

**Aus der Klinik und Poliklinik für
diagnostische und interventionelle Radiologie
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz**

**Vergleich intelligenter Nachbearbeitungsalgorithmen
zur Quantifizierung des Lungenemphysems
in Mehrschicht - CT Datensätzen**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich der Medizin vorgelegt
von Christian Buschsieweke
aus Köln**

Mainz - Mai 2006

I / VIII

Dekan:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	VI
2	Einleitung und Fragestellung.....	1
	2.1 Das Lungenemphysem.....	1
	2.2 Diagnostik des Lungenemphysems.....	3
	2.3 Lungenfunktionstests	5
	2.4 Röntgendiagnostik	5
	2.4.1 Thoraxübersicht in der Emphysemdiagnostik.....	5
	2.4.2 Grundlagen der Computertomographie.....	6
	2.4.3 Emphysemtypen in der CT.....	7
	2.4.4 Grundlagen der Emphysemquantifizierung	9
	2.4.5 Quantitative Emphysemdiagnostik	10
	2.4.6 computergestützte Nachbearbeitung der CT	
	– Datensätze in der	
	Emphysemquantifizierung	11
	2.4.7 objektive Parameter zur Quantifizierung	
	eines Lungenemphysems	11
3	Material und Methodik	13
	3.1 Untersuchungstechnik	13
	3.2 Patientenkollektiv	14
	3.3 Programmbeschreibung der Software <i>Pulmo</i>®.....	14
	3.4 Programmbeschreibung der Software <i>Volume</i>®.....	18
	3.5 Programmbeschreibung der Software <i>YACTA</i>	19
	3.6 Programmbeschreibung der Software	
	<i>PulmoFUNC(ILab)</i>	29
	3.7 Beurteilung der Emphysemtypen durch einen	
	Radiologen.....	33
	3.8 Statistische Auswertung der Daten	34
4	Ergebnisse.....	37

4.1 Bearbeitungszeiten, Arbeitsablauf und Besonderheiten der untersuchten Programme	37
4.1.1 Pulmo©	39
4.1.2 Volume©	40
4.1.3 YACTA.....	41
4.1.4 PulmoFUNC(ILab).....	43
4.2 Ergebnisse der Lungenvolumina	44
4.3 Ergebnisse der Emphysemvolumina	52
4.4 Ergebnisse der Emphysemindizes.....	63
4.5 Ergebnisse der mittleren Lungendichten	72
4.6 Vergleich von <i>Pulmo©</i> mit <i>Pulmo20</i>	82
4.7 Vergleich der Emphysemcharakterisierungen durch einen Radiologen und das Programm <i>Yacta</i>.....	86
5 Diskussion	88
5.1 Stand der Forschung.....	89
5.2 Material und Methodik	94
5.3 Bearbeitungszeiten und Programmauffälligkeiten	95
5.4 Alternative Quantifizierungstools in der Literatur	98
5.5 Lungenvolumina	99
5.5.1 Gesamtergebnisse	99
5.5.2 Unterschiede zwischen Volume© und YACTA	100
5.5.3 Unterschiede zwischen Pulmo© und YACTA.....	101
5.5.4 Fehlermöglichkeiten von YACTA	101
5.5.5 Unterschiede zwischen PulmoFUNC(ILab) und YACTA.....	103
5.6 Emphysemvolumina	103
5.6.1 Gesamtergebnisse	103

5.6.2	Unterschiede zwischen Volume© und YACTA.....	104
5.6.3	Unterschiede zwischen Pulmo© und YACTA.....	105
5.6.4	Unterschiede zwischen PulmoFUNC(ILab) und YACTA.....	105
5.6.5	Einfluss der Fehlerkorrektur bei YACTA.....	106
5.7	Emphyseindizes.....	107
5.7.1	Gesamtergebnisse.....	107
5.7.2	Unterschiede zwischen YACTA und Volume© / Pulmo©.....	108
5.7.3	Unterschiede zwischen YACTA und PulmoFUNC(ILab).....	108
5.7.4	Vergleich zwischen Volume©, Pulmo© und PulmoFUNC(ILab).....	109
5.7.5	Vergleich der Emphyseindizes in der Literatur.....	109
5.8	Mittlere Lungendichten.....	110
5.8.1	Allgemeines.....	110
5.8.2	Vergleich YACTA und PulmoFUNC(ILab) versus Volume© und Pulmo©.....	111
5.8.3	Zusammenfassender Vergleich.....	112
5.9	Vergleich <i>Pulmo20</i> mit <i>Pulmo©</i>.....	113
5.10	Vergleich der Emphysemcharakterisierung durch einen Radiologen und durch das Programm YACTA.....	115
5.11	Schlussfolgerung der Diskussion.....	117
6	Zusammenfassung.....	120
7	Literatur.....	122
8	Anhang.....	137
8.1	Danksagung.....	137
8.2	Lebenslauf.....	138

1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
α_1 – Antitrypsin	Alpha 1 Antitrypsin
BI	Bulla Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzenimeter
cm ³	Kubikzenimeter
CO	Kohlenmonoxid
CT	Computertomographie
DI	Destruktionsindex (engl.: Destruction index)
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
EI	Emphysemindex
engl.	englisch
entspr.	entsprechend
EV	Emphysemvolumen
ET	Emphysemtyp
ET1	Emphysemtyp Index 1
ET2	Emphysemtyp Index 2
ET3	Emphysemtyp Index 3
F	Fläche normalerweise wird die Fläche als A abgekürzt
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen
FWHM	Kurvenbreite des Dichtehistogrammes bei halber Gipfelhöhe (sogenanntes “full width at half maximum“) in HE
Gb	Gigabyte
GHz	Gigahertz
h	Höhe
HE	Hounsfield-Einheit (engl.: HU)
HRCT	hochauflösende Computertomographie, High Resolution Computer Tomography

Abkürzungsverzeichnis

HU	Hounsfield-Einheit
Hrsg.	Herausgeber
Kap.	Kapitel
kV	Kilovolt
LV	Lungenvolumen
mAs	Milli Ampere Sekunden
min	Minuten
ml	Milliliter
MLD	mittlere Lungendichte, mean lung density
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
MSCT	Mehrschicht-CT
MW	Mittelwert
N4	zentrales Pixel mit 4 direkten Nachbarpixeln (2D)
N7	zentrales Voxel mit 6 direkten Nachbarvoxeln (3D)
N27	Würfel mit Kantenlänge von 3 Voxel (3D)
o.ä.	oder ähnlicher
PC	Personal Computer
Pitch	Tischvorschub bzw. Röhrenrotation zur Schichtdicke
Pixel	Picture elements
Q ₁	1. Quartil (= 25 % Perzentil)
Q ₃	3. Quartil (= 75 % Perzentil)
RAM	Random Access Memory
RV	Residualvolumen
s.	siehe
SA	Standardabweichung
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
V	Volumen
v.a.	viele andere
VC	Vitalkapazität

Abkürzungsverzeichnis

vgl.	vergleiche
Voxel	Volumenelement
YACTA	„ <u>Y</u> et <u>A</u> nother <u>CT</u> <u>A</u> nalyzer“
z-Achse	entspricht der Patientenlängsachse
z.B.	zum Beispiel

2 Einleitung und Fragestellung

2.1 Das Lungenemphysem

Das Lungenemphysem ist histologisch definiert als eine irreversible Zerstörung der Strukturen des respiratorischen Lungenparenchyms mit Dilatation der Lufträume distal der Bronchioli terminales [Müller, 2001].

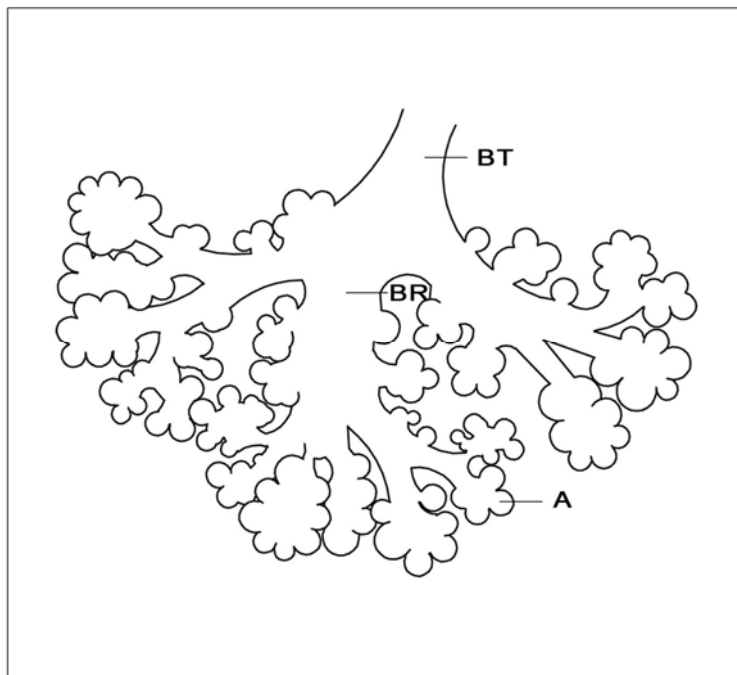


Abb.1: Modell eines Azinus einer gesunden Lunge BT : Bronchus terminalis, BR : Bronchus respiratorii, A : Azinus

Das Lungenemphysem entsteht durch das Zusammenwirken verschiedener endogener und exogener Faktoren [Morr, 1994]:

Bei den endogenen Faktoren spielen der α_1 -Antitrypsin-Mangel und die Protease / Antiprotease - Imbalanz eine Rolle.

Der α_1 -Antitrypsin-Mangel ist ein genetischer Defekt, der mit unterschiedlichen Konzentrationen von α_1 -Antitrypsin im Serum einhergeht. Es dient normalerweise der Neutralisation von Proteasen. Menschen mit dem homozygoten Typ des α_1 -Antitrypsin-Mangels entwickeln regelmäßig ein Lungenemphysem. Dieses Emphysem entspricht morphologisch dem panlobulären Emphysem (s. Kapitel

Einleitung und Fragestellung

2.4.3.2.), das typischerweise in den Lungenunterfeldern lokalisiert ist. Neben diesen Gendefekten sind als Risikofaktoren für den Beginn und die Progression des Lungenemphysems exogene Kofaktoren wie zum Beispiel Nikotinabusus bekannt. Da bis zu 24% aller Raucher ein Emphysem entwickeln [Zielinski und Bednarek, 2001], zeichnet der Nikotinmißbrauch für ca. 80-90% aller Emphyseme verantwortlich [www.who.int/respiratory/copd/en]. Das Raucheremphysem ist typischerweise zentrilobulär in den Oberlappen betont und kann im Endstadium computertomographisch eine panlobuläre Ausprägung aufweisen.

Die Protease/Antiprotease - Imbalanz ist der zweite endogene Faktor bei der Pathogenese des Lungenemphysems:

Normalerweise besteht in der Lunge ein Gleichgewicht zwischen Proteasen (Kollagenase, Elastase) und den Antiproteasen, die beide aus Makrophagen und aus neutrophilen Granulozyten freigesetzt werden.

Die physiologische Funktion, die diese Proteasen erfüllen sollen, ist die Zerstörung von Fremdeiweißen im Zuge der unspezifischen zellulären Abwehr.

Für die Parenchymdestruktion beim Lungenemphysem sind die aus Leukozyten und Alveolarmakrophagen freigesetzten Proteasen verantwortlich, die wegen eines Mangels an Antiproteasen nicht neutralisiert werden können. Dies führt zu einer Destruktion des Gewebes und einem gestörten Wiederaufbau.

Nikotinabusus, der als exogener Faktor (s.u.) wesentlich an der Entwicklung des zentrilobulären Emphysems beteiligt ist, beeinflusst auch das Protease/Antiprotease Verhältnis. Der Tabakrauch, allgemeiner Oxydanzen, greifen auf verschiedene Weise in das System aus Protease/Antiprotease ein:

Zum einen bewirken sie eine verstärkte Sequestration von Leukozyten, die dann ihrerseits Proteasen freisetzen; zum anderen inaktivieren sie die Antiproteasen, so dass es wie oben beschrieben zu einer Gewebedestruktion kommt.

Zusätzlich interferieren sie mit der Neusynthese der zerstörten Proteine (v.a. Kollagen, Elastin, Fibronectin).

Auch bei den exogenen Faktoren spielt der Nikotinabusus eine wesentliche Rolle. Daneben wirken auch allgemeine Luftverschmutzung, Ozon, Schwefeldioxid,

Einleitung und Fragestellung

Stickoxide und Exposition von anorganischen Stäuben bei der Entstehung des Lungenemphysems mit.

Zusätzlich zu den oben genannten Wirkungen des Nikotinabusus auf das Protease/Antiproteasesystem der Lunge beeinflusst der Tabakrauch die Phagozytoseaktivität der Alveolarmakrophagen negativ.

Durch die Schwächung des körpereigenen Immunsystems können bakterielle und virale Infektionen leichter auftreten. Diese Bakterien und Viren bewirken, dass vermehrt Makrophagen und Granulozyten angelockt werden, die durch die Freisetzung von Proteasen eigentlich die Bakterien und Viren vernichten sollen, jedoch auch das Lungenparenchym schädigen.

2.2 Diagnostik des Lungenemphysems

Die Bestimmung der Ausdehnung und des Schweregrades eines Lungenemphysems ist aus verschiedenen Gründen von wissenschaftlicher und klinischer Bedeutung [Bankier et al., 2002; Coxson et al., 1999; Madani et al., 2001].

- Genaues Erkennen der Lungendestruktionen und die Darstellung des Fortschreitens sind wichtig für das grundlegende Verständnis des Emphysems.
- Die exakte Bestimmung von fortgeschrittenen Emphysembereichen ist z.B. für die Thoraxchirurgie zur Planung von volumenreduzierenden Eingriffen oder auch für interventionelle lokale Therapien erforderlich [Archer et al., 1993; Coxson et al. 1999; Gierada et al. 2000; Kinsella et al., 1990].
- Eine Quantifizierung des Fortschreitens eines Lungenemphysems ist für die Therapiekontrolle bei α_1 – Antitrypsin - Mangel notwendig.
- Die frühzeitige Erkennung eines Emphysems kann die weitere Verschlechterung durch Vermeidung von Risikofaktoren oder durch Einleitung medikamentöser Therapien verhindern.
- Die Entwicklung moderner, neuer Therapien ist auf empfindliche nicht-invasive Verfahren zur Beurteilung des natürlichen Krankheitsverlaufes und des Therapiemonitorings angewiesen [Christie, 2005].

Einleitung und Fragestellung

Das Leitsymptom des Lungenemphysems ist die Dyspnoe, die zunächst als Belastungsdyspnoe und später auch in Ruhe auftritt [Morr, 1994]. Im Endstadium ist die chronische Hypoxämie letal [Dirksen et al., 1997].

Allerdings stehen weder zeitlicher Beginn noch ihre Intensität mit dem morphologischen Substrat, den klinischen, radiologischen oder funktionellen Daten, in strenger Korrelation [Morr, 1994; Sakai et al., 1994].

Verschiedene klinische Untersuchungsbefunde sind als typische Zeichen für ein Emphysem beschrieben worden, deren Eindeutigkeit genau wie die physikalische Untersuchung (hypersonorer Klopfeschall, wenig verschiebliche Lungengrenzen, leise Herztöne, leises Atemgeräusch) zwischen zufällig gemeinsamem Auftreten und maximaler Korrelation schwankt [Kuwano et al., 1990].

Für die Diagnostik spielt vor allem die Anamnese der Rauchgewohnheiten, der Schadstoffexposition sowie das Vorliegen eines familiären α_1 -Antitrypsin-Mangels eine wesentliche Rolle.

Lungenfunktionsuntersuchungen ermöglichen eine Beurteilung der globalen Funktion der gesamten Lunge, nicht jedoch einzelner Lappen oder Segmente auf ihre Beeinträchtigung durch das Emphysem [Hayhurst et al., 1984]. Beim Emphysem treten sowohl destruierende Prozesse im Bereich der terminalen Atemwege als auch Strömungsbehinderungen auf. Dies bedingt sowohl obstruktive als auch restriktive Störungen bei der Ventilation (kombinierte Ventilationsstörung). Besonders das Residualvolumen (RV), das forcierte expiratorische Volumen (FEV_1) und der Quotient aus dem forcierten expiratorischen Volumen und der Vitalkapazität (FEV_1/VC) sind aussagekräftige Funktionsparameter für das Emphysem [Kinsella et al., 1990, Nakano et al., 2000]. Dabei steigt das Residualvolumen und FEV_1 sowie FEV_1/VC nehmen ab. Durch die Destruktion des Lungenparenchyms mit Verkleinerung der alveolären Diffusionsfläche, Abnahme des Kapillarovolumens und Verringerung der Kontaktzeit nimmt die Diffusionskapazität ab. Dies kann an einer Abnahme der CO-Diffusionskapazität festgemacht werden kann [Brown et al., 2000; Cederlund et al., 2002a; Kinsella et al. 1990]. Durch die damit verbundene langfristige Abnahme des Kapillarquerschnitts der Lunge kommt es zu einer Zunahme des Gesamtwiderstands der Lunge, wodurch es zu einer pulmonalen Hypertonie kommt.

2.3 Lungenfunktionstests

Spirometrische Lungenfunktionstest, wie z.B. die Ganzkörperplethysmographie, gehören neben der Anamnese zur Basisdiagnostik von Lungenerkrankungen wie dem Emphysem. Als globale Messungen der Lungenfunktion geben sie Werte aus, welche die Funktion der gesamten Lunge global beschreiben. Die Verteilung pathologischer Läsionen in einzelnen Teilbereichen der Lunge (z.B. Lungenlappen oder -segmente) kann hierdurch nicht ermittelt werden [Hayhurst et al., 1984; Park et al., 1998]. Zudem ergeben sich bei Lungenfunktionsuntersuchungen diagnostische Schwierigkeiten bei der Interpretation kombinierter Ventilationsstörungen. Zur Steuerung lokaler Therapien (Operationen, interventionelle Ventilimplantation, Physiotherapie etc.) müssen diagnostische Verfahren gefunden werden, die Aussagen über die Lokalisation liefern. Zur Steuerung medikamentöser Strategien ist darüber hinaus eine Charakterisierung und Quantifizierung einer Lungenparenchymerkrankung erforderlich [Beinert et al., 1995b; Bergin et al., 1986a; Kemerink et al., 1997; Keyzer and Gevenois, 1999; Mergo et al., 1998; Nakano et al., 1999; Rogers et al., 2000; Sakai et al., 1994].

2.4 Röntgendiagnostik

An bildgebenden Verfahren stehen vor allem die Thoraxübersicht und die CT des Thorax zur Verfügung. Hiermit lassen sich anhand typischer radiologischer Merkmale sowohl das Vorhandensein eines Emphysems als auch dessen Verteilung ermitteln.

2.4.1 Thoraxübersicht in der Emphysemdiagnostik

Die Röntgenthoraxübersichtsaufnahme gehört zur radiologischen Basisdiagnostik.

Folgende Befunde weisen dort auf ein Emphysem hin [Krahe, 1998]:

- Reduzierung und Verschmälerung der peripheren Lungenarterien im emphysematösen Bereich (einziges, direktes zuverlässiges Röntgenzeichen)
- vermehrte Transparenz der gesamten Lunge beim generalisierten Emphysem oder einzelner Lungenabschnitte beim lokalisierten Emphysem

Einleitung und Fragestellung

- Tiefstand und Abflachung beider Zwerchfelle durch das vergrößerte Lungenvolumen
- keine wesentliche Änderung der vermehrten Lungentransparenz in In- und Expiration
- vergrößerte Interkostalabstände
- Hypertransparenz des Retrosternalraumes
- sterno-diaphragmaler Winkel in der Seitenaufnahme $>90^\circ$
- horizontaler Verlauf der Rippen (Faßthorax)
- verminderte Zwerchfellbeweglichkeit unter Durchleuchtung

Die Aussagekraft der Thoraxübersicht ist eingeschränkt, da diese Kriterien selbst bei einem ausgeprägten Emphysem fehlen können [Bergin et al., 1986a].

Andererseits können bei bestimmten Körperkonstitutionen (z.B. asthenischen) diese Kriterien erfüllt sein, obwohl kein Lungenemphysem vorliegt.

2.4.2 Grundlagen der Computertomographie

Die Computertomographie (CT) erzeugt überlagerungsfreie Schnittbilder des Patienten. Die Spiral – CT ermöglichte zunächst die volumetrische Erfassung ganzer Organsysteme wie der Lunge innerhalb einer Atemanhaltephase. In Einzeilentechnik ist dies durch die erforderliche Schichtdicke von z.B. 5mm mit erheblichen Partialvolumeneffekten verbunden. Diese sind für die detaillierte Beurteilung und quantitative Analyse interstitieller Lungenparenchymerkrankungen ungeeignet. Aus diesem Grunde wird bei Einzeilengeräten eine ergänzende HRCT durchgeführt, die in mehreren Atemzügen repräsentative Lungenabschnitte in Dünnschichttechnik abbildet [Goddard et al., 1982; Kalender, 1999]. Dabei werden Lücken zwischen den Einzelschichten bewußt in Kauf genommen. Durch die konsequente Weiterentwicklung zur Mehrschicht-CT (MSCT), die eine gleichzeitige Akquisition mehrerer Schichten erlaubt (aktuell bis 64), können lückenlose Datensätze mit sehr dünnen Schichten innerhalb einer Atemanhaltephase akquiriert werden.

Mit dieser Technik kann zum einen eine weitere Steigerung der Auflösung in z–Richtung (Patientenlängsachse) erreicht werden. Zum anderen kann der Geschwindigkeitsgewinn für die Abtastung größerer Volumina pro Zeiteinheit, die

Erfassung besonders dünner Schichten oder für kürzere Scanzeiten - und damit verbunden geringerer Artefaktanfälligkeit – genutzt werden [Ohnesorge et al., 1999].

2.4.3 Emphysemtypen in der CT

Mit der CT besteht die Möglichkeit, verschiedene Emphysemtypen voneinander zu unterscheiden [Kauczor et al., 2002; Schoepf et al., 2001]:

2.4.3.1 zentrilobuläres Emphysem

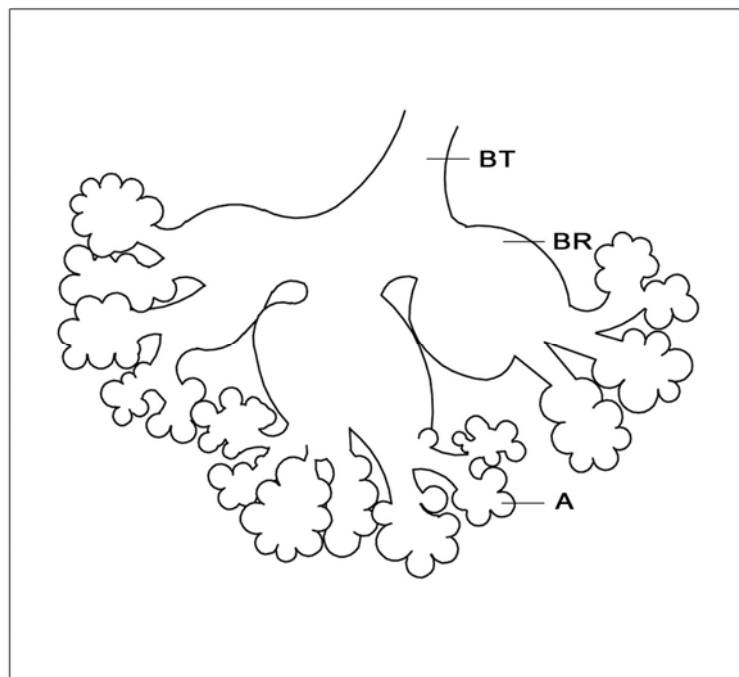


Abb.2: Modell eines Azinus bei zentrilobulärem Lungenemphysem
BT : Bronchus terminalis, BR : Bronchus respiratorii, A : Azinus

Wie in der Abb.2 zu sehen ist, sind bei dem zentrilobulären Emphysem zunächst die Bronchioli respiratorii des zentralen Azinus von der Zerstörung und Dilatation betroffen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung werden die Bronchioli terminales und zunehmend auch peripherere Anteile der Azini betroffen. Das zentrilobuläre Emphysem tritt typischerweise bei Rauchern, bei chronischer Bronchitis und bei chronisch destruierender Bronchiolitis auf und betrifft verstärkt den Oberlappen der Lunge [Hayhurst et al., 1984; Kauczor et al., 2002; Stern et al., 1995].

Durch den stärkeren Dichtekontrast der relativ kleinen emphysematösen Anteile zu den normalen Lungenparenchymanteilen lässt sich das zentrilobuläre Emphysem gut in der CT diagnostizieren [Kauczor et al., 2002; Kuwano et al., 1990].

2.4.3.2 panlobuläres Emphysem

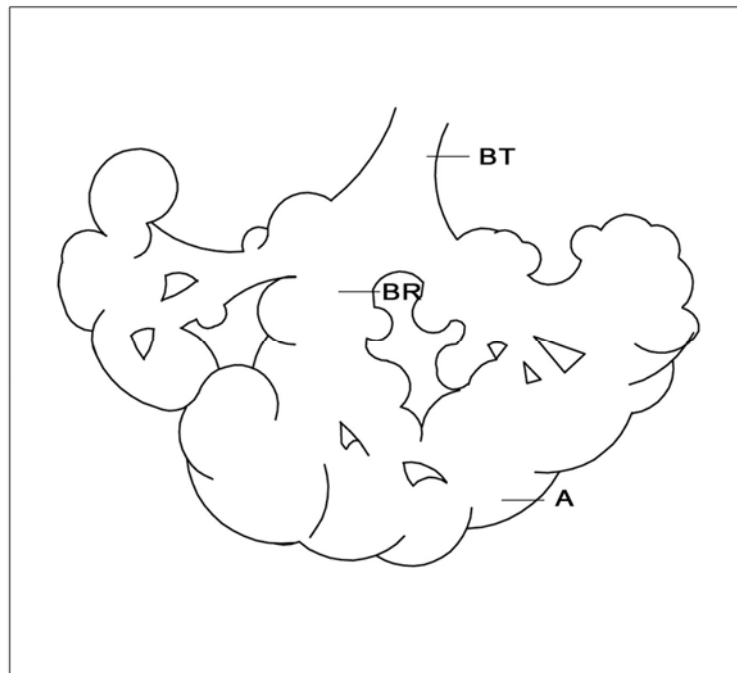


Abb.3: Modell eines Azinus bei panlobulärem Lungenemphysem
BT : Bronchus terminalis, BR : Bronchus respiratorii, A : Azinus

Das panlobuläre Emphysem betrifft gleichmäßig alle Anteile der Azini (Abb.3), deren Struktur dabei weitgehend zerstört ist. Diese Emphysemform tritt vor allem bei Menschen mit α_1 -Antitrypsin-Mangel auf und ist bevorzugt in den basalen Abschnitten der Lunge lokalisiert [Stern et al., 1995].

Durch das relativ homogene Aussehen größerer Bereiche der Lunge kann diese Form bei der visuellen Auswertung von CT – Datensätzen relativ leicht übersehen werden, insbesondere bei geringer Ausprägung [Kauczor et al., 2002; Stern et al., 1995].

2.4.3.3 paraseptales Emphysem, bullöses Emphysem

Das paraseptale Emphysem ist eine Sonderform des panlobulären Emphysems [Kauczor et al., 2002]. Es betrifft besonders periphere Lobuli, die direkt an die Pleura viszeralis angrenzen. Dies sind aufgrund ihrer geringeren Dehnbarkeit Prädilektionsstellen für das Auftreten von Emphysemen, da sie dem ständigem Zug der Atembewegungen ausgesetzt sind.

Bei dieser Emphysemform besteht klinisch eine besondere Gefahr für das Auftreten eines spontanen Pneumothorax durch das Platzen von Emphysemblasen.

Einleitung und Fragestellung

Das bullöse Emphysem entsteht meist als Folge von Atemwegserkrankungen und Narbenprozessen. Es besteht aus Bullae (Blasen), die im Durchmesser definitionsgemäß größer als 1cm sind.

Durch eine Veränderung der Gerüststruktur kommt es im Alter „physiologisch“ zu einem „senilen Emphysem“, das im computertomographischen Aspekt dem panlobulären Typ entspricht [Morr, 1994; Kauczor et al., 2002; Rosenblum et al., 1980]. Diese Art des „Emphysems“ wird i.d.R. nur in der Bildgebung auffällig, da eine allgemeine altersbedingte Leistungsminderung und Umstellung des Herz-Kreislauf Systems auftreten und sich die „Lungenerkrankung“ somit klinisch nicht separat bemerkbar macht.

Neben der Klassifikation der oben beschriebenen Emphysemtypen bietet die CT zusätzlich die Möglichkeit der Quantifizierung des Ausmaßes eines Emphysems [Kinsella et al., 1990; Sakai et al., 1994]. Außerdem bietet eine Analyse der Dichteänderungen in CT-Datensätzen einen geeigneten Wert für longitudinale Studien [Thurlbeck et al., 1970; Thurlbeck and Muller, 1994]. Zum Beispiel könnte anhand einer in bestimmten zeitlichen Abständen wiederholten CT-Dichtemessung die Entwicklung eines Lungenemphysems im Spontanverlauf (Dirksen et al., 1997) oder unter therapeutischen Maßnahmen beobachtet werden. Dazu stehen verschiedene Computerprogramme zur Verfügung, um diese Quantifizierung halbautomatisch oder automatisch vorzunehmen (Kapitel 3.3, 3.4, 3.5, 3.6)

2.4.4 Grundlagen der Emphysemquantifizierung

Durch die sehr enge Beziehung zwischen dem Emphysemausmaß und den Dichtewerten eines jeden Bildpunktes in der CT bietet sich eine automatisierte Auswertung der CT-Daten an. Daher wurden automatische Auswerteverfahren zur Detektion und insbesondere zur Quantifizierung eines Lungenemphysems schon in den 90er Jahren kommerziell angeboten (z.B. Siemens *Pulmo*©) [Archer et al., 1993; Kalender et al., 1991; Kalender et al., 1990b].

Da das Lungenemphysem bekanntlich zu einem vermehrten Luftgehalt der Lunge und somit zu einer Dichteminderung im CT führt [Gevenois et al., 1995; Kalender et al., 1990a; Kauczor et al., 2002; Nakano et al., 2000; Zagers et al., 1995], können verschiedene Parameter, die direkt oder indirekt die Röntgendichte messen, verwendet werden. Hierzu gehören die mittlere Lungendichte (MLD) als durchschnittliche Dichte aller Lungenvoxel und der Emphysemindex (Synonym:

Pixelindex) als Quotient aus Emphysem- und Lungenvolumen [Kalender et al., 1991]. In der Literatur sind diese Parameter, insbesondere der Emphysemindex, als geeignet für die repräsentative Bestimmung des Emphysemvolumens beschrieben [Malbouisson et al., 2001; Remy-Jardin et al., 2003]. Dabei unterliegt besonders der MLD bei Koexistenz von Emphysem und Parenchymveränderungen, die mit einer erhöhten Dichte einhergehen, deutlichen Einschränkungen: Bei gleichzeitigem Vorliegen von Lungenerkrankungen mit erhöhter Parenchymdichte (z.B. Lungenfibrose, Pneumonie) können diese zu hoch ausfallen und das wahre Erkrankungsbild nicht korrekt wiedergeben. Deshalb wurden diese Verfahren durch histogramorientierte Ansätze sowie kombinierte, texturbasierte Verfahren weiterentwickelt [Hoffmann et al., 2003; Uppaluri et al., 1999].

2.4.5 Quantitative Emphysemdiagnostik

Die quantitative Analyse von CT-Datensätzen liefert hierzu nützliche Daten, die physiologische Tests nicht liefern können [Gierada et al., 1997]. Die Quantifizierung ist in der Radiologie bereits als Methode der Wahl in der Diagnostik von Lungenparenchymerkrankungen etabliert [Bergin et al., 1986a; Kauczor et al., 2000; Kauczor et al., 2002; Schoepf et al., 2001; Stern et al., 1995; Uffmann and Prokop, 2001]. Hiermit lassen sich unter anderem die Lokalisation und der Schweregrad eines Emphysems diagnostizieren, aber auch mögliche Ursachen für eine obstruktive Atemwegserkrankung unterscheiden [Copley et al., 2002; Riga et al., 2000].

Die Untersuchung des Lungenparenchyms zur Beurteilung diffuser Parenchymschäden erfolgt bei Einzeilengeräten durch hochauflösende Computertomographien (High resolution CT = HRCT). Hierbei werden Einzelschichten mit Schichtdicken von z.B. 1mm mit einem Schichtabstand von z.B. 10mm oder 20mm erstellt. Dadurch kommt eine Untersuchungslücke von 9mm bzw. 19mm zustande. Andere Autoren akquirieren lediglich 3 Einzelschichten (Carinahöhe, 3cm apical, 5cm basal) [Dirksen et al., 1997]. Je nach Verteilungsmuster der pathologischen Veränderungen ist es möglich, dass der Bilddatensatz nicht repräsentativ für die gesamte Lunge ist. Möglicherweise entgehen durch diese Untersuchungslücken auch pathologische Befunde der Abbildung [Hofer, 1998; Mehnert et al., 2000; Schoepf et al., 2001; Uffmann and Prokop, 2001]. Wegen der Aufnahmezeit von um 1s kommen bei diesem Untersuchungsverfahren u.U. Bewegungsartefakte durch Atmung und Herzaktionen

zustande [Kalender et al., 1990b; Lewis, 2001; Paranjpe and Bergin, 1994; Park et al., 1998]. Auch ist durch die Einzelschicht die Reproduzierbarkeit eingeschränkt, da in der Verlaufskontrolle die ursprünglichen Schichtpositionen nicht wiedergefunden werden können.

Durch die Mehrschicht-CT (MSCT) können die Vorteile der hochauflösenden CT (HRCT) und der Spiral-CT in einer Untersuchung verbunden werden [Eibel et al., 1999; Lewis, 2001]. Dies führt zu einer Verbesserung und Verfeinerung der Abbildung des Lungenparenchyms. Innerhalb einer Atemanhaltephase kann die gesamte Lunge mit einer Schichtdicke von z.B. 1mm und nahezu isotropen Voxeln dargestellt werden [Ohnesorge et al., 1999]. Dieser volumetrische Ansatz löst gleichzeitig die fragliche Übertragung der Meßwerte von Einzelschichten auf die gesamte Lunge und die Wiederfindung von pathologischen Strukturen in Verlaufskontrollen.

2.4.6 computergestützte Nachbearbeitung der CT – Datensätze in der Emphysemquantifizierung

Bei dieser Aufnahmetechnik entstehen pro Patient und Untersuchung mehr als 300 Bilder, deren Befundung und eventueller Vergleich mit Voruntersuchungen in der klinischen Routine für den Radiologen nur schwer zu bewältigen sind [Eibel et al., 1999; Uffmann and Prokop, 2001]. Daher ist eine computergestützte Nachbearbeitung und Quantifizierung ein möglicher Ansatz zur Vorbereitung der Diagnostik. Gerade der dreidimensionale hochauflösende CT-Bilddatensatz stellt eine ideale Basis für eine solche intelligente Texturanalyse dar [Hoffman et al., 2003; Lewis, 2001; Sakai et al., 1994; Schoepf et al., 2001]. Im Gegensatz zu der zweidimensionalen Analyse der HRCT-Daten ermöglichen die MSCT-Datensätze eine zuverlässige und korrektere Quantifizierung [Eibel et al., 1999; Lewis, 2001; Schoepf et al., 2001; Uffmann and Prokop, 2001]. Erstmals kann die räumliche Ausdehnung von Befunden in alle Raumrichtungen gleichermaßen beurteilt werden [Kalender et al., 1990b; Lewis, 2001; Mehnert et al., 2000; Ohnesorge et al., 1999; Schoepf et al., 2001; Uffmann and Prokop, 2001].

2.4.7 objektive Parameter zur Quantifizierung eines Lungenemphysems

In der radiologischen Routinediagnostik werden Befunde der Lunge und des Tracheobronchialbaums wie z.B. Emphysem, Bronchiolitis, Fibrose, Pneumonie oder

Einleitung und Fragestellung

pulmonale Stauung vorwiegend deskriptiv, allenfalls subjektiv graduiert dokumentiert. Selbst in klinischen Studien und der wissenschaftlichen Literatur werden häufig grobe, subjektive Abschätzungen eingesetzt [Beinert et al., 1995a; Beinert et al., 1995b; Hayhurst et al., 1984; Kalender et al., 1991; Kuwano et al., 1990; Nakano et al., 2001; Zagers et al., 1995]. Diese relativ vagen Abschätzungen werden den Erfordernissen einer detaillierten Verlaufsbeurteilung diffuser Befunde und Erkrankungen unter Therapie oder in klinischen Studien nicht zwangsläufig gerecht. Deshalb haben sich insbesondere im wissenschaftlichen Umfeld wenige standardisierte Parameter durchgesetzt. Zur Ermittlung dieser Werte oder anderer Quantifizierungsansätze (z.B. histogrammbasierter Größen wie das niedrigste 5.- oder 15. Perzentil [Stolk et al., 2001]) ist eine Segmentierung der Lunge notwendig. Dies geschieht meistens semiautomatisch und birgt somit das Risiko einer Inter- und Intraobserver-variabilität, was eine objektive Verlaufsbeurteilung wiederum in Frage stellt.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass Verbesserungen der computergestützten Nachbearbeitung und Befundquantifizierung für wissenschaftliche Studien erforderlich und für die klinische Routine wünschenswert sind. Hierfür stehen bereits verschiedene Programme mit unterschiedlich ausführlichen Analysen der Bilddaten zur Verfügung, die die pulmonalen Befunde in MSCT-Datensätzen auswerten und gegebenenfalls quantifizieren.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist der intraindividuelle Vergleich der Ergebnisse verschiedener Programme für die Emphysemdetektion. Dabei wird eine praktische und visuelle Analyse des Segmentierungsergebnisses durchgeführt und die Bedienung und Laufzeit der Programme untersucht. Abschließend werden die in der quantitativen Emphysemdiagnostik weitgehend verwendeten Parameter Lungen- und Emphysemvolumen, Emphyseindex und mittlere Lungendichte verglichen.

3 Material und Methodik

3.1 Untersuchungstechnik

Für diese retrospektive Arbeit wurden MS–CT Daten des Thorax im DICOM-Format verwendet. Diese CT–Untersuchungen wurden bei 30 konsekutiven Patienten wegen verschiedener klinischer Indikationen bei unterschiedlichen Grunderkrankungen durchgeführt. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen ein unterschiedliches Ausmaß emphysematöser Veränderungen auf (Einschlußkriterium).

Die Untersuchung fand bei 28 Patienten an einem 4-Schicht CT (Volume Zoom 4, 120kV, 100mAs, Vorschub 4mm, Siemens Medical Solution, Erlangen) mit einer Kollimation von 4 x 1,25mm bei einem Rekonstruktionsintervall von 1mm in inspiratorischem Atemstillstand statt. Bei diesen Untersuchungen in Dünnschichttechnik variierte die Voxelgröße zwischen 0,516 x 0,516 x 1,25mm³ und 0,801 x 0,801 x 1,25mm³.

Zwei Patienten wurden an einem Philips MS – CT Gerät (120kV, 100mAs, Pitch 0,9, MX 8000) in inspiratorischem Atemstillstand ohne respiratorische Triggerung untersucht. Es wurde eine Kollimation von 16 x 0,75mm, bei einem Rekonstruktionsintervall von 0,5mm benutzt. Bei diesen Untersuchungen variierte die Voxelgröße zwischen 0,719 x 0,719 x 0,75mm³ und 0,721 x 0,721 x 0,75mm³.

Es wurde ein CT–Datensatz mit Abbildung des gesamten Thorax für die Nachverarbeitung herangezogen [Archer et al., 1993].

Als Schwellenwerte wurden bei 3 Programmen *Pulmo*© (Kap. 3.3), *Volume*© (Kap.3.4) und *PulmoFunc(ILab)* (Kap.3.6) für die Lunge der Bereich zwischen -200 und -1024HE und für das Emphysem der Bereich zwischen -950 und -1024 Hounsfield–Einheiten (HE) gewählt. Für das Programm *YACTA* (Kap.3.5) wurden für das Emphysem Bereiche zwischen -950HE und -1024HE mit einer zusätzlichen Fehlerkorrektur (Kap.3.5) betrachtet. Der Lungenbereich wurde mit programmspezifischen Algorithmen bei einem Schwellwert von -1024HE bis -500 HE festgelegt.

3.2 Patientenkollektiv

Es wurden MSCT-Datensätze der Lungen von 30 Patienten/-innen ausgewertet. Dieses Patientenkollektiv bestand aus 23 Männern und 7 Frauen im Alter von 16 bis 86 Jahren mit einem Median von 62 Jahren.

Indikationen für diese CT-Untersuchungen waren bei 22 Patienten/innen bekannte maligne Neoplasien, bei zwei Patienten bestand zumindest der Verdacht auf maligne Neoplasien (7 Patienten mit Verdacht auf pulmonale Metastasen, 3 Patienten mit Verdacht oder Kontrolle eines Bronchialkarzinoms, 14 Patienten im Rahmen einer Tumornachsorge). Bei 5 Patienten lagen kardiopulmonale Erkrankungen vor, bei einem Patienten eine Mukoviszidose.

Für die Auswahl der Patienten/-innen für diese Studie war entscheidend, dass die oben genannten CT-Geräte und das beschriebene Dünnschicht - Untersuchungsprotokoll benutzt wurden. Zusätzlich sollten die Patienten/-innen emphysematöse Veränderungen in ihrer Lunge aufweisen. Diese Veränderungen waren unterschiedlich ausgeprägt.

Bei 4 Patienten wurden zur Darstellung der Gefäße i.v. Kontrastmittel verwendet.

3.3 Programmbeschreibung der Software *Pulmo*©

Dieses Programm verwendet die Softwareplattform Syngo© der Firma Siemens unter Windows. Generell bietet es die Möglichkeit von Volumenberechnungen und Quantifizierungen anhand von Dichtewerten der Lunge auf der Basis von nicht-volumetrischen HRCT-Datensätzen.

Für die Bearbeitung eines Patientendatensatzes muss das Programm *Pulmo*© zweimal komplett durchgeführt werden; einmal für das Lungenvolumen und anschließend für die Emphysemdiagnostik. Zunächst ist die Festlegung des entsprechenden Dichtebereiches (Lungenparenchym -200 bis -1024HE und Emphysem -950 bis -1024 HE) erforderlich. Nach der Wahl der Schwellenwerte startet das Programm mit dem Laden des Patientendatensatzes.

