion der Epithelbarriere. Als Folge kommt es zu einer Infiltration der Bronchuswand mit Lymphozyten, Ödembildung und nachfolgenden Umbauprozessen der Bronchuswand mit konsekutiver Verdickung aller Wandschichten (Epithel, Lamina muscularis propria und Adventitia) [45]. Zur Behinderung des Luftstroms tragen dabei sowohl die Obstruktion als auch die Entzündung und Verdickung der Bronchuswand bei. Mehrere Studien konnten zeigen, dass diese Veränderungen in den kleinsten Luftwegen beginnen und dem klinisch apparenten Emphysem zeitlich vorausgehen [69].

Es gibt eine Anzahl von Beobachtungen die zeigen, dass Kollagen im emphysematösen Lungengewebe vermindert vorliegt oder geschädigt wird. Auch Krankheiten, die mit einer Strukturveränderung der Kollagenfasern verbunden sind, wie z.B. das Ehlers-Danlos-Syndrom, führen zur Emphysementwicklung [49].

Eine derzeit gängige Annahme des zellulären Geschehens beruht auf dem sogenannten 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 Antiproteasewirkung gehemmt [99].

An Bedeutung gewinnt derzeit die These der fehlregulierten Apoptose. Dabei stellten etwa Plakati et al. und Barbera et al. fest, dass sich die feine Lungengefäße umgebenden Endothelzellen bei COPD-Patienten nicht oder nur noch sehr wenig teilen und Mediatoren freisetzen, welche den charakteristischen Entzündungsprozess befördern [6, 87].

### 1.5 Stadieneinteilung

Die Einteilung des Schweregrades einer COPD basierte zunächst in weiten Teilen auf Ergebnissen der Lungenfunktionsmessung. Dabei waren und sind die Graduierungen zwischen den Unterschiedlichen Fachgesellschaften nicht einheitlich.

Die folgende Tabelle aus einer Arbeit von Snider et al. [103] zeigt beispielhaft einige Unterschiede zwischen den weltweit größten Fachgesellschaften American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), British Thoracic Society (BTS) und Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), wobei zwischenzeitlich Bestrebungen zur Angleichung der Graduierung etwa zwischen ATS und ERS stattgefunden haben [29].

Tabelle 1: Stadieneinteilung der COPD anhand der FEV1 - Unterschiede der Fachgesellschaften

	mild	moderat	schwer	Quelle
ATS	> 50	35-49	< 35	[106]
ERS	> 70	50-69	< 50	[102]
BTS	60-79	40-59	< 40	[85]
GOLD	> 80*	30-79 A: 50-79 B: 30-49	< 30**	[84]

Angaben in % vom Soll

\* FEV1/FVC &lt; 0.7

\*\* unabhängig von der FEV1 bei Rechtsherzversagen oder Atemversagen (PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg)

In ähnlicher Weise bestehen auch für die Ausprägung der Lungenüberblähung, also des Emphysems, Schweregradeinteilungen auf Basis der Lungenfunktionsdiagnostik. Als Referenz für diese Arbeit wurde die in der Tabelle gezeigte Definition nach GOLD verwandt.

Zwischenzeitlich wurde diese Stadieneinteilung von der GOLD mehrmals überarbeitet und dabei um Angaben zum Ausmaß der Symptome, stattgehabter Exazerbationen und dem Vorhandensein relevanter Komorbiditäten ergänzt. Entsprechend wurden unter anderem standardisierte Fragebögen wie der COPD Assessment Test (CAT) [53] wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Entsprechende Angaben lagen jedoch für diese retrospektive Arbeit nicht vor. Seit 2013 erfolgen jährliche Überarbeitungen des Reports „Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD“ anhand neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse, mit Publikation auf der Webseite der GOLD.

## 1.6 Exazerbation

Eine klare Definition des Begriffs „Exazerbation“ in Zusammenhang mit der COPD lag lange Zeit nicht vor. Die „Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem 2007“ [112] weist überhaupt keine Definition des Begriffs auf.

Die GOLD definierte 2007 die Exazerbation als „an event in the natural course of the disease characterized by a change in the patient’s baseline dyspnea, cough, and/or sputum,

that is beyond normal day-to-day variations, is acute in onset and may warrant a change in medication in a patient with underlying COPD“ - also eine akute Zustandsverschlechterung über das Maß der täglichen Schwankungen hinaus, die eine Therapieänderung auslöst [11, 19]. Diese Definition wurde im Laufe der nachfolgenden Revisionen deutlich vereinfacht und lautet in der aktuellen Version 2017 „an acute worsening of respiratory symptoms that result in additional therapy“ [34] - also eine akute Verschlechterung der respiratorischen Symptome die zusätzlicher Therapie bedarf.

Unterschieden wird dabei aktuell in

- milde Exazerbationen, die mit kurzwirksamen Bronchodilatoren behandelbar sind
- moderate Exazerbationen, die zusätzlich der Gabe von Antibiotika oder Steroiden bedürfen
- schwere Exazerbationen, die einer Hospitalisierung bedürfen.

Auslöser solcher Exazerbationen sind durchaus vielfältig und beinhalten primär respiratorische Noxen wie bakterielle oder virale Atemwegsinfekte sowie Luftverschmutzung [3, 100]. Allerdings führen auch andere, teils subklinische kardiovaskuläre Ereignisse wie kardiale Ischämien, Herzversagen und Lungenembolien oder maligne Neoplasien zu Exazerbationen. Insbesondere thrombembolische Ereignisse wie Lungenembolien werden dabei für bis zu 25% der schweren Exazerbationen verantwortlich gemacht [92].

## 1.7 Allgemeine Diagnostik

### 1.7.1 Klinische 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 mit führender Dyspnoe und respiratorischer Partialinsuffizienz) und den normopnoisch bronchialen Typ („blue bloater“ - ältere pyknische Patienten mit führender Zyanose, rezidivierenden Bronchitiden und respiratorischer Globalinsuffizienz).

### 1.7.2 Funktionelle Diagnostik

Die zur Zeit wohl wichtigste technische Untersuchungsmethode der COPD ist die Lungenfunktionsmessung. Dabei hat sich die Kombination aus Spirometrie und Ganzkör-

perplethysmographie als Standarduntersuchung etabliert. Ventilationsstörungen werden in obstruktive und restriktive Störungen unterteilt, welche sich mit Hilfe der Lungenfunktionsdiagnostik gut voneinander unterscheiden und in ihrem Schweregrad beurteilen lassen.

Obstruktive Störungen kommen im Vergleich zu den Restriktiven häufiger vor. Sie werden durch eine Verengung der Atemwege (Obstruktion) verursacht. Dabei muss besonders beim Ausatmen die Luft gegen einen erhöhten Widerstand aus der Lunge gepresst werden. Restriktive Ventilationsstörungen werden durch eine verringerte Dehnbarkeit der Lunge beziehungsweise des Thorax verursacht, z.B. Lungenfibrose oder größere Pleuraergüsse.

### 1.7.2.1 Spirometrie

Bei der Spirometrie wird der Atemluftstrom mit einem Flusssensor direkt am Mund des Patienten gemessen. Ein Pneumotachygraph schaltet dabei einen definierten Widerstand in den Atemstrom des Patienten und durch den Atemfluß bedingte Druckänderungen werden mittels eines Druckwandlers in Änderungen der elektrischen Spannung umgesetzt, welche über die Zeit aufgezeichnet werden. Neuere Geräte ersetzen die Widerstandsmessung durch schräg in den Atemstrom eingebrachte Ultraschallsensoren, die unter Anwendung des Doppler-Prinzips die Flußgeschwindigkeit ermitteln und darüber hinaus auch Änderungen der Gasdichte und somit auch die Konzentration etwa von Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) in der Atemluft messen können [13].

Ein typischer Untersuchungsablauf findet in sitzender Untersuchungsposition statt. Nach Verschluss der Nase mittels einer Nasenklemme und einer kurzen Eingewöhnungsphase an Gerät und Mundstück unter Ruheatmung werden dabei mehrere Tiffenau-Manöver mit kurzen dazwischenliegenden Spontanatmungsphasen durchgeführt. Das Tiffenau-Manöver beginnt, indem der Patient aufgefordert wird langsam pressend maximal auszuatmen. Dann soll zügig maximal eingeatmet werden, wodurch die Forcierte Vitalkapazität (FVC) bestimmt wird. Direkt danach soll der Patient so schnell wie möglich vollständig ausatmen. In dieser forcierten Expiration wird die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) bestimmt.

Im Ergebnis erhält man statische (zeitunabhängige) und dynamische (in Bezug zur Zeit ermittelte) Messwerte. Die Ergebnisse werden anschließend in einem Volumen-Zeit-Diagramm beziehungsweise in einer Fluss-Volumen-Kurve wiedergegeben.

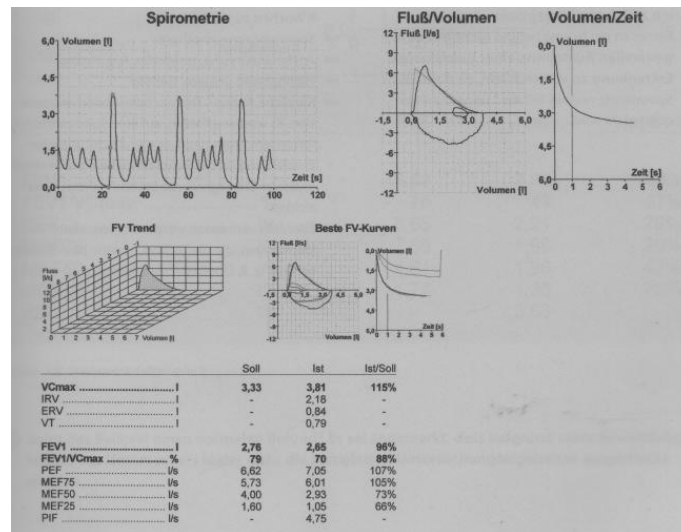


Abbildung 2: Beispiel: Ergebnis der Spirometrie [14]

Limitationen ergeben sich durch die Notwendigkeit der Kooperation seitens des Patienten (Verstehen und Umsetzen der Atemkommandos mit maximaler Kraft) und gelegentlich die sitzende Untersuchungsposition.

### 1.7.2.2 Ganzkörperplethysmographie

Die Ganzkörperplethysmographie ist eine Weiterführung der Spirometrie, mit welcher über die Möglichkeiten der Spirometrie hinaus auch der auch Atemwegswiderstand und das thorakale Gasvolumen gemessen werden können. Der Ganzkörperplethysmograph ist eine luftdicht verschließbare Kammer, in der sich der Patient befindet. Er atmet über ein Mundstück in einen separaten Raum.

Das Prinzip der Ganzkörperplethysmographie beruht auf dem Gesetz von Boyle und Mariott, nachdem das Produkt aus Druck und Volumen konstant ist. Da das Volumen der Messkammer bekannt ist, und der Druck am Mundstück und in der Kammer gemessen wird, kann das Volumen der Lunge zu einer bestimmten Zeit des Atemzyklus ermittelt werden [15].

In der Kammer entstehen atmungsbedingte Druckschwankungen und daraus wird der Druck in den Lungenbläschen (Alveolardruck) ermittelt. Durch gleichzeitige Messung des Atemstroms am Mund lässt sich auch der Atemwegswiderstand R (Resistance) bestimmen. Dieser erlaubt Rückschlüsse darauf, wie stark die Atemwege blockiert/verengt sind. Die Normalwerte sind von Körpergröße, Geschlecht und Alter abhängig [15].



### 1.7.2.3 6 Minute Walk Test

Der 6 Minute Walk Test (6MWT) ist eine Methode zur Messung der Beeinträchtigung durch eine kardiopulmonale Erkrankung.

Dabei werden Patienten aufgefordert in 6 Minuten auf ebener Erde so weit zu gehen wie es ihnen möglich ist. Neben der zurückgelegten Distanz wird auch die Sauerstoffsättigung im Blut mittels Pulsoxymetrie erfasst. Dieser Test ist aufgrund seiner Einfachheit nahezu überall und jederzeit durchführbar, bedarf keinerlei technischer Voraussetzungen und beschreibt eine tägliche Routinetätigkeit, die für fast alle Patienten durchführbar ist.

Neben der kardiopulmonalen Funktionseinschränkung können auch andere Faktoren wie Körperbau, Muskelmasse, Körpergewicht und Begleiterkrankungen einen Einfluß auf das Resultat des Tests haben. Dies wird für die Beschreibung der Krankheitsschwere von vielen Autoren eher als Vorteil angesehen, für die exakte wissenschaftliche Auswertung der Methode ist dies allerdings durchaus als Einschränkung zu sehen. Auch in der exakten Durchführung des Tests und den äußeren Umgebungsbedingungen existieren Variablen mit möglichem Einfluß auf das Endergebnis.

Dennoch zeigen multiple Studien einen Zusammenhang der Gehstrecke mit dem Schweregrad der Erkrankung und dem Mortalitätsrisiko [21, 88]. Eingesetzt wird der Test unter anderem zur Erfolgskontrolle therapeutischer Maßnahmen einer COPD.

### 1.7.2.4 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse (BGA) ist ein Verfahren zur Messung der Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid sowie des pH-Wertes und des Säure-Basen-Haushaltes im Blut. Entwickelt wurde das Verfahren in den 1960er Jahren von Poul Bjørndahl Astrup, nach dem das Messverfahren auch heute alternativ „Astrup“ genannt wird. Im Laufe der Zeit sind weitere Messparameter wie Hämoglobin, Bikarbonat, Glukose, Lactat und Elektrolyte in die BGA eingeflossen.

Mit der BGA kann der Wirkungsgrad der Lunge als Organ des Gasaustauschs bewertet werden, jedoch können Werte zum Teil auch durch nicht-pulmonal bedingte Faktoren, wie z.B. die Nierenfunktion, beeinflusst werden. Die Blutgasanalyse ist heutzutage aus der klinischen Diagnostik, insbesondere im anästhesiologischen und intensivmedizinischen Umfeld, nicht mehr wegzudenken. Ermittelt werden die Parameter entweder aus Kapillarblut oder arteriellem Blut [16].

Zu einer normalen Blutgasanalyse gehören die folgenden Werte:

- $pO_2$  - der Sauerstoffpartialdruck. Normwerte für diesen Meßwert sind altersabhängig und schwanken zwischen etwa 81 mmHg (60-70J) und 94 mmHg (20-30J).

Abweichungen geben kann es z.B. bei chronischen pulmonalen oder kardialen Erkrankungen. COPD-Patienten haben häufig einen deutlich erniedrigten  $pO_2$ .

- $pCO_2$  - der Kohlendioxidpartialdruck . Der Normwert liegt zwischen 35-45 mmHg und ist nicht altersabhängig. Abweichungen können auch hier durch chronische Erkrankungen entstehen. COPD-Patienten haben häufig einen erhöhten  $pCO_2$ .
- pH - Messgröße der  $H^+$ -Ionenkonzentration. Ein niedriger pH gibt eine hohe Konzentration und somit eine Azidose an, ein hoher pH eine niedrige Konzentration im Sinne einer Alkalose. Die Normwerte sind pH 7,35 - 7,45. Abweichungen von diesen Werten können respiratorische oder metabolische Ursachen haben.
- $HCO_3^-$  - das Bikarbonat. Der Normwert liegt bei etwa 22-26 mmol/l. Es ist ein primär nicht respiratorisch beeinflusster Parameter und ist daher geeignet zur Diagnostik einer metabolischen Störung.
- BE - Der base excess. Er gibt an, wieviel Säure oder Base zur Normalisierung des Blutes auf einen pH von 7,4 mmHg notwendig wäre bei einem  $pCO_2$  von 40 mmHg und  $37^\circ C$ . Er wird nicht vom  $pCO_2$  beeinflusst und ist somit auch ein zuverlässiger Parameter zur Diagnostik einer metabolischen Störung. Der Wert kann bei einem Zuwenig an Basen negativ sein, bei einem Zuviel positiv. Der Normwert wird mit etwa -5 bis +5 angegeben.
- $SO_2$  - die Sauerstoffkonzentration im Blut. Sie wird prozentual angegeben, der Normwert liegt bei arteriellem Blut zwischen 92 % und 98,5 %.

### 1.7.3 Bildgebende Diagnostik

Bildgebende Untersuchungsmethoden ergänzen und spezifizieren die Diagnostik der COPD. Dazu zählen die konventionelle Röntgenthoraxaufnahme und die Computertomographie.

#### 1.7.3.1 Projektionsradiographie

Die Projektionsradiographie umfasst die Thoraxdarstellung mit klassischen Film-Folien-Aufnahmen oder zunehmend mittels digitaler Radiographie (Speicherfolientechnik, Selen-technik). Veränderungen im konventionellen Röntgenbild bei interstitiellen Lungenerkrankungen umfassen unter Anderem:

- Zeichen der Fibrose
  - Kerley-Linien: Summationseffekt durch Verdickung der interlobulären Septen
  - peribronchiales Cuffing: Vermehrung oder Verbreiterung des peribronchialen Bindegewebes

- Verdickung der interlobären Fissuren
- intrapulmonale Narbenbildung und Schrumpfung
- Wabenlunge mit honigwabenartig angeordneten Emphysebullae umgeben von fibrotisch verdickten Septen
- Zeichen der Überblähung
  - Erhöhung der Transparenz in den peripheren Lungenabschnitten
  - Emphysebullae
  - Rarefizierung der Gefäßzeichnung
  - Zwerchfelltiefstand, Abflachung der Zwerchfellkuppen
  - Vergrößerung des Retrosternal- und Retrocardialraumes
  - schlanke Herzsilhouette (Tropfenherz)
- Zeichen der Entzündung
  - miliare und grobfleckige Herde
  - subpleurale Verdickungen
  - Konsolidierungen

Im Spätstadium der chronischen Lungenerkrankung sieht man neben den aufgelisteten Lungenveränderungen das Bild der pulmonalarterielle Hypertonie (PAH). Als Korrelat einer PAH in der Röntgenaufnahme gelten: Rechtsherzvergrößerung und prominentes Pulmonalissegment, die Dilatation der Stamm- und Lappenarterien mit prominenten Hili, ein Kalibersprung der Segment- zu den Subsegmentarterien, die Rarefizierung der peripheren Gefäßzeichnung sowie das Cor pulmonale [4, 62].

### 1.7.3.2 Computertomographie

Bei Erkrankungen, die das Lungeninterstitium betreffen, werden zahlreiche Veränderungen in CT und HRCT sichtbar [113]:

- 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 und erweiterten 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 (Milchglasstrübung, 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.

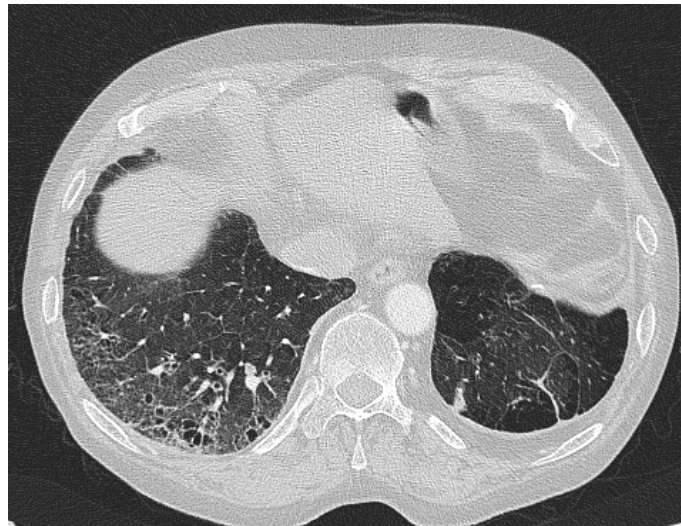


Abbildung 3: Beispiel einer fortgeschrittenen interstitiellen Lungenerkrankung (Quelle: institutseigene Daten)

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 [61].

Nachfolgend sind die verschiedenen Emphysemformen und deren CT-Morphologie aufgelistet [8]:

- zentrilobuläres (zentroazinäres) Emphysem - multiple umschriebene Dichtätsminderungen ohne sichtbare Wandungen in Umgebung einer zentrilobulären Arterie - ungleichmäßig verteilt, Bevorzugung der Oberlappen
- panlobuläres (panazinäres) Emphysem - Destruktion aller Alveolen eines sekundären Lobulus, ausgedehnt - gleichförmige lobuläre Destruktion, Unterlappen bevorzugt
- bullöses Emphysem - Bullae sind definiert als lufthaltige Hohlräume von über 1 cm

Durchmesser (im Gegensatz zur Lungenzyste ohne epitheliale Wand) - entstehend durch Aufweitung/Konfluenz mehrerer Sekundärlobuli infolge septaler Destruktion

- paraseptales (subpleurales) Emphysem - lufthaltige Hohlräume in Nähe der perilobulären Septen und der Pleura - klinisch oft ohne Symptomatik und ohne Einschränkung der Lungenfunktion
- Narbenemphysem - irreguläre Areale erhöhter Transparenz in fibrotischen Regionen

### 1.8 Technischer Hintergrund

#### 1.8.1 Technik und Entwicklung der Computertomographie

Die Computertomographie ist ein bildgebendes Verfahren, dessen Entwicklung auf den amerikanischen Physiker A.M. Cormack und den englischen Ingenieur G.N. Hounsfield zurückgeht, denen für ihre Entdeckungen später der Nobelpreis für Medizin verliehen wurde. Der erste kommerziell verfügbare Computertomograph für die klinische Anwendung wurde 1972 im Londoner Atkinson Morley Hospital in Betrieb genommen.

Die mathematischen Grundlagen dieses Bildgebungsverfahrens wurden jedoch schon 1917 durch den österreichischen Mathematiker Johann Radon entwickelt. Die nach ihm benannte Radontransformation bildet die Grundlage zur Berechnung räumlicher Aufnahmen eines Objektes.

Um aus durch fächerförmige Abtastung im CT entstandenen Rohdatensätzen Bilddaten zu generieren werden die aufgezeichneten Schwächungen mathematisch (basierend auf der Radontransformation) auf das Zielobjekt reflektiert (zurück projiziert). Aus der Summe radial angeordneter Rückprojektionen lässt sich auf das Ausgangsobjekt schließen, allerdings mit dabei entstehender erheblicher Bildunschärfe.

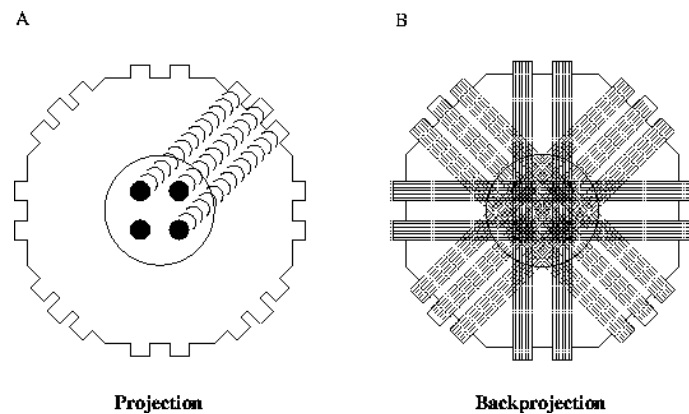


Abbildung 4: schematische Darstellung der Projektion und Rückprojektion (Quelle: <http://www.owl.net.rice.edu/~elec539/Projects97/cult/node2.html>)

Diese Unschärfe lässt sich durch einen Hochpassfilter deutlich reduzieren, welcher nur am obigen Bildbeispiel nur Bildpunkte mit ausreichender Schwärzung im Bild belässt.

Diese Kombination aus Rückprojektion und Hochpassfilter ist als „gefilterte Rückprojektion“ eine Grundlage der CT-Bildgebung. Der Filter wird auch als „Faltungskern“ oder „Kernel“ bezeichnet und hat Einfluss auf Rauschen, Bildkontrast und Kantenbildung des entstehenden CT-Bildes.

Zur visuellen Quantifizierung der abgeschwächten Röntgenstrahlen bedient man sich der Hounsfieldskala. Luft hat auf dieser Skala einen Absorptionswert von -1000, Wasser von 0. Der Vorteil der CT gegenüber konventionellen Röntgenaufnahmen liegt in der (zumindest theoretisch) überlagerungsfreien räumlichen Darstellung.

Bei der so genannten inkrementalen CT wird das zu untersuchende Objekt durch einzelne aufeinander folgende Schichtaufnahmen abgetastet.

Die Einführung der Spiral-CT-Technik Anfangs der 90er Jahre bewirkte eine Umwälzung, da erstmals echte Volumendatensätze aufgenommen werden konnten, aus denen mittels entsprechender Bildnachverarbeitungstechniken dreidimensionale Rekonstruktionen möglich waren [2]. Im Gegensatz zur sequentiellen CT verläuft der Tischvorschub bei der Spiral-CT nämlich kontinuierlich, während die Röntgenröhre fortlaufend um den Patienten kreist. So entsteht primär ein einziger Rohdatensatz des gesamten Volumens, der erst nachträglich rechnerisch in einzelne Schichten zerlegt wird. Auf solche Art gewonnene Daten eignen sich in besonderer Weise für 3D-Rekonstruktionen. Durch nachfolgende technische Evolutionsschritte können entsprechende Messungen heute sehr schnell durchgeführt werden, so dass Limitationen durch Bewegungs- oder Pulsationsartefakte minimiert werden [51].

### 1.8.2 Computerassistierte Analyse

Der technische Fortschritt in der Computertomographie erlaubt eine zunehmend detailgetreue Darstellung des Lungenparenchyms, allerdings um den Preis einer deutlich zunehmenden Anzahl an dünn-schichtigen Einzelbildern je Untersuchung. Der entsprechend steigende Arbeits- und Zeitbedarf zur Durchsicht aller Aufnahmen limitiert jedoch die exakte Auswertung im klinischen Alltag. 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 Intraobservervariabilität mit sich bringt [25]. Daher wurden bereits seit den 90er Jahren computergestützte, automatische oder halbautomatische Auswerteverfahren zur Detektion und Quantifizierung von Pathologien in der CT entwickelt [12].

### 1.8.3 Grundlagen der Quantifizierung von MS-CT Datensätzen

Für die Quantifizierung werden die Bildinformationen im dreidimensionalen Raum aufgeteilt, ein „Bildpunkt“ in einem solchen dreidimensionalen Gitter wird dabei als Voxel bezeichnet und besitzt neben seiner (möglichst kleinen) räumlichen Ausdehnung einen Dichtewert in Hounsfield-Einheiten (HE). Für eine funktions- oder organbezogene Quantifizierung werden Methoden zur Detektion des Organs und seiner Grenzen benötigt, damit nur solche Voxel in die Quantifizierung einbezogen werden, die auch dem gewünschten Zielorgan zugeordnet sind. Darüberhinaus finden sich in den meisten Fällen auch innerhalb des Zielorgans noch unterschiedliche Kompartimente, die im Rahmen der Quantifizierung gezielt in die Auswertung einbezogen oder davon ausgeschlossen werden sollen. Für die Quantifizierung etwa pulmonaler Veränderungen ist also zunächst einer Abgrenzung der Lunge vom angrenzenden Mediastinum sowie der Thoraxwand notwendig, darüberhinaus ist innerhalb der Lunge eine Zuordnung der einzelnen Voxel zum Gefäßsystem, Tracheobronchialbaum oder Lungenparenchym für eine möglichst exakte Auswertung vorteilhaft.

#### 1.8.3.1 Quantifizierung des Lungenemphysems

Da das Lungenemphysem zu einem vermehrten Luftgehalt der Lunge und somit zu einer Dichteminderung in der CT führt [30, 54, 73], können verschiedene Parameter, die direkt oder indirekt die Röntgendichte messen, verwendet werden. Hierzu gehören die mittlere Lungendichte (MLD) als durchschnittliche Dichte aller Lungenvoxel oder auch der Emphy-

semindex als Quotient aus Emphysem- und Lungenvolumen [55]. Das Emphysemvolumen umfasst dabei alle Voxel mit einem Dichtewert unterhalb einer vordefinierten Schwelle, meist -950 HE.

In der Literatur sind diese Parameter, insbesondere der Emphysemindex, als geeignet für die repräsentative Bestimmung des Emphysemvolumens beschrieben worden [5, 32]. Dabei unterliegt besonders die MLD bei Koexistenz von Emphysem und Parenchymveränderungen, welche 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 [110].

### 1.8.3.2 Quantifizierung obstruktiver Lungenveränderungen

Die reproduzierbare, exakte Messung obstruktiver Lungenveränderungen gestaltet sich im Vergleich zur Quantifizierung emphysematöser Veränderungen ungleich schwieriger. Die Gründe dafür liegen zum Einen in der geringeren volumetrischen Ausprägung der zu messenden Veränderungen, zum Anderen in der schwierigeren geometrischen Darstellbarkeit der Zielstrukturen.

Primär Dichtewert-basierte Ansätze sind nicht zielführend, da physiologisch vorhandene Begleitstrukturen (z.B. Gefäße) oder Pathologien, wie pneumonische Exazerbationen, Schwielen, Atelektasen oder Pneumokoniosen, die Auswertung überlagern und somit leicht verfälschen können. Aufgrund der geringen Anteile der Bronchialwände und Lungengerüststrukturen am Gesamtzielvolumen haben solche Verfälschungen eine tendenziell große Auswirkung auf das Gesamtergebnis.

So ist erklärlich, dass erst in jüngerer Zeit erste erfolgversprechende Ansätze entwickelt wurden [37]. Die bekannten Verfahren beziehen sich dabei auf die Messung obstruktiver Lungenveränderungen, indem die Breite beziehungsweise Dichte der Bronchialwände erfasst werden soll und diese in Bezug zum Innenlumen des Bronchus gesetzt wird.

Eine vollautomatische Auswertung setzt dabei eine Computermodell-gestützte Erkennung und Analyse des Bronchialbaums voraus. Dabei ist allerdings zu beachten, dass diese Analyse zum Beispiel nach stattgehabter Lungenteilresektion, bei Kompression eines Bronchus, etwa durch Tumoren oder bei fehlender Abgrenzbarkeit in Atelektasen unmöglich oder zumindest deutlich erschwert und fehlerträchtig sein kann.



## 2 Aufgabenstellung

### 2.1 Primäre Aufgabe

Der Krankheitsbegriff COPD ist nicht so klar definiert, wie es auf den ersten Blick erscheinen mag, denn auch die COPD als Erkrankung zeigt ein heterogenes Muster klinischer Symptome, Erkrankungsmuster in der Bildgebung und Unterschiede in der Lungenfunktionsprüfung [76]. Deutlich wird dies etwa in einer Arbeit von Snider et al. [103], in der die unterschiedlichen Definitionen, Kriterien und Staging-Systeme der COPD verglichen werden und als Konsequenz ein Abgleich dieser Systeme gewünscht wird.

Entsprechend wurden in den letzten Jahren morphologische Subtypen der COPD herausgearbeitet [39, 66], die möglicherweise auch einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf und somit verschiedene Exazerbationshäufigkeiten aufweisen könnten. Han et al. [39] fanden in Ihren Untersuchungen zwei Phänotypen von COPD-Patienten, einen Emphysem-Typ und einen Bronchitischen Typ. Da sich sowohl Zeichen eines Lungenemphysems als auch einer Bronchitis grundsätzlich in der CT darstellen und auch messen lassen, ist dadurch möglicherweise auch eine Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf ableitbar.

