

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich zwischen zwei Softwarepaketen zur quantitativen
Volumetrie in Bezug auf Parameter der Lungenfunktion bei
Patienten mit fortgeschrittener COPD und schwerem
Lungenemphysem**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Chloé Haberstroh
aus Mulhouse, Frankreich

2015

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis III

Tabellenverzeichnis VII

1	Einleitung	1
1.1	COPD	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Pathophysiologie	1
1.1.3	Diagnostik	3
1.2	Emphysem	4
1.2.1	Definition	4
1.2.2	Bildgebende Verfahren	6
1.2.3	Therapie	8
1.2.3.1	Konservative Therapie	8
1.2.3.2	Chirurgische Lungenvolumenreduktion	8
1.2.3.3	Endoskopische Lungenvolumenreduktion	10
1.2.3.3.1	Bronchialventile	10
1.2.3.3.2	Polymerische Volumenreduktion	11
1.2.3.3.3	Spirale	12
1.2.3.3.4	Wasserdampf	13
1.2.3.3.5	Airway Bypass System	13
1.2.3.4	Lungentransplantation	14
1.3	Ökonomische Aspekte	15
1.4	Aktueller Wissensstand	16
1.5	Zielsetzung	17
1.6	Fragestellung	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Patienten	19
2.2	Lungenfunktionen	19
2.3	CT-Aufnahmen	22
2.4	Computerprogramme	22
2.4.1	<i>Yacta</i>	23
2.4.2	<i>Pulmo 3D</i>	24
2.5	Statistische Methode	26

3 Ergebnisse.....	26
3.1 Eigenschaften der Patientenpopulation.....	27
3.2 Korrelation zwischen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i>	29
3.2.1 Lungenvolumen.....	29
3.2.2 Emphysemanteil.....	34
3.3 Lungenfunktion.....	37
3.4 Vergleich der FEV1 mit den CT-Parametern.....	40
3.4.1 FEV1 in Milliliter.....	40
3.4.2 FEV1 in Prozent.....	46
3.5 Vergleich der FVCex mit den CT-Parametern.....	47
3.5.1 FVCex in Milliliter.....	47
3.5.2 FVCex in Prozent.....	50
3.6 Vergleich des Residualvolumens mit den CT-Parametern.....	54
3.7 Vergleich der Totalen Lungenkapazität mit den CT-Parametern.....	58
3.8 Vergleich des Quotienten RV/TLC mit den CT-Parametern.....	63
3.9 Bearbeitungsdauer.....	67
3.9.1 <i>Pulmo 3D</i>	67
3.9.2 <i>Yacta</i>	69
4 Diskussion.....	72
4.1 Interpretation der eigenen Befunde.....	72
4.2 Methodenkritik des Vorgehens.....	80
4.3 Schlussfolgerungen.....	83
5 Zusammenfassung.....	85
5.1 Zusammenfassung auf Deutsch.....	85
5.2 Abstract in English.....	86
Literaturverzeichnis.....	88
Lebenslauf.....	97
Danksagung.....	99
Eidesstattliche Versicherung.....	100

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Bronchioli respiratorii, Alveolagänge und Alveolen: a) gesundes Gewebe, b) zentrilobuläres Emphysem, c) panlobuläres Emphysem. <i>Modifiziert nach Konietzko und Wande</i> 5	5
Abb. 2	Endobronchialventil (EBV) mit diamantförmiger Befestigungsvorrichtung. <i>Nach Mineshita M., Respirology, 2014 [69]</i> 10	10
Abb. 3	Nitinoldraht-Spirale mit ursprünglicher Gestalt. <i>Nach Slebos DJ., Chest, 2012 [72]</i> 12	12
Abb. 4	Statische Lungenvolumina : TLC (totale Lungkapazität), VC (Vitalkapazität), Vt (Tidalvolumen), ERV (expiratorisches Reservevolumen), RV (Residualvolumen), FRC (funktionelle Residualkapazität). Dynamische Lungenvolumina: FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) und FVCex (forcierte expiratorische Vitalkapazität). <i>Edoc-Server der Humboldt-Universität zu Berlin.</i> 21	21
Abb. 5	Automatische Detektion der Trachea und des Bronchialbaumes mittels <i>Pulmo 3D</i> 23	23
Abb. 6	Lungensegmentierung in linker und rechter Lunge; Axial- und Frontalebene, mittels <i>Yacta</i> 24	24
Abb. 7	Automatische Lappensegmentierung nach Ausschluss der toten Räume mittels <i>Pulmo 3D</i> 25	25
Abb. 8	Interface der Software <i>Pulmo 3D</i> vor Segmentierung. Koronarer Schnitt der Lunge eines 65-jährigen Patienten mit COPD GOLD IV 26	26
Abb. 9	Verteilung des Parameters „Alter“ beim verwendeten Patientenkollektiv 28	28
Abb. 10	Verteilung des Parameters „Packungen pro Jahr“ (<i>pack years</i>) beim verwendeten Patientenkollektiv 28	28
Abb. 11	Lineare Korrelation zwischen den Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Volumens der gesamten Lunge, inspiratorische Serie ($r = 0,978$), [Angaben in Milliliter] 30	30
Abb. 12	Bland-Altman-Plot zwischen den Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Volumens der gesamten Lunge, inspiratorische Serie [Angaben in Milliliter] 30	30
Abb. 13	Lineare Korrelation zwischen den Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Volumens der linken Lunge, inspiratorische Serie ($r = 0,973$), [Angaben in Milliliter] 31	31
Abb. 14	Lineare Korrelation zwischen beiden Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Volumens der rechten Lunge für alle 68 Patienten, inspiratorische Serie ($r = 0,824$), [Angaben in Milliliter] 32	32
Abb. 15	Lineare Korrelation zwischen beiden Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Volumens der gesamten Lunge für alle 68 Patienten, expiratorische Serie ($r = 0,929$), [Angaben in Milliliter] 33	33

<i>Abb. 16</i>	Lineare Korrelation zwischen den Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Emphysemanteils der linken Lunge, inspiratorische Serie ($r = 0,853$), [Angaben in %]	35
<i>Abb. 17</i>	Lineare Korrelation zwischen den Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Emphysemanteils der linken Lunge, expiratorische Serie ($r = 0,934$), [Angaben in %]	36
<i>Abb. 18</i>	Lineare Korrelation zwischen den Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Emphysemanteils der rechten Lunge, inspiratorische Serie ($r = 0,932$), [Angaben in %]	36
<i>Abb. 19</i>	Lineare Korrelation zwischen den Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Emphysemanteils in der rechten Lunge am Ende der Expiration ($r = 0,962$), [Angaben in %]	37
<i>Abb. 20</i>	Statistische Verteilung der unterschiedlichen Parameter der Lungenfunktion: das forcierte expiratorische Lungenvolumen in einer Sekunde (FEV1), [Angaben in Milliliter].....	38
<i>Abb. 21</i>	Statistische Verteilung der unterschiedlichen Parameter der Lungenfunktion: die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVCex), [Angaben in Milliliter].....	39
<i>Abb. 22</i>	Statistische Verteilung der unterschiedlichen Parameter der Lungenfunktion: die totale Lungkapazität (TLC), [Angaben in Milliliter]	39
<i>Abb. 23</i>	Statistische Verteilung der unterschiedlichen Parameter der Lungenfunktion: das Residualvolumen (RV), [Angaben in Milliliter].....	40
<i>Abb. 24</i>	Scatterplot zwischen der „FEV1“ in der Lungenfunktion und dem „Volumenunterschied zwischen der Inspiration und der Expiration“ mit dem Programm <i>Pulmo 3D</i> ($r = 0,370$), [Angaben in Milliliter]	42
<i>Abb. 25</i>	Scatterplot zwischen der „FEV1“ in der Lungenfunktion und dem „Volumenunterschied zwischen der Inspiration und der Expiration“ mit dem Programm <i>Yacta</i> ($r = 0,369$), [Angaben in Milliliter]	43
<i>Abb. 26</i>	Streudiagramm zwischen den Werten „FEV1“ [ml] und „Emphysemdifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration“ [%] mit dem Programm <i>Pulmo 3D</i> ($r = 0,14$).....	45
<i>Abb. 27</i>	Streudiagramm zwischen den Werten „FEV1“ [ml] und „Emphysemdifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration“ [%] mit dem Programm <i>Yacta</i> ($r = 0,22$).....	45
<i>Abb. 28</i>	Boxplot für die Werte „FVCex“ und „Volumendifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration“ mit jeweiligen Software-Programmen. Jeder Kasten entsteht, von unten nach oben, aus dem Minimum (unterer Whisker), aus dem 25. Quartil, aus dem Medianwert als Strich innerhalb der Box, aus dem 75. Quartil und aus dem Maximum (oberer Whisker).....	49
<i>Abb. 29</i>	Scatterplot zwischen der FVCex und der relativen Volumendifferenz mit der Software <i>Pulmo 3D</i> , ($r = 0,32$), [Angaben in Prozent]	52
<i>Abb. 30</i>	Scatterplot zwischen der FVCex und der relativen Volumendifferenz mit der Software <i>Yacta</i> ($r = 0,38$), [Angaben in Prozent].....	52

<i>Abb. 31</i>	Scatterplot zwischen der FVC _{ex} und der Emphysem differenz mit der Software <i>Pulmo 3D</i> ($r = 0,20$), [Angaben in Prozent].....	53
<i>Abb. 32</i>	Scatterplot zwischen der FVC _{ex} und der Emphysem differenz mit der Software <i>Yacta</i> ($r = 0,32$), [Angaben in Prozent].....	53
<i>Abb. 33</i>	Verteilung des Volumens in der gesamten Lunge mit der Software <i>Pulmo 3D</i> , expiratorische Serie [Angaben in Milliliter].....	55
<i>Abb. 34</i>	Verteilung des Volumens in der gesamten Lunge mit der Software <i>Yacta</i> , expiratorische Serie [Angaben in Milliliter]	55
<i>Abb. 35</i>	Verteilung des Residualvolumens (RV), [Angaben in Milliliter]	56
<i>Abb. 36</i>	Scatterplot zwischen dem Residualvolumen (RV) und dem expiratorischen Volumen der gesamten Lunge mit der Software <i>Pulmo 3D</i> ($r = 0,548$), [Angaben in Milliliter].....	56
<i>Abb. 37</i>	Scatterplot zwischen dem Residualvolumen (RV) und dem expiratorischen Volumen der gesamten Lunge mit der Software <i>Yacta</i> ($r = 0,586$), [Angaben in Milliliter]	57
<i>Abb. 38</i>	Boxplot der Parameter „Residualvolumen“ (RV) und „expiratorisches Volumen der gesamten Lunge“ für beide Software-Programme <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i>	57
<i>Abb. 39</i>	Verteilung des Volumens der gesamten Lunge mit der Software <i>Pulmo 3D</i> , inspiratorische Serie [Angaben in Milliliter].....	60
<i>Abb. 40</i>	Verteilung des Volumens der gesamten Lunge mit der Software <i>Yacta</i> , inspiratorische Serie [Angaben in Milliliter].....	60
<i>Abb. 41</i>	Verteilung der totalen Lungkapazität (TLC), [Angaben in Milliliter].....	61
<i>Abb. 42</i>	Scatterplot zwischen der totalen Lungkapazität (TLC) und dem inspiratorischen Volumen der gesamten Lunge mit der Software <i>Pulmo 3D</i> ($r = 0,803$), [Angaben in Milliliter]	61
<i>Abb. 43</i>	Scatterplot zwischen der totalen Lungkapazität (TLC) und dem inspiratorischen Volumen der gesamten Lunge mit der Software <i>Yacta</i> ($r = 0,800$), [Angaben in Milliliter]	62
<i>Abb. 44</i>	Boxplot der Werte „totale Lungkapazität“ (TLC) und „inspiratorisches Volumen in der gesamten Lunge“ für beide Software-Programme <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i>	62
<i>Abb. 45</i>	Streudiagramm zwischen dem Quotienten RV/TLC und dem inspiratorischen Emphysemanteil mit der Software <i>Pulmo 3D</i> ($r = 0,158$), [Angaben in Prozent].....	64
<i>Abb. 46</i>	Streudiagramm zwischen dem Quotienten RV/TLC und dem inspiratorischen Emphysemanteil mit der Software <i>Yacta</i> ($r = 0,172$), [Angaben in Prozent].....	64
<i>Abb. 47</i>	Streudiagramm zwischen dem Ratio RV/TLC und dem expiratorischen Emphysemanteil mittels <i>Pulmo 3D</i> ($r = 0,246$), [Angaben in Prozent]	65
<i>Abb. 48</i>	Streudiagramm zwischen dem Quotienten RV/TLC und dem expiratorischen Emphysemanteil mittels <i>Yacta</i> ($r = 0,244$), [Angaben in Prozent].....	65