Die Schichten werden von kaudal nach kranial bearbeitet, indem in jeder Schicht anhand des vorgegebenen Grenzwertes für das Lungenparenchym ein Vorschlag für eine mögliche Lungenkontur gemacht wird. Bei Problemen dieser automatischen Konturfindung, insbesondere bei offensichtlich falschen Konturen, kann manuell ein

Startpunkt in den betreffenden Lungenflügel gesetzt werden. Mit diesem Startpunkt führt das Programm erneut eine Segmentierung innerhalb dieser Schicht durch. Das erkannte Lungenfeld kann -falls notwendig- manuell angepasst werden. Hierzu liegen verschiedene Schaltflächen (Buttons) auf der Programmoberfläche:

- Ausschneiden und Integrieren
Bereiche, die entweder irrtümlich zur Lunge gezählt wurden (häufig Bronchien), oder Lungenbereiche, die vom Programm nicht zur Lunge gerechnet wurden, können nachträglich manuell angepasst werden.
- Vollständiges manuelles Markieren
Wenn die automatische Konturfindung den Lungenflügel nicht erkennt oder diesen nur sehr fehlerhaft markiert, kann mit dieser Option die Segmentierung eines Lungenflügels dieser Schicht rückgängig gemacht werden.
Anschließend kann manuell eine komplette neue Markierung gezeichnet werden.

Die folgende Abbildung 4 zeigt beispielhaft die automatische Konturfindung der Lunge. Im Bereich der Lungenhili erfolgt diese automatische Konturfindung nicht immer korrekt. Für solche Fälle bietet das Programm die Möglichkeit einer zusätzlichen manuellen Korrektur (Abb.5).

Die beiden Pfeile markieren jeweils den rechten Hauptbronchus und den Lingulabronchus; oben nicht korrekt „ausgeschnitten“ und unten korrekt „ausgeschnitten“.

Material und Methodik

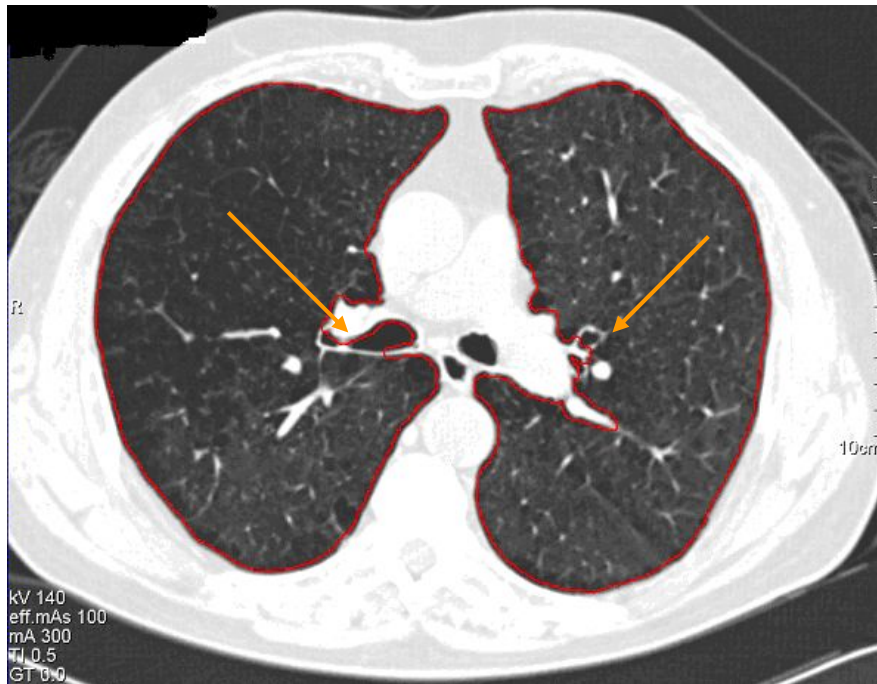


Abb.4: Darstellung der Lungenkontur ermittelt durch die automatische Konturfindung. Der Pfeil markiert den rechten Hauptbronchus und den Lingulabronchus

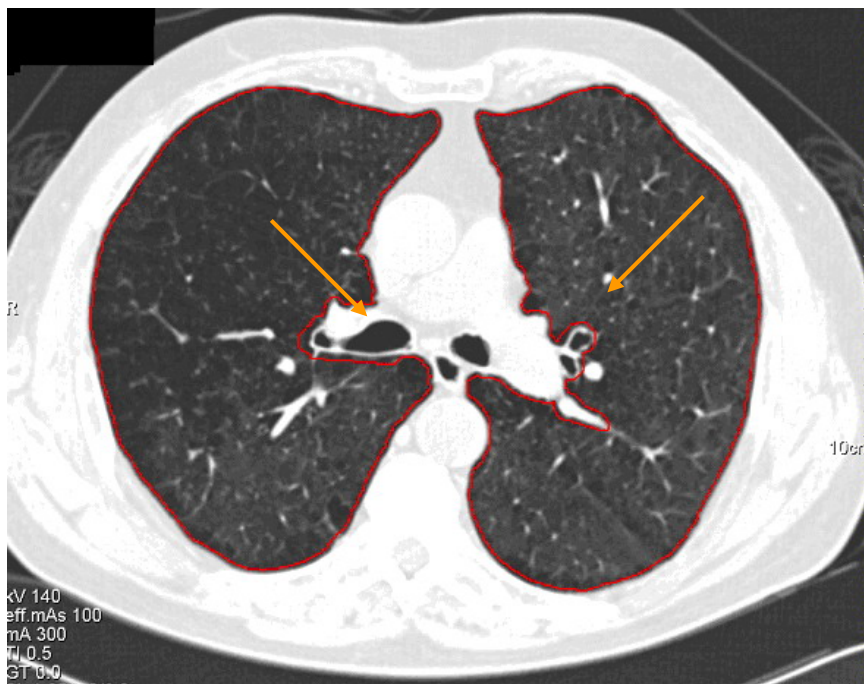


Abb.5: Anpassung der Lungenkontur durch eine zusätzliche manuelle Korrektur. Der Pfeil markiert den rechten Hauptbronchus und den Lingulabronchus nach der Korrektur

Nach der semiautomatischen Segmentierung des Datensatzes erfolgt die Auswertung rein dichte basiert. Die jeweils innerhalb der vordefinierten Grenzen liegenden Volumina werden mit folgenden Parametern ausgegeben:

Material und Methodik

- **MW** – Mittelwert der Dichtewerte im markierten Lungenvolumen bezogen auf den eingestellten Schwellenwert (Emphysem oder Lunge) in HE
- **SA** – Standardabweichung der Dichtewerte im markierten Lungenvolumen bezogen auf den eingestellten Wertebereich in HE
- **F** – Summe aller Flächen der Einzelschichten im markierten Bereich bezogen auf den eingestellten Wertebereich in cm^2
- **FWHM** – Kurvenbreite des Dichtehistogrammes bei halber Gipfelhöhe (sogenanntes „full width at half maximum“) in HE
- **V** – Volumen im markierten Bereich bezogen auf den eingestellten Wertebereich in cm^3
- **H** – Höhe (im kranio – kaudalen Durchmesser) im markierten Bereich bezogen auf den eingestellten Wertebereich in cm

Um Partialvolumeneffekte zu vermeiden, werden bei der Konturfindung noch 2 Voxel an der Grenze zwischen Lungenparenchym und umgebendem Gewebe vom Lungenfeld erodiert. Es handelt sich hierbei um die Standardeinstellung von *Pulmo*®.

Pulmo20

Zusätzlich wurde mit dem Programm *Pulmo*® eine Auswertung der Lungen- / Emphysemfläche an einem reduzierten Datensatz durchgeführt, der jede 20. Schicht (1., 21., 41., 61., ... Schicht) enthielt. Dies sollte eine HRCT mit einem Tischvorschub von 20mm simulieren. Die für die Auswertung dieses reduzierten Datensatzes notwendigen Schichten wurden zufällig anhand der Bildnummer ausgewählt. Im Unterschied zum volumetrischen Ansatz wurden dabei die Gesamtflächen der Schichten in cm^2 sowohl für das Lungenvolumen als auch für das Emphysemvolumen berechnet. Da eine einzelne Schicht als repräsentativ für 20 Schichten (also 20mm) angesehen werden sollte, wurden die Flächen mit einem Korrekturfaktor von 20 multipliziert. Dieses modifizierte Verfahren der Anwendung des Programmes *Pulmo*® auf den reduzierten Datensatz ist im Folgenden als *Pulmo20* bezeichnet.

3.4 Programmbeschreibung der Software *Volume*®

Volume® ist ein Programm der Firma Siemens Medizintechnik (Forchheim, Deutschland), das zur semiautomatischen Auswertung der Lungendichte verwendet werden kann. Es läuft auf der firmenspezifischen Plattform Syngo® unter Windows. Die Segmentierung der Lungenfelder erfolgt hier semiautomatisch: nach Laden des CT-Datensatzes eines Patienten werden auf dem Bearbeitungsbildschirm eine sagittale, eine koronare und zwei transversale Ebenen dargestellt (Abb.6).

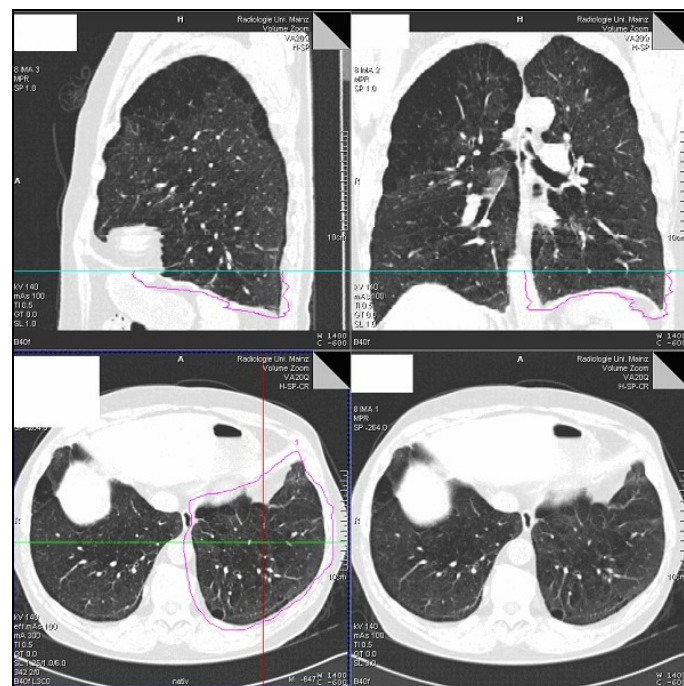


Abb.6: Benutzeroberfläche von *Volume*® bei der Bearbeitung des linken Lungenflügels: Die manuell eingezeichnete Kontur ist in der sagittalen, der koronaren und der transversalen Ebene rot, auf der sagittalen und koronaren Ebene die momentane Bearbeitungshöhe der transversalen Schicht grün dargestellt.

Die Schwellenwerte für den Lungen- / Emphysebereich lassen sich entsprechend einstellen.

In den transversalen Schichten (Abb.6-unten links) wird manuell die Randkontur des zu bearbeitenden Lungenflügels durch grobes Umfahren im umgebenden Weichteilmantel markiert. Solange die Lungenanschnitte in benachbarten Schichten relativ ähnlich sind, können die dazwischenliegenden Schichten durch Interpolation automatisch ergänzt werden. Nach Markierung einer transversalen Schicht erstellt das Programm *Volume*® automatisch kumulativ auch die Randkonturen in den

sagittalen und koronaren Schichten. Eine weitere Möglichkeit der Segmentierung besteht in der Anwendung eines schwellenwertbasierten Bereichswachstumsverfahrens. Nach der Konturfindung des gesamten Lungenflügels in allen drei Ebenen erfolgte die quantitative Auswertung in identischer Form für das Emphysem und für die Lunge.

Nach Festlegung der Dichtebereiche für das Emphysem (-950 bis -1024 HE) und für nicht geschädigtes Lungenparenchym (-200 bis -1024 HE) startet der Auswertungsalgorithmus.

Es werden folgende Auswertungsparameter jeweils für den entsprechenden Lungenflügel und für die Dichtebereiche des Emphysems und des Lungengewebes ausgegeben:

- **Volumen** des Lungen- / Emphysemgewebes im betrachteten Lungenflügel in cm^3
- **Höhe** (maximaler kranio-kaudaler Durchmesser) des entsprechenden Lungenflügels in cm
- **Breite** (maximale links-rechts Ausdehnung) des entsprechenden Lungenflügels in cm
- **Tiefe** (maximaler anterior-posteriorer Durchmesser) des entsprechenden Lungenflügels in cm
- **Mittelwert** der Dichtewerte (in der Lungenparenchymauswertung der MLD entsprechend) in HE
- **Standardabweichung** der Röntgendichte in HE

Hieraus manuell errechneter Parameter:

Emphysemindex (Quotient aus Emphysemvolumen und Lungenvolumen in %).

3.5 Programmbeschreibung der Software *YACTA*

Es handelt sich um ein in wissenschaftlicher Erprobung befindliches Programm zur computergestützten Detektion und Quantifizierung von Lungenstrukturen (*YACTA*: (Yet Another CT Analyser). Diese Software wird seit 2002 in einer interdisziplinären Kooperation der Klinik und Poliklinik für interventionelle und diagnostische Radiologie und dem Institut für Informatik der Johannes Gutenberg - Universität Mainz entwickelt. Es wurde während der hier zugrundeliegenden Analyse die stabile Programmversion 0.7.4 unter Windows benutzt. Grundlage für die Entwicklung der

Emphysemklassifizierung lieferte der Artikel von Blechschmidt et al. [Blechschmidt et al., 2001]. Der dort definierte Bullae-Index wurde für YACTA von einer 2D-Analyse zu einer 3D-Analyse weiterentwickelt.

Das vollautomatische Programm kombiniert ein Bereichswachstumsverfahren, ein Schwellenwertverfahren sowie wissensbasierte Regeln und morphologische Bildverarbeitungsverfahren.

Dieses Programm YACTA läuft vereinfacht in folgenden Schritten ab:

1. Erkennung der Körperkontur
2. Suche nach Orientierungspunkten („Landmarks“) im CT – Datensatz (z.B. in der Trachea und in beiden Lungenflügeln)
3. Segmentierung des Tracheobronchialbaums (a) und der Lunge (b) und Trennung der Lungenflügel voneinander (c)
4. Detektion, Quantifizierung und Charakterisierung des Emphysems

ad 1) Erkennung der Körperkontur

Zunächst wird automatisch in den apikalen CT–Schichten die Körperkontur ermittelt. Von jedem Voxel des Bildrandes werden Strahlen senkrecht, waagrecht und diagonal in Richtung Bildmitte ausgesandt. Auf diesen Strahlen wird jeweils der Punkt markiert, an dem sich eine Kontur, der Wechsel von Dichten größer -200HE zu Dichten kleiner -200HE, befindet. Um eine geschlossene Körperkontur zu finden, erfolgt jeweils in einem Bereich um diese „Konturvoxel“ eine morphologische Dilatation, das bedeutet das Markieren aller Voxel innerhalb dieses Bereiches unabhängig von ihrer Dichte.

Anschließend werden alle Bildvoxel untersucht, ob sie sich innerhalb dieser Kontur (also in dem Körper) befinden.

ad 2) Erkennung eines Trachea-Orientierungspunktes

In dieser als „Körper“ identifizierten Region wird in den apikalen Schichten ein Voxel gesucht, das zur Trachea gehört (potentielles Trachea-Voxel).

In derselben Schicht wird um dieses potentielle Trachea-Voxel herum dessen Umgebung anhand folgender drei Bedingungen durch ein schwellenwertbasiertes Bereichswachstumsverfahren untersucht:

1. In einem 5 x 5 Voxel großen Bereich um dieses Voxel wird untersucht, ob der durchschnittliche Dichtewert Luft entspricht ($< -975\text{HE}$).

Material und Methodik

Diese Strukturelemente dienen als Grundlage für die Berechnung der Dichtewerte beim schwellwertbasierten Segmentierungsverfahren.

Für die Voxel des Tracheobronchialbaums werden zwei Bedingungen untersucht:

- Der mittlere Dichtewert in N27 oder N7 (siehe Abb.7) ist kleiner als -950HE
- kein Wert innerhalb dieser N27 Nachbarschaft ist größer als -800HE

Wenn diese beiden Bedingungen erfüllt sind, wird das Voxel als „Bronchus – Large“ gekennzeichnet. Durch diese restriktiven Bedingungen wird ein „Auslaufen“ des Algorithmus in das Lungenparenchym verhindert.

Wenn diese Bedingungen nicht erfüllt werden, wird untersucht, ob sich das Voxel in einem peripheren Abschnitt des Bronchialbaumes befindet. Jeder Bronchus wird in mindestens einer der drei Raumebenen (axial, koronar oder sagittal) kreisförmig oder elliptisch angeschnitten. Daher muss ein Voxel, das sich in einem Bronchus befindet, in einer der beschriebenen Ebenen (transversal, koronar oder sagittal) vollständig von einer Wand begrenzt sein. Um dies festzustellen, werden in jeder dieser drei Ebenen 8 „Strahlen“ zentrifugal „ausgesandt“ (Abb.8, d1-d8). Längs dieser 8 virtuellen Strahlen wird die Röntgendichte und deren Änderung (Gradient) ermittelt. Durch die Bestimmung des maximalen positiven Gradienten (grad_i) für die 8 Halbgeraden kann entschieden werden, ob eine begrenzende Wand vorhanden ist und damit dieses Voxel zum Bronchialbaum gehört oder nicht.

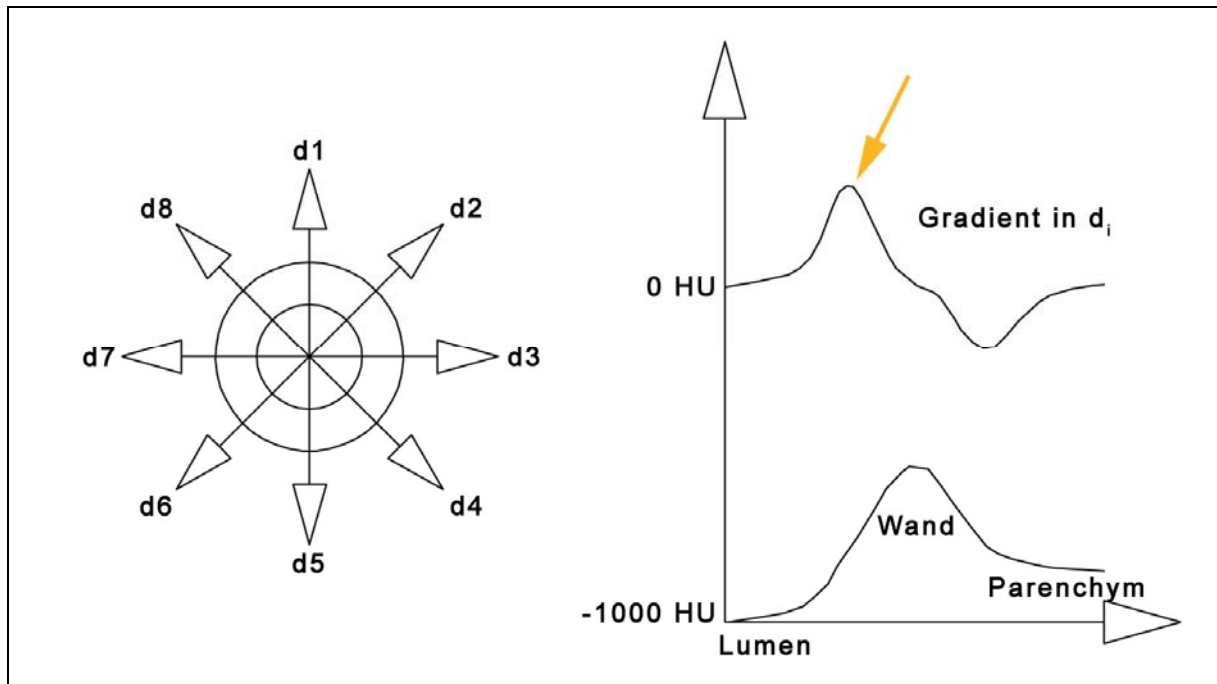


Abb.8: Verfahren zur Überprüfung auf das Vorhandensein von einer Bronchial-wand: Ausgehend von einem Voxel werden zu 8 zentrifugalen „Strahlen“ (links) die Dichtewerte entlang einer dieser „Strahlen“ vom Zentrum nach außen (rechts unten), und deren Änderung (rechts oben) dargestellt. Der orange Pfeil markiert die Stelle der stärksten Dichteänderung, damit den Ort der Bronchuswand.

Wenn sich im Verlauf der Dichteänderungen (Gradient) längs eines solchen „**Strahls**“ ein Maximum (s. oranger Pfeil in Abb.8) findet, kann davon ausgegangen werden, dass an dieser Stelle die Bronchialwand beginnt. Damit das gefundene Voxel endgültig als „Bronchus“ gekennzeichnet wird, muß es zumindest in einer der beschriebenen Schnittebenen in allen Richtungen von einer „Wand“ umgeben sein, das heißt, dass auf jeder dieser acht Halbgeraden ein solches Maximum vorhanden sein muß.

Im Anschluss an die primäre Erkennung des Tracheobronchialbaums wird dieser zu einer einheitlichen Fläche geschlossen, indem primär nicht erkannte Voxel, die von Tracheavoxeln umgeben sind, ebenfalls markiert werden.

ad 3b) Lungensegmentierung

Zur Segmentierung des Lungenparenchyms wird analog zum vorbeschriebenen Verfahren zur Startpunktfindung der Trachea zunächst ein Startpunkt für den rechten und anschließend für den linken Lungenflügel gesetzt.

Die Suche nach jeweils einem Startpunkt für die Lungenflügel beginnt in der Mitte des CT-Datensatzes. Falls in dieser Schicht keine Startpunkte für den Lungenflügel gefunden wurden, wird die Suche in den benachbarten Schichten fortgesetzt, bis auf einer Schicht solche Startpunkte gefunden wurden. Von dem jeweiligen Mittelpunkt der gefundenen Körperkontur ausgehend wird in den Lungenflügeln jeweils ein Bereich festgelegt, in dem nach einem möglichen Startpunkt gesucht werden soll. In diesem Bereich wird jedes einzelne Voxel daraufhin untersucht, ob in einem Würfel mit der Kantenlänge 3 Voxel mit dem zu untersuchenden Voxel als Mittelpunkt der Durchschnittswert der Dichten kleiner als -774HE ist und sich zusätzlich kein Tracheobronchialbaum - Voxel in dessen näherer Umgebung befindet. Falls in dieser Schicht keine Startpunkte für jeden Lungenflügel gefunden wurden, wird die Suche in den benachbarten Schichten fortgesetzt, bis auf einer Schicht solche Startpunkte gefunden wurden.

Von den Startpunkten ausgehend wird das Lungenparenchym durch ein Bereichswachstumsverfahren auf der Basis eines N7-Nachbarschaftssystem-Algorithmus (Abb.9) mit einem oberen Grenzwert von -500HE ermittelt.

Anschließend erfolgt eine „Dilatation“ und ein „morphologisches Füllen“ der Lungenfläche [Beier et al., 1998]. Dabei werden alle Voxel – auch solche mit einer Dichte größer als -500HE – zum Lungenparenchym gerechnet, wenn sie vollständig von Lungenvoxeln umgeben sind.

Ad 3c) Trennung der Lungenflügel voneinander

Durch dieses Bereichswachstumsverfahren werden bereits in den meisten Fällen rechter und linker Lungenflügel automatisch voneinander getrennt. YACTA erkennt, ob ein Auslaufen des Algorithmus von einer Körperseite zur anderen stattfindet (z.B. bei sehr schmaler Abtrennung durch die Pleuraduplikatur ventral des vorderen Mediastinums) und schließt in diesen Fällen folgenden speziellen Algorithmus zur Trennung an:

In einer mittleren Schicht werden ausgehend von einem Startvoxel, das sich im Mediastinum befindet und manuell korrigierbar ist, benachbarte Voxel auf folgende Bedingungen untersucht:

1. sie müssen eine Röntgendichte haben, die größer ist als die des Lungenparenchyms
2. sie sollten möglichst äquidistant zu beiden Lungenflügeln sein

Die so gefundene Trennlinie wird auf die darüber- und darunterliegende Schicht des CT-Datensatzes kopiert. Anschließend werden für diese Schicht die einzelnen Voxel der Trennlinie wieder auf diese beiden obigen Bedingungen hin untersucht und die Trennlinie gegebenenfalls angepasst.

Anschließend kann die Emphysem diagnostik ablaufen.

ad 4) Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems

Als Emphysemvoxel werden alle Voxel gekennzeichnet, die folgende drei Bedingungen erfüllen:

1. bereits als „Lungenvoxel“ identifiziert wurden
2. nicht Voxel des Tracheobronchialbaums sind
3. deren Dichte kleiner ist als -950HE

4a) Fehlerkorrektur

Zum Ausgleich von Partialvolumeneffekt und Bildrauschen wird folgende Fehlerkorrektur durchgeführt: alle Voxel mit Dichtewerten unter -910HE , die gleichzeitig in der Ebene (2D) direkt von „Emphysemvoxeln“ umgeben sind (N4-Nachbarschaft), werden ebenfalls als Emphysemvoxel gekennzeichnet.

Unter N4-Nachbarschaft versteht man alle 4 Voxel (in Abbildung 9 hellgrau dargestellt), die das zentrale Voxel direkt umgeben exklusive des zentralen Voxel (in Abbildung 9 dunkelgrau dargestellt).

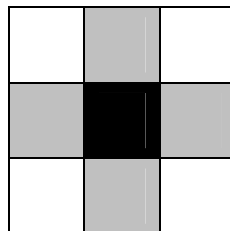


Abb.9: Darstellung einer N4-Nachbarschaft um das zentrale Voxel. Die 4 Voxel der N4-Nachbarschaft sind hellgrau markiert.

4b) Emphysem detektion

Die Emphysemvoxel innerhalb eines Emphysembereichs werden abhängig von der Lage und der Größe weiter unterteilt in:

- periphere und zentrale Emphysemvoxel

Bei einem geringeren Abstand eines Emphysemvoxels zur Pleura als 2cm wird dieses als „peripher“ bezeichnet, sonst als „zentral“.

Material und Methodik

- „border“ Voxel und „inner“ Voxel

Wenn ein Emphysemvoxel in seiner 2D Nachbarschaft (N4, s. Abb.9) überall von Emphysemvoxeln umgeben ist, ist es ein „inner“ Voxel, sonst ein „border Voxel“.

- panlobuläre und zentrilobuläre Voxel

Panlobulär ist ein Emphysemvoxel, wenn der Abstand zum nächsten Nicht - Emphysemvoxel größer als 2mm ist, „zentrilobulär“ bei einem kleineren Abstand.

Zusätzlich können noch räumlich zusammenhängene Gebiete von Emphysemvoxeln, sog. „Cluster“, erkannt werden. Wenn in den direkt benachbarten 8 Voxeln mindestens 4 weitere Emphysemvoxel gefunden werden, wird das untersuchte Emphysemvoxel einem Cluster zugeordnet.

Die Cluster wurden, in Anlehnung an die Clustergrößen, die Blechschmidt et al. für Kreise benutzt hat (2D), ihrer Größe entsprechend in 4 unterschiedliche Klassen eingeteilt [Blechschmidt et al., 2001]. Um eine Beeinflussung durch den Partialvolumeneffekt zu minimieren, wurde für die Klasse 0 ein Minimum von 2mm^3 aufgestellt. Standardmäßig sind folgende Werte für das Volumen dieser Klassen eingestellt:

Klasse 0 : $[2 \text{ mm}^3; 8 \text{ mm}^3[$

Klasse 1 : $[8 \text{ mm}^3; 65 \text{ mm}^3[$

Klasse 2 : $[65 \text{ mm}^3; 120 \text{ mm}^3[$

Klasse 3 : $\geq 120 \text{ mm}^3$

Das Programm YACTA gibt als Ergebnis der Emphysemdiagnostik folgende Parameter aus:

- **Lungenvoxel** – Anzahl der Voxel, die nach oben beschriebenen Verfahren als zur Lunge gehörig identifiziert wurden.
- **Lungenvolumen** in cm^3
- **Tracheavoxel** – Anzahl der Voxel der Trachea
- **Emphysemvoxel mit Fehlerkorrektur** – Anzahl der Voxel mit einer Dichte kleiner als -950HE einschließlich der durch oben beschriebene Fehlerkorrektur zugefügten Voxel.
- **Emphysemvoxel ohne Fehlerkorrektur** – Anzahl der Voxel mit einer Dichte kleiner als -950 HE

- **Emphysemvolumen mit Fehlerkorrektur** in cm^3
- **Emphysemvolumen ohne Fehlerkorrektur** in cm^3
- **Anzahl der Emphysemvoxel der Klassen 0 bis 3**
- **Emphysemfläche** – Die Anzahl aller Emphysemvoxel multipliziert mit der Grundfläche eines Voxels in cm^2
- **Anzahl der Emphysemcluster in den einzelnen Cluster - Klassen**
- **Emphysemindex der gesamten Lunge** – Quotient aus der Anzahl der Emphysemvoxel und der Anzahl der Lungenvoxel multipliziert mit 100%
- **Emphysemindex der einzelnen Cluster - Klassen** – Anteil der Emphysemvoxel in den einzelnen Klassen an allen Lungenvoxel (ohne Klasse 0)
- **Größtes Emphysemcluster** – Größtes Cluster (räumlich zusammenhängende Emphysemregion) in cm^3
- **Mean Lung Density (MLD)** – Durchschnittliche Röntgendichte der Lunge in HE
- **Bulla Index (BI)** – Der Bulla index beschreibt den Schweregrad des Emphysems. Er kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen, wobei 0 kein Emphysem und 10 maximales Emphysem bedeutet. Die Cluster werden für die Berechnung entsprechend ihrer Größe (Klasse 0 bis Klasse 3) unterschiedlich mit Faktoren (w_{class_i}) gewichtet: Die Klasse 0 (kleinstes Cluster) wird mit dem Faktor 1 gewichtet; die Klasse 1 mit dem Faktor 2; usw. bis Klasse 3 mit dem Faktor 4.

Die Berechnung des Bulla Index erfolgt nach der Formel:

$$BI = \frac{\sum_{i=0}^3 w_{class_i} \cdot g_{class_i} \cdot 10}{\sum_{i=0}^3 w_{class_i} \cdot 4}$$

mit $p_{class_i} = \frac{\text{Emphysemvoxel_in_class}_i}{\text{Lungenvoxel}}$

und $g_{class_i} = \begin{cases} p_{class_i} \cdot 4 & \text{für } 0 \leq p_{class_i} \leq 4 \\ 4 & \text{für } p_{class_i} > 4 \end{cases}$

und $w_{class_i} = i + 1 \text{ für } 0 \leq i \leq 3$

Zusätzlich dazu erfolgt durch das Programm *YACTA* eine Berechnung verschiedener Emphysemtypen. Diese Emphysemtypen sind mit der jeweiligen Beschreibung in Tabelle 1 dargestellt.

Emphysemtyp	Beschreibung	Wertebereich
ET	Verhältnis großer Emphysembullae zu kleinen Emphysembullae.	-1 (nonbullös) bis +1 (bullös)
ET1	10x Anzahl "Inner" Voxel / Anzahl "border" Voxel Je größer dieser Wert ist desto größer sind die Emphysemcluster	0 bis ∞
ET2	100x Anzahl "periphäre" Voxel / Anzahl Emphysemvoxel Je größer dieser Wert ist, desto vorherrschender ist die subpleurale Lokalisation des Emphysems	0% bis 100%
ET3	100x Anzahl "panlobulärer" Voxel / Anzahl Emphysemvoxel. Ähnlich zum Parameter ET1, jedoch liefert ET3 erst dann hohe Werte, wenn ganze Lobuli zerstört sind	0% bis 100%

Tab.1: Ausgabe von *YACTA* mit Darstellung der Emphysemtypen ET, ET1, ET2 und ET3

Das Programm *YACTA* erlaubt zusätzlich zur Quantifizierung des Emphysems eine Beurteilung der Ausprägung der Emphysemtypen (zentrilobulär, panlobulär und paraseptal). Für jeden Emphysemtyp ist eine voneinander unabhängige Klassifikation in mildes, moderates, schweres Emphysem oder kein Emphysem dieses Typs möglich.

Für das Vorhandensein eines zentrilobulären Emphysems müssen gleichzeitig der Bulla index, der ET1 und der ET3 größer als bestimmte Grenzwerte sein. Dabei musste der Bulla-Index (BI) > 1 , der ET1 > 3 und der ET3 $> 0,1$ sein. Die Beurteilung der Schweregrade erfolgt anhand eines Vergleiches der Summe der Werte aus pclass der Klassen 1 und 2.

Anhand der Werte für den Bulla - Index und des ET1, die beide gleichzeitig größer als ihre entsprechenden Grenzwerte sein müssen, erfolgt die Beurteilung, ob ein panlobuläres Emphysem vorliegt. Der Bulla Index musste für das panlobuläre Emphysem größer als 1 und der ET3 größer als 3 sein. Dann wird anhand der Werte für den ET3 und der pclass für die Klasse 3 der Schweregrad des Emphysemtyps festgestellt.

Für das paraseptale Emphysem müssen die Werte für das ET1 (>3), ET2 (>74%), den Bulla index (>1) und das ET3 (>0,1%) gleichzeitig größer als festgelegte Grenzwerte sein.

Wenn diese Bedingungen erfüllt sind, wird anhand der Summe der Ausprägung des zentri- und parlobulären Emphysems der Schweregrad eingeteilt.

3.6 Programmbeschreibung der Software *PulmoFUNC(ILab)*

Die Software *PulmoFUNC(ILab)* wurde im Rahmen der Pilotphase des vom BMBF-geförderten VICORA („Virtuelles Institut für Computerunterstützung in der Radiologie“) Projektes von der Firma MeVis, einem Zentrum für Forschung und Entwicklung im Bereich medizinischer Diagnosesysteme und Visualisierung an der Universität Bremen, entwickelt.

Mit der Software *PulmoFUNC(ILab)* werden die CT-Schichten der Lunge über folgende 4 Schritte semiautomatisch bearbeitet:

- 1) **Lungs**
- 2) **Lobes**
- 3) **Emphysema**
- 4) **Classification**

Am Ende der Analyse steht die Ausgabe verschiedener Parameter, die Lunge und Emphysem charakterisieren.

Nach Voreinstellung des oberen Schwellwertes für das Lungenparenchym (-200HE) und das Emphysem (-950HE), erfolgt unter dem Punkt (1) „**Lungs**“ die Erkennung des Tracheobronchialbaums und die Segmentierung der Lunge automatisch.

Nach diesem Arbeitsschritt sind also der Tracheobronchialbaum und die beiden Lungenflügel segmentiert (beispielhaft siehe Abb.10).

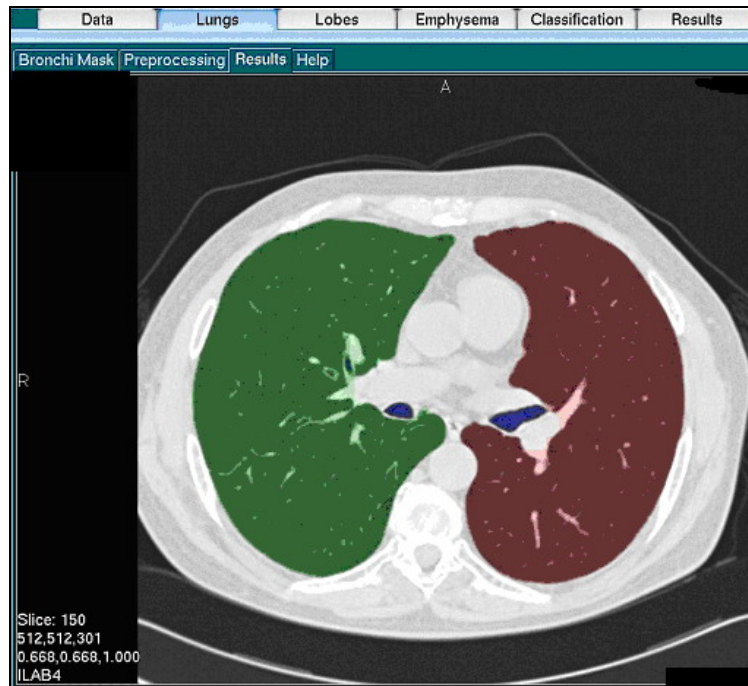


Abb.10: Farbkodierte Darstellung der Hauptbronchien (blau), des rechten (grün) und linken (rot) Lungenflügels nach Ablauf des Programmpunktes (1) „Lungs“ von *PulmoFUNC(ILab)*

Im Programmpunkt (2) „**Lobes**“ wird anhand der in den Hilus eintretenden Gefäße die Lunge bis auf Lappenebene segmentiert. Durch das manuelle Setzen von Startpunkten in hilusnahe Gefäße kann eine weitere Untergliederung der Lunge bis auf Lappenebene erfolgen. Hierfür verwendet das Programm eine interaktive Wasserscheidentransformation, welche neben der Gefäßverteilung auch etwaig in den Originaldaten vorhandene Fissurinformation mit einbezieht. Das Ergebnis wird nach jeder Markerinteraktion farbkodiert dargestellt (Abb.11).

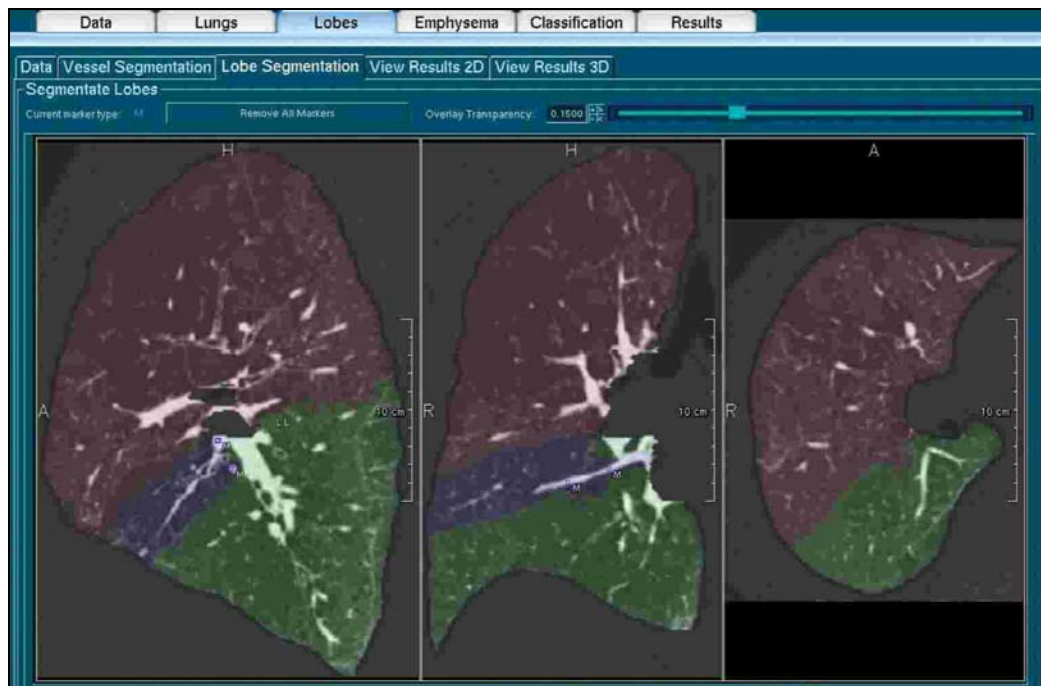


Abb.11: Lungensegmentierung des rechten Lungenflügels in Oberlappen (rot), Mittellappen (blau) und Unterlappen (grün). Anhand von in die Lungengefäße gesetzten „Markern“ kann das Lungparenchym in die Lungenlappen untergliedert werden.

Die durch das Programm vorgeschlagenen Lappenausdehnungen können durch Hinzufügen weiterer Marker interaktiv korrigiert und ergänzt werden. Auf der Basis dieser Segmentierung wird anschließend die weitere Auswertung mit Bestimmung verschiedener Auswerteparameter für die Lunge bis zu den einzelnen Lungenlappen durchgeführt.

Im Programmpunkt (3) „**Emphysema**“ wird ausgehend von den vorsegmentierten Lungenflügeln mittels eines auf einem Schwellenwertverfahren basierenden Algorithmus (Grenzwert -950HE) die Emphysemdetektion durchgeführt. Diese so erkannten Emphysemvoxel werden auf Zusammengehörigkeit untersucht und als „Cluster“ abgespeichert.

In Abbildung 12 ist die Ausgabe der emphysematösen Anteile des Lungparenchyms (grün markiert) für den rechten Lungenflügel dargestellt.

Material und Methodik

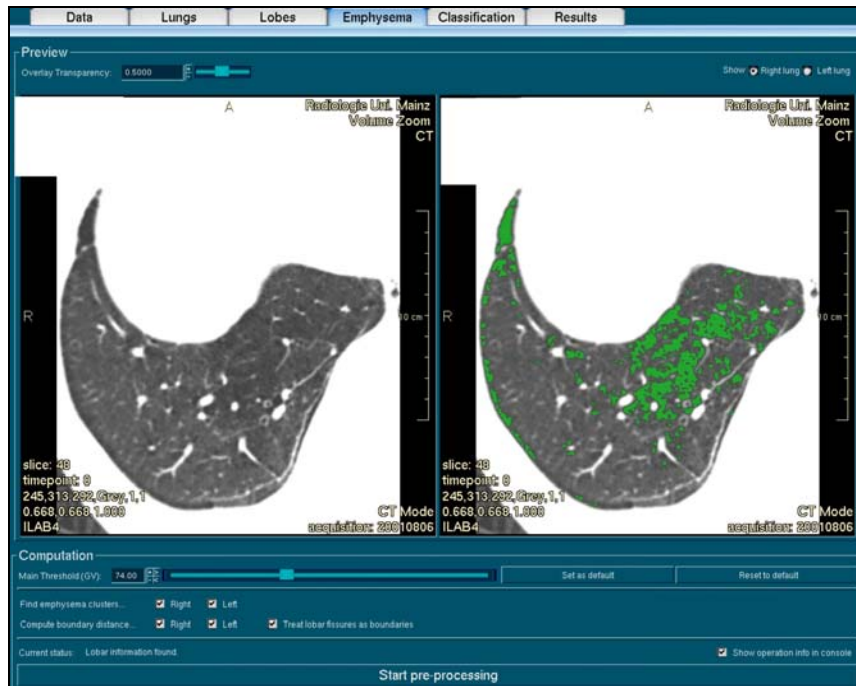


Abb.12: Darstellung einer transversalen Schicht des rechten Lungenflügels. Die Emphysembereiche sind in der rechten Bildhälfte grün dargestellt.

Im Programmpunkt (4) „**Classification**“ erfolgt die Differenzierung der Emphysemvoxel und Cluster:

Sie werden als **paraseptal** bezeichnet, wenn ihre Distanz zur Pleura maximal 12mm beträgt

Cluster werden als **zentrilobulär** bezeichnet, wenn ihr Volumen zwischen 0,01 und 0,4ml liegt und als **panlobulär**, wenn ihr Volumen größer als 0,4ml ist.