Primäre Aufgabe dieser Arbeit war es, herauszufinden ob sich im CT Messparameter finden lassen, die einen unabhängigen Prädiktor für die Exazerbationshäufigkeit der COPD darstellen.

Diese grob umrissene Aufgabe wurde in mehrere Unteraufgaben eingeteilt.

#### 2.1.1 Verwendbarkeit der Prototyp-Software MeVis Pulmo 3D

Die Software-assistierte, automatische oder semiautomatische, Auswertung komplexer oder großer Datensätze verspricht gegenüber manuellen Auswertemethoden eine Verringerung der Intra- und Interobservervariabilität sowie in der Regel einen deutlichen Zeitgewinn. Aus diesem Grund sollte die Verwendbarkeit der Prototyp-Software MeVIS Pulmo 3D für die Quantifizierung des Lungenemphysems auf Verlässlichkeit und Ergebnisqualität untersucht werden.

#### 2.1.2 Korrelation der CT-Messwerte mit der Lungenfunktion und Exazerbationsfrequenz

Die CT-morphologisch ermittelten Messwerten für die Emphysemausprägung und die Bronchuswanddicke sollte mit den Ergebnissen der Lungenfunktionsprüfung mittels Ganzkörperplethysmographie als Goldstandard in der Erfassung der COPD korreliert werden. Darüber hinaus sollten im die CT gewonnenen Messwerte auf mögliche Zusammenhänge

mit der Exazerbationsfrequenz der Studienpopulation untersucht werden. Im Gegensatz zur Lungenfunktion, die stets global auf die ganze Lunge bezogene Messwerte ermittelt, kann die CT auch regionale Unterschiede und somit die Heterogenität von Veränderungen erfassen. Dies hat aktuell bereits Einfluss auf mögliche Therapieoptionen. Ob darüber hinaus auch ein Zusammenhang der Emphysemheterogenität mit der Exazerbationsfrequenz besteht, sollte hier ebenfalls untersucht werden.

### 2.1.3 Regressionsanalyse

Sollten sich Hinweise für eine Korrelation der Exazerbationsrate mit im CT gewonnenen Messwerten ergeben, dann sollen mögliche Prädiktoren der Exazerbationsfrequenz im CT mittels linearer Regressionsanalyse ermittelt werden.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

#### 3.1.1 Test-Datensätze

Um die grundsätzliche Eignung und Reliabilität der für die Emphysem-Untersuchung avisierten Software bezüglich der Fragestellung zu testen, wurden in einer Testphase retrospektiv 50 Thorax-CT-Datensätze mit der Software „MeVIS Pulmo 3D“ zunächst vollautomatisch ausgewertet und nachfolgend nochmals manuell nachverarbeitet um die Ergebnisse der Auswertungen miteinander zu vergleichen.

Die Test-Datensätze wurden dafür vollständig anonymisiert. Eine weitergehende Selektion oder Filterung dieser Datensätze fand nicht statt; einzige Voraussetzung für die Auswahl als Testdatensatz war eine lückenlose, vollständige Akquisition der gesamten Lunge in höchstens 1 mm Schichtdicke. Dieses Kriterium wurde von allen 50 erfassten Datensätzen erfüllt.

#### 3.1.2 Studien-Datensätze

Für die Studie wurden retrospektiv Patienten aus dem Klinikums-internen Krankenhausinformationssystem (KIS) mit der Diagnose COPD oder Emphysem gesucht. Die Patientenliste wurde entsprechend den folgenden Einschlusskriterien gefiltert:

- stattgehabte CT-Untersuchung des Thorax und
- mindestens eine der folgenden Funktionsuntersuchungen im gleichen stationären oder ambulanten Aufenthalt:
  - Ganzkörperplethysmographie
  - 6 Minute Walk Test
  - Blutgasanalyse

43 Patienten im Zeitraum 2010 - 2011 erfüllten diese Kriterien. Wurde eine Untersuchung im gewählten Aufenthaltszeitraum mehrfach durchgeführt (etwa 6MWT), so wurden die Messwerte der frühesten Untersuchung verwandt.

Für diese retrospektive Studie bedurfte es keiner schriftlichen Patienteneinwilligung oder Genehmigung der Ethikkommission.

Sowohl aus den CT-Datensätzen als auch der Funktionsdiagnostik wurden nach ausführlicher Literaturrecherche Messparameter ausgewählt, die nach bisherigem Erkenntnisstand am besten geeignet zur Erfassung einer COPD erschienen, darüber hinaus auch CT-Parameter zur Erfassung der regionalen Emphysemverteilung. Durch die eingesetzten

Untersuchungen und nachfolgende (meist Computer-gestützte) Auswertung fielen außerdem multiple weitere Messparameter an, welche in die Auswertung dieser Arbeit nicht einbezogen wurden, der Vollständigkeit halber aber in den nachfolgenden Abschnitten mit angegeben werden sollen.

### 3.2 Untersuchungstechniken

#### 3.2.1 CT-Datensätze

Alle CT-Datensätze für diese Arbeit wurden an einem Multislice-CT der Firma Siemens (Sensation 64) akquiriert. Als Mindestvoraussetzung für einen Datensatz dieser Studie wurden folgende Parameter festgelegt:

- Schichtdicke  $\leq 1$  mm
- Komplette Abbildung des Lungenparenchyms
- Die Datensätze liegen im „Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)“-Format vor

Alle 43 Datensätze erfüllten diese Kriterien und wurden somit in die Untersuchung eingeschlossen.

##### 3.2.1.1 Faltungskern

Da ein Einfluss des (in Kapitel 1.8.1 beschriebenen) Faltungskerns auf die Rekonstruktionsalgorithmen nicht auszuschließen war, wurden diese miterfasst: 6 Datensätze (14%) wurden mit dem Faltungskern B50f rekonstruiert, 28 Datensätze (67%) mit dem Faltungskern B70f und 8 Datensätze (19%) mit dem Faltungskern B75f.

##### 3.2.1.2 Kontrastverstärkung und Atemlage

Kontrastverstärkte Untersuchungen machten 40 von 43 (93,0%) der Untersuchungen aus. Bei allen diesen Untersuchungen wurde das gleiche Kontrastmittel, Imeron 400 der Firma Bracco, verwandt.

Die i.v.-Injektion erfolgte mittels Doppelkolben-Druckspritze „Injektron CT2“ der Firma Medtron. Es wurden stets 50 ml unverdünnten Kontrastmittels injiziert, gefolgt von 30 ml isotonischer Natriumchloridlösung.

Mittels Bolustracking-Technik wurde der Start der Sequenzakquisition jeweils bei Erreichen eines Dichtewertes von 150 HE ausgelöst, gemessen in der Aorta ascendens in Höhe des Truncus Pulmonalis.

Alle Datensätze wurden in Inspiration akquiriert. Ein entsprechend im Gerät abgespeichertes Atemkommando wurde den Patienten automatisiert 3 Sekunden vor Beginn der Untersuchungssequenz über einen Lautsprecher gegeben.

### 3.2.2 Ganzkörperplethysmographie

Die Durchführung der Ganzkörperplethysmographie erfolgte in einem „MasterScreen Body“-Gerät der Firma Jäger.

Dafür wurden die Patienten in der Messkabine platziert, die Nase mit einer Nasenklemme verschlossen und sichergestellt, dass die Atmung nur über ein abdichtendes Mundstück möglich war. Die Messkabine wurde anschließend luftdicht verschlossen. Nach kurzer Adaptationszeit wurden Atemschleifen aufgezeichnet, wobei der Patient zunächst normal atmen durfte. Nun folgten mehrere Verschlussdruckmessungen bei normal atmendem Patienten. Dabei wird das Mundstück durch das Gerät beim Erreichen der endexpiratorischen Phase kurzzeitig verschlossen, so dass der Patient gegen Widerstand ein- und ausatmet.

Im Anschluss erfolgte mindestens ein langsames Manöver aus maximal möglicher Expiration, gefolgt von maximal möglicher Inspiration, zur Bestimmung der Vitalkapazität.

Nun wurde die Tür des Gerätes geöffnet und im Anschluss eine Spirometrie durchgeführt. Nach kurzer Erholungsphase mit normaler Atmung wurde der Patient aufgefordert, langsam pressend maximal auszuatmen, danach zügig maximal einzuatmen und dann so schnell wie möglich vollständig wieder auszuatmen. Dieses „Tiffenau-Manöver“ wurde, unterbrochen durch Erholungsphasen mit normaler Atmung, mindestens zwei mal durchgeführt.

Akquiriert wurden dabei folgende Parameter:

- LF\_VCmax - forcierte Vitalkapazität gemessen in l
- LF\_VCmax%Soll - forcierte Vitalkapazität in Bezug auf den Sollwert des Altersdurchschnitts, gemessen in %
- LF\_FEV1 - Das forcierte expiratorische Volumen (Einsekundenkapazität), gemessen in l
- LF\_FEV1%Soll - Das normalisierte forcierte expiratorische Volumen (Einsekundenkapazität) in Bezug auf den Sollwert des Altersdurchschnitts, gemessen in %
  
- LF\_TLC - die totale Lungenkapazität in l
- LF\_TLC%Soll - die totale Lungenkapazität in Bezug auf den Sollwert des Altersdurchschnitts, gemessen in %
- LF\_Rspez - der spezifische Atemwegwiderstand gemessen in kPa\*s

- LF\_Rspez%Soll - der normalisierte spezifische Atemwegwiderstand in Bezug auf den Sollwert des Altersdurchschnitts, gemessen in %

### 3.2.2.1 Fragestellungs-relevante Parameter

Für die Korrelation mit den übrigen Untersuchungsmethoden wurden die normalisierte Einsekundenkapazität LF\_FEV1%Soll sowie der normalisierte Atemwegwiderstand LF\_Rspez%Soll verwandt.

### 3.2.3 6 Minute Walk Test

Die Durchführung des 6MWT erfolgte auf einem 30 Meter langen Flur des Klinikums ohne Stufen oder Steigung. Die Patienten wurden aufgefordert, diesen Flur vollständig auf und ab zu gehen.

Bei Patienten, die für die Durchführung des Tests eine Sauerstoffgabe benötigten, wurde dies unter Angabe der Sauerstoffmenge in l/min vermerkt. Auch vorzeitig abgebrochene Untersuchungen wurden, unter Angabe der zurückgelegten Strecke, in die Auswertung mit einbezogen. Pausen oder Unterbrechungen des Gehens wurden nicht gesondert vermerkt.

Akquiriert wurden folgende Parameter:

- 6MWT\_pO2\_Ruhe - der Sauerstoffpartialdruck in Ruhe, gemessen in kPa
- 6MWT\_pO2\_Last - der Sauerstoffpartialdruck nach Belastung, gemessen in kPa
- 6MWT\_pCO2\_Ruhe - der Kohlendioxidpartialdruck in Ruhe, gemessen in kPa
- 6MWT\_pCO2\_Last der Kohlendioxidpartialdruck nach Belastung, gemessen in kPa
- 6MWT\_pH\_Ruhe - der Blut-pH-Wert in Ruhe (dimensionslos)
- 6MWT\_pH\_Last - der Blut-pH-Wert nach Belastung (dimensionslos)
- 6MWT\_BORG\_Ruhe - subjektiv empfundene Luftnot in Ruhe nach der BORG-Skala (dimensionslos)
- 6MWT\_BORG\_Last - subjektiv empfundene Luftnot nach Belastung nach der BORG-Skala (dimensionslos)
- 6MWT\_Strecke - die zurückgelegte Gehstrecke in Metern (m)

### 3.2.3.1 Fragestellungsrelevanter Parameter

Für die Korrelation mit den übrigen Parametern wurde die zurückgelegte Gehstrecke 6MWT\_Strecke verwandt.

## 3.3 CT-Datenverarbeitung

### 3.3.1 Software MeVIS Pulmo3D

Zur Beurteilung der Emphysemkomponente bei COPD bezüglich Ausprägung und Verteilung wurde die Software „MeVIS Pulmo3D“ in der Version 3.42 verwendet. Dieses Programm wurde von der Firma MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Deutschland, einem Zentrum für Forschung und Entwicklung im Bereich medizinischer Diagnosesysteme und Visualisierung, in Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut entwickelt.

Das Programm erlaubt eine vollautomatische Auswertung der Emphysemverteilung in der Lunge, ausgehend von einem vollständigen CT-Datensatz. Die Segmentierung und Datenverarbeitung erfolgt dabei in mehreren Schritten, wobei an mehreren Stellen Möglichkeiten zur manuellen Korrektur gegeben werden. Die Software legt einen Schwerpunkt auf Nachvollziehbarkeit der Segmentationschritte, deren Ergebnisse farbig kodiert in 3D-Darstellungen oder mehreren Schnittebenen visualisiert werden.

#### 3.3.1.1 Programmablauf

Dazu erfolgt vor Beginn der Segmentierung die Transformation der als transversale Einzelschichten vorliegenden DICOM-Bilder in ein 3D-Datensatzformat. Im ersten Schritt der Segmentierung erfolgt die Erkennung der Thoraxkontur, dann Dichte-basiert der überwiegend luftgefüllten Thoraxanteile.



Abbildung 5: MeVis Pulmo 3D Emphysemanalyse - Schritt 1: Erkennung luftgefüllter Thoraxanteile

Daraufhin wird der Tracheobronchialbaum bis auf Subsegmentebene erkannt, die Po-

sitionsdaten der Bronchien werden später für die korrekte Erkennung der Lungenlappen herangezogen. Das in diesem Segmentierungsschritt generierte 3D-Modell des Bronchialbaums wird im Programmablauf erst an späterer Stelle angezeigt, aber in diesem Schritt generiert.

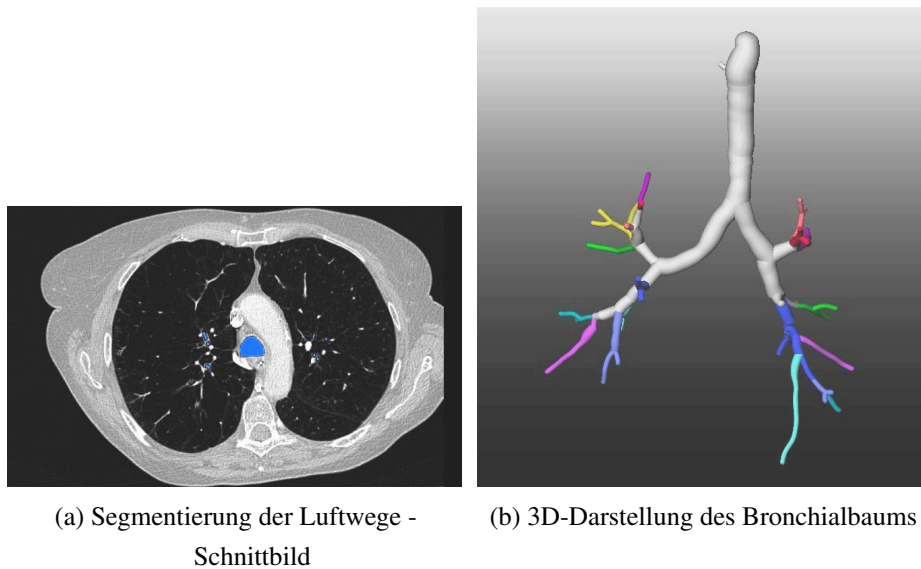


Abbildung 6: MeVis Pulmo 3D Emphyseanalyse - Schritt 2: Erkennung der Luftwege

In den beiden folgenden Programmschritten werden beide Lungenflügel separiert, um später getrennt analysiert zu werden. Darüber hinaus wird die „Außenkontur“ jedes Lungenflügels detektiert, was insbesondere im Hilus- und bei schwerem Emphysem im oberen Mediastinum eine Herausforderung für den Computeralgorithmus darstellt [63]. In der Ergebnisvisualisierung ist diese Herausforderung aber nur schwer darstellbar.





Abbildung 7: MeVis Pulmo 3D Emphysemanalyse - Schritt 3 & 4: Trennung und Abgrenzung der Lungenflügel

Im nächsten Segmentierungsschritt werden vom Hilus aus die Gefäßstrukturen erkannt und in die Peripherie verfolgt. Diese Informationen werden für die dann folgende Modellbasierte Detektion der Lungenlappen verwandt, aber auch bei der Berechnung des späteren Lungenvolumens berücksichtigt.

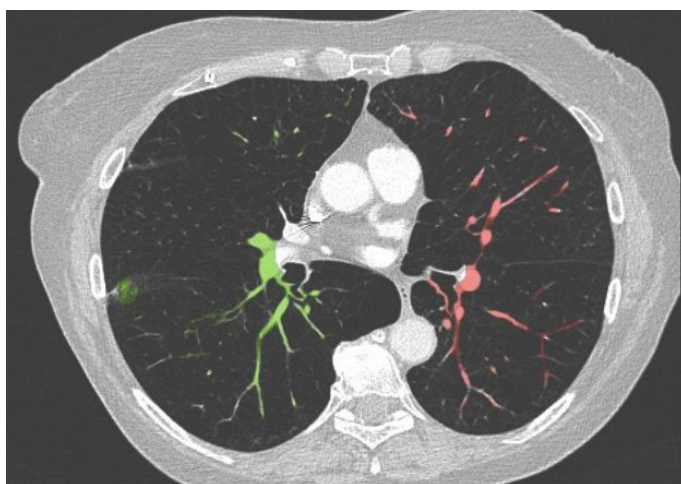


Abbildung 8: MeVis Pulmo 3D Emphysemanalyse - Schritt 5: Detektion der Lungengefäße

Jetzt wird die Lunge auf Lappenebene segmentiert. Hierfür verwendet das Programm eine interaktive Wasserscheidentransformation, welche neben der Ortskodierung der Hilusgefäße und Segmentbronchi auch in den Originaldaten vorhandene Fissurinformation mit einbezieht [63]. Dieser Schritt ist die wohl größte Herausforderung an die dahinter stehenden Algorithmen, daher wurde hier eine weitreichende Möglichkeit der manuellen

Korrektur gegeben. Dabei kann der Nutzer die Konturen der einzelnen Lappenspaltan separat in den drei CT-Standardebenen (transversal, coronar, sagittal) mit wenigen Mausklicks nachziehen.

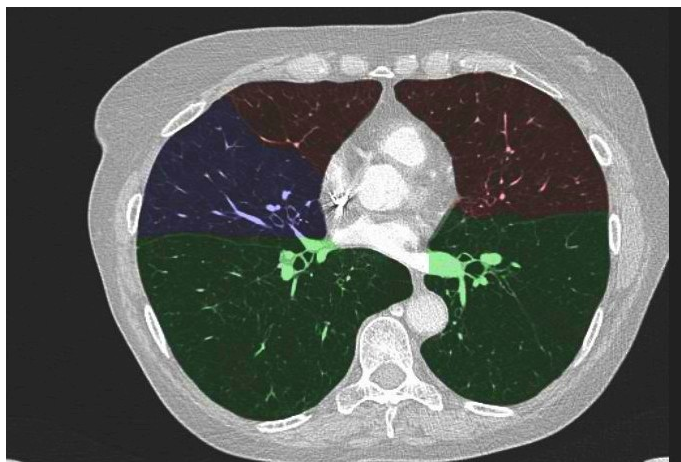


Abbildung 9: MeVis Pulmo 3D Emphysemanalyse - Schritt 6: Lungenlappensegmentierung

Als letzter Segmentierungsschritt erfolgt die Auswertung der segmentierten Lungenlappen hinsichtlich ihrer Lungendichte. Diese Auswertung erfolgt Cluster-basiert, Volumina mit ähnlichen Dichtewerten werden dabei für die spätere Auswertung zusammengefasst, um die Komplexität der Auswertung und die damit benötigte Rechenzeit zu verringern. Auch hier erfolgt eine farbkodierte Visualisierung.

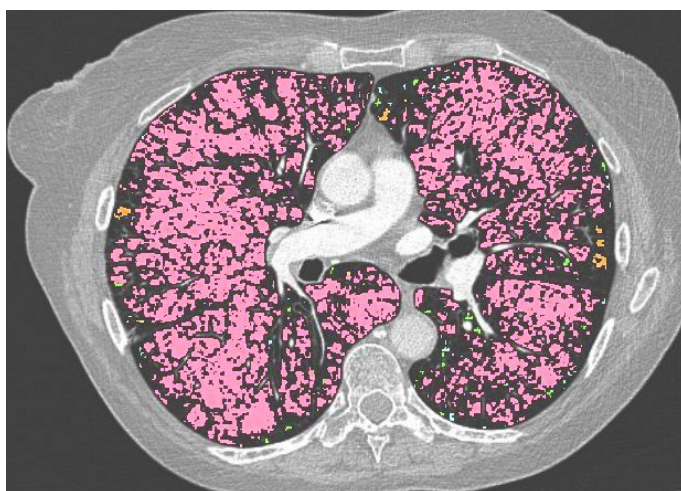


Abbildung 10: MeVis Pulmo 3D Emphysemanalyse - Schritt 7: Cluster-basierte Dichtewertanalyse

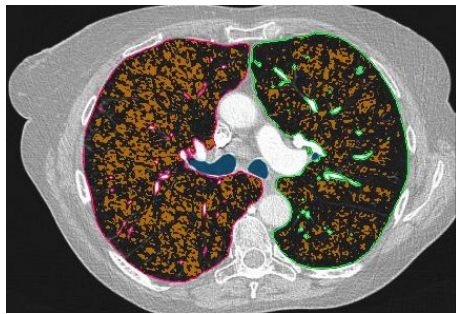
Abschließend werden alle errechneten Werte in einem detaillierten Befundbericht ausgegeben. Dieser Bericht wird tabellarisch dargestellt und kann interaktiv, hinsichtlich

der Aufteilung in Lungenflügel, Lungenlappen oder Lungendrittel, variiert werden.

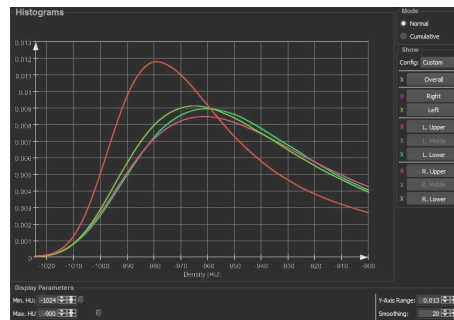
Histogram Evaluation Results													
Comp./Param.	Vol. [ml]	Rel. Vol.	MLD [HU]	StdDev [HU]	Wt. [g]	Rel. Wt.	P15 [HU]	Pk [HU]	FWHM [HU]	HAV	LAV	LAV2	
Overall	Total	4810	100.0 %	-955	27	217	100.0 %	-985	-968	110	0.0 %	33.2 %	58.4 %
	Core	3349	69.6 %	-958	27	141	64.9 %	-987	-973	96	0.0 %	37.3 %	63.2 %
	Peel	1461	30.4 %	-948	27	76	35.1 %	-979	-947	96	0.0 %	23.8 %	47.3 %
Right Lung	Total	2665	55.4 %	-957	27	114	52.4 %	-987	-973	100	0.0 %	37.1 %	62.3 %
	Core	1890	39.3 %	-960	26	75	34.5 %	-989	-977	88	0.0 %	41.3 %	67.0 %
	Peel	775	16.1 %	-950	27	39	17.9 %	-981	-959	120	0.0 %	26.6 %	50.7 %
Left Lung	Total	2145	44.6 %	-952	27	103	47.6 %	-982	-962	118	0.0 %	28.3 %	53.6 %
	Core	1459	30.3 %	-955	27	66	30.4 %	-984	-965	96	0.0 %	32.0 %	58.3 %
	Peel	686	14.3 %	-946	27	37	17.2 %	-976	-947	96	0.0 %	20.6 %	43.5 %
R. Upper Half	Total	1254	26.1 %	-962	26	48	22.0 %	-990	-979	76	0.0 %	44.5 %	69.4 %
	Core	907	18.9 %	-965	26	32	14.8 %	-991	-981	68	0.0 %	48.7 %	73.3 %
	Peel	347	7.2 %	-955	27	16	7.2 %	-985	-969	102	0.0 %	33.5 %	59.0 %
R. Lower Half	Total	1412	29.3 %	-953	27	66	30.4 %	-983	-965	114	0.0 %	30.5 %	56.0 %
	Core	983	20.4 %	-957	26	43	19.7 %	-986	-969	92	0.0 %	34.6 %	61.2 %
	Peel	428	8.9 %	-946	27	23	10.7 %	-977	-947	96	0.0 %	21.0 %	44.0 %
L. Upper Half	Total	1003	20.9 %	-952	27	48	22.2 %	-983	-962	125	0.0 %	28.7 %	53.5 %
	Core	698	14.5 %	-954	27	32	14.7 %	-985	-968	108	0.0 %	31.8 %	57.5 %
	Peel	305	6.3 %	-946	27	16	7.6 %	-977	-948	98	0.0 %	21.6 %	44.2 %
L. Lower Half	Total	1142	23.7 %	-952	27	55	25.3 %	-982	-959	106	0.0 %	28.0 %	53.6 %
	Core	761	15.8 %	-955	26	34	15.7 %	-984	-965	92	0.0 %	32.2 %	58.9 %
	Peel	381	7.9 %	-945	26	21	9.6 %	-975	-947	96	0.0 %	19.7 %	43.0 %

Abbildung 11: MeVis Pulmo 3D Emphyseanalyse - Schritt 8: Ergebnisbericht

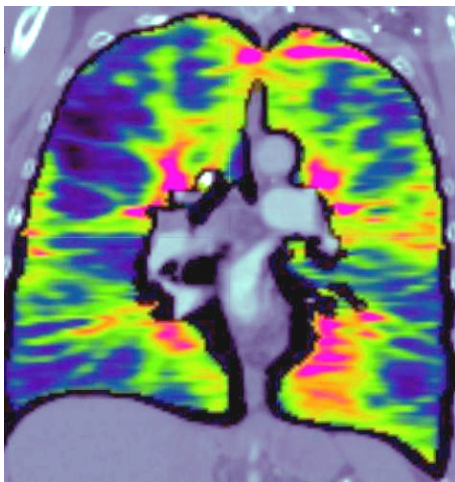
Darüber hinaus stehen diverse ergänzende visuelle Auswertemodi zur Verfügung, die eine schnelle qualitative Erfassung der Emphysemschwere und Emphysemverteilung sowohl in 2D, 3D als auch in Form von Histogrammen ermöglichen. Alle diese Visualisierungen lassen sich zusätzlich interaktiv konfigurieren.



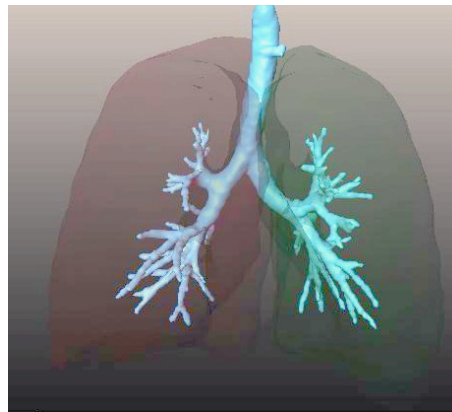
(a) 2D-Darstellung der Lungendichte



(b) Lappenbasiertes Histogramm der Dichtewertverteilung



(c) Density-Map der Lunge mit farbkodierter Lungendichte



(d) 3D-Darstellung von Lunge & Bronchialbaum

Abbildung 12: MeVis Pulmo 3D Emphysemanalyse - Visualisierung der Ergebnisse

### 3.3.1.2 Programmanforderungen

Eine zeitlich begrenzte Benutzerlizenz der Pulmo3D-Software konnte im Rahmen der Kooperation mit MeVis erworben werden.

Technische Voraussetzungen für die erfolgreiche Installation der Software waren die 64-Bit-Ausführung eines Windows-Betriebssystems mit ausreichendem Arbeitsspeicher sowie ausreichend Festplatten-Platz für die Aufnahme der CT-Rohdatensätze und die daraus berechneten Ergebnisse (zusammen ca. 250 MB pro Datensatz).

Als Workstation stand ein Dell Z600 PC mit 4 Gigabyte Arbeitsspeicher und einem Intel Xeon Prozessor unter Windows XP Professional 64bit zur Verfügung.

#### 3.3.1.3 Erfasste Werte

Pulmo3D liefert Messwerte für die gesamte Lunge, den rechten bzw. linken Lungenflügel sowie für die 5 jeweiligen Lungenlappen (Ober-, Unter- und Mittellappen rechts, Ober- und Unterlappen links). Jedes dieser Areale kann nochmals unterteilt werden in den Lungenkernbereich (core) und den Randbereich (peel).

Für jeden dieser Lungenanteile wurden folgende Messwerte ermittelt:

- Vol. - das Volumen in ml
- Rel. Vol. - Anteil des Volumens am Gesamt-Lungenvolumen in %
- MLD - „Mean Lung Density“, die mittlere Dichte, in HE
- StdDev - Standardabweichung der mittleren Lungendichte in HE
- Wt - das errechnete Lungengewicht (errechnet aus Volumen und Dichte sowie einem Konversionsfaktor), in Gramm (g)
- Rel. Wt - das relative Gewicht, bezogen auf die gesamte Lunge
- P15 - die 15. Perzentile der Dichtewertverteilung im Histogramm, in HE
- PK - der Scheitelpunkt des Dichtewerthistogramms und somit der am häufigsten gemessene Dichtewert, in HE
- FWHM - die Halbwertsbreite („Full Width at Half Maximum“) der Dichteverteilungskurve in HE
- HAV - „High Attenuation Volume“ (Synonym: Fibroseindex), Anteil des Lungenvolumens mit einer Dichte höher als der Grenzwert (-700 HE) in %
- LAV1 - „Low Attenuation Volume“ (Synonym: Emphyseindex), Anteil des Lungenvolumens mit einer Dichte geringer als der Grenzwert (-910 HE), bezogen auf VOL, in %
- LAV2 - „Low Attenuation Volume“ (Synonym: Emphyseindex), Anteil des Lungenvolumens mit einer Dichte geringer als der Grenzwert (-950 HE), bezogen auf VOL, in %

Pro Datensatz werden somit 192 Messwerte erfasst. Die Benennung der Variablen erfolgte nach dem Schema „Areal“\_„Kern oder Rand“\_„Messwert“. Entsprechend enthält die Variable „L\_Lower\_Lobe\_Core\_Vol“ das Volumen des Kernbereichs für den linken Unterlappen.

Die folgende Grafik soll die aus der Dichtewertverteilung gewonnenen Messwerte zum besseren Verständnis visualisieren.