<i>Abb. 49</i>	Verteilung der Bearbeitungsdauer mit der Software <i>Pulmo 3D</i> , inspiratorische Serie [Angaben in Sekunden]	68
<i>Abb. 50</i>	Verteilung der Bearbeitungsdauer mit der Software <i>Pulmo 3D</i> , expiratorische Serie [Angaben in Sekunden]	69
<i>Abb. 51</i>	Verteilung der Bearbeitungsdauer mit der Software <i>Yacta</i> , inspiratorische Serie [Angabe in Sekunden]	70
<i>Abb. 52</i>	Verteilung der Bearbeitungsdauer mit der Software <i>Yacta</i> , expiratorische Serie [Angabe in Sekunden]	70
<i>Abb. 53</i>	3D-Lungendarstellung eines 60-jährigen Patienten mit COPD GOLD III nach Quantifizierung des Lungenvolumens mit dem Programm <i>Pulmo 3D</i> . Die unterschiedlichen Lappen sind mit unterschiedlichen Farben dargestellt, der Emphysemanteil mit einer Dichte <950 HU ist in gelb-orange dargestellt.....	78
<i>Abb. 54</i>	Darstellung der automatisch ermittelten Lungenkontur. Farbige 2D-Emphysemdarstellung beider Lungen. a) Axial-, b) Frontal- und c) Sagittalebene bei einem 65-jährigen Patienten mit COPD GOLD IV mit der Software <i>Yacta</i> . Der Emphysemanteil mit einer Dichte <950 HU ist in Gelb dargestellt.....	79

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Ergebnisse der deskriptiven Analyse des Geschlechts und des Schweregrades der COPD	27
Tab. 2	Ergebnisse der deskriptiven Analyse der Parameter „Alter“ und „Packungen pro Jahr (p.a)“	27
Tab. 3	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Volumens der gesamten Lunge für alle 68 Patienten, inspiratorische Serie.....	29
Tab. 4	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen beiden Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Volumens der linken Lunge für alle 68 Patienten, inspiratorische Serie.....	31
Tab. 5	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen beiden Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Volumens der rechten Lunge für alle 68 Patienten in der inspiratorischen Serie	32
Tab. 6	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen beiden Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Volumens der gesamten Lunge für alle 68 Patienten, expiratorische Serie	33
Tab. 7	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen beiden Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Emphysemanteils der gesamten Lunge, für alle 68 Patienten, inspiratorische Serie	34
Tab. 8	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen beiden Programmen <i>Pulmo 3D</i> und <i>Yacta</i> bezüglich des Emphysemanteils der gesamten Lunge für alle 68 Patienten, expiratorische Serie	35
Tab. 9	Ergebnisse der deskriptiven Analyse ausgewählter Parameter der Lungenfunktion: das forcierte expiratorische Lungenvolumen in einer Sekunde (FEV1) in Milliliter und in Prozent, die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVCex) in Milliliter und in Prozent, das Residualvolumen (RV), die totale Lungenkapazität (TLC) und der Quotient RV/TLC	38
Tab. 10	Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich der Werte FEV1, Volumendifferenz und Emphysemdifferenz zwischen jeweils der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen	41
Tab. 11	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern „FEV1“ und „Emphysemdifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration“ mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten.....	42
Tab. 12	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern „FEV1“ und „Emphysemdifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration“ mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten.....	44
Tab. 13	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen der prozentualen FEV1 und der relativen Volumendifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten	46
Tab. 14	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen der prozentualen FEV1 und der Emphysemdifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten.....	47

<i>Tab. 15</i>	Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich der FVC _{ex} , der Volumendifferenz und der Emphysem differenz jeweils zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten	48
<i>Tab. 16</i>	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern FEV ₁ , Volumendifferenz und Emphysem differenz jeweils zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten	50
<i>Tab. 17</i>	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern FVC _{ex} , Volumendifferenz und Emphysem differenz jeweils zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten	51
<i>Tab. 18</i>	Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich des Parameters „Residualvolumen“ (RV) und des Parameters „Volumen in der gesamten Lunge, expiratorischen Serie“ mit beiden Software-Programmen	54
<i>Tab. 19</i>	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern „Residualvolumen“ und „expiratorisches Volumen der gesamten Lunge“ mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten	58
<i>Tab. 20</i>	Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich der Werte „totale Lungenkapazität“ (TLC) und „inspiratorisches Volumen in der gesamten Lunge“ mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten	59
<i>Tab. 21</i>	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern „totale Lungenkapazität“ (TLC) und „inspiratorisches Volumen der gesamten Lunge“ mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten	63
<i>Tab. 22</i>	Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen dem Quotienten RV/TLC und jeweils dem inspiratorischen und expiratorischen Emphysem der gesamten Lunge mit den beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten	66
<i>Tab. 23</i>	Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich der Bearbeitungsdauer mit der Software <i>Pulmo 3D</i>	68
<i>Tab. 24</i>	Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich der Bearbeitungsdauer mit der Software <i>Yacta</i>	71

1 Einleitung

1.1 COPD

1.1.1 Definition

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) gilt als eines der schwerwiegendsten Volksgesundheitsprobleme weltweit. Sie ist für ein Sechstel aller Todesfälle verantwortlich [1] und somit aktuell die fünfthäufigste Todesursache weltweit. Bei voraussichtlichem Anstieg von Prävalenz, Morbidität und Mortalität wird sie bis 2020 zur dritthäufigsten Todesursache vorgerückt sein [2]. Die COPD ist durch eine progrediente und persistierende Limitierung des Atemstroms charakterisiert. Diese Obstruktion wird durch chronisch entzündliche Reaktionen der Atemwege verursacht, die selbst zu unterschiedlichen strukturellen Veränderungen führen. Diese bestehen hauptsächlich aus Wandverdickungen und Verengungen der Lumina der Atemwege sowie aus vermehrter Mukussekretion und Distension des Lungenparenchyms. Zigarettenrauch, Luftschadstoffexposition, rezidivierende Virusinfekte, sowie andere inhalative Noxen (Pfeifen-, Zigarren-, Wasserpfeifen- oder Marihuanarauch) wurden als relevante Auslöser dieser chronischen Erkrankung identifiziert [3, 4]. Der Verlauf der COPD äußert sich durch unterschiedliche Symptome, die sich unter Exazerbationen verstärken (Ruhedyspnoe, Belastungsdyspnoe, produktiver Husten, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit etc.). Einschränkung der körperlichen Aktivität, erhöhter Energiebedarf durch Infekte oder Medikamente und chronische Entzündungsprozesse aufgrund der COPD führen zu einem langsamen Muskelabbau und somit zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion durch eine zunehmende Muskelschwäche [5].

1.1.2 Pathophysiologie

Inhalierte Partikel (aus Zigarettenrauch oder anderen Noxen) verursachen eine entzündliche Reaktion mit Freisetzung von Zellen der angeborenen Immunabwehr, vorwiegend neutrophile Granulozyten und Makrophagen. In Biopsien von Bronchialgewebe bei COPD-Patienten wurden neben den neutrophilen Granulozyten und Makrophagen Infiltrationen von T-Lymphozyten mit CD4⁺ und CD8⁺ nachgewiesen [6, 7]. Die T-Helferzellen (CD4⁺) sind in zwei Subtypen unterteilt: die Typ1-T-Helferzellen, die an der zellulären Immunantwort beteiligt sind und die Freisetzung von Zytokinen wie unter anderem IL-1, IL-6 oder IFN- γ verursachen. Die Typ2-T-Helferzellen basierend auf der humoralen Immunantwort setzen IL-4, IL-5 sowie IL-13 frei [8]. Die entzündliche Reaktion bei COPD-Patienten ist eher durch die Aktivierung von

Typ1-T-Helferzellen vermittelt, wobei die Schleimmetaplasie direkt mit der Aktivierung von Typ2-T-Helferzellen einher geht [8]. Die Beteiligung von CD8+-Lymphozyten scheint mit der Lyse und Apoptose von alveolären Epithelzellen durch die Freisetzung von Perforin, Granzyme-B und TNF- α assoziiert zu sein [9]. Die Menge an aktivierten T-Lymphozyten spielt dabei eine wesentliche Rolle in dem Ausmaß der Zerstörung von Alveolen und der Atemwegsobstruktion [10]. Die aktivierten Makrophagen setzen ferner proteolytische Enzyme (vorwiegend MMP-9 und MMP-12) frei, die eine direkte Wirkung auf die Entstehung des Emphysems ausüben [10].

Dies führt langfristig einerseits zur Destruktion der Lungenzellen und vor allem des Lungeninterstitiums (Zerstörung der Elastin, Kollagen und Proteoglycan), und andererseits zur Störung der normalen Reparatur- und Schutzmechanismen [6]. Diese chronische Inflammation mit erhöhter Zahl an entzündlichen Zelltypen sowie strukturelle Veränderungen, welche durch wiederholte Verletzungen und Reparaturen hervorgerufen werden, befinden sich in den Atemwegen, im Lungenparenchym und in den Lungengefäßen der COPD-Patienten [11]. Die genauen Mechanismen dieser vermehrten Entzündungsreaktion werden zurzeit erforscht. Genetische Komponenten beziehungsweise eine genetische Disposition scheinen hierbei auch eine Rolle zu spielen [12]. Ein bekannter genetischer Risikofaktor für das Auftreten einer COPD ist der Alpha-1-Proteinase-Inhibitormangel. Bei dieser Erkrankung liegt ein Mangel an einem Enzym vor, woraus eine Erhöhung der Trypsinkonzentration resultiert. Dies führt zu einer Zerstörung des Lungengewebes mit Degradation des Lungenparenchyms. Suszeptibilitätsgene wurden an verschiedenen Stellen des Genoms gefunden, insbesondere auf Chromosom 2q [13].

Die Erhöhung der Atemwegswiderstände mit *air trapping*, also mit Retention von überschüssiger Luft in der gesamten oder in lokalisierten Abschnitten der Lunge am Ende der Expiration, führt zu einer Einschränkung der FEV1. Die Destruktion des Lungenparenchyms verursacht eine mangelnde Befestigung der Alveolen an den kleinen Atemwegen und führt zu einer Reduktion der Alveolenelastizität, also zu einem Emphysem. Insgesamt kommt es bei verminderten elastischen Rückstellkräften zu einer Luftretention während der Expiration, welche als Hyperinflation mit *air trapping* bezeichnet wird [14]. Weiterhin können diese Veränderungen in der Blutgasanalyse nachgewiesen werden, da aufgrund des schlechten Verhältnisses Ventilation/Perfusion (V_a/Q) die Tendenz zu einer Hypoxie gegebenenfalls mit Hyperkapnie zu sehen ist [15].

Unter dem Einfluss von chemotaktischen Faktoren (besonders IL-8 und LTB-4) stimulieren die neutrophilen Granulozyten die Übersekretion von Schleimdrüsen in den Atemwege [16]. Die Gobletzellen werden durch Proteinase aktiviert und verursachen gleichfalls eine Schleimhypersekretion. Die, durch fehlende Ziliärenfunktion und erschöpfte Atemmuskulatur eingeschränkte Mukuselimination führt dann zu einer erhöhten Schleimretention in den Atemwegen [17, 18].