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

Dieser beinhaltet:

- **totales Lungenvolumen** – gesamtes segmentiertes Lungenvolumen in ml
- **Mean Lung Density** – mittlere Lungendichte des segmentierten Lungenvolumens in HE
- **Emphysem Index** – Quotient aus Emphysemvolumen und Lungenvolumen
- **physiologisches Lungenvolumen** – nicht als emphysematös erkanntes Lungenvolumen in ml
- **emphysematöses Lungenvolumen** – als emphysematös erkanntes Lungenvolumen (Totales Lungenvolumen – physiologisches Lungenvolumen) in ml
- **emphysematöser Anteil** – Anteil des emphysematösen Volumens am totalen Lungenvolumen
- **predominanter Emphysemtyp** – dominanter Emphysemtyp als Emphysemtyp mit dem größten Volumen
- **paraseptales Emphysem Volumen** – Volumen des als paraseptal erkannten Emphysems in ml
- **paraseptales Emphysemvolumen bullöser Anteil** – vom paraseptalen Emphysemvolumen als bullös klassifiziert in ml
- **panlobuläres Emphysem Volumen** – Volumen des als panlobulär erkannten Emphysems in ml
- **panlobuläres Emphysemvolumen bullöser Anteil** – vom panlobulären Emphysem als bullös klassifiziert in ml
- **zentrilobuläres Emphysemvolumen** – Volumen des als zentrilobulär erkannten Emphysems in ml

Die gleichen Parameter werden für die gesamte Lunge, aber auch getrennt für den rechten und linken Lungenflügel und für die einzelnen im Schritt (2) segmentierten Lungenlappen ausgegeben.

3.7 Beurteilung der Emphysemtypen durch einen Radiologen

Die computertomographische Diagnostik des Lungenemphysems wurde bereits in den Kapiteln 2.2 und 2.4.4 behandelt. In der vorliegenden Studie wurde die Beurteilung der Emphysemtypen sowohl durch YACTA als auch durch einen

erfahrenen Thoraxradiologen bestimmt. Ein Vergleich dieser subjektiven Diagnostik und der durch YACTA klassifizierten Emphysemtypen wurde durchgeführt. Hierbei wurde die radiologische Beurteilung an die programmgegebene Ausgabe angelehnt, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Durchsicht erfolgte mittels der digitalen Befundungssoftware der Firma ConVis© (Mainz) im interaktiven Cine mode mit variabler Fenstereinstellung und ROI Messung.

Typische Erkennungsmuster für das zentrilobuläre Emphysem waren kleine, hypodense, parenchymfrei erscheinende Areale, in deren Zentrum eventuell noch Gefäßstrukturen zu erkennen waren. Das panlobuläre Emphysem wurde anhand der größeren, hypodensen Areale erkannt, in fortgeschrittenen Fällen an der zunehmenden bullösen Umwandlung des Lungenparenchyms.

3.8 Statistische Auswertung der Daten

Die Bearbeitung der Patienten-Datensätze mit den Programmen *Pulmo*© und *Volume*© erfolgte an einem Standard-PC mit einem Pentium© IV Prozessor, der mit 1,7GHz getaktet wurde und mit 2GB RAM ausgestattet war.

Die Bearbeitung der Patienten-Datensätze mit den Programmen YACTA und *PulmoFUNC(ILab)* erfolgte an einem Standard PC mit einem Pentium© III Prozessor, der mit 0,9GHz getaktet wurde und mit 2GB RAM ausgestattet war.

Als **Bearbeitungszeit** wurde die Zeit nach dem Datenimport vom Beginn der manuellen Bearbeitung bis zur Ausgabe der Ergebnisse definiert. Erforderliche Neustarts, bedingt z.B. durch Programmabstürze, wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Für diese Studie wurden die Parameter Lungenvolumina, Emphysemvolumina, Emphyseminde und die mittlere Lungendichte (MLD) verglichen, die durch die Programme *Pulmo*©, *Volume*©, YACTA und *PulmoFunc(ILab)* ermittelt wurden.

Für die deskriptive Statistik wurden Häufigkeitstabellen, Boxplotdiagramme, Korrelationsanalysen und Bland Altmann Diagramme erstellt.

Die Boxplotdiagramme (s. Beispiel in Abb.13) basieren auf der Darstellung der Mediane, größter und kleinster Wert, der kein Ausreißer (s.u.) ist, und dem 25. und 75. Perzentil, ermittelt aus den der Größe nach sortierten Datensätzen.

Die obere und untere Begrenzung des Rechtecks stellen das 75. (oben) bzw. das 25. Perzentil (unten) dar. Der Median ist durch die horizontale Linie innerhalb des Rechtecks wiedergegeben. Der Interquartilabstand ist definiert als die Differenz des 75.- bzw. 25. Perzentils vom Median. Der offene Kreis repräsentiert Ausreißer, das heißt Werte, die eine Differenz von zwischen dem 1,5- bis 3- fachen des Interquartilabstands vom Median haben. Extremwerte (Sternchen) sind Werte, die einen Abstand vom Median haben, der größer als das 3- fache des Interquartilabstands ist. Die unterste und die oberste horizontale Linie stellen den jeweils kleinsten und größten Messwert dar, die noch keine Ausreißer sind.

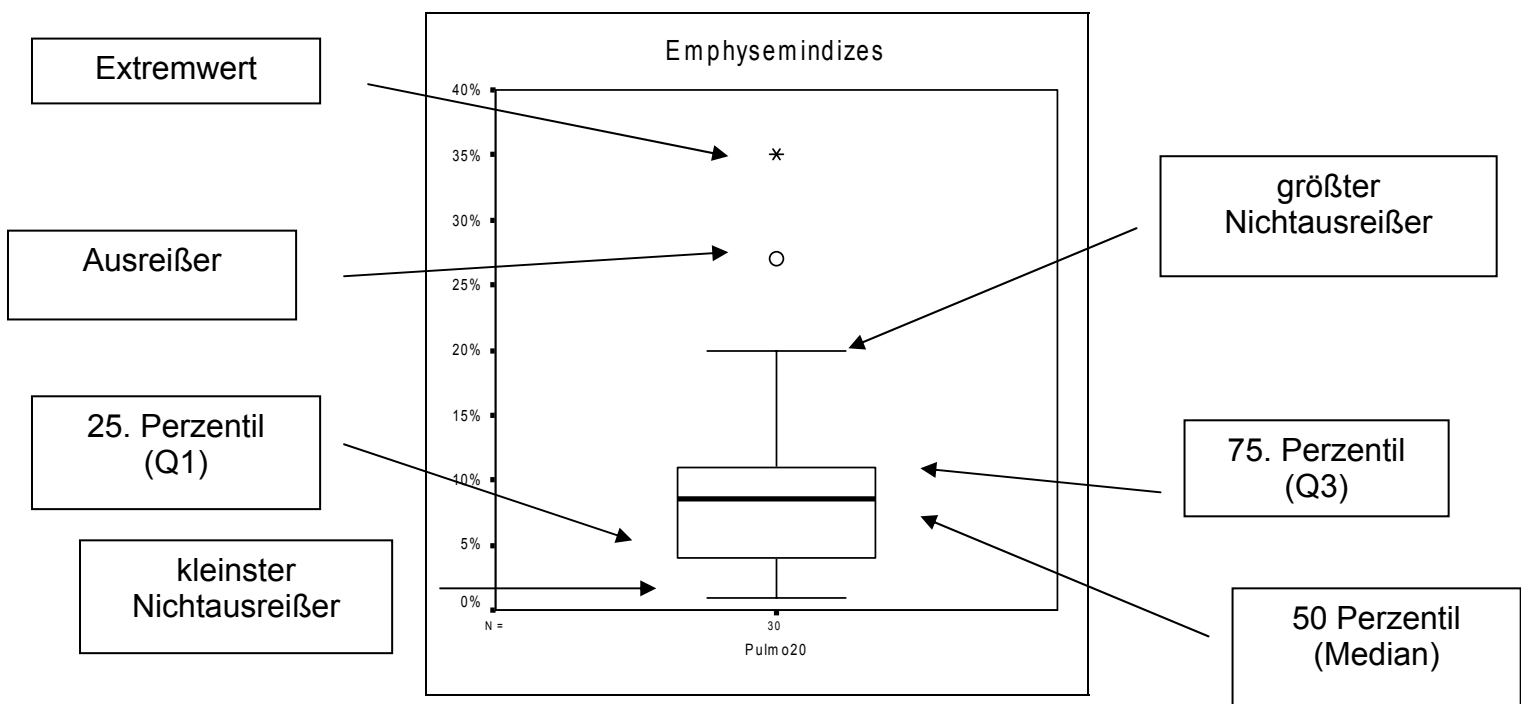


Abb.13: Beispiel eines Boxplotdiagrammes mit Darstellung von Median, 25. Perzentil, 75. Perzentil, größten und kleinsten Nichtausreißer und Ausreißern (*, O)

Tabellarisch sind für die Korrelationsanalysen die Geradengleichungen der Regressionsgeraden sowie das Bestimmtheitsmaß R^2 (Quadrat des Korrelationskoeffizienten r) als Maß für die Stärke des linearen Zusammenhangs angegeben.

In den Bland Altman Diagrammen sind die intraindividuellen Differenzen der jeweiligen Daten zweier Programme gegen deren Mittelwert aufgetragen. Markiert sind der Median der intraindividuellen Differenz (durchgezogene Linie) und sofern vorhanden die intraindividuelle Differenz von 0ml/HE (gestrichelte Linie).

Für die analytische Statistik wurden der Vorzeichentest und das Kappa – Maß nach Cohen verwendet [Hartung et al., 1998; Krummenauer, 2002; Sachs, 1984].

Die intraindividuellen Differenzen zwischen den betrachteten Programmen wurden für die Lungenvolumina, Emphysemvolumina, mittlere Lungendichte und Emphysemindizes verglichen und mit dem Vorzeichentest getestet. Dieser Test wurde gewählt, da es sich um verbundene Stichproben handelt (intraindividueller Vergleich dieser Programme an den gleichen Patienten).

Da mehrere Signifikanztests am gleichen Datenmaterial getestet wurden, wurden die Signifikanzniveaus für die Einzeltests nach Bonferroni adjustiert. Bei vier Programmen wurden 6 paarweise Vergleiche durchgeführt, so dass bei einem Gesamtsignifikanzniveau von $\alpha=5\%$ das Signifikanzniveau jedes dieser 6 Einzeltests auf $\alpha/6 = 0,83\%$ festgesetzt wurde.

Mit dem Vorzeichentest wurde getestet, ob sich die Anzahl der positiven Differenzen von der Anzahl der negativen Differenzen signifikant unterscheidet.

Für den Vergleich zwischen der Beurteilung durch das Programm *YACTA* und durch einen erfahrenen Radiologen für die verschiedenen Emphysemtypen (zentrilobulär, panlobulär, paraseptal) wurden Kreuztabellen erstellt.

Zur Beurteilung der Übereinstimmung (Konkordanz) dieser Beurteilungen wurde das Kappa-Maß nach Cohen berechnet. Das Kappa-Maß wird maximal 1, wenn bei beiden Beurteilungen für jeden Patienten identische Befunde erhoben werden (volle Übereinstimmung). Bei absolut gegenläufigen Befunden ist das Kappa-Maß -1. Bei gerade so vielen Übereinstimmungen, wie schon zufällig bei doppelter Beurteilung zu erwarten sind, erhält man ein Kappa-Maß von 0. [Hartung et al., 1998; Krummenauer, 2002; Sachs, 1984].

Um eine statistische Auswertung des Vergleichs Radiologe/*YACTA* bei diesen 30 Patienten zu ermöglichen, war eine Zusammenfassung der Daten erforderlich. Die Betrachtung wurde beschränkt auf das Vorliegen/Nicht-Vorliegen eines bestimmten Emphysemtyps. Die drei Schweregrade eines jeden Emphysemtyps wurden also in einer Gruppe zusammengefasst. Im Folgenden finden sich die Kreuztabellen für die drei Emphysemtypen (zentrilobulär, panlobulär, paraseptal).

4 Ergebnisse

4.1 Bearbeitungszeiten, Arbeitsablauf und Besonderheiten der untersuchten Programme

In der Tabelle 2 und in der Abbildung 14 sind die Bearbeitungszeiten der Programme in Form der kürzesten, der längsten und der medianen Zeit gegenübergestellt. Wie in Kapitel 3.8 beschrieben, wurden die Programme an unterschiedlich ausgestatteten Computern bearbeitet, *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* mit einem Pentium® III 0,9 GHz und *Pulmo®* und *Volume®* mit einem Pentium® IV 1,7GHz. Bezüglich der genauen Bearbeitungszeiten lassen sich also nur die Programme direkt miteinander vergleichen, die an demselben Computer bearbeitet wurden.

Es wird dennoch deutlich, dass *Pulmo®* und *Volume®* mehr Bearbeitungs- und Rechenzeit benötigen als *YACTA* und *PulmoFUNC*, da diese Programme am schnelleren Rechner mehr Zeit benötigten: Die mediane Bearbeitungszeit der mit dem schnelleren Pentium® IV durchgeführten Programme *Pulmo®* und *Volume®* betrug für die Bearbeitung mit *Pulmo®* 59Minuten und für *Volume®* 105Minuten. Dagegen beträgt die mediane Bearbeitungszeit von *YACTA*, durchgeführt am langsameren Pentium® III, 16Minuten und für *PulmoFUNC(ILab)* 26Minuten. Analog dazu sind in den Zeilen 2 und 4 der Tabelle 2 die Bearbeitungszeiten der Programme *Pulmo®* (Pentium IV) und *PulmoFUNC(ILab)* (Pentium III) dargestellt. Die beiden maximalen Zeitwerte (111 und 55 Minuten) bei *YACTA* (Ausreißer) kommen bei der Bearbeitung der Datensätze mit 581 und 659 Bildern zustande. Die Bearbeitung dieser beiden Datensätze benötigte mit *Volume®* 287und 239 Minuten, mit *Pulmo®* 94 und 80 Minuten und mit *PulmoFUNC(ILab)* 37 und 44 Minuten. Bei der Bearbeitung der CT-Datensätze sind relevante Bewegungsartefakte nicht beobachtet worden.

Ergebnisse

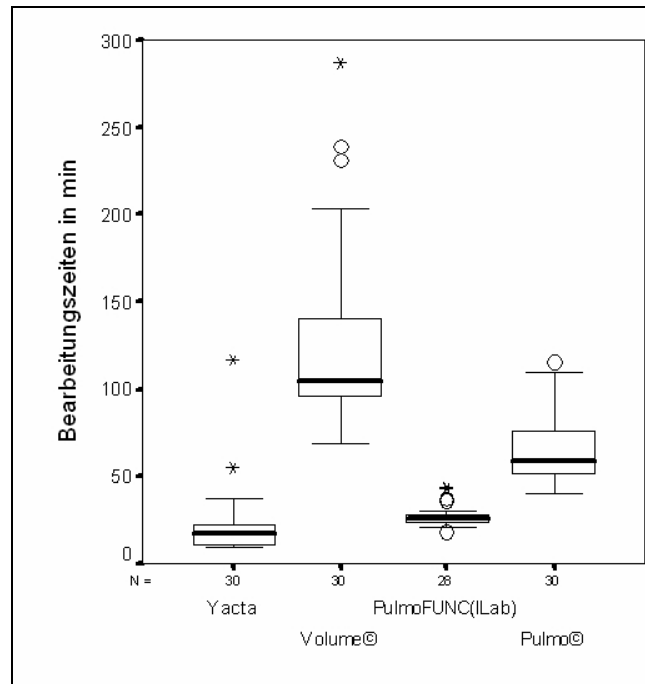


Abb.14: Darstellung der Bearbeitungszeiten der Programme *YACTA*, *Volume©*, *PulmoFUNC(ILab)* und *Pulmo©* in Form von Boxplotdiagrammen mit der Anzahl der betrachteten Datensätze N. Bei *PulmoFUNC(ILab)* konnten nur 28 der 30 Patientendaten ausgewertet werden (s. Kapitel 4.1.4)

Volume©	105 min (69 min ; 287 min)
Pulmo©	59 min (40 min ; 116 min)
YACTA	16 min (9 min ; 111 min)
PulmoFUNC(ILab)	26 min (18 min ; 44 min)

Tab.2: Vergleich der Bearbeitungszeiten der Programme *Volume©* (1,7GHz), *Pulmo©* (1,7GHz), *YACTA* (0,9GHz) und *PulmoFUNC(ILab)* (0,9GHz). Dargestellt sind jeweils die Mediane, Maxima und Minima

4.1.1 Pulmo©

Im Programm *Pulmo©* wird in jeder Schicht ein automatischer Vorschlag für die Lungenkontur gemacht, deren Richtigkeit ebenfalls visuell kontrolliert und gegebenenfalls manuell korrigiert werden muss. So mussten zum Beispiel in den Fällen, bei denen das Programm einen solchen Startpunkt nicht automatisch fand, bzw. bei denen vorgeschlagene Konturen der Lunge korrigiert werden mussten (im Median 36 % der Schichten), manuelle Startpunkte gesetzt werden (Kap. 3.3).

Problematisch war die Auswertung in den Abschnitten, die nur einen Lungenflügel pro transversaler Schicht zeigten, also im Bereich des Lungenapex und der Lungenbasis. Da *Pulmo©* seitengetrent segmentiert, erkannte es auf der Seite, die in dieser Schicht kein Lungenparenchym aufwies, die extrakorporale Luft als Lungenfeld. Um dies zu verhindern, konnten entsprechende Schichten entweder übersprungen oder aber ein kleiner Anteil des Weichteilmantels oberhalb der Lungenspitze musste manuell als Lunge markiert werden.

Bei zwei Patienten traten Fehler bei der Bestimmung des Emphysemvolumens auf. Trotz mehrfacher Wiederholung und visuell richtiger Markierung der Lungenflügel wurden in mehreren Schichten eindeutig zu hohe Werte des Emphysemvolumens berechnet. Bei diesen beiden Patienten wurden Emphysemvolumina von 8.518ml und 10.729ml berechnet, während die drei anderen Programme in diesen Fällen sehr kleine Werte mit im Median 20ml und 35ml ergaben. Das Lungenvolumen dieser beiden Datensätze wurde vergleichbar mit 4021ml und 33224ml berechnet (Median der anderen 3 Programme: Pat1: 4535ml, Pat2 3738ml). Die Datensätze waren mit dem Siemens-CT Scanner mit einem Inkrement von 1mm akquiriert worden und wurden zensiert. Bei dem Programm *Pulmo©* fehlen zwei Patientendatensätze bei der Auswertung der Emphysemvolumina (Angabe: „n=28“). Die mit dem Philips-CT Scanner erhobenen Daten bereiteten in der Auswertung durch *Pulmo©* keine Auffälligkeiten.

4.1.2 Volume©

Die folgenden Abbildungen zeigen ein Beispiel für die Auswertung des linken Lungenflügels eines Patienten (Abb.15 für das gesamte Lungenparenchym, Abb.16 für den Emphysebereich).

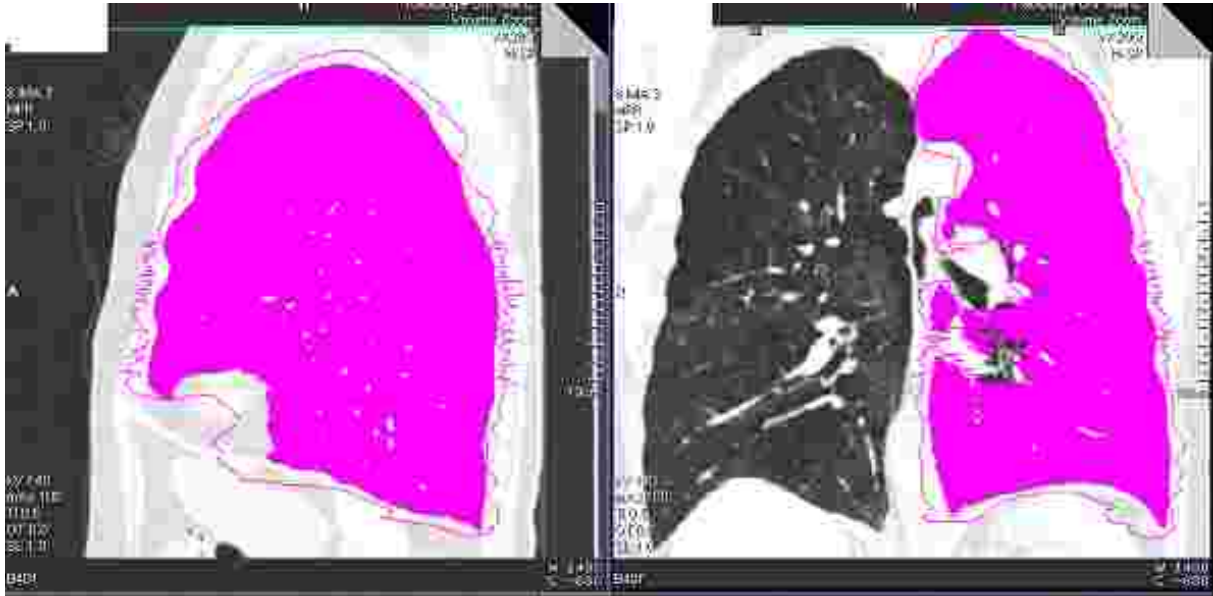


Abb.15: Teilbereich der Bildschirmoberfläche von *Volume©* nach der Auswertung mit violetter Darstellung des gesamten Lungenparenchyms [-1024HE; -200HE] des linken Lungenflügels. Gleicher Patient wie Abb 16.

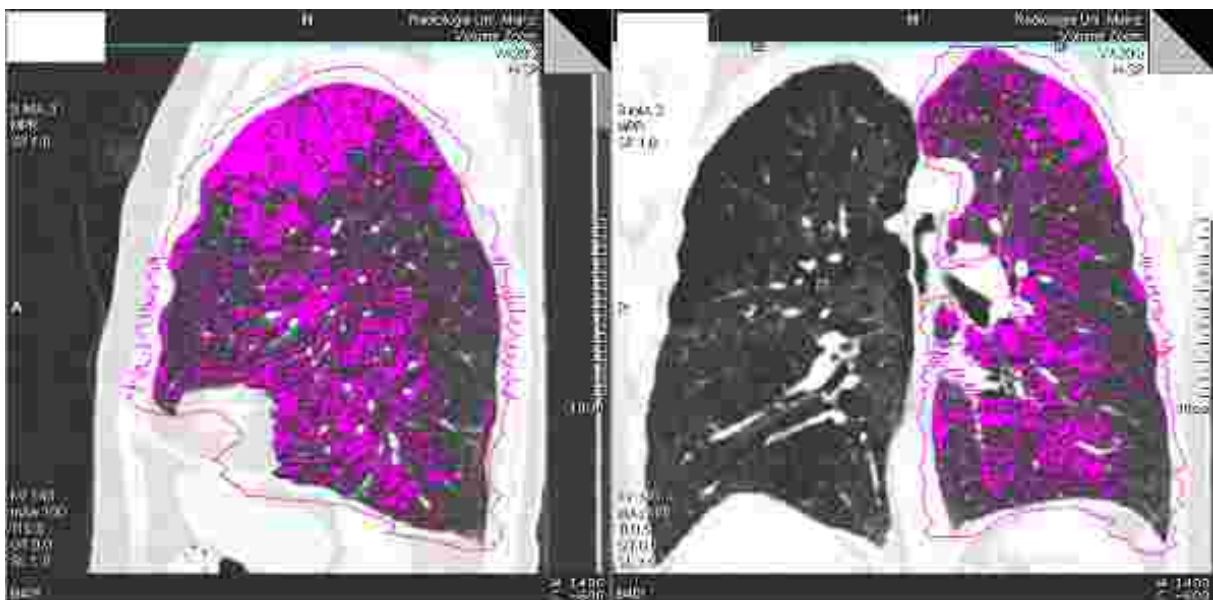


Abb.16: Teilbereich der Bildschirmoberfläche von *Volume©* nach der Auswertung mit violetter Darstellung der Emphysementeile (Schwellwerte [-1024HE ; -950HE]) des linken Lungenflügels. Gleicher Patient wie Abb 15.

Ergebnisse

Um eine anatomisch korrekte Segmentierung der Lunge im Hilusbereich zu erzielen, konnte die halbautomatische Segmentierungsfunktion von *Volume*© nur selten genutzt werden (Kapitel 3.4). Die meisten Schichten mussten manuell markiert werden, im Median bei 62% der ca. 9800 CT-Schichten. Die übrigen 38% wurden vom Programm interpoliert. Die Durchführung des Programmes *Volume*© funktionierte bei allen 30 Patienten. Es traten bei den beiden Datensätzen, die am Philips CT-Scanner mit einem Inkrement von 0,5mm (statt 1mm am Siemens Scanner) akquiriert wurden, bei der Berechnung des Emphysemvolumens ungewöhnliche, weil von den anderen Programmen deutlich abweichende, Ergebnisse auf. Bei einem Patienten wurde ein Emphysemvolumen von 293ml berechnet, während die drei anderen Programme im Median 667ml berechneten. Bei einem zweiten Patienten berechnete *Volume*© 283ml Emphysemvolumen, die anderen drei Programme im Median 887ml.

Der wesentliche Unterschied in den Datensätzen dieser beiden Patienten lag in der durch das halbe Inkrement bedingten deutlich größeren Anzahl der Schichten von 581 und 659, bei bei ansonsten durchschnittlich 305 Schichten der anderen Datensätze. Grund hierfür war die Durchführung an einem anderen CT-Scanner (Philips MX 5000) mit kleinerer Kollimierung. Ebenfalls unterschiedlich waren die durch den Hersteller definierten Rekonstruktions-Kernel. Diese Datensätze wurden nicht zensiert (Angabe „n=30“). Das durch *Volume*© berechnete Lungenvolumen dieser beiden Datensätze war zwischen den 4 Programmen vergleichbar (Pat1: 7570ml, P2 3557ml, Median der anderen 3 Programme: Pat1: 7624ml, Pat2 3600ml).

4.1.3 YACTA

Das Programm *YACTA* arbeitet weitgehend automatisch, bietet aber interaktive Kontrollmöglichkeiten. So kann der vorgeschlagene Startpunkt für die Segmentierung des Tracheobronchialbaums überprüft und gegebenenfalls korrigiert werden, ebenso die Startpunkte der Lungenflügelsegmentierung (Kap. 3.5).

Die Segmentierungsergebnisse wurden durch die Beurteilung von farbkodierten Masken für Lunge, Atemwege und Emphysem visuell kontrolliert. Bei keinem der 30 Patienten fielen grobe Fehlsegmentierungen auf.

Ergebnisse

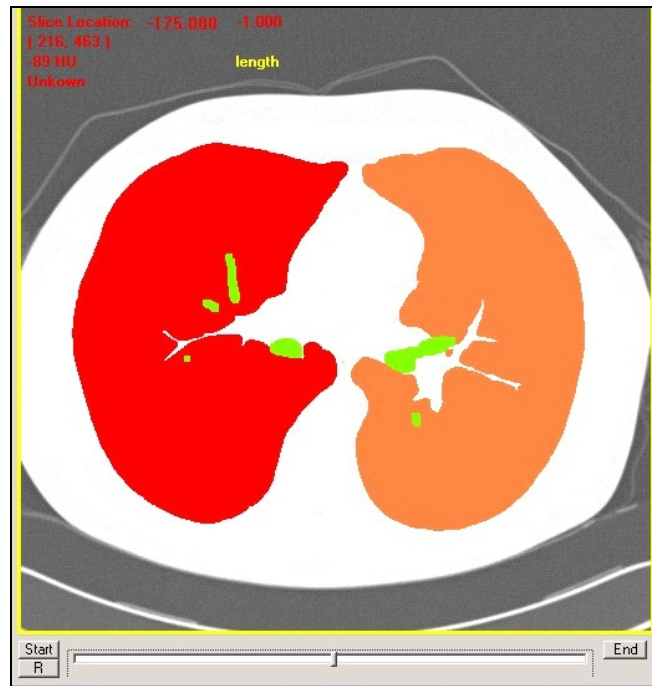


Abb.17: Resultat der Lungensegmentierung: Darstellung einer transversalen CT–Schicht nach erfolgreicher Segmentierung. Der Tracheobronchialbaum ist grün, der rechte Lungenflügel rot und der linke orange dargestellt

Die Segmentierungsergebnisse wurden durch die Beurteilung von farbkodierten Masken für Lunge, Atemwege und Emphysem visuell kontrolliert.

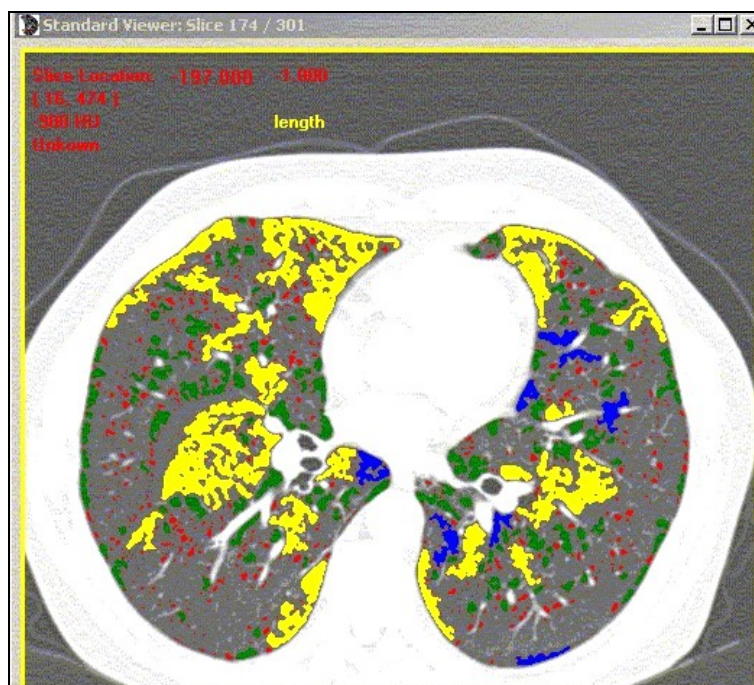


Abb.18: Darstellung der Emphysemendiagnostik von YACTA. Die einzelnen Cluster (s.o.) sind farbig markiert: Klasse 0 – rot, Klasse 1 – grün, Klasse 2 – blau und Klasse 3 – gelb.

Ergebnisse

	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	Minimum	Maximum
BI	3,8	1,2	5,7	0,1	8
ET	-0,4	-0,7	-0,2	-1	0,7
ET1	4	3,3	7,5	1,5	24,8
ET2	68,4%	62,8%	76,4%	43,9%	86,6%
ET3	0,4%	0,1%	3,4%	0,0%	36,7%

Tab.3: Ergebnisse des Bulla index, des Emphysemtyps und der Emphysemtypen 1-3. Dargestellt sind jeweils Median, 25.- und 75.- Perzentil, Maximum und Minimum

Die Werte des Bulla Index (Kapitel 3.5) liegen zwischen 0,1 und 8 mit einem Median von 3,8.

Der Emphysemtyp schwankt zwischen einem Maximum von 0,7 und einem Minimum von -1. Der Median beträgt -0,4.

Die Werte des ET1 schwanken bei einem Median von 4 zwischen 1,5 und 24,8.

Der Median des ET2 liegt bei 68,4%, Maximum und Minimum betragen 43,9% und 86,6%.

Die Werte für den ET3 liegen zwischen einem Maximum von 36,7% und 0% mit einem Median von 0,4%.

4.1.4 PulmoFUNC(ILab)

Das Programm *PulmoFUNC(ILab)* arbeitet ebenfalls semiautomatisch mit nur an wenigen Punkten erforderlicher manueller Interaktion. Im ersten Schritt werden die Lunge und der Tracheobronchialbaum automatisch identifiziert. Manuell werden die Pulmonalgefäße der einzelnen Lungenlappen markiert. Die Identifizierung der nachgeschalteten Lungenlappen sowie die Emphysemerkennung erfolgen dann wiederum automatisch mit Ausgabe der oben beschriebenen Parameter (Kap.3.6).

Bei 28 der 30 Patienten lief das Programm fehlerlos, bei 2 Patienten kam es trotz mehrfacher Startversuche zu Programmabstürzen in Form von „Hängen“. Diese Datensätze waren mit 1mm Inkrement am Siemens Scanner erzeugt und konnten von den 3 anderen Programmen bearbeitet werden. Eine Fehlerursache für diese reproduzierbaren Abstürze wurde nicht gefunden, die fraglichen Datensätze wurden den Entwicklern zugeleitet. Somit fehlen bei der Auswertung der Lungen- und Emphysemvolumina durch *PulmoFUNC(ILab)* 2 Patientendatensätze (Angaben „n=28“).

4.2 Ergebnisse der Lungenvolumina

In Abbildung 19 sind die Lungenvolumina aller Patienten in Boxplotdiagrammen dargestellt.

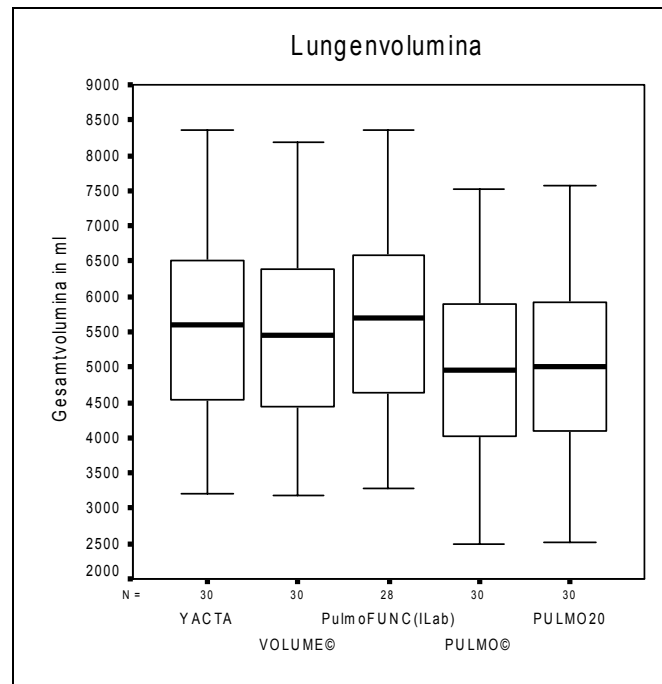


Abb.19: Darstellung der Gesamtvolumina der Lunge (Ordinate) im Boxplotdiagramm für die fünf betrachteten Programme mit der Anzahl der Datensätze N (Abszisse). Bei *PulmoFUNC(ILab)* konnten aus den in Kap. 4.1.4 genannten Gründen 2 Patientendatensätze nicht ausgewertet werden.

Lungenvolumen	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	Minimum	Maximum
Yacta	5590	4511	6541	3214	8352
Volume©	5460	4426	6427	3193	8181
Ilab	5694	4618	6606	3282	8352
Pulmo©	4966	4016	5922	2504	7511
Pulmo20	5017	4077	5958	2506	7578

Tab.4: Über alle Patienten gemittelten Lungenvolumina, welche mittels der Programme *YACTA*, *Volume©*, *PulmoFUNC(ILab)*, *Pulmo©* und *Pulmo20* mit Median, 25. Perzentil, 75. Perzentil, Minimum und Maximum in ml berechnet wurden.

Die Medianwerte von *Volume©*, *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* liegen etwa bei 5500ml. Das Minimum liegt ca. bei 3200ml und das Maximum um 8250ml. Große Unterschiede zwischen den Ergebnissen dieser drei 3D-Analyseprogramme sind nicht erkennbar. Die Werte für die Lungenvolumina von *Pulmo©* und *Pulmo20* liegen dagegen bei einem Median von 4966ml bzw. 5017ml. Die Extremwerte liegen bei ca.

Ergebnisse

2500ml und 7600ml. Es liegen also deutliche Unterschiede zwischen den 2D-Analyseverfahren durchgeführt in 2 Variationen einerseits und den 3D-Werkzeugen andererseits vor.

Lungenvolumina	Geradengleichung	Bestimmtheitsmaß R ²
Yacta - Volume©	$y=0,97x+50$	0,999
Yacta - Pulmo©	$y=0,93x-206$	0,995
Yacta - PulmoFUNC(ILab)	$y=0,98x+149$	0,997
Volume© - Pulmo©	$y=0,96x-254$	0,997
Volume© - PulmoFUNC(ILab)	$y=1,01x+95$	0,998
Pulmo© - PulmoFUNC(ILab)	$y=1,05x+390$	0,995

Tab.5: Darstellung der Geradengleichungen und des Bestimmtheitsmaßes R² der Korrelationsanalysen aus dem Vergleich der Lungenvolumina jeweils zweier Programme

Die Steigung der Ausgleichgeraden (s. Geradengleichung in Tab. 5) beträgt jeweils ungefähr 1 mit einer Streuung zwischen 0,93 (Vergleich YACTA - Pulmo©) und 1,05 (Pulmo© – PulmoFUNC(ILab)). Der Ordinaten - Abschnitt liegt zwischen –254 ml (Volume© - Pulmo©) und +390 ml (Pulmo© - PulmoFUNC(ILab)). Das Bestimmtheitsmaß R² ist bei diesen Programmvergleichen der Lungenvolumina durchweg größer 0,99. (Tab.5).

In den Abbildungen 20 – 25 sind die intraindividuellen Differenzen der Lungenvolumina jeweils zweier Programme gegen die entsprechenden Mittelwerte dieser zwei Programme aufgetragen.

Ergebnisse

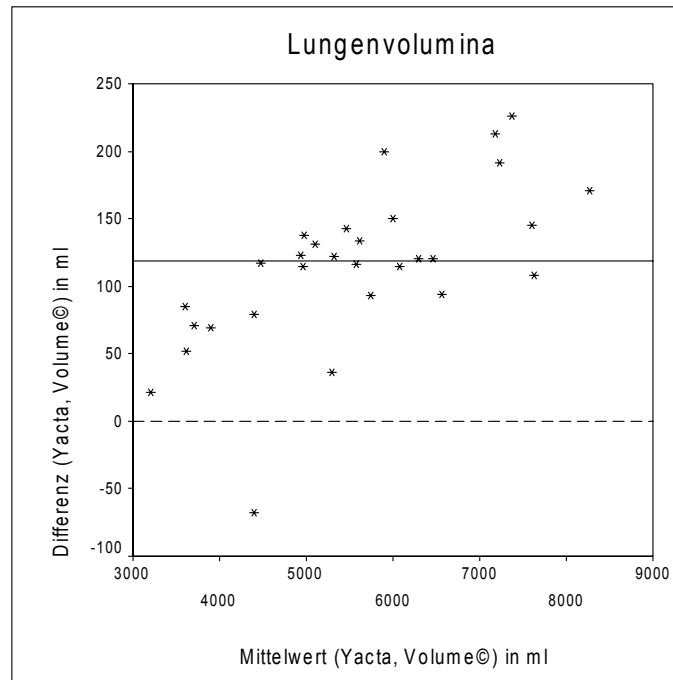


Abb.20: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Lungenvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *YACTA* und *Volume©* bestimmt wurden, in Form eines Bland Altman Diagramm. Der Median der intraindividuellen Differenzen ist als durchgezogene Linie, die Differenz von 0ml als gestrichelte Linie markiert.

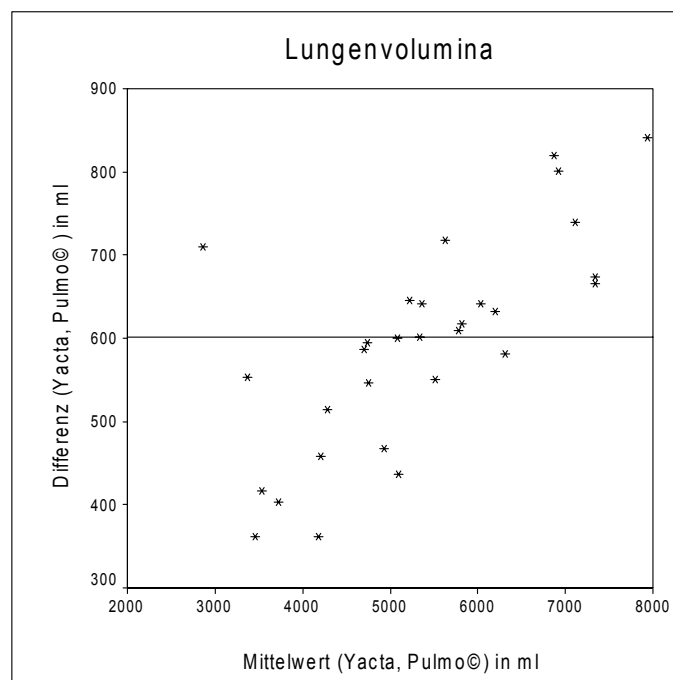


Abb.21: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Lungenvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *YACTA* und *Pulmo©* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie markiert.

Ergebnisse

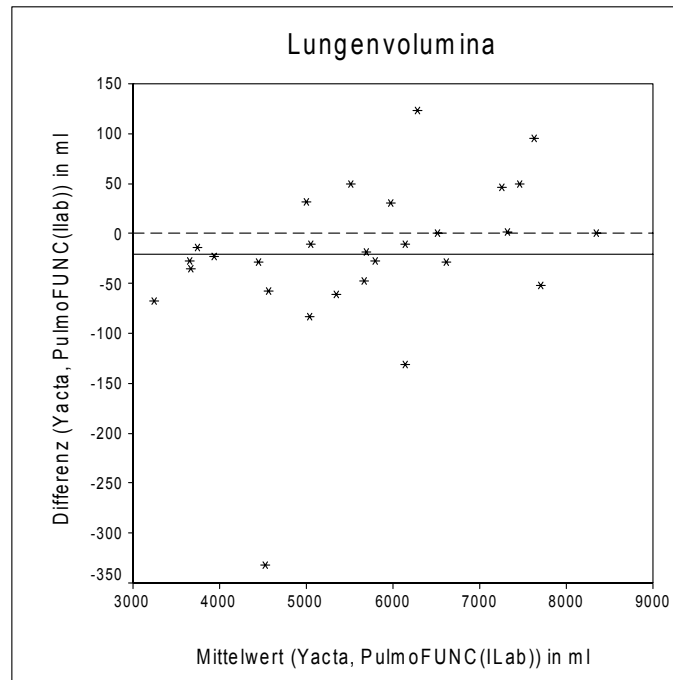


Abb.22: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Lungenvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenzen ist als durchgezogene Linie, die Differenz von 0ml als gestrichelte Linie markiert.