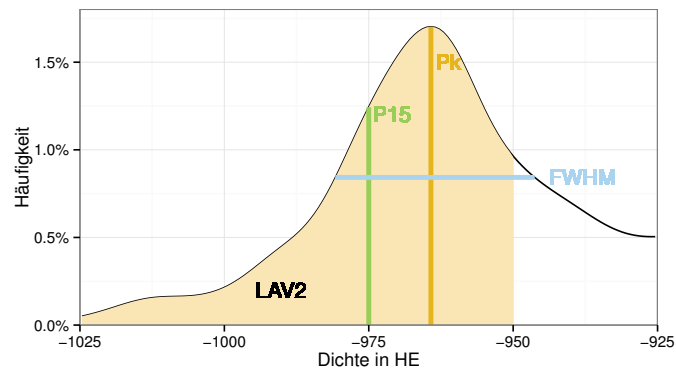


Abbildung 13: Aus der Dichtewertverteilung ermittelte Messwerte: 15. Perzentile P15, Spitzenwert PK, Halbwertsbreite FWHM und Emphyseindex LAV2

#### 3.3.1.4 Fragestellungsrelevanter Parameter LAV2

Der Parameter LAV2, also der prozentuale Anteil des Lungenvolumens mit Dichtewerten geringer als -950 HE, wurde als Marker für die Quantifizierung des Lungenemphysems verwandt. Die Korrelation des „low attenuation volume“ mit der Emphysemausprägung in makroskopischen und mikroskopischen pathologischen Präparaten wurde in mehreren Arbeiten gezeigt [30, 31, 70]. Im Folgenden wird der Begriff „Emphyseindex“ synonym für diesen Parameter verwandt.

#### 3.3.1.5 Datenexport und -transformation

MeVIS Pulmo 3D bietet in der verwandten Software-Version für erfasste Messwerte die Option, diese als Textdatei zu exportieren. Darin sind die erfassten Messwerte tabellenartig aufgelistet, was die automatische Weiterverarbeitung mehrerer Datensätze, insbesondere den Datenimport in übliche Statistik-Software so nicht möglich macht. In den Einstellungsoptionen besteht darüber hinaus eine weitere Möglichkeit, die Daten zu exportieren. Dabei werden die Rohdaten Zeile für Zeile untereinander geschrieben, wobei auf eine Zeile mit Namen eine Zeile mit dem entsprechenden Wert folgt. Übliche Statistik-Software erwartet die Datensätze für gewöhnlich als Komma-getrennte Werte, wobei jede Zeile einen Datensatz enthält (CSV = comma separated values).

Ein in der Programmiersprache PHP selbst geschriebenes Script (Programm) übernimmt die Transformation des zeilenweisen Ausgabeformats in das csv-Datenformat und fasst dabei alle Ausgangsdateien aus einem Verzeichnis in einer einzelnen Ausgabedatei für die Weiterverarbeitung zusammen. Um dabei die Reproduzierbarkeit der Daten zu gewährleisten und etwa durch Programmfehler hervorgerufene Datenverfälschungen auszuschließen,

werden die Originaldateien bei der Umwandlung nicht verändert, die Ergebnisse werden in jedem Fall in eine separate Datei geschrieben. Der Quelltext des Scripts findet sich im Anhang C und steht unter der Lesser GNU Public License (LGPL) quelloffen zur Verfügung.

#### 3.3.2 Reliabilität der Auswertung

Die Prototyp-Software MeVis Pulmo 3D strebt eine möglichst vollautomatische Quantifizierung der Lunge in Hinblick auf die Emphysembeurteilung an. Von allen in Kapitel 3.3.1.1 aufgeführten Programmschritten ist Schritt 6, die Detektion der Interlobärspalten, als am ehesten fehlerträchtig einzuschätzen. Daher ist dieser Programmpunkt wohl auch als interaktiver manueller Korrekturschritt in der Auswertung gleichberechtigt neben der automatischen Auswertung konfigurierbar.

Da die Interlobärspalten schmale lineare Strukturen mit meist bogigem Verlauf im dreidimensionalen Raum darstellen und zumindest partiell inkomplette Fissuren recht häufig anzutreffen sind [42, 89], darf eine automatische Detektion des Fissurverlaufs als eine große Herausforderung an die Software angesehen werden. Die korrekte Zuordnung von Lungengewebe zu einem Lungenlappen stellt dabei die Basis der meisten erhobenen Messwerte dar, somit kommt der Fissurerkennung eine gewisse Relevanz zu.

Daher wurden die in Kapitel 3.1.1 genannten 50 Testdatensätze zunächst mit vollautomatischem Programmablauf und nachfolgend mit visuell-interaktiver „manueller“ Fissurkorrektur ausgewertet. Die dabei ermittelten Volumina der einzelnen Lungenlappen wurden für jedes Datensatz-Paar aus automatischer und manueller Auswertung mittels gepaartem T-Test verglichen.

#### 3.3.3 Emphysemheterogenität

Für die Berechnung der Emphysemheterogenität wurden die Mittlere Lungendichte (MLD), die 15. Perzentile des Dichtewerthistogramms (P15), der Scheitelpunkt des Dichtewerthistogramms (PK), die Halbwertbreite des Dichtewerthistogramms (FWHM) und der Emphysemindex (LAV2), bezogen auf beide Ober- und Unterlappen, ausgewertet. Der Mittellappen wurde aufgrund seines geringen anteiligen Volumens in die Heterogenitätsbetrachtung nicht mit einbezogen.

Für jeden Datensatz wurde der Betrag des jeweiligen Maximum und Minimum ermittelt, wobei leere Messwerte (etwa nach stattgehabter Lobektomie) ausgeschlossen wurden. Aus den Maxima und Minima wurde die Differenz gebildet (het\_MLD, het\_P15, het\_PK, het\_FWHM und het\_LAV2) und dieser Wert in Relation zum Maximum (hetrel\_MLD,

hetrel\_P15, hetrel\_PK, und hetrel\_FWHM) gesetzt, um die Heterogenität sowohl absolut als auch relativ bezogen auf die Emphysemschwere zu erfassen. Die Bestimmung einer relativen Heterogenität für den Emphyseindex LAV2 ist nicht sinnvoll, da der Emphyseindex bereits einen relativen Wert darstellt und somit auch seine Heterogenität ein Relativwert ist.

Eine beispielhafte Berechnung anhand der mittleren Lungendichte eines Patientendatensatzes mit den Werten -816 HE für den rechten Oberlappen, -705 HE für den rechten Unterlappen, -821 HE für den linken Oberlappen und -732 HE für den linken Unterlappen ergibt als Maximum den Wert 821 HE und als Minimum 705 HE. Der Heterogenitätswert *het\_MLD* errechnet sich aus  $821HE - 705HE = 116HE$ .

Bezogen auf das Maximum von 821 HE errechnet sich *hetrel\_MLD* als  $116HE/821HE = 14,13$ .

#### 3.3.4 Bronchusauswertung

Die Auswertung der Bronchien erfolgte software-basiert mit Hilfe des Programms AirwayInspector (<http://airwayinspector.acil-bwh.org/>). Dieses basiert auf einer älteren Version (2.8-dev) des Bildverarbeitungs-Frameworks „3D Slicer“ (<http://www.slicer.org>) und erlaubt eine semiautomatische Auswertung von Bronchien.

Die Benutzung der Software ist nur spärlich dokumentiert und wenig intuitiv. Darüber hinaus waren auf der für die Auswertung avisierten Workstation unter Windows XP häufige Programmabstürze zu verzeichnen. Erst eine Installation unter einer 64-bit-Version des Betriebssystems Ubuntu-Linux 14.04 auf einem Rechner mit Intel Core i5-2500K Prozessor und 8 Gb Arbeitsspeicher erlaubte eine erfolgreiche Auswertung.

Dazu wurden nach Import des DICOM-Datensatzes Messpunkte in den Bronchien aller Lungenlappen festgelegt. Mittels Platzierung des Mauszeigers im Navigator-Fenster auf das Bronchuslumen und Druck der Taste „a“ wurden manuell die Koordinaten für die nachfolgende Bronchus-Segmentierung ausgewählt, wobei mittels eines zoom-Fensters eine visuelle Erfolgskontrolle möglich war.



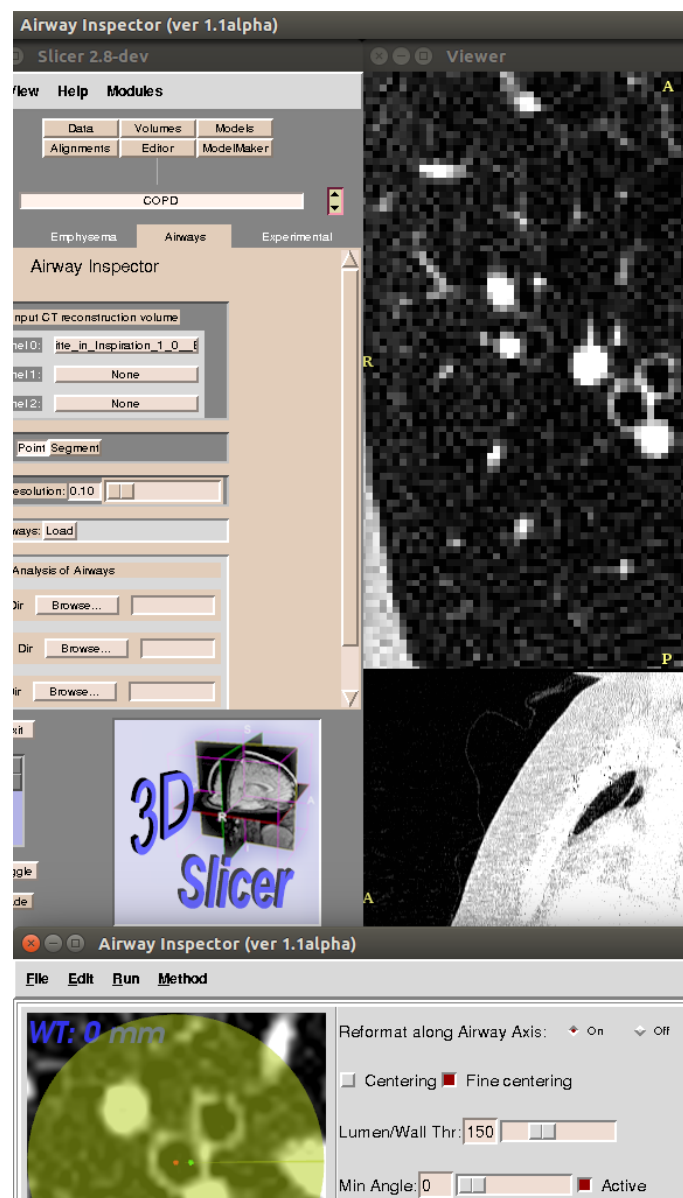


Abbildung 14: Airway-Inspector: Beispielhafte Bronchus-Segmentierung mit visueller Erfolgskontrolle im unteren Bild Drittel. Quelle: eigene Daten

Auf diese Weise wurden in beiden Lungenflügeln Messpunkte in den Segmentbronchien mindestens der 3.-5. Bronchusgeneration festgelegt, wobei pro Lungenlappen mindestens zwei Segmentbronchien bis in die Peripherie verfolgt wurden. Wo möglich, wurden auch Äste der 6. und 7. Generation in die Auswertung mit einbezogen.

Ein Computeralgorithmus berechnet dann für jeden Messpunkt den Mittelpunkt des Bronchus, und ausgehend davon wird strahlenförmig in alle Richtungen ein Schwächungsprofil erstellt. Anhand dieses Schwächungsprofils werden dann die Fläche und die Dichte von Bronchuslumen und Bronchuswand bestimmt sowie weitere Messparameter daraus

abgeleitet [37].

AirwayInspector erlaubt die Auswertung des Schwächungsprofils mit verschiedenen Messmethoden. Für diese Arbeit wurde die PhaseCongruency-Methode gewählt, welche gegenüber der FWHM-Methode eine bessere Genauigkeit der Bronchuswanderkennung bieten soll [28].

Diese Methode kennt verschiedene Filter, die Einfluss auf Segmentierungsergebnis haben. Literatur zur Dokumentation dieser Filter war nicht auffindbar. Anhand mehrerer Testdatensätze wurden die Filter miteinander verglichen. Dabei zeigte der Filter „Mode2 - Optimal Multiplication factor (analytic)“ visuell die genaueste Anpassung an die bestehenden Konturen, und wurde daher für die Auswertung aller Datensätze fest eingestellt. Desweiteren bietet AirwayInspector die Möglichkeit, die Ergebnisse für einen weichen („B31f“) oder einen kantenbetonten („B46f“) Faltungskern zu adaptieren. Diese Einstellung wurde für alle Datensätze auf den kantenbetonten Faltungskern „B46f“ eingestellt, was den tatsächlichen angewandten Rekonstruktionskerneln am nächsten lag.

An weiteren Einstellungen, die möglicherweise Einfluss auf das Messergebnis haben, wurden folgende Voreinstellungen gewählt und für alle Auswertungen konstant belassen:

- Reformat along airway axis = ein
- Centering = ein
- Fine centering = ein
- Contour = aus
- Ellipse Contour = ein

Für jeden Messpunkt wurden durch das Programm folgende Messwerte ermittelt:

- Inner Radius - der Radius des Lumens in mm
- Outer Radius - der Radius des gesamten Bronchus in mm
- Wall Thickness - die Wanddicke mm
- Wall Intensity WI - die mittlere Dichte der Bronchuswand in HE
- Peak WI - die maximale Dichte der Bronchuswand in HE
- Inner WI - die Dichte an der Bronchusinnenwand in HE
- Outer WI - die Dichte an der Bronchusinnenwand in HE
- WA% - das Verhältnis von Bronchuswandfläche zur Gesamtbronchusfläche (Lumen + Wand)
- Pi - der innere Perimeter (Innenumfang) in mm
- sqrt(WA) - die Quadratwurzel der Bronchuswandfläche ( $A_o - A_i$ ) in mm
- $A_i$  - die Fläche des Bronchuslumens in  $mm^2$
- $A_o$  - die Fläche des Gesamtbronchus in  $mm^2$

- RL Inner Diam - der Durchmesser des Bronchuslumens in rechts-links-Messung in mm
- RL Outer Diam - der Durchmesser des Gesamtbronchus in rechts-links-Messung in mm
- AP Inner Diam - der Durchmesser des Bronchuslumens in anterior-posterior-Messung in mm
- AP Outer Diam - der Durchmesser des Gesamtbronchus in anterior-posterior-Messung in mm

Darüber hinaus liefert AirwayInspector noch mehrere Messwerte, die nicht klar dokumentiert sind und somit nicht in die Auswertung einbezogen wurden:

- Vessel Intensity (HE)
- Lumen I (HE)
- Parenchyma I (HE)
- Energy-Mean
- Power-Mean

Jeder der oben genannten Messpunkte wurde in den original-Ergebnissen noch ergänzt um die jeweilige Standardabweichung, Minimum und Maximum. Für diese Arbeit wurden jedoch die oben genannten Mittelwerte genutzt und diese ergänzenden Parameter nicht weiter ausgewertet.

#### 3.3.4.1 Fragestellungs-relevanter Parameter PI10

Bildmorphologisches Hauptkorrelat einer Bronchitis ist die Wandverdickung des Bronchus. In den letzten Jahren haben mehrere Arbeiten [35, 74, 82] Index-Parameter zur Beurteilung der Bronchuswanddicke etabliert. Diese Parameter beschreiben die Wanddicke eines idealisierten Bronchus mit 10 mm Innenumfang, genannt PI10.

Mittels eines in der Software R [90] erstellten Scripts (siehe Anhang C) wurde dazu für jeden Patienten eine „globale“ PI10 ermittelt. Dazu wurden alle Bronchusmessungen eines Patienten in einem Scatterplot abgebildet, in dem für jeden Messpunkt der Bronchus-Innenumfang  $P_i$  auf der X-Achse und die (als Quadratwurzel der Wandfläche gemessene) Wanddicke  $\sqrt{WA}$  auf der Y-Achse aufgetragen sind. Die Korrelation zwischen beiden Werten wurde als Steigungsgerade in den Scatterplot eingetragen. Anstieg und Y-Achsen-Schnittpunkt dieser Steigungsgeraden wurden von einer in der Software vorexistierenden Funktion errechnet. Anhand der allgemeinen Geradengleichung  $y = m * x + b$  konnte nun bei bekannter Steigung  $m$  und Y-Achsen-Schnittpunkt  $b$  sowie

einem Bronchus-Innenumfang  $x = 10$  die dazugehörige Bronchuswanddicke  $y$ , also der PI10-Wert errechnet werden. Auch dieser Punkt wurde, farblich hervorgehoben, in den ursprünglichen Scatterplot mit eingefügt, wie folgend beispielhaft dargestellt:

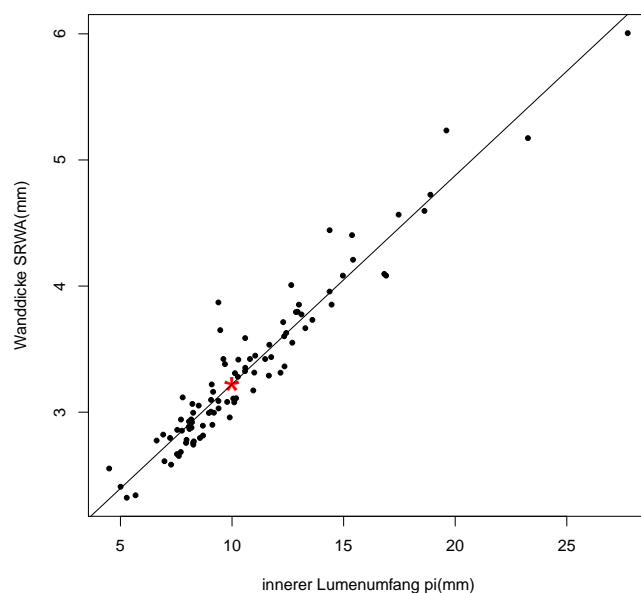


Abbildung 15: Graphische Ermittlung des PI10-Wertes - der Wanddicke eines idealisierten Bronchus mit 10 mm Innenumfang, Quelle: eigene Daten

### 3.3.5 Gefäßdarstellung

Neben den primär pulmonalen Exazerbationsursachen gehören cardiovaskuläre Veränderungen, insbesondere thrombembolische Ereignisse zu den häufigsten Gründen einer COPD-Exazerbation [92].

Wells et al. fanden in einer Multicenter-Studie bei COPD-Patienten einen Zusammenhang zwischen der Exazerbationsrate und dem Durchmesser des Truncus pulmonalis in Bezug auf den Aortendurchmesser [114]. Dabei werden in einer definierten axialen CT-Schicht exakt in Höhe der Pulmonalarterienaufzweigung die Diameter der Aorta ( $A$ ) und des Truncus pulmonalis ( $PA$ ) gemessen und ihr Quotient  $PA/A$  gebildet. Dieser wird im Folgenden als  $PA:A$ -Ratio bezeichnet.

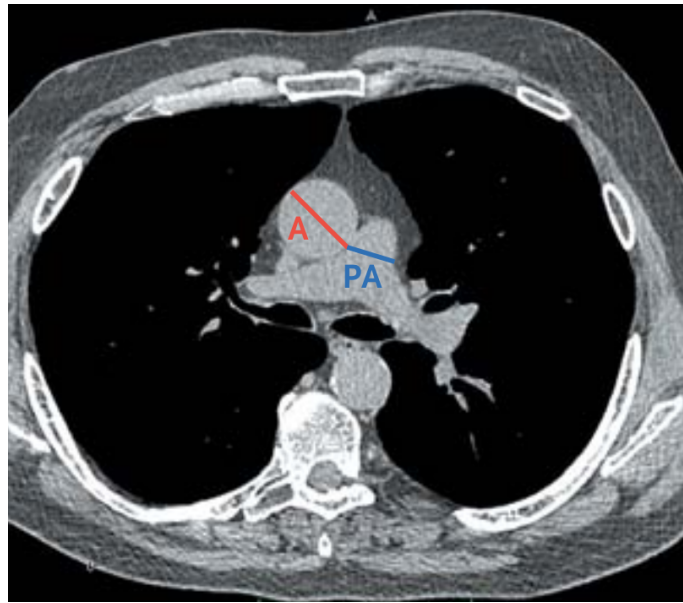


Abbildung 16: Ermittlung der PA:A-Ratio, dem Verhältnis der Durchmesser von Truncus pulmonalis und Aorta. Quelle: Wells et al. [114]

Die Messung der entsprechenden Gefäßdurchmesser ist ohne zusätzlichen Software-Aufwand schnell, einfach und reproduzierbar durchführbar, daher wurde diese Auswertung auch in die aktuelle Arbeit mit einbezogen.

### 3.4 Exazerbationshäufigkeit

Die Exazerbationshäufigkeit wurde zum Einen aus dem Klinikums-eigenen KIS erfasst, zum Zweiten konnte mit freundlicher Genehmigung Einsicht in das Dokumentationssystem eines langjährig am Ort ansässigen Facharztes für Pulmonologie genommen werden.

Erfasst wurden aus Daten des KIS Anzahl und Zeiträume der ambulanten oder stationären Klinikumsaufenthalte mit der Diagnose einer exazerbierten COPD. In der Auswertung des Facharzt-Dokumentationssystems wurde entweder die Diagnose einer Exazerbation bei COPD oder (entsprechend der amerikanischen Definition der Exazerbation) die Dokumentation einer Medikationsänderung mit Zugabe oder Höherdosierung, entweder eines Antibiotikums oder eines Cortisonpräparats, als Exazerbation gewertet.

Die Daten wurden zusammengeführt und unter Einsicht in entsprechende Entlassbriefe um überlappende Ereignisse beziehungsweise Zeiträume bereinigt. Einbezogen wurden nur Angaben im Zeitraum von 2006 bis 2014, da eine durchsuchbare KIS-Dokumentation der Klinik erst seit 2006 verfügbar war.

### 3.4.1 Fragestellungs-relevanter Parameter ExFreq

Die Exazerbationsfrequenz  $ExFreq$  wurde aus der Anzahl der Exazerbationen  $ExZahl$  geteilt durch den Zeitraum zwischen erstem und letztem dokumentierten Auftreten einer Exazerbation (in Jahren) ermittelt. Zusätzlich wurde die Anzahl „schwerer Exazerbationen“ mit Klinik-Aufenthalt dokumentiert.

Bei Durchsicht der Rohdaten fanden sich auffällig hochfrequente Klinikaufenthalte mit der Diagnose „Exazerbierte COPD“ in einigen nicht pulmonologisch geführten Patienten. Mehrfach handelte es sich dabei um Verlaufskontrollen im Rahmen kardiologischer oder onkologischer Erkrankungsbilder. Hier bestand der Verdacht einer Fehlkodierung der COPD-Exazerbation, daher wurde eine Subgruppenanalyse der Exazerbationsfrequenz unter den primär pulmonologisch geführten Patienten durchgeführt.

## 3.5 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung erfolgte unter Ubuntu Linux 13.04 64bit mit der open-source-Software SOFA Statistics [83] sowie dem Statistik-Paket R [90].

Mit den Mitteln der deskriptiven Statistik wurden Verteilungen dargestellt sowie mögliche Zusammenhänge evaluiert.

Die Software MeVis Pulmo 3D arbeitet weitgehend automatisch zur Evaluation der Emphysemschwere und Verteilung. Lediglich bei der Detektion der Interlobärspalten (Lungenfissuren) fordert die Software in der Voreinstellung zur manuellen Korrektur auf. Mittels gepaartem T-Test wurde für die Testdatensätze geprüft, ob zwischen automatischer Fissurendetektion und manueller Fissurkorrektur signifikante Unterschiede der Lappenvolumina gemessen wurden.

Mit dem Shapiro-Wilks-Test wurde die Normalverteilung der Messparameter überprüft. Dies wurde zusätzlich mittels Histogramm und QQ-Plots visuell kontrolliert.

Für die Korrelation zweier normal verteilter Variablen wurde der Korrelationstest nach Pearson verwandt. Für alle Korrelationsanalysen bei nicht sicher normal verteilten Variablen kam dagegen der Korrelationstest nach Spearman [104] zum Einsatz. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens ordinal skalierten Größen. Ein linearer Zusammenhang ist dabei nicht zwingend vorausgesetzt [9].

Zusätzlich wurde für alle Korrelationstestergebnisse auch ein Scatterplot erstellt, um die Korrelation visuell zu überprüfen und Hinweise auf nichtlineare beziehungsweise

nicht-monotone Zusammenhänge zu erkennen.

Um eine Alphafehler-Kumulierung durch multiples Testen in derselben Stichprobe zu vermeiden, wurden die Ergebnisse der Korrelationen mittels Holm-Korrektur adjustiert [46].

Mittels schrittweiser multipler linearer Regression sollten abschließend mögliche Prädiktoren im CT für die Exazerbationshäufigkeit der COPD ermittelt werden.

Soweit nicht anders angegeben, werden die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt. Zusätzlich wird, wo möglich, das 95%-Konfidenzintervall (KI) für Ergebnisse mit angegeben.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Übersicht

Zunächst sollen deskriptive statistische Angaben zum Patientenkollektiv (4.2) gemacht werden. Danach soll die Robustheit der automatischen computergesteuerten Emphysemwertung anhand eines Vergleichs mit manueller Nachkorrektur analysiert werden (4.3). Der folgende Abschnitt zeigt die Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung der einzelnen Messparameter(4.4). Anschließend sollen zur Hypothesengenerierung Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung und des 6MWT auf mögliche Zusammenhänge mit ermittelten CT-Parametern überprüft werden (4.5). Zuletzt soll eine lineare Regressionsanalyse mögliche Prädiktoren der Exazerbationsfrequenz in den CT-Messungen ermitteln (4.6).

### 4.2 Deskriptive Statistik

#### 4.2.1 Patientenverteilung nach Alter und Geschlecht

Die für die Studie inkludierten 43 Patienten teilten sich in 19 Frauen und 24 Männer auf. Das durchschnittliche Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt betrug  $66 \pm 9$  Jahre (95%-KI 62,6 - 68,6 Jahre, Spanne 22 - 81 Jahre), wobei die Frauen mit  $63 \pm 12$  Jahren (95%-KI 57,5 - 67,9 Jahre, Spanne 22 - 78 Jahre) im Schnitt etwas jünger waren als Männer mit  $68 \pm 6$  Jahren (95%-KI 65,3 - 70,7 Jahre, Spanne 54 - 81 Jahre).

Als Ausreißer fällt dabei eine 22-jährige Patientin auf, die aufgrund einer Pneumonie und lokalisierten Emphysebullae im rechten Unterlappen alle als Einschlusskriterien der Studie benötigten Untersuchungen vorzuweisen hatte. Eine COPD lag in diesem Fall nicht vor.

#### 4.2.2 Patientenverteilung nach GOLD-Stadium

Nach GOLD-Stadien eingeteilt fand sich 1 Patient im Stadium 1, 9 Personen im Stadium 2, 11 im Stadium 3 und 18 im Stadium 4.

Bei den verbleibenden 4 Personen handelte es sich in 1 Fall um die bereits erwähnte 22-jährige Patientin mit Pneumonie und lokalisierten Emphysebullae, in einem weiteren Fall um eine Person mit restriktiver Lungenfunktionsstörung. Bei einem weiteren, primär kardiologisch geführten Patienten, war zwar die Diagnose einer COPD gegeben, allerdings ohne Angabe des GOLD-Stadiums, was aus den vorliegenden Untersuchungsdaten auch nicht ableitbar war. Bei einer vierten Person bestand formal ein GOLD-Stadium



4, basierend auf einer Tumor-bedingten Totalatektase eines Lungenflügels. In der CT-Auswertung wurde jedoch ein Teil des belüfteten Lungenflügels der Gegenseite zugeordnet, was sich nicht manuell korrigieren ließ. Da in diesem Datensatz auch nur der belüftete Lungenflügel für die Bronchuswanddickenbestimmung verfügbar war und eine Alteration der Lungenfunktionsprüfung durch die Totalatektase anzunehmen ist, wurde der gesamte Datensatz von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Verteilung männlicher und weiblicher Patienten innerhalb der einzelnen GOLD-Stadien war nicht homogen. Im Stadium 1 fand sich 1 Frau. Im Stadium 2 wurden 3 Frauen und 6 Männer eingruppiert. Im Stadium 3 fanden sich 7 Frauen und 4 Männer. Im Stadium 4 überwog bei 6 Frauen und 12 Männern der Anteil männlicher Patienten deutlich.

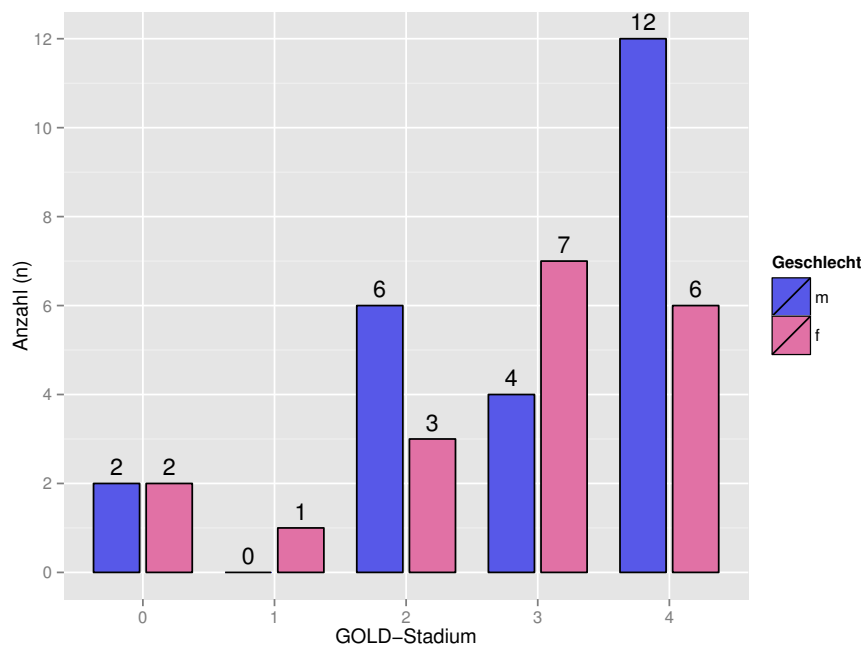


Abbildung 17: Aufteilung männlicher und weiblicher Patienten nach GOLD-Stadium

#### 4.2.3 Nikotinanamnese

Obgleich der Nikotinkonsum wichtigster Risikofaktor der COPD ist, waren die vorliegenden Angaben zum Nikotinkonsum sehr heterogen und für eine weitere Auswertung nicht geeignet.

Eine quantitative Angabe des Nikotinkonsums in Form von pack-years lag nur für 6 der 43 Patienten vor, für diese ergab sich ein Durchschnitt von  $73,5 \pm 53,2$  pack-years (Spanne 40 - 180 pack-years). Für 7 weitere Patienten waren lediglich qualitative Angaben

wie „fortgesetzter Nikotinabusus“ auffindbar, bei 10 Patienten fand sich der Vermerk „Ex-Raucher“, für 20 Patienten waren keine Informationen zum Nikotinkonsum vermerkt.

#### 4.2.4 Patientenverteilung nach Exazerbationshäufigkeit

In unserem Kollektiv fanden sich 32 Patienten mit einer niedrigen Exazerbationsfrequenz  $< 2/a$  und 10 Patienten mit einer hohen Exazerbationsrate  $> 2/a$ .