Die akuten COPD-Exazerbationen werden häufig durch bakterielle oder virale Infektionen, Luftfremdstoffe, selten auch unbekannte Noxen ausgelöst. Es kommt in der Folge zu erhöhtem *air trapping*, limitiertem expiratorischen Atemfluss und zu erhöhter Dyspnoe. Insgesamt ist die akute Verschlechterung des Gasaustauschs bei exazerbierten Patienten vor allem durch eine komplexe Interaktion aus Sauerstoffverbrauch, Herzleistung und inadäquatem Verhältnis Ventilation/Perfusion zu erklären [19].

1.1.3 Diagnostik

Die weltweit anerkannte Untersuchungsmethode bei Verdacht auf COPD ist die Spirometrie. Sie ist eine einfache, reproduzierbare und objektive Messung der Flusslimitation, deren Erfolg mehrfach in Studien nachgewiesen wurde, und die zum großen Teil zu Therapiealgorithmen geführt hat [20]. Ein Verhältnis unter 70% zwischen der FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) und der FVCex (forcierte expiratorische Vitalkapazität), also $FEV1/FVC < 70\%$ nach inhalierten Bronchodilatoren, spricht für eine Flusslimitation, die bei der COPD nicht vollständig reversibel ist [21]. Diese Untersuchung sollte bei jedem Patienten, der unter Dyspnoe, chronischem Husten oder Noxenexposition leidet, durchgeführt werden. Die Lungenfunktion erlaubt zwar eine Beurteilung der Volumenkapazität, ermöglicht aber keine Zuordnung zu Lappen oder Segmenten.

Der Schweregrad der COPD wird durch unterschiedliche Faktoren geschätzt. Als Erstes werden die aktuellen Beschwerden des Patienten ermittelt. Dafür stehen unterschiedliche Tests und Fragebögen zur Verfügung (*COPD Assessment Test* „CAT“, *modified British Medical Research Council* „mMRC“ oder *clinical COPD Questionnaire* „CCQ“). Die relevantesten Symptome, die in diesen Tests und Fragebögen auftauchen, sind Dyspnoe, Husten, Sputumproduktion, Brustbeklemmung und Erschöpfung [8]. Dazu bildet die Feststellung einer Flusslimitation in der Lungenfunktion ein unverzichtbares Kriterium für die Einschätzung des Schweregrades der COPD. Außerdem spielt die Mitbeurteilung des erneuten Exazerbationsrisikos zur Einschätzung des Schweregrades der COPD eine große Rolle. Dafür wird nach den letzten

hospitalisationspflichtigen COPD-Exazerbationen, nach Medikamentenoptimierungen (inklusive Langzeitsauerstofftherapie oder nicht-invasiver Beatmung) und nach Exazerbationen gefragt. Schließlich müssen Komorbiditäten berücksichtigt werden. Da die COPD starke extrapulmonale Auswirkungen hat, insbesondere auf das kardiovaskuläre System, die muskuloskelettale Funktion, die Stoffwechselfunktion und das Gewicht, darf der subjektiv empfundene Gesundheitszustand des Patienten nicht unterschätzt werden [22]. Diese Komorbiditäten können bei allen Schweregraden der COPD auftreten und haben signifikante Auswirkungen auf die Prognose, auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf die Mortalität [23].

1.2 Emphysem

1.2.1 Definition

Das Emphysem ist eine abnorme und irreversible Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen [24]. Es geht mit einer Destruktion der Alveolarwände ohne Zeichen einer Fibrose einher. Die höchste Prävalenz findet sich bei 70-jährigen, mit einer 2- bis 3-fachen Bevorzugung von Männern [24]. Der wichtigste ätiologische Faktor ist die, durch inhalative Noxen hervorgerufene chronische Entzündung der Atemwege, wobei der Zigarettenrauch die mit Abstand häufigste inhalative Noxe in der industrialisierten Welt darstellt. Die Freisetzung von dem Enzym Elastase aus Makrophagen und neutrophilen Granulozyten führt zu einem Übergewicht an Elastase, was den Abbau von elastischen Lungenfasern verursacht. Zusätzlich hemmt dieses Enzym die Alpha-Antiproteinaktivität durch Oxidanzien [25]. Dies führt zu einem gesteigerten Proteinabbau mit Elastizitätsverlust des Lungengewebes. Der oxidative Stress wird durch die Entzündung der Atemwege stimuliert und aktiviert die proteolytischen Enzyme wie MMP-2, MMP-9, MMP-12, Cathepsin K und die neutrophile Elastase [26]. Die Aktivierung von entzündlichen Enzymen kann zu einer Apoptose der alveolaren Epithelzellen führen. Auch eine minimale Apoptose der Alveolen hat eine biologische Wirkung und eine signifikante Beteiligung am Gewebsuntergang [6].

Das Emphysem tritt häufig und in wechselndem Ausmaß in Kombination mit fortgeschrittenen Formen der COPD auf [27, 28]. Hierbei ist Luft eingeschlossen, welche nicht mehr zum Gasaustausch beitragen kann. Beim Emphysem liegt gleichfalls eine lokale entzündliche Reaktion des Lungenparenchyms und der Atemwege vor, die zu einem expiratorischen Kollaps der Bronchien infolge eines Stabilitätsverlustes der Wände führt [29]. Weiterhin wurde gezeigt, dass der Schweregrad der COPD einen Einfluss auf die Anzahl der terminalen Bronchiolen hat: je schwerer die COPD, desto weniger kleine Atemwege sind nachweisbar [30]. Dies kann an

einer reinen Rarefizierung der Atemwege oder an einer Verengung der kleinen Atemwege liegen.

Histopathologisch werden vier morphologische Subtypen des Emphysems unterschieden. Zum einen gibt es das zentrilobuläre Emphysem, welches sehr häufig bei Patienten mit laufendem oder abgebrochenem Tabakkonsum festzustellen ist [31]. Die Dilatation und Destruktion des Parenchyms betrifft den zentralen Anteil des Azinus im Bereich der terminalen Bronchiolen. Es befindet sich meist in den Oberlappen, vor allem in den apikalen und posterioren Segmenten und zeigt hier häufig ein heterogenes Zerstörungsmuster [18], da sich emphysematöse Bereiche und normales Lungenparenchym ohne Gerüstdestruktion abwechseln [32].

Ein anderer morphologischer Typ ist das panlobuläre Emphysem, dessen Distribution sich eher im gesamten Azinus der terminalen Bronchiole befindet, mit typischerweise Betonung der Unterlappen. Diese Morphologie wird häufig bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel beschrieben und als homogenes Zerstörungsmuster bezeichnet (*Abbildung 1*).

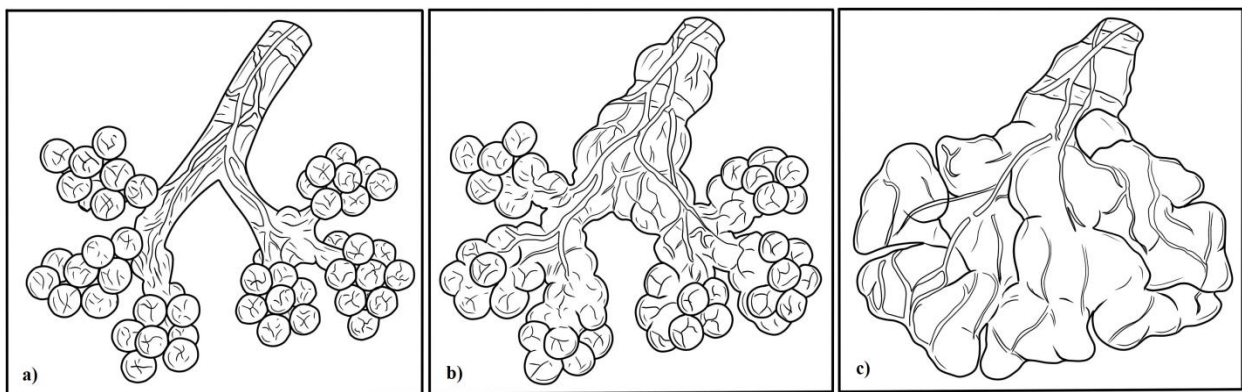


Abb. 1 Bronchioli respiratorii, Alveolagänge und Alveolen: a) gesundes Gewebe, b) zentrilobuläres Emphysem, c) panlobuläres Emphysem. *Modifiziert nach Konietzko und Wande*

Weiter gibt es das paraseptale (oder distale) Emphysem, welches die Lappenperipherie im Bereich von Interlobularsepten und subpleuralen Alveolarräume betrifft [33, 34]. Pathognomonisch sind unter zwei Zentimeter große Hohlräume, die entlang der Septen und der Pleura in den apikalen Oberlappensegmenten liegen [27]. Schließlich gibt es das irreguläre Emphysem (oder Narbenemphysem), welches aufgrund von postinflammatorischen Lungenverhältnisse entsteht (z.B bei Sarkoidose, Tuberkulose, Silikose oder Strahlenschäden) [34]. Dieser Emphysemtyp ist immer mit fibrosierenden Prozessen verbunden. Diese können entweder fokal (z.B bei apikaler Vernarbung), oder diffus sein (z.B bei Silikose mit progressiver Fibrosierung) [34]. Dieser Emphysemtyp hat keine klinische oder funktionelle Konsequenz [18].

1.2.2 Bildgebende Verfahren

Symptome oder funktionelle Veränderungen treten beim Emphysem erst spät, nach Zerstörung von mindestens 30% des Lungengewebes auf [35]. Deshalb ist bei Verdacht auf COPD beziehungsweise auf ein Emphysem zur Bildgebung als Erstes eine Thoraxübersichtaufnahme zu empfehlen. Die milden Formen werden selten detektiert und können mittels Röntgen-Aufnahme nicht sicher ausgeschlossen werden [27]. Die radiologischen Veränderungen beim Emphysem umfassen unterschiedliche strukturelle Veränderungen. Dazu gehören Überblähungszeichen mit Zwerchfelltiefstand, Zwerchfellabflachung, oder noch erhöhtem Zwischenrippenabstand [36]. Einige Gefäßveränderungen im Sinne von Gefäßrarefizierung, von gestreckten oder bogigen Gefäßverläufen oder Redistribution von Gefäßen in gesünderen Lungenabschnitten können nachgewiesen werden. Zudem kann in der Röntgen-Aufnahme eine Erhöhung der Lungentransparenz aufgrund der vaskulären Rarefizierung festgestellt werden. Manchmal kann eine Zeichnungsvermehrung bei Zunahme der Zahl und Größe der kleinen Gefäße beobachtet werden. Schließlich ist der Nachweis von Bullae ein sehr spezifisches Zeichen für ein Emphysem in der Röntgen-Aufnahme.

Die Computertomographie (CT) weist im Gegensatz zum konventionellen Röntgen-Thorax und zum Lungenfunktionstest eine hohe Sensitivität von ca. 96% für das Erkennen des Emphysems auf [37]. Bei emphysematösen Patienten zeigen sich im CT vor allem Gebiete mit verminderter Dichte, die in der Regel mit einer verminderten Gefäßdichte vergesellschaftet sind [38]. Weiterhin ermöglicht es die genaue Volumen- und Emphysemquantifizierung in milden Schweregrade der Erkrankung, wenn Veränderungen in der Lungenfunktion noch nicht erkennbar sind.