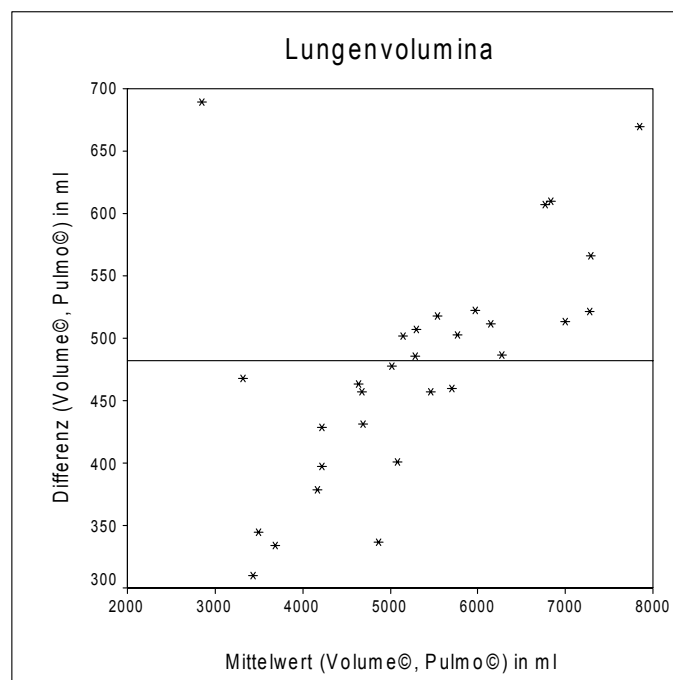


Abb.23: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Lungenvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Volume©* und *Pulmo©* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenzen ist als durchgezogene Linie markiert.

Ergebnisse

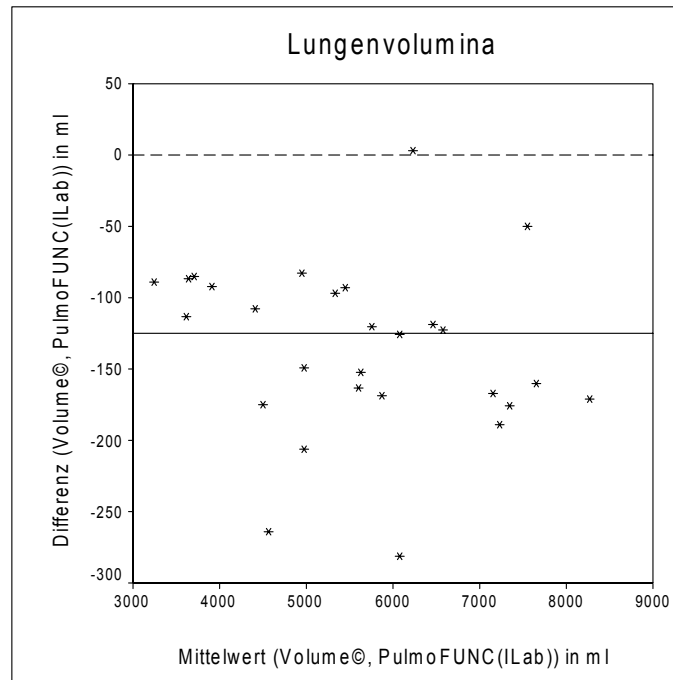


Abb.24: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Lungenvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Volume©* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenzen ist als durchgezogene Linie, die Differenz von 0ml als gestrichelte Linie markiert.

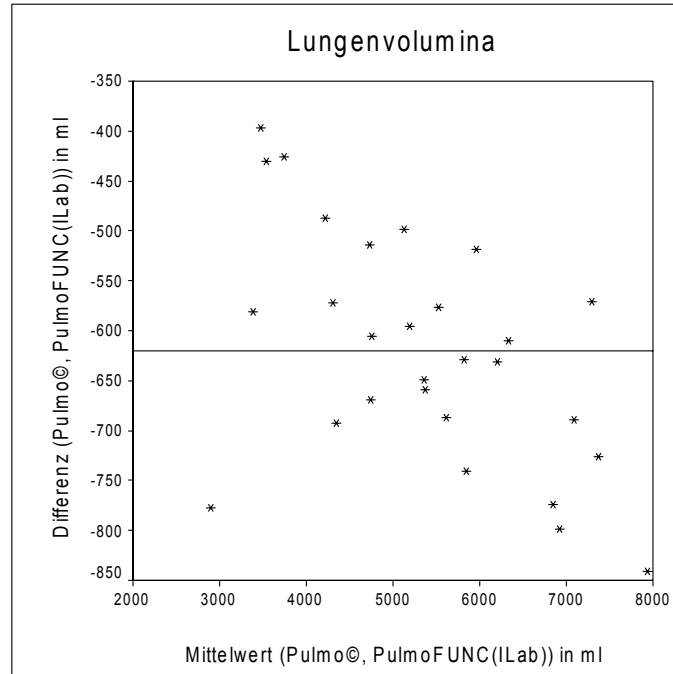


Abb.25: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Lungenvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenzen ist als durchgezogene Linie markiert.

Ergebnisse

Die Punktwolken der Daten, die mit *YACTA* und *Pulmo© / Volume©* ermittelt wurden, liegen bis auf eine Ausnahme im Bereich positiver intraindividuelle Differenzen (*YACTA* – *Volume©*, Abb.20). Die Mediane betragen 119ml (*YACTA / Volume©*) und 601ml (*YACTA / Pulmo©*).

Die Werte der von *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten Datenanalyse liegen in etwa symmetrisch um die Linie durch eine Differenz von 0ml. Der Median liegt hier bei -21ml. Die intraindividuellen Differenzen der Lungenvolumina, die mit den Programmen *Volume©* und *Pulmo©* ermittelt wurden, sind mit einem Median von 482ml durchweg positiv. Die intraindividuellen Differenzen der mit den Programmen *Volume©* bzw. *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten Lungenvolumina sind durchweg negativ. Der Median beträgt -125ml (*Volume© / PulmoFUNC(ILab)*) und -620ml (*Pulmo© / PulmoFUNC(ILab)*).

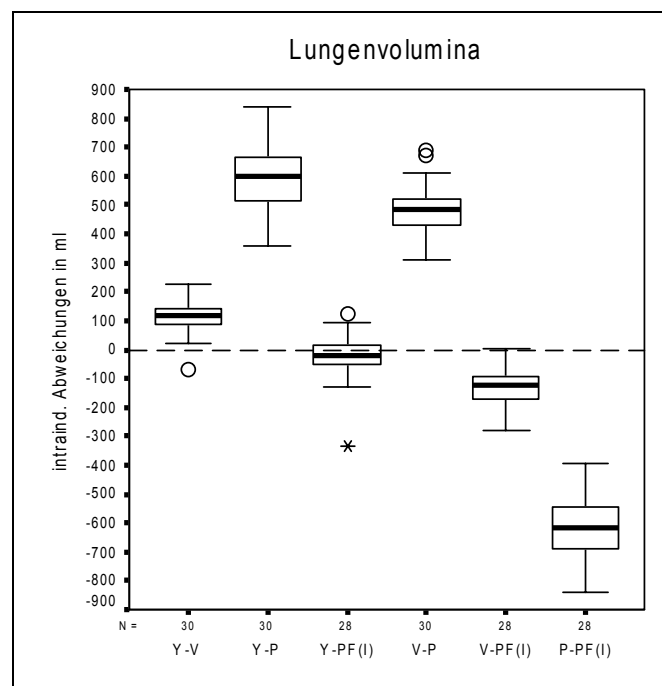


Abb.26: Boxplotdiagramme mit Darstellung der intraindividuellen Abweichungen der Lungenvolumina (Ordinate) von jeweils 2 Programmen in ml (Y – *YACTA*; V – *Volume©*; P *Pulmo©*; PF(I) *PulmoFUNC(ILab)*) mit der Anzahl der Datenpaare N (für *PulmoFUNC(ILab)* N=28, s. Kap.4.1.4). Ausreißer mit einer Differenz des zweifachen Interquartilabstands vom Median sind in Form von offenen Kreisen und Extremwerte mit einer Differenz des dreifachen Interquartilabstands als Sternchen eingezeichnet.

Das Boxplotdiagramm der intraindividuellen Differenz von *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* ist ungefähr symmetrisch um die Linie durch 0ml angeordnet, so dass die beiden Programme annähernd die gleichen Volumina messen.

Ergebnisse

Die mit *Pulmo*© berechneten intraindividuellen Lungenvolumina sind kleiner als die von *Volume*© kalkulierten, das zeigt die Lage des Boxplotdiagramms *Volume*© - *Pulmo*© im deutlich positiven Bereich von ca. +500ml.

Die Lungenvolumina, die mit den Programmen *Pulmo*© und *Volume*© gemessen wurden, sind beide kleiner als die jeweiligen bei YACTA, da beide Boxplotdiagramme im positiven Bereich bei ca. +100ml und +600ml liegen. Ebenso sind die Lungenvolumina, bestimmt durch *Volume*© und *Pulmo*©, kleiner als die entsprechenden von *PulmoFUNC(ILab)* berechneten (Boxplotdiagramme *Pulmo*© / *Volume*© – *PulmoFUNC(ILab)*) Da die Differenz hier umgekehrt ist, ist auch das Vorzeichen im Verhältnis zum Vergleich mit YACTA umgekehrt und liegt bei ca. -100ml und -600ml.

Lungenvolumen	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)	relative Differenzen - Median (Q1;Q3)
YACTA	5590ml (4511ml;6541ml)		
YACTA - Volume ©	119ml (84ml;144ml)	< 0,001	2,1% (1,7%;2,5%)
YACTA - Pulmo ©	601ml (503ml;668ml)	< 0,001	10,3% (9,7%;11,3%)
YACTA - PulmoFUNC(ILab)	-21ml (-51ml;24ml)	0,124	-0,4% (-0,9%;0,4%)

Tab.6: intraindividuelle Vergleich der Lungenvolumina berechnet von YACTA mit denen von *Volume*©, *Pulmo*© und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmten Lungenvolumina einschließlich der relativen Differenzen (Darstellung der Mediane, 25.- (Q1) und 75. Perzentil (Q3)). Mit Ergebnissen des Vorzeichentests (Signifikanzniveau nach Bonferoni adjustiert 5%/6=0,83%).

Lungenvolumen	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)	relative Differenzen - Median (Q1;Q3)
Volume ©	5460ml (4426ml;6427ml)		
Volume © - YACTA	-119ml (-144ml;-84ml)	< 0,001	-2,1% (-2,6%;-1,7%)
Volume © - Pulmo	482ml (422ml;519ml)	< 0,001	8,6% (7,9%;9,2%)
Volume © - PulmoFUNC(ILab)	- 125ml (-171ml;-92ml)	< 0,001	-2,4% (-2,9%;-1,9%)

Tab.7: intraindividuelle Vergleich der Lungenvolumina berechnet von *Volume*© mit denen, die von YACTA, *Pulmo*© und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden (s. Legende Tab. 6)

Ergebnisse

Lungenvolumen	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)	relative Differenzen - Median (Q1;Q3)
Pulmo©	4966ml (4016ml;5922ml)		
Pulmo© - YACTA	-601ml (-668ml;-503ml)	< 0,001	-11,5% (-12,7%;-10,7%)
Pulmo© - Volume©	-482ml (-519ml;-422ml)	< 0,001	-9,5% (-10,1%;-8,6%)
Pulmo© - PulmoFUNC(ILab)	-620ml (-692ml;-532ml)	< 0,001	-12,1% (-13,4%;-10,8%)

Tab.8: intraindividueller Vergleich der Lungenvolumina berechnet von *Pulmo©* mit denen, die von *YACTA*, *Volume©* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden (s. Legende Tab.6).

Lungenvolumen	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)	relative Differenzen - Median (Q1;Q3)
PulmoFUNC(ILab)	5694ml (4918ml;6606ml)		
PulmoFUNC(ILab) - YACTA	21ml (-24ml;51ml)	0,124	0,4% (-0,4%;0,9%)
PulmoFUNC(ILab) - Volume©	125ml (92ml;171ml)	< 0,001	2,3% (1,9%;2,9%)
PulmoFUNC(ILab) - Pulmo	620ml (532ml;692ml)	< 0,001	10,8% (-9,7%;11,8%)

Tab.9: intraindividueller Vergleich der Lungenvolumina berechnet von *PulmoFUNC(ILab)* mit denen, die von *YACTA*, *Volume©* und *Pulmo©* bestimmt wurden (s. Legende Tab. 6)

In der zweiten Zeile der Tabellen 6, 7, 8 und 9 sind jeweils die Medianwerte, das 25. Perzentil und das 75. Perzentil der Lungenvolumina, die von den jeweiligen „Referenz – Programmen“ *Pulmo©*, *Volume©*, *YACTA* und *PulmoFUNC(ILAB)* berechnet wurden, in absoluten Werten aufgeführt. In den folgenden Zeilen sind die intraindividuellen Differenzen bezogen auf die Absolutwerte aus Zeile 2 als Median, 25. Perzentil- und 75. Perzentil dargestellt. Die dritte Spalte enthält die p-Werte des Vorzeichentests. In der 4. Spalte sind die relative Differenz mit Median, 25.- und 75. Perzentil bezogen auf die Absolutwerte des Referenzprogrammes dargestellt. Die darunterliegenden Zeilen beziehen sich auf die intraindividuellen Differenzen zu den Lungenvolumina, welche mittels *YACTA* ermittelt wurden.

Die intraindividuellen Differenzen der Lungenvolumina, die von *YACTA* berechnet wurden, sind im Median 119ml größer als die, die von *Volume©* bestimmt wurden (Tab.6). Bezogen auf den Median der Lungenvolumina, die von *YACTA* ermittelt wurden, macht dieser Median der Differenz von 119ml eine relative Differenz von 2,1% aus. Diese Differenz ist mit einem p-Wert des Vorzeichentests von <0,001 hoch signifikant. Analog dazu sind die anderen Werte der Tabellen 6,7, 8 und 9 zu lesen.

Ergebnisse

Die Tabellen 6, 7, 8 und 9 zeigen quantitativ die gleichen Ergebnisse wie Abbildung 26. Nur zwischen den Lungenvolumina, die von *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, ist der Unterschied nicht signifikant (Tab.6, relative Abweichung -0,4% und p-Wert 0,124). Für alle übrigen Vergleiche der Lungenvolumina, die von jeweils 2 Programmen berechnet wurden, finden sich hoch signifikante Unterschiede (p-Wert <0,001).

4.3 Ergebnisse der Emphysemvolumina

In Abbildung 27 sind die Emphysemvolumina aller Patienten in Boxplotdiagrammen dargestellt.

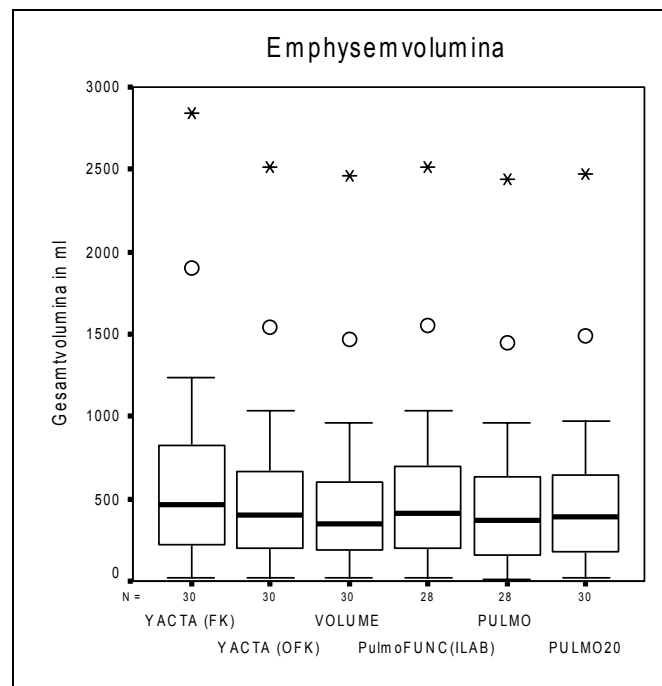


Abb.27: Darstellung der Gesamtvolumina des Emphysems (Ordinate) im Boxplotdiagramm für die 5 betrachteten Programme mit der Anzahl der Datensätze N (Abszisse). Bei den Programmen *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* fehlen jeweils 2 Datensätze (s. Kapitel 4.1.1, 4.1.4)

Die Fehlerkorrektur bei *YACTA* dient der Minimierung des Partialvolumeneffektes. Dadurch werden Voxel, die ihrer Dichte nach ([-910; -950]HE) zwar nicht mehr zum Emphysem gehören, jedoch von typischen Emphysemvoxeln umgeben sind, als Emphysemvoxel gezählt.

Ergebnisse

Emphysemvolumen	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	Minimum	Maximum
YACTA	461	220	823	23	1234
Volume©	350	183	604	21	964
Ilab	411	194	708	21	1037
Pulmo©	367	157	655	15	956
Pulmo20	390	175	667	18	970

Tab.10: Über alle Patienten gemittelte Emphysemvolumina, welche mittels der Programme YACTA(FK), YACTA(OFK), Volume©, PulmoFUNC(ILab), Pulmo©, und Pulmo20 berechnet wurden, mit Median, 25. Perzentil, 75. Perzentil, Minimum und Maximum in ml.

Der Median der Emphysemvolumina, die mit den Programmen Volume©, Pulmo© und Pulmo20 berechnet wurden, liegt zwischen 350ml und 390ml, der Median der Werte, die von PulmoFUNC(ILab) bestimmt wurden, bei etwa 410ml, der Median der Werte, die von YACTA mit Fehlerkorrektur (YFK) bestimmt wurden, bei etwa 460ml und der Median der Werte, die von YACTA ohne Fehlerkorrektur (YOFK) ermittelt wurden, bei 405ml. Die Minimalwerte der Emphysemvolumina, die von den Programmen bestimmt wurden, liegen bei etwa 20ml, die Maximalwerte schwanken zwischen 956ml (Pulmo©) und 1234ml (YACTA).

Die im weiteren aufgeführten Emphysemvolumina, die von YACTA berechnet wurden, sind, wenn nicht anders beschrieben, inklusive der Fehlerkorrektur ermittelt.

Emphysemvolumina	Geradengleichung	Bestimmtheitsmaß R ²
YACTA - Volume©	$y=0,82x-17$	0,954
YACTA-Pulmo©	$y=0,84x-24$	0,984
YACTA-PulmoFUNC(ILab)	$y=0,87x+7$	0,989
Volume©-Pulmo©	$y=0,97x+25$	0,922
Volume©-PulmoFUNC(ILab)	$y=x+56$	0,93
Pulmo©-PulmoFUNC(ILab)	$y=x+34$	0,9993

Tab.11: Darstellung der Geradengleichungen und des Bestimmtheitsmaßes R² der Korrelationsanalysen aus dem Vergleich der Emphysemvolumina jeweils zweier Programme

Die Bestimmtheitsmaße bei den Vergleichen von Volume© mit jeweils einem anderen Programm betragen 0,922 (Volume©-Pulmo©), 0,93 (Volume©-PulmoFUNC(ILab)) und 0,95 (YACTA-Volume©). Sie sind etwas niedriger als bei den anderen Korrelationsanalysen. Hier liegt das Bestimmtheitsmaß zwischen 0,98 (YACTA-Pulmo©) und 0,999 (Pulmo©-PulmoFUNC(ILab)). Die Steigungen der Ausgleichgeraden der Emphysemvolumina, berechnet von YACTA und jeweils einem anderen Programm, betragen „mit Volume©“ 0,82, „mit Pulmo©“ 0,84 und „mit PulmoFUNC(ILab)“ 0,87. Die Steigungen der anderen Ausgleichgeraden liegen ungefähr bei 1.

Ergebnisse

In den Abbildungen 28 bis 33 sind in Form von Bland Altman Diagrammen die intraindividuellen Differenzen der Emphysemvolumina von jeweils 2 Programmen auf der Ordinate aufgetragen. Auf der Abszisse sind die Mittelwerte der Emphysemvolumina dieser beiden Programme dargestellt.

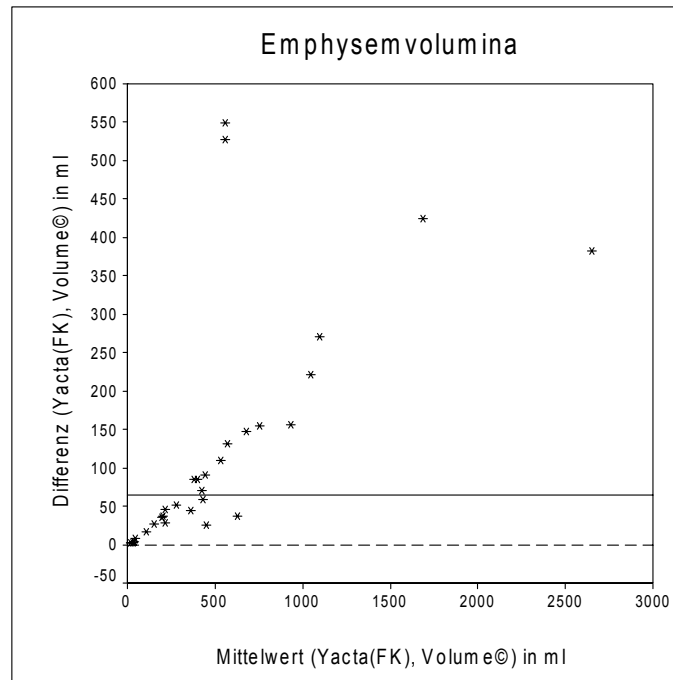


Abb.28: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Emphysemvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen YACTA mit Fehlerkorrektur und Volume© bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie, die intraindividuelle von 0ml als gestrichelte Linie dargestellt

Ergebnisse

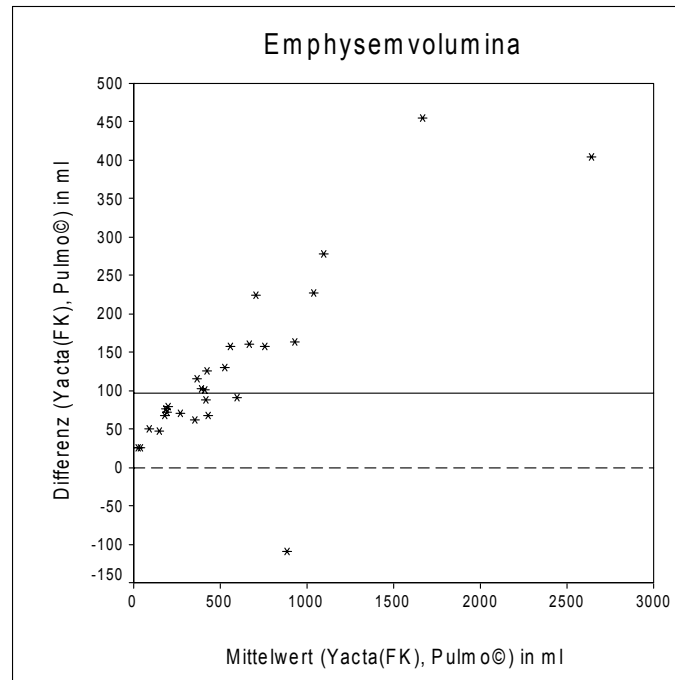


Abb.29: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Emphysemvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *YACTA mit Fehlerkorrektur* und *Pulmo©* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie, die intraindividuelle von 0ml als gestrichelte Linie dargestellt.

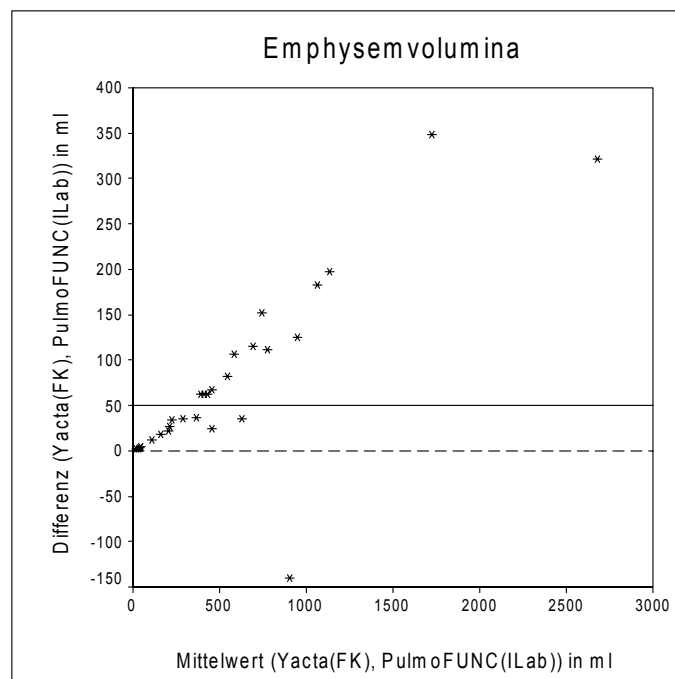


Abb.30 Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Emphysemvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *YACTA mit Fehlerkorrektur* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie, die intraindividuelle von 0ml als gestrichelte Linie dargestellt.

Ergebnisse

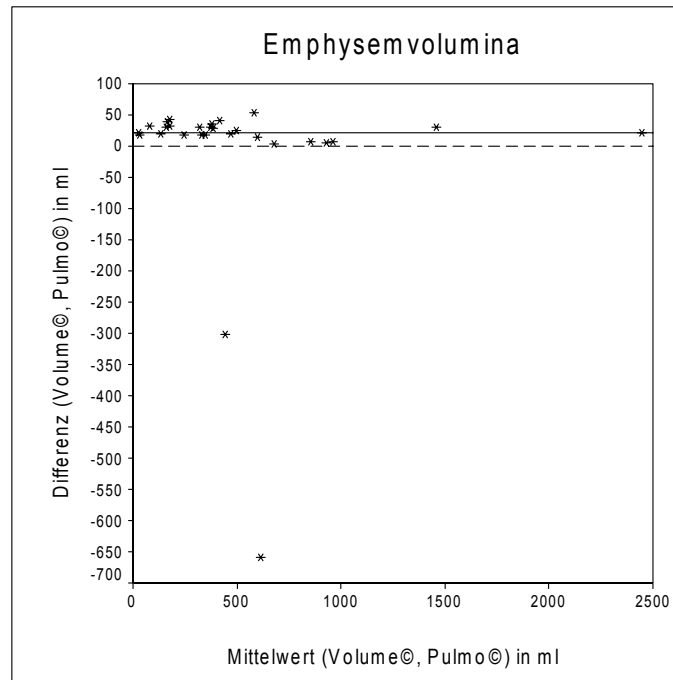


Abb.31: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Emphysemvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Volume©* und *Pulmo©* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie, die intraindividuelle von 0ml als gestrichelte Linie dargestellt.

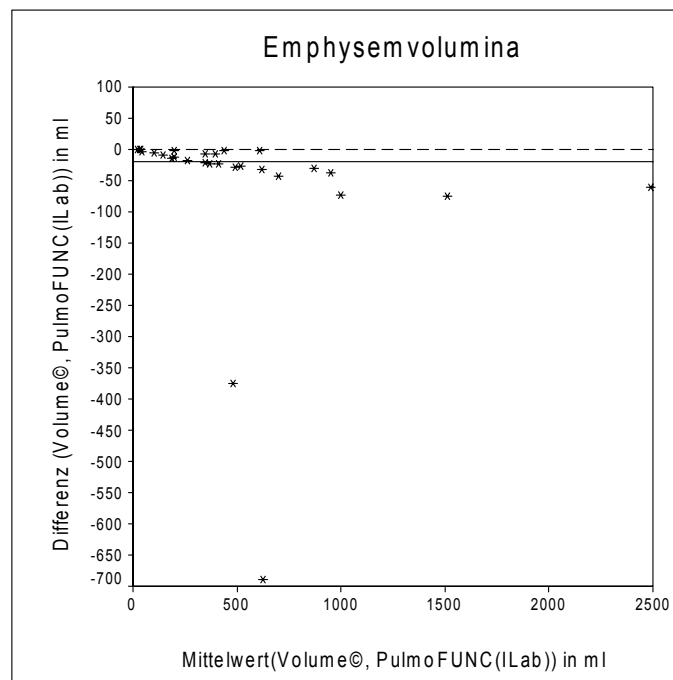


Abb.32: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Emphysemvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Volume©* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie, die intraindividuelle von 0ml als gestrichelte Linie dargestellt.

Ergebnisse

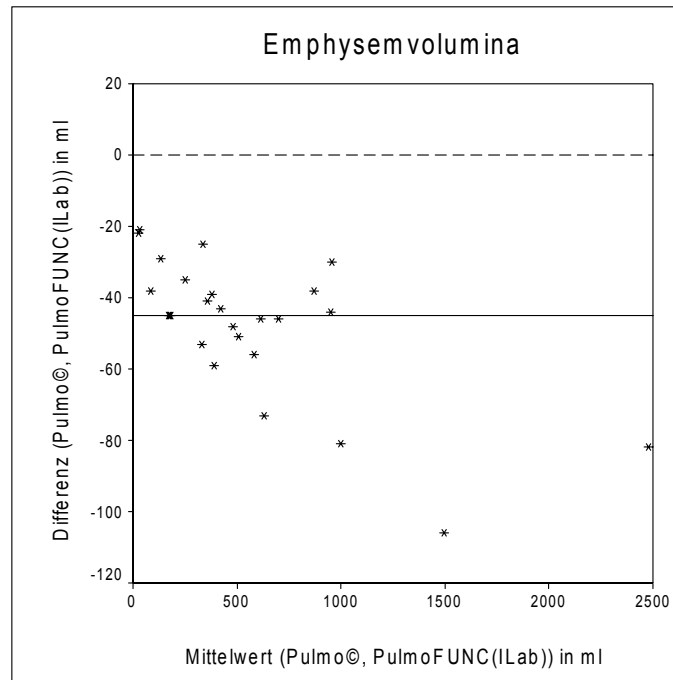


Abb.33: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Emphysemvolumina gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie, die intraindividuelle von 0ml als gestrichelte Linie dargestellt.

Bei den Korrelationsanalysen zwischen den von *YACTA* ermittelten Emphysemvolumina, und den Emphysemvolumina, die von den Programmen *Volume©*, *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelt wurden, liegen jeweils alle Datenpunkte im Bereich positiver intraindividuellen Differenzen. Die Mediane liegen bei 65ml (*YACTA(FK)*, *Volume©*), bei 96ml (*YACTA(FK)*, *Pulmo©*) und bei 50ml (*YACTA(FK)*, *PulmoFUNC(ILab)*). Die intraindividuellen Differenzen der Emphysemvolumina werden mit größer werdenden Mittelwerten der Emphysemvolumina ebenfalls größer, was an der ansteigenden Tendenz der Punktwolken zu erkennen ist (Abb.28, 29 und 30).

Die Punktwolke in dem Bland Altman Diagramm zwischen *Volume©* und *Pulmo©* liegt abgesehen von 2 Ausreißern überwiegend im Bereich positiver intraindividuellen Differenzen der Emphysemvolumina. Der Median beträgt hier 22ml. Die intraindividuelle Differenz der Emphysemvolumina bleibt über den betrachteten Datenbereich nahezu konstant (Abb. 31).

Die intraindividuellen Differenzen zwischen den Emphysemvolumina, die von *Volume©* / *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelt wurden, sind negativ, das heißt die von *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten Emphysemvolumina sind durchweg größer als diejenigen, die von *Volume©* bzw. *Pulmo©* ermittelt wurden. Die Mediane betragen

Ergebnisse

-20ml (*Volume*®, *PulmoFUNC(ILab)*) und -45ml (*Pulmo*®, *PulmoFUNC(ILab)*). Es besteht keine eindeutige Tendenz zwischen den intraindividuellen Differenzen und den Mittelwerten der Emphysemvolumina (Abb.32, 33).

So bedeutet z.B. „Y(FK) – Y(OFK)“ (1. Spalte) die intraindividuelle Abweichung der Emphysemvolumina berechnet durch die Programme *YACTA mit Fehlerkorrektur* und *YACTA ohne Fehlerkorrektur*.

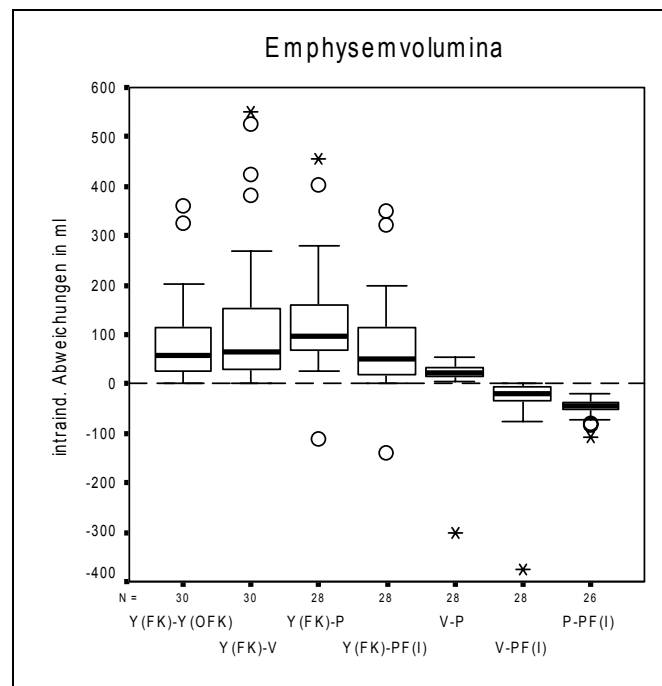


Abb.34: Boxplotdiagramme mit Darstellung der intraindividuellen Abweichungen der Emphysemvolumina (Ordinate) von jeweils 2 Programmen (Abszisse) in ml (Y – YACTA; V – *Volume*®; P *Pulmo*®; PF(I) *PulmoFUNC(ILab)*) mit der Anzahl der Datenpaare N (für *PulmoFUNC(ILab)* N=28, s. Kap.4.1.4 / für *Pulmo*® N=28, s. Kap. 4.1.1). Ausreißer mit einer Differenz des zweifachen Interquartilabstands vom Median sind in Form von offenen Kreisen und Extremwerte mit einer Differenz des dreifachen Interquartilabstands als Sternchen eingezeichnet.

Im Vergleich zu den von *YACTA* ermittelten intraindividuellen Emphysemvolumina sind die von den Programmen *Pulmo*®, *Volume*®) und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten Emphysemvolumina jeweils kleiner. Die jeweiligen Boxplotdiagramme liegen im positiven Bereich bei +96ml, +65ml und +50ml. Die intraindividuellen Emphysemvolumina, die mit dem Programm *Volume*® ermittelt wurden, sind jeweils größer als die mit dem Programm *Pulmo*® ermittelten. Im Median sind die Emphysemvolumina um +22ml größer. Die Boxplotdiagramme liegen

Ergebnisse

dementsprechend im positiven Bereich. Im Vergleich der intraindividuellen Emphysemvolumina, die mit dem Programm *PulmoFUNC(ILab)* mit denen, die mit Hilfe der Programme *Pulmo©* und *Volume©* erstellt wurden, sind die von *PulmoFUNC(ILab)* die größeren. Das Boxplotdiagramm liegt im negativen Bereich bei im Median -20ml (*Volume©-PulmoFUNC(ILab)*) und -45ml (*Pulmo©-PulmoFUNC(ILab)*).

Durch die oben beschriebene Fehlerkorrektur bei *YACTA* werden zusätzlich zu den rein dichte-basierten Emphysemvoxeln weitere Voxel hinzugefügt, die mit den Kriterien der anderen Programme nicht mit einbezogen wurden.

Emphysemvolumen	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)	relative Differenzen - Median (Q1;Q3)
YACTA	461ml (220ml;823ml)		
YACTA - Volume©	65ml (29ml;155ml)	< 0,001	17% (13%;19%)
YACTA - Pulmo©	96ml (67ml;160ml)	< 0,001	23% (19%,31%)
YACTA - PulmoFUNC(ILab)	50ml (19ml ; 114ml)	< 0,001	12% (10%,15%)

Tab.12: intraindividueller Vergleich der Emphysemvolumina ermittelt durch *YACTA(FK)* mit denen durch *Volume©*, *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten. Dargestellt sind die mit dem Programm *YACTA* ermittelten absoluten Werte sowie die intraindividuellen Differenzen im Vergleich zu den Emphysemvolumina der anderen Programme mit Median, 25.- und 75. Perzentil. In der 3. Spalte sind die Ergebnisse des Vorzeichentests und in der letzten Spalte die relativen Differenzen mit Median, 25.- und 75. Perzentil dargestellt.

Emphysemvolumen	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)	relative Differenzen - Median (Q1;Q3)
Volume©	350ml (183ml;604ml)		
Volume© - YACTA	-65ml (-155ml;-29ml)	< 0,001	-20% (-24%;-15%)
Volume© - Pulmo©	22ml (15ml;33ml)	< 0,001	7% (1%;16%)
Volume© - PulmoFUNC(ILab)	-20ml (-37ml;-4ml)	< 0,001	-5% (-7%;-2%)

Tab.13: intraindividueller Vergleich der Emphysemvolumina ermittelt durch *Volume©* mit denen durch *YACTA(FK)*, *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmten. Dargestellt sind die mit dem Programm *Volume©* ermittelten absoluten Werte sowie die intraindividuellen Differenzen im Vergleich zu den Emphysemvolumina der anderen Programme mit Median, 25.- und 75. Perzentil. In der 3. Spalte sind die Ergebnisse des Vorzeichentests und in der letzten Spalte die relativen Differenzen mit Median, 25.- und 75. Perzentil dargestellt.

Ergebnisse

Emphysemvolumen	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)	relative Differenzen - Median (Q1;Q3)
Pulmo©	367ml (157ml;655ml)		
Pulmo© - YACTA	-96ml (-160ml;-67ml)	< 0,001	-30% (-44%;-23%)
Pulmo© - Volume©	-22ml (-33ml;-15ml)	< 0,001	-8% (-20%;-1%)
Pulmo© - PulmoFUNC(ILab)	-45ml (-54ml;-37ml)	< 0,001	-11% (-25%;-8%)

Tab.14: intraindividueller Vergleich der Emphysemvolumina durch *Pulmo©* erstellt mit denen durch die Programme *YACTA(FK)*, *Volume©* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten. Dargestellt sind die mit dem Programm *Volume©* ermittelten absoluten Werte sowie die intraindividuellen Differenzen im Vergleich zu den Emphysemvolumina der anderen Programme mit Median, 25.- und 75. Perzentil. In der 3. Spalte sind die Ergebnisse des Vorzeichentests und in der letzten Spalte die relativen Differenzen mit Median, 25.- und 75. Perzentil dargestellt.

Emphysemvolumen	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)	relative Differenzen - Median (Q1;Q3)
PulmoFUNC(ILab)	411ml (194ml;708ml)		
PulmoFUNC(ILab) - YACTA	-50ml (-114ml;-19ml)	< 0,001	-14% (-17%;-11%)
PulmoFUNC(ILab) - Volume©	20ml (4ml;37ml)	< 0,001	5% (2%;6%)
PulmoFUNC(ILab) - Pulmo©	45ml (37ml;54ml)	< 0,001	10% (7%;20%)

Tab.15: intraindividueller Vergleich der Emphysemvolumina, die mit dem Programm *PulmoFUNC(ILab)* erstellt wurden, mit denen durch die Programme *YACTA(FK)*, *Volume©* und *Pulmo©* erstellten. Dargestellt sind die mit dem Programm *Volume©* ermittelten absoluten Werte sowie die intraindividuellen Differenzen im Vergleich zu den Emphysemvolumina der anderen Programme mit Median, 25.- und 75. Perzentil. In der 3. Spalte sind die Ergebnisse des Vorzeichentests und in der letzten Spalte die relativen Differenzen mit Median, 25.- und 75. Perzentil dargestellt.

Im Vergleich der Emphysemvolumina liefert *YACTA* im Median ein Volumen von 461ml. Die Emphysemvolumina, ermittelt von *Volume©*, sind bei der intraindividuellen Differenz im Median 65ml kleiner, entsprechend einer relativen Differenz von 17% im Median.

Pulmo© misst im Median ein Emphysemvolumen, das 96ml kleiner ist als das von *YACTA* berechnete. Der Median der relativen Differenzen beträgt etwa 23%.

Auch das Programm *PulmoFUNC(ILab)* misst im Median kleinere Emphysemvolumina als *YACTA*. Im Median sind es 50ml. Hier ist der Median der relativen Differenzen etwa 12%.

Ergebnisse

Alle diese Unterschiede der Emphysemvolumina sind, wie man an dem p – Wert des Vorzeichentests erkennen kann, hoch signifikant (alle p-Werte<0,001).

Volume® liefert im Median ein Emphysemvolumen von 350ml. Der Median der intraindividuellen Differenzen der Emphysemvolumina, berechnet von *Volume*®, zu denen, berechnet von *Pulmo*®, liegt bei 22ml, der Median der intraindividuellen Differenzen der Emphysemvolumina berechnet von *Volume*®, zu denen ermittelt von *PulmoFUNC(ILab)* bei –20ml.

Die Emphysemvolumina gemessen mit *Volume*® sind also größer als diejenigen gemessen mit *Pulmo*®, und die Emphysemvolumina, von *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt, sind größer als die von *Volume*® bestimmten.

Der Median der intraindividuellen Differenz der Emphysemvolumina, die von *Volume*® und *Pulmo*® angegeben wurden, beträgt 7% und die Differenz der Emphysemvolumina, die von *Volume*® und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelt wurden, -5%. Auch diese Unterschiede sind hoch signifikant, da der p–Wert des Vorzeichentests kleiner ist als 0,001.

Der Median der Emphysemvolumina gemessen von *Pulmo*® beträgt 367ml. Der Median der intraindividuellen Differenz der Emphysemvolumina, die von *Pulmo*® und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, liegt bei -45ml. Der Median der relativen Differenz errechnet sich zu –11%. Auch dieser Unterschied ist hoch signifikant (p<0,001).

Die übrigen Werte der Tabellen 12 – 15 entsprechen den Werten der anderen Tabellen.

Das Programm *YACTA* bietet bei der Berechnung des Emphysemvolumens routinemäßig eine Fehlerkorrektur (Kap.3.5). Es wird aber auch der Wert des Emphysemvolumens ohne diese Fehlerkorrektur angegeben.

Ergebnisse

Emphysemvolumen	Median (Q1 ; Q3)	relative Differenzen - Median (Q1;Q3)
YACTA ohne Fehlerkorrektur	405 ml (195 ml ; 678 ml)	
YoFK - YmFK	-56 ml (-115 ml ; -25 ml)	-13,7% (-17,7%;-11,9%)
YoFK - Volume	15 ml (4 ml ; 33 ml)	4,6% (1,9%;5,9%)
YoFK - Pulmo	43 ml (35 ml ; 53 ml)	9,8% (6,4%;21,2%)
YoFK - PulmoFUNC(ILab)	-1 ml (-3 ml ; 0 ml)	-0,4% (-0,6%;0%)

Tab.16: intraindividueller Vergleich der Emphysemvolumina ermittelt von *YACTA ohne Fehlerkorrektur* mit denen kalkuliert von *YACTA mit Fehlerkorrektur* und mit denen ermittelt durch die übrigen Programme. Dargestellt ist als Referenzwert das Emphysemvolumen, das mit *YACTA ohne Fehlerkorrektur* erstellt wurde, mit Median, 25.- und 75. Perzentil. Außerdem sind die intraindividuellen Differenzen zwischen den Emphysemvolumina, die mit *YACTA ohne Fehlerkorrektur* ermittelt wurden, und den Emphysemvolumina, die mit den anderen Programmen erstellt wurden. In der letzten Spalte sind die relativen Differenzen mit Median, 25.- und 75. Perzentil dargestellt.