Die Aufteilung auf die Erkrankungsstadien nach GOLD zeigen die folgenden Grafiken. Es findet sich mit fortschreitender Erkrankungsschwere ein zunehmender Patientenanteil mit hoher Exazerbationshäufigkeit. Dieser Trend ist bei Betrachtung der absoluten Patientenzahlen noch undeutlich; erfasst man den Anteil der Patienten mit hoher und niedriger Exazerbationsfrequenz im jeweiligen COPD-Stadium aber prozentual, wird er gut sichtbar.

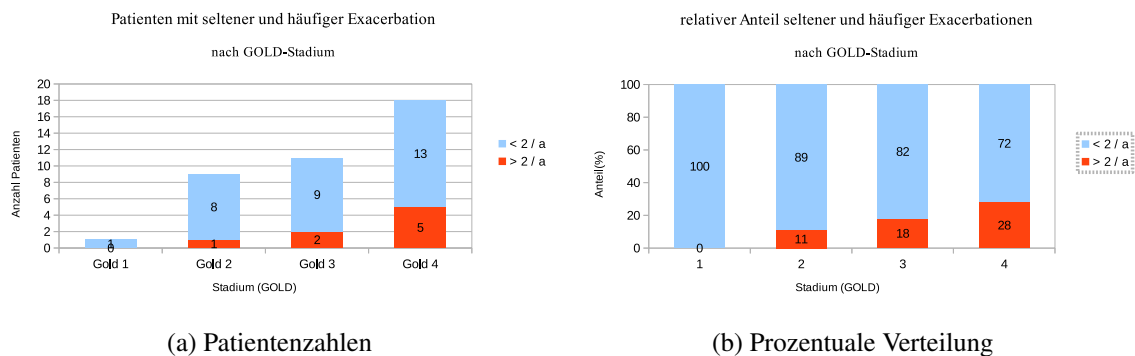


Abbildung 18: Absolute und prozentuale Verteilung der Patienten mit hoher und geringer Exazerbationsfrequenz nach GOLD-Stadium

#### 4.2.5 PA:A-Ratio

Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich bei 11 von 43 Personen (25,6%) eine PA:A-Ratio  $> 1$ , also ein größerer Durchmesser des Truncus pulmonalis als der Aorta. Davon fand sich bei 3 Personen ein Stadium 4 nach GOLD, bei 3 Personen ein Stadium 3, bei 2 ein Stadium 2, bei 1 ein Stadium 1 und 2 Personen gehörten zur Gruppe der nicht klassifizierten Patienten. 3 dieser 11 Personen (27%) wurden der Gruppe mit hoher Exazerbationshäufigkeit zugeordnet, 8 Patienten (73%) der Gruppe mit geringer Exazerbationsfrequenz.

Entsprechend wiesen 32 Patienten (74,4%) eine PA:A-Ratio  $\leq 1$  auf. Davon gehörten 8 Personen (25%) der Gruppe mit hoher Exazerbationshäufigkeit an, 24 Patienten (75%) der Gruppe mit geringer Exazerbationsfrequenz. Nach Erkrankungsschwere wurden 15 Personen dem Stadium 4 nach GOLD zugeordnet, 8 Personen dem Stadium 3, 4 dem

Stadium 2, keine Person dem Stadium 1 und 2 Personen gehörten zur Gruppe der nicht klassifizierten Patienten.

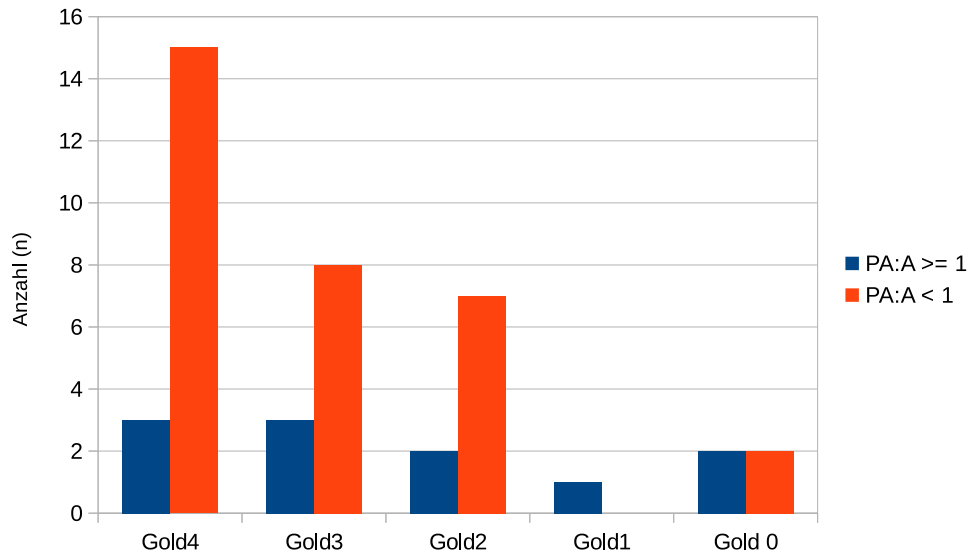


Abbildung 19: Aufteilung der Patienten mit hoher und geringer PA:A-Ratio nach GOLD-Stadium

Betrachtet man die durchschnittlichen Durchmesser von Aorta und Truncus pulmonalis zwischen den Gruppen mit hoher und geringer PA:A-Ratio, fällt ein deutlicher Unterschied auf. Patienten mit einer PA:A-Ratio  $>1$  haben dabei deutlich größere absolute Durchmesser des Truncus pulmonalis und eine etwas breitere Aorta ascendens als Patienten mit einer PA:A-Ratio  $\leq 1$ .

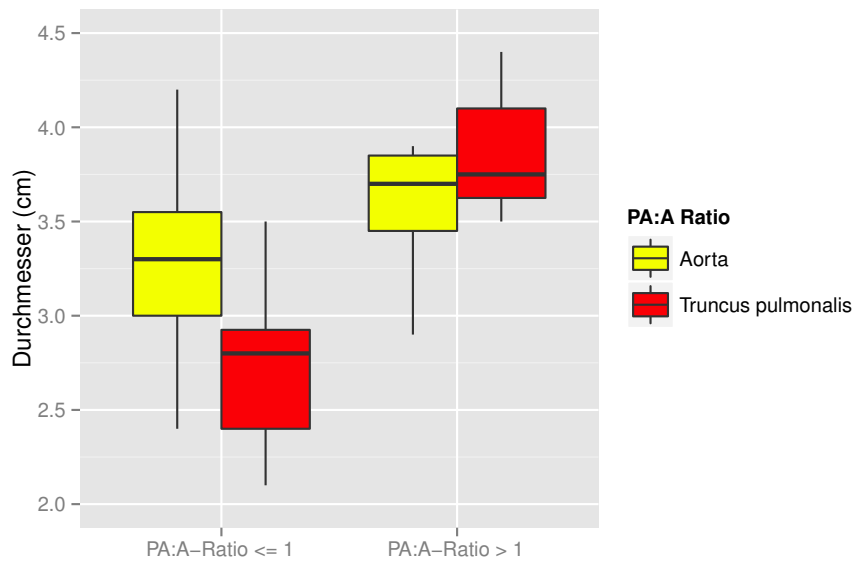
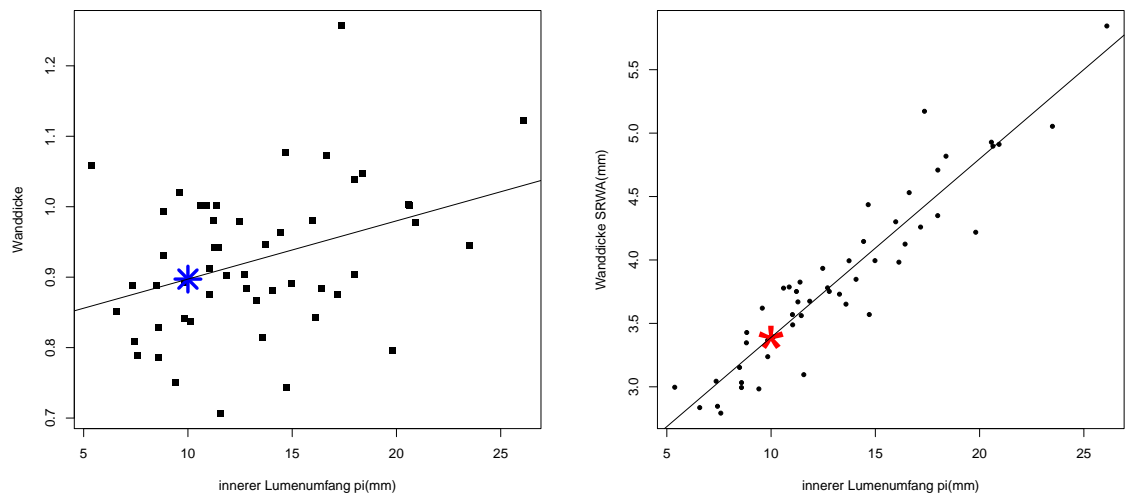


Abbildung 20: Durchmesser von Aorta und Truncus pulmonalis in Abhängigkeit von der PA:A-Ratio

#### 4.2.6 Bronchuswanddicke

Für die Messung der Bronchuswanddicke stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Bei der AWT-Methode wird der Durchschnittswert aus multiplen direkten radiären Messungen der Wanddicke eines Bronchusquerschnitts ermittelt. Bei der SRWA-Methode werden die Fläche entlang der Außen- und Innenkontur des Bronchuswandquerschnitts voneinander subtrahiert, wodurch man die Fläche der Bronchuswand erhält. Daraus wird dann die Quadratwurzel gezogen. Für diese Arbeit wurde die SRWA-Methode gewählt, welche nach visuellem Vergleich eine weniger fehleranfällige Messung als die direkte Bronchuswanddickenmessung AWT darstellt. Dies wird im Vergleich der Scatterplots für beide Messwerte durch eine geringere Streuung der Messungen bei der SRWA-Methode sichtbar, beispielhaft dargestellt für den Patienten mit der ID 12.



(a) Messwertverteilung und pi10-Wert der medianen Bronchuswanddicke AWT

(b) Messwertverteilung und pi10-Wert der Quadratwurzel der Bronchuswandfläche SRWA

Abbildung 21: Visueller Vergleich der Methoden AWT und SRWA zur Bestimmung der Bronchuswanddicke mit geringerer Streuung der SRWA-Methode, Quelle: eigene Daten

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv betrug die Quadratwurzel der Bronchuswandfläche eines idealisierten Bronchus mit 10 mm Innenumfang PI10 SRWA im Durchschnitt  $3,47 \text{ mm} \pm 0,19 \text{ mm}$  (95%-KI 3,42 - 3,53 mm; Spanne 3,30 mm - 4,30 mm). Der pi10-Wert bezogen auf die mittlere Bronchuswanddicke PI10 AWT betrug durchschnittlich  $0,92 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$  (95%-KI 0,90 - 0,95 mm; Spanne 0,84 - 1,29 mm).

#### 4.2.6.1 Wall-Area-Percentage

Die „Wall-Area-Percentage“  $WA\%$ , also der prozentuale Anteil der Bronchuswandfläche an der Gesamtbronchusfläche im Querschnitt, wird in vielen Studien als indirekter Meßparameter der Bronchuswanddicke verwandt und zur besseren Vergleichbarkeit mit diesen Studien ermittelt. Die durchschnittliche  $WA\%$  betrug  $52,0\% \pm 2,51\%$  (95%-KI 51,2% - 52,7%; Spanne 43,9% - 58,8%).

#### 4.2.7 Emphysemindex

Der Emphysemindex  $LAV2$  beschreibt den Anteil emphysematös veränderter Lungenabschnitte (mit Dichtewerten unter -950 HE) am Gesamtlungenvolumen. Er betrug im

Durchschnitt  $11,5\% \pm 10,0\%$  (95%-KI 8,7 - 14,4 %; Spanne 0 % - 40%).

#### 4.2.8 Sechsminutengehstrecke

Die Sechsminutengehstrecke wurde bei 18 der 43 Patienten (42%) der Kohorte ermittelt. Sie betrug im Durchschnitt  $310\text{ m} \pm 149\text{ m}$  (95%-KI 250 - 378 m; Spanne 60 - 525 m).

#### 4.2.9 Emphysemheterogenität

Die Emphysemheterogenität wurde als Betrag der Differenz zwischen maximalem und minimalem Messwert zwischen den Lungenlappen eines Patienten ermittelt, wobei der Mittellappen aufgrund seines geringen Volumens nicht mitgewertet wurde. Die relative Emphysemheterogenität teilt diesen Absolutwert durch den Maximalwert (Siehe auch Kapitel 3.3.3). Nachfolgend sind die ermittelten Heterogenitätswerte tabellarisch dargestellt.

Tabelle 2: Messungen der Emphysemheterogenität

	Einheit	Mittelwert	SD	95%-KI	Spanne
het_MLD	HE	54,8	46,5	42,4 - 69,0	9 - 268
hetrel_MLD	%	6,7	5,8	5,1 - 8,6	1,1 - 32,5
het_P15	HE	28,2	21,1	22,3 - 34,8	3 - 109
hetrel_P15	%	3,0	2,3	2,4 - 3,7	0,3 - 11,5
het_PK	HE	52,6	30,1	43,1 - 62,0	17 - 156
hetrel_PK	%	5,7	3,2	4,8 - 6,7	1,7 - 16,5
het_FWHM	HE	64,5	95,4	41,3 - 97,0	14 - 574
hetrel_FWHM	%	27,6	13,7	23,9 - 31,7	8,4 - 75,9
het_LAV2	%	9,4	9,0	6,7 - 12,1	0 - 36,2

Heterogenitätsmarker bezogen auf die mittlere Lungendichte (...MLD), den Emphyseindex (...LAV2) sowie abgeleitet aus dem Dichtewerthistogramm: die 15. Perzentile (...P15), das Maximum (...PK) und die Halbwertsbreite (...FWHM)

Neben dem Betrag der Heterogenität wurde auch erfasst, ob das Emphysem eine Ober- oder Unterlappenbetonung zeigt. Dazu wurden die LAV2-Werte für alle Ober- und Unterlappen eines Patienten verglichen. Eine Heterogenität wurde bei einer Differenz von mindestens 10HE zwischen Ober- und Unterlappen angenommen. Eine Oberfeld-Dominanz lag demnach in 9 Patienten, eine Unterfeld-Dominanz in 8 Patienten vor.

## 4.2.10 Exazerbationsrate

Ermittelt wurde zum einen die Anzahl aller Exazerbationen  $ExZahl$  pro Patient im Erfassungszeitraum 2006 - 2014. Sie betrug im Mittel  $4,9 \pm 4,4$  (95%-KI 3,7 - 6,3; Spanne 1 - 19). Die Exazerbationsfrequenz  $ExFreq$  wurde aus der Anzahl der Exazerbationen  $ExZahl$  geteilt durch den Zeitraum zwischen erstem und letztem dokumentierten Auftreten einer Exazerbation (in Jahren) ermittelt. Sie betrug im Mittel  $1,3 \pm 0,6$  Exazerbationen/Jahr (95%-KI 1,1 - 1,4 Exazerbationen/Jahr; Spanne 0,4 - 3,2 Exazerbationen/Jahr).

## 4.2.11 Tabellarische Zusammenfassung

Tabelle 3: Zusammenfassung der Patientencharakteristika

Wert	Einheit	Mittelwert	SD	95%-KI	Spanne
Alter	Jahre	66	$\pm 9$	62,6 - 68,6	22 - 81
PI10 SRWA	mm	3,47	$\pm 0,19$	3,42 - 3,53	3,30 - 4,30
WA%	%	52,0	$\pm 2,51$	51,2 - 52,7	43,9 - 58,8
LAV2	%	11,5	$\pm 10,0$	8,7 - 14,4	0 - 40
6MWT_Strecke	m	310	$\pm 149$	250 - 378	60 - 525
ExFreq	/Jahr	1,3	$\pm 0,6$	1,1 - 1,4	0,4 - 3,2

Total 43 Patienten, 19 Frauen und 24 Männer

PI10 SRWA: Quadratwurzel einer idealen Bronchuswandfläche mit 10 mm Innenumfang, WA%: Anteil der Bronchuswand an der Querschnittsfläche, LAV2: Emphysemindex, Lungenvolumenanteil mit Dichte  $< -950$  HE, 6MWT\_Strecke: Gehstrecke in 6 Minuten, ExFreq: Exazerbationsfrequenz

### 4.3. Vergleich zwischen automatischer und manueller Lungensegmentierung bei 50 Testdatensätzen

Tabelle 4: Aufteilung nach GOLD-Stadien

	Einheit	Stadium nach GOLD			
		1	2	3	4
Patienten	n	1	9	11	18
Alter	Jahre	77	70	65	67
Geschlecht	m / w	0 / 1	6 / 3	4 / 7	12 / 6
Exazerbationsfrequenz > 2/a	%	0	11	18	28
PA/A-Ratio > 1	%	100	29	38	20

Total 43 Patienten, 4 Patienten nicht klassifiziert (2 x keine COPD, 1 x Stadieneinteilung nicht begründet, 1 x Tumoratektase)

### 4.3 Vergleich zwischen automatischer und manueller Lungensegmentierung bei 50 Testdatensätzen

#### 4.3.1 Fehlerhafte Auswertungen

Einer der 50 Testdatensätze musste von der Auswertung ausgeschlossen werden, da bei diesem Patienten der Bronchialbaum fehlerhaft detektiert wurde (Siehe Abbildung 6 in Kapitel 3.3.1.1). Im Ergebnis wurde ein Großteil des linken Oberlappens als Luftweg definiert und von der weiteren Quantifizierung ausgeschlossen.

Eine manuelle Korrekturmöglichkeit solcher Fehlerkennungen ist in MeVis Pulmo 3D prinzipiell vorhanden, indem manuell ein „seed point“ in die Trachea platziert wird. In der verwandten Softwareversion wurde dieser seed point jedoch nicht anerkannt. Der Fehler wurde mit der Firma MeVis besprochen und soll in einer Folgeversion behoben sein.



### 4.3. Vergleich zwischen automatischer und manueller Lungensegmentierung bei 50 Testdatensätzen

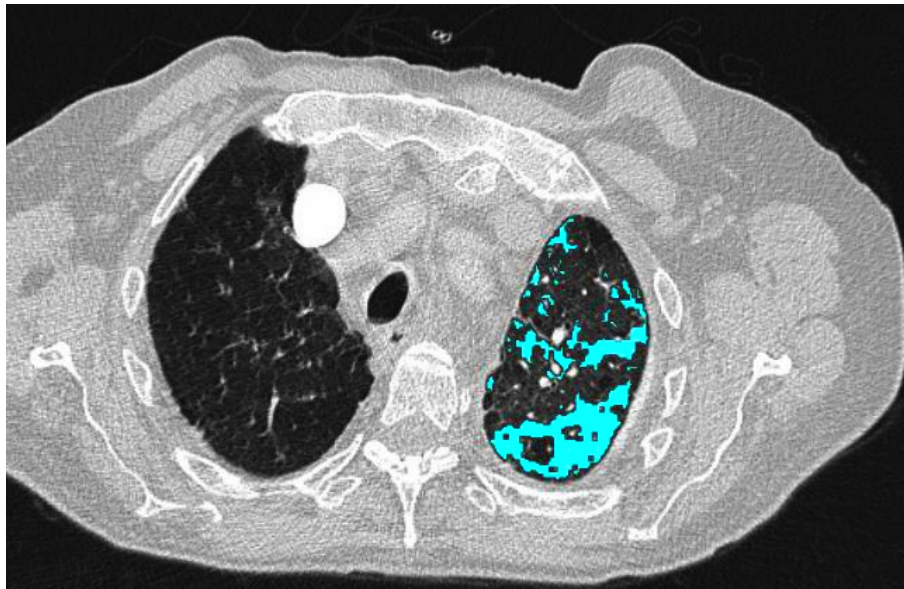


Abbildung 22: Fehlerhafte automatische Detektion des Bronchialbaums

In einem zweiten Datensatz zeigte die automatische Wasserscheidentransformation zur Lungenlappenerkennung (Siehe Abbildung 9 in Kapitel 3.3.1.1) eine fehlerhafte Detektion der rechten Lungenlappen bei allerdings ausgedehnter narbiger Konsolidierung der rechten Lunge. In diesem Fall war die korrekte Zuordnung von Mittel- und Unterlappen auch mit Hilfe der manuellen Korrekturmöglichkeiten nicht erfolgreich, so dass auch dieser Datensatz von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden musste. Auch dieses Problem wurde mit der Firma MeVis kommuniziert und der Datensatz zur Verbesserung der zugrunde liegenden Algorithmen übermittelt.

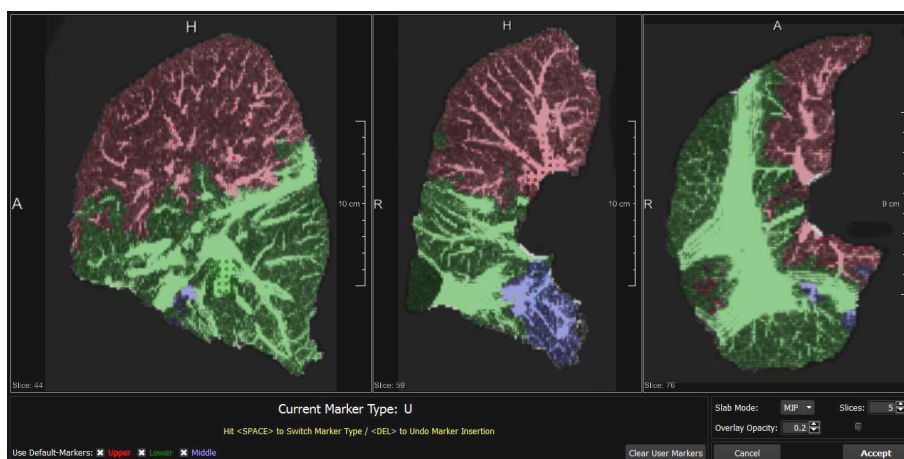


Abbildung 23: Fehlerhafte automatische Detektion der rechtsseitigen Lungenlappen

Ein weiterer Datensatz benötigte sowohl für die automatische als auch die manuelle Fis-

### 4.3. Vergleich zwischen automatischer und manueller Lungensegmentierung bei 50 Testdatensätzen

surerkennung im ersten Segmentierungsschritt (Siehe Abbildung 5 in Kapitel 3.3.1.1) einen korrigierenden interaktiven Eingriff. Hier war eine Schwellwertanpassung zur korrekten Erkennung des Thorax nötig.

Weitere herausfordernde Datensätze, unter anderem eines Patienten mit stattgehabter Pneumonektomie, eines Patienten mit großer Zwerchfellhernie oder mit deutlichen Artefakten durch Implantate wie Herzschrittmacher, führten zu keinen sichtbaren Segmentierungsfehlern in der Automatik.

#### 4.3.2 Statistische Auswertung

Unterschiede zwischen automatischer und manueller Fissurdetektion waren nur für die Volumina des rechten Mittellappens nachzuweisen. Dabei führte die automatische Fissurerkennung tendenziell zu einer Unterbewertung des Mittellappenvolumens im Vergleich zur manuellen Fissurkorrektur.

Tabelle 5: Resultat des gepaarten T-Tests für manuelle und automatische Lungenlappen-segmentierung

	rechter Oberlappen	rechter Mittellappen	rechter Unterlappen	linker Oberlappen	linker Unterlappen
t-Wert	1,71	-2,04	-1,76	-1,3	1,05
p-wert	0,093	0,047*	0,101	0,199	0,299
95%-KI	-14,5 bis 180	-91,5 bis -0,7*	-97,4 bis 8,9	-109,3 bis 23,4	-32,1 bis 102,3

\* = signifikant

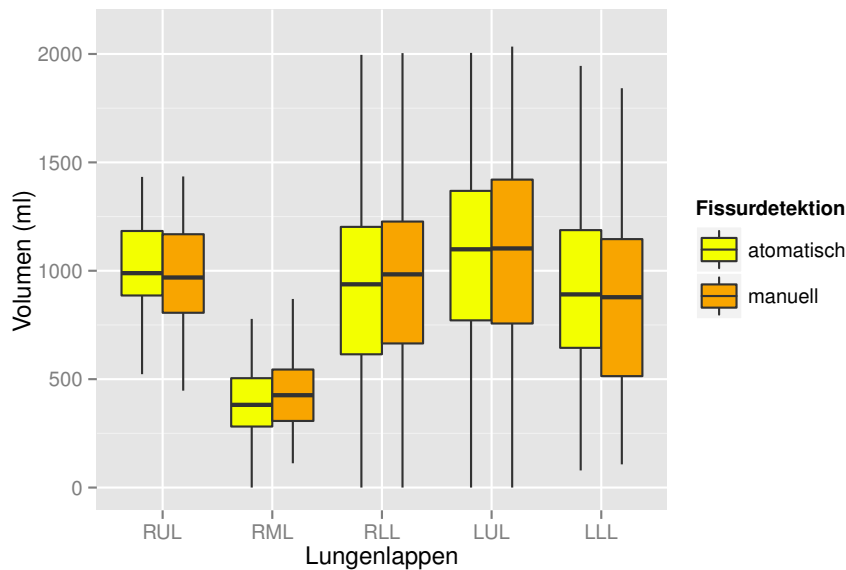


Abbildung 24: Volumenverteilung bei manueller und automatischer Lappensegmentierung

#### 4.4 Test auf Normalverteilung

Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurden die Variablen LAV2 (Emphysemanteil am Lungenvolumen), PI10 (standardisierte Bronchuswanddicke), ExFreq (Exazerbationshäufigkeit), LF\_FEV1 (Einsekundenkapazität) und LF\_FEV1%Soll (normalisierte Einsekundenkapazität), LF\_Rspez (Atemwegswiderstand) und LF\_Rspez%Soll (normalisierter Atemwegswiderstand), 6MWT\_Strecke (Sechsinutengehstrecke) sowie die errechneten Werte der Emphysemheterogenität  $het\_LAV2$ ,  $het\_P15$  und  $het\_MLD$  auf Normalverteilung überprüft.

Tabellen kritischer W-Werte für Stichprobenumfänge  $n < 50$  wurden aus der Originalarbeit der Entwickler des Tests entnommen [101], darüber hinaus gilt ein p-Wert  $< 0,05$  als Ablehnung der Nullhypothese einer Normalverteilung.

Nicht bestätigt werden konnte eine Normalverteilung für den Emphyseindex LAV2 ( $W=0,90$ ;  $p=0,002$ ), die Exazerbationsfrequenz ExFreq ( $W=0,41$ ;  $p < 0,0001$ ), die normalisierte Einsekundenkapazität LF\_FEV1%Soll ( $W=0,93$ ;  $p=0,048$ ) und den Atemwegswiderstand absolut LF\_Rspez ( $W=0,85$ ;  $p < 0,002$ ) sowie normalisiert LF\_Rspez%Soll ( $W=0,84$ ;  $p=0,001$ ).

Ebenfalls nicht von einer Normalverteilung auszugehen ist für die Messwerte der Emphysemheterogenität  $het\_LAV2$  ( $W=0,87$ ;  $p < 0,001$ ),  $het\_P15$  ( $W=0,85$ ;  $p < 0,001$ ) und  $het\_MLD$  ( $W=0,77$ ;  $p < 0,001$ ).

Für die Bronchuswanddicke PI10 ist dagegen eine Normalverteilung anzunehmen

( $W=0,95$ ;  $p=0,05$ ), ebenso für die Einsekundenkapazität LF\_FEV1 ( $W=0,94$ ;  $p=0,14$ ) und die Sechsminutengehstrecke 6MWT\_Strecke ( $W=0,94$ ;  $p=0,25$ ).

Da somit der überwiegende Teil der Messparameter entsprechend dem Testergebnis keine Normalverteilung aufweist, wurde für die gesamte Korrelationsanalyse der Test nach Spearman verwandt, der auch für nicht-normal verteilte Daten angewandt werden kann [93].

### 4.5 Korrelation der CT-Parameter mit Funktionstests

Zur Hypothesengenerierung sollten die verschiedenen CT-Messungen anhand von Scatterplots und der Ermittlung des Spearman'schen Rangkoeffizienten auf mögliche Zusammenhänge mit den Ergebnissen der Lungenfunktionstest und des Sechsminutengehtests überprüft werden.

Nach Tests der paarweisen Korrelation erfolgte die Adaptation für multiple Test mittels Holm-Korrektur [46]. Einbezogen wurden dabei die als fragestellungsrelevant (siehe Kapitel 3.2.2.1, 3.2.3.1, 3.3.1.4, 3.3.4.1, 3.3.5 und 3.4.1) festgelegten Variablen ExFreq, LAV2, PI10, PA:A-Ratio, LF\_FEV1, LF\_FEV1%Soll, LF\_Rspez, LF\_Rspez%Soll und 6MWT\_Strecke sowie das COPD-Stadium nach GOLD. Da für die Emphysemheterogenität nach der Literaturrecherche keine Basis zur Ermittlung eines einzelnen relevanten Parameters gefunden wurde, wurden notwendigerweise alle entsprechenden Variablen het\_LAV2, het\_P15, hetrel\_P15, het\_MLD, hetrel\_MLD, het\_PK, hetrel\_PK, het\_FWHM, hetrel\_FWHM mit einbezogen.

In Anlehnung an eine Empfehlung von Mukaka [72] wurde der Korrelationskoeffizient graduiert:

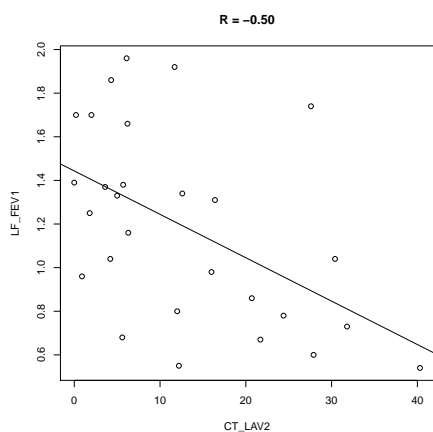
- 0,9 bis 1,0 (-0,90 bis -1,00) = sehr gute Korrelation
- 0,7 bis 0,9 (-0,7 bis -0,9) = gute Korrelation
- 0,5 bis 0,7 (-0,5 bis -0,7) = moderate Korrelation
- 0,3 bis 0,5 (-0,3 bis -0,5) = geringe Korrelation
- 0,0 bis 0,3 (0,0 bis -0,3) = keine Korrelation

#### 4.5.1 Korrelation des Emphysemindex mit der Lungenfunktion

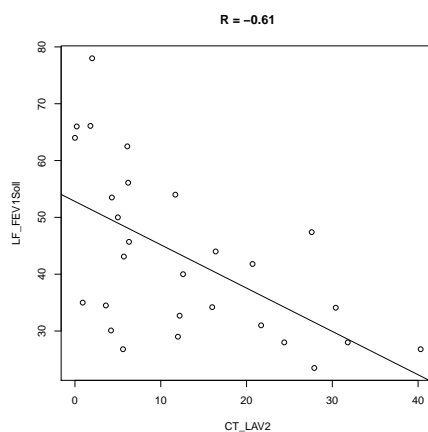
Der Emphysemindex LAV2 zeigte eine moderate negative Korrelation mit der absoluten Einsekundenkapazität LF\_FEV1 ( $R=-0,50$ , 95%-KI -0,19 - -0,72) sowie der normalisierten Einsekundenkapazität LF\_FEV1%Soll ( $R=-0,61$ , 95%-KI -0,29 - -0,79). Er zeigte auch einen geringen positiven Zusammenhang mit dem Atemwegswiderstand LF\_Rspez

#### 4.5. Korrelation der CT-Parameter mit Funktionstests

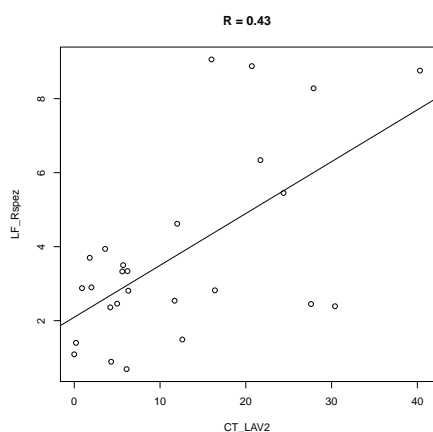
( $R=0,43$ , 95%-KI  $+0,09$  -  $+0,68$ ) und  $LF\_Rspez\%Soll$  ( $R=0,37$ , 95%-KI  $+0,02$  -  $+0,65$ ).