Die qualitative Evaluation beruht auf der visuellen und dadurch subjektiven Beurteilung des Schweregrades, der Ausdehnung und des Charakters des Lungenemphysems. Die Beurteilung des Lungenemphysems basiert auf der Anwesenheit von lokalisierten oder diffusen Lungenarealen, die sich vom normalen Lungengewebe aufgrund einer geringen Voxeldichte visuell unterscheiden lassen [39]. Dafür werden zum Beispiel die vaskuläre Rarefizierung oder die Anwesenheit von Bullae gesucht und bewertet [40]. Es wurde gezeigt, dass die qualitative Evaluation zu einer Unterschätzung der Ausdehnung des Lungenemphysems führt [41]. Die

automatische Emphyseevaluation bietet eine Quantifizierung des Emphysems und ermöglicht eine Analyse, die unabhängig der Beurteilung eines ärztlichen Mitarbeiters ist [42].

Heutzutage werden zur Aufnahme von Lungenemphysem-Bilder vorwiegend Mehrschicht-CT (*multi-row detectors CT*, MDCT) verwendet [43]. Mit der Verwendung von MDCT können Bilder noch schneller akquiriert werden, was die Apnoezeit des Patienten und die atembedingten Artefakte reduziert [43]. Die MDCT ist breit verfügbar und geprägt von hoher räumlicher Auflösung (0,5 - 1 mm) [44]. Die klassische hochauflösende Computertomographie (*High-Resolution CT*, HRCT) wurde in vielen vergangenen Studien verwendet und wurde durch die MDCT ersetzt, da bei vergleichbarer Strahlenexposition die MDCT eine lückenlose Abbildung ermöglicht [43]. Mit der HRCT kann nämlich die komplette Aufnahme der Lunge mit Dünnschichttechniken in einem einzigen Atemzug nicht durchgeführt werden, was zu Lücken von 9 mm und mehr (*gaps*) in der Abbildung führt [45]. Dieses Verfahren ist aus diesem Grund zur Volumenquantifizierung mit 3D-Analyse des Lungenparenchyms nicht geeignet.

Die CT-Attenuation spiegelt die Abschwächung von Röntgenstrahlung in Gewebe wider und wird in Hounsfield-Einheit (HE oder HU) angegeben. Sie erlaubt somit eine Quantifizierung der Dichte in jedem Voxel. Das normale Lungengewebe bei den gesunden Patienten in tiefer Inspiration weist Dichtewerte zwischen - 800 und - 900 HU auf. Das bedeutet, dass die Parenchymvoxel aus 80 - 90 % Luft bestehen [43]. Die Emphysemareale stellen sich als Dichteminderungen des Lungenparenchyms dar. In der ersten Vergleichsstudie mittels CT-Attenuation 1984 wurde offensichtlich, dass die Dichtekurven bei Emphysempatienten signifikant in Richtung niedrigerer Werte als bei Gesunden verschoben waren [46]. Der Schwellenwert zur Unterscheidung von normalem Lungenparenchym und Emphysem schwankt zwischen -910 und -970 HU [47]. Der Wert von - 950 HU wird allgemein als Referenzwert für die Detektion des Emphysems verwendet [33, 48-53].

1.2.3 Therapie

1.2.3.1 Konservative Therapie

Die wichtigste Maßnahme zur Therapie des Emphysems ist die Entfernung von toxischen Noxen. So sollte das Rauchen eingestellt werden und Schadstoffbelastungen der Luft vermieden werden. Weiterhin sollte ggf. ein Wechsel des Arbeitsplatzes bei Schadstoffexposition angestrebt werden. Laut GOLD-Leitlinien gelten als medikamentöse Therapie Bronchodilatoren zur Dilatation der Atemwege, inhalierbares Cortison zur Reduktion der Exazerbationsfrequenz und Impfungen zum Schutz vor Infektionen (Pneumokokken und Influenza). Die Medikation muss regelmäßig und lebenslang eingenommen werden. Außerdem können die Atemphysiotherapie und Leistungstraining die Belastbarkeit und die Lebensqualität des Patienten verbessern. In fortgeschrittenen Stadien bei manifester chronischer Hypoxämie soll eine Langzeitsauerstofftherapie diskutiert werden.

1.2.3.2 Chirurgische Lungenvolumenreduktion

Die chirurgische Lungenvolumenreduktion wurde von Brantigan [54] 1957 mit Plikaturen und randständigen Keilexzisionen der Lunge eingeführt. Diese Technik wurde von Cooper [55] 1995 für Patienten mit schwerem apikal betontem Lungenemphysem weiter entwickelt. Das Ziel dieser Therapie ist die Entfernung von pathologischem Lungengewebe, um eine Reduzierung von Totraum und *air trapping* zu erreichen. Das restliche mehr oder weniger gesunde Lungengewebe kann sich durch den geschaffenen Freiraum wieder ausbreiten, und so besser am Gasaustausch teilnehmen. Insgesamt ermöglicht die chirurgische Volumenreduktion die Verbesserung der körperlichen Belastung, der Lebensqualität und der Lungenfunktion [56].

Zu den chirurgischen Eingriffen zählen einerseits die Bullektomie mit Resektion der Emphysemlasen: diese Blasen führen endexpiratorisch zu *air trapping* und zu Druckausübung auf gesundes Parenchym. Andererseits besteht auch die Möglichkeit einer Resektion der betroffenen Emphysementeile. Die Lungenparenchymresektion kann in der Regel nur bei inhomogener Verteilung des Lungenemphysems stattfinden [57]. Dieses Verfahren erfordert die Resektion von 20 bis 30 % des Gewebes auf der behandelten Lungenseite. Die chirurgische Lungenvolumenreduktion ermöglicht nicht nur die Behandlung der Hyperinflation mit konsekutiver verbesserter Zwerchfellaktivität, sondern auch die Zunahme der elastischen Rückstellkräfte und dadurch die Verbesserung des expiratorischen Luftstroms [58]. Insgesamt kommt es zu einem verbesserten alveolären Gasaustausch [59].

Die Ergebnisse der NETT-Studie [60] (*National Emphysema Treatment Trial*) zeigten, dass die chirurgische Lungenvolumenresektion eine Verminderung der Hyperinflation bei Patienten mit schwerem Emphysem ermöglicht. 1033 Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: eine mit chirurgischer Lungenvolumenresektion und eine Kontrollgruppe mit konservativer Therapie. Die Endpunkte der Studie waren Mortalität, körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität. Ein signifikanter Vorteil über mindestens zwei Jahre in Bezug auf die Zunahme der körperlichen Belastungskapazität und auf die funktionelle Verbesserung wurde nur in einer Subgruppe von Patienten mit oberlappenbetontem Emphysem und geringer Belastungskapazität festgestellt [56]. Die 3-Monats-Sterblichkeit lag in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (respektiv 7,9 % vs. 1,3 %). Die chirurgische Lungenvolumenreduktion führt demnach im Vergleich mit der konservativen Therapie zu einer Verbesserung der langfristigen Leistungskapazität und der Lungenfunktion auf den Kosten einer höheren Mortalität nach drei Monaten [56, 60, 61]. Insgesamt hat diese Studie Selektionskriterien für die Durchführung einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion identifiziert.

Zwei Verfahren sind zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion beschrieben worden: die mediane Sternotomie (MS) und die videoassistierte Thorakotomie (*video-assisted thoracoscopic surgery*, VATS). Die Indikation für das jeweilige Verfahren ist vorwiegend von Parametern wie der Morphologie des Emphysems (zentrilobulär oder panlobulär) oder der Emphysemslokalisierung (apikal betont oder nicht) abhängig. Beide Verfahren sind bezüglich der postoperativen Schmerzen und der pulmonalen Komplikationen vergleichbar [62]. Zudem wurde in der NETT-Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren bezüglich der Mortalität nach drei Monaten festgestellt [61].

Insgesamt bleibt die chirurgische Lungenvolumenresektion ein invasiver Eingriff mit möglichen schweren Komplikationen. Nur wenige Patienten erfüllen die vorausgesetzten Kriterien für dieses operative Verfahren vorwiegend wegen strikter Indikation, hoher Kosten und Invasivität. Im Vergleich mit dem konservativen Verfahren wurde gezeigt, dass die chirurgische Lungenvolumenreduktion nach zwei Jahren mehr Vorteile bezüglich körperlicher Belastung, Lebensqualität, Lungenfunktion und Gasaustausch trotz höherer postoperativer Mortalität in den ersten drei Monaten bietet [56].

1.2.3.3 Endoskopische Lungenvolumenreduktion

In den vergangenen Jahren hat sich, mit dem Zweck einer gering invasiven Therapieoption, die endoskopische Volumenreduktion (*bronchoscopic lung volume reduction, BLVR*) als Alternative zu chirurgischen Verfahren entwickelt [63]. Im Gegensatz zur chirurgischen Volumenreduktion können hier Patienten mit sowohl heterogenem als auch homogenem Emphysem behandelt werden [64]. Das Prinzip ist, den mit einem Emphysem betroffenen Lungenabschnitt gezielt zu therapieren. Die betroffenen Lungenareale werden mit unterschiedlichen Mitteln wie Bronchialventilen, Spiralen, Wasserdampf, *Airway Bypass* oder biologischem Klebstoff verschlossen. Der durch die bronchoskopische Lungenvolumenresektion verbesserte elastische Rückstelldruck, die bessere Anpassung der Lungengröße an die Thoraxkapazität und die durch die Reduktion des intrathorakalen Volumens verbesserte mechanische Funktion der inspiratorischen Drücke spielen eine große Rolle in der Atemphysiologie nach dem Eingriff [64-68].

1.2.3.3.1 Bronchialventile

Nach Bestätigung eines heterogenen Emphysems und nach Ausschluss von Interlobarkollateralen kann die Implantation von Bronchialventile erfolgen (*Abbildung 2*). Diese Ventile erlauben einen strikten einseitigen Luftfluss, so dass das Ventil sich während der Inspiration schließt. Die Luft und das Bronchialsekret können also nur in eine Richtung während der Expiration mobilisiert werden. Das Ventil verhindert eine Wiederbelüftung der distalen Bronchiolen. Der betroffene Lungenbereich wird dann nach kompletter Entlüftung zusammenschrumpfen und wird idealerweise eine komplette Resorbitionsatelektase bilden. Der Druck auf die gesunden Lungenabschnitte wird dadurch reduziert.

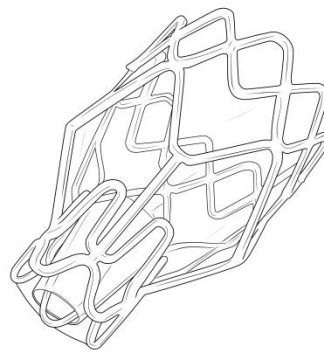


Abb. 2 Endobronchialventil (EBV) mit diamantförmiger Befestigungsvorrichtung. *Nach Mineshita M., Respirology, 2014 [69]*

In der VENT-Studie [64] wurde die Behandlung mittels endobronchialer Ventiltherapie versus einer konservativen Therapie bei 220 Patienten mit schwerer COPD GOLD IV und heterogenem Emphysem verglichen. Es zeigte sich, dass die Verbesserung der FEV1 und des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) nach sechs Monaten in der Interventionsgruppe nur gering verbessert war (Mittelwert des FEV1-Unterschieds zwischen den beiden Gruppen: 6,8 %, $p = 0,005$; Mittelwert des 6-MWT zwischen den beiden Gruppen: 5,8 %, $p = 0,04$, jeweils zugunsten der Interventionsgruppe). Die Komplikationen nach Implantation der Endobronchialventile waren aber in dieser Studie deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Das Auftreten von Hämoptysen nach drei Monaten war in der Interventionsgruppe stark erhöht (5,6 % in der Ventil-Gruppe versus keine Patienten in der Kontrollgruppe, $p = 0,02$). Die Feststellung von COPD-Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisation war nach drei Monaten nach Ventilimplantation gleichfalls signifikant erhöht [64]. Insgesamt scheint die Implantation von Bronchialventile eine geringe Verbesserung der Lungenfunktion und der körperlichen Belastung auf den Kosten von vermehrten Komplikationen anzubieten.