Das Emphysemvolumen berechnet mit *YACTA ohne Fehlerkorrektur* beträgt im Median 405ml (Tab.16).

Durch die Fehlerkorrektur bei *YACTA* wird das Emphysemvolumen im Median um 56ml größer, einem Median der relativen Differenzen von etwa 14% entsprechend (Tab.12).

Die Unterschiede der Emphysemvolumina berechnet von *Volume*© und *Pulmo*© zu denen durch *YACTA* ohne Fehlerkorrektur ermittelten sind deutlich kleiner (Median 15ml zu *Volume*© und Median 43ml zu *Pulmo*©) mit relativen Differenzen von etwa 5% bei *Volume*© und etwa 10% bei *Pulmo*©.

Allerdings ist die intraindividuelle Differenz der Emphysemvolumina, kalkuliert durch *YACTA* ohne Fehlerkorrektur, zu denen von *PulmoFUNC(ILab)* berechneten mit einem Median von -1ml sehr gering.

4.4 Ergebnisse der Emphyseindizes

Der Emphyseindex ist definiert als der Quotient aus Emphysemvolumen und Lungenvolumen.

In der Abbildung 35 sind die Emphyseindizes aller Patienten in Boxplotdiagrammen dargestellt.

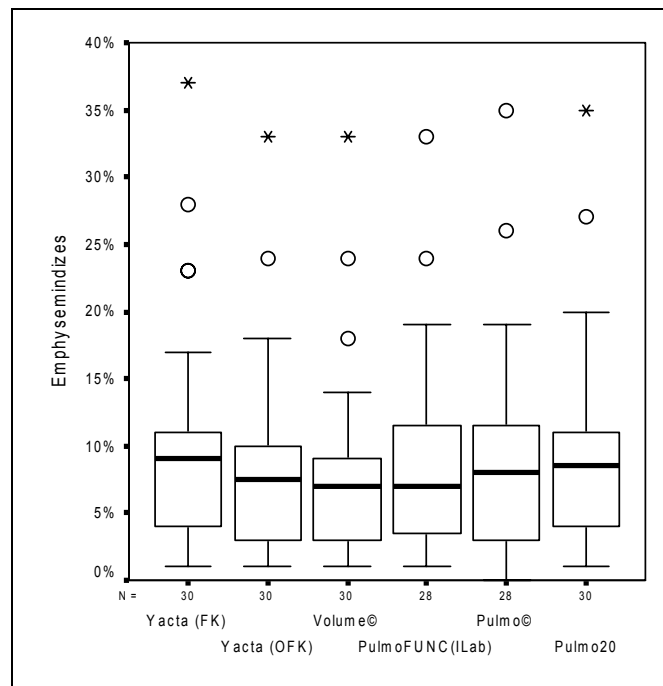


Abb.35: Darstellung der Emphyseindizes (Ordinate) im Boxplotdiagramm für die sechs betrachteten Programme mit der Anzahl der Datensätze N in Prozent (Abszisse). Die fehlenden Datenpaare bei *PulmoFUNC(ILab)* und *Pulmo©* sind durch die oben beschriebenen Programmfehler bedingt (4.1.1, 4.1.4)

Die Indizes liegen bei der Auswertung mit den Programmen *Pulmo©*, *YACTA*, *PulmoFUNC(ILab)* und *Pulmo20* zwischen 0 und 20%. Die Streubreite der Emphyseindizes ist bei *Volume©* (13%) deutlich kleiner als bei den anderen Programmen.

Ergebnisse

Emphysemindex	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	Minimum	Maximum
YACTA(FK)	9%	4%	11,3%	1%	17%
Volume	7%	3%	9,3%	1%	14%
PulmoFUNC(ILab)	7%	3,3%	12,3%	1%	19%
Pulmo	8%	3%	12,3%	0%	19%
Pulmo20	8,5%	4%	11,8%	1%	20%

Tab.17: Über alle Patienten gemittelten Emphysemindizes, welche mittels der Programme *YACTA(FK)*, *Volume*®, *Pulmo*®, *PulmoFUNC(ILab)* und *Pulmo20* berechnet wurden mit Median, 25. Perzentil, 75. Perzentil, Minimum und Maximum.

Die Medianwerte der Emphysemindizes liegen zwischen 7% bei *Volume*® und *PulmoFUNC(ILab)* und 9% bei *YACTA(FK)*. Die einzelnen Emphysemindizes schwanken von Ausreißern abgesehen zwischen 0 und 20%.

Emphysemindizes	Geradengleichung	Bestimmtheitsmaß R ²
YACTA - Volume®	$y=0,78x$	0,89
YACTA-Pulmo®	$y=0,92x$	0,985
YACTA-PulmoFUNC(ILab)	$y=0,85x$	0,986
Volume®-Pulmo®	$y=1,05x$	0,885
Volume®-PulmoFUNC(ILab)	$y=0,98x$	0,89
Pulmo®-PulmoFUNC(ILab)	$y=0,92x$	0,996

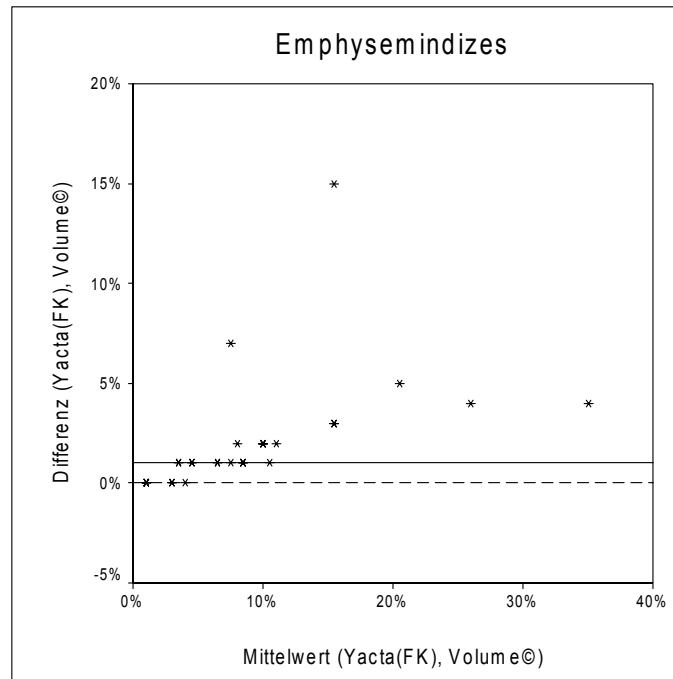
Tab.18: Darstellung der Geradengleichungen und des Bestimmtheitsmaßes R² der Korrelationsanalysen aus dem Vergleich der Emphysemindizes jeweils zweier Programme

Das Bestimmtheitsmaß aus den Daten, die mit *Volume*® und jeweils einem anderen Programm bestimmt wurden, sind mit 0,89 (*YACTA-Volume*®), 0,885 (*Volume*®-*Pulmo*®) deutlich kleiner als die restlichen Bestimmtheitsmaße, die alle bei etwa 0,99 liegen.

Die Steigungen der Ausgleichsgeraden zu den Werten der Analysen von *YACTA* und den anderen Programmen liegen zwischen 0,78 (*YACTA-Volume*®) und 0,92 (*YACTA - Pulmo*®).

Die Steigungen der Ausgleichgeraden, basierend auf den Werten der anderen Programme, schwanken zwischen 0,92 (*Pulmo*®-*PulmoFUNC(ILab)*) und 1,05 (*Volume*®- *Pulmo*®).

Ergebnisse



Ergebnisse

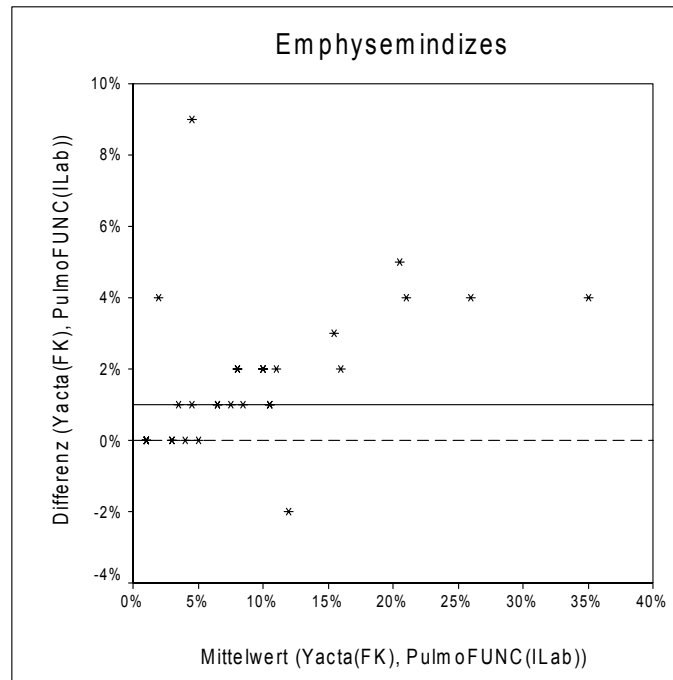


Abb.38: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Emphysemindizes gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *YACTA mit Fehlerkorrektur* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie, die intraindividuelle Differenz von 0% als gestrichelte Linie dargestellt.

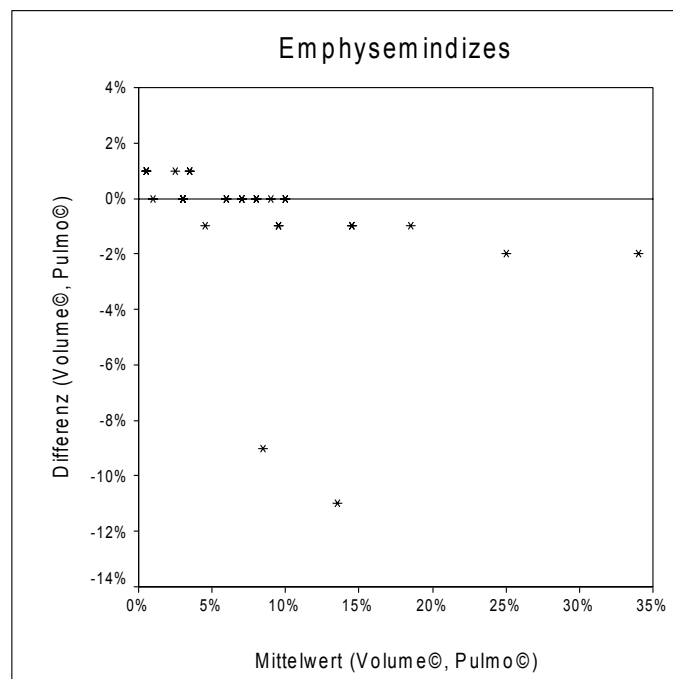


Abb.39: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Emphysemindizes gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Volume©* und *Pulmo©* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie dargestellt.

Ergebnisse

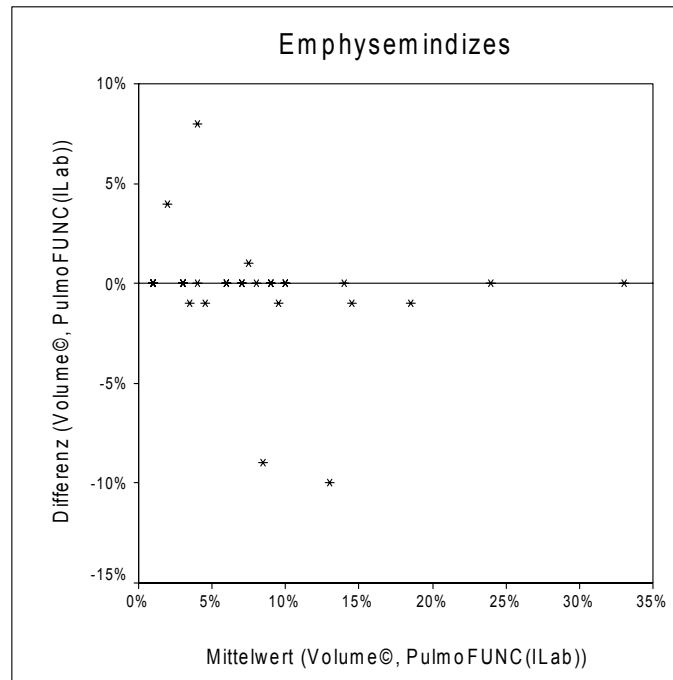


Abb.40: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Emphysemindizes gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Volume©* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie dargestellt.

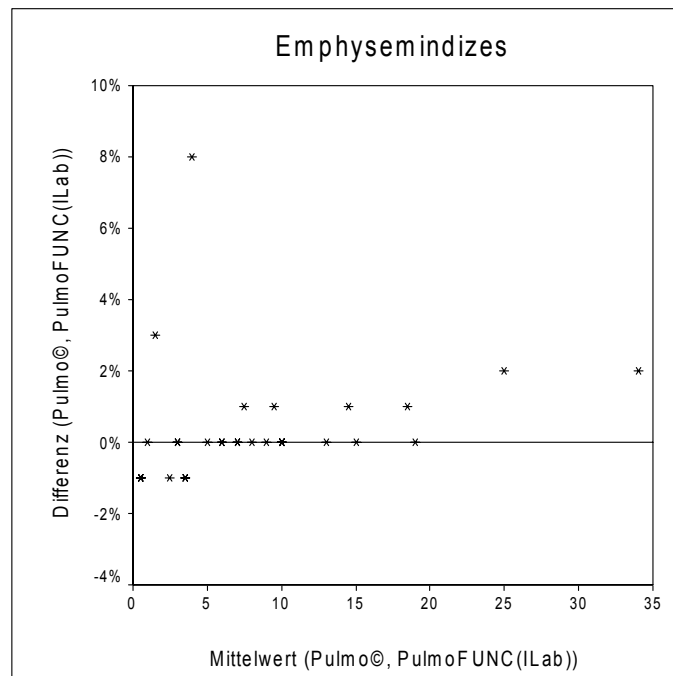


Abb.41: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der Emphysemindizes gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie dargestellt.

Ergebnisse

Die intraindividuellen Differenzen der Emphysemindizes der Korrelationsanalysen zwischen *YACTA(FK)* und *Volume©*, *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* sind, abgesehen von einzelnen Ausreißern (*YACTA(FK)*, *Volume©* und *YACTA(FK)*, *Pulmo©*), mit Medianen von 1% überwiegend positiv. Eine eindeutige Tendenz zu größeren Differenzen mit größeren Mittelwerten ist in diesen Bland Altman Diagrammen nicht zu erkennen (Abb.36, 37 und 38).

Die Punkte der Korrelationsanalysen der Emphysemindizes von *Volume©*, *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* untereinander sind jeweils mit Medianen der intraindividuellen Differenzen von 0% in etwa um die 0% Linie gruppiert. Bei *Volume©* und *Pulmo©* liegen die Punkte eher im Bereich negativer intraindividueller Differenzen, bei *Volume©* und *PulmoFUNC(ILab)* sind sie nahezu symmetrisch um eine Differenz von 0% gruppiert. Die Punkte aus der Analyse zwischen *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* liegen überwiegend im Bereich positiver intraindividueller Differenzen. Die intraindividuellen Differenzen zwischen den Emphysemindizes, die mit diesen Programmen bestimmt wurden, bleiben in dem hier betrachteten Bereich annähernd konstant (Abb. 39, 40 und 41).

Ergebnisse

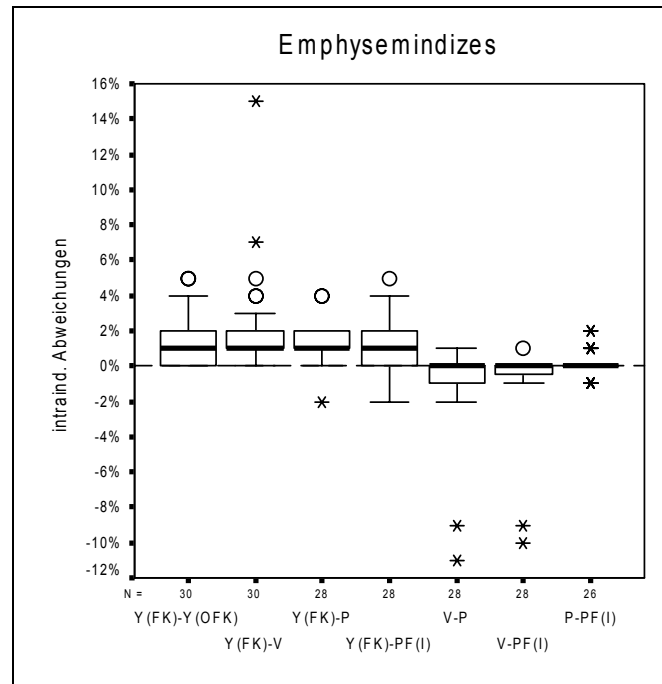


Abb.42: Boxplotdiagramme mit Darstellung der intraindividuellen Abweichungen der Emphysemindizes (Ordinate) in Prozent ($Y - Y_{ACTA}$ mit (FK) und ohne (OFK) Fehlerkorrektur, $V - Volume^{\circ}$, $PF(I) - lab$, $P - Pulmo^{\circ}$) mit den betrachteten Datenpaaren N. Die fehlenden Datenpaare bei den Differenzen von $Pulmo^{\circ}$ und von $PulmoFUNC(ILab)$ kommen durch die in Kapitel 4.1.1 und 4.1.4 dargestellte Probleme zustande. Ausreißer mit einer Differenz des zweifachen Interquartilabstands vom Median sind in Form von offenen Kreisen und Extremwerte mit einer Differenz des dreifachen Interquartilabstands als Sternchen eingezeichnet.

Die Boxplotdiagramme der Analysen der Emphysemindizes ermittelt mit den Programmen $Volume^{\circ} - Pulmo^{\circ}$, $Volume^{\circ} - PulmoFUNC(ILab)$ und $Pulmo^{\circ} - PulmoFUNC(ILab)$ liegen, abgesehen von den Ausreißern (durch Sternchen bzw. offene Kreise gekennzeichnet), zwischen -2% und 4% . Das Boxplotdiagramm der Differenzen der Emphysemindizes, berechnet von $Pulmo^{\circ} - PulmoFUNC(ILab)$, liegt nahezu exakt auf der 0-Linie. Insgesamt sind also die Unterschiede der mit den verschiedenen Programmen ermittelten Emphysemindizes gering.

Dagegen befinden sich die Boxplotdiagramme der Differenzen der Emphysemindizes, ermittelt mit den Programmen $Volume^{\circ}$, $Pulmo^{\circ}$ und $PulmoFUNC(ILab)$ (größtenteils) und denen von $YACTA$ ermittelten, im positiven Bereich mit einem Median von 1% .

Ergebnisse

Für alle Vergleiche zwischen *YACTA* und den übrigen Programmen finden sich hochsignifikante Unterschiede der Emphysemindizes (Tab. 19; alle p – Werte kleiner als 0,001).

Die Vergleiche der Emphysemindizes, die mit den übrigen Programmen ermittelt wurden, untereinander zeigen keine signifikante Unterschiede (Tabellen 20, 21 und 22).

Emphysemindex	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)
YACTA	9% (4% ; 11,3%)	
YACTA - Volume©	1% (0,8% ; 2,3%)	<0,001
YACTA - Pulmo©	1% (1% ; 2%)	<0,001
YACTA - PulmoFUNC(ILab)	1% (0% ; 2%)	<0,001

Tab.19: intraindividueller Vergleich der Emphysemindizes, die mit Hilfe des Programms *YACTA* mit denen, die mit den Programmen *Volume©*, *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelt wurden. Dargestellt sind die Referenzwerte des Programms *YACTA* mit Median, 25.- und 75. Perzentil sowie die intraindividuellen Differenzen mit Median, 25.- und 75. Perzentil. In der letzten Spalte sind die Ergebnisse des Vorzeichentests dargestellt (Signifikanzniveau nach Bonferoni adjustiert 5%/6=0,83%).

Emphysemindex	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)
Volume©	7% (3%;9,3%)	
Volume©-YACTA	-1% (-2,3%;-0,8%)	<0,001
Volume©-Pulmo©	0% (-1%;0%)	0,180
Volume©- PulmoFUNC(ILab)	0% (-0,8%;0%)	0,070

Tab.20: intraindividueller Vergleich der Emphysemindizes, die mit Hilfe des Programms *Volume©* erstellt wurden, mit denen, die mit den Programmen *YACTA*, *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelt wurden. Dargestellt sind die Referenzwerte des Programms *Volume©* mit Median, 25.- und 75. Perzentil sowie die intraindividuellen Differenzen mit Median, 25.- und 75. Perzentil. In der letzten Spalte sind die Ergebnisse des Vorzeichentests dargestellt (Signifikanzniveau nach Bonferoni adjustiert 5%/6=0,83%).

Ergebnisse

Emphysemindex	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)
Pulmo©	8% (3%;12,3%)	
Pulmo©-YACTA	-1% (-2%;-1%)	<0,001
Pulmo©-Volume©	0% (0%;1%)	0,180
Pulmo© - PulmoFUNC(ILab)	0% (0%;0,3%)	0,754

Tab.21: intraindividueller Vergleich der Emphysemindizes, die mit Hilfe des Programms *Pulmo©* erstellt wurden, mit denen, die mit den Programmen *YACTA*, *Volume©* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelt wurden. Dargestellt sind die Referenzwerte des Programms *Pulmo©* mit Median, 25.- und 75. Perzentil sowie die intraindividuellen Differenzen mit Median, 25.- und 75. Perzentil. In der letzten Spalte sind die Ergebnisse des Vorzeichentests dargestellt (Signifikanzniveau nach Bonferoni adjustiert 5%/6=0,83%).

Emphysemindex	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)
PulmoFUNC(ILab)	7% (3,3%;12,3%)	
PulmoFUNC(ILab) - YACTA	-1% (-2%;0%)	<0,001
PulmoFUNC(ILab) - Volume©	0% (0%;0,8%)	0,070
PulmoFUNC(ILab) - Pulmo©	0% (-0,3%;0%)	0,754

Tab.22: intraindividueller Vergleich der Emphysemindizes, die mit Hilfe des Programms *PulmoFUNC(ILab)* erstellt wurden, mit denen, die mit den Programmen *YACTA*, *Volume©* und *Pulmo©* ermittelt wurden. Dargestellt sind die Referenzwerte des Programms *PulmoFUNC(ILab)* mit Median, 25.- und 75. Perzentil sowie die intraindividuellen Differenzen mit Median, 25.- und 75. Perzentil. In der letzten Spalte sind die Ergebnisse des Vorzeichentests dargestellt (Signifikanzniveau nach Bonferoni adjustiert 5%/6=0,83%).

In der zweiten Zeile der Tabellen 19 bis 22 sind jeweils die Vergleichswerte der Emphysemindizes mit Median, 25.- und 75. Perzentil aufgeführt. Die Zeilen darunter beinhalten den intraindividuellen Vergleich der Emphysemindizes, erstellt mit den anderen Programmen, mit denen aus dem Vergleichsprogramm. Beispielsweise sind in der 2. Zeile der Tabelle 19 der Median der Emphysemindizes, von *YACTA* kalkuliert, mit 9% dargestellt. In der dritten Zeile ist der Median der intraindividuellen Differenzen der Emphysemindizes, ermittelt von *Volume©*, im Vergleich zu denen, von *YACTA* kalkulierten, mit einem Median von 1% dargestellt. Diese intraindividuellen Differenzen sind hochsignifikant ($p < 0,001$).

Ergebnisse

Auch die Differenzen der Emphysemindizes, berechnet durch die Programme *Volume*®, *Pulmo*® und *PulmoFUNC(ILab)* und denen von *YACTA* erstellten sind hochsignifikant ($p < 0,001$).

Bei den Emphysemindizes, die mit den Programmen *Volume*® (*Pulmo*® $p=0,18$; *PulmoFUNC(ILab)* $p=0,07$), *Pulmo*® (*Volume*® $p=0,18$; *PulmoFUNC(ILab)* $p=0,754$) und *PulmoFUNC(ILab)* (*Volume*® $p=0,07$; *Pulmo*® $p=0,754$) erstellt wurden, bestehen dagegen keine signifikanten Unterschiede. (Tab.20 und 21)

Außer bei den Werten, die mit *YACTA* bestimmt wurden, gleichen sich die Unterschiede der mit den verschiedenen Programmen ermittelten Lungen- und Emphysemvolumina durch die Quotientenbildung im Emphysemindex aus.

Bei den Vergleichen zwischen den mit *YACTA* ermittelten Lungen- und Emphysemvolumina und denen von den anderen Programmen ermittelten, liegen unterschiedliche Werte vor. Dies bedingt den Unterschied im Quotienten von Emphysem- zu Lungenvolumen, dem Emphysemindex.

4.5 Ergebnisse der mittleren Lungendichten

Die mittlere Lungendichte ist definiert als arithmetischer Mittelwert der Dichtewerte aller Lungenvoxel.

In der Abbildung 43 sind die mittleren Lungendichten aller Patienten in Boxplotdiagrammen dargestellt.

Ergebnisse

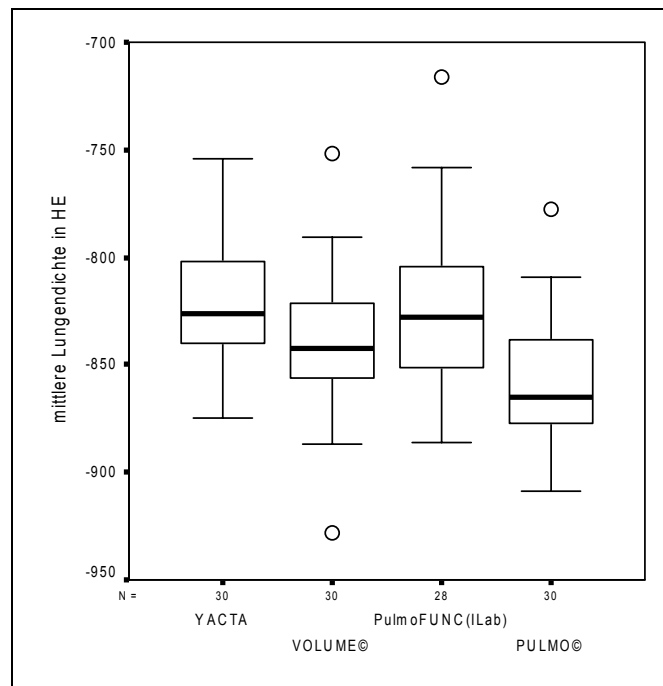


Abb.43: Darstellung der mittleren Lungendichten (Ordinate), die mit den vier betrachteten Programmen berechnet wurden, im Boxplotdiagramm mit der Anzahl der Datensätze N (Abszisse) (Bei *PulmoFUNC(ILab)* konnten aus den in Kapitel 4.1.4 genannten Gründen nur 28 Patientendatensätze ausgewertet werden)

mittlere Lungendichte	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	Minimum	Maximum
Yacta	-826 HE	-842 HE	-802 HE	-875 HE	-754 HE
Volume®	-843 HE	-856 HE	-819 HE	-887 HE	-791 HE
PulmoFUNC(ILab)	-828 HE	-851 HE	-803 HE	-886 HE	-758 HE
Pulmo®	-865 HE	-878 HE	-838 HE	-909 HE	-809 HE

Tab.23: mittlere Lungendichten ermittelt durch die Programme *YACTA*, *Volume®*, *PulmoFUNC(ILab)* und *Pulmo®*, mit Median, 25.Perzentil, 75.Perzentil, Minimum und Maximum in HE

Wie schon aus Abbildung 43 zu ersehen ist, sind die mittleren Lungendichten, die mit den Programmen *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* berechnet wurden, nahezu identisch. Der Median dieser Werte beträgt bei *YACTA* -826HE und bei *PulmoFUNC(ILab)* -828HE. Ebenso unterscheiden sich 25.Perzentil (Y= -842HE; PF(I)= -851HE) und 75.Perzentil (Y= -802HE; PF(I)= -803HE) nicht wesentlich. Die Maximalwerte unterscheiden sich nach Weglassen der Ausreißer (mit * markierte Werte) mit Y= -754HE und PF(I)= -758HE nicht wesentlich voneinander.

Bei den Werten, die mit *Volume®* ermittelt wurden, ist der Median mit -843HE deutlich kleiner als der der Werte, die mit *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* (-827HE) berechnet wurden. Die Minima unterscheiden sich nur marginal voneinander. Die Maxima aus den Berechnungen von *Volume®* (-791HE) und denen von *YACTA*

Ergebnisse

(-754HE) unterscheiden sich da schon deutlicher voneinander, der mit *PulmoFUNC(ILab)* ermittelte Wert ist mit -758HE allerdings deutlich größer. Die mittleren Lungendichten, die mit dem Programm *Pulmo*© ermittelt wurden, sind abgesehen von dem Minimum (-909HE) nochmals deutlich kleiner als diejenigen, die von *Volume*© berechnet wurden. Der Median der Werte, die von *Pulmo*© ermittelt wurden, beträgt -865HE (zum Vergleich der „von“ *Volume*© -843HE und *YACTA* / *PulmoFUNC(ILab)* -827HE).

mittlere Lungendichte	Geradengleichung	Bestimmtheitsmaß R ²
Yacta - Volume©	$y=1,06x+35$	0,889
Yacta-Pulmo©	$y=0,996x-41$	0,964
Yacta-PulmoFUNC(ILab)	$y=1,19x+156$	0,955
Volume©-Pulmo©	$y=0,84x-151$	0,882
Volume©-PulmoFUNC(ILab)	$y=1,03x+39$	0,904
Pulmo©-PulmoFUNC(ILab)	$y=1,169x+183$	0,949

Tab.24: Darstellung der Geradengleichungen und des Bestimmtheitsmaßes R² der Korrelationsanalysen aus dem Vergleich der mittleren Lungendichte (MLD) jeweils zweier Programme

Die Bestimmtheitsmaße liegen zwischen 0,88 (*Volume*© - *Pulmo*©) und 0,96 (*YACTA* – *Pulmo*© / *YACTA* - *PulmoFUNC(ILab)*), die Geradensteigungen zwischen 0,84 (*Volume*© - *Pulmo*©) und 1,2 (*YACTA* – *PulmoFUNC(ILab)* / *Pulmo*© - *PulmoFUNC(ILab)*).

In den Abbildungen 44 bis 49 sind in Form von Bland Altman Diagrammen die intraindividuellen Differenzen der mittleren Lungendichten (MLD) von jeweils 2 Programmen auf der Ordinate aufgetragen. Auf der Abszisse sind die Mittelwerte der Emphysemvolumina dieser beiden Programme dargestellt.

Ergebnisse

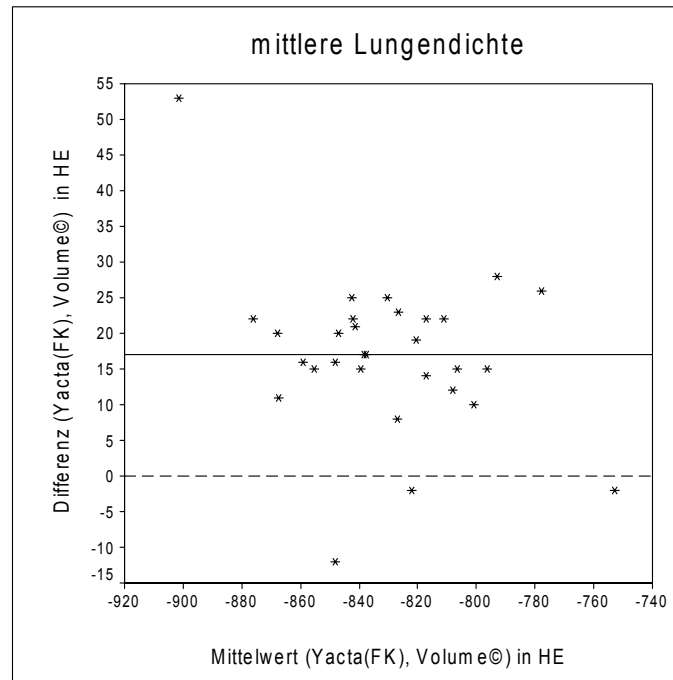


Abb.44: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der mittleren Lungendichte (MLD) gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *YACTA* mit Fehlerkorrektur und *Volume©* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie, die intraindividuelle Differenz von 0HE als gestrichelte Linie dargestellt.

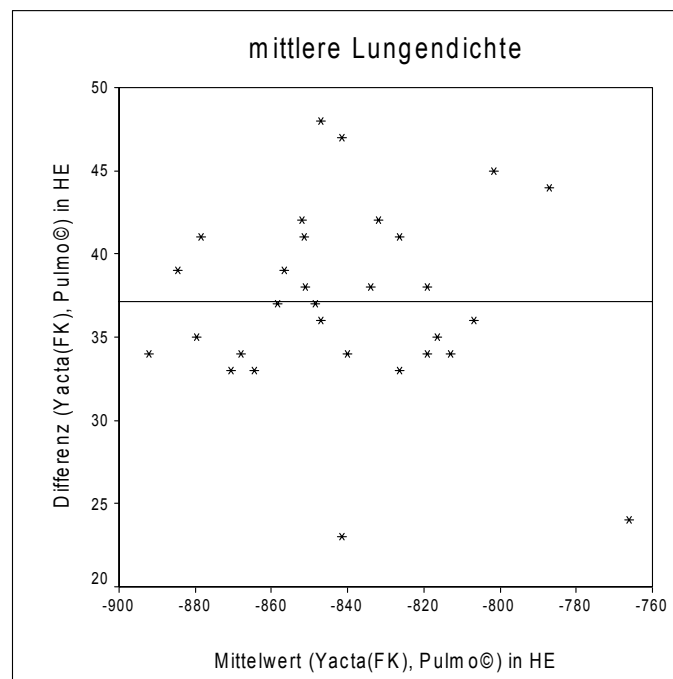


Abb.45: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der mittleren Lungendichten (MLD) gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *YACTA* mit Fehlerkorrektur und *Pulmo©* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie dargestellt.

Ergebnisse

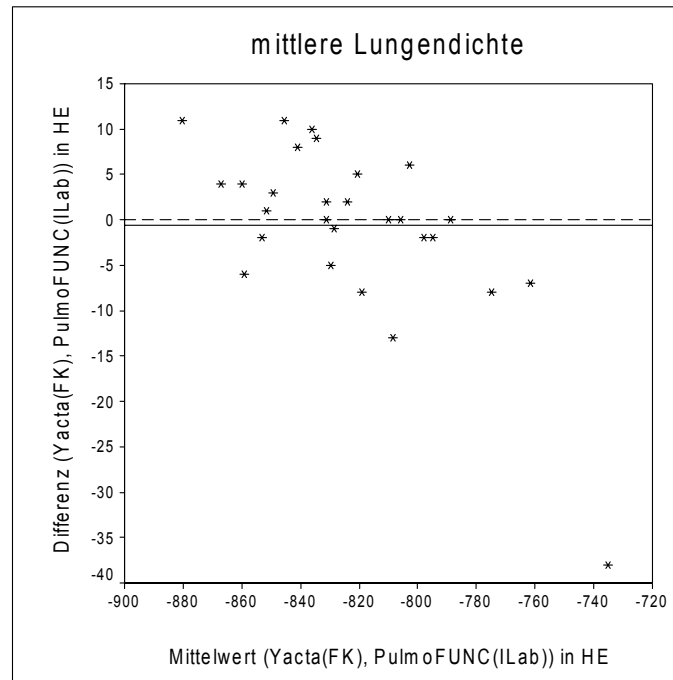


Abb.46: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der mittleren Lungendichten (MLD) gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *YACTA* mit Fehlerkorrektur und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie, die intraindividuelle Differenz von 0HE als gestrichelte Linie dargestellt.

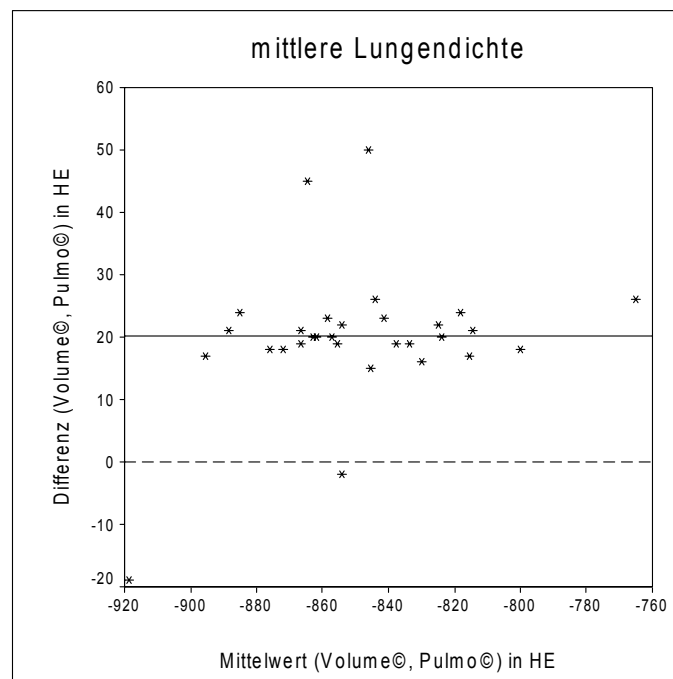


Abb.47: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der mittleren Lungendichten (MLD) gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Volume©* und *Pulmo©* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie, die intraindividuelle Differenz von 0HE als gestrichelte Linie dargestellt

Ergebnisse

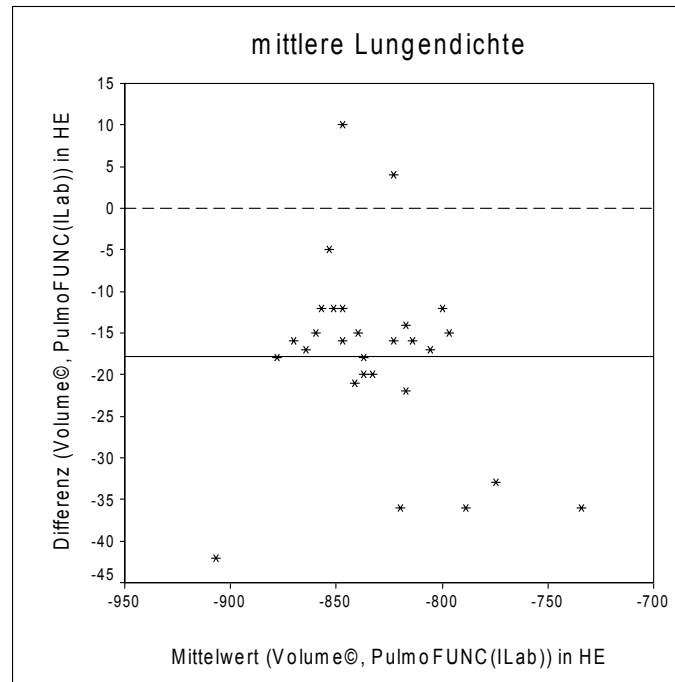


Abb.48: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der mittleren Lungendichten (MLD) gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Volume@* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie, die intraindividuelle Differenz von 0HE als gestrichelte Linie dargestellt.

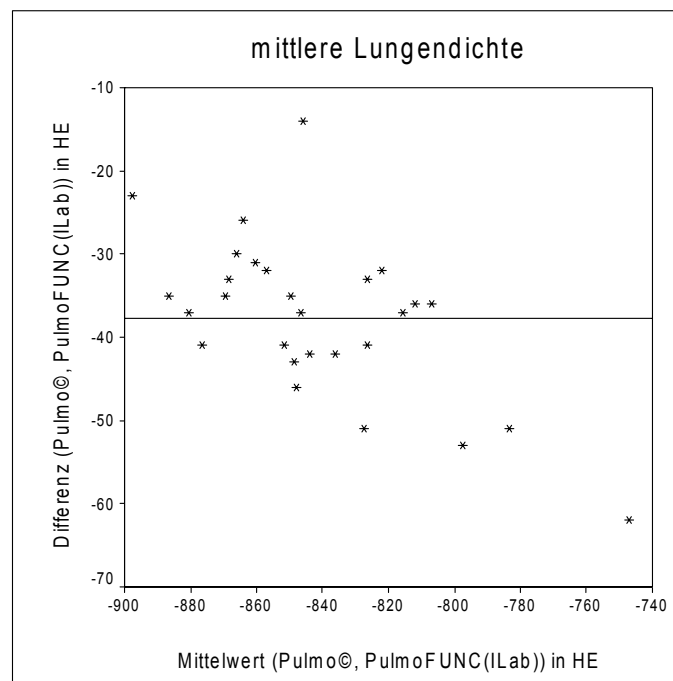


Abb.49: Darstellung der intraindividuellen Differenzen der mittlere Lungendichten (MLD) gegen die jeweiligen Mittelwerte, die mit den Programmen *Pulmo@* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden, in Form von Bland Altman Diagrammen. Der Median der intraindividuellen Differenz ist als durchgezogene Linie dargestellt.

Ergebnisse

Die intraindividuellen Differenzen der mittleren Lungendichten (MLD) zwischen den Daten aus den Programmen *YACTA* und *Volume*® / *Pulmo*® sind mit Medianen von 17HE (*YACTA/Volume*®) und 37HE (*YACTA/Pulmo*®) überwiegend positiv (Abb.44, 45). Die Punktwolke aus den Daten, die durch *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelt wurden, liegt mit einem Median von 0HE etwa symmetrisch um die Linie einer Differenz von 0HE verteilt. Diese intraindividuellen Differenzen bleiben im gesamten hier betrachteten Bereich etwa konstant (Abb.46).

Die intraindividuelle Differenz der mit den Programmen *Volume*® und *Pulmo*® ermittelten mittleren Lungendichten liegt mit einem Median von +20HE im positiven Bereich (Abb.47). Die intraindividuellen Differenzen der mit den Programmen *Volume*® / *Pulmo*® und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten mittleren Lungendichten sind überwiegend kleiner als 0HE. Der Median beträgt -16HE (*Volume*®/*PulmoFUNC(ILab)*) und -37HE (*Pulmo*®/*PulmoFUNC(ILab)*). Diese intraindividuellen Differenzen sind ebenfalls im gesamten hier betrachteten Bereich nahezu gleichbleibend (Abb.48, 49).