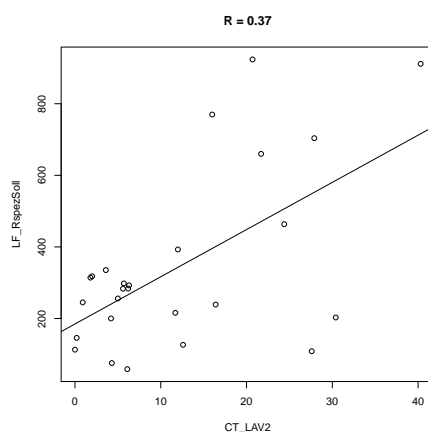
(a) Emphyseminindex LAV2 vs  
Einsekundenkapazität  $LF\_FEV1$



(b) Emphyseminindex LAV2 vs normalisierte  
Einsekundenkapazität  $LF\_FEV1\%Soll$



(c) Emphyseminindex LAV2 vs  
Atemwegswiderstand  $LF\_Rspez$



(d) Emphyseminindex LAV2 vs normalisierter  
Atemwegswiderstand  $LF\_Rspez\%Soll$

Abbildung 24: Korrelation des Emphyseminindex LAV2 mit den Lungenfunktionsparametern Einsekundenkapazität  $LF\_FEV1$  und spezifischer Atemwegswiderstand  $LF\_Rspez$ , jeweils in absoluter und altersnormalisierter (Endung „%soll“) Ausprägung

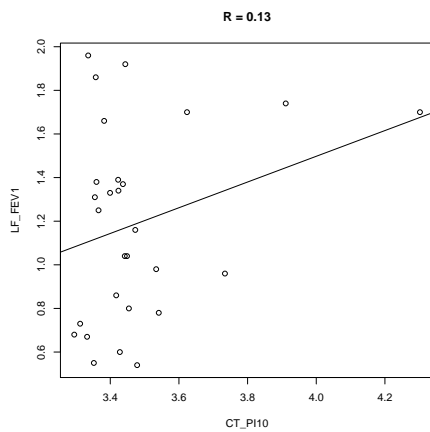
Nach Anwendung der Holm-Korrektur zeigte der Emphyseminindex LAV2 weiterhin eine moderate negative Korrelation mit der absoluten Einsekundenkapazität  $LF\_FEV1$  ( $R=-0,49$ , 95%-KI  $-0,74$  -  $-0,11$ ) sowie der normalisierten Einsekundenkapazität  $LF\_FEV1\%Soll$  ( $R=-0,57$ , 95%-KI  $-0,79$  -  $-0,22$ ). Er zeigte jedoch keine Korrelation mehr mit dem Atemwegswiderstand absolut  $LF\_Rspez$  ( $R=0,23$ , 95%-KI  $-0,28$  -  $+0,62$ ) und

LF\_Rspez%Soll ( $R=0,19$ , 95%-KI  $-0,32 - +0,59$ ).

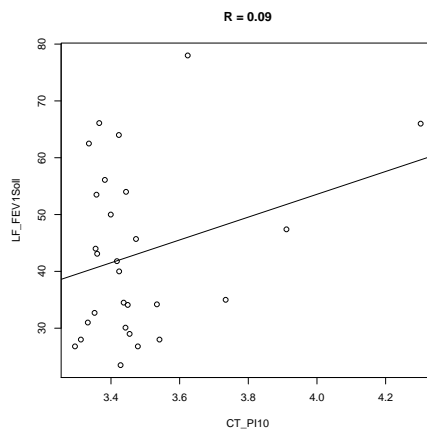
#### 4.5.2 Korrelation der Bronchuswanddicke mit der Lungenfunktion

Für die Bronchuswanddicke PI10 fand sich kein Hinweis für einen Zusammenhang mit der absoluten Einsekundenkapazität LF\_FEV1 ( $R=0,13$ ; 95%-KI  $-0,28 - +0,50$ ) beziehungsweise der normalisierten Einsekundenkapazität LF\_FEV1%Soll ( $R=0,09$ ; 95%-KI  $-0,32 - +0,48$ ), auch nicht mit dem spezifischen Atemwegswiderstand absolut LF\_Rspez ( $R=0,06$ ; 95%-KI  $-0,32 - +0,43$ ) oder normalisiert LF\_Rspez%Soll ( $R=0,10$ ; 95%-KI  $-0,31 - +0,47$ ).

Auffällig in der graphischen Darstellung ist ein Ausreißer mit sehr hoher Bronchuswanddicke bei nur intermediären Werten für Einsekundenkapazität und Atemwegswiderstand.



(e) Bronchuswanddicke PI10 vs  
Einsekundenkapazität LF\_FEV1



(f) Bronchuswanddicke PI10 vs  
normalisierte Einsekundenkapazität  
LF\_FEV1%Soll

## 4.5. Korrelation der CT-Parameter mit Funktionstests

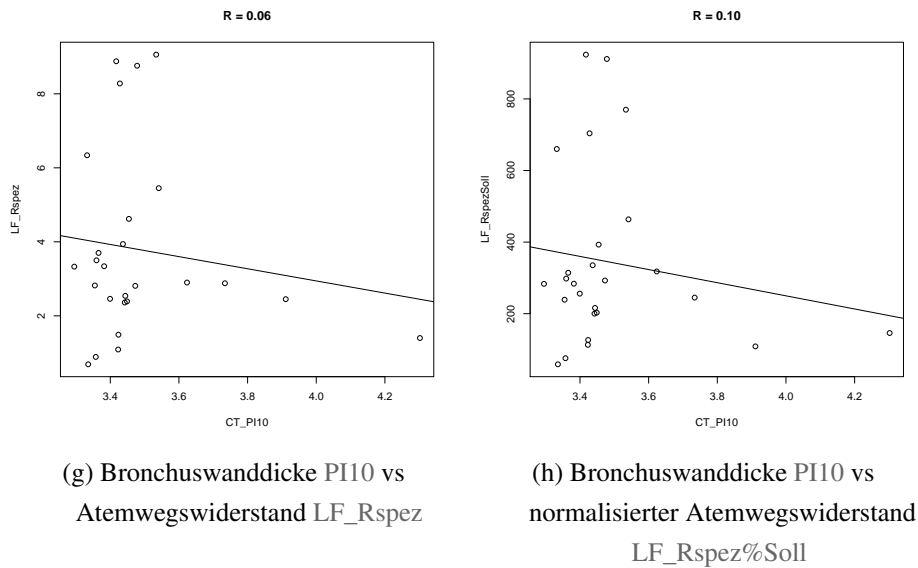


Abbildung 24: Korrelation der Bronchuswanddicke PI10 mit der Einsekundenkapazität LF\_FEV1 und dem spezifischen Atemwegswiderstand LF\_Rspez

Auch nach Adaptation der Werte mittels Holm-Korrektur war keine Korrelation nachweisbar.

### 4.5.3 Korrelation von Emphyseindex und Bronchuswanddicke mit der Sechsinutengehstrecke

Eine Korrelation der Sechsinutengehstrecke 6MWT\_Strecke mit dem Emphyseindex LAV2 war nicht erkennbar ( $R=0,09$ ; 95%-KI  $-0,52 - +0,49$ ). Die Bronchuswanddicke PI10 zeigte bezogen auf den R-Wert eine geringe positive Korrelation mit der Sechsinutengehstrecke 6MWT\_Strecke ( $R=0,38$ ; 95%-KI  $-0,22 - +0,80$ ), allerdings umfasst das Konfidenzintervall den Wert 0 als Hinweis für eine nichtsignifikante Korrelation. Zudem ist einschränkend erneut zumindest ein deutlicher Ausreißer der Bronchuswanddicke nach oben zu beachten.

## 4.5. Korrelation der CT-Parameter mit Funktionstests

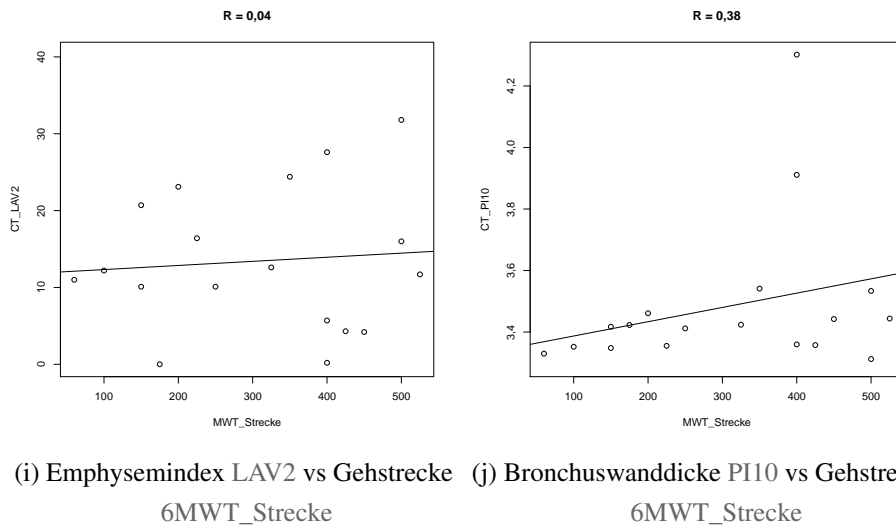


Abbildung 25: Korrelation von Emphyseindex LAV2 und Bronchuswanddicke PI10 mit der Sechsminutengehstrecke 6MWT\_Strecke

Nach Anwendung der Holm-Korrektur war bei nahezu unverändertem R-Wert weiter eine geringe positive Korrelation von Bronchuswanddicke PI10 und Sechsminutengehstrecke 6MWT\_Strecke erkennbar, das Konfidenzintervall zeigte allerdings nur geringe Änderungen und umfasste weiterhin den Wert 0 ( $R=0,38$ ; 95%-KI -0,21 - +0,77).

### 4.5.4 Korrelation der Emphysemheterogenität mit der Lungenfunktion

Die Einsekundenkapazität zeigte eine mäßige inverse Korrelation mit der Emphysemheterogenität bezogen auf den Emphyseindex `het_LAV2` sowohl absolut (`LF_FEV1`;  $R=-0,54$ ; 95%-KI -0,75 - -0,22 ) als auch normiert (`LF_FEV1%Soll`;  $R=-0,64$ ; 95%-KI -0,82 - -0,31) .

Der Atemwegswiderstand `LF_Rspez` war gering positiv korreliert mit der Emphysemheterogenität bezogen auf den Emphyseindex `het_LAV2` ( $R=0,40$ ; 95%-KI +0,01- +0,71).



#### 4.5. Korrelation der CT-Parameter mit Funktionstests

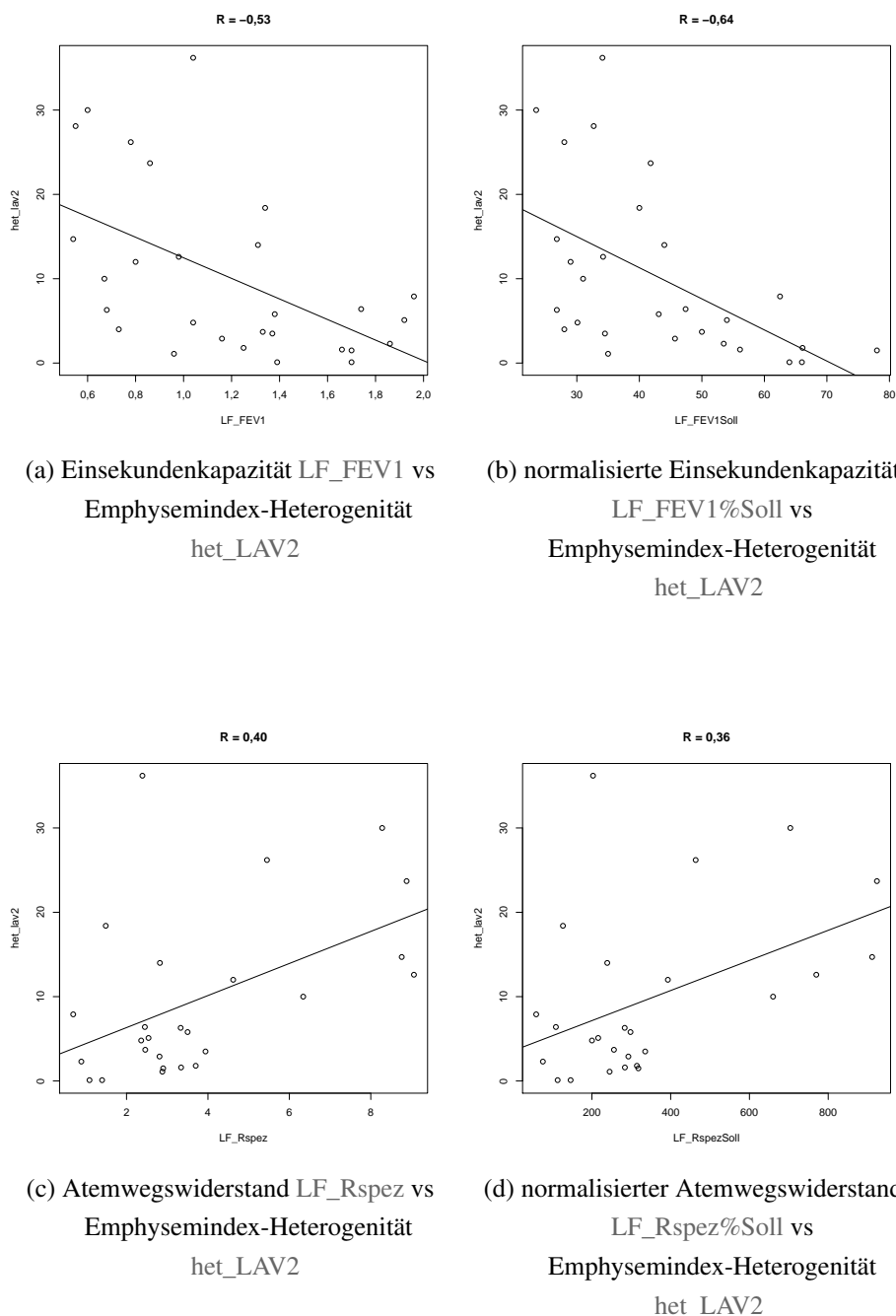


Abbildung 25: Korrelation der Heterogenität des Emphysemindex het\_LAV2 mit Einsekundenkapazität und Atemwegswiderstand

Alle weiteren Heterogenitätsmarker het\_MLD, het\_P15, het\_PK, het\_FWHM, hetrel\_P15, hetrel\_MLD, hetrel\_PK und hetrel\_FWHM zeigten sowohl im Scatterplot als auch anhand der Spearman-R-Werte allenfalls punktuell geringe Korrelationen mit der Einsekundenkapazität oder dem Atemwegswiderstand, wie nachfolgend tabellarisch dar-

gestellt:

	LF_FEV1	LF_FEV1%Soll	LF_Rspez	LF_Rspez%Soll
het_LAV2	<b>R=-0,53</b>	<b>R=-0,64</b>	<b>R= 0,40</b>	R= 0,36
95%-KI	<b>-0,71 - -0,26</b>	<b>-0,81 - -0,33</b>	<b>+0,01 - +0,70</b>	0 - +0,66
het_P15	R=-0,12	R=-0,10	R=-0,05	R= 0,00
95%-KI	-0,45 - +0,26	-0,40 - +0,27	-0,45 - +0,34	-0,41 - +0,40
hetrel_P15	R=-0,08	R=-0,06	R=-0,10	R=-0,04
95%-KI	-0,42 - +0,29	-0,37 - +0,31	-0,48 - +0,29	-0,44 - +0,35
het_MLD	R= 0,33	R= 0,22	R=-0,30	R=-0,31
95%-KI	-0,01 - +0,62	-0,11 - +0,56	-0,63 - +0,13	-0,64 - +0,10
hetrel_MLD	<b>R= 0,35</b>	R= 0,24	R=-0,33	R=-0,34
95%-KI	<b>+0,01 - +0,64</b>	-0,09 - +0,57	-0,66 - +0,10	-0,66 - +0,07
het_PK	R= 0,27	R= 0,30	R=-0,31	R=-0,24
95%-KI	-0,10 - +0,58	0,00 - +0,58	-0,65 - +0,13	-0,60 - +0,18
hetrel_PK	R= 0,30	<b>R= 0,33</b>	R=-0,35	R=-0,29
95%-KI	-0,06 - +0,60	<b>+0,03 - +0,60</b>	-0,68 - +0,06	-0,63 - +0,12
het_FWHM	R= 0,16	R=-0,07	R=-0,13	R=-0,09
95%-KI	-0,21 - +0,49	-0,40 - +0,28	-0,47 - +0,28	-0,44 - +0,33
hetrel_FWHM	R= 0,04	R=-0,21	R=-0,01	R= 0,02
95%-KI	-0,35 - +0,39	-0,52 - +0,15	-0,36 - +0,40	-0,35 - +0,44

Tabelle 6: Korrelation etablierter Parameter der Lungenfunktion mit verschiedenen Markern der Emphysemheterogenität vor Anwendung der Holm-Korrektur für multiple Tests.

Nach Anwendung der Holm-Korrektur verblieb eine geringe inverse Korrelation der Emphysemindex-Heterogenität het\_LAV2 mit der Einsekundenkapazität absolut LF\_FEV1 (R=-0,47; 95%-KI -0,71 - -0,13) und normalisiert LF\_FEV1%Soll (R=-0,55; 95%-KI -0,79 - -0,18), sowie eine geringe Korrelation der mittleren Lungendichte-Heterogenität hetrel\_MLD mit der absoluten Einsekundenkapazität LF\_FEV1 (R=0,36; 95%-KI +0,07 - +0,63).

Für die Korrelation der Emphysemindex-Heterogenität het\_LAV2 mit dem spezifischen Atemwegswiderstand LF\_Rspez bestand nun aufgrund eines die Null einschließenden Konfidenzintervalls keine signifikante Korrelation mehr (R=0,34; 95%-KI -0,11 - +0,67), ebenso wenig für die Korrelation der Heterogenität bezogen auf das Maxi-

#### 4.6. Regressionsanalyse der Exazerbationsfrequenz

mum des Dichtwerthistogramms hetrel\_PK mit der normalisierten Einsekundenkapazität LF\_FEV1% Soll ( $R=0,36$ ; 95%-KI 0,00 - +0,61).

##### 4.5.5 Korrelation der Emphysemheterogenität mit der Sechsinutengehstrecke

Die Sechsinutengehstrecke 6MWT\_Strecke zeigte eine geringe bis moderate negative Korrelation mit allen Heterogenitätsmarkern außer der Heterogenität der Halbwertsbreite des Dichtwerthistogramms. Unter Berücksichtigung der 95%-Konfidenzintervalle waren diese Korrelationen für die Heterogenitätsmarker het\_P15, hetrel\_P15, het\_PK und hetrel\_PK als signifikant anzusehen, für alle anderen Korrelationen umfasste das Konfidenzintervall den Wert 0. Die nachfolgend tabellarisch dargestellten Werte sind dabei bereits mittels Holm-Korrektur für multiple Tests adaptiert.

	6MWT_Strecke	95%-KI
het_LAV2	R=-0,45	-0,76 - +0,04
het_P15	<b>R=-0,59</b>	<b>-0,85 - -0,16</b>
hetrel_P15	<b>R=-0,56</b>	<b>-0,84 - -0,13</b>
het_MLD	R=-0,44	-0,78 - +0,15
hetrel_MLD	R=-0,41	-0,77 - +0,19
het_PK	<b>R=-0,59</b>	<b>-0,85 - -0,07</b>
hetrel_PK	<b>R=-0,54</b>	<b>-0,82 - -0,03</b>
het_FWHM	R=0,01	-0,55 - +0,52
hetrel_FWHM	R=0,06	-0,46 - +0,54

Tabelle 7: Korrelation der Sechsinutengehstrecke mit verschiedenen Markern der Emphysemheterogenität

#### 4.6 Regressionsanalyse der Exazerbationsfrequenz

Mit den Mitteln der linearen Regression sollten mögliche Zusammenhänge zwischen gemessenen Parametern im CT und der Exazerbationsfrequenz ermittelt werden. Definiert wurde die Exazerbationsfrequenz ExFreq als abhängige Variable. Als unabhängige Variablen wurden der Emphysemindex LAV2, die Bronchuswanddicke PI10 und der Quotient aus Durchmesser von Truncus pulmonalis und Aorta PA:A-Ratio festgelegt. Als unabhängige Variablen der Emphysemheterogenität wurden alle Absolut-Werte gewählt, die in den vorausgegangenen linearen Korrelationstests Hinweise für Zusammenhänge mit den

#### 4.6. Regressionsanalyse der Exazerbationsfrequenz

verschiedenen Lungenfunktionstests zeigten. Somit einbezogen wurden die Heterogenitätsmarker des Emphysemindex `het_LAV2`, der mittleren Lungendichte `het_MLD` und der Spitze der Dichtewertverteilungskurve `het_PK`.

Das erstellte Modell zeigte für keine der untersuchten Variablen einen signifikanten Einfluß auf die Exazerbationsfrequenz bei nur geringem fit des Modells bei  $R^2$  adjusted = 0,084.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-0,330006	0,732108	-0,451	0,655
LAV2	1,803061	1,316013	1,370	0,180
PI10	0,211692	0,165922	1,276	0,211
PA:A-Ratio	0,502625	0,593451	0,847	0,403
het_MLD	0,001938	0,003201	0,605	0,549
het_PK	0,002433	0,005106	0,477	0,637
het_LAV2	-0,005339	0,014460	-0,369	0,714

Residual standard error: 0,5799 on 34 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0,2215, **Adjusted R-squared: 0,08406**

F-statistic: 1,612 on 6 and 34 DF, p-value: 0,174

Tabelle 8: Regressionsanalyse der Exazerbationsfrequenz in Abhängigkeit verschiedener CT-Parameter, Ausgangsmodell

Die zunächst durchgeführte grafische Plausibilitätsanalyse des Modells erbrachte dabei einen deutlichen Ausreißer mit der ID 40, welcher in allen Plots erkennbar war.

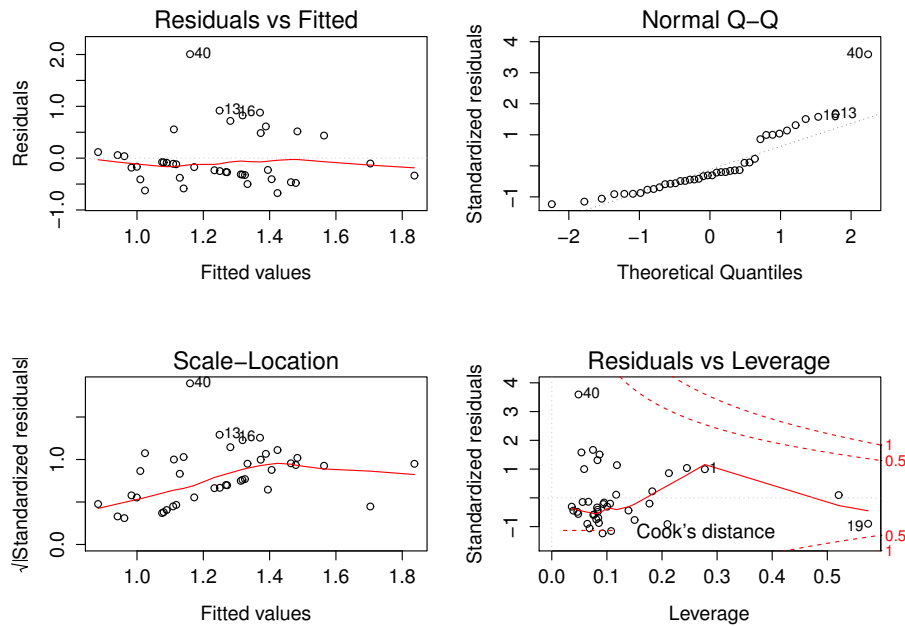


Abbildung 26: grafische Plausibilitätsanalyse des Regressionsmodells mit Ausreißer

Auffällig bei diesem Patienten war eine sehr hohe Exazerbationsfrequenz (3,2/a), wogegen Emphysemindex (LAV2 = 0,13) und mittlere Bronchuswanddicke (PI10 = 3,40) im Mittelfeld der Untersuchungsergebnisse gelegen waren. Der gleiche Patient war in den Korrelationsuntersuchungen mit Funktionsparametern (siehe Kapitel 4.5.2 und 4.5.3) bereits als Ausreißer sichtbar. Die Durchsicht der Patientenanamnese erbrachte als relevante Komorbiditäten ein metastasiertes Bronchialkarzinom im Stadium T2 N1 M1b mit laufender Chemotherapie und stattgehabter Radiatio, eine Niereninsuffizienz sowie eine Mehrgefäß-KHK. Hier liegt trotz primär pulmonologischer Betreuung des Patienten am wahrscheinlichsten eine Überdiagnose von Exazerbationen vor, so dass der Datensatz aus dem Modell entfernt wurde. Nach Eliminierung zeigte sich grafisch eine homogenere Verteilung der Messwerte.

## 4.6. Regressionsanalyse der Exazerbationsfrequenz

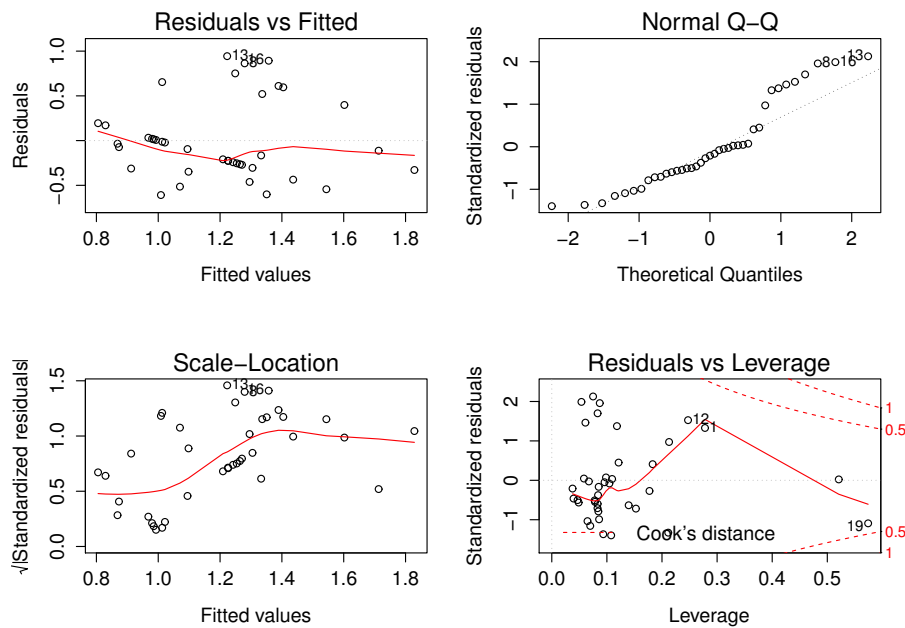


Abbildung 27: grafische Plausibilitätsanalyse des Regressionsmodells ohne Ausreißer

Der fit des Modells verbesserte sich auf  $R^2 \text{ adj.} = 0,30$ , der Parameter LAV2 unterschritt das Signifikanzniveau mit  $p = 0,025$  und het\_PK kam mit  $p = 0,07$  dem Signifikanzniveau nahe.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )	Signifikanz
(Intercept)	-0,6029716	0,5595384	-1,078	0,2890	
LAV2	2,3649396	1,0072542	2,348	0,0250	*
PI10	0,1724485	0,1264611	1,364	0,1819	
PA:A-Ratio	0,7460062	0,4540047	1,643	0,1098	
het_MLD	-0,0001467	0,0024696	-0,059	0,9530	
het_PK	0,0075640	0,0040141	1,884	0,0684	.
het_LAV2	-0,0142428	0,0111398	-1,279	0,2100	

‘\*\*\*’  $\leq 0.001$ ; ‘\*\*’  $\leq 0.01$ ; ‘\*’  $\leq 0.05$ ; ‘.’  $\leq 0.1$

Residual standard error: 0,4412 on 33 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0,4055, **Adjusted R-squared: 0,2974**

F-statistic: 3,752 on 6 and 33 DF, p-value: 0,005895

Tabelle 9: Regressionsanalyse der Exazerbationsfrequenz in Abhängigkeit verschiedener CT-Parameter, ohne Ausreißer

#### 4.6. Regressionsanalyse der Exazerbationsfrequenz

Nun erfolgte die schrittweise Eliminierung der jeweils am wenigsten signifikanten Parameter het\_MLD, het\_LAV2, PI10 und PA:A-Ratio aus dem Modell, bis alle verbleibenden Variablen LAV2 und het\_PK das gesetzte Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  erreichten. Dabei blieb der fit des Gesamtmodells mit  $R^2 = 0,26$  auf ähnlich niedrigem Niveau, er erreichte den zwischenzeitlich höchsten Wert von  $R^2 = 0,32$  nach Entfernung von het\_MLD aus dem Gesamtmodell.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )	Signifikanz
(Intercept)	0,547890	0,174160	3,146	0,00326	**
LAV2	1,847195	0,717275	2,575	0,01415	*
het_PK	0,007894	0,002349	3,361	0,00182	**

‘\*\*\*’  $\leq 0.001$ ; ‘\*\*’  $\leq 0.01$ ; ‘\*’  $\leq 0.05$ ; ‘.’  $\leq 0.1$

Residual standard error: 0,4538 on 37 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0,2947, **Adjusted R-squared: 0,2566**

F-statistic: 7,731 on 2 and 37 DF, p-value: 0,001565

Tabelle 10: Regressionsanalyse nach schrittweiser Eliminierung nicht signifikanter Variablen

## 5 Diskussion

### 5.1 Einleitung

Hauptziel dieser Arbeit war es, herauszufinden ob unabhängige Prädiktoren für die Exazerbation einer COPD mittels Computertomographie zu finden sind. Die Ergebnisse zeigen Hinweise, dass sowohl die Emphyseausprägung als auch die Emphysemheterogenität Einfluß auf die Exazerbationsrate ausüben. Weitere Prädiktoren konnten in dieser Arbeit nicht gefunden werden.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass einige CT-Messwerte einen guten Vergleich mit etablierten Lungenfunktionstests erlauben und somit geeignet sein müssten, den klinischen Verlauf einer COPD nachzuvollziehen.