1.2.3.3.2 Polymerische Volumenreduktion

Bei Patienten mit Kollateralen zwischen den Lungenlappen lässt sich mit der endobronchialen Ventiltherapie keine Atelektase erzeugen, da die behandelten Lungenbereiche durch die Interlobarkollateralen weiter ventiliert werden. Als Alternative für diese Patienten können andere Mittel verwendet werden. Mit der polymerischen Volumenreduktion wird ein Hydrogelschaum (*emphysematous lung sealant*, ELS) zur Versiegelung der behandelten Lungenbereiche verwendet. Das Ziel ist eine endobronchiale Okklusion. Ein Volumen von 20 ml dieser Lösung wird direkt in den präselektierten Bronchien über das Behandlungslumen eines flexiblen Bronchoskops verabreicht. Eine lokale Entzündung und eine folgende Fibrosierung dieses Bereichs entstehen. Diese Lungenabschnitte werden nicht mehr ventiliert und schrumpfen dadurch zusammen. Diese Therapie verursacht irreversible Schäden des emphysematösen Lungengewebes [66]. Nach wenigen Wochen ist idealerweise die Bildung der Atelektase radiologisch zu sehen [70]. Umgehend nach dem Eingriff kann es während der ersten Tage zu einer lokalen Entzündung des Lungengewebes mit klinischen Zeichen wie Husten, Fieber oder thorakale Schmerzen kommen. Laborchemisch ist zusätzlich eine Erhöhung der Infektparameter möglich. Diese Symptome sind aber innerhalb von zwei bis vier Tagen spontan regredient [66]

1.2.3.3.3 Spirale

Als weitere Option steht eine Therapie mit einer speziellen Spirale (*lung volume reduction coil*, LVRC) zur Verfügung. Diese wird hauptsächlich bei Patienten mit interlobären Kollateralen und/oder mit homogenem Emphysem verwendet [71]. Die Spirale besteht aus einem präformierten Nitinoldraht, der bronchoskopisch über einen starren Lieferungskatheter in die subsegmentalen Atemwege implantiert wird [69]. Dieser Draht kann unterschiedliche Länge haben (70 – 200 mm), wird unter Fluoroskopie in einem gestreckten Zustand eingesetzt und nimmt umgehend nach Implantation seine vorgesehene Spiralform in den Atemwege ein [72]. Durch die ausgeübten Zugkräfte der Windungen der Spirale wird eine Lungenvolumenreduktion herbeigeführt. Insofern bleibt dieses Verfahren partiell reversibel: die Spiralen können innerhalb der ersten 4 Wochen explantiert werden [73, 74]. Es wurde gezeigt, dass das Auftreten von Komplikationen wie Pneumonien oder COPD-Exazerbationen nicht höher sind als die beschriebenen Komplikationen nach Ventil-Implantation [75]. Die maximale Volumenreduktion wurde zwei bis vier Wochen nach Coil-Implantation nachgewiesen und eine Verbesserung der Lungenfunktion sowie der Lebensqualität wurden festgestellt [76] (*Abbildung 3*).

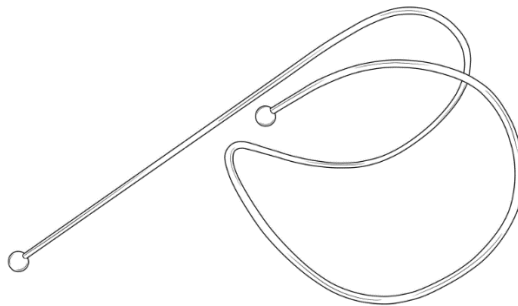


Abb. 3 Nitinoldraht-Spirale mit ursprünglicher Gestalt. *Nach Slebos DJ., Chest, 2012 [72]*

1.2.3.3.4 Wasserdampf

Die Behandlung mit Wasserdampf (*bronchoscopic thermal vapor ablation*, BTVA) gehört gleichfalls zu den endoskopischen Behandlungsverfahren. Dafür wird bronchoskopisch über einen Katheter Wasserdampf definierter Temperatur appliziert, um eine lokale thermische Inflammation der gewählten Bronchien zu verursachen [77]. Durch das Entstehen einer narbigen Gewebekontraktion kommt es zu einer mechanischen Volumenreduktion [78]. Die Patienten mit Interlobarkollateralen können auch von diesem Verfahren profitieren da die lokale Inflammation nicht nur die Wände der Atemwege sondern auch das Lungenparenchym selbst betrifft. Es wurde gezeigt, dass die Behandlung von Patienten mit heterogenem Emphysem eine Verbesserung des Lungenvolumens, aber auch der körperlichen Belastung und der subjektiven Lebensqualität erzielen kann [79, 80].

1.2.3.3.5 Airway Bypass System

Anschließend können die Patienten mit homogenem Emphysem mit einem *Airway Bypass* System behandelt werden. Extra-anatomische Bronchialfenestrations werden durch die Implantation von *drug-eluting Stents* zwischen dem Lungenparenchym und den großen Atemwegen zur Freisetzung der durch Emphysem gefangenen Luft geschafft. Diese *Shunts* ermöglichen die Ausleitung gefangener Luft durch Umgehung der obstruierten Atemwege [69]. Die *Lungencompliance* wird durch die Reduzierung des Totraumes ohne Veränderung der elastischen Eigenschaften des Lungengewebes verbessert. Diese *Stents* sind z.B mit Paclitaxel zur Vermeidung von Instent- Stenosen durch Gewebegranulationen beschichtet [78]. In der EASE-Studie (*Exhale Airway Stent for Emphysema*) wurde gezeigt, dass die Implantation von intrabronchialen *drug-eluting Stents* die Lungenfunktion am Tag 1 verbesserte. Nach drei Monaten gab es keinen Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe bezüglich der Lungenfunktion und der Lebensqualität [81]. Dieses wurde als mögliche Folge eines reduzierten Stentpermeabilität nach drei Monaten gewertet.

1.2.3.4 Lungentransplantation

Die Lungentransplantation ist eine etablierte Therapie bei Patienten im terminalen Stadium eines Lungenemphysems. Dieses hoch komplexe Verfahren wurde in den letzten dreißig Jahren nach der ersten erfolgreichen Lungentransplantation bei idiopathischer Lungenfibrose in Toronto 1983 erforscht [82]. Der Zahl an Lungentransplantationen ist in Deutschland über die letzten zehn Jahre um 25 % gestiegen [83]. Die häufigste Indikation für die Durchführung einer Lungentransplantation war 2011 laut der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (DSO) die chronisch obstruktive Lungenerkrankung [84]. Eine Lungentransplantation wird bei Patienten mit schwer eingeschränkter Lebensqualität, mit ausgeprägter Dyspnoe und bei Patienten mit einer 5-Jahres-Prognose von weniger als 50 % diskutiert [85, 86]. Ein lebensverlängernder Effekt der Lungentransplantation wurde bei Patienten mit Lungenemphysem noch nicht nachgewiesen, dafür ist aber ein Effekt in Bezug auf die Verbesserung der Lungenfunktion und der subjektiven Lebensqualität bekannt [87]. Deshalb ist die Lebensqualität der Patienten vor dem Eingriff ein entscheidender Parameter zur Indikationsstellung der Lungentransplantation. Die Indikationsstellung bleibt immer noch eine multidisziplinäre und komplexe Herausforderung. Abgesehen von den Komplikationen im frühen Stadium (vorwiegend nach dreißig Tagen: ARDS -*Acute Respiratory Distress Syndrome*-, Pneumonie und Abstoßreaktion) [88] und im späteren Stadium (vorwiegend nach zehn Jahren: *Bronchiolitis obliterans* und chronische Niereninsuffizienz) [89] erfüllen zum einen nur extrem wenige Patienten die Voraussetzungen für diesen Eingriff, zum anderen ist das jährliche Organangebot für eine Lungentransplantation in Deutschland sehr gering. Die Tendenz der Lungenspenderzahl ist seit zehn Jahren rückläufig, 2014 gab es laut *Eurotransplant* 274 Lungenspender in Deutschland.

Insgesamt bleibt diese Option bei ausgewählten Patienten und nach Erschöpfung anderer Alternativen übrig. Jedoch sind die hohe Morbidität und Mortalität, der Mangel an Organen sowie die hohen Kosten dieses Verfahrens limitierend.

1.3 Ökonomische Aspekte

In Europa betragen die COPD-bedingten Gesundheitskosten und Produktivitätsverluste 48,4 Milliarden Euro pro Jahr [1, 90]. Davon sind 23,3 Milliarden Euro direkt mit der COPD-Versorgung assoziiert [91]. In Deutschland betragen für die Jahre 1995-2012 die durchschnittlichen Gesamtkosten jährlich pro COPD-Patient zwischen 1212 Euro und 3492 Euro [92]. Die geschätzten COPD-bedingten Gesamtkosten in Deutschland liegen insgesamt in Höhe von 1,6 bis 5,1 Milliarden Euro pro Jahr aus Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung [93, 94]. Die meisten Kosten werden durch Krankenhausaufenthalte und Medikamente verursacht [92]. Die Prävalenz der diagnostizierten und behandelten COPD in Deutschland bezogen auf die Gesamtbevölkerung liegt zwischen 1 und 3 % [1]. Die Inzidenz ist in Deutschland bei Männern höher als bei Frauen (respektiv 3,2 % versus 2,4 %) [95]. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der COPD und den Gesundheitskosten [96]. Diese Abhängigkeit der Krankheitskosten vom Schweregrad der Erkrankung zeigt, dass nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus ökonomischer Perspektive das präventive Potenzial ausgenutzt werden sollte. Insbesondere wenn es gelingt, durch frühzeitige Intervention das Krankheitsbild in einem leichteren Stadium zu stabilisieren [94].

Insgesamt bedeutet die Behandlung der COPD eine wichtige Herausforderung für die Nachhaltigkeit unseres Gesundheitssystems. Eine Stabilisierung der Erkrankung muss unbedingt angestrebt werden. Die zunehmenden Kosten bei hohen Schweregraden der Erkrankung oder bei älteren Patienten lassen eine notwendige Anstrengung der Entwicklung von kostengünstigen Behandlungsmethoden erscheinen.

1.4 Aktueller Wissensstand

Die Lungenquantifizierung spielt eine große Rolle in der Beurteilung des Lungenemphysems bei COPD-Patienten. Diese erlaubt nicht nur die präzise Feststellung der Lungendestruktion, sondern auch seine genaue Lokalisation. Die räumliche Ausdehnung des Lungenemphysems kann Hinweise auf die Progression der Erkrankung und auf den Verlauf der Therapie geben [97]. Die Verwendung von CT-Bildern war ein bedeutender Schritt in der Beurteilung dieser Krankheit [46]. Die CT-Auswertung kann zur Diagnose und Quantifizierung des Emphysems führen, insbesondere bei Patienten mit Zustand nach Nikotinabusus, bei denen die Lungenfunktion noch unauffällig bleibt [98]. Unterschiedliche Studien beschäftigten sich mit CT-Aufnahmen, um das Lungenemphysem bei COPD-Patienten festzustellen und zu quantifizieren [50, 99-104]. In einigen Studien wurde bereits eine Korrelation zwischen den Parametern der Lungenfunktion und der Differenz des Lungenvolumens zwischen der Inspiration und der Expiration in der CT-Aufnahme festgestellt [45]. Zum einen wurden komplett automatische Programme wie *Yacta* oder *Volume* benutzt, zum anderen wurden die CT-Aufnahmen mit semi-automatischer Software wie *MeVis Pulmo 3D* ausgewertet. Bei ausschließlich durchgeführten inspiratorischen CTs war die fehlende Korrelation zwischen inspiratorischen und expiratorischen Serien eine deutliche Limitation in diesen Studien. Die physiologische Variabilität der Patienten und ihrer Lunge (*air trapping*, respiratorische Tiefe oder noch Patientenpositionierung) konnten dadurch nicht berücksichtigt werden [51, 102, 105].