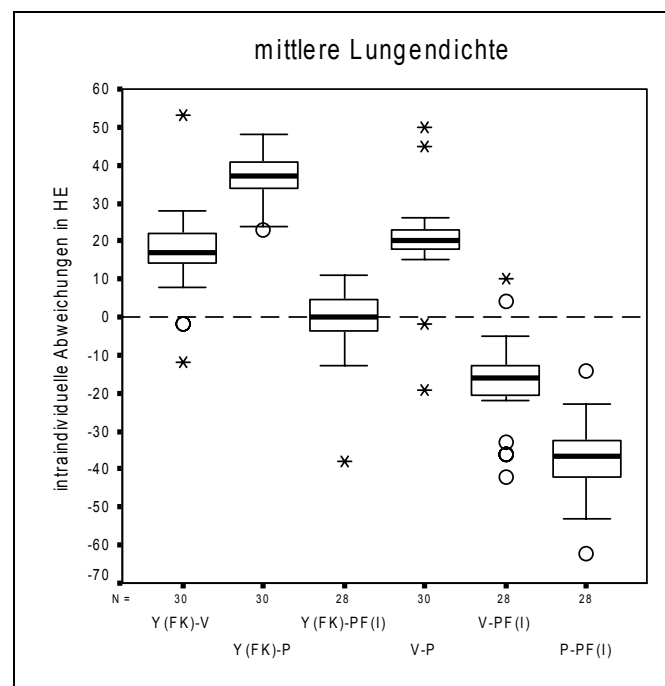


Abb.50: intraindividuelle Abweichungen der mittleren Lungendichten (Ordinate), Darstellung in Boxplotdiagrammen (Y – *YACTA*, V - *Volume*® ; PF(I) – *PulmoFUNC(ILab)* und P - *Pulmo*®) mit der Anzahl der Datenpaare N. Bei *PulmoFUNC(ILab)* konnten aus den in Kapitel 4.1.4 genannten Gründen nur 28 Patientendatensätze ausgewertet werden.

Ergebnisse

Das Boxplotdiagramm der intraindividuellen Abweichung der mittleren Lungendichten, die von *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelt wurden, (Abb.50) ist nahezu achsensymmetrisch zur Geraden durch 0HE. Somit messen die beiden Programme nahezu die gleichen mittleren Lungendichten.

Die mittlere Lungendichte, die mit den Programmen *Volume*© und *Pulmo*© ermittelt wurde, ist kleiner als die von *YACTA* ermittelte, was an der Lage der jeweiligen Boxplotdiagramme im positiven Bereich (Abb.50) zu erkennen ist. Ebenso sind die mittleren Lungendichten, die von *Pulmo*© und *Volume*© berechnet wurden, kleiner als die von *PulmoFUNC(ILab)* berechneten, durch die andere Differenzenbildung liegen die Boxplots im negativen Bereich.

Die mittlere Lungendichte, die von *Volume*© bestimmt wurde, ist größer als die von *Pulmo*© bestimmte (Boxplotdiagramm liegt oberhalb der Linie durch 0HE, Abb.50).

Der Vergleich der Programme *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* ergibt keinen signifikanten Unterschied der mittleren Lungendichten (Tabelle 25). Für alle übrigen Vergleiche von jeweils 2 Programmen finden sich hoch signifikante Unterschiede der mittleren Lungendichten (Tabellen 25, 26, 27 und 28) mit signifikant größeren mittleren Lungendichten beim Programm *YACTA*.

mittlere Lungendichte	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)
Yacta	-826HE (-842HE;-802HE)	
Yacta - Volume ©	17HE (14HE;22HE)	< 0,001
Yacta - Pulmo ©	37HE (34HE;41HE)	< 0,001
Yacta - PulmoFUNC(ILab)	0HE (-4HE;5HE)	0,840

Tab.25: intraindividueller Vergleich der von *YACTA* ermittelten mittleren Lungendichten mit denen von *Volume*©, *Pulmo*© und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten. Dargestellt sind der Median, das 25.- und 75. Perzentil des Referenzprogramms *YACTA*, sowie die Mediane, 25.- und 75. Perzentil der intraindividuellen Differenzen. In der letzten Spalte sind die p-Werte des Vorzeichentests (s. Kap. 3.8) dargestellt. Das Signifikanzniveau ist nach Bonferoni adjustiert ($5\%/6=0,83\%$).

Ergebnisse

mittlere Lungendichte	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)
Volume©	-842HE (-856HE;-819HE)	
Volume©-Yacta	-17HE (-22HE;-14HE)	< 0,001
Volume©-Pulmo©	20HE (18HE;23HE)	< 0,001
Volume© - PulmoFUNC(ILab)	-16HE (21HE;-13HE)	< 0,001

Tab.26: intraindividueller Vergleich der von *Volume©* kalkulierten mittleren Lungendichten mit denen von *YACTA*, *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten. Dargestellt sind der Median, das 25.- und 75. Perzentil des Referenzprogramms *Volume©*, sowie die Mediane, 25.- und 75. Perzentil der intraindividuellen Differenzen. In der letzten Spalte sind die p-Werte des Vorzeichentests (s. Kap. 3.8) dargestellt. Das Signifikanzniveau ist nach Bonferoni adjustiert (5%/6=0,83%).

mittlere Lungendichte	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)
Pulmo©	-865HE (-878HE;-838HE)	
Pulmo© - Yacta	-37HE (-41HE;-34HE)	< 0,001
Pulmo© - Volume©	-20HE (-23HE;-18HE)	< 0,001
Pulmo© - PulmoFUNC(ILab)	-37HE (-42HE;-32HE)	< 0,001

Tab.27: intraindividueller Vergleich der von *Pulmo©* ermittelten mittleren Lungendichten mit denen von *YACTA*, *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten. Dargestellt sind der Median, das 25.- und 75. Perzentil des Referenzprogramms *Pulmo©*, sowie die Mediane, 25.- und 75. Perzentil der intraindividuellen Differenzen. In der letzten Spalte sind die p-Werte des Vorzeichentests (s. Kap. 3.8) dargestellt. Das Signifikanzniveau ist nach Bonferoni adjustiert (5%/6=0,83%).

mittlere Lungendichte	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)
PulmoFUNC(ILab)	-828HE (-851HE;-803HE)	
PulmoFUNC(ILab) - Yacta	0HE (-5HE;4HE)	0,840
PulmoFUNC(ILab) - Volume©	16HE (13HE;21HE)	< 0,001
PulmoFUNC(ILab) - Pulmo©	-37HE (32HE;42HE)	< 0,001

Tab.28: intraindividueller Vergleich der von *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten mittleren Lungendichten mit denen von *YACTA*, *Volume©* und *Pulmo©* ermittelten. Dargestellt sind der Median, das 25.- und 75. Perzentil des Referenzprogramms *PulmoFUNC(ILab)*, sowie die Mediane, 25.- und 75. Perzentil der intraindividuellen Differenzen. In der letzten Spalte sind die p-Werte des Vorzeichentests (s. Kap. 3.8) dargestellt. Das Signifikanzniveau ist nach Bonferoni adjustiert (5%/6=0,83%).

Exemplarisch aus Tabelle 25 beträgt der Median der mittleren Lungendichte, von *YACTA* kalkuliert, -826HE In weiteren Zeilen sind die Differenzen zu den

Ergebnisse

Referenzwerten angegeben. Beispielsweise liegt der Median der intraindividuellen Differenzen der *YACTA* - *Volume*© - Werte bei 17HE. Der Vorzeichentest ergibt einen p-Wert von $<0,001$, der damit unterhalb des Signifikanzniveaus (0,83) liegt und somit hoch signifikant ist.

Analog dazu sind die weiteren Zeilen bzw. Tabellen zu lesen.

Außer dem Vergleich zwischen *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* mit einem p – Wert von 0,84 sind alle anderen Unterschiede hoch signifikant.

4.6 Vergleich von *Pulmo*© mit *Pulmo20*

Bei *Pulmo20* wird die Auswertung mit dem Programm *Pulmo*© an einem reduzierten Datensatz durchgeführt. Anschließend erfolgt wie in Kapitel 3.8 beschrieben eine Korrektur um vergleichbare Ergebnisse zu bekommen.

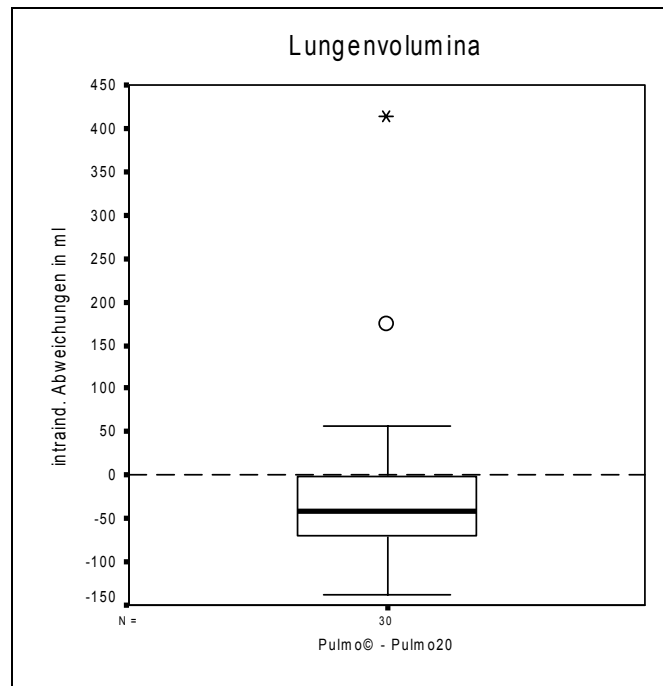


Abb.51: intraindividuelle Abweichung der Lungenvolumina von *Pulmo*© und *Pulmo20* berechnet in ml bei N = 30 Datenpaaren (Ordinate)

Das Lungenvolumen wird von *Pulmo*© überwiegend kleiner errechnet als von *Pulmo20*, ersichtlich an der Lage des Boxplotdiagrammes der intraindividuellen Abweichungen überwiegend unterhalb der Linie durch 0ml.

Ergebnisse

Lungenvolumen	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)	relative Differenzen - Median (Q1;Q3)
Pulmo©	4966 ml (4016 ml ; 5922 ml)		
Pulmo20	5017 ml (4077 ml ; 5958 ml)		
intraind. Differenzen	- 42 ml (- 70 ml ; 0,5 ml)	0,006	-1% (1%;0%)

Tab.29: intraindividuellem Vergleich der Lungenvolumina von *Pulmo©* mit denen von *Pulmo20*. In der zweiten und dritten Zeile sind die Mediane, das 25.- und 75. Perzentil der mit *Pulmo©* bzw. *Pulmo20* ermittelten Werte. In der 4. Zeile sind der Median, das 25.- und 75. Perzentil der intraindividuellen Differenzen mit p-Wert des Vorzeichentests und relative Differenzen dargestellt.

Der Median des Lungenvolumens, berechnet von *Pulmo©*, beträgt 4966ml. Der Median des Lungenvolumens, von *Pulmo20* ermittelt, beträgt 5017ml. Der Median der intraindividuellen Differenz liegt bei -42ml. Das macht eine relative Differenz von -0,7% aus. Mit einem p-Wert des Vorzeichentests von 0,006 liegt ein signifikanter Unterschied der Lungenvolumina von *Pulmo©* und *Pulmo20* vor.

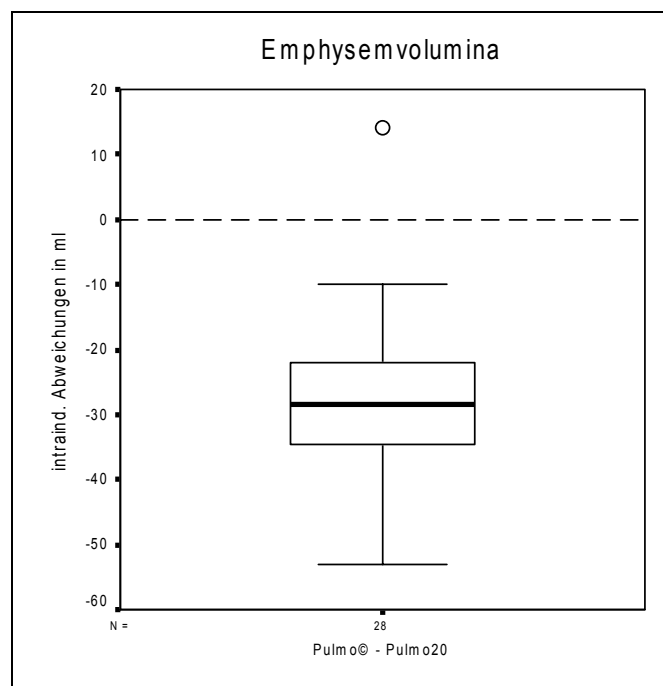


Abb.52: intraindividuelle Abweichungen der Emphysemvolumina, die mit *Pulmo©* und *Pulmo20* berechnet wurden, in ml mit N=28 Datenpaaren (Ordinate). Die zwei ausgeschlossenen Datenpaare kommen aus dem in Kapitel 4.1.1 beschriebenen Ursachen zustande.

Analog zu Tabelle 29 finden sich in Tabelle 30 die entsprechenden Werte für das Emphysemvolumen und in Tabelle 31 für den Emphysemindex.

Ergebnisse

Wie in Abbildung 52 und Tabelle 30 aufgezeigt, werden die Emphysemvolumina von *Pulmo20* signifikant höher ermittelt als bei *Pulmo©* ($p < 0,001$). Die relative Differenz beträgt für die Emphysemvolumina sogar -7%.

Emphysemvolumen	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)	relative Differenzen - Median (Q1;Q3)
Pulmo©	367ml (157ml;655ml)		
Pulmo20	390ml (175 ml;667ml)		
intraind. Differenzen	-29ml (-35ml;-22ml)	< 0,001	-7% (-15%;4%)

Tab.30: intraindividuellem Vergleich der Emphysemvolumina berechnet von *Pulmo©* und *Pulmo20*. In der zweiten und dritten Zeile sind jeweils die Mediane, das 25.- und 75. Perzentil der mit Hilfe von *Pulmo©* bzw. *Pulmo20* ermittelten Emphysemvolumina aufgelistet. Die intraindividuelle Differenz dieser Emphysemvolumina mit Median, 25.- und 75. Perzentil sind in der 4. Zeile dargestellt. Der p-Wert des Vorzeichentests und die relative Differenz mit Median, 25.- und 75. Perzentil sind ebenfalls in der 4. Zeile wiedergegeben.

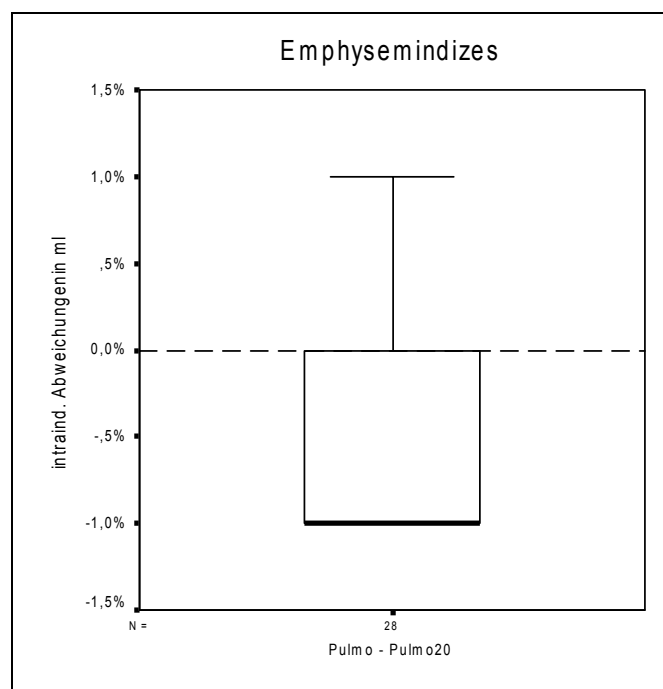


Abb.53: intraindividuelle Abweichungen der Emphysemindizes, die mit Hilfe von *Pulmo©* und *Pulmo20* berechnet wurden, in ml mit N=28 Datenpaaren (Ordinate). Die zwei ausgeschlossenen Datenpaare kommen aus dem in Kapitel 4.1.1 beschriebenen Grund zustande.

Ergebnisse

Emphysemindex	Median (Q1 ; Q3)	p (VZ)
Pulmo©	8% (3%;12%)	
Pulmo20	9% (4%;12%)	
intraind. Differenzen	-1% (-1%;0%)	< 0,001

Tab.31: intraindividueller Vergleich der Emphysemindizes, kalkuliert von *Pulmo©*, mit denen von *Pulmo20* berechneten. In der zweiten und dritten Zeile sind die Mediane, das 25.- und 75. Perzentil der Emphysemindizes, die mit *Pulmo©* bzw. *Pulmo20* ermittelt wurden, notiert. Die intraindividuellen Differenzen der Emphysemindizes sind mit Median, 25.-, 75. Perzentil und dem p-Wert des Vorzeichentests in der 4. Zeile dargestellt.

Auch bei den Emphysemindizes liegt zwischen *Pulmo©* und *Pulmo20* ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$ vor (Abb.55, Tab.31). Im Median ist der Emphysemindex bei *Pulmo20* um 1% größer als bei *Pulmo©*.

Durch die Berechnung des Emphysemindex durch den Quotient aus Emphysemvolumen und Lungenvolumen müsste sich ein Unterschied der gleichen Größenordnung bei Lungen- und Emphysemvolumen ausgleichen, so dass bei dem Emphysemindex kein signifikanter Unterschied mehr vorliegen sollte. Das ist hier allerdings nicht der Fall.

4.7 Vergleich der Emphysemcharakterisierungen durch einen Radiologen und das Programm Yacta

In 15 der 30 Fällen klassifizierten YACTA und der Radiologe beim zentrilobulären Emphysem übereinstimmend, bei 15 Patienten unterschiedlich (Tabelle 32, s. unten).

zentrilobuläres Emphysem		Yacta		
		kein zentrilobuläres Emphysem	zentrilobuläres Emphysem	Gesamt
Radiologe	kein zentrilobuläres Emphysem	5 17%	11 37%	16 54%
	zentrilobuläres Emphysem	4 13%	10 33%	14 46%
	Gesamt	9 30%	21 70%	30 100%

$$\kappa = 0,03$$

Tab.32: Kreuztabelle mit dem Vergleich der Beurteilung des Vorliegens des zentrilobulären Emphysems zwischen einem Radiologen und YACTA

In 26 der 30 Fälle klassifizierten YACTA und der Radiologe beim panlobulären Emphysem (Tabelle 33) übereinstimmend, bei 4 Patienten unterschiedlich.

Beim panlobulären Emphysem errechnet sich das Kappa Maß zu 0,73. Ein Wert in dieser Größenordnung wird als mäßig konkordant bezeichnet.

Panlobuläres Emphysem		Yacta		
		kein panlobuläres Emphysem	panlobuläres Emphysem	Gesamt
Radiologe	kein panlobuläres Emphysem	15 50%	3 10%	18 60%
	panlobuläres Emphysem	1 3%	11 37%	12 40%
	Gesamt	16 53%	14 47%	30 100%

$$\kappa = 0,73$$

Tab.33: Kreuztabelle mit dem Vergleich der Beurteilung des Vorliegens eines panlobulären Emphysems zwischen einem Radiologen und YACTA

Ergebnisse

In 22 der 30 Fälle klassifizierten YACTA und der Radiologe beim paraseptalen Emphysem (Tabelle 34) übereinstimmend, bei 8 Patienten unterschiedlich.

Das Kappa - Maß nach Cohen liegt für die Beurteilung des paraseptalen Emphysems bei 0,27. Es liegt also allenfalls eine sehr schwache Konkordanz vor. Diese ist bedingt durch den relativ hohen Anteil von 19 Patienten, bei denen durch beide Beurteilungen kein paraseptales Emphysem diagnostiziert wurde.

Paraseptales Emphysem		Yacta		
		kein paraseptales Emphysem	paraseptales Emphysem	Gesamt
Radiologe	kein paraseptales Emphysem	19 63%	2 7%	21 70%
	paraseptales Emphysem	6 20%	3 10%	9 30%
	Gesamt	25 83%	5 17%	30 100%

$$\kappa = 0,27$$

Tab.34: Kreuztabelle mit dem Vergleich der Beurteilung des Vorliegens des paraseptalen Emphysems zwischen einem Radiologen und YACTA

5 Diskussion

Die modernen MSCT - Untersuchungsverfahren der Lunge liefern Datensätze mit hoher räumlicher Auflösung, die überlagerungsfrei die gesamte Lunge abbilden. Viele darin enthaltene komplexe Informationen, wie z.B. Volumina bestimmter Dichtebereiche, werden in der klinischen Routine nicht extrahiert.

Auch der Vergleich mit Voruntersuchungen oder das Wiederfinden bekannter kleiner, pathologischer Befunde in Verlaufskontrollen ist aufgrund der großen Bildanzahl von mehr als 300 Bildern pro Untersuchung nur mit erheblichem Zeitaufwand möglich. Insofern gewinnen automatisierte Algorithmen zur Datennachbearbeitung eine zunehmende Bedeutung.

Ein solches diagnostisches Problem ist die exakte Detektion und Quantifizierung von Emphysemanteilen in Dünnschicht MSCT Datensätzen. Grundlage aller dafür verwendeten Softwarelösungen ist die Erkennung und Markierung des Lungenparenchyms. Die in dieser Arbeit benutzten Programme stellen ein Spektrum weitgehend manueller bis hin zu nahezu vollständig automatisierter Verfahren dar.

Die aktuell auf dem Markt befindlichen Programme *Volume*© und *Pulmo*© benutzen ein überwiegend manuelles und daher sehr zeitaufwendiges Verfahren, während die neueren experimentellen Verfahren *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* weitgehend automatisiert diese Erkennung durchführen.

Das Programm *Pulmo*© wurde primär für die 2D Analyse von CT – Schichten konzipiert, hier jedoch ebenso wie die anderen Programme auf einen 3D Datensatz angewendet.

Bei den Programmen *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* wird zusätzlich zuvor eine Segmentierung des Tracheobronchialsystems durchgeführt.

Im Anschluss an die Bestimmung des Lungenparenchyms werden die Emphysemanteile schwellenwertbasiert ermittelt.

In dieser Arbeit sollen die Ergebnisse des Programmes *YACTA* mit denen der kommerziell erhältlichen Programme *Pulmo*© und *Volume*© und einem neueren, in Erprobung befindlichen Programm *PulmoFUNC(ILab)* verglichen werden. Dazu werden Bilddaten aus der klinischen Routine benutzt und daraus die Werte für das Lungenvolumen, das Emphysemvolumen, den Emphyseindex und die mittlere Lungendichte ermittelt.

Diskussion

Bei der mit *Pulmo20* bezeichneten Auswertung wird nur jede 20. Schicht des gesamten MSCT-Datensatzes zur Berechnung der Volumina (Emphysem- und Lungen) herangezogen. Diese schichtweise Darstellung der Lunge mit entsprechenden Untersuchungslücken simuliert die Methode der konventionellen HRCT. Diese wird dann mit der Auswertung des gesamten CT- Datensatzes mit Hilfe des Programms *Pulmo*© verglichen.

Zusätzlich werden die Ergebnisse des Programmes *YACTA* mit dem üblichen klinischen Verfahren, der Emphysemklassifikation durch einen erfahrenen Thorax-Radiologen, verglichen.

5.1 Stand der Forschung

Invasive als auch nicht-invasive Techniken zur Emphysemquantifizierung sind beschrieben worden. Die invasiven Techniken basieren auf der histologischen Auswertung von Lungenschnitten. Für diese Verfahren ist zumindest eine Teilresektion der Lunge erforderlich. Zu diesen gehören das „Point Counting“ [Dunnill, 1962], das „Panel Grading“ [Thurlbeck et al., 1970], der „Mean linear intercept“ [Dunnill, 1962] und der „Destruction index“ (DI) [Saetta et al., 1985]. Im Folgenden werden diese Verfahren kurz dargestellt:

Bei dem „Point Counting“ wird mit Hilfe eines Punktrasters der relative Anteil emphysematöser Läsionen in einem Lungenschnitt bestimmt.

Beim „Panel Grading“ werden mehrere sagittale Lungenschnitte mit einem definierten Standard verglichen, wobei Punkte je nach Schweregrad des Emphysems vergeben werden. Dabei entsprechen Punktwerte bis 25 einem milden Emphysem und Punktwerte über 60 einem schweren Emphysem.

Die beschriebenen mikroskopischen Verfahren zur Emphysemquantifizierung versuchen, die terminalen Lufträume zu messen. Es handelt sich um das Verfahren „mean linear intercept“, bei dem die Anzahl von Alveolarwänden auf einer definierten Strecke innerhalb der Lunge bestimmt wird.

Der „Destruction Index (DI)“ ist als prozentualer Anteil zerstörter Alveolen und Alveolargänge definiert. In einer Vergleichsarbeit, in der verschiedene morphologische Methoden zur Emphysemanalyse mit klinischen Daten korreliert

Diskussion

wurden, erwies sich dieser „Destruction index“ als sensitivster Parameter zur Quantifizierung des Lungenemphysems [Robbesom et al., 2003].

Diese invasiven / operativen Verfahren sind beim Menschen weder zur Frühdiagnostik noch zur Verlaufsbeurteilung sinnvoll. Es kommen hierfür ausschließlich nicht-invasive Methoden in Frage.

Als nicht-invasive Methoden zur Diagnostik und Quantifizierung eines Lungenemphysems stehen Lungenfunktionsanalyse und radiologische Techniken zur Verfügung.

Mit der Lungenfunktionsdiagnostik können die durch das Lungenemphysem bedingten destruktiven Prozesse im Bereich der terminalen Atemwege und die Luftstrombehinderung anhand von Funktionsparametern global nachgewiesen werden.

Besonders das Residualvolumen (RV), das forcierte expiratorische Volumen (FEV_1) und der Quotient aus dem forcierten expiratorischen Volumen und der Vitalkapazität (FEV_1/VC) sind für das Emphysem aussagekräftige Funktionsparameter [Kinsella et al., 1990; Nakano et al., 2000].

Beim Emphysem kommt es zu einer Zunahme des RV und zu einer Abnahme des FEV_1 und des FEV_1/VC . Durch die Destruktion des Lungenparenchyms mit einer Verkleinerung der alveolären Diffusionsfläche, der Abnahme des Kapillarovolumens und der Verringerung der Kontaktzeit nimmt die Diffusionskapazität ab, was sich klinisch an einer Abnahme der CO – Diffusionskapazität bemerkbar macht [Brown et al., 2000; Cederlund et al., 2002a; Kinsella et al., 1990].

Die Aussagekraft der Lungenfunktionsuntersuchung ist für periphere Lungenanteile nur begrenzt. Zusätzlich treten Probleme in der Emphysemdiagnostik und – quantifizierung bei dem gleichzeitigen Vorliegen von obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen auf.

Der CT kommt eine wesentliche Bedeutung vor allem in der Frühdiagnostik des Emphysems zu [Kauczor et al., 2002; Kuwano et al., 1990; Rosenblum et al., 1980; Stern et al., 1995]. Im Gegensatz zu den pulmonalen Funktionstests, die weitgehend globale Parameter liefern, ist es das gängigste Verfahren zur genauen Lokalisation des Emphysems.

Diskussion

Die subjektive Beurteilung basiert vor allem auf der visuellen Erkennung von Gefäßabbrüchen und dem Auftreten von Gebieten mit niedrigen Dichtewerten ohne eindeutige Grenzen [Goddard et al., 1982]. Bergin [Bergin et al., 1986a; Bergin et al., 1986b] zeigte, dass die Quantifizierung des Emphysems anhand dieser Kriterien gut mit der pathologischen Beurteilung übereinstimmt.

Eine subjektive Quantifizierung des Volumens und des Schweregrades eines Emphysems ist jedoch schwierig [Gierada et al., 1997; Gierada et al., 2001; Gierada et al., 2000; Nakano et al., 2000; Sakai et al., 1994] und oft ungenau, verglichen mit quantifizierenden Verfahren wie der Ermittlung der MLD o.ä. [Cederlund et al., 2002a; Sashidar et al., 2002].

Zukünftige Therapieansätze und geplante Studien zur Evaluation moderner Therapeutika könnten jedoch ein sensitives, nicht-invasives Evaluationsverfahren zur Erfassung geringer Veränderungen im Verlauf benötigen. Aus diesem Grund sind objektivere und konsistentere Methoden für eine unabhängigere und genauere Quantifizierung des Lungenemphysems erforderlich [Gierada et al., 1997; Gierada et al., 2001; Gierada et al., 2000; Mergo et al., 1998; Nakano et al., 2000; Sakai et al., 1994; Stolk et al., 2001; Stolk et al., 2003]. Alle CT-basierten Techniken nutzen die Kenntnis, dass das Lungenemphysem durch einen vermehrten Luftgehalt der Lunge zu einer Dichteminderung in der CT führt [Gevenois et al., 1995; Kalender et al., 1990a; Kauczor et al., 2002; Nakano et al., 2000; Zagers et al., 1995].

Maßzahlen hierfür sind die durchschnittlichen Dichtewerte entweder in der gesamten Lunge oder in definierten Emphysembereichen sowie die Verteilungskurven dieser Dichtewerte (Histogramme).

In verschiedenen Studien wird die mittlere Lungendichte (MLD) als Möglichkeit zur Quantifizierung des pulmonalen Belüftungszustandes benutzt [Kalender et al., 1991; Markstaller et al., 2001; Zagers et al., 1995]. Die Messung der mittleren Lungendichte (MLD) ermöglicht eine Erkennung eines Emphysems, da die Dichtewerte insgesamt und deshalb auch die MLD durch das Emphysem herabgesetzt sind [Beinert et al., 1995b; Kinsella et al., 1990; Stolk et al., 2001]. Auch bei dem gleichzeitigen Vorliegen von verschiedenen Lungenerkrankungen, die die Lungendichte in entgegengesetzter Richtung verändern (wie z.B. Fibrose, Pneumonie) können Probleme auftreten. In solchen Fällen kann die MLD als Mittelwert aller Dichtewerte sogar normal sein, obwohl ein ausgeprägtes Emphysem vorliegt.

Diskussion

Durch die Messung des Anteils des Lungenvolumens mit einer Dichte unterhalb eines bestimmten Grenzwertes (Schwellenwert) an dem gesamten Lungenvolumen kann ebenfalls das Emphysem quantifiziert werden [Achenbach et al., 2003; Peitgen et al., 2004; Riga et al., 2000; Sakai et al., 1994; Uppaluri et al., 1999]. Verschiedene Grenzwerte wurden bereits für diese Art der Quantifizierung herangezogen:

Müller et al. zeigte für einen Dichtegrenzwert von -910HE die beste Korrelation mit pathologischen Befunden [Muller et al., 1988] (10mm Intervall, 10mm Collimation, 120kV, GE – Standard Algorithmus, Atemstillstand nach maximaler Inspiration, mit intravenösem Kontrastmittel).

Die Arbeitsgruppe von Gevenois et al. untersuchte Grenzwerte zwischen -900HE und -970HE. Durch einen Vergleich mit der makroskopischen und mikroskopischen Morphometrie stellte sie fest, dass es für den Grenzwert von -950HE die beste Übereinstimmung zwischen HRCT und Morphometrie gibt [Gevenois et al., 1995; Gevenois et al., 1996] (1mm Kollimation, 1cm Intervall, 137kVp, 25mAs, Untersuchungszeit 1s, Atemstillstand nach maximaler Inspiration, kein intravenöses Kontrastmittel).

Diese unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Grenzwerte dieser beiden Arbeiten führte Gevenois auf die Verwendung von intravenösem Kontrastmittel in der Studie von Müller und eine unterschiedliche Schichtdicke in beiden Untersuchungen zurück [Gierada et al., 2001; Gierada et al., 2000].

In der vorliegenden Analyse werden die Ergebnisse der Studie von Gevenois et al. mit dem dort beschriebenen Grenzwert von -950HE verwendet und durch eine Fehlerkorrektur für den Bereich zwischen -910HE und -950HE ergänzt.

Andere Ansätze gehen direkt von den Häufigkeitsverteilungen der Dichtewerte aus. So fanden Hayhurst et al. [Hayhurst et al., 1984], Coxson et al. [Coxson et al., 1999] und Beinert et al. [Beinert et al., 1995a; Beinert et al., 1995b], dass es durch emphysematöse Veränderungen der Lunge zu einer Verschiebung dieser Verteilungskurve zu niedrigeren Werten kommt. Aus diesem Grunde wurden auch in der aktuellen Literatur andere statistische Parameter aus dem Histogramm der Röntgendichte ausgewählt, die weniger von einer Dichteerhöhung beeinflusst sind (z.B. 5., 10. oder 15. Perzentil, FWHM) [Gould et al., 1988; Stolk et al., 2001; Bakker et al., 2005]. Die derzeit noch wenig verbreitete, jedoch als zukunftssträchteste gehandelte 15. Perzentile wurde hier nicht verglichen. Sie wird von den hier verwendeten Programmen nur von YACTA ausgegeben.

Diskussion

Auch die Form der Kurve verändert sich mit dem Schweregrad des Emphysems [Beinert et al. 1995a; Beinert et al., 1995b; Coxson et al., 1999]. Durch den größeren Luftgehalt der Lunge entstehen mit zunehmendem Schweregrad eines Emphysems, Voxel mit geringeren Lungendichten. Dies führt zu einer „flacheren“ und „breiteren“ Verteilungskurve.

Zur Verbesserung der Diskriminierung zwischen normalem und emphysematösem Lungenparenchym wurden weitere, allerdings methodisch und statistisch sehr aufwendige Verfahren vorgeschlagen, wie z.B. ein texturbasiertes Verfahren mit Berücksichtigung verschiedenster Merkmale der Verteilungskurve [Uppaluri et al., 1999; Uppaluri et al., 1997] und eine statistische Analyse der kumulativen Häufigkeitsverteilung von Lungenbezirken niedriger Dichtewerte [Mishima et al., 1999] Coxson et al. [Coxson et al., 2003] [Sakai et al., 1994].

Bei allen oben beschriebenen CT – Verfahren muss grundsätzlich berücksichtigt werden, dass die Dichtewerte von verschiedenen Faktoren abhängen. Patientenalter und die Dauer der Lungenerkrankungen spielen eine wichtige Rolle. Mit zunehmendem Alter nimmt die Dichte der Lunge physiologisch ab (Kap. 2.4.3.3) [Archer et al., 1993; Morr, 1994]. Bei längerdauernden Lungenerkrankungen kommt es zu durch Minderperfusion zu regionalen Dichteabnahmen [Gevenois et al., 1996]. Auch Aufnahme- und Rekonstruktionsparameter beeinflussen die Dichtewerte wesentlich. Hierzu zählen unter anderem die Schichtdicke [Beier et al., 1998; Hopper et al., 1998; Kalender et al., 1991; Kemerink et al., 1997; Kemerink et al., 1998; Keyzer and Gevenois, 1999; Kinsella et al., 1990], die Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln [Mergo et al., 1998] und Bewegungsartefakte [Bankier et al., 2002; Lucidarme et al., 2000; Mehnert et al., 2000; Paranjpe and Bergin, 1994]. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass eine verringerte Schichtdicke dazu führt, dass die Dichtewerte sich den realen Dichten annähern, da der Partialvolumeneffekt minimiert wird [Beier et al., 1998]. Mit der Verwendung von dünn kollimierten MSCT-Daten ist also eine Optimierung dieses Parameters zu erwarten.

Die gemessenen Lungendichtewerte sind darüber hinaus auch von der Atemlage abhängig [Beinert et al., 1995b; Kalender et al., 1990a; Rosenblum et al., 1980]. Die Dichte ist bei einer Untersuchung in Inspiration kleiner als bei einer in Expiration durchgeführten Untersuchung. Die CT wurde innerhalb der vorliegenden Studie in

Diskussion

maximaler Inspiration durchgeführt. Auf eine Spirometrische Triggerung wurde verzichtet.

Da die MSCT die Abbildung der gesamten Lunge während einer einzigen Atemanhaltephase ermöglicht, werden hierdurch die Bewegungsartefakte reduziert [Muller et al., 1988]. Relevante Bewegungsartefakte wurden in den verwendeten Datensätzen nicht beobachtet.

5.2 Material und Methodik

Wegen der konsekutiven Auswahl der betrachteten Patienten, die wegen verschiedener Grunderkrankungen eine CT-Untersuchung bekamen, ergaben sich die unterschiedlichen Untersuchungsverfahren mit Verwendung von Kontrastmittel in 4 von 30 Fällen, sowie an 2 unterschiedlichen CT-Geräten. Der Einfluss der Kontrastmittelgabe wurde wegen der geringen Anzahl bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die beiden verwendeten CT-Geräte lieferten unterschiedliche Schichten, bei dem CT-Gerät von Siemens etwa 250-350 und bei dem Gerät von Philips etwa 600 Schichten. Möglicherweise führte die hohe Anzahl auszuwertender Schichten bei dem Programm *Volume*© zu Fehlmessungen. Allerdings kann eine Inkompatibilität zwischen den Philips Datensätzen und dem Programm *Volume* nicht ausgeschlossen werden. Die Programme *Pulmo*©, *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* zeigten diese Probleme nicht und arbeiten somit herstellerunabhängig. Natürlich muss man hierbei berücksichtigen, dass es sich um nur 2 Datensätze handelte.

Durch die dünnen Schichten mit nahezu isotropen Voxeln entsteht ein volumetrischer Datensatz der gesamten Lunge, der die Wiederfindung pathologischer Strukturen in Verlaufskontrollen ermöglicht.

Bei der Auswertung mit dem Programm *Pulmo*© mussten einzelne Schichten in den kranialen und kaudalen Lungenanteilen ausgeschlossen werden. Es handelte sich dabei um solche Schichten, bei denen nur auf einer Körperseite Lungenparenchym angeschnitten war, da das Programm *Pulmo*© hier irrtümlicherweise den Körper umgebende Luft als Lunge definiert. Hier ist der Fehler durch Ausschluss dieser Schichten als kleiner einzuschätzen als durch die irrtümliche Integration von den Körper umgebende Luft. Andererseits werden auf diese Weise natürlich die Volumina im Vergleich zu denen der anderen Programme kleiner ermittelt.

Bei der Auswertung mit dem Programm **Volume**© wird manuell die Randkontur des zu bearbeitenden Lungenflügels durch grobes Umfahren im Weichteilmantel markiert. Dieser zusätzlich markierte Bereich hat größere Dichtewerte als Lungenparenchym und somit keinen Einfluss auf die anschließend bestimmten Lungenvolumina. Bei ähnlich strukturierten Schichten bietet das Programm *Volume* die Möglichkeit einer automatischen Interpolation zwischen manuell markierten Schichten, natürlich sind diesem Verfahren in Abhängigkeit von der anatomischen Variabilität Grenzen gesetzt. Besonders im Bereich des Lungenhilus, der durchschnittlich 100 Schichten umfasst, muss häufig jede einzelne Schicht manuell markiert werden. In diesen Bereichen unterscheiden sich die Schichten durch in die Lunge eintretende Bronchien für die automatische Interpolation zu stark.

Das Programm **YACTA** bietet die Möglichkeit einer Vorsegmentierung des Tracheobronchialbaums, das wegen der sehr ähnlichen Dichtewerte von Emphysebereichen und Tracheobronchialbaum sinnvoll ist. Diese Vorsegmentierung ist auf die zentraleren Atemwege begrenzt, so dass selbst bei **YACTA** die distalere Anteile des Tracheobronchialbaums irrtümlich als Emphysem gewertet werden. Im Vergleich zu den Programmen *Pulmo*© und *Volume*©, die keine Atemwegssegmentierung durchführen und bei denen nur die, in den Hilusbereich eintretenden Bronchien manuell ausgeschlossen werden können, ist dieser Fehler als geringer einzuschätzen.

5.3 Bearbeitungszeiten und Programmauffälligkeiten

Bedingt durch unterschiedlich ausgeprägte manuelle Eingriffe und Interaktionsnotwendigkeiten in den untersuchten Programmen sind die Bearbeitungszeiten sehr verschieden. Je stärker manuelle Festlegungen von Startpunkten oder Konturfindungen erforderlich sind (Programme *Volume*©, *Pulmo*©), desto höher sind auch die Bearbeitungszeiten. So mussten im Programm *Volume*© 62% aller Schichten (ca. 9800 von 15800) manuell markiert werden, während 38% durch Interpolation automatisch erkannt wurden. Auch im halbautomatischen Programm *Pulmo*© wurden 36% aller Schichten manuell bearbeitet, teils durch manuelle Setzung eines Startpunktes, teils durch interaktive Korrektur der vorgeschlagenen Lungenkontur.

Diskussion

Umgekehrt bedingt der Ablauf mit vollständig automatischer Konturfindung einen höheren Rechenaufwand der Programme mit entsprechend längeren Rechenzeiten. Da diese Vorgänge jedoch ohne Interaktion ablaufen können, besteht durch die weitgehend automatisch ablaufenden Programme wie YACTA und *PulmoFUNC(ILab)* ein deutlicher Zeitgewinn gegenüber den Programmen *Volume©* und *Pulmo©*.

Obwohl die Bearbeitung der Programme *Volume©* und *Pulmo©* am leistungsstärkeren Computer (1,7GHz vs. 0,9GHz, Kapitel 3.8) durchgeführt wurde, ist die notwendige Bearbeitungszeit im Median 2-6 mal länger (*Volume©* 105Min. und *Pulmo©* 59Min.) als die Bearbeitungszeit mit YACTA (16Min.) und *PulmoFUNC(ILab)* (26Min.).

Der klinische Routineeinsatz zur reinen Emphysemquantifizierung ist wegen des beschriebenen Zeitaufwandes einer vollständigen Auswertung derzeit nur in Ausnahmefällen sinnvoll. Dies wäre zum Beispiel dann der Fall, wenn aus dem Ergebnis eine unmittelbare klinische Konsequenz folgte. Ein klinischer Routineeinsatz wäre mit nahezu vollautomatischen Programmen wünschenswert, bei denen ohne manuelle Korrekturen dank hoher Rechenleistung die Emphysemparameter ohne Wartezeit vorlägen. Vermutlich werden die Detektion von Emphysemen und deren Quantifizierung langfristig in Programmpakete integriert sein, die automatisch eine komplexere Analyse der Lungen – CT – Daten erzeugen. Unter Verwendung von *Volume©* wurden bei zwei Patienten die Emphysemvolumina im Vergleich zu den anderen Programmen um ca. 85% zu niedrig berechnet, wobei das Lungenvolumen korrekt berechnet wurde. Da diese Datensätze an dem MSCT – Gerät der Firma Philips erstellt worden waren, könnte neben der im Vergleich zu den anderen Datensätzen fast doppelt so großen Bildanzahl eine gewisse Inkompatibilität von *Volume©* mit firmenfremden Datensätzen bestehen. Die herstellerunabhängigen Programme YACTA und *PulmoFUNC(ILab)* hatten keine Probleme mit diesen beiden Datensätzen.

Bei Verwendung von *Pulmo©* wurde bei zwei (anderen) Patienten in Schichten mit sehr geringem Emphysemvolumen dieser Wert eindeutig falsch, nämlich etwa 300fach zu hoch, berechnet. Dieser Fehler war reproduzierbar, doch fand sich kein eindeutiger Hinweis auf die Ursache. Das entsprechende Lungenvolumen war korrekt berechnet.