Im folgenden sollen die Untersuchungsergebnisse diskutiert und im Kontext anderer Studien und Untersuchungen kritisch hinterfragt werden.

### 5.2 Interpretation der Ergebnisse

#### 5.2.1 Exazerbationshäufigkeit

Nach Untersuchungen etwa von Han et al.[39] und Hurst et al.[47] lassen sich in Bezug auf die Erkrankungsschwere und Prognose bei COPD Personen mit einer geringen und einer hohen Exazerbationshäufigkeit unterscheiden, wobei mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr als hohe Exazerbationsfrequenz erachtet wird. Dieser Grenzwert wurde auch von diversen weiteren Untersuchungen aufgegriffen.

Die vorhandene und international lange Zeit angewandte, auch in dieser Arbeit benutzte Definition der Exazerbation bei COPD stammt von der GOLD[11, 19] und war durchaus vage in Bezug auf Symptome, Symptomausprägung, Dauer oder Therapieansprechen. In der Praxis wird dabei die Notwendigkeit einer Änderung medikamentöser Therapie als Exazerbation verstanden. Da die Abschätzung dieser Notwendigkeit anhand klar messbarer Parameter nicht definiert ist, kann die Diagnose „Exazerbierte COPD“ als eine Expertenmeinung angesehen werden. Entsprechend ist in Bezug auf wissenschaftliche Messungen ein niedriger Evidenzgrad und eine erhöhte Interobservervariabilität bei der Diagnosestellung „Exazerbierte COPD“ anzunehmen. Darüber hinaus bezieht sich diese durchaus pragmatische Definition primär auf inflammatorisch bedingte Befundverschlechterungen, womit etwa kardiovaskuläre Ereignisse, wie Lungenembolien, bei adäquater Diagnosestellung und Anwendung obiger Definition nicht als Exazerbation zu werten wären. Nach Studien etwa von Wells et al.[114] oder Rizkallah et al.[92] geht dies jedoch



an der Realität vorbei, da in diesen Studien kardiovaskuläre Ereignisse bis zu einem Viertel der akuten Befundverschlechterungen bei COPD-Patienten ausmachten.

Abgefragt wurde die Exazerbationsrate in den meisten Studien retrospektiv in einem Zeitraum von 2-3 Jahren, für gewöhnlich gestützt auf Fragebögen. Damit einher geht zum Einen eine Unschärfe in der Antwortgenauigkeit, zum Anderen werden Fragen bei Details in der Einteilung sichtbar - etwa ob die Exazerbationsfrequenz gemittelt über die gesamte Untersuchungsdauer (Anzahl der Exazerbationen / Untersuchungszeitraum in Jahren) gemessen wurde oder ob eine getrennte Auswertung, etwa nach einzelnen Kalenderjahren, stattfand.

Diese Limitationen wurden von der GOLD aufgegriffen und schlagen sich in den Empfehlungen der letzten Jahre deutlich nieder. So wurden standardisierte Fragebögen wie der COPD Assessment Test (CAT) sowie Angaben über Art und Schwere bisheriger Exazerbationen als fester und wichtiger Bestandteil der Diagnosestellung festgeschrieben.

Diese Arbeit stützt sich nicht auf Patientenfragebögen, sondern setzt auf die ärztliche Diagnosestellung einer Exazerbation bei COPD im Rahmen ambulanter Vorstellungen bei einem Pulmonologen oder stationärer Behandlungen. Dadurch kann gegenüber Fragebogenbasierten Erhebungen die Exazerbationsrate differieren - wobei eine Unterschätzung anzunehmen ist, da etwa hausärztlich oder in auswärtigen Krankenhäusern diagnostizierte Exazerbationen der Erkennung entgehen.

Im untersuchten Kollektiv zeigten 10 von 42 untersuchten Patienten (24%) eine Rate von mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr, wobei der relative Patientenanteil mit hochfrequenten Exazerbationen eine kontinuierliche Zunahme mit dem jeweiligen GOLD-Stadium zeigte. Aufgrund der geringen absoluten Patientenzahlen und der inhomogenen Patientenverteilung nach GOLD-Stadien war eine weiterführende statistische Auswertung dieses Verteilungsmusters in dieser Arbeit nicht möglich. Der Trend ist jedoch kongruent mit vielen weiteren Arbeiten, die ebenfalls eine Zunahme der Exazerbationsfrequenz mit der Krankheitsschwere darlegen - zusammengefasst unter anderem in einer Übersichtsarbeit von Anzueto et al.[3]. Exemplarisch dort erwähnte Studien [26, 44, 105] weisen dabei auch unter Berücksichtigung der jeweiligen GOLD-Stadien recht heterogene jährliche Exazerbationsraten auf. Die jeweils unterschiedlichen Methoden zur Erhebung der Exazerbationsrate (Patiententagebuch, Fragebogen bei Arztbesuchen, Symptomerfassung bei Hospitalisierung) sind dabei als eine der einflussreichsten Ursachen solcher Diskrepanzen anzunehmen.

### 5.2.2 Zusammenhang von PA:A-Ratio und Exazerbationsrate

Wells et al.[114] fanden in der Auswertung retrospektiver Multicenter-Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Rate schwerer Exazerbationen und der Ausprägung einer PAH, gemessen als Quotient des Durchmessers des Truncus pulmonalis (PA) in Bezug auf den Durchmesser der Aorta ascendens (A). Eine solche „PA:A-Ratio über 1“ stellt nach Meinung der Autoren einen unabhängigen Prädiktor für das Exazerbationsrisiko dar.

Ein klarer Zusammenhang zwischen PA:A-Ratio und dem Schweregrad einer COPD oder der Exazerbationsfrequenz war in der hier untersuchten Patientenkohorte nicht erkennbar. Patienten mit einer niedrigen PA:A-Ratio wiesen hier eine ähnliche Verteilung auf die 4 COPD-Stadien auf wie Patienten mit hoher PA:A-Ratio. Auch der Patientenanteil mit niedriger beziehungsweise hoher Exazerbationsfrequenz war zwischen den Gruppen mit geringer und hoher PA:A-Ratio vergleichbar. Auch war in der Regressionsanalyse kein Hinweis für einen signifikanten Einfluß der PA:A-Ratio auf die Exazerbationsfrequenz zu erkennen.

Hier ist möglicherweise die untersuchte Kohorte zu klein um signifikante Unterschiede zu erkennen. Die bei Wells et al. untersuchte Population umfasste 3464 Patienten und war somit deutlich größer.

Bei Betrachtung der absoluten Diameter von Aorta und Truncus pulmonalis in dieser Studie fällt jedoch auf, dass Patienten mit einer PA:A-Ratio  $>1$  insgesamt deutlich höhere Diameter, sowohl der Aorta als auch des Truncus pulmonalis, aufweisen als Patienten mit einer PA:A-Ratio  $\leq 1$ .

Eine Dilatation des Truncus pulmonalis ist als bildmorphologisches Korrelat der pulmonalen Hypertension etabliert. Ebenso zeigen mehrere Arbeiten eine Dilatation der Aorta bei Hypertonus [56, 71]. Indirekt zeigen sich damit bei diesen Patienten also Zeichen sowohl einer Rechts- als auch einer Linksherzbelastung und somit ein höheres Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, welche nach Untersuchungen etwa von Rizkallah et al.[92] für bis zu 25% der schweren Exazerbationen verantwortlich zu machen sind.

In diesem Sinne kann der von Wells et al. gefundene Zusammenhang in dieser Studie sicherlich nicht widerlegt werden.

### 5.2.3 Vergleich zwischen automatischer und semiautomatischer Lungensegmentierung

Die in dieser Arbeit gefundene weitgehende Übereinstimmung der Lungenlappenvolumina bei automatischer und semiautomatischer Detektion der Interlobärspalten kann als Indiz

für einen ausgereiften, gut funktionierenden Algorithmus zur Fissurdetektion gewertet werden. Revel et al.[91] konnten an Nativ-CT-Untersuchungen von 47 Patienten mit Rekonstruktion in jeweils zwei verschiedenen Kernen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der vollautomatischen und semiautomatischen Abgrenzung der einzelnen Lungenlappen finden.

Allerdings zeigten die Ergebnisse aus den in dieser Arbeit untersuchten fünfzig Datensätzen auch, dass vereinzelt Fehler in der vollautomatischen Fissur-Detektion auftreten können. Diese hatten dann auch große Abweichungen der automatisch detektierten Lappenvolumina im Vergleich zur manuellen Fissurdetektion zur Folge. Hier konnten in guter Zusammenarbeit mit der Firma MeVis die problematischen Datensätze möglicherweise zu einer weiteren Verbesserung in der Robustheit der Algorithmen beitragen.

Für einen Routineeinsatz im klinischen Alltag möglicherweise noch wichtiger als eine weitere Verbesserung der Automatik wäre eine Erkennung starker Abweichungen von der normalen Lungenanatomie - etwa nach operativer Lungenteilresektion. Solche Fälle sollten dann einer manuellen Fissuredetektion und Zuordnung der jeweiligen Lungenlappenvolumina zugeführt werden. Das Vertrauen in die Korrektheit der computergenerierten Ergebnisse und somit die Akzeptanz im Klinikalltag dürfte dadurch nur zunehmen können.

### 5.2.4 Korrelation globaler CT-Parameter mit der Lungenfunktionsmessung

#### 5.2.4.1 Korrelation der Lungenfunktion mit dem Emphyseindex

Im Jahr 2000 zeigten Hitsuda et al. in einer Studie das „low attenuation volume  $LAV$  (%)“ als präzisesten vorhandenen Marker zur Emphysequantifizierung in der CT [43]. Dieser, synonym auch als Emphyseindex (EI) und in dieser Studie als  $LAV2$  bezeichnete Wert, berechnet sich als Quotient aus Emphysemvolumen und Lungenvolumen.

Beim Emphysem kommt es zu einer Abnahme des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens ( $LF\_FEV1$ ) sowie zu einer Zunahme des Residualvolumens. Der Emphyseindex erfasst diese Veränderungen in dieser Arbeit gut, da eine signifikante inverse Korrelation des  $LAV2$  mit der  $LF\_FEV1$  gefunden wurde. Die Korrelationskoeffizienten von  $R=-0,50$  für  $LF\_FEV1$  und  $R=-0,61$  für  $LF\_FEV1\%Soll$  weisen auf einen deutlichen Zusammenhang hin. Ein hoher Anteil emphysematös veränderten Lungenparenchyms geht folglich einher mit einer Verringerung der Einsekundenkapazität.

Als Schwellenwert für die Unterscheidung zwischen Emphysem und nicht emphysematös verändertem Lungenparenchym wurde der Dichtewert von -950 HE verwandt, der in mehreren Arbeiten die beste Korrelation mit makroskopischen und mikroskopischen pathologischen Präparaten zeigte [30, 31, 70]. Abweichend davon existieren weitere

Schwellenwerte. So wurde in einer der wichtigsten Studien zu interventionellen Therapieoptionen des Lungenemphysems, der VENT-Studie[98], ein Schwellenwert von -910 HE verwandt, der auch in dieser Untersuchung als LAV1 für die Verwendung der Ergebnisse in weiterführenden Untersuchungen miterfasst, in die Auswertung der Daten jedoch nicht einbezogen wurde.

Der beschriebene Zusammenhang von Emphysemindex und LF\_FEV1 wurde in mehreren weiteren Untersuchungen in ähnlicher Deutlichkeit dargestellt. Nakano et al.[73] fanden eine ähnlich starke Korrelation des Emphysemvolumens mit der LF\_FEV1 in einer Untersuchung von 114 starken Rauchern, wobei die Kohorte auch 20 Patienten ohne Hinweis auf eine COPD umfasste. Martinez et al.[68] untersuchten retrospektiv 1200 Patienten der COPDGene-Studie und fanden unter anderem ebenfalls eine starke Korrelation zwischen dem Emphysemindex und der LF\_FEV1% Soll.

### 5.2.4.2 Korrelation der Lungenfunktion mit der Bronchuswanddicke

Ungleich zur Quantifizierung des Emphysems war und ist die Erfassung der bronchitischen Komponente der COPD deutlich komplizierter und zeigte erst in den letzten Jahren fassbare Fortschritte. Die Etablierung PI10-Wertes durch Nakano et al.[74] ermöglichte dabei erstmals die Vergleichbarkeit von Bronchuswandmessungen zwischen verschiedenen Arbeiten. Kurz gefasst transformiert dieser Wert eine beliebige Messung der Bronchuswanddicke auf einen fiktiven Standard-Bronchus mit dem Innenumfang von 10 mm. Neben der direkten Messung der Wanddicke wird auch die „wall area percentage“ (WA%), der Anteil der Bronchuswandfläche an der Gesamtbronchusfläche, in Studien häufig als Korrelat der Bronchuswanddicke genommen.

Angenommen wurde eine inverse Korrelation des PI10-Wertes mit der LF\_FEV1, also eine Abnahme der Einsekundenkapazität bei ansteigender Bronchuswanddicke. Die Bronchuswanddicke PI10 zeigte in dieser Untersuchung jedoch keine Korrelation mit der Einsekundenkapazität. Der Korrelationskoeffizient war entgegen den Erwartungen sogar schwach positiv. In der visuellen Auswertung der Scatterplots war für keinen der untersuchten Messparameter ein Trend erkennbar.

Dies steht im Widerspruch zu mehreren Arbeiten [1, 68, 73, 78], welche einen entsprechenden Zusammenhang herleiten konnten. Martinez et al.[68] fanden dabei eine mäßige inverse Korrelation des PI10-Wertes mit LF\_FEV1% Soll ( $r = -0.37$ ), ähnliche Werte ergab eine Untersuchung von Nakano et al.[73] an 114 Personen mit langjährigem starkem Nikotinkonsum. Achenbach et al.[1] fanden in einer computergestützten dreidimensionalen Bronchuswandauswertung eine mäßig starke inverse Korrelation zwi-

schen der wall-area-percentage (WA%) und der Einsekundenkapazität LF\_FEV1, mit Verbesserung der Korrelation bei Auswertung kleiner peripherer Bronchien.

Dagegen stehen allerdings einige, auch aktuelle Untersuchungen, welche keinen klaren Zusammenhang zwischen Bronchuswanddicke und Lungenfunktion etablieren konnten. Kosciuch et al.[60] verglichen in einer Studie die Bronchuswanddicke von Patienten mit Asthma und COPD; sie fanden einen Zusammenhang der Bronchuswanddicke mit der Erkrankungsschwere gemessen an der LF\_FEV1% Soll bei Asthma-Patienten, nicht jedoch bei Patienten mit COPD.

Hasegawa et al.[40] verwandten als erste ein dreidimensionales Modell zur Korrelation der Bronchuswanddicke mit der Lungenfunktion bei COPD und konnten zeigen, dass Bronchien der 3. und 4. Generation keine Korrelation mit der LF\_FEV1% Soll aufwiesen, nur für kleinere Bronchien ab der 5. Generation wurde ein solcher Zusammenhang gefunden. Daher wurden die Daten testweise auf kleine Bronchi mit einem Innenumfang unter 10 mm gefiltert und erneut analysiert, jedoch weiterhin ohne erkennbaren Trend.

Nach Durchsicht aller vorliegenden Arbeiten wäre dennoch zumindest ein Trend zu einem inversen Zusammenhang zwischen Bronchuswanddicke und Einsekundenkapazität zu erwarten gewesen. Potentielle Messfehler bei der Ermittlung der Bronchuswanddicke ergeben sich durch die nur manuell mögliche Auswahl der Messpunkte in der verwandten Airway Inspector-Software und die damit einhergehende Fluktuation in der Anzahl und räumlichen Verteilung der Messpunkte pro Datensatz. Aber auch Messwertverfälschungen durch nicht klar dokumentierte Einstellungsparameter in der Software sind denkbar - dies jedoch nur global, da die Einstellungsparameter für alle Datensätze konstant gehalten wurden.

Ein direkter Vergleich der absoluten Messwerte mit anderen Studien gestaltet sich aufgrund der meist nur spärlich einsehbaren Rohdaten schwierig. Nakano et al.[73] geben in ihrer Arbeit eine durchschnittliche Wall-Area-percentage (WA%) von  $64,5\% \pm 7,9\%$  (Spanne 49,4%–82,2%) an. Die in dieser Arbeit ermittelten Werte der WA% von  $52,0\% \pm 2,51\%$  (Spanne 43,9% - 58,8%) weichen davon deutlich ab, hier wurde also eine deutlich geringere relative Wanddicke ermittelt als bei Nakano et al. - eine Erklärung dafür ist anhand der jeweils vorliegenden Studiendaten nicht ersichtlich. Auffällig ist jedoch die deutlich geringere Standardabweichung und Spannweite der Messergebnisse in der hiesigen Untersuchung.

### 5.2.5 Korrelation globaler CT-Parameter mit der Sechsmintengehstrecke

Die Sechsmintengehstrecke 6MWT\_Strecke zeigte in unserem Patientenkollektiv keine Korrelation mit der Bronchuswanddicke PI10 oder dem Emphysemindex LAV2.

Im Gegensatz dazu zeigen jedoch mehrere Arbeiten einen Zusammenhang zumindest des Emphysemindex mit der Sechsmintengehstrecke [22, 24, 64]. Diaz et al. [24] fanden in einer Studie eine gute Korrelation zwischen Emphysemindex und Sechsmintengehstrecke, jedoch keine Korrelation mit der Bronchuswanddicke, außer bei kleinen Bronchien der 6. Generation. Auch Lee et al. [64] konnten eine gute Korrelation der 6-Minuten-Gehstrecke mit dem Emphysemindex, nicht jedoch mit der Bronchuswanddicke, ermitteln. Chen et al. [22] konnten in einer kleinen Kohorte von 17 COPD-Patienten eine inverse Korrelation der Sechsmintengehstrecke mit einem visuell semiquantitativen Emphysem-score anhand von HRCT-Bildern feststellen. Indirekte Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Emphysemindex und Sechsmintengehstrecke finden sich darüber hinaus in mehreren Arbeiten etwa von Chen et al. und Carter et al. [18, 21], welche eine Korrelation der Einsekundenkapazität LF\_FEV1 mit der Sechsmintengehstrecke zumindest bei stabiler, fortgeschrittener COPD im Stadium 3 oder 4 nach GOLD zeigen konnten. Und da die LF\_FEV1 gut mit dem Emphysemindex LAV2 korreliert, ist indirekt auch hier ein monotoner Zusammenhang zu erwarten. Chen et al. [21] fanden in einer Untersuchung dabei allerdings auch deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

Genannte Untersuchungen beziehen sich, soweit jeweils angegeben, auf Patienten mit stabiler COPD. Direkt vergleichbare Arbeiten über einen Zusammenhang im Rahmen akuter Exazerbationen bei COPD, wie in dieser Untersuchung, waren in der Literaturrecherche nicht auffindbar. Mögliche Fehlerquellen in dieser Arbeit sind etwa in unterschiedlichen Zeiträumen zwischen Auftreten der Exazerbation und der Durchführung des Sechsmintengehtests zu suchen. Zwar wurde für jeden Patienten immer der früheste vorliegende Sechsmintengehtest im jeweiligen Aufenthaltszeitraum ausgewertet, eine fixe oder maximal erlaubte Zeitspanne zwischen Exazerbation und Sechsmintengehtest wurde jedoch nicht festgelegt.

### 5.2.6 Korrelation der Emphysemheterogenität mit Funktionstests

Die Emphysemheterogenität bezogen auf den Emphysemindex het\_LAV2 zeigte eine inverse Korrelation mit der Einsekundenkapazität LF\_FEV1 sowie eine positive Korrelation mit dem Atemwegswiderstand LF\_Rspez. Alle anderen Heterogenitätsmarker zeigten keine solche Korrelation. Darüber hinaus zeigte sich eine deutliche inverse Korrelation der Emphysemheterogenität mit der Sechsmintengehstrecke 6MWT\_Strecke, wobei die

Heterogenität gemessen als 15. Perzentile des Dichtewerthistogramms `het_P15` oder als Spitze des Dichtewerthistogramms `het_PK` die stärkste signifikante Korrelation aufweisen. Je stärker also die Dichtewertunterschiede zwischen Ober- und Unterlappen desto geringer war im untersuchten Patientenkollektiv die 6-Minuten-Gehstrecke.

Aktuelle Studien, die eine Korrelation der Emphysemheterogenität mit Funktionstests untersuchen waren in der Literatur nur spärlich auffindbar und zudem nur eingeschränkt vergleichbar, da für die Messung der Emphysemheterogenität keine etablierte Standardmethode zu existieren scheint. Saitoh et al. [97] ermittelten an 50 Patienten den Emphyseindex für beide Ober- und Unterlappen und unterteilten die Patienten danach in 2 Gruppen mit Ober- beziehungsweise Unterlappendominanz des Emphysems. Die Gruppe mit Unterlappendominanz zeigte dabei im Vergleich unter anderem eine signifikant geringere Einsekundenkapazität.

Chae et al. [20] entwickelten einen Algorithmus, der den Emphyseindex in multiplanaren Rekonstruktionen in verschiedenen Raumrichtungen schichtweise misst und als Kurve darstellt. Die Tangente dieser Kurve wurde mit verschiedenen Lungenfunktionsparametern korreliert, wobei in einer Kohorte von 59 Emphysem-Patienten eine posteriore und basal betonte Emphysebetonung signifikant mit einer Verminderung der Einsekundenkapazität korrelierten. Da die Heterogenität als Betragswert gemessen wurde, kann mit diesen Zahlen keine Aussage getroffen werden, ob etwa ein Ober- oder Unterfeldbetontes Emphysem vorliegt. Eine diesbezügliche Überprüfung ergab in der vorliegenden Kohorte eine klare Oberfeld-Dominanz in 9 Patienten, eine Unterfeld-Dominanz in 8 Patienten, bei den übrigen Patienten lag ein relativ homogenes Emphysem vor.

Arbeiten, die einen Zusammenhang der Emphysemheterogenität mit der Sechsminutengehstrecke testen, waren in der Literaturrecherche kaum zu finden. Scirba et al. [98] untersuchten in der VENT-Studie primär eine interventionelle Methode zur Lungenvolumenreduktion mittels Bronchusventilen bei fortgeschrittenem Lungenemphysem und erfassten dabei präinterventionell die Emphysemheterogenität sowie im Zeitverlauf auch die Sechsminutengehstrecke jedoch fand keine direkte Untersuchung hinsichtlich eines Zusammenhangs dieser Messungen statt. Allerdings fand sich postinterventionell eine Verbesserung der Sechsminutengehstrecke, die deutlicher ausfiel wenn die Emphysemheterogenität präinterventionell stärker ausgeprägt war - eine inverse Korrelation, die mit der in dieser Arbeit ermittelten also im Wesentlichen übereinstimmt.

### 5.2.7 Korrelation der CT-Messungen mit der Exazerbationsrate

Die Exazerbationsfrequenz *ExFreq* zeigte in der Regressionsanalyse eine Korrelation ( $p = 0,014$ ) mit dem Emphysemindex *LAV2*. Ein Zusammenhang von Exazerbationsfrequenz *ExFreq* und Bronchuswanddicke *PI10* konnte nicht gefunden werden. Auch konnte eine signifikant positive Korrelation der Exazerbationsfrequenz mit der Emphysemheterogenität, gemessen anhand des Maximums der Dichtwertverteilung *het\_PK*, ermittelt werden ( $p = 0,002$ ). Verallgemeinert ausgedrückt: je ausgeprägter also die globale Emphysemausprägung und je stärker die Emphysemheterogenität, desto häufiger zeigten sich Exazerbationen.

Vergleichbare Aussagen anderer Studien waren in der Literaturrecherche nur spärlich auffindbar und bezogen sich nahezu ausschließlich auf globale Messparameter.

Oh et al. [77] untersuchten an 380 COPD-Patienten in Korea prospektiv über jeweils mindestens ein Jahr Exazerbationen und Veränderungen der Lungenfunktion und verglichen diese mit CT-Charakteristika. Sie fanden unter anderem eine Korrelation der Exazerbationsrate mit dem Emphysemindex im CT, jedoch keine Korrelation der Exazerbationsfrequenz mit der Bronchuswanddicke oder der Einsekundenkapazität - und somit vergleichbare Ergebnisse zur hiesigen Studie.

Han et al. [38] waren in einer Studie 2009 noch zu einer gegenteiligen Aussage gekommen. Sie fanden einen Zusammenhang zwischen der (visuell semiquantitativ ermittelten) Bronchuswanddicke und der Exazerbationsrate, jedoch keine Korrelation zwischen Emphysemindex und Exazerbationsfrequenz.

Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen der Emphysemheterogenität und Exazerbationsrate untersuchen, waren in der Literaturrecherche nicht zu finden. Tanabe et al. [108] erfassten in einer Längsschnittstudie mit 131 männlichen COPD-Patienten unter anderem den Emphysemindex in 10 transversalen Messungen und benutzten die Standardabweichung der aggregierten Messergebnisse als Heterogenitätsmarker. Sie fanden für Patienten mit homogener Emphysemverteilung eine beschleunigte Abnahme der *LF\_FEV1* gegenüber Patienten mit heterogenem Emphysem. Diese Studie erfasste auch die Exazerbationsrate der Patienten. Diese Werte wurden aufgrund inkompletter Daten jedoch nur in eine Subanalyse einbezogen und mit der Entwicklung der *LF\_FEV1* korreliert, eine Korrelation der Exazerbationsrate mit der Emphysemheterogenität fand indes nicht statt.

Eine mögliche pathophysiologische Erklärung eines solchen Zusammenhangs wäre etwa eine erhöhte Infektanfälligkeit der stark emphysematös veränderten Lungenabschnitte aufgrund der hier geringeren Ventilation, während die weniger überblähten Lungenabschnitte eine bessere Clearance durch den Luftstrom aufweisen.



### 5.3 Limitationen der Studie

An dieser Stelle ist als erstes die relativ geringe Zahl der eingeschlossenen Patienten (n=43) zu nennen. Auch liegen nur für einen Teil der Patienten Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung und des 6 Minute Walk Test vor. Darüber hinaus existiert eine auffällige Streuung der Patientenzahlen in den einzelnen zu vergleichenden Subgruppen der COPD, wobei die Patientenzahl mit Anstieg des Krankheitsstadiums nach GOLD immer größer wird. Somit sind insbesondere die Patienten mit geringer Krankheitsschwere im Stadium 1 nach GOLD mit n=1 deutlich unterrepräsentiert. Vergleichende Werte für asymptomatische oder gesunde Patienten liegen in der Studie ebenfalls nicht vor.

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass sich viele Patienten zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung aus unterschiedlichsten Indikationen heraus stationär oder ambulant im Klinikum befanden und somit von unterschiedlichen Fachdisziplinen der Inneren Medizin betreut wurden. Dabei sind Unterschiede im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen möglich, deren Einfluss auf die Messergebnisse nicht abzuschätzen ist.

Eine Wichtung der Studienpatienten etwa nach Alter oder Geschlecht fand nicht statt. Allerdings existieren deutliche Hinweise, dass diese bei nominal gleichen Messwerten einen Einfluss auf die Krankheitsschwere und deren Verlauf haben [41, 48, 81, 107]. Gleiches gilt etwa für die nicht erhobene Nikotinanamnese, so dass eine Adjustierung der Ergebnisse nach pack-years nicht möglich ist.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit keine Selektion der Patienten in Bezug auf Komorbiditäten vorgenommen. So bestanden etwa bei einem Teil der untersuchten Patienten maligne Grunderkrankungen, wobei die Tumorerkrankung selbst, aber auch stattgehabte und laufende therapeutische Maßnahmen wie Chemotherapien einen nicht zu quantifizierenden Einfluss auf die ermittelten Messergebnisse im CT und den Funktionstests ausüben können. Solche Komorbiditäten sind möglicherweise auch wichtigster Einflussparameter auf die teils deutlichen Ausreißer in den Korrelationsanalysen und führten zum Ausschluss eines Patientendatensatzes aus der Regressionsanalyse.

Es bleibt somit offen, ob die gefundenen Zusammenhänge in großen, sorgfältig selektierten Population im selben Umfang bestätigt werden können.

Die für diese Arbeit verwandten CT-Untersuchungen wurden aufgrund unterschiedlicher klinischer Fragestellungen im Rahmen einer stationären oder ambulanten Behandlung routinemäßig in maximaler Inspiration und unter maschineller i.v. KM- Bolusapplikation angefertigt. Dabei wurden teils unterschiedliche Rekonstruktionskernel verwandt und in Einzelfällen erfolgte die Bildakquisition nativ (z.B. bei pathologischen Nierenfunktions-

werten oder Vorliegen einer KM-Allergie).

Eine Veränderung der Lungendichte nach Kontrastmittelgabe wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Allerdings existieren Hinweise auf Messwertalterationen der Bronchuswanddicke. Dettmer et al.[23] konnten zeigen, dass sowohl die Wahl des Rekonstruktionskerns als auch eine intravenöse Kontrastmittelgabe Einfluss auf die gemessene Bronchuswanddicke haben. Petersen et al.[86] konnten auch eine Veränderung der Bronchuswanddicke mit der Inspirationstiefe nachweisen. Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie konnte nicht sichergestellt werden, dass jede Untersuchung tatsächlich in maximaler Inspiration stattfand. Dazu wäre zum Beispiel 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 [54].

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.

## 5.4 Problemfelder der COPD-Quantifizierung

### 5.4.1 Abgrenzung der COPD

Die Abgrenzung der COPD von anderen Lungen- und Atemwegserkrankungen erfolgt definitionsgemäß durch die irreversible oder nur wenig reversible Obstruktion der Atemwege. Diese Abgrenzung insbesondere zum Asthma wurde bereits 1961 von Orié et al. infrage gestellt[79], wo eine ähnliche Pathogenese beider Erkrankungen postuliert wird. Auch wenn die Wissenschaft weiterhin von unterschiedlichen Erkrankungen mit verschiedener Pathophysiologie ausgeht[7], zeigen mehrere Studien eine partielle Reversibilität der Obstruktion durch Bronchodilatoren bei etwa 50-80% der COPD-Patienten [27, 109]. Längsschnittstudien zeigten allerdings, dass diese Reversibilität auch im Krankheitsverlauf einzelner Patienten deutlichen Schwankungen unterliegt[17, 109].

Mehrere Studien legen einen Zusammenhang der Reversibilität der Obstruktion mit einem schwereren Krankheitsverlauf nahe [10, 111], andere Studien konnten dies jedoch nicht finden[75]. Dies zeigt einmal mehr, dass die COPD ein polymorphes Krankheitsbild ist, deren einzelne Komponenten und Interaktionen bei weitem noch nicht abschließend erforscht und verstanden sind.