In anderen Studien wurden inspiratorische und expiratorische HRCT mit Lungenfunktionen verglichen [99, 106, 107]. In diesen Studien wurden bereits hochauflösende Computertomographien mit 3D-Daten benutzt. Dafür wurden einzelne semiautomatische Softwareprogrammen verwendet, die aber nicht untereinander verglichen wurden.

Weiterhin gibt es Studien, die einen Vergleich zwischen unterschiedlichen semi-automatischen und automatischen Programmen zur Volumenquantifizierung des Emphysems bei COPD-Patienten durchführten [108, 109]. Diese Studien beinhalteten jedoch keinen Vergleich mit den Parametern der Lungenfunktion.

Die in dieser Arbeit gezeigte Studie ist die erste, die einen Vergleich zwischen unterschiedlichen Programmen zur Volumenquantifizierung nach inspiratorischer und expiratorischer CT-Aufnahme zusammen mit den Parametern der Lungenfunktion bei fortgeschrittenen COPD-Patienten mit schwerem Emphysem zum Inhalt hat.

1.5 Zielsetzung

Das Emphysem ist eine abnorme und irreversible Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen mit Zerstörung der Alveolarwände ohne Zeichen einer wesentlichen Fibrose [24]. Diese Definition des Emphysems beruht auf einer pathologisch-anatomischen Beschreibung. Das Lungenemphysem ist eine der morphologischen Komponenten der COPD und wird, zur Vermeidung des Aufwandes und der möglichen Komplikationen einer Biopsie, durch klinischen, funktionellen und radiologischen Befunde diagnostiziert. In der Regel wird die Progredienz der COPD durch die Verschlechterung der FEV1 festgestellt. Die COPD ist eine komplexe Entität, die unterschiedliche Charakterisierungen aufweist. Sie kann vor allem durch die Entzündung der distalen Atemwege, durch den Mangel an Rückstellkräften, durch die Regelmäßigkeit der akuten Exazerbationen, durch die Einschränkung der empfundenen Lebensqualität oder zudem durch die Verformung und Dilatation der terminalen Alveolen gekennzeichnet sein. Deshalb scheint allein der Parameter FEV1 schwer die Vielfalt dieser Erkrankung darstellen zu können. Weiterhin scheint die Wirkung eines neuen Medikaments oder eines neuen Verfahrens (chirurgisch oder endoskopisch) allein mit diesem Parameter nicht gut abschätzbar zu sein. In diesem Zusammenhang könnten neue Parameter, die von besserer Sensitivität und Spezifität sind und die diese unterschiedlichen Entitäten oder Phänotypen der COPD besser darstellen können, sinnvoll erscheinen.

Seit einigen Jahren wird vermehrt die Computertomographie des Thorax für die Einschätzung der Anwesenheit, der Charakterisierung und der Ausdehnung des Lungenemphysems benutzt. Mit dieser Untersuchung stehen neue variierte Parameter zur Analyse des Lungenparenchyms und zur Quantifizierung des Lungenemphysems zur Verfügung. Diese ermöglichen die frühzeitige Erstevaluation des Schweregrades und der Ausdehnung dieser Erkrankung. Die Einleitung einer entsprechenden gezielten und lokalisierten Therapie kann dadurch frühzeitig initiiert werden.

Die Verlaufskontrolle kann nach der Therapie durch diese Quantifizierung ermöglicht und analysiert werden [110]. Bis jetzt wurden unter anderem die Parameter der Lungenfunktion als Verlaufparameter nach Lungenvolumenreduktion verwendet. Diese Parameter erlauben keine lokalisierte Bestimmung des Lungenvolumens und des Emphysemanteils der behandelten Lappen [105]. Ziel dieser Studie ist die Klärung, inwieweit die CT-bedingte Lungenvolumetrie vergleichbar mit den Parametern der Lungenfunktion ist. Zusätzlich erfolgt die Quantifizierung

des Lungenvolumens mittels zweier semi- und vollautomatischer Programme *Pulmo 3D* und *Yacta*, die wir miteinander vergleichen werden.

1.6 Fragestellung

Die vorliegende retrospektive Arbeit behandelt die Volumenquantifizierung mittels zweier unterschiedlicher Programme im Vergleich zu der Lungenfunktion bei Patienten mit fortgeschrittener COPD und schwerem Lungenemphysem.

Hypothese 1: Es gibt eine starke Korrelation zwischen den Ergebnissen der beiden Programme.

Hypothese 2: Es besteht eine fundierte Korrelation zwischen den Parametern der Volumetrie und den Parametern der Lungenfunktion.

Langfristig soll mit diesen Verfahren eine Kontrolle einer lokalisierten Therapie, eine Selektion von zu behandelten Lungenlappen und ein besseres Verständnis des Emphysemverlaufs erreicht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Zwischen Januar 2012 und März 2013 wurden 68 Patienten in dieser retrospektiven Studie eingeschlossen. Das Patientenkollektiv umfasste Patienten zwischen 45 und 80 Jahren, die alle unter einem schweren Emphysem bei schwergradiger COPD (GOLD III bis IV) litten. Die Einteilung der Patienten erfolgte gemäß der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD). Alle Patienten hatten in der Vergangenheit einen positiven Tabakkonsum und zum Zeitpunkt der Anamnese eine absolute Nikotinkarenz seit mindestens zwei Monaten erreicht. Patienten mit einer $FEV_1 > 50\%$ wurden ausgeschlossen.

2.2 Lungenfunktionen

Bei allen Patienten wurde eine Lungenfunktion mit Spirometrie und Bodyplethysmographie in Sitzlage durchgeführt. Hierfür wurde das Gerät *Master Screen Body* (Jaeger, Würzburg, Deutschland) verwendet. Die Spirometrie ist ein relativ einfaches, nicht-invasives Verfahren, das die Messung der pulmonalen Volumen und Atemflüsse ermöglicht [111]. Es handelt sich um eine dynamische physiologische Methode mit Messungen von Atemflüssen also von Volumina pro Zeiteinheit [112, 113].

Die Referenzwerte der Lungenfunktionsparameter wurden bis vor einigen Jahren entsprechend der Empfehlungen der ESCS (*European Community for Steel and Coal*) interpretiert. Diese wurden zum ersten Mal 1960 nach Analyse von Lungenfunktionen ausschließlich bei Männern (Stahlarbeiter und Arbeiter in Kohlebergwerken) definiert [114]. Die *Global Lung Initiative* (GLI) beschäftigte sich 2012 mit der Entwicklung neuer spirometrischer Sollmittel- und Sollgrenzwert-Gleichungen zur Aufstellung neuer universeller Referenzen [115]. Diese neuen Sollwerte wurden aus 75 000 Lungenfunktionsuntersuchungen bei gesunden Probanden entwickelt und berücksichtigen sowohl das Alter, das Geschlecht, das Gewicht und die ethnische Zugehörigkeit. Diese neuen Referenzwerte wurden bereits von sechs internationalen respiratorischen Gesellschaften (inklusive der *European Respiratory Society* und der *American Thoracic Society*), sowie von unterschiedlichen Studien validiert [116, 117].

Für diese Studie wurden vier Parameter berücksichtigt. Erstens die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC_{ex}), welche das maximale Volumen, das während einer forcierten maximalen Ausatmung nach voller Einatmung gemessen wird, repräsentiert [118]. Der Patient wurde hierbei gebeten, nachdem er drei bis vier ganz normale Atemzüge geatmet hatte, tief und voll einzuatmen und die Luft auf einmal so schnell und so stark wie möglich auszuatmen. Das Ziel ist, eine schnelle und komplette Ausatmung ohne Unterbrechung zu erzielen. Daraus resultiert gleichfalls die Einsekundenkapazität (*Forced Expiratory Volume in one second*, FEV₁), welche durch das maximale Volumen, das innerhalb einer Sekunde nach voller Einatmung während der Expiration gemessen wird, definiert ist. Es stellt das Volumen nach einer Sekunde der FVC_{ex} dar [112, 119]. Diese beiden dynamischen Parameter werden bei Körpertemperatur und bei Raumluft in Liter ausgedrückt. Zur Messung weiterer Lungenvolumina insbesondere von statischen Parametern wurde zusätzlich zur Spirometrie eine Bodyplethysmographie durchgeführt. Die resultierenden Parameter, welche dabei relevant waren, waren zum einen das Residualvolumen (RV) also das Gasvolumen, das nach maximaler Expiration in der Lunge verbleibt und zum anderen die totale Lungkapazität (TLC), die dem Gesamtvolumen nach maximaler Inspiration entspricht [120-122].

Bei Patienten, die an einem Emphysem erkrankt sind, ist das Residualvolumen aufgrund der Überblähung höher als der Referenzwert [123, 124]. Es wurde gezeigt, dass das Residualvolumen mit dem frühzeitigen Verschluss der Atemwege aufgrund des Verlustes an elastischen Rückstellkräfte des Lungengewebes während der Expiration steigt [125, 126]. Die TLC stellt das Gleichgewicht zwischen dem maximalen Druck der elastischen Rückstellkräfte des Lungengewebes am Ende der Inspiration und der globalen inspiratorischen Muskelkraft dar und wird deshalb durch den Verlust an elastischen Rückstellkräfte erhöht [127, 128] (*Abbildung 4*).

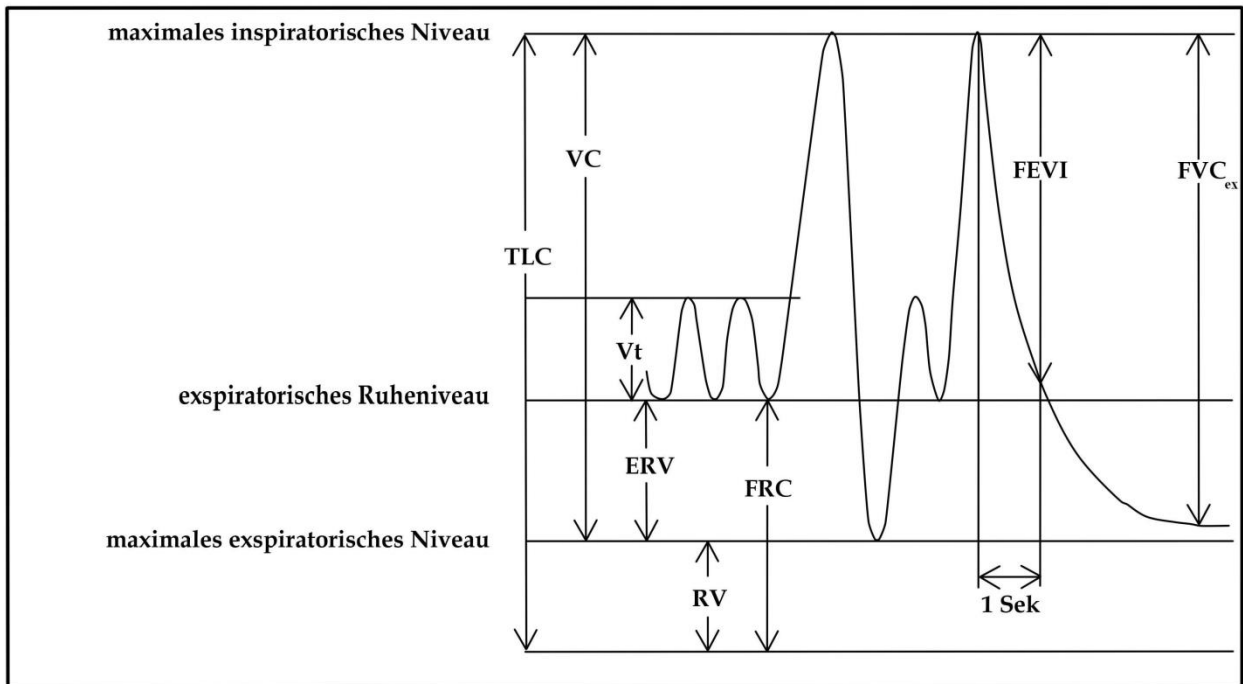


Abb. 4 Statische Lungenvolumina : TLC (totale Lungkapazität), VC (Vitalkapazität), Vt (Tidalvolumen), ERV (expiratorisches Reservevolumen), RV (Residualvolumen), FRC (funktionelle Residualkapazität). Dynamische Lungenvolumina: FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) und FVC_{es} (forcierte expiratorische Vitalkapazität). *Edoc-Server der Humboldt-Universität zu Berlin.*

Als Zeichen der Überblähung beziehungsweise des Emphysems wurde zudem der Quotient RV/TLC untersucht. Hier handelt es sich um eine Graduierung des Schweregrades der Überblähung. Ein schweres Emphysem wird durch einen Quotient $RV/TLC > 50\%$ gekennzeichnet [129]. Die Untersuchung wurde gemäß der europäischen Leitlinien (*European Respiratory Society*) durchgeführt [130, 131]. Die gemessenen Werte wurden mit den prädiktiven Werten der *European Respiratory Society* verglichen [114, 132, 133].