Diskussion

Durch die seitengetrennte Segmentierung von *Pulmo*©, wurde in Schichten, die einseitig kein Lungenparenchym aufwiesen (apikal und basal), extrakorporale Luft vom Programm zunächst als „Lungenfeld“ erkannt. Um eine gravierende systematische Überschätzung der Volumina durch *Pulmo*© zu vermeiden, hätten diese Schichten übersprungen werden müssen. Alternativ wurde ein kleiner Bereich des Weichteilmantels manuell markiert. Durch ein „Überspringen“ dieser Schichten wäre es möglicherweise zu einer leichten Unterschätzung des Lungenvolumens gekommen. Durch das Markieren eines kleinen Bezirks des Weichteilmantels kann es theoretisch zu einer minimalen Überschätzung des ipsilateralen Lungenvolumens kommen. Doch sind die Dichtewerte dieses Weichteilmantels deutlich größer als -200HE, so dass der Schwellenwert für das Lungenparenchym und insbesondere für das Emphysem deutlich unterschritten werden dürfte. Insgesamt ist der hieraus resultierende Fehler als gering einzustufen, da nur sehr wenige Pixel mit Dichtewerten innerhalb unserer Auswertungsintervalle im Weichteilmantel zu erwarten sind. In jedem Fall ist der Fehler sehr viel geringer als eine Fehlmessung der gesamten extrakorporalen Gasanteile einer Schicht.

Bei *PulmoFUNC(ILab)* kam es zu reproduzierbaren Programmabstürzen bei zwei Datensätzen, deren Ursache nicht gefunden werden konnte. Diese Datensätze unterschieden sich technisch nicht von den anderen und konnten von den drei anderen Programmen evaluiert werden. Nur das Programm *YACTA* arbeitete bei allen Patienten ohne Auffälligkeiten.

Die Segmentierungsergebnisse von *YACTA* wurden durch die Beurteilung von farbkodierten Masken für Lunge, Atemwege und Emphysem visuell kontrolliert. Abgesehen von den genannten Auffälligkeiten fiel bei keinem der 30 Patienten grobe Fehlsegmentierungen auf. Geringes Auslaufen im Bereich der Atemwege konnte mehrfach gesehen werden. Dieser Fehler wurde nicht quantifiziert, ist aber insbesondere im Vergleich zu den Programmen *Volume*© und *Pulmo*©, die keinerlei Atemwegssegmentierung durchführen, als sehr gering einzuschätzen.

Bei dem Programm *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* werden durch die Segmentierung des Tracheobronchialbaums der Großteil der Atemwege aus der Volumenberechnung der Lunge und damit auch aus dem Emphysem ausgeschlossen. Durch das geringe Auslaufen kann es zu einer leichten Unterschätzung des Lungen- und Emphysemvolumens kommen, da die betroffenen

Diskussion

Areale der Lunge dann nicht mehr in die Volumenberechnung miteinbezogen werden. Bei *Volume*© und *Pulmo*© hingegen werden dichteabhängig größere Anteile des Tracheobronchialbaums in die Berechnung des Lungen- und Emphysemvolumens integriert. Hierdurch werden bei *Volume*© und *Pulmo*© im Vergleich zu *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* die Volumina eher systematisch überschätzt.

Die durch die Programme *Volume*© und *Pulmo*© bei 2 Patienten falsch zu hoch oder zu niedrig ermittelten Emphysemvolumina sind problematisch. Wegen nicht vorhandener Vergleichswerte fehlt in der klinischen Routine i.d.R. die Möglichkeit einer kritischen Beurteilung der Ergebnisse. Diese Werte könnten zu einer fehlerhaften Befundung führen.

Programmabstürze bedeuten dagegen zwar einen enormen Zeitaufwand für den Benutzer, schützen aber insgesamt die validen Ergebnisse in der Befundung.

Die Patientendatensätze, die zu den oben genannten Programmfehlern führten, wurden anonymisiert und den Programmentwicklern zugeleitet.

5.4 Alternative Quantifizierungstools in der Literatur

Verschiedenste Algorithmen und CT-Techniken zur Quantifizierung eines Lungenemphysems sind in der Literatur beschrieben. Viele Computerprogramme zur Lungen- und Emphysemdetektion basieren auf Algorithmen mit vorgegebenen festen Grenzwerten. Einige Ansätze bieten noch zusätzliche, zum Teil sehr aufwendige, statistische Analysen an. Rein grenzwertbasierte Verfahren mit vorher definierten Grenzwerten finden sich bei Coxson [Coxson et al., 2003] und Kinsella [Kinsella et al., 1990]. Ein ähnliches Verfahren ist bei Nakano [Nakano et al., 1999] beschrieben, hier sind zusätzliche manuelle Interaktionen zur exakteren Zuordnung der Pixel möglich. In der Arbeit von Mishima [Mishima et al., 1999] werden zusammenhängende Bereiche, eine Art Emphysemcluster, zusätzlich berücksichtigt. Ergänzt wurden diese rein Grenzwert basierten Verfahren um solche mit zusätzlicher automatischer / semiautomatischer Konturfindung der Lungengrenzen [Stolk et al., 2003, Kemerink et al., 1997]. Eine zusätzliche Differenzierung in verschiedene Schweregrade des Emphysems mittels fester Grenzwerte wird in der Arbeit von Nakano [Nakano et al., 2001] vorgestellt. Andere Verfahren identifizieren Lungen- und Emphysemvoxel von einem vorgegebenen Startpunkt aus, in dem nach

Diskussion

vorgegebenen Kriterien zusätzliche Voxel hinzugefügt werden (Region growing Verfahren). Diese beinhalten zusätzlich auch eine automatische Konturfindung [Archer et al., 1993; Becker et al., 1998].

Ein aufwendigeres Region growing Verfahren wird in der Arbeit von Uppaluri vorgestellt [Uppaluri et al., 1997]. Hier werden zusammenhängende Voxel mit ähnlichen Dichten zu ROIs zusammengefasst, die dann weiter statistisch mit verschiedenen Kennzahlen analysiert werden.

Ein weiteres aufwendiges, da wissensbasiertes Verfahren zur Segmentierung von Lungengewebe, mediastinalen Strukturen und Brustwand wurde von Brown vorgestellt [Brown et al., 2000]. Dieses Verfahren vergleicht die anatomischen Bilddaten mit einem anatomischen Modell und verwendet zusätzlich Bildverarbeitungsalgorithmen mit einem grenzwertbasierten Region Growing System.

5.5 Lungenvolumina

5.5.1 Gesamtergebnisse

Die von dem vollautomatischen Programm *YACTA* bestimmten Lungenvolumina korrelieren sehr gut mit den gemessenen Werten der Programme *Volume*© (weitgehende manuelle Auswertung), *Pulmo*© (halbautomatisch) und *PulmoFUNC(ILab)* (weitgehend automatisch) ($R^2 = 0,99$, Kapitel 4.2).

Die Lungenvolumina werden von *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* mit einem Unterschied von 0,4% vergleichbar berechnet (Tabelle 6, Abb.26, $p=0,124$). Entsprechend liegen die Werte in dem Bland Altmann Diagramm symmetrisch um die 0ml Linie mit nur geringer Schwankung (Abb.22). Die vollautomatischen Programme berechnen das Lungenvolumen um etwa 2% größer als *Volume*© und um etwa 10% größer als *Pulmo*©. Anschaulich sind diese Unterschiede sehr gut den Bland Altmann Diagrammen zu entnehmen, in denen die entsprechenden Punktwerte durchweg positiv sind (Abb.20, 21). Diese Unterschiede sind signifikant (Tabelle 6, Abb.26, bei beiden $p<0,001$). Der Unterschied zwischen den Ergebnissen von *Volume*© einerseits und *YACTA* sowie *PulmoFUNC(ILab)* andererseits ist aufgrund seiner Größenordnung von 2% klinisch weniger bedeutsam, wenngleich er statistisch signifikant ist ($p<0,001$). Indes ist der Unterschied der medianen Lungenvolumina von 10%, dass heißt etwa 600ml, welche durch zum einen durch *PulmoFUNC(ILab)*

bzw. *YACTA* und zum anderen durch *Pulmo*© ermittelt wurden, auch klinisch bedeutsam.

5.5.2 Unterschiede zwischen *Volume*© und *YACTA*

Ein Grund für die Differenz zwischen dem vollautomatischen Programm *YACTA* und dem weitgehend manuellen Programm *Volume*© könnte die unterschiedliche Konturfindung der Lungenflügel sein. Gerade bei der manuellen Bearbeitung sind Ungenauigkeiten und damit Fehlermöglichkeiten gegeben, die sich allerdings in verschiedenen Lungenabschnitten unterschiedlich stark auswirken.

Besonders an der Lungenspitze und an der Lungenbasis liegen potentielle Fehlerquellen. Im Bereich der Lungenspitze konnten programmbedingt kleine Anschnitte von Lungenparenchym nicht in das auszuwertende Volumen integriert werden. Im Bereich der Lungenbasis traten Probleme mit der Segmentierung in den Bereichen auf, wo die Recessus nicht mehr miteinander in Verbindung standen. Hier konnte dann häufig nur ein Teil der Recessus integriert werden.

Von großer Bedeutung ist zusätzlich der Hilusbereich, da bei *Volume*© die Bronchien manuell segmentiert werden müssen [Kalender et al., 1991]. Durch die geringe Bildgröße, die Nähe von Bronchien und Lungenparenchym zueinander und die für das Auge sehr ähnlichen Dichtewerte dieser beiden Objekte können in diesem Bereich bei der manuellen Konturmarkierung Fehler auftreten.

Allerdings beschrieben Archer et al. [Archer et al., 1993], dass es im Bereich des Lungenhilus zwischen einer manuell korrigierten und automatisch gefundenen Kontur zu Unterschieden des Emphysemindex, in den das Lungenvolumen entscheidend eingeht, nur in einer Größenordnung von 0,1% kommt. Dies ist klinisch irrelevant.

Auch im Bereich der gesamten Lunge treten durch Schwankungen im Abstand zwischen Markierung und wirklicher Lungengrenze Fehler auf. Die Schwankungen könnten durch unterschiedliche Einflüsse des Partialvolumeneffektes in Abhängigkeit von dem Abstand der Markierung zum Lungenparenchym die Ergebnisse der Quantifizierung des Lungenvolumens verändern [Beier et al., 1998; Kalender et al., 1991; Kemerink et al., 1998].

In Anbetracht der Tatsache, dass bei *Volume*© eine zeitaufwendige manuelle Bearbeitung mit den oben beschriebenen Fehlermöglichkeiten erforderlich ist, ist der Unterschied der Lungenvolumen – Bestimmung von nur 2% sehr gering.

5.5.3 Unterschiede zwischen Pulmo© und YACTA

Auch bei *Pulmo*© besteht das oben beschriebene Problem bezüglich der Markierung des Hilus und der damit verbundenen manuellen Nachsegmentierung.

Trotz einer Vorsegmentierung der CT – Schichten durch *Pulmo*© wurde der Hilusbereich der Lunge nur selten korrekt segmentiert, so dass die gesamte Konturgrenze in den betreffenden Schichten manuell nachsegmentiert werden musste. Dabei ergaben sich ähnliche Entscheidungsprobleme wie bei *Volume*© [Beier et al., 1998; Kalender et al., 1991; Kemerink et al., 1998].

Zudem ergaben sich bei dem Programm *Pulmo*© weitere Schwierigkeiten bei Schichten im Bereich der Lungenspitze und der Lungenbasis: Solange nicht beide Lungenflügel in einer Schicht in einer ausreichenden Größe abgebildet waren, konnte keine Quantifizierung in dieser Schicht vorgenommen werden, da in diesen Fällen die den Körper umgebende Luft vom Programm fälschlicherweise als Teil der Lunge erkannt wurde. Eine manuelle Korrektur war nicht möglich. Selbst wenn beide Lungenflügel in einem kleinen Anschnitt vorhanden waren, wurden fälschlich zu große Lungenvolumina durch das Programm ausgegeben. Daher mussten bei jedem Patienten die kranialen und in geringerem Ausmaß auch die kaudalen Schichten des Datensatzes aus der Auswertung herausgelassen werden, was im Vergleich zu *YACTA* zusätzlich zu kleineren Lungenvolumina führte. Es wurden zwischen 2 % und 38% (Median 15%) der Gesamtschichten der Patienten übersprungen, entsprechend 7 bis 187 Schichten (Median 48).

Diese oben beschriebenen Fehlerquellen bedingen die durch *Pulmo*© ermittelten, um etwa 10% geringeren Lungenvolumina.

Dieses Limit der Software spielt bei HRCT-Aufnahmen, dem ursprünglichen Anwendungsbereich von *Pulmo*©, möglicherweise eine geringere Rolle, da hier einige wenige CT-Schichten quantifiziert werden. Angesichts der durch die MSCT ausgelösten Trendwende zur 3D-Bildgebung kann *Pulmo*© somit nicht zur Anwendung an MSCT-Datensätzen empfohlen werden.

5.5.4 Fehlermöglichkeiten von YACTA

Der Unterschied der mit den Programmen *Volume*©, *Pulmo*©, *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* berechneten Lungenvolumina kann auch dadurch begründet sein, dass das Programm *YACTA* das Lungenvolumen fälschlich zu groß berechnet.

Diskussion

Ein solcher Fehler könnte darauf beruhen, dass die den Körper umgebende Luft oder Anteile des Gastrointestinaltraktes mit zur Lunge gerechnet werden. Doch zumindest bei den hier untersuchten 30 Patienten konnte dieser Fall durch die farbkodierte visuelle Kontrolle der als „Lunge“ markierten Voxel des CT – Datensatzes ausgeschlossen werden.

Dieser Unterschied der mit den betrachteten Programmen ermittelten Lungenvolumina ist vermutlich auch nicht durch die Segmentierung des Tracheobronchialsystems erklärt. Da bei YACTA im Gegensatz zu den anderen Programmen vor Berechnung des Lungenparenchyms das Tracheobronchialsystem, mit einem Volumen vom im Median ca. 87 cm^3 , weitgehend segmentiert wird, wären bei YACTA eher kleinere Lungenvolumina zu erwarten (tatsächlich aber zwischen 2% und 10%).

Eine weitere Fehlerquelle des Programmes YACTA könnte darin liegen, dass größere Anteile als Lunge identifiziert werden.

Während bei den anderen Programmen ein oberer Grenzwert von -200HE für die Identifizierung des Lungenparenchyms eingestellt ist, wird bei YACTA ein Grenzwert von -500HE zur ersten Markierung des Lungenparenchyms gewählt.

Durch diesen kleineren Grenzwert ergibt sich für die Identifizierung von Lungengewebe also ein kleinerer Wertebereich $[-1024\text{HE}; -500\text{HE}]$ gegenüber dem größeren Dichtebereich bei den anderen Programmen von $[-1024\text{HE}; -200\text{HE}]$.

Allerdings werden bei YACTA nach der ersten Segmentierung noch weitere Voxel der Lunge zugerechnet, nämlich solche, die von vorher markierten Lungenvoxeln umgeben sind (Kapitel 3.5). Sofern diese neuidentifizierten Lungenvoxel eine Dichte von kleiner -200HE haben, kann man durch deren Hinzunahme den Unterschied der Lungenvolumina nicht erklären. Erst wenn der Anteil dieser neu hinzugenommenen Voxel mit Hounsfieldeinheiten größer -200HE relativ groß wäre, könnte hierdurch der Unterschied in den berechneten Lungenvolumina zwischen YACTA und *Pulmo© / Volume©* bedingt sein.

Daher sind bei YACTA durch die Integration u.a. von Gefäßen in das Lungenparenchym systematische Fehler möglich, die zu einer tendentiellen Überschätzung des Lungenvolumens führen können.

Während sich also einige Hinweise oder Fehlermöglichkeiten für eine Unterschätzung des Lungenvolumens durch die Programme *Volume©* und *Pulmo©*

finden, ist – wie oben gezeigt – auch eine Überschätzung des Lungenvolumens durch YACTA möglich.

5.5.5 Unterschiede zwischen PulmoFUNC(ILab) und YACTA

Der Ablauf des Programmes *PulmoFUNC(ILab)* entspricht im wesentlichen dem des Programmes YACTA (vgl. Kapitel 3.5 und 3.6). Beide Programme benutzen je einen festen, aber unterschiedlichen Grenzwert für die Segmentierung der Lunge (bei *PulmoFUNC(ILab)* -200HE und bei YACTA -500HE). Ein weiterer Unterschied besteht in der zusätzlichen Anwendung eines Korrekturverfahrens bei YACTA.

Durch dieses Korrekturverfahren wird erreicht, dass sich trotz der unterschiedlichen Grenzwerte die bestimmten Lungenvolumina weder statistisch signifikant noch klinisch relevant mit einer Differenz von 0,4% unterscheiden.

Sowohl YACTA als auch *PulmoFUNC(ILab)* integrieren im Programmablauf die Gefäße zur Lunge, die im Lungenparenchym liegen. Die Lungenvolumina, die mit den Programmen YACTA und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelt wurden, entsprechen also dem Volumen der gesamten Lunge. Im Gegensatz dazu werden durch den festen Grenzwert bei *Volume©* und *Pulmo©* die Gefäße weitgehend aus dem Lungenvolumen ausgeschlossen. Somit geben die durch die Programme *Pulmo©* und *Volume©* ermittelten Lungenvolumina, eher die Volumina der belüfteten Lunge wieder. Insgesamt werden also die Lungenvolumina durch YACTA und *PulmoFUNC(ILab)* größer berechnet als die von *Pulmo©* und *Volume©*. Dieser Sachverhalt kann sowohl als eine Überschätzung als auch als eine Unterschätzung der Lungenvolumina interpretiert werden.

5.6 Emphysemvolumina

5.6.1 Gesamtergebnisse

Die Korrelationsanalysen der Emphysemvolumina zeigen vergleichbare Ergebnisse zu den Lungenvolumina. Die Korrelationen der betrachteten Programme bezüglich des Emphysemvolumens sind durchweg sehr hoch (Tab. 11, $R^2 > 0,9$).

Die geringfügig kleineren Bestimmtheitsmaße bei den Vergleichen von *Volume©* mit jeweils einem anderen Programm sind durch die beiden Ausreißer bedingt, die nur bei den Emphysemvolumina auftraten (Abb.28, 31 und 32).

Diskussion

Die Emphysemvolumina, die durch das Programm *YACTA mit Fehlerkorrektur* gemessen wurden, sind durchweg größer als die Emphysemvolumina, die mit den Programmen *Volume©*, *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* bestimmt wurden (Abb.34, Tab.12). Die zugehörigen Bland Altman Diagramme zeigen zum einen anschaulich die entsprechende positive Differenz, andererseits aber auch eine Zunahme der Differenz mit steigenden Mittelwerten. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass durch die Fehlerkorrektur bei *YACTA* bei größeren Emphysemvolumina überproportional viele zusätzliche Emphysemvoxel hinzugerechnet werden (Abb.28, 29 und 30).

Die von *Volume©* gemessenen Emphysemvolumina sind abgesehen von Ausreißern größer als die von *Pulmo©* gemessenen Emphysemvolumina. Die Unterschiede sind nahezu unabhängig von der Größe der Volumina (Abb.31, 34).

Dagegen sind die von *Volume©* gemessenen Emphysemvolumina durchweg kleiner als diejenigen von *PulmoFUNC(ILab)* (Abb.32, 34).

Die Emphysemvolumina, die mit Hilfe des Programms *Pulmo©* bestimmt wurden, sind durchweg kleiner als diejenigen, die von *PulmoFUNC(ILab)* gemessenen (Abb.33, 34).

Es liegen insgesamt zwischen den Programmen signifikante Unterschiede der Emphysemvolumina vor (Tab.12, 13, 14 und 15).

5.6.2 Unterschiede zwischen *Volume©* und *YACTA*

In zwei Fällen (sehr große Datensätze mit 581 bzw. 659 CT-Bildern) werden durch *Volume©* die Emphysemvolumina fälschlicherweise zu niedrig gemessen. Bei der Berechnung der Lungenvolumina tritt dieser Fehler jedoch nicht auf.

Wie bei den Lungenvolumina misst *Volume©* auch das Emphysemvolumen niedriger als *YACTA* (Abb.34, Tab.12 zu Abb.26, Tab.6). Dies ist allerdings bei dem Emphysemvolumen deutlich stärker ausgeprägt als bei dem Lungenvolumen. Während die durchschnittliche Differenz der Lungenvolumina im Median nur etwa 2% beträgt (Tab.6, 119ml), liegt dieser Wert der Emphysemvolumina bei etwa 17% (entspricht 65ml) (Tab.12).

5.6.3 Unterschiede zwischen Pulmo© und YACTA

Die Emphysemvolumina von *Pulmo*© sind genau wie die Lungenvolumina kleiner als die entsprechenden Volumina von *YACTA* (Abb.34, Tab.12 zu Abb.26, Tab.6).

Wie bei dem Programm *Volume*© besteht auch bei dem Programm *Pulmo*© im Vergleich zu *YACTA* bei den Emphysemvolumina ein größerer Unterschied (etwa 23% entspr. 96ml, Tab.12) als bei den Lungenvolumina (etwa 10% entspr. 601ml, Tab.6). Beide Differenzen sind statistisch signifikant ($p < 0,001$). Bei einem Median der ermittelten Emphysemvolumina von etwa 460ml ist dieser Unterschied von 96ml durchaus auch klinisch relevant.

Die kleineren Emphysemvolumina können wie auch die kleineren Lungenvolumina zum Teil durch Schichten im Bereich der Lungenspitze /-basis bedingt sein, die nicht berücksichtigt werden. Dies ist aber keine ausreichende Erklärung, warum der relative Unterschied der Emphysemvolumina größer ist als der der Lungenvolumina.

Auffällig ist auch hier, dass sowohl bei den Lungenvolumina wie auch bei den Emphysemvolumina die relativen Unterschiede zwischen den Programmen *Pulmo*© und *YACTA ohne Fehlerkorrektur* (etwa 10%) vergleichbar sind (Tab.16).

Der größere Unterschied der Emphysemvolumina dürfte überwiegend auf die bei *YACTA* durchgeführte Fehlerkorrektur zurückzuführen sein.

Daher stellt sich wie im Kapitel 5.6.2 auch hier die Frage nach der Richtigkeit der Fehlerkorrektur (s.u. Kap. 5.6.5).

5.6.4 Unterschiede zwischen PulmoFUNC(ILab) und YACTA

Das Programm *YACTA* misst signifikant ($p < 0,001$, Tab.12) größere Emphysemvolumina als *PulmoFUNC(ILab)* (Abb.34), im Median etwa 50 ml, entsprechend einer relativen Differenz von 12% (Tab.12). Dagegen sind die von *YACTA* ermittelten Lungenvolumina kleiner als die von *PulmoFUNC(ILab)* bestimmten (21ml, 0,4%), dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant ($p = 0,124$).

Es ist zumindest fraglich, ob diese Differenz bei einem Median des Emphysemvolumens von 461ml ermittelt mit *YACTA* klinisch relevant ist. Allerdings kann für eine Verlaufsbeurteilung zum Beispiel im Rahmen eines Therapiemonitoring eine solche Differenz dennoch bedeutsam sein.

Diskussion

Ohne Fehlerkorrektur im Programm *YACTA* beträgt die durchschnittliche Differenz nur noch 0,4%, vergleichbar der entsprechenden Differenz der Lungenvolumina von 0,4% (Tab.16 und Tab.6).

Somit sind also neben den Lungenvolumina auch die Werte der Emphysemvolumina von *PulmoFUNC(ILab)* und „*YACTA ohne Fehlerkorrektur*“ nahezu identisch.

5.6.5 Einfluss der Fehlerkorrektur bei YACTA

Die Fehlerkorrektur von *YACTA* erhöht die Anzahl der primär gefundenen Emphysemvoxel. Es werden zusätzlich solche Voxel zu Emphysemvoxeln erklärt, deren Dichtewerte zwischen -910HE und -950HE liegen, wenn sie gleichzeitig von primär erkannten Emphysemvoxeln umgeben sind (Kap.3.5). Voxel mit Dichtewerten größer -910HE werden grundsätzlich nicht als Emphysemvoxel identifiziert.

Die leichten Schwankungen der Dichtewerte von Voxeln innerhalb eines Emphysemgebietes könnten durch den Partialvolumeneffekt bedingt sein [Beier et al., 1998].

Ohne diese Fehlerkorrektur verbleiben auch in homogenen Emphysemregionen einzelne Voxel ohne Zuordnung zum Emphysem. Nach den Ergebnissen von Coxson et al [Coxson et al., 1999], ist davon auszugehen, dass die Integration dieser Fehlerkorrektur eine sinnvolle Methode ist, um Partialvolumeneffekte und Bildrauschen auszugleichen und auch um kleinere Emphysemläsionen zu erkennen.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich mit dem Vergleich der CT – Quantifizierung und Quantifizierung an pathologischen Präparaten beschäftigt, um den besten Grenzwert der Emphysemdetektion für eine möglichst optimale Korrelation zwischen CT und Pathologie zu ermitteln. Müller et al. [Müller et al., 1988] verwenden in dem Programm „Density Mask“ einen oberen Grenzwert von -910HE, der bei ihren Ergebnissen die beste Übereinstimmung mit den pathologischen Befunden ergab. Andere Arbeitsgruppen wiesen auf Faktoren hin, die diese Grenzwerte wesentlich beeinflussen können z.B. Atemlage und Patientenlagerung.

Die Verwendung intravenöser Kontrastmittel beeinflusst nach Gevenois ebenfalls den optimalen Grenzwert. Im Gegensatz zu der Studie von Müller, in der Kontrastmittel in der Untersuchung verwendet wurden, findet er für Untersuchungen ohne Kontrastmittel die beste Übereinstimmung bei einem Grenzwert von -950HE [Gevenois et al., 1995; Gevenois et al., 1996].

Diskussion

Selbst bei einem oberen Grenzwert von -910HE werden emphysematöse Läsionen, die einen kleineren Durchmesser als 5mm haben, nicht erkannt [Coxson et al., 1999; Gevenois et al., 1995]. In der Arbeit von Coxson et al. [Coxson et al., 1999] wurde postuliert, dass solche kleinen Läsionen Dichtewerte zwischen -856HE und -910HE haben. In dieser Studie wurden allerdings 10mm dicke Schichten in Nativtechnik verwendet. Bei diesen relativ „dicken“ Schichten werden die emphysematösen Bereiche der großen Voxel jedoch im Sinne des Partialvolumeneffektes dichtegemittelt, was die resultierende Dichte dieser Voxel durch Addition von Lungengerüst erhöht [Beier et al., 1998]. Somit unterschätzen alle Programme, die den festen Grenzwert von -950HE verwenden (*Volume*®, *Pulmo*® und *PulmoFUNC(ILab)*) das Emphysemvolumen noch stärker. Dies gilt in gleicher Weise auch für die von *YACTA* ohne Fehlerkorrektur ermittelten Emphysemvolumina.

Obwohl sich die relativen Unterschiede der Emphysemvolumina, die mit den Programmen *Volume*®, *Pulmo*®, *YACTA ohne Fehlerkorrektur* und *PulmoFUNC(ILab)* berechnet wurden, den relativen Unterschieden der Lungenvolumina angleichen und somit die größeren relativen Unterschiede zwischen den Emphysemvolumina durch die Fehlerkorrektur von *YACTA* bedingt sind, ist aus dem oben beschriebenen zu schließen, dass *YACTA mit Fehlerkorrektur* die realistischeren Emphysemvolumina ermittelt.

Insgesamt sind also die statistisch signifikanten Unterschiede der Programme teilweise auf die Fehlerkorrektur von *YACTA* zurückzuführen, wobei aber auch Effekte durch Segmentierungsunterschiede (z.B. Atemwege) möglich sind.

5.7 Emphysemindizes

5.7.1 Gesamtergebnisse

Die Emphysemindizes (EI) werden als Quotient aus Emphysemvolumen (EV) und Lungenvolumen (LV) berechnet, $EI = EV/LV$. Sie nehmen also theoretisch Werte zwischen 0% (kein Emphysem) und 100% (gesamte Lunge emphysematisch) an. Durch die Quotientenbildung müssten sich gleiche relative Unterschiede zwischen den Lungen- / und Emphysemvolumina ausgleichen, es lägen dann keine signifikanten Unterschiede der von jeweils zwei Programmen ermittelten Emphysemindizes mehr vor. Andererseits sprechen signifikante Unterschiede der Emphysemindizes dafür, dass die Unterschiede bei einem der beiden Volumina

größer sind als die bei dem anderen. Der Emphysemindex wäre also ein geeignetes Mittel, um konstante relative Unterschiede, die durch programmspezifische Verfahren bedingt sind, zwischen jeweils 2 Programmen auszugleichen. So würden sich die unterschiedlich ermittelten Lungenvolumina zwischen *YACTA / PulmoFUNC(ILab)* und *Volume© / Pulmo©* (Kapitel 5.5) im Emphysemindex ausgleichen. Der Emphysemindex könnte also auch dann als diagnostisches Kriterium genutzt werden, wenn durch Unterschiede zwischen Programmen die Lungen- / Emphysemvolumina nicht unmittelbar vergleichbar sind.

Die Verwendung des Emphysemindex ist dann problematisch, wenn sich programminterne Algorithmen in unterschiedlichem Maße auf das Lungen- und Emphysemvolumen auswirken (hier z.B. die Fehlerkorrektur bei *YACTA*).

Die Mediane der Emphysemindizes ermittelt durch die betrachteten Programme unterscheiden sich absolut gesehen nur wenig, sie liegen zwischen 7% (*Volume©, PulmoFUNC(ILab)*) und 9% (*YACTA*) (Tab.17). Dennoch bestehen signifikante Unterschiede.

5.7.2 Unterschiede zwischen *YACTA* und *Volume© / Pulmo©*

Wegen der deutlich größeren relativen Unterschiede der Emphysemvolumina (Tab.12) im Vergleich zu denen der Lungenvolumina (Tab.5), die mit den Programmen *YACTA* einerseits und *Volume© / Pulmo©* bestimmt wurden, besteht ein signifikanter Unterschied der Emphysemindizes zwischen *YACTA* und diesen beiden Programmen ($p < 0,001$, Tab.19).

Wie in den Bland Altman Diagrammen (Abb.36, 37) und in Tab.19 zu erkennen, sind die mit *YACTA* ermittelten Emphysemindizes bis auf zwei Ausreißer durchweg größer als die mit *Volume© / Pulmo©* bestimmten. Dabei besteht ein eindeutig linearer Zusammenhang mit hohen Bestimmtheitsmaßen (Tab.18). Der Unterschied der Emphysemindizes beträgt im Median jeweils 1%.

Ursache für die signifikant größeren Emphysemindizes, berechnet durch *YACTA*, ist, dass durch die von *YACTA* verwendete Fehlerkorrektur größere Emphysemvolumina bestimmt werden (Kapitel 3.5).

5.7.3 Unterschiede zwischen *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)*

Der Emphysemindex, der aus den Daten des Programms *YACTA* bestimmt wurde, ist ebenfalls signifikant größer als der aus dem Datenmaterial des Programms

Diskussion

PulmoFUNC(ILab) bestimmte ($p < 0,001$, Tab.19, Abb.38). Das hohe Bestimmtheitsmaß zeigt auch hier den eindeutig linearen Zusammenhang (Tab.18) Bei nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Lungenvolumina ($p = 0,124$, Tab.5) entstehen durch die Fehlerkorrektur von YACTA signifikante Unterschiede zwischen den Emphysemvolumina ($p < 0,001$, Tab.12), was obigen signifikanten der Emphysemindizes erklärt.

5.7.4 Vergleich zwischen *Volume*©, *Pulmo*© und *PulmoFUNC(ILab)*

Die mit *Volume*©, *Pulmo*© und *PulmoFUNC(ILab)* berechneten Emphysemindizes sind nicht signifikant unterschiedlich (Tab.20, 21 und 22), obwohl sich die jeweiligen Lungen- und Emphysemvolumina signifikant voneinander unterscheiden (Abb.26, Tab.7, 8 und 9 und Abb.34, Tab.13, 14 und 15). Dies zeigt, dass sich die relativen Unterschiede zwischen den Lungen- und Emphysemvolumina nur gering voneinander unterscheiden.

Die Korrelationsanalysen ergeben in diesen Fällen aber ebenfalls sehr hohe Bestimmtheitsmaße zwischen 0,89 (*Pulmo*© / *Volume*©) und 0,99 (*Pulmo*© / *PulmoFUNC(ILab)*) (Tab.18).

Die vorliegenden relativen Unterschiede zwischen den Lungen- und Emphysemvolumina der Programme gleichen sich durch die Quotientenbildung aus. Insofern wird durch die Division bei der Berechnung des Emphysemindizes eine systematische Über- oder Unterschätzung sowohl von Lungen- als auch Emphysemvolumen eliminiert. In diesen Fällen wären dann die Emphysemindizes nahezu identisch und somit geeignete Parameter zum Vergleich solcher Programme. Für diese Arbeit konnte dies für die Programme *Volume*©, *Pulmo*© und *PulmoFUNC(ILab)* gezeigt werden, so dass die dort ermittelten Emphysemindizes vergleichbar sind.

5.7.5 Vergleich der Emphysemindizes in der Literatur

Der Emphysemindex wird häufig als charakteristisch für die Ausprägung bzw. den Schweregrad eines Emphysems angesehen, doch liefert dieser Wert alleine keine Aussagen über die Verteilung des Emphysems in der Lunge [Gierada et al., 1997]. Cederlund et al. stellen ein Verfahren vor, mit dem die regionale Emphysemverteilung mit Hilfe des Emphysemindex ermittelt werden kann [Cederlund

et al., 2002b]. In dieser Studie wurden die durch einen Computer ermittelten Emphysemindizes in einem Diagramm gegen die Lungenschichten von kranial nach kaudal sortiert aufgetragen. Aus der Steigung der Ausgleichsgerade dieser Kurve können die Heterogenität und die prädominante Emphysemregion ermittelt werden. Solche regionale Analyse ermöglichen die hier betrachteten Programme allerdings nur teilweise. Beim Programm *YACTA* kann die pleuranahe Emphysemprädominanz für den paraseptalen Emphysemtypus aus den Daten abgelesen werden. Mit *PulmoFUNC(ILab)* wird sogar eine lappenbezogene Berechnung der Emphysemparame-ter möglich. Die anderen herkömmlichen Programme *Volume©* und *Pulmo©* bieten jedoch nur eine Diagnostik anhand von globalen Parametern (Gesamtlungenvolumen, Gesamtemphysemvolumen, Gesamtemphysemindex) an.

Zudem ist strittig, ob sich durch die Berechnung nur des Emphysemindex tatsächlich Gesunde von Emphysematikern unterscheiden lassen oder ob hierdurch alleine eine Klassifikation des Schweregrades eines Emphysems möglich ist. Ansätze zu einer solchen differenzierteren Betrachtung liegen vor. Mishima et al. führen zur besseren Charakteristik und Unterscheidung dieser Gruppen eine Verteilungsanalyse der Emphysemcluster mit Hilfe einer „Power – Law“ Analyse und der Berechnung charakteristischer Exponenten einer Verteilungsfunktion der Clustergrößen ein [Mishima et al., 1999].

Alternativ stellen Blechschmidt et al. mit dem Bulla index eine Maßzahl vor, bei der eine Gewichtung nach der Größe zusammenhängender Emphysemgebiete vorgenommen wird [Blechschmidt et al., 2001]. Nur das Programm *YACTA* berücksichtigt, wie oben unter Kapitel 3.5 beschrieben, einen an die 3D-Technik der MSCT angepassten Bulla index zur Emphysemquantifizierung und Emphysemeinteilung.

5.8 Mittlere Lungendichten

5.8.1 Allgemeines

Für alle Programme wurde die mittlere Lungendichte als durchschnittlicher Dichtewert der Voxel innerhalb der Grenzen des Lungenparenchyms berechnet, die durch programmspezifische Algorithmen als Lungengewebe identifiziert wurden. Wie

Diskussion

bei jedem Durchschnittswert kann der Wert der mittleren Lungendichte durch einige wenige Voxel, die extreme Dichtewerte haben, stark beeinflusst werden.

Bei gleichzeitigem Vorliegen von emphysematösen Bereichen und solchen mit größeren Lungendichten wie zum Beispiel fibrotische Areale, liefert die mittlere Lungendichte (MLD) als Durchschnittswert fälschlicherweise zu hohe Werte.

Durch diese Problematik ist die Aussagekraft der MLD eingeschränkt und somit als Diagnoseparameter ungeeignet. Sie eignet sich allenfalls als intraindividuelle Verlaufparameter.

5.8.2 Vergleich YACTA und PulmoFUNC(ILab) versus Volume© und Pulmo©

YACTA und *PulmoFUNC(ILab)* zählen auch das Lungengerüst und die Gefäße zum Lungenparenchym, wohingegen *Pulmo©* und *Volume©* nur den tatsächlich belüfteten Anteil der Lunge dem Lungenparenchym zurechnen. Zudem bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit den Programmen *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten mittleren Lungendichten ($p=0,84$, Tab.25). Zwischen den mittleren Lungendichten, die mit den Programmen *Volume©* und *Pulmo©* ermittelt wurden, bestehen signifikante Unterschiede ($p<0,001$, Tab.26), die vermutlich auf eine bessere manuelle Segmentierbarkeit des Hilusbereichs im Ablauf des Programms *Volume©* zurückzuführen ist. Aus diesen Gründen wird im folgenden paarweise, das heißt *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* einerseits und *Volume©* und *Pulmo©* andererseits verglichen und diskutiert.

Bei einer sehr guten Korrelation der mittleren Lungendichten von zwischen 0,889 (*YACTA* - *Volume©*) und 0,964 (*YACTA* - *Pulmo©*) (Tab.24), unterscheiden sich die mittleren Lungendichten dieser zwei Gruppen deutlich. Die mit *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten mittleren Lungendichten sind überwiegend größer als diejenigen von *Volume©* und *Pulmo©* ermittelten. Es besteht keine eindeutige Tendenz der intraindividuellen Differenzen zu den Dichtewerten (Abb.44 bis Abb. 46). Die mittleren Lungendichten, berechnet mit den Programmen *Volume©* und *Pulmo©*, sind jeweils signifikant kleiner als diejenigen, die mit den Programmen *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* berechnet wurden.

Trotz durchschnittlich kleinerer Lungendichtewerte bei *Volume©* und *Pulmo©* ist das berechnete Emphysemvolumen kleiner als bei *PulmoFUNC(ILab)* und insbesondere kleiner als bei *YACTA*.

Diskussion

Dieser Effekt insbesondere zu *YACTA* ist wahrscheinlich auf die Fehlerkorrektur zurückzuführen. Diese integriert im Anschluss an die primäre Emphysemdiagnostik auch Voxel, deren Dichte zwischen -910 und -950HE liegen (Kapitel 3.5).

Bei der Analyse dieser Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergeben sich im wesentlichen zwei Ursachen:

Im Anschluss an die dichtewertbasierte Lungensegmentierung kommt es bei *YACTA* zur Integration zusätzlicher Voxel mit potentiell größeren Dichtewerten wie zum Beispiel Lungengefäßen (Kap.3.5). Diese Voxel beeinflussen die mittlere Lungendichte in Richtung zu größeren Werten. Wie oben beschrieben (Kap.5.8, S.143), können selbst wenige Extremwerte mit einer Dichte von z.B. +50HE (Gefäße) die mittlere Lungendichte von z.B. -850HE stark beeinflussen.

Das Programm *PulmoFUNC(ILab)* benutzt einen ähnlichen Algorithmus mit dem Ergebnis, dass u.a. die Gefäße mit größeren Dichtewerten ebenfalls in das Lungenparenchym integriert werden.

Andererseits können während der Bearbeitung des Datenmaterials mittels der Programme *Volume©* und *Pulmo©* im Gegensatz zu der Bearbeitung mittels *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* größere Anteile des Tracheobronchialbaums nicht ausgeschlossen werden. Durch die sehr kleinen Dichtewerte innerhalb des Tracheobronchialbaums wird die mittlere Lungendichte auf diese Weise bei *Volume©* und *Pulmo©* verständlicherweise kleiner.

5.8.3 Zusammenfassender Vergleich

Nach diesen Ergebnissen kann man also nicht unmittelbar von einem kleineren durchschnittlichen Lungendichtewert auf ein größeres Emphysemvolumen schließen. Wegen der starken Beeinflussung der mittleren Lungendichte durch einzelne Voxel mit Extremwerten, scheint die mittlere Lungendichte nur sehr eingeschränkt für die Emphysemdiagnostik nutzbar zu sein. Möglicherweise kann die mittlere Lungendichte für einen intraindividuellen Vergleich im Verlauf einer Therapiestudie benutzt werden.

In der Literatur wird sowohl die Ansicht vertreten, dass mittels der mittleren Lungendichte nicht zwischen Emphysem und Nicht - Emphysem unterschieden werden kann, als auch dass die MLD einen Anhalt für das Ausmaß eines Emphysems liefert.

Diskussion

So fanden Kinsella et al. [Kinsella et al., 1990], dass die mittlere Lungendichte nicht eindeutig zwischen Fällen ohne signifikantes Emphysem und Fällen mit mehr als 5 % Emphysem differenzieren kann.

In anderen Arbeiten finden sich jedoch bei kleineren MLDs ausgeprägtere Emphysemvolumina [Beinert et al., 1995a; Kinsella et al., 1990]. Dies ist vermutlich auf eine andere Bildbearbeitung zurückzuführen.

In den hier betrachteten Programmen gibt es wesentliche Unterschiede in den Detektionsalgorithmen des Lungenparenchyms, die die MLD beeinflussen können.

Hierzu gehören die unterschiedliche Konturfindung und vor allem die unterschiedliche Berücksichtigung von Gefäßen und Tracheobronchialbaum.

Im Gegensatz zu den Programmen *Volume*© und *Pulmo*© werden bei *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* unter anderem die Gefäße in das Lungenparenchym integriert. Das führt, wie oben beschrieben, zu größeren mittleren Lungendichten.

Eine noch sensitivere Diskriminierung zwischen „Emphysem“ und „Gesund“ ergab sich nach Beinert et al. bei einer Differenzierung der Lunge in ihre „Funktionsbereiche“ (Luft < -900HE, am Gasaustausch beteiligtes Lungenparenchym -899HE bis -800HE und Lungenstruktur > -699HE) mit den entsprechenden Dichtebereichen [Beinert et al., 1995a].

5.9 Vergleich *Pulmo20* mit *Pulmo*©

Bei der mit *Pulmo20* bezeichneten Auswertung wird nur jede 20. Schicht des gesamten MSCT-Datensatzes zur Berechnung der Volumina (Emphysem- und Lungen) herangezogen. Diese schichtweise Darstellung der Lunge mit entsprechenden Untersuchungslücken simuliert die Methode der konventionellen HRCT. Durch den Vergleich von *Pulmo20* mit *Pulmo*© wird also das konventionelle HRCT mit der modernen Technik des MSCT verglichen. Um vergleichbare Volumina zu erhalten wurden die jeweiligen Flächen der *Pulmo20* Auswertung, die 1mm dicken Schichten entsprechen, mit dem Korrekturfaktor 20mm multipliziert. Hierbei wird impliziert, dass die gemessenen Schichten repräsentativ sind für jeweils 20 Schichten. Da es nur um die Frage geht, ob die aus einem so reduzierter Datensatz berechneten Volumina und Emphysemindizes mit denen eines vollständigen

Diskussion

Datensatzes vergleichbar sind, wurde diese Untersuchung nur für die Datensätze, die mit dem Programm *Pulmo*© ermittelt wurden, durchgeführt. Durch die Beschränkung auf ein Programm werden programmspezifische Einflussfaktoren in der Erkennung der Lungen- und Emphysemanteile vermieden.