### 5.4.2 Bronchuswanddickemessung

Während die Methoden zur Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems als technisch relativ simpel und damit ausgereift und robust angesehen werden können [37], ist die Messung der Bronchuswanddicke bis dato weit weniger validiert und präzise. Alle bisher bekannten Methoden setzen als Grundlage einen möglichst präzisen Querschnitt durch den Bronchus voraus. Die dabei entstehende Kreisfigur aus Bronchuslumen und umgebender Bronchuswand wird anhand der dazugehörigen mathematischen Methoden vermessen.

Die erste ersichtliche Fehlerquelle liegt dabei in einer nicht orthograden Messung mit entsprechender Verfälschung der Messergebnisse. Eine annähernd orthograde Rekonstruktion des Bronchus ist jedoch in axialen Standard-CT-Schichten nur an wenigen Bronchien auch nur annähernd gegeben. Multislice-CTs mit hoher Ortsauflösung auch in der Z-Achse erlauben seit über 10 Jahren annähernd isotrope Rekonstruktionen in beliebiger Raumrichtung und damit theoretisch eine präzise Auswertung aller Bronchien. Die entsprechenden Rekonstruktionsschritte wären bei manueller Ausführung aber zu komplex und arbeitsintensiv für die Auswertung repräsentativer Studien. Erst die automatische Computergestützte dreidimensionale Segmentierung des Bronchialbaums und Auswertung beliebiger orthogonaler Rekonstruktionen erlaubt die Erfassung der Bronchuswanddicke in akzeptablem Stichprobenumfang bei minimaler Auswertungszeit. Nach aktuellem Kenntnisstand existieren dafür mit *Vida* und *MeVis Airway Examiner* zwei entsprechende Programme, die leider für diese Studie nicht zur Verfügung standen.

Darüber hinaus ist die am besten geeignete Methode zur Erfassung der Bronchuswanddicke noch nicht endgültig festgelegt. Neben zutiefst technischen Problemen der exakten Wandmessung anhand von CT-Aufnahmen sind oft benachbarte physiologische Strukturen wie Gefäße oder Septen, mehr aber noch Pathologien wie Atelektasen, Konsolidierungen oder intraluminaler Sekretverhalt, als Fehlerquellen bei der Erfassung der Bronchuswand zu berücksichtigen. Zur Zeit existieren im Wesentlichen zwei bedeutsame direkte Messwerte - die Bronchuswanddicke und die wall-area-percentage, also der relative Anteil der Bronchuswandfläche an der Gesamtfläche eines Bronchusquerschnitts. Die wall-area-percentage ist dabei aus methodischer Sicht als die robustere Messung anzusehen[37] und zeigte auch in dieser Arbeit eine deutlich geringere Schwankungsbreite gegenüber der direkten Messung der Bronchuswanddicke. Die wall-area-percentage kann aber im Falle eines gleichzeitig dilatierten und wandverdickten Bronchus ein falsch-normales Ergebnis liefern[39], was etwa von Han et al. gegenüber der direkten Erfassung der Wanddicke als Ursache einer schlechteren Korrelation mit klinischen Parametern wie der Exazerbati-

onsmessung gesehen wird. Die in dieser Arbeit vorrangig verwandte indirekte Messung der Bronchuswanddicke als Quadratwurzel der Bronchuswandfläche stellt gewissermaßen einen Mittelweg dar, welcher die theoretischen Schwächen der wall-area-percentage nicht aufweisen sollte und trotzdem gegenüber der direkten Messung der Bronchuswanddicke eine deutlich geringere Schwankungsbreite zeigte.

Ohne computerassistierte dreidimensionale Bronchialbaumsegmentierung konnten in der Vergangenheit lediglich relativ zentral gelegene, kaliberstarke Bronchien mit vertretbarem Aufwand und ausreichender Präzision vermessen werden. Die bei der COPD zugrunde liegende Bronchusobstruktion wird jedoch den kleinen Bronchien zugeschrieben, so dass mittels CT auch in den meisten aktuellen Arbeiten zu diesem Thema nur eine indirekte Messung der Obstruktion möglich erscheint [39, 74, 95].

Weitere Kritikpunkte betreffen die Anzahl und Lokalisation der Messpunkte. So wurden in vielen Arbeiten bis vor wenigen Jahren, etwa von Nakano et al.[73], nur der rechte apikale Oberlappensegmentbronchus zur Messung herangezogen - dieser zeigt einen geradlinig, annähernd in der Kopf-Fuß-Achse des Patienten, ausgerichteten Verlauf und war somit einer manuellen Messung einfach zugänglich. Eine heterogen im Lungenvolumen verteilte Bronchuswanddicke würde bei einer solchen Stichproben-Messung der Detektion entgehen.

Fehlerhafte Messungen sind etwa im Bereich von Bronchusverzweigungen denkbar. Aber auch die Anzahl der Messpunkte innerhalb einer Bronchusgeneration kann einen Einfluss auf das Gesamtergebnis haben. So sind in größeren Bronchusabschnitten mehr Messungen durchführbar als an einem kleinen, weit peripher gelegenen, Bronchusabschnitt. Damit wird den wenigen peripheren Messungen eine tendenziell größere Bedeutung zuteil, obwohl diese aufgrund der limitierten Ortsauflösung des CTs mit höherer Wahrscheinlichkeit weniger präzise sind.

Dass auch der Zeitpunkt der Untersuchung wahrscheinlich eine wichtige Rolle spielt, zeigt eine Studie von Hackx et al.[36], welche im Rahmen einer akuten Exazerbation bei COPD eine signifikante Zunahme der Bronchuswanddicke fand.

Alle diese Kritikpunkte zusammengenommen darf bezweifelt werden, dass die Messung der Bronchuswanddicke mit aktuellen Methoden und Möglichkeiten eine präzise und stets adäquate Abbildung der COPD oder einer Exazerbation erlaubt. Die Verfügbarkeit erster Systeme zur computergestützten dreidimensionalen Messung und Auswertung der Bronchuswanddicke sind jedoch als wichtiger Schritt in dieser Richtung zu werten.

### 5.5 Schlussfolgerungen

Die COPD ist eine Erkrankung mit großer gesundheitlicher und ökonomischer Relevanz. Die systematische Erforschung ihrer Pathogenese und Pathophysiologie hat insbesondere in den letzten Jahren die Möglichkeiten zur Diagnose, Prognose und neue Ansätze zu ihrer Therapie deutlich vorangebracht. Neben globalen Funktionstests liegt ein Schwerpunkt der Diagnostik dabei auf einer immer detaillierteren Bildgebung, wobei zum aktuellen Zeitpunkt die Computertomographie eine führende Rolle spielt. Dabei zeigt sich immer deutlicher, dass die COPD keineswegs eine uniforme Erkrankung darstellt. Vielmehr ergeben mehrere unterschiedliche Erkrankungskomponenten und ihre jeweilige Ausprägung eine Vielzahl an möglichen Krankheitsverläufen, aber auch multiple Therapieoptionen.

Die bildgebende Diagnostik ermöglicht dabei, einzelne Erkrankungskomponenten, die Emphyseausprägung und die Atemwegsobstruktion, zu erkennen und zu quantifizieren. Ein diagnostischer Zugewinn gegenüber anderen Funktionstests ergibt sich dabei unter anderem aus der Möglichkeit, die räumliche Verteilung und deren Heterogenität genau zu erfassen. Daraus können Schlussfolgerungen für gezieltere Therapieoptionen, aber auch ein besseres Verständnis der klinischen Variabilität des Erkrankungsverlaufs gezogen werden.

Die exakte und reproduzierbare Messung ist dabei für die Emphysemkomponente der COPD mit modernen Methoden als relativ robust, zuverlässig und reproduzierbar anzusehen. Für die Messung der Atemwegsobstruktion im CT sind die Messergebnisse deutlich heterogener - ihre Erfassung im CT ist für die Hardware und Software eine wesentlich größere technische Herausforderung. Erst in jüngster Zeit sind hier semi- oder vollautomatische Quantifizierungen des Bronchialbaums möglich, wobei der Quantifizierung der pathophysiologisch wichtigen peripheren kleinen Bronchien weiterhin Grenzen gesetzt sind.

Neben der Unterscheidung zwischen vorwiegend emphysematösem oder bronchitischem Phänotyp der COPD ermöglicht die CT auch eine Beschreibung der regionalen Ausprägung und somit der Heterogenität der Krankheitsausprägung, was etwa neuere Therapiekonzepte wie die Lungenvolumenreduktionstherapie ermöglicht. Außerhalb dieser Therapieoptionen erscheint die Untersuchung des Verteilungsmusters bei COPD anhand der Literaturrecherche noch keine sehr große Rolle zu spielen. In dieser Studie fanden sich aber Hinweise auf einen Zusammenhang nicht nur der globalen Emphyseausprägung, sondern auch der Emphysemheterogenität mit der Exazerbationsfrequenz bei COPD. Ein solcher Zusammenhang ist aus der untersuchten Literatur bisher nicht klar zu entnehmen und sollte daher in größeren Untersuchungen kontrolliert, validiert und weiter erforscht

werden, da eine prognostische Relevanz dieses Zusammenhangs zu erwarten wäre.

### 5.6 Ausblick

Die Entwicklung der Diagnostik und Therapiekonzepte bei COPD schreitet ständig voran. Die letzten Jahre haben mehrere große, multizentrische Studien wie die COPDGene-Studie, ECLIPSE-Studie oder die VENT-Studie mit einer breiten Datenbasis gebracht, aus deren Vorrat immer noch neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Auch der Fortschritt der Technik in der Bildgebung lässt für die Zukunft bessere, schnellere und validere Messungen der COPD erwarten. So werden durch moderne Mehrzeilen-CT-Geräte Untersuchungen des gesamten Lungenvolumens in einem Atemstillstand auch für schwer luftnötige Patienten möglich; die Fehleranfälligkeit durch Atem- und Bewegungsartefakte dürfte absehbar sinken.

Die in dieser Arbeit verwandte Prototyp-Software MeVIS Pulmo 3D zeigt bereits sehr anschaulich, auf welche Weise eine vollautomatische computerassistierte Detektion, Auswertung und Visualisierung eines wesentlichen Ausprägungsmerkmals der COPD, dem Lungenemphysem, erfolgen kann. Die dabei anfallenden Datenmengen sollten in Zukunft nicht nur anschaulich visualisiert werden, vielmehr wäre auch ein einfach fassbares Gesamtergebnis wünschenswert, etwa ein standardisierter und validierter Emphysem-Score. Erste Indizes und Scores zur Kategorisierung des Lungenemphysems wurden bereits vorgeschlagen, etwa ein Emphysem- und Destruktionsscore von Scirba et al.[98] oder der  $pi_{10}$ -Wert zur Standardisierung der Bronchuswandmessung[74]. Eine breite Standardisierung und Validierung solcher Scores steht jedoch noch aus.

Letztlich bleibt bei der Bildgebung mittels CT trotz aller technischer Fortschritte das Risiko durch die auftretende Röntgenstrahlenexposition bestehen. Die strahlungsfreie Bildgebung der Lunge, etwa mittels Magnetresonanztomographie (MRT), ist daher bereits in das Blickfeld von Forschung und Entwicklung eingezogen und eröffnet etwa durch ihre intrinsischen Möglichkeiten direkte Ventilations- und Flußmessungen sowie aufgrund der methodenbedingt besseren Weichgewebstdarstellung neue Möglichkeiten der Diagnostik[58, 67, 80, 117].

## 6 Zusammenfassung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung COPD kann trotz ihrer hohen sozioökonomischen Relevanz als komplexes und in mehrfacher Hinsicht bei weitem nicht vollständig verstandenes Krankheitsbild angesehen werden. Ein wichtiger Aspekt im Krankheitsverlauf der COPD sind akute Exazerbationen. Sie tragen erheblich zur Morbidität und Mortalität der COPD bei und sind wie die COPD selbst heterogen in Bezug auf Ursachen, Ausprägung, Frequenz und Auswirkung auf den individuellen Krankheitsverlauf. Neben etablierten Funktionstests kann die Computertomographie unter anderem Hinweise für die dominante Ausprägungsform der COPD geben und darüber hinaus wertvolle Zusatzinformationen, etwa zu Verteilungsmuster und Heterogenität der Veränderungen liefern.

Hauptziel dieser Arbeit war, herauszufinden ob sich im CT Messparameter finden lassen, die einen unabhängigen Prädiktor für die Exazerbationshäufigkeit der COPD darstellen. Daneben sollten im CT gewonnene Messparameter auch auf mögliche Zusammenhänge mit Messwerten etablierter Funktionstests untersucht werden.

Dazu wurden im Zeitraum 2010 - 2011 retrospektiv 43 Patienten mit der Diagnose COPD erfasst, die im gleichen Klinikumsaufenthalt sowohl eine Multislice-CT als auch mindestens einen Funktionstest (Ganzkörperplethysmographie, 6-minute-walk-test, Blutgasanalyse) erhalten hatten. Für alle Patienten wurden zwischen 2006 und 2014 dokumentierte Exazerbationsereignisse erfasst.

In der CT wurden mittels der Prototyp-Software *Mevis Pulmo 3D* global und Lungenlappen-basiert Messwerte der Lungendichte akquiriert (unter anderem der Emphysemindex LAV2, die mittlere Lungendichte MLD und der Scheitelpunkt des Dichtewerthistogramms PK). Aus den Lappen-basierten Messungen jedes Datensatzes wurden Maximum und Minimum bestimmt und deren Differenz als Maß der Emphysemheterogenität ermittelt. Als Korrelat der Bronchusobstruktion im CT wurde die Bronchuswanddicke semiautomatisch mittels der Software *Airway Inspector* ermittelt und daraus der PI10-Wert, die Wanddicke eines idealisierten Bronchus mit 10 mm Innenumfang, gebildet. Als wichtigste Messparameter der Lungenfunktionsdiagnostik mittels Ganzkörperplethysmographie wurden die absolute und normalisierte Einsekundenkapazität LF\_FEV1 bzw. LF\_FEV1%Soll sowie der Atemwegswiderstand LF\_Rspez bzw. LF\_Rspez%Soll verwandt. Hauptmessparameter des 6 Minute Walk Test war die zurückgelegte Gehstrecke 6MWT\_Strecke.

---

Mit Bezug auf das Hauptzielkriterium der Arbeit konnte mittels schrittweiser Regression ein Zusammenhang der Exazerbationsfrequenz *ExFreq* mit der globalen Emphysemausprägung in Form des Emphyseindex *LAV2* ( $p=0,014$ ) sowie mit der Emphyseheterogenität gemessen anhand der Spitze des Dichtewerthistogramms *het\_PK* ( $p=0,002$ ) gezeigt werden. Ein solcher Zusammenhang wurde bisher nur in vereinzelt Arbeiten für den Emphyseindex untersucht, wobei er nicht durchgängig bestätigt werden konnte. Arbeiten, die einen Einfluss der Emphyseheterogenität auf die Exazerbationsfrequenz untersuchten, waren in der Literaturrecherche gar nicht auffindbar, so dass dieses Untersuchungsergebnis zunächst einer Bestätigung in weiteren Tests bedarf.

In den Korrelationstests konnte eine signifikante inverse Korrelation des im CT ermittelten Emphyseindex *LAV2* mit der Einsekundenkapazität *LF\_FEV1* gefunden werden, ein Ergebnis das durch viele weitere Studien in ähnlicher Deutlichkeit gestützt wird. Die Emphyseheterogenität korrelierte für einzelne Marker negativ mit der Einsekundenkapazität und positiv mit dem Atemwegswiderstand; andere Heterogenitätsmarker zeigten keine solche Korrelation, so dass ein eindeutiger Zusammenhang in dieser Arbeit nicht gesichert werden konnte. Deutlich zeigte sich eine inverse Korrelation der Emphyseheterogenität mit der Sechsinutengehstrecke. Studien, welche die Heterogenität des Lungenemphysems bei COPD und deren Auswirkungen untersuchen, waren im Vergleich zu Untersuchungen zur globalen Emphysemausprägung nur sehr selten und mit vergleichsweise kleinen Fallzahlen zu finden, bestätigen insgesamt aber den in dieser Arbeit gefundenen Trend.

Eine signifikante Korrelation der im CT ermittelten Bronchuswanddicke mit Messwerten der konventionellen Funktionstests wurde nicht gefunden, was durchaus in Kontrast zu Ergebnissen mehrerer anderer Studien steht. Allerdings erscheint die Messung der Bronchuswanddicke im CT als ungleich schwieriger, fehleranfälliger und (zumindest mit der verwandten Software) deutlich weniger ausgereift im Vergleich zur Erfassung des Lungenemphysems.

Die in dieser Arbeit verwandte Prototyp-Software zur Emphysequantifizierung konnte zeigen, dass sie verlässliche, plausible und reproduzierbare Ergebnisse liefern kann, auf deren Basis ein besseres Verständnis der Veränderungen bei einer COPD und deren Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf zu erwarten ist.



## 7 Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can be seen as a complex disease which is far from being fully understood despite its high socio-economic relevance. One important aspect in the course of the disease are acute exacerbations, which contribute substantially to morbidity and mortality of COPD, but exacerbations are just like COPD itself heterogeneous in terms of cause, occurrence, frequency and influence on the individual course of the disease. Apart from well established function tests, computed tomography CT can deliver information on the dominant characteristic of an individual with COPD and additionally provides valuable knowledge about distribution pattern and heterogeneity of changes.

The main goal of this work was to find possible parameters in CT data that serve as an independent predictor for exacerbation frequency in COPD. Besides that, measurement parameters in CT should be tested for possible correlation with measurements of well established pulmonary function tests.

Between 2010 and 2011, 43 patients diagnosed with COPD were included retrospectively, who had had a multislice CT exam as well as at least one functional test (body plethysmography, 6 minute walk test, blood gas analysis) within the same stay in hospital. For every patient, documented exacerbations between 2006 and 2014 were recorded.

From CT data sets, global and lobe-based density values of the lung were acquired using the prototype software *Mevis Pulmo 3D* (including among others: low attenuation volume *LAV2*, mean lung density *MLD* and the peak value of the lung density histogram *Pk*). From lobe based measurements the difference between maximum and minimum values were taken as measure of emphysema heterogeneity.

As surrogate of bronchi obstruction, the bronchial wall thickness in CT was measured semiautomatically using the software *AirwayInspector*. From those measurements the *pi10*-value, the wall thickness of an ideal bronchus with an internal perimeter of 10mm, was computed for every patient.

As most important measurement parameters in body plethysmography, the absolute and normalized 1 second forced expirational volume *LF\_FEV1* respectively *LF\_FEV1%Soll* and airway resistance *LF\_Rspez* resp. *LF\_Respez%Soll* were chosen. Main parameter in 6 minute walk test was the distance covered *6MWT\_Strecke*.

In respect to the main goal of this work, using stepwise regression exacerbation frequency *ExFreq* was found to correlate to the global low attenuation volume *LAV2* ( $p=0,014$ ) as

---

well as the emphysema heterogeneity based on measuring the peak of the density histogram *het\_Pk* ( $p=0,002$ ). To my knowledge, so far only few studies have tested a correlation between exacerbation frequency and emphysema index, not all of them confirming the findings of this work. Comparable studies which examined an influence of emphysema heterogeneity on exacerbation frequency could not be found in literature search at all. Therefore these results deserve to be confirmed in further tests.

A significant inverse correlation was found between emphysema index *LAV2* in CT and forced expiratory volume in 1 second *LF\_FEV1*, a finding confirmed in multiple other studies. Some markers of Emphysema heterogeneity showed an inverse correlation with forced expiratory volume in 1 second *LF\_FEV1* and a positive correlation with airway resistance *LF\_Rspez*, but other markers failed showing the same, therefore such correlation could not be show for sure in this work. Clearly shown was an inverse correlation between emphysema heterogeneity and the 6 minute walk distance *6MWT\_Strecke*. Studies examining emphysema heterogeneity and its effects were rare findings compared to studies concerning global emphysema, most of them dealing with a very limited number of patients too, but in general they could confirm the findings of this work. A significant correlation of bronchi wall thickness in CT and results of conventional pulmonary function tests could not be found, which is contrary to the results of several other studies. But compared to measuring emphysema, measurments of bronchi wall thickness seem to be a lot more difficult, error-prone and less reliable at least concerning the software used in this study.

The prototype software used for emphysema quantification in this study proved to deliver reliable, plausible and reproducible results. Based on such results, a better understandig of changes in COPD and their contribution to the course of the disease is to be expected.

## A Abkürzungsverzeichnis

COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ATS	American Thoracic Society
BTS	British Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FEV1	Einsekundenkapazität
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
BGA	Blutgasanalyse
6MWT	6 Minute Walk Test
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
MLD	mittlere Lungendichte
KIS	Krankenhausinformationssystem
HE	Hounsfield-Einheiten
CT	Computertomographie
HRCT	High Resolution Computer Tomography
DALY	Disability Adjusted Life Years
MRT	Magnetresonanztomographie
KI	Konfidenzintervall
SD	Standardabweichung
CAT	COPD Assessment Test
LF_VCmax	Vitalkapazität, das Volumen welches nach vollständiger Expiration maximal eingeatmet werden kann
LF_VCmax%Soll	altersnormierte Vitalkapazität
LF_FEV1	Einsekundenkapazität, das maximale innerhalb 1 Sekunde ausgeatmete Volumen
LF_FEV1%Soll	altersnormierte Einsekundenkapazität
LF_TLC	totale Lungenkapazität, das nach maximaler Inspiration in den Lungen vorhandene Gasvolumen

---

LF_TLC%Soll	altersnormierte totale Lungenkapazität
LF_Rspez	spezifische Atemwegswiderstand
LF_Rspez%Soll	altersnormierte spezifische Atemwegswiderstand
Vol.	das Volumen in ml
MLD	die mittlere Lungendichte in HE
StdDev	die Standardabweichung der mittleren Lungendichte
Wt	das errechnete Lungengewicht
Rel. Wt	relative Gewicht, bezogen auf die gesamte Lunge
Rel. Vol.	relatives Volumen, bezogen auf die gesamte Lunge
P15	15. Perzentile der Dichtewertverteilung im Histogramm
PK	Scheitelpunkt des Dichtwerthistogramms
FWHM	full width at half maximum, die "Halbwertsbreite" der Dichtewertverteilungskurve
HAV	Fibroseindex, Anteil des Lungenvolumens mit einer Dichte höher als der Grenzwert (-700 HE)
LAV1	Emphysemindex, Anteil des Lungenvolumens mit einer Dichte geringer als der Grenzwert (-910 HE), bezogen auf Vol., in %
LAV2	Emphysemindex, Anteil des Lungenvolumens mit einer Dichte geringer als der Grenzwert (-950 HE)
6MWT_pO2_Ruhe	der Sauerstoffpartialdruck in Ruhe, gemessen in kPa
6MWT_pO2_Last	der Sauerstoffpartialdruck nach Belastung, gemessen in kPa
6MWT_pCO2_Ruhe	der Kohlendioxidpartialdruck in Ruhe, gemessen in kPa
6MWT_pCO2_Last	der Kohlendioxidpartialdruck nach Belastung, gemessen in kPa
6MWT_pH_Ruhe	der Blut-pH-Wert in Ruhe (dimensionslos)
6MWT_pH_Last	der Blut-pH-Wert nach Belastung (dimensionslos)
6MWT_BORG_Ruhe	subjektiv empfundene Luftnot in Ruhe nach der BORG-Skala (dimensionslos)
6MWT_BORG_Last	subjektiv empfundene Luftnot nach Belastung nach der BORG-Skala (dimensionslos)
6MWT_Strecke	Die im 6 minute walk Test zurückgelegte Gehstrecke in Metern (m)
AWT	Average Wall Thickness, mittels radiärer Messungen ermittelte durchschnittliche Bronchuswanddicke

---

SRWA	Square Root of Wall Area, Quadratwurzel der Bronchuswandfläche
WA%	Wall-Area-Percentage, Prozentualer Anteil der Bronchuswandfläche an der gesamten Bronchusfläche
WI	Wall Intensity, die mittlere Dichte der Bronchuswand in HE
PI10	Wanddicke eines idealisierten Bronchus mit 10 mm Innenumfang, in mm
PI10 SRWA	Quadratwurzel der Bronchuswandfläche extrapoliert auf einen Bronchus mit 10 mm Innenumfang
PI10 AWT	Aus radiären Abtastungen extrapolierte Wanddicke eines Bronchus mit 10 mm Innenumfang
het_MLD	maximaler Dichteunterschied zwischen den Lungenlappen, gemessen anhand der MLD, in HE
het_P15	maximaler Dichteunterschied zwischen den Lungenlappen, gemessen anhand der P15, in HE
het_PK	maximaler Dichteunterschied zwischen den Lungenlappen, gemessen anhand der PK, in HE
het_FWHM	maximaler Dichteunterschied zwischen den Lungenlappen, gemessen anhand der FWHM, in HE
het_LAV2	maximaler Dichteunterschied zwischen den Lungenlappen, gemessen anhand der LAV2, in %
hetrel_MLD	het_MLD geteilt durch die maximale MLD, in %
hetrel_P15	het_P15 geteilt durch die maximale P15, in %
hetrel_PK	het_PK geteilt durch die maximale PK, in %
hetrel_FWHM	het_FWHM geteilt durch die maximale FWHM, in %
PA:A-Ratio	der Quotient aus den Durchmessern von Truncus pulmonalis und Aorta, dimensionslos
ExZahl	Anzahl der Exazerbationen im Untersuchungszeitraum, dimensionslos
ExFreq	Anzahl der Exazerbationen ExZahl geteilt durch den Zeitraum (in Jahren) zwischen erstem und letzten dokumentierten Auftreten einer Exazerbation

## B Literaturverzeichnis

- [1] T. Achenbach, O. Weinheimer, A. Biedermann, S. Schmitt, D. Freudenstein, E. Goutham, R. P. Kunz, R. Buhl, C. Dueber und C. P. Heussel. „MDCT assessment of airway wall thickness in COPD patients using a new method: correlations with pulmonary function tests“. In: *Eur Radiol* 18.12 (Dez. 2008), S. 2731–2738. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-008-1089-4>.
- [2] Alkadhi, Leschka, Stolzmann und Scheffel. „Wie funktioniert CT?“ In: Springer, 2011. Kap. 1, S. 9.
- [3] A. Anzueto, S. Sethi und F. J. Martinez. „Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Proc Am Thorac Soc* 4.7 (Dez. 2007), S. 554–564. DOI: <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200701-003FM>.
- [4] P. Armstrong, A. G. Wilson, P. Dee und D. M. Hansell. „Imaging of Diseases of the Chest“. In: Mosby, 2000, S. 66–88.
- [5] M. E. Bakker u. a. „Variability in densitometric assessment of pulmonary emphysema with computed tomography“. In: *Invest Radiol* 40.12 (Dez. 2005), S. 777–783.
- [6] J. A. Barbera. „Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Disease of the Endothelium?“ In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 188.1 (2013), S. 5–7.
- [7] P. J. Barnes. „Mechanisms in COPD: differences from asthma“. In: *Chest* 117.2 Suppl (Feb. 2000), 10S–4S. DOI: [http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.2\\_suppl.10S](http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.2_suppl.10S).
- [8] R. Bittner und R. Roßdeutscher. *Leitfaden Radiologie. Indikationen, Befundungs- Arbeitstechnik, Differentialdiagnose*. Hrsg. von A. Schäffler und U. Renz. Gustav Fischer Verlag, 1996.
- [9] J. Bortz und G. A. Lienert. „Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben“. In: 3. Aufl. Springer Verlag, 2008. Kap. 5, S. 277.
- [10] M. H. Brutsche, S. H. Downs, C. Schindler, M. W. Gerbase, J. Schwartz, M. Frey, E. W. Russi, U. Ackermann-Liebrich und P. Leuenberger. „Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study“. In: *Thorax* 61.8 (Aug. 2006), S. 671–677. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.052241>.

- 
- [11] S. Burge und J. A. Wedzicha. „COPD exacerbations: definitions and classifications“. In: *Eur Respir J Suppl* 41 (Juni 2003), 46s–53s. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00078002>.
- [12] C. Buschsieweke. „Vergleich intelligenter Nachbearbeitungsalgorithmen zur Quantifizierung des Lungenemphysems in Mehrschicht-CT-Datensätzen“. ger. Diss. Johannes Gutenberg-Universität, 2006.
- [13] D. Bösch und C.-P. Criée. „Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung“. In: Auflage: 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. 2013. Springer Verlag, 2013. Kap. 3, S. 10–13.
- [14] D. Bösch und C.-P. Criée. „Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung“. In: Auflage: 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. 2013. Springer Verlag, 2013. Kap. 3.4, S. 15.
- [15] D. Bösch und C.-P. Criée. „Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung“. In: Auflage: 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. 2013. Springer Verlag, 2013. Kap. 4, S. 50–52.
- [16] D. Bösch und C.-P. Criée. „Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung“. In: Auflage: 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. 2013. Springer Verlag, 2013. Kap. 9, S. 138.
- [17] P. M. Calverley, P. S. Burge, S. Spencer, J. A. Anderson und P. W. Jones. „Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Thorax* 58.8 (Aug. 2003), S. 659–664. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.8.659>.
- [18] R. Carter, D. B. Holiday, C. Nwasuruba, J. Stocks, C. Grothues und B. Tjep. „6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD“. In: *Chest* 123.5 (Mai 2003), S. 1408–1415. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.5.1408>.
- [19] B. R. Celli und P. J. Barnes. „Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Eur. Respir. J.* 29.6 (Juni 2007), S. 1224–1238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00109906>.
- [20] E. J. Chae, J. B. Seo, J. W. Song, N. Kim, B. W. Park, Y. K. Lee, Y. M. Oh, S. D. Lee und S. Y. Lim. „Slope of emphysema index: an objective descriptor of regional heterogeneity of emphysema and an independent determinant of pulmonary function“. In: *AJR Am J Roentgenol* 194.3 (März 2010), W248–255. DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.2672>.

- 
- [21] H. Chen, B. M. Liang, Y. J. Tang, Z. B. Xu, K. Wang, Q. Yi, X. M. Ou und Y. L. Feng. „Relationship between 6-minute walk test and pulmonary function test in stable chronic obstructive pulmonary disease with different severities“. In: *Chin. Med. J.* 125.17 (Sep. 2012), S. 3053–3058.
- [22] L. F. Chen, C. H. Wang, P. C. Chou, S. C. Ho, W. C. Joa, T. F. Sheng und H. P. Kuo. „Association Between Emphysema Score, Six-Minute Walk and Cardiopulmonary Exercise Tests in COPD“. In: *Open Respir Med J* 6 (2012), S. 104–110. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1874306401206010104>.
- [23] S. Dettmer, J. Entrup, M. Schmidt, C. de Wall, F. Wacker und H. Shin. „Bronchial wall thickness measurement in computed tomography: Effect of intravenous contrast agent and reconstruction kernel“. In: *Eur J Radiol* (2012). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.04.026>.
- [24] A. Diaz, C Valim, T Yamashiro, R. Estépar, J. Ross, S Matsuoka, B Bartholmai, H Hatabu und E. S. G. Washko. „Airway count and emphysema assessed by chest CT imaging predicts clinical outcome in smokers.“ In: *Chest* 138.4 (Okt. 2010), S. 880–887. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0542>.
- [25] A. Dirksen. „Is CT a new research tool for COPD?“ In: *Clin Respir J* 2 Suppl 1 (Okt. 2008), S. 76–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1752-699X.2008.00088.x>.
- [26] G. C. Donaldson, T. A. Seemungal, A. Bhowmik und J. A. Wedzicha. „Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Thorax* 57.10 (Okt. 2002), S. 847–852. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>.
- [27] P. M. Dorinsky, C. Reisner, G. T. Ferguson, S. S. Menjoge, C. W. Serby und T. J. Witek. „The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD“. In: *Chest* 115.4 (Apr. 1999), S. 966–971. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.4.966>.
- [28] R. Estépar, G. Washko, E. Silverman, J. Reilly, R Kikinis und C. Westin. „Accurate airway wall estimation using phase congruency“. In: *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* Pt. 2.9 (2006), S. 125–134.