Für eine adäquate Durchführung der Lungenfunktionsuntersuchung war es notwendig, dass darin geschulten Mitarbeiter den Patienten oral motivierten maximal ein- bzw. auszuatmen. Außerdem konnten diese erfahrenen Pflegekräfte die Mitarbeit des Patienten beurteilen und gegebenenfalls darauf reagieren (zum Beispiel mit einer Wiederholung des Atemmanövers). Jeder Parameterwert der Lungenfunktion (FEV1, FVC_{es}, RV und TLC) resultierte aus einem Mittelwert von drei reproduzierbaren Ergebnissen bei gültigen Atemmanövern.

2.3 CT-Aufnahmen

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der klinischen Standarduntersuchung eine Computertomographie (CT) der Lunge durchgeführt. Hierfür wurde das Gerät *General Electric Light Speed Ultra*, Schichtanzahl 8 (Milwaukee, Wisconsin) verwendet. Die Bilder wurden mit einer Schichtdicke von 1,25 mm in axialer Orientierung akquiriert. Die Untersuchungen wurden mit einer Röhrenspannung von 120 kV und einem Röhrenstrom von 100 mA durchgeführt. Bei allen Patienten wurden Aufnahmen bei tiefer Inspiration und tiefer Expiration in Rückenlage mit den Händen über dem Kopf durchgeführt. Die Patienten mussten jeweils für die inspiratorische und für die expiratorische CT-Aufnahme die Luft für eine Zeit von ca. zehn Sekunden anhalten.

Alle Bilder sowie die generierten Daten wurden auf einen Personal Computer überspielt (Processor Intel (R) Core (TM) i3 CPU, 320 GhZ, RAM: 8,00 GB, Windows 7, Microsoft) und wurden entsprechend ausgewertet.

Die Patienten, deren CT-Bilder nicht gemäß dem Protokoll erstellt wurden, große atmungsbedingte Artefakte oder eine Pneumonie aufwiesen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

2.4 Computerprogramme

Die Programme *Yacta* („Yet another CT-Analyser“, Version 1.1.9.0, Mainz, Deutschland) und *MeVis Pulmo 3D* (Version 3.42, Bremen, Deutschland) wurden zur Auswertung der CT-Daten mit Detektion und Quantifizierung des Emphysems verwendet. Ziel war es, die Lungen und Lungenabschnitte durch eine Zusammengehörigkeit der Lungendichte (Pixel) einzuordnen. Die Programme basieren dabei auf unterschiedlichen Algorithmen zur Bewertung der Lungenvolumina und zur Auswertung der CT-Bilder. Dazu gehört die Regionenexpansion-Methode (*region growing method*): Ziel dieses Verfahrens ist die einheitliche Färbung einer zusammenhängenden Region zu ermöglichen [109]. Es wird entsprechend der Schwellenwertsetzung (*thresholding*) automatisch ein angemessenes Farbsystem der Pixel verwendet [109].

Die Segmentierung bestand aus der Aufteilung des Bildes in seine Bestandteile. Als Voraussetzung musste in erster Linie eine Vorsegmentierung erfolgen, um die wichtigen

anatomischen Strukturen des Thorax wie das Mediastinum, die großen zentralen Gefäße, die Trachea, die Hauptbronchien und die Bronchien bis zur achten Segmentierung mittels vordefinierter Röntgendichte-basierter Schwellenwerte automatisch zu detektieren und zu beseitigen [48, 134] (*Abbildung 5*). In dieser Studie wurde Lungengewebe mit einer Dichte niedriger als -950 HU als Emphysem bezeichnet. Die Berechnung des Emphysemvolumens erfolgte mittels einer Abschwächungsmaske (*attenuation mask*), die Voxel < -950 HU einschloss [135, 136]. Aus dieser Analyse resultierten das totale Lungenvolumen (LV), das Emphysemvolumen (EV) sowie der Emphyseindex ($EI = EV/LV$).

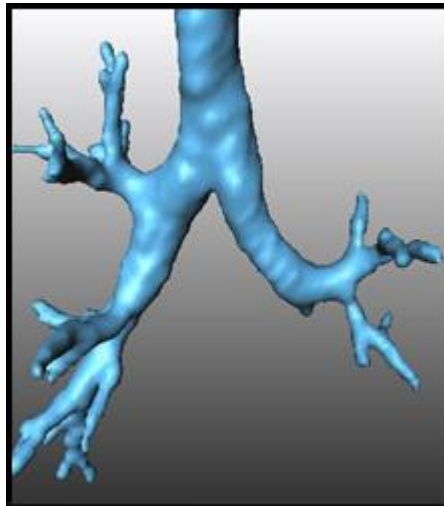


Abb. 5 Automatische Detektion der Trachea und des Bronchialbaumes mittels *Pulmo 3D*

2.4.1 Yacta

Diese Software kombiniert eine morphologische Analyse der Lungendichte und eine voll automatische Segmentierung der Atemwege (*Abbildung 6*). Alle Bereiche mit einer Dichte < 950 HU wurden als Emphysem erkannt [42, 106]. Weiterhin wurden die Lungenbereiche, die zwischen -910 HU und -949 HU und bei mindestens vier Voxeln mit niedriger Dichte als -950 HU lagen, gleichfalls als Emphysem erkannt [108, 137]. Die Software arbeitet mit unterschiedlichen Techniken und benutzte schwellenwertbasierte Bereichswachstumsverfahren und texturbasierte Verfahren [109]. Dieses Programm ermöglicht mittels Bereichswachstumsverfahren die Erkennung des Tracheobronchialbaumes, die Segmentierung

zwischen linker und rechter Lunge, die Detektion des Emphysems sowie die Emphysemcharakterisierung [108]. Eine manuelle Korrektur der Segmentierung war nicht möglich. Insgesamt wurde die Volumetrie durch *Yacta* vollautomatisch und ohne ärztliche manuelle Intervention durchgeführt. Anschließend wurden alle Daten bezüglich des Lungenvolumens, des Emphysemanteils und des Emphysemvolumens für die gesamte Lunge, die linke und die rechte Lunge zusammengefasst und als Text ausgegeben.

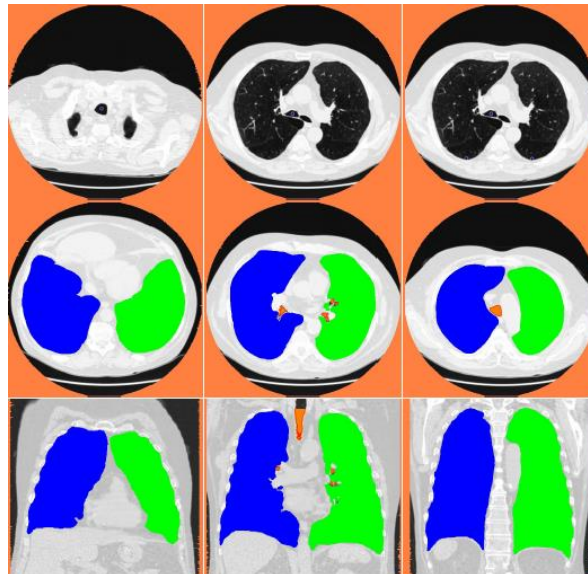


Abb. 6 Lungensegmentierung in linker und rechter Lunge; Axial- und Frontalebene, mittels *Yacta*

2.4.2 Pulmo 3D

MeVis Pulmo 3D ist eine Software, die zur Volumetrie der CT-Aufnahme der Lunge benutzt wird. Sie bietet eine automatische anatomische Segmentierung der Atemwege, der Lunge und der Lungenlappen. Die Lappensegmentierung bietet eine Einteilung in die fünf Lungenlappen. Die Analyse beinhaltet eine Berechnung von Totalvolumen, Emphysemanteil und Emphysemindex.

MeVis Pulmo 3D läuft unter Windows mit einem Minimum von einem oder zwei Gigabyte RAM (*random-access memory*) [138]. Die automatische Vorsegmentierung umfasst die Segmentierung der Atemwege, der Lungenlappen sowie der Lungen (*Abbildung 7*).

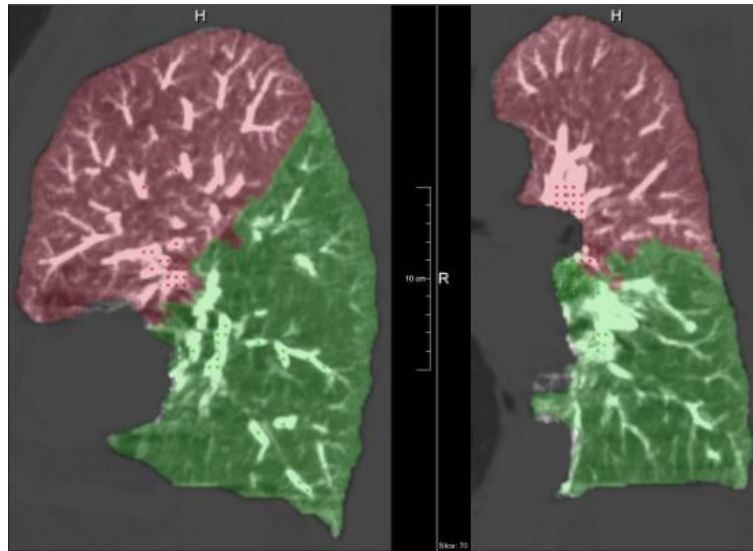


Abb. 7 Automatische Lappensegmentierung nach Ausschluss der toten Räume mittels *Pulmo 3D*

Die Grenzen der jeweiligen Lunge wurden von *Pulmo 3D* automatisch detektiert. Die Lappenspalten waren teilweise unscharf und unregelmäßig begrenzt oder fehlten anteilig, so dass eine automatische Analyse nicht immer vollständig gelang [139]. Besonders bei Patienten mit pathologischen CT-Befunden, wie bei Patienten mit Emphysem, war eine genaue Segmentierung der Lunge häufig durch das automatische Verfahren zu unpräzise und musste manuell korrigiert werden (*Abbildung 8*). Die Lappenspalten waren durch das fortschreitende Emphysem in der Regel von dem Programm falsch gekennzeichnet und mussten Ebene für Ebene manuell revidiert werden. Schließlich bot das Programm eine Tabelle mit den Daten (Lungenvolumen, Emphyseminde und Emphysemaanteil) für jeden Lungenlappen sowie eine 3D-Darstellung der beiden Lungen an [140].



Abb. 8 Interface der Software *Pulmo 3D* vor Segmentierung. Koronarer Schnitt der Lunge eines 65-jährigen Patienten mit COPD GOLD IV

2.5 Statistische Methode

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS Version 22.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Zum einen wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt, welche die Ergebnisse als Mittelwert, Medianwert mit Standardabweichung (*standard deviation*, SD), Minimal- und Maximalwerte darstellte. Zum anderen wurde eine Korrelationsanalyse zwischen den Parametern der CT-Aufnahmen für jede Software und den Parametern der Lungenfunktion angefertigt. Nach Prüfung der Normalverteilung der Daten wurde eine Pearson-Korrelation durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient „ r “ stellt die Korrelationsstärke zwischen zwei Parametern dar. Ergebnisse.