Die durch *Pulmo20* ermittelten Lungen- / Emphysemvolumina waren signifikant größer als die durch *Pulmo*© ermittelten (Abb.51, 52, Tab. 29, 30), Lungenvolumina: $p=0,006$ / Emphysemvolumina: $p<0,001$). Diese Differenz beträgt im Median etwa 1% für das Lungenvolumen und für das Emphysemvolumen etwa 7% (Tab. 28, 29). Daher sind auch die Werte für den Emphyseindex bei *Pulmo20* signifikant größer als bei *Pulmo*© ($p<0,001$, Abb.53, Tab.31).

Es ist fraglich, ob die statistisch signifikanten Unterschiede klinisch bedeutsam sind. Möglicherweise sind sie jedoch für eine intraindividuelle Verlaufsbeobachtung und zur Therapieüberwachung relevant.

Worauf die systematische Überschätzung sowohl des Lungenvolumens wie auch des Emphysemvolumens und auch des Emphyseindex durch das Programm *Pulmo20* zurückzuführen ist, ist nicht offensichtlich.

Da die Schichten, die mit *Pulmo20* bearbeitet werden sollten, zufällig ausgewählt wurden, können Unterschiede der Volumina dadurch zustande kommen, dass diese ausgewählten Schichten nicht repräsentativ für die nachfolgenden 19 Schichten waren.

Besonders relevant scheint dieses Problem im Bereich der Lungenspitze und der Lungenbasis zu sein.

Wegen der Verjüngung der maximalen Transversaldurchmesser der Lungenfelder nach kranial kann es im Bereich der Lungenspitze zu einer Überschätzung der Lungen- und Emphysemvolumina kommen.

In den basalen Lungenabschnitten, in denen sich durch die Zwerchfellrippenwinkel die Lungenfläche nach kaudal verkleinert, ist dementsprechend ein umgekehrter Effekt, also eine Unterschätzung, zu erwarten. Anschaulich ist dies dem schematischen Bild in Abbildung 54 zu entnehmen.

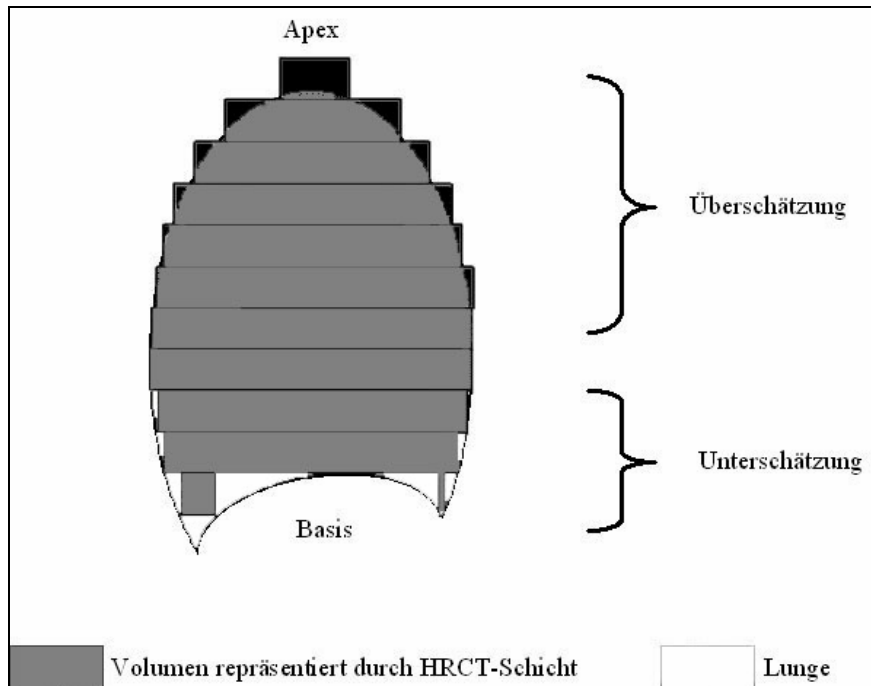


Abb.54: Schematische Darstellung der Repräsentation der Lunge durch HRCT Schichten durch *Pulmo20*. Die Volumina der HRCT – Schichten sind dunkelgrau, die tatsächliche Lunge hellgrau und die überschätzten Volumina schwarz dargestellt.

Wegen der relativ großen Ausdehnung des Hilus mit sehr unterschiedlicher und wechselnder Größe der Lungenvolumina dürften hier keine größeren Unterschiede zwischen der repräsentativen Schicht und dem Gesamtbereich bestehen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich die unterschiedlichen Fehler an der Lungenspitze, im Hilus und an der Lungenbasis nicht ausgleichen. Da *Pulmo20* in den untersuchten Datensätzen größere Lungen- und Emphysemvolumina misst, spielen also Bereiche, in denen diese Volumina überschätzt werden, eine größere Rolle. Vermutlich handelt es sich dabei um die apikalen Lungenabschnitte.

5.10 Vergleich der Emphysemcharakterisierung durch einen Radiologen und durch das Programm YACTA

Im Kapitel 4.7. wurden die Übereinstimmungen der Befundung durch einen erfahrenen Radiologen mit der durch das Programm YACTA für die drei betrachteten Emphysemtypen (zentrilobuläres -, panlobuläres- und paraseptales Emphysem) dargestellt.

Bewusst wurde hier also auf die Verwendung bereits vorhandener Klassifikationskonzepte, wie z.B. von Cederlund et al. [Cederlund et al., 2002a]

Diskussion

angewandt, verzichtet. Da der Vergleich primär der Validierung dieser neuartigen Funktion von YACTA dienen sollte, beschränkte sich der Vergleich auf das Vorhandensein von zentrilobulären, panlobulären oder paraseptalen Befallsmustern. Die unterschiedlichen Schweregrade wurden dabei nicht berücksichtigt.

Unterschiede in der Klassifizierungen dieser Emphysemtypen zwischen Radiologe und YACTA können verschiedene Ursachen haben. Prinzipiell kann ein Unvermögen eines der beiden Verfahren (Befunder oder Software) vermutet werden. Da objektive Verfahren zur Bestimmung des Emphysemtyps bisher nicht existieren, muss die subjektive Bestimmung durch den Radiologen als „Goldstandard“ dienen. Offensichtlich sind die Algorithmen, die YACTA zur Klassifizierung verwendet, nicht in allen Fällen in der Lage, das radiologische Befundungsmuster zu imitieren. Aber diese Befundung durch den Radiologen ist weder objektiv noch konstant.

Die beste Konkordanz fand sich beim panlobulären Emphysem mit 26 von 30 übereinstimmenden Beurteilungen entsprechend einem hohen Kappa – Maß von 0,73 (Tab.33). Die im Programm YACTA für diesen Fall definierten Grenzwerte stimmen also am ehesten mit den visuellen Kriterien eines Radiologen für das Vorliegen dieses Emphysemtyps überein.

Hingegen wird ein durch YACTA als diffuses zentrilobuläres Emphysem bewertetes Bild von einem erfahrenen Radiologen nicht regelhaft als ein solches bezeichnet. Nur in der Hälfte der Fälle (15 von 30) stimmte die Beurteilung des Radiologen mit der von YACTA überein, entsprechend einem sehr niedrigen Kappa Maß von 0,03 (Tab.32).

In unserem Fall liegt eher eine Überschätzung durch das Programm YACTA vor, da in 11 von 30 Fällen ein von YACTA diagnostiziertes zentrilobuläres – Emphysem vom Radiologen nicht als solches klassifiziert wurde.

Bei nahe benachbarten kleinen Bullae fasst das Programm YACTA diese fälschlicherweise zu einer größeren Bulla zusammen. Dies kann dazu führen, dass ein eigentlich nicht zentrilobuläres Emphysem dennoch als solches klassifiziert wird. Diese vermeintlich größeren Bullae werden durch den Radiologen bei der visuellen Betrachtung nicht festgestellt. In solchen Fällen wird also ein eigentlich nicht zentrilobuläres Emphysem durch den Radiologen richtig und durch das Programm falsch klassifiziert, was die relativ hohe Anzahl dieser 11 Patienten erklärt.

Diskussion

Andererseits fallen bei der visuellen Analyse des Emphysems durch den Radiologen diffus verteilte Emphysemanteile weniger auf [Kauczor et al., 2002; Stern et al., 1995]. Durch die Dichte- und Größenanalyse bei *YACTA* werden diese dagegen berücksichtigt. Auch dies führt zu einer relativen Überschätzung des zentrilobulären Emphysemanteils durch *YACTA*, was aber möglicherweise der Realität eher entspricht.

Beim paraseptalen Emphysem liegt eine nur schwache Übereinstimmung vor. Diese Konkordanz ($k=0,27$) ist vor allem dadurch begründet, dass bei relativ vielen Patienten (19 von 30) weder der Radiologe noch das Programm einen solchen Emphysemtyp diagnostiziert haben (Tab.34). Tendenziell wird allerdings ein paraseptales Emphysem durch den Radiologen eher diagnostiziert als durch das Programm *YACTA*. Statistisch ist dies aber nicht signifikant, so dass eine Systematik einer tendenziellen Unterschätzung durch *YACTA* nicht gesichert ist.

Zusammenfassend muss man also festhalten, dass die Konkordanzen in der Beurteilung von den Emphysemtypen abhängen und nur im Falle des panlobulären Emphysems als ausreichend angesehen werden können.

Natürlich liefern computergestützte Klassifizierungsverfahren durch ihre fest definierten Grenzwerte reproduzierbare Aussagen und bieten daher auch die Möglichkeit objektiver intraindividuelle Vergleiche.

Die radiologische Einschätzung ist naturgemäß subjektiver und hat gerade im Grenzbereich kleinerer Emphysemlasen Schwierigkeiten.

5.11 Schlussfolgerung der Diskussion

Die konventionelle subjektive Beurteilung des Volumens und des Schweregrades eines Emphysems ist schwierig und ungenau. Die Kombination von moderner CT – Technik in Form der MS – CT und computerunterstützter Nachbearbeitung liefert die objektive Informationen über den Schweregrad und die Verteilung des Lungenemphysems. Momentan ist der Zeitaufwand bei der computergestützten Emphysemdiagnostik mit den hier verwendeten Programmen so hoch, dass diese Programme in der Routinediagnostik noch nicht eingesetzt werden. Außerdem ergeben sich dadurch Probleme, dass die Programme *Pulmo©* und *Volume©* fehlerhafte Volumina bestimmt haben. Diese Fehler waren nur durch den Vergleich

Diskussion

mit den Volumina der anderen Programme erkennbar. Die Programme *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* arbeiteten bei dem untersuchten Datenmaterial zuverlässiger.

Zwischen den durch die Programme *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten Lungenvolumina bestehen keine signifikanten Unterschiede, da diese beiden das gesamte Lungenparenchym inklusive der Gefäße und des Lungengerüsts berücksichtigen. Hingegen bestehen signifikante Unterschiede in den Lungenvolumina zu denen von den Programmen *Volume©* und *Pulmo©* ermittelten, da diese beiden Programme nur das tatsächlich belüftete Lungenparenchym messen.

Ein weiterer Unterschied zwischen *PulmoFUNC(ILab)* und *YACTA* einerseits und *Volume©* und *Pulmo©* andererseits ist die unterschiedlich ausgeprägte manuelle Segmentierung, die ebenfalls eine potentielle Fehlerquelle darstellt.

Die Emphysemvolumina unterscheiden sich für alle Programme signifikant voneinander, insbesondere auch für *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)*. Die Fehlerkorrektur bei *YACTA* bewirkt größere Emphysemvolumina, wodurch also die größeren relativen Unterschiede der von *YACTA* ermittelten Emphysemvolumina im Vergleich zu denen der anderen Programme zustande kommen. Die Fehlerkorrektur ist nach Angaben aus der Literatur sinnvoll, da den Auswirkungen des Partialvolumeneffektes entgegengewirkt wird [Coxson et al., 1999]. Zudem haben verschiedene Studien belegt, dass das Emphysemvolumen selbst mit einem Grenzwert von -910HE noch unterschätzt wird [Coxson et al., 1999; Gevenois et al. 1995].

Im Emphysemindex als Quotient aus Emphysem- und Lungenvolumen gleichen sich konstante relative Unterschiede, die durch programmspezifische Verfahren bedingt sind, aus. Daher unterscheiden sich die mit den Programmen *Volume©*, *Pulmo©* und *PulmoFUNC(ILab)* ermittelten Emphysemindizes nicht mehr signifikant voneinander, trotz signifikant unterschiedlichen Emphysem- und Lungenvolumina.

Hingegen unterscheidet sich der durch *YACTA* ermittelte Emphysemindex von denen der anderen Programme signifikant, da durch die Fehlerkorrektur bei *YACTA* relativ größere Emphysemvolumina ermittelt werden.

Die mittlere Lungendichte als Durchschnittswert aller Dichtewerte der Lungenvoxel kann durch Extremwerte beeinflusst werden. Bei *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* kann durch das grenzwertunabhängige Einschließen von Voxeln mit größeren Dichtewerten (z.B. Gefäße, Lungengerüst) die mittlere Lungendichte größer werden.

Diskussion

Dagegen kann die mittlere Lungendichte bei *Volume*© und *Pulmo*© durch die Integration von Bronchien, die kleine Dichtewerte haben, kleiner werden. Insofern ist die mittlere Lungendichte kein aussagefähiger Parameter für den Vergleich verschiedener Programme hinsichtlich der Emphysemdiagnostik.

Die ermittelten Volumina aus dem reduzierten Datensatz, bestehend aus etwa 5% des ursprünglichen Datensatzes (jede 20. Schicht) ergeben signifikant größere Volumina als die Volumina, die aus dem gesamten Datensatz berechnet wurden. Die Fehler bei der Lungenspitze und bei der Lungenbasis gleichen sich nicht aus.

Die Gesamtvolumina der Lunge bzw. des Emphysems können nach dieser Studie also nicht durch einen reduzierten Datensatz gleichwertig ersetzt werden.

Die Emphysemklassifikation in die Emphysemtypen „zentrilobulär“, „panlobulär“ und „paraseptal“ durch das Programm *YACTA* entsprechen nur bedingt der eines Radiologen. Nur für das panlobuläre Emphysem ist eine brauchbare Übereinstimmung vorhanden. Das zentrilobuläre Emphysem wird durch *YACTA* eher überschätzt. Andererseits detektiert *YACTA* auch das Vorliegen eines diffusen Emphysems, das dem Radiologen möglicherweise entgeht.

6 Zusammenfassung

Einleitung: Die Dünnschicht MSCT (Mehrschicht-CT) ermöglicht den Transfer von der 2D-Technik der hochauflösenden Computertomographie (HRCT) zur 3D-Volumentechnik. Während einer Atemanhaltephase können hiermit volumetrische Daten über Morphologie, Ausdehnung und Schweregrad eines Emphysems gewonnen werden. Diese umfangreichen Datensätze (300 Bilder) sind durch einen Befunder kaum zu bewältigen. Auch die bisher zur Verfügung stehenden Nachverarbeitungsprogramme müssen an diese Datenmenge angepasst werden.

Material und Methoden: Grundlage dieser retrospektiven Analyse waren Daten von 30 Patienten, bei denen aus verschiedenen klinischen Indikationen eine Dünnschicht MSCT durchgeführt worden war und bei denen ein Emphysem vorlag. In der vorliegenden Studie wurden 4 Nachverarbeitungsprogramme (*Pulmo*®, *Volume*®, *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)*) bei diesen MSCT-Datensätzen bzgl. ihrer Emphysemdiagnostik mit den charakteristischen Parametern Lungenvolumen, Emphysemvolumen, mittlere Lungendichte und Emphysemindeks miteinander verglichen. Zwei dieser Programme (*Volume*®, *Pulmo*®) sind bereits Medizinprodukte, während sich die Programme *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* in klinischer Prüfung befinden. Die Programme *YACTA* und *PulmoFUNC(ILab)* laufen weitgehend vollautomatisch ab, während in den Programmen *Volume*® und *Pulmo*® die Datensätze fast vollständig manuell bearbeitet werden müssen. Aus den MSCT Daten wurde eine HRCT simuliert, indem nur jede 20. Schicht in die Analyse einging. Diese Auswertung wurde mit der 2D Software *Pulmo*® durchgeführt und als *Pulmo20* bezeichnet. Zusätzlich wurde die Klassifikationsergebnisse des Programms *YACTA* für verschiedene Emphysemtypen mit der Befundung eines erfahrenen Radiologen verglichen. **Ergebnisse:** *PulmoFUNC(ILab)* und insbesondere *YACTA* arbeiten an den vorliegenden Bilddaten ohne wesentliche manuelle Korrekturen und bieten somit einen deutlich höheren Bedienungskomfort als die Programme *Volume*® und *Pulmo*®, bei denen ausgeprägte manuelle Korrekturen im Bereich der Lungenkontur und besonders des Lungenhilus notwendig waren. Daraus ergeben sich natürlich erhebliche Unterschiede in den medianen Bearbeitungszeiten (*Volume*® - 105 min; *Pulmo*® - 59 min; *YACTA* – 16 min; *Ilab* – 26 min).

Bei den Auswertungen mit den Programmen *Pulmo*® und *Volume*® traten Fehlmessungen in Form von zu großen bzw. zu kleinen Emphysemvolumina auf.

Zusammenfassung

Diese falschen Ergebnisse waren nur im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Programme aufgefallen. Die von YACTA ermittelten Lungen-, Emphysemvolumina, MLD und Emphysemindizes sind signifikant größer als die entsprechenden Werte von *Volume*© und *Pulmo*© (bzgl. *Pulmo*© um: +601ml/ +96ml/ +1%/ +37HE; bzgl. *Volume*© um: +119ml/ +65ml/ +1%/ +17HE). Hingegen sind die Lungenvolumina und mittleren Lungendichten, ermittelt von YACTA und *PulmoFUNC(ILab)*, nicht signifikant unterschiedlich (-21ml/ +0HE). Allerdings sind hier die Emphysemvolumina und Emphysemindizes bei YACTA ebenfalls signifikant größer (+50ml/ 1%). Bei der simulierten HRCT (*Pulmo20*) sind Lungen-, Emphysemvolumina und die Emphysemindizes signifikant größer als bei der MSCT-Auswertung (*Pulmo*©) (Mediane der intraindividuellen Differenz: -42ml/ -29ml/ -1%). Bei der Klassifikation der Emphysemtypen fand sich für die 30 Patienten beim panlobulären Emphysem eine Übereinstimmung mit der radiologischen Auswertung in 26, beim paraseptalen in 22 und beim zentrilobulären in 15 Fällen. **Diskussion:** Der erhebliche Zeitaufwand bei den bisher kommerziell erhältlichen Programmen verhindert bisher weitgehend deren Einsatz in der klinischen Routine. Da mit YACTA und *PulmoFUNC(ILab)* im Gegensatz zu *Volume*© und *Pulmo*© das Gesamtvolumen der Lunge, inklusive Lungengerüst und Gefäße, bestimmt wird, unterscheiden sich die Lungenvolumina dieser Programme signifikant voneinander. Wegen der intelligenten Fehlerkorrektur sind die von YACTA bestimmten Emphysemvolumina nochmals größer als diejenigen aller anderen Programme und damit auch die Emphysemindizes. Die mittlere Lungendichte erscheint wegen ihrer Anfälligkeit durch wenige extreme Dichtewerte ungeeignet zur Emphysemdiagnostik. Die Überschätzung der Volumina im Bereich der Lungenspitze werden bei *Pulmo20* nicht durch die Unterschätzung im Bereich der Lungenbasis ausgeglichen. Wegen der erheblichen Abweichung der Volumenquantifizierung durch *Pulmo20* im Vergleich zu *Pulmo*© ermöglicht ein reduzierter Datensatz keine ausreichende Genauigkeit. Nur beim panlobulären Emphysem entspricht die Klassifikation durch YACTA der eines erfahrenen Thoraxradiologen, während bei den anderen Emphysemtypen keine ausreichende Übereinstimmung vorhanden ist.

7 Literatur

1. Achenbach, T.;Vomweg, T.;Heussel, C. P.;Thelen, M. and Kauczor, H. U., (2003)
"Computerunterstützte Diagnostik in der Thoraxradiologie - aktuelle Schwerpunkte und Techniken"
Fortschr. Röntgenstr., (175), 1471-1481
2. Archer, D. C.;Coblentz, C. L.;deKemp, R. A.;Nahmias, C. and Norman, G., (1993)
"Automated in vivo quantification of emphysema"
Radiology, (188), 835-838
3. Bakker, ME; Stolk, J; Putter, H; Shaker, SB; Parr, DG; Piitulainen, E; Russi, EW; Dirksen, A; Stockley, RA; Reiber, JH, Stoel, BC (2005)
"Variability in densitometric assessment of pulmonary emphysema with computed tomography."
Invest Radiol (40), 777-783
4. Bankier, A. A.;Madani, A. and Gevenois, P. A., (2002)
"CT quantification of pulmonary emphysema: assessment of lung structure and function"
Crit Rev Comput Tomogr, (43), 399-417
5. Becker, M; Berkmen, Y, Austin, J; Mun, I; Romney, B; Rozenshtein, A; Jellen, P; Yip, C; Thomashow, B; Ginsburg, M (1998)
"Lung Volumes before and after Lung Volume Reduction surgery – Quantitative CT Analysis"
Am J Respir Crit Care Med (157), 1593-1599

Literatur

6. Beier, J.;Bittner, R. C.;Hosten, N.;Troger, J. and Felix, R., (1998)
"Morphologische Bildverarbeitungsoperatoren: Reduktion von
Partialvolumenartefakten für eine verbesserte dreidimensionale
Visualisierung von CT-Untersuchungen"
Radiologe, (**38**), 860-866
7. Beinert, T.;Behr, J.;Mehnert, F.;Kohz, P.;Seemann, M. and Reiser, M., (1995a)
"Quantitative Computertomographie der Lunge--Respiratorisch kontrollierte
Diagnostik diffuser Lungenerkrankungen"
Pneumologie, (**49**), 678-683
8. Beinert, T.;Behr, J.;Mehnert, F.;Kohz, P.;Seemann, M.;Rienmuller, R. and
Reiser, M., (1995b)
"Spirometrically controlled quantitative CT for assessing diffuse parenchymal
lung disease"
J Comput Assist Tomogr, (**19**), 924-931
9. Bergin, C.;Muller, N.;Nichols, D. M.;Lillington, G.;Hogg, J. C.;Mullen,
B.;Grymaloski, M. R.;Osborne, S. and Pare, P. D., (1986a)
"The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic
correlation"
Am Rev Respir Dis, (**133**), 541-546
10. Bergin, C. J.;Muller, N. L. and Miller, R. R., (1986b)
"CT in the qualitative assessment of emphysema"
J Thorac Imaging, (**1**), 94-103
11. Blechschmidt, R. A.;Werthschutzky, R. and Lorcher, U., (2001)
"Automated CT image evaluation of the lung: a morphology-based concept"
IEEE Trans Med Imaging, (**20**), 434-442

Literatur

12. Brown, M. S.;Goldin, J. G.;McNitt-Gray, M. F.;Greaser, L. E.;Sapra, A.;Li, K. T.;Sayre, J. W.;Martin, K. and Aberle, D. R., (2000)
"Knowledge-based segmentation of thoracic computed tomography images for assessment of split lung function"
Med Phys, (**27**), 592-598
13. Cederlund, K.;Bergstrand, L.;Hogberg, S.;Rasmussen, E.;Svane, B. and Aspelin, P., (2002a)
"Visual grading of emphysema severity in candidates for lung volume reduction surgery. Comparison between HRCT, spiral CT and "density-masked" images"
Acta Radiol, (**43**), 48-53
14. Cederlund, K.;Tylen, U.;Jorfeldt, L. and Aspelin, P., (2002b)
"Classification of emphysema in candidates for lung volume reduction surgery: a new objective and surgically oriented model for describing CT severity and heterogeneity"
Chest, (**122**), 590-596
15. Copley, S. J.;Wells, A. U.;Muller, N. L.;Rubens, M. B.;Hollings, N. P.;Cleverley, J. R.;Milne, D. G. and Hansell, D. M., (2002)
"Thin-section CT in obstructive pulmonary disease: discriminatory value"
Radiology, (**223**), 812-819
16. Coxson, H. O.;Rogers, R. M.;Whittall, K. P.;D'Yachkova, Y.;Pare, P. D.;Sciurba, F. C. and Hogg, J. C., (1999)
"A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography"
Am J Respir Crit Care Med, (**159**), 851-856

Literatur

17. Coxson, H. O.;Whittall, K. P.;Nakano, Y.;Rogers, R. M.;Sciurba, F. C.;Keenan, R. J. and Hogg, J. C., (2003)
"Selection of patients for lung volume reduction surgery using a power law analysis of the computed tomographic scan"
Thorax, **(58)**, 510-514

18. Christie P (2005)
"Roflumilast: A selective phosphodiesterase 4 inhibitor Drugs Today."
Barc, **(41)**, 667-675

19. Dirksen A, Friis M, Olesen KP; Skovgaard LT; Sørensen K (1997)
"Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT."
Acta Radiol, **(38)**, 826-832

20. Dunnill
„ Quantitative Methods in the study of pulmonary pathology"
Thorax 1962; 17 : 320 – 328

21. Eibel, R.;Bruning, R.;Schopf, U. J.;Leimeister, P.;Stadie, A. and Reiser, M. F., (1999)
" Bildanalyse bei der Mehrschicht-Spiral-CT der Lunge mit MPR- und MIP-Rekonstruktionen".
Radiologe, **(39)**, 952-957

22. Gevenois, P. A.;de Maertelaer, V.;De Vuyst, P.;Zanen, J. and Yernault, J. C., (1995)
"Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema"
Am J Respir Crit Care Med, **(152)**, 653-657

Literatur

23. Gevenois, P. A.;De Vuyst, P.;de Maertelaer, V.;Zanen, J.;Jacobovitz, D.;Cosio, M. G. and Yernault, J. C., (1996)
"Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema"
Am J Respir Crit Care Med, (**154**), 187-192
24. Gierada, D. S.;Slone, R. M.;Bae, K. T.;Yusen, R. D.;Lefrak, S. S. and Cooper, J. D., (1997)
"Pulmonary emphysema: comparison of preoperative quantitative CT and physiologic index values with clinical outcome after lung-volume reduction surgery"
Radiology, (**205**), 235-242
25. Gierada, D. S.;Yusen, R. D.;Pilgram, T. K.;Crouch, L.;Slone, R. M.;Bae, K. T.;Lefrak, S. S. and Cooper, J. D., (2001)
"Repeatability of quantitative CT indexes of emphysema in patients evaluated for lung volume reduction surgery"
Radiology, (**220**), 448-454
26. Gierada, D. S.;Yusen, R. D.;Villanueva, I. A.;Pilgram, T. K.;Slone, R. M.;Lefrak, S. S. and Cooper, J. D., (2000)
"Patient selection for lung volume reduction surgery: An objective model based on prior clinical decisions and quantitative CT analysis"
Chest, (**117**), 991-998
27. Goddard, P. R.;Nicholson, E. M.;Laszlo, G. and Watt, I., (1982)
"Computed tomography in pulmonary emphysema"
Clin Radiol, (**33**), 379-387
28. Gould, G. A.;MacNee, W.;McLean, A.;Warren, P. M.;Redpath, A.;Best, J. J.;Lamb, D. and Flenley, D. C., (1988)
"CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement--an essential defining feature of human emphysema"
Am Rev Respir Dis, (**137**), 380-392

Literatur

29. Hartung, J; Elpelt, B; Klösener KH (1998)
„Zeichentest“ und „McNemar Test“, S. 242 und S. 423 ff
In : Hartung, J; Elpelt, B; Klösener KH (Hrsg.)
„Statistik - Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik“ 11. Auflage
Oldenbourg Verlag – München Wien

30. Hayhurst, M. D.;MacNee, W.;Flenley, D. C.;Wright, D.;McLean, A.;Lamb,
D.;Wightman, A. J. and Best, J., (1984)
"Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography"
Lancet, (2), 320-322

31. Hofer, M (1998)
"Physikalische und technische Grundlagen." S. 7 – 11
In : Hofer, M (Hrsg)
„CT – Kursbuch “ 2. Auflage
Didamed Verlag, Düsseldorf

32. Hoffman, E. A.;Reinhardt, J. M.;Sonka, M.;Simon, B. A.;Guo, J.;Saba, O.;Chon,
D.;Samrah, S.;Shikata, H.;Tschirren, J.;Palagyi, K.;Beck, K. C. and
McLennan, G., (2003)
"Characterization of the interstitial lung diseases via density-based and
texture-based analysis of computed tomography images of lung structure and
function"
Acad Radiol, (10), 1104-1118

33. Hopper, K. D.;Iyriboz, T. A.;Mahraj, R. P.;Wise, S. W.;Kasales, C. J.;TenHave,
T. R.;Wilson, R. P. and Weaver, J. S., (1998)
"CT bronchoscopy: optimization of imaging parameters"
Radiology, (209), 872-877

34. Kalender, W. A., (1999)
"Grundlagen und Technik der Spiral – CT"
Radiologe, (39), 809-819;

Literatur

35. Kalender, W. A.;Fichte, H.;Bautz, W. and Skalej, M., (1991)
"Semiautomatic evaluation procedures for quantitative CT of the lung"
J Comput Assist Tomogr, **(15)**, 248-255
36. Kalender, W. A.;Rienmuller, R.;Seissler, W.;Behr, J.;Welke, M. and Fichte, H.,
(1990a)
"Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric
gating with quantitative CT"
Radiology, **(175)**, 265-268
37. Kalender, W. A.;Seissler, W.;Klotz, E. and Vock, P., (1990b)
"Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport,
and continuous scanner rotation"
Radiology, **(176)**, 181-183
38. Kauczor, H. U.;Heussel, C. P. and Thelen, M., (2000)
"Radiodiagnostik der Lunge"
Radiologe, **(40)**, 870-877
39. Kauczor, H. U.;Markstaller, K. and Heussel, C. P., (2002)
"Pulmonale Struktur und Funktion"
Pneumologie, **(56)**, 24-30
40. Kemerink, G. J.;Kruize, H. H.;Lamers, R. J. and van Engelshoven, J. M., (1997)
"CT lung densitometry: dependence of CT number histograms on sample
volume and consequences for scan protocol comparability"
J Comput Assist Tomogr, **(21)**, 948-954
41. Kemerink, G. J.;Lamers, R. J.;Pellis, B. J.;Kruize, H. H. and van Engelshoven,
J. M., (1998)
"On segmentation of lung parenchyma in quantitative computed tomography
of the lung"
Med Phys, **(25)**, 2432-2439

Literatur

42. Keyzer, C. and Gevenois, P. A., (1999)
"[Quantitative computed tomography of pulmonary emphysema]"
Rev Mal Respir, (16), 455-460
43. Kinsella, M.;Muller, N. L.;Abboud, R. T.;Morrison, N. J. and DyBuncio, A.,
(1990)
"Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density
mask" program and correlation with pulmonary function tests"
Chest, (97), 315-321
44. Kuwano, K.;Matsuba, K.;Ikeda, T.;Murakami, J.;Araki, A.;Nishitani, H.;Ishida,
T.;Yasumoto, K. and Shigematsu, N., (1990)
"The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography
and pathology scores"
Am Rev Respir Dis, (141), 169-178
45. Krahe, Th (1998)
„ Emphysem in Lunge und Pleura “ S. 277 – 278
In : Thurn, P.; Bücheler, E.; Lackner, K.-J.; Thelen, M (Hrsg.).
„Einführung in die radiologische Diagnostik“ (10. Auflage)
Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York
46. Krummenauer, F (2002)
„ Strategien zur Auswertung von Methodenvergleichsstudien I Methoden zum
Vergleich binärer Befunde“ Kapitel V.I
In : Krummenauer, F (Hrsg.)
„ Grundlagen der Medizinischen Biometrie – Ein Leitfaden zur Aufbereitung
und Publikation klinischer Daten “
Shaker Verlag – Aachen
47. Lewis, M. A., (2001)
"Multislice CT: opportunities and challenges"
Br J Radiol, (74), 779-781

Literatur

48. Lucidarme, O.;Grenier, P. A.;Cadi, M.;Mourey-Gerosa, I.;Benali, K. and Cluzel, P., (2000)
"Evaluation of air trapping at CT: comparison of continuous-versus suspended-expiration CT techniques"
Radiology, (**216**), 768-772
49. Madani, A.;Keyzer, C. and Gevenois, P. A., (2001)
"Quantitative computed tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema"
Eur Respir J, (**18**), 720-730
50. Malbouisson, L. M.;Muller, J. C.;Constantin, J. M.;Lu, Q.;Puybasset, L. and Rouby, J. J., (2001)
"Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome"
Am J Respir Crit Care Med, (**163**), 1444-1450
51. Markstaller, K.;Arnold, M.;Dobrich, M.;Heitmann, K.;Karmrodt, J.;Weiler, N.;Uthmann, T.;Eberle, B.;Thelen, M. and Kauczor, H. U., (2001)
"Software zur automatischen Quantifizierung von Belüftungszuständen bei akutem Lungenversagen in dynamischen CT-Aufnahmen der Lunge"
Fortschr Röntgenstr, (**173**), 830-835
52. Mehnert, F.;Pereira, P. L.;Dammann, F.;Erdtmann, B.;Hahn, U.;Kopp, A. F.;Vonthein, R.;Georg, C. and Claussen, C. D., (2000)
"Hochauflösende Mehrschicht-CT der Lunge: Vergleich mit HRCT-Einzelschichten,
Fortschr Röntgenstr, (**172**), 972-977

Literatur

53. Mergo, P. J.;Williams, W. F.;Gonzalez-Rothi, R.;Gibson, R.;Ros, P. R.;Staab, E. V. and Helmberger, T., (1998)
"Three-dimensional volumetric assessment of abnormally low attenuation of the lung from routine helical CT: inspiratory and expiratory quantification"
AJR Am J Roentgenol, (170), 1355-1360
54. Mishima, M.;Hirai, T.;Itoh, H.;Nakano, Y.;Sakai, H.;Muro, S.;Nishimura, K.;Oku, Y.;Chin, K.;Ohi, M.;Nakamura, T.;Bates, J. H.;Alencar, A. M. and Suki, B., (1999)
"Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease"
Proc Natl Acad Sci U S A, (96), 8829-8834
55. Moor, H (1994)
„Lungenemphysem“ (Kapitel 8) S. 314 – 327
In : Ferlinz, R (Hrsg.)
„Pulmologie in Praxis und Klinik“
Georg – Thieme Verlag Stuttgart – New York
56. Müller, K.-M. (2001)
„ Emphysem – Belüftungsstörungen der Lunge“. S. 572 – 576
In : Böcker, W.; Denk, H. und Heitz, Ph.U. (Hrsg.)
„ Pathologie “ 2. Auflage
Urban & Fischer Verlag, München – Jena
57. Muller, N. L.;Staples, C. A.;Miller, R. R. and Abboud, R. T., (1988)
"Density mask'. An objective method to quantitate emphysema using computed tomography"
Chest, (94), 782-787

Literatur

58. Nakano, Y.;Coxson, H. O.;Bosan, S.;Rogers, R. M.;Sciurba, F. C.;Keenan, R. J.;Walley, K. R.;Pare, P. D. and Hogg, J. C., (2001)
"Core to rind distribution of severe emphysema predicts outcome of lung volume reduction surgery"
Am J Respir Crit Care Med, (**164**), 2195-2199
59. Nakano, Y.;Muro, S.;Sakai, H.;Hirai, T.;Chin, K.;Tsukino, M.;Nishimura, K.;Itoh, H.;Pare, P. D.;Hogg, J. C. and Mishima, M., (2000)
"Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function"
Am J Respir Crit Care Med, (**162**), 1102-1108
60. Nakano, Y.;Sakai, H.;Muro, S.;Hirai, T.;Oku, Y.;Nishimura, K. and Mishima, M., (1999)
"Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and contribution to lung function"
Thorax, (**54**), 384-389
61. Ohnesorge, B.;Flohr, T.;Schaller, S.;Klingenbeck-Regn, K.;Becker, C.;Schopf, U. J.;Bruning, R. and Reiser, M. F., (1999)
"Technische Grundlagen und Anwendungen der Mehrschicht-CT"
Radiologe, (**39**), 923-931
62. Paranjpe, D. V. and Bergin, C. J., (1994)
"Spiral CT of the lungs: optimal technique and resolution compared with conventional CT"
AJR Am J Roentgenol, (**162**), 561-567
63. Park, W.;Hoffman, E. A. and Sonka, M., (1998)
"Segmentation of intrathoracic airway trees: a fuzzy logic approach"
IEEE Trans Med Imaging, (**17**), 489-497

Literatur

64. Peitgen, H. O.; Krass, S. and Lang, M., (2004)
"Computerunterstützung in der klinischen bildbasierten Diagnostik und Therapie: Herausforderung für den Forschungsstandort Deutschland"
Fortschr Röntgenstr, (**176**), 297-301
65. Remy-Jardin, M.; Campistrone, P.; Amara, A.; Mastora, I.; Tillie-Leblond, I.; Delannoy, V.; Duhamel, A. and Remy, J., (2003)
"Usefulness of coronal reformations in the diagnostic evaluation of infiltrative lung disease"
J Comput Assist Tomogr, (**27**), 266-273
66. Riga, B.; Andres, A. L. and Stramare, R., (2000)
"[Density-mask spiral computed tomography in patients who are candidates for a lung-volume-reduction intervention: a preliminary study]"
Radiol Med (Torino), (**99**), 150-155
67. Robbesom, A. A.; Versteeg, E. M.; Veerkamp, J. H.; van Krieken, J. H.; Bulten, H. J.; Smits, H. T.; Willems, L. N.; van Herwaarden, C. L.; Dekhuijzen, P. N. and van Kuppevelt, T. H., (2003)
"Morphological quantification of emphysema in small human lung specimens: comparison of methods and relation with clinical data"
Mod Pathol, (**16**), 1-7
68. Rogers, R. M.; Coxson, H. O.; Sciruba, F. C.; Keenan, R. J.; Whittall, K. P. and Hogg, J. C., (2000)
"Preoperative severity of emphysema predictive of improvement after lung volume reduction surgery: use of CT morphometry"
Chest, (**118**), 1240-1247
69. Rosenblum, L. J.; Mauceri, R. A.; Wellenstein, D. E.; Thomas, F. D.; Bassano, D. A.; Raasch, B. N.; Chamberlain, C. C. and Heitzman, E. R., (1980)
"Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography"
Radiology, (**137**), 409-416

Literatur

70. Sachs, L (1997)
„ Der Vorzeichentest “ (S. 414 – 418) und „Der nach McNemar modifizierte Vorzeichentest “ (S. 467 – 471) in Kapitel 4 weitere Prüfverfahren
In : Sachs, L (Hrsg.)
„ Angewandte Statistik – Anwendung statistischer Methoden“ (6. Auflage)
Springer Verlag - Berlin Heidelberg New York
71. Saetta, M.;Shiner, R. J.;Angus, G. E.;Kim, W. D.;Wang, N. S.;King, M.;Ghezzi, H. and Cosio, M. G., (1985)
"Destructive index: a measurement of lung parenchymal destruction in smokers"
Am Rev Respir Dis, (131), 764-769
72. Sakai, N.;Mishima, M.;Nishimura, K.;Itoh, H. and Kuno, K., (1994)
"An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients"
Chest, (106), 1319-1325
73. Sashidhar, K.;Gulati, M.;Gupta, D.;Monga, S. and Suri, S., (2002)
"Emphysema in heavy smokers with normal chest radiography. Detection and quantification by HCRT"
Acta Radiol, (43), 60-65
74. Schoepf, U. J.;Bruening, R. D.;Hong, C.;Eibel, R.;Aydemir, S.;Crispin, A.;Becker, C. and Reiser, M. F., (2001)
"Multislice helical CT of focal and diffuse lung disease: comprehensive diagnosis with reconstruction of contiguous and high-resolution CT sections from a single thin-collimation scan"
AJR Am J Roentgenol, (177), 179-184
75. Stern, E. J.;Song, J. K. and Frank, M. S., (1995)
"CT of the lungs in patients with pulmonary emphysema"
Semin Ultrasound CT MR, (16), 345-352

Literatur

76. Stolk, J.;Dirksen, A.;van der Lugt, A. A.;Hutsebaut, J.;Mathieu, J.;de Ree, J.;Reiber, J. H. and Stoel, B. C., (2001)
"Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema"
Invest Radiol, **(36)**, 648-651
77. Stolk, J.;Ng, W. H.;Bakker, M. E.;Reiber, J. H.;Rabe, K. F.;Putter, H. and Stoel, B. C., (2003)
"Correlation between annual change in health status and computer tomography derived lung density in subjects with alpha1-antitrypsin deficiency"
Thorax, **(58)**, 1027-1030
78. Thurlbeck, W. M.;Dunnill, M. S.;Hartung, W.;Heard, B. E.;Heppleston, A. G. and Ryder, R. C., (1970)
"A comparison of three methods of measuring emphysema"
Hum Pathol, **(1)**, 215-226
79. Thurlbeck, W. M. and Muller, N. L., (1994)
"Emphysema: definition, imaging, and quantification"
AJR Am J Roentgenol, **(163)**, 1017-1025
80. Uffmann, M. and Prokop, M., (2001)
"Multislice-CT der Lunge. Technik und klinische Anwendungen"
Radiologe, **(41)**, 240-247
81. Uppaluri, R.;Hoffman, E. A.;Sonka, M.;Hunninghake, G. W. and McLennan, G., (1999)
"Interstitial lung disease: A quantitative study using the adaptive multiple feature method"
Am J Respir Crit Care Med, **(159)**, 519-525

Literatur

82. Uppaluri, R.;Mitsa, T.;Sonka, M.;Hoffman, E. A. and McLennan, G., (1997)
"Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images"
Am J Respir Crit Care Med, (**156**), 248-254

83. Zagers, R.;Vrooman, H. A.;Aarts, N. J.;Stolk, J.;Schultze Kool, L. J.;van Voorthuisen, E. and Reiber, J. H., (1995)
"Quantitative analysis of computed tomography scans of the lungs for the diagnosis of pulmonary emphysema. A validation study of a semiautomated contour detection technique"
Invest Radiol, (**30**), 552-562

84. Zielinski J, Bednarek M (2001)
"Know the Age of Your Lung Study Group. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening.
Chest, (119), 731-736

Danksagung

8 Anhang

8.1 Danksagung

Lebenslauf

8.2 Lebenslauf