- 
- [29] A. T. S. . E. R. S. T. Force. *Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD [Internet]*. Available from: <http://www.thoracic.org/go/copd>. New York: American Thoracic Society: American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force, 2004 [updated 2005 September 8].
- [30] P. A. Gevenois, V. de Maertelaer, P. De Vuyst, J. Zanen und J. C. Yernault. „Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema“. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152.2 (Aug. 1995), S. 653–657. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.2.7633722>.
- [31] P. A. Gevenois, P. De Vuyst, V. de Maertelaer, J. Zanen, D. Jacobovitz, M. G. Cosio und J. C. Yernault. „Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema“. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154.1 (Juli 1996), S. 187–192. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.154.1.8680679>.
- [32] D. S. Gierada, R. D. Yusen, T. K. Pilgram, L. Crouch, R. M. Slone, K. T. Bae, S. S. Lefrak und J. D. Cooper. „Repeatability of quantitative CT indexes of emphysema in patients evaluated for lung volume reduction surgery“. In: *Radiology* 220.2 (Aug. 2001), S. 448–454. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.220.2.r01au46448>.
- [33] A. Gillissen. *Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung*. Uni-Med, Bremen, 2006.
- [34] *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2017 Report)*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017.
- [35] T. B. Grydeland, A. Dirksen, H. O. Coxson, S. G. Pillai, S. Sharma, G. E. Eide, A. Gulsvik und P. S. Bakke. „Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking“. In: *Eur. Respir. J.* 34.4 (Okt. 2009), S. 858–865. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00167908>.
- [36] M Hackx, B Ghaye, E Coche, A. Muylem und P. Gevenois. „Severe COPD Exacerbation: CT Features“. In: *COPD* 10 (Juni 2014). DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2014.903916>.
- [37] M. Hackx, A. A. Bankier und P. A. Gevenois. „Chronic Obstructive Pulmonary Disease: CT Quantification of Airways Disease“. In: *Radiology* (2012).

- 
- [38] M. K. Han u. a. „Clinical significance of radiologic characterizations in COPD“. In: *COPD* 6.6 (Dez. 2009), S. 459–467. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/15412550903341513>.
- [39] M. K. Han u. a. „Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPD Gene Study: Associated Radiologic Phenotypes“. In: *Radiology* 261.1 (2011), S. 274–282. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.11110173>.
- [40] M. Hasegawa, Y. Nasuhara, Y. Onodera, H. Makita, K. Nagai, S. Fuke, Y. Ito, T. Betsuyaku und M. Nishimura. „Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173.12 (Juni 2006), S. 1309–1315. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200601-0370C>.
- [41] W. Hasegawa, Y. Yamauchi, H. Yasunaga, M. Sunohara, T. Jo, H. Matsui, K. Fushimi, K. Takami und T. Nagase. „Factors affecting mortality following emergency admission for chronic obstructive pulmonary disease“. In: *BMC Pulm Med* 14 (2014), S. 151. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-14-151>.
- [42] Z. Hermanova, F. Ctvrtlik und M. Herman. „Incomplete and accessory fissures of the lung evaluated by high-resolution computed tomography“. In: *Eur J Radiol* 83.3 (März 2014), S. 595–599. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.12.001>.
- [43] Y. Hitsuda u. a. „[A study of the minimum number of slices required for quantification of pulmonary emphysema by computed tomography]“. In: *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 38.6 (Juni 2000), S. 430–436.
- [44] V. A. Hodgev, S. S. Kostianev, A. A. Torosian, I. B. Yanev und P. B. Mandoulova. „Long-term changes in dyspnea, lung function, and exercise capacity in COPD patients“. In: *Folia Med (Plovdiv)* 46.3 (2004), S. 12–17.
- [45] J. C. Hogg u. a. „The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease“. In: *New England Journal of Medicine* 350.26 (2004), S. 2645–2653. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032158>. eprint: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa032158>.
- [46] S. Holm. „A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure“. English. In: *Scandinavian Journal of Statistics* 6.2 (1979), S. 65–70.

- 
- [47] J. Hurst u. a. „Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease.“ In: *New England Journal of Medicine* 16.363 (Sep. 2010), S. 1128–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>.
- [48] G. R. Husebø G. R., P. S. Bakke, M. Aanerud, J. A. Hardie, T. Ueland, R. Grønseth, L. J. Persson, P. Aukrust und T. M. Eagan. „Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease—results from the Bergen COPD cohort study“. In: *PLoS ONE* 9.10 (2014), e109721. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109721>.
- [49] K. Imai, S. Dalal, E. Chen, R Downey, L. Schulman, M Ginsburg und J. D’Armiento. „Human collagenase (matrix metalloproteinase-1) expression in the lungs of patients with emphysema.“ In: *American journal of respiratory and critical care medicine Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163.3 (März 2001), S. 786–791. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2001073>.
- [50] V Jacobi, A Thalhammer und T Vogl. „Handbuch diagnostische Radiologie Thorax“. In: Hrsg. von H. Freyschmidt J Galanski M. Bd. Erkrankungen der Atemwege. Springer Verlag, 2003, S. 151–198.
- [51] O. Jansen, M. Forsting und K. Sartor. „Neuroradiologie“. In: 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag, 2008. Kap. Computertomographie, S. 12–13.
- [52] J. Jones, B. Minty, P Lawler, G Hulands, J. Crawley und N Veall. „Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers.“ In: *Lancet* (1980). DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)90493-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(80)90493-6).
- [53] P. W. Jones, G. Harding, P. Berry, I. Wiklund, W. H. Chen und N. Kline Leidy. „Development and first validation of the COPD Assessment Test“. In: *Eur. Respir. J.* 34.3 (Sep. 2009), S. 648–654. DOI: <https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00102509>.
- [54] W. A. Kalender, R. Rienmuller, W. Seissler, J. Behr, M. Welke und H. Fichte. „Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT“. In: *Radiology* 175.1 (Apr. 1990), S. 265–268. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.175.1.2315492>.
- [55] W. Kalender, H Fichte und W Bautz. „Semiautomatic evaluation procedures for quantitative CT of the lung“. In: *Journal of Computer Assisted Tomography* 15.2 (März 1991), S. 248–255.

- 
- [56] M. Kim, M. J. Roman, M. C. Cavallini, J. E. Schwartz, T. G. Pickering und R. B. Devereux. „Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation“. In: *Hypertension* 28.1 (Juli 1996), S. 47–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.28.1.47>.
- [57] M. Knowles und R. Boucher. „Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways“. In: *J Clin Invest* (2002). DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI15217>.
- [58] P. Kohlmann, J. Strehlow, B. Jobst, S. Krass, J. M. Kuhnigk, A. Anjorin, O. Sedlacek, S. Ley, H. U. Kauczor und M. O. Wielputz. „Automatic lung segmentation method for MRI-based lung perfusion studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Int J Comput Assist Radiol Surg* (Juli 2014). DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11548-014-1090-0>.
- [59] N Konietzko und H Fabel. „Weißbuch Lunge 2000“. In: Thieme, 2000.
- [60] J. Kosciuch, R. Krenke, K. Gorska, M. Zukowska, M. Maskey-Warzechowska und R. Chazan. „Airway dimensions in asthma and COPD in high resolution computed tomography: can we see the difference?“ In: *Respir Care* 58.8 (Aug. 2013), S. 1335–1342. DOI: <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.02175>.
- [61] K. B. Krug. „Thoraxdiagnostik“. In: Thieme, Stuttgart, 2004. Kap. 3, S. 48–56.
- [62] K. B. Krug. „Thoraxdiagnostik“. In: Thieme, Stuttgart, 2004. Kap. 7, S. 147–149.
- [63] J.-M. Kuhnigk. „Quantitative Analysis of Lung Morphology and Function in Computed Tomographic Images“. Magisterarb. Universität Bremen, Mai 2008.
- [64] Y. K. Lee, Y. M. Oh, J. H. Lee, E. K. Kim, J. H. Lee, N. Kim, J. B. Seo und S. D. Lee. „Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography“. In: *Lung* 186.3 (2008), S. 157–165. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-008-9071-0>.
- [65] A. Lopez und C. Murray. „The global burden of disease, 1990 - 2020“. In: *Nature Med* 4 (1998), S. 1241–1243. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/3218>.
- [66] D. Lynch und J. Newell. „Quantitative imaging of COPD.“ In: *J Thorac Imaging* 24.3 (Aug. 2009), S. 189–194. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181b31cf0>.

- 
- [67] W. Ma, K. Sheikh, S. Svenningsen, D. Pike, F. Guo, R. Etemad-Rezai, J. Leipsic, H. O. Coxson, D. G. McCormack und G. Parraga. „Ultra-short echo-time pulmonary MRI: Evaluation and reproducibility in COPD subjects with and without bronchiectasis“. In: *J Magn Reson Imaging* (Juni 2014). DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24680>.
- [68] C. H. Martinez u. a. „Relationship Between Quantitative CT Metrics and Health Status and BODE in Chronic Obstructive Pulmonary Disease“. In: *Thorax* 5.67 (2012), S. 399–406. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fthoraxjnl-2011-201185>.
- [69] J. E. McDonough u. a. „Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *N. Engl. J. Med.* 365.17 (Okt. 2011), S. 1567–1575. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1106955>.
- [70] O. Mets, K. Murphy, P. Zanen, H. Gietema, J. Lammers, B. van Ginneken, M. Prokop und P. de Jong. „The relationship between lung function impairment and quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease.“ In: *European Radiology* 22 (2012), S. 120–128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-011-9353-9>.
- [71] A. Milan, E. Avenatti, F. Tosello, A. Iannaccone, D. Leone, C. Magnino und F. Veglio. „Aortic root dilatation in essential hypertension: prevalence according to new reference values“. In: *J. Hypertens.* 31.6 (Juni 2013), S. 1189–1195. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835f8fda>.
- [72] M. M. Mukaka. „Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research“. In: *Malawi Med J* 24.3 (Sep. 2012), S. 69–71.
- [73] Y. Nakano u. a. „Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function“. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162.3 Pt 1 (Sep. 2000), S. 1102–1108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9907120>.
- [74] Y. Nakano, J. C. Wong, P. A. de Jong, L. Buzatu, T. Nagao, H. O. Coxson, W. M. Elliott, J. C. Hogg und P. D. Paré. „The Prediction of Small Airway Dimensions Using Computed Tomography“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 171.2 (2005), S. 142–146. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200407-8740C>.

- 
- [75] M. Nishimura u. a. „Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 185.1 (Jan. 2012), S. 44–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201106-0992OC>.
- [76] C O'Brien, P Guest, S Hill und R Stockley. „Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care“. In: *Thorax* 55.8 (Aug. 2000), S. 635–642.
- [77] Y. M. Oh u. a. „Emphysematous phenotype is an independent predictor for frequent exacerbation of COPD“. In: *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 18.12 (Dez. 2014), S. 1407–1414. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0205>.
- [78] T. Ohara, T. Hirai, S. Sato, A. Sato, M. Nishioka, S. Muro und M. Mishima. „Comparison of airway dimensions in different anatomic locations on chest CT in patients with COPD“. In: *Respirology* 11.5 (Sep. 2006), S. 579–585. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00899.x>.
- [79] N. Orié, H. Sluiter, K. D. Vries, G. Tammeling und J Witkop. „The host factor in bronchitis“. In: *Bronchitis* (1961), 43–59.
- [80] A. Ouriadov, A. Farag, M. Kirby, D. G. McCormack, G. Parraga und G. E. Santyr. „Pulmonary hyperpolarized (129) Xe morphometry for mapping xenon gas concentrations and alveolar oxygen partial pressure: Proof-of-concept demonstration in healthy and COPD subjects“. In: *Magn Reson Med* (Dez. 2014). DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.25550>.
- [81] A. I. Papaioannou, E. Bania, E. C. Alexopoulos, E. Mitsiki, F. Malli und K. I. Gourgoulianis. „Sex discrepancies in COPD patients and burden of the disease in females: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive Lung Disease Epidemiology and health ecoNomics: GOLDEN study)“. In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9 (2014), S. 203–213. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S52500>.
- [82] B. D. Patel u. a. „Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 178.5 (Sep. 2008), S. 500–505. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-0590C>.
- [83] N. Z. Paton-Simpson & Associates Ltd Auckland. *SofaStatistics Version 1.4.3*. <http://sofastatistics.com/home.php>. Nov. 2013.

- 
- [84] R. A. Pauwels, A. S. Buist, P. M. Calverley, C. R. Jenkins und S. S. Hurd. „Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary“. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163.5 (Apr. 2001), S. 1256–1276.
- [85] D. M. G. Pearson, P. R. Alderslade, D. S. C. Allen, D. M. C. P. Apps, M. G. Barnes und D. D. Bellamy. „BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS“. In: *Thorax* 52 Suppl 5 (Dez. 1997), S. 1–28.
- [86] J. Petersen, M. Wille, L. Rakêt, A. Feragen, J. Pedersen, M. Nielsen, A. Dirksen und M. de Bruijne. „Effect of inspiration on airway dimensions measured in maximal inspiration CT images of subjects without airflow limitation“. English. In: *European Radiology* 24.9 (2014), S. 2319–2325. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3261-3>.
- [87] M. Plataki, E. Tzortzaki, P. Rytala, M. Demosthenes, A. Koutsopoulos und N. M. Siafakas. „Apoptotic mechanisms in the pathogenesis of COPD“. In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2.1 (Juni 2006), S. 161–171.
- [88] M. I. Polkey u. a. „Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization“. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 187.4 (Feb. 2013), S. 382–386.
- [89] J. Pu, Z. Wang, S. Gu, C. Fuhrman, J. K. Leader, X. Meng, J. Tedrow und F. C. Sciurba. „Pulmonary fissure integrity and collateral ventilation in COPD patients“. In: *PLoS ONE* 9.5 (2014), e96631. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0096631>.
- [90] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2013.
- [91] M. P. Revel, J. B. Faivre, M. Remy-Jardin, V. Deken, A. Duhamel, C. H. Marquette, N. Tacelli, A. M. Bakai und J. Remy. „Automated lobar quantification of emphysema in patients with severe COPD“. In: *Eur Radiol* 18.12 (Dez. 2008), S. 2723–2730. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-008-1065-z>.

- 
- [92] J Rizkallah, S. Man und D. Sin. „Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic re- view and metaanalysis.“ In: *Chest* 135 (2009), S. 786–793. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1516>.
- [93] P. Rowe. „Statistik für Mediziner und Pharmazeuten“. In: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2012. Kap. 17.4.3, S. 237–239.
- [94] E. W. Russi und H. P. Anderhub. „Asthma und COPD“. In: *Schweiz Med Forum* 20 (2002), S. 487–489.
- [95] E. Rutten, T. Grydeland, S. Pillai, S Wagers, A Dirksen, H. Coxson, A Gulsvik, E. Wouters und P. Bakke. „Quantitative CT: Associations between Emphysema, Airway Wall Thickness and Body Composition in COPD.“ In: *Pulmonary Medicine* 2011.419328 (2011), S. 6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/419328>.
- [96] R Rychlik, T Pfeil und D Daniel. „Zur sozioökonomischen Relevanz akuter Exacerbationen der chronischen Bronchitis in der Bundesrepublik Deutschland“. In: *Dtsch Med Wschr* 126 (2001), S. 353 –359.
- [97] T. Saitoh, H. Koba, N. Shijubo, H. Tanaka und F. Sugaya. „Lobar distribution of emphysema in computed tomographic densitometric analysis“. In: *Invest Radiol* 35.4 (Apr. 2000), S. 235–243.
- [98] F. C. Sciurba u. a. „A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema“. In: *N. Engl. J. Med.* 363.13 (Sep. 2010), S. 1233–1244. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0900928>.
- [99] R. M. Senior und N. R. Anthonisen. „Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 157 (1998), S. 139–147. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.4.nhlbi-12>.
- [100] S Sethi, N Evans, B. Grant und T. Murphy. „New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.“ In: *New England Journal of Medicine* 347 (2002), S. 465–471. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012561>.
- [101] S. S. Shapiro und M. B. Wilk. „An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples)“. In: *Biometrika* 52.3/4 (Dez. 1965), S. 591–611.



- 
- [102] N. M. Siafakas, P. Vermeire, N. B. Pride, P. Paoletti, J. Gibson, P. Howard, J. C. Yernault, M. Decramer, T. Higenbottam und D. S. Postma. „Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force“. In: *Eur. Respir. J.* 8.8 (Aug. 1995), S. 1398–1420.
- [103] G. L. Snider. „Nosology for Our Day“. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167.5 (2003), S. 678–683. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200203-204PP>.
- [104] C. Spearman. „The Proof and Measurement of Association between Two Things“. English. In: *The American Journal of Psychology* 15.1 (1904), pp. 72–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.2307/1412159>.
- [105] S. Spencer und P. W. Jones. „Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis“. In: *Thorax* 58.7 (Juli 2003), S. 589–593. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.7.589>.
- [106] „Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society“. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152.5 Pt 2 (Nov. 1995), S. 77–121.
- [107] W. C. Tan, J. Bourbeau, J. M. FitzGerald, R. Cowie, K. Chapman, P. Hernandez, S. A. Buist und D. D. Sin. „Can age and sex explain the variation in COPD rates across large urban cities? A population study in Canada“. In: *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 15.12 (Dez. 2011), S. 1691–1698. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0211>.
- [108] N. Tanabe u. a. „Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Respir. Res.* 13 (2012), S. 31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-13-31>.
- [109] D. P. Tashkin u. a. „A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *N. Engl. J. Med.* 359.15 (Dez. 2008), S. 1543–1554. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>.
- [110] R. Uppaluri, E. A. Hoffman, M. Sonka, G. W. Hunninghake und G. McLennan. „Interstitial lung disease: A quantitative study using the adaptive multiple feature method“. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159.2 (Feb. 1999), S. 519–525. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.2.9707145>.

- 
- [111] J. Vestbo u. a. „Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD“. In: *N. Engl. J. Med.* 365.13 (Sep. 2011), S. 1184–1192. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105482>.
- [112] C. Vogelmeier u. a. „Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem 2007 (COPD)“. In: *Pneumologie* 61.05 (2007), e1–e40.
- [113] W. R. Webb, N. L. Muller und D. P. Naidich. „High-Resolution CT of the Lung“. In: LWW, 2008, S. 923–924.
- [114] J. M. Wells u. a. „Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD“. In: *N. Engl. J. Med.* 367.10 (Sep. 2012), S. 913–921. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203830>.
- [115] Wikipedia. *Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*. Online, Zugriff am 05.09.2013. Online, Zugriff am 05.09.2013. 2013.
- [116] X. Xie, P. A. de Jong, M. Oudkerk, Y. Wang, N. H. T. ten Hacken, J. Miao, G. Zhang, G. H. de Bock und R. Vlieninghart. „Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis“. In: *European Radiology* 22 (2012), S. 2085–2093. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2480-8>.
- [117] W. J. Zhang, P. L. Hubbard Cristinacce, E. Bondesson, L. H. Nordenmark, S. S. Young, Y. Z. Liu, D. Singh, J. H. Naish und G. J. Parker. „MR Quantitative Equilibrium Signal Mapping: A Reliable Alternative to CT in the Assessment of Emphysema in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease“. In: *Radiology* (Jan. 2015), S. 132953. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.14132953>.

## C Scripts

### Listing C.1: csv\_transformer.php

```
1 <?php
  /**
   * csv_transformer
   *
   * Mevis Pulmo3D ist eine Software zur Quantifizierung der Lungenfunktion aus CT-Daten
6 * Die Meßergebnisse kann Pulmo3D in eine CSV-Datei schreiben, allerdings ungeordnet in
   * einzelne Zeilen. Damit lässt sich diese CSV-Datei nicht zur Auswertung in Excel/SPSS
   * oder andere Statistik-Software importieren. Dieses Script schreibt die Daten um,
   * so dass alle Messwerte kommasepariert in 1 Zeile landen. Die passenden header-felder
   * stehen in der Zeile darüber.
11 *
   * PHP version 5
   *
   * @author      Alexander Schuster <galak@gmx.net>
   * @license     LGPL http://www.gnu.de/documents/lgpl-3.0.de.html
16 * @uses       FirePHP http://www.firephp.org/
   * @see        http://trac.humanvisualisierungsknecht.de/disciplinz/wiki/csv\_transformer
   */

   $conf = array(
21   'single_output_file' =>true,// all output in one file?
   'delimiter'         =>',',// how to separate data fields
   'enclosure'         =>'",'// how to quote data fields
   'lst_ln_headers'    =>true,// shall we put headers in csv-file?
   'num_data_fields'   =>13,// lines per measurement can depend on Pulmo3D-config
26   'debug'             =>false,// turn on if you want to debug
   );

   // turn on debugging using firephp
   ob_start();
31 require_once('FirePHPCore/FirePHP.class.php');
   $firephp = FirePHP::getInstance(true);
   $firephp ->setEnabled($conf['debug']); // set to false on production env

   $stats = array ('Patient Name' => 1, 'Patient ID' => 1, 'Patient Birth Date' => 1,
   'Acquisition Date' => 1, 'Case Description' => 1, 'Histogram Evaluation Results' =>
   0, 'Pulmo 3D - Report' => 0, 'LAV Cluster Analysis Results' => -1);
36
   $meas_params = array ( 'Comp.\Param.', 'Vol. [ml]', 'Rel.Vol.', 'MLD [HU]', 'StdDev
   [HU]', 'Wt. [g]', 'Rel. Wt.', 'P15 (HU)', 'Pk [HU]', 'FWHM [HU]', 'HAV', 'LAV',
   'LAV2');

   $meas_segments = array ('Total', 'Core', 'Peel');

41 // ### MAIN Part ####
   $is_first_file = true;
   $target = 'parsed_results_'.date('dmy_His'); // name of target file, dont(!) add
   csv-extension
```

---

```

    foreach (new DirectoryIterator(dirname(__FILE__)) as $fileInfo) {
46  if($fileInfo->isDot()) {
        continue;
    }

    if('csv' == strtolower($fileInfo->getExtension())) {
51  $fields_array = parse_csv_file($fileInfo->getFilename());
        $firephp -> log($fields_array, "parsing done, fields returned: ");
        // when writing a separate result file per parsed file, overwrite file-name
        if(true != $conf['single_output_file']) {
            $target = 'parsed_'. $fileInfo->getFilename();
56  }
            // write data
            $fp = fopen($target, 'a'); // append-mode
            // always write header when using separate output files
            if(true != $conf['single_output_file'] or true == $is_first_file) {
61  fputs($fp, array_keys($fields_array), $conf['delimiter'], $conf['enclosure']);
                // all the field-headers
            }
            fputs($fp, array_values($fields_array), $conf['delimiter'], $conf['enclosure']);
                // all the field-contents
            fclose($fp);
            // indicate that first file is written
66  if(true == $is_first_file) {
                $is_first_file = false;
            }
        }
    }
}
71
function parse_csv_file($filename) {
    global $stats, $meas_params, $meas_segments, $firephp;
    // initialize some internals
    $field_header = null;
76  $previous_fieldname = null;
    $fields_array = array();
    $count_meas_params = -1;
    $rev_data = array_reverse($meas_params);

81  // read the file line by line
    $fh = fopen($filename, "r");

    while (!feof($fh)) {
        $line = fgets($fh);
86  $line = trim($line);
        $firephp -> log('"' . $line . '"', 'current line is');

        // shift actual to previous field, skip empty lines
        if(0 == strlen($line)) {
91  $firephp -> error('"' . $line . '"', 'skipping empty line');
            continue;
        }
    }
}

```

---

```

96     if(in_array($line, $meas_params)) { // field holding parameter name -> skip
        $firephp -> error('"' . $line . '"', 'skipping meas. parameter name');
        continue;
    }

    if(in_array($line, array_keys($stats))) { // its an epidemiologics-field
101     $firephp -> info($line, 'is an epidemiologics-field'); // Example to log a message
        if(isset($stats[$line])) {
            if(0 == $stats[$line]) { // it's a comment-field, omit
                $firephp -> info($line, ' is a comment - omit');
                continue;
106         }

            if(0 > $stats[$line]) { // it's stop-field with negative value, exit
                return($fields_array);
            }

111         // no comment or stop, update fieldnames
            $field_header = $line;
        }
        continue;
116     }

    if(in_array($line, $meas_segments)) {
        $firephp -> info($line, ' is a Starter - DATA will follow');
        // initialize countdown for measurements to follow
121     // "-1" would leave the whole array for countdown, because counting in arrays
        // starts at 0
        // but as "Comp./ Param" is never used we use "-2"
        $count_meas_params = count($meas_params) - 2;
        $field_header = $previous_fieldname . '_' . $line;
        continue;
126     }

    // if we got here we must be inside data segments
    if( strlen($field_header) > 0 and in_array($field_header, array_keys($stats))) {
        // if such field exists already, we are between stats and data section
131     if(isset($fields_array[$field_header])) {
            $firephp -> info($field_header, 'fieldheader duplicate found, clearing..');
            unset($field_header);
            $previous_fieldname = $line;
            continue;
136     }

        $firephp -> info($field_header, 'fieldname is in stats');
        $fields_array[$field_header] = $line;
        $firephp -> info($field_header . ' = ' . $line, 'adding stats field');
141     }
    else
    {
        if($count_meas_params < 0) {
            $firephp -> info($line, 'looks like DATA, but we are NOT in DataSegment');
146             $previous_fieldname = $line;
        }
    }

```

---

```

    $firephp -> info($line, 'is now $previous_fieldname');
    continue;
}

151 $firephp -> info($rev_data[$count_meas_params], 'short Field Name');
    $data_field_header = $field_header.'_'.$rev_data[$count_meas_params];
    $fields_array[$data_field_header] = $line;
    $firephp -> error($data_field_header.' = '.$line, 'adding data field');

156 $count_meas_params--;
    if($count_meas_params < 0 ) {
        $firephp -> error($count_meas_params, 'parameter count is below 0, Parsing
            DataSegment finished');
        continue;
    }
161 $firephp -> warn($count_meas_params, 'parameter count is now');
    }
}
fclose($fh);
return($fields_array);
166 }
?>

```

## Listing C.2: pi10.R

```

#!/usr/bin/Rscript --slave

3 # tell how to use
usage <- "usage: Rscript pi10.R <file-with-input-data.csv>"

### handle command line arguments (i.e. name of data file)
args <- commandArgs(TRUE)
8 inputfile <- args[1]

# open file, rad.csv expects fields separated by komma (",") and the dot (".") as
# decimal separator
bronchiData <- read.csv(inputfile, header=TRUE, na="NA")

13 # attach datafile so we can refer to variable names directly
attach(bronchiData)

# split into data-chunks by patient ID
bronchiByID <- split(bronchiData, ID)
18

# create shortcut-variables to datafields we are interested in
# CAVE: Names are sanitized on reading, all non-alphanumeric chars are converted to a
# dot (.)
patid <- ID
wa <- Full.sqrt.WA...mm..Mean
23 pi <- Full.Pi...mm..Mean

# function to calculate Pi10 from given set of data

```

---

```

calculatePi10 <- function(id,wa,pi) {
  fitline <- lm(wa~pi) # lm calculates linear regression
28 coefficients <- fitline$coefficients # returns slope and offset for fitting line
   pi10 <- coefficients[2]*10+coefficients[1] # calculate WA% for an imaginary PI of 10mm

  # Plot the Output
  pdf(paste0(id,'_wa.pdf'))
33
  plot(pi,wa, xlab="innerer Lumenumfang pi (mm)", ylab="Quadratwurzel der
    Bronchuswandfläche (SRWA)", main=paste0('PI10 für ID ', id), pch=15)
  points(10, pi10, pch=8, col="red") # add pi10 point
  abline(fitline) # add line of best fit
  dev.off()
38
  return(pi10)
}

# use plyr package with ddply to group by ID and calculate global pi10 for each ID
43 install.packages("plyr")
   library("plyr")
   pi10 <- ddply(bronchiData, 'ID', summarize, pi10 = calculatePi10(ID,
     Full.sqrt.WA...mm..Mean, Full.Pi..mm..Mean))
   write.csv(pi10, file = "pi10.csv")

48 ### output to LaTeX
   install.packages("xtable")
   library("xtable")
   latex <- xtable(pi10)
   print(latex, file="pi10.tex")
53
   ### clean up
   detach(bronchiData)

```

## D Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

in Berlin

Barckow, Barthelmes, Blottner, Dietel, Dirnagl, Fuller, Gaedicke, Göbel, Hamm, Heintze, Hess, Hoder, Kirste, Klapp, Kopf, Köttgen, Lammert, Maaß, Morgenstern, Mundlos, Pleyer, Pries, Rosemeier, Schmalfeld, Scholze, Schäfer, Shakibaei, Thul, Walther, Wiedenmann, Willich, Winau

in Umeå, Schweden

Janunger



## E Danksagung

An erster Stelle möchte ich **Prof. Dr. med. Heiko Alfke** danken für seine Unterstützung, seinen Rat und seine konstruktiven Verbesserungsvorschläge in der Entstehung und Ausarbeitung dieser Dissertation.

Des weiteren danke ich Herrn **Dr. Jan-Martin Kuhnigk** von MeVis für die gute Kommunikation und Kooperation insbesondere bei der Lösung technischer Fragen und Probleme rund um das Programm Pulmo3D.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich **Dr. med. Hans-Christoph Hartung** für die Möglichkeit der Einsichtnahme in seine Patientendaten zur COPD-Exazerbation.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinen Kolleginnen und Kollegen des Klinikums Lüdenscheid für ihre Unterstützung, hier ganz besonders Herrn **Torsten Hardebusch** für Hilfestellung und Beratung in pulmonologischen Fragestellungen sowie Frau **Dr. Sandra Enewoldsen** für die wunderbare Zuarbeit bei der Patientenselektion.

Für die kritische Durchsicht der Arbeit und die unschätzbare Hilfe im Kampf gegen die Untiefen der deutschen Orthographie und Grammatik bin ich Frau **Stefanie Höfig** zu tiefstem Dank verpflichtet.

Ein ganz großes Dankeschön geht an alle Organisationen, Personen, Entwickler und Unterstützer der Ideen von „Open Source“ und „Open Access“ für die kontinuierliche Förderung, Förderung und Unterstützung einer Welt mit freiem Zugriff auf Wissen und Daten sowie die Entwicklung von Programmen zur bestmöglichen Verwendung, Verbreitung und Weiterentwicklung dieses Wissens.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und meiner Frau, ohne deren Motivation und Unterstützung diese Arbeit sicher nicht zustande gekommen wäre.