3 Ergebnisse

3.1 Eigenschaften der Patientenpopulation

In dieser Studie wurden insgesamt 68 Patienten mit schwerer COPD eingeschlossen. Gemäß der Lungenfunktionsparameter und der GOLD-Klassifikation litten 23 Patienten unter einer COPD GOLD III, während 45 Patienten an einer COPD GOLD IV erkrankt waren (*Tabelle 1*). Davon waren 43 Männer und 25 Frauen (*Tabelle 1*), das Durchschnittsalter betrug 66,79 Jahre (*Tabelle 2*). Alle Patienten hatten geraucht. Bei einigen Patienten fehlte die Angabe bezüglich des Umfangs des Zigarettenkonsums. Bei den Patienten, von denen der Zigarettenkonsum vorlag, konnte ein Durchschnitt von 49,6 Packungen pro Jahr ermittelt werden (*Tabelle 2*, *Abbildungen 9 und 10*).

	Häufigkeit	Prozent
Männer	43	63,2
Frauen	25	36,8
Total	68	100
COPD GOLD III	23	32,3
COPD GOLD IV	45	67,7
Total	68	100

Tab. 1 Ergebnisse der deskriptiven Analyse des Geschlechts und des Schweregrades der COPD

	Alter	Packungen p.a
Gültig	68	42
Fehlend	0	26
Mittelwert	66,79	49,61
Median	68,13	50,00
Standardabweichung	7,12	21,19
Schiefe	-0,91	1,02
Standardfehler der Schiefe	0,29	0,37
Maximum	44,97	13,00
Minimum	79,37	125,00

Tab. 2 Ergebnisse der deskriptiven Analyse der Parameter „Alter“ und „Packungen pro Jahr (p.a)“

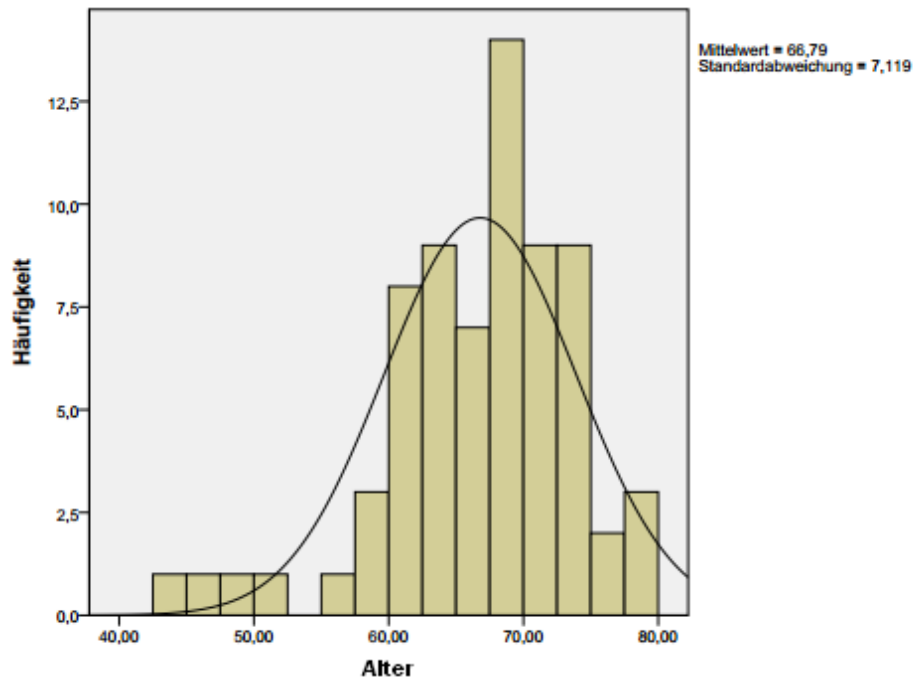


Abb. 9 Verteilung des Parameters „Alter“ beim verwendeten Patientenkollektiv

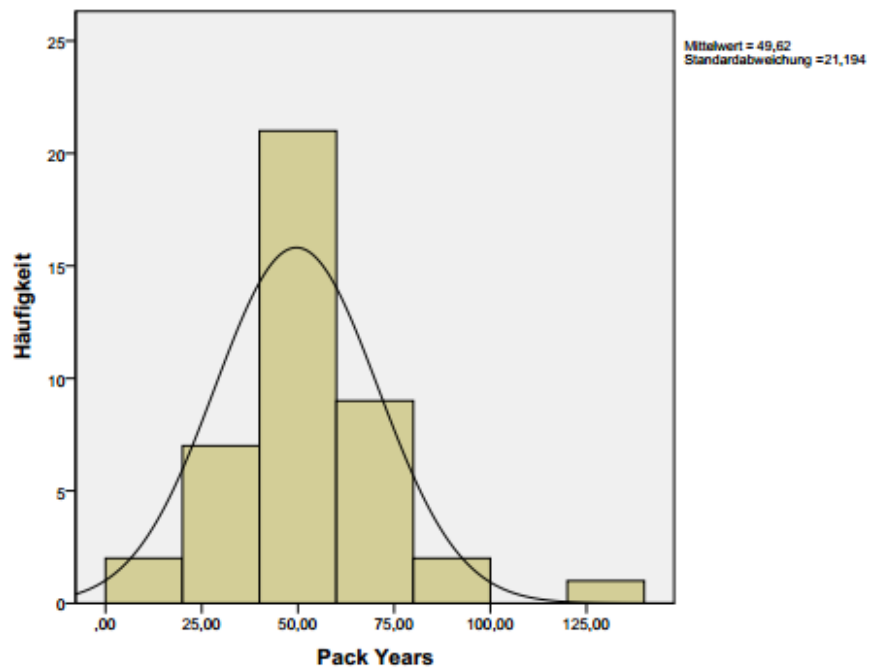


Abb. 10 Verteilung des Parameters „Packungen pro Jahr“ (*pack years*) beim verwendeten Patientenkollektiv

3.2 Korrelation zwischen *Pulmo 3D* und *Yacta*

3.2.1 Lungenvolumen

Die Ergebnisse, welche durch die Lungenquantifizierung mit den Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* ermittelt wurden, korrelierten sowohl in der Inspiration als auch in der Expiration bezüglich des Volumenanteils, aber auch des Emphysemanteils.

Ein Pearson-Korrelationskoeffizient von $r = 0,978$ war Ausdruck für eine starke Korrelation der Volumina in der inspiratorischen Serie (*Tabelle 3*). Weiterhin ist das Streudiagramm (*scatterplot*) dieser Korrelation mit einer eindeutigen Konzentration der Werte um die Diagonale aussagekräftig (*Abbildungen 11*). In der Bland-Altman-Plot Darstellung ist deutlich eine horizontale Linie mit geringer Abweichung vom Mittelwert zu sehen (*Abbildung 12*).

		Volumen der gesamten Lunge, inspiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i> [ml]	Volumen der gesamten Lunge, inspiratorische Serie, <i>Yacta</i> [ml]
Volumen der gesamten Lunge, inspiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i> [ml]	Pearson-Korrelation	1	0,978**
	Sig. (2-seitig)		0
	N	68	68
Volumen der gesamten Lunge, inspiratorische Serie, <i>Yacta</i> [ml]	Pearson-Korrelation	0,978**	1
	Sig. (2-seitig)	0	
	N	68	68

** Korrelation ist bei 0,01 signifikant (zweiseitig)

Tab. 3 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Volumens der gesamten Lunge für alle 68 Patienten, inspiratorische Serie

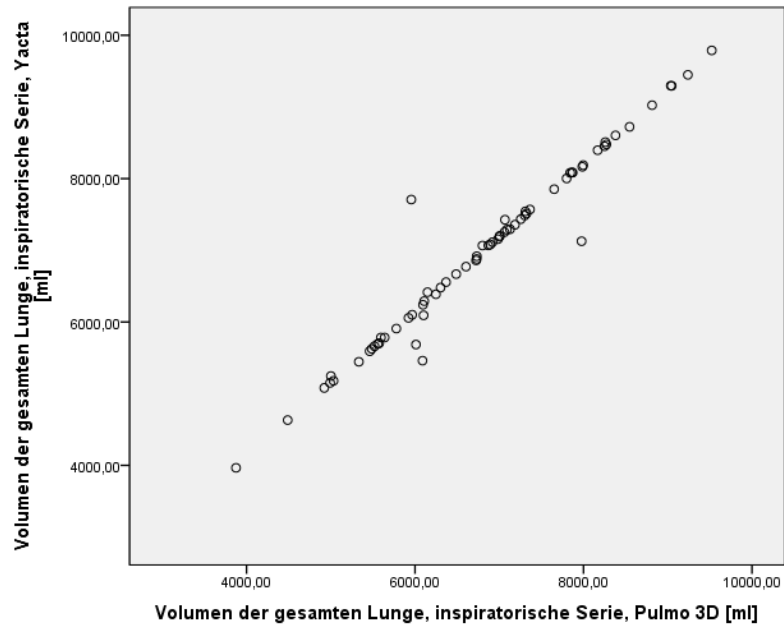


Abb. 11 Lineare Korrelation zwischen den Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Volumens der gesamten Lunge, inspiratorische Serie ($r = 0,978$), [Angaben in Milliliter]

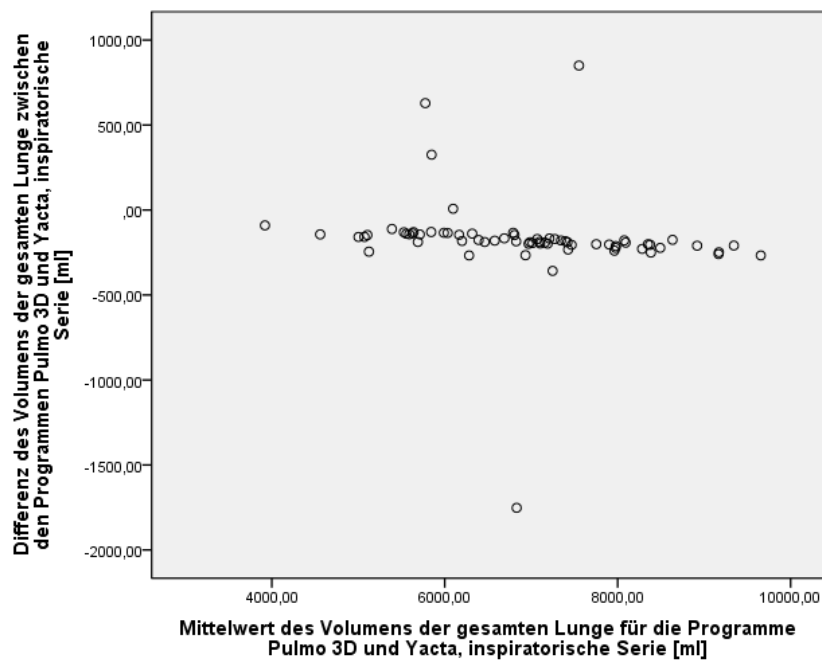


Abb. 12 Bland-Altman-Plot zwischen den Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Volumens der gesamten Lunge, inspiratorische Serie [Angaben in Milliliter]

Wie aus den Ergebnissen der separaten linken und rechten Lunge zu entnehmen, konnten ähnlich hohe Korrelationen zwischen den beiden Programmen festgestellt werden. Der Pearson-Koeffizient war sehr hoch ($r = 0,973$ für die linke Lunge und $r = 0,824$ für die rechte Lunge), was auch die graphische Darstellung deutlich macht (*Abbildungen 13 und 14; Tabellen 4 und 5*).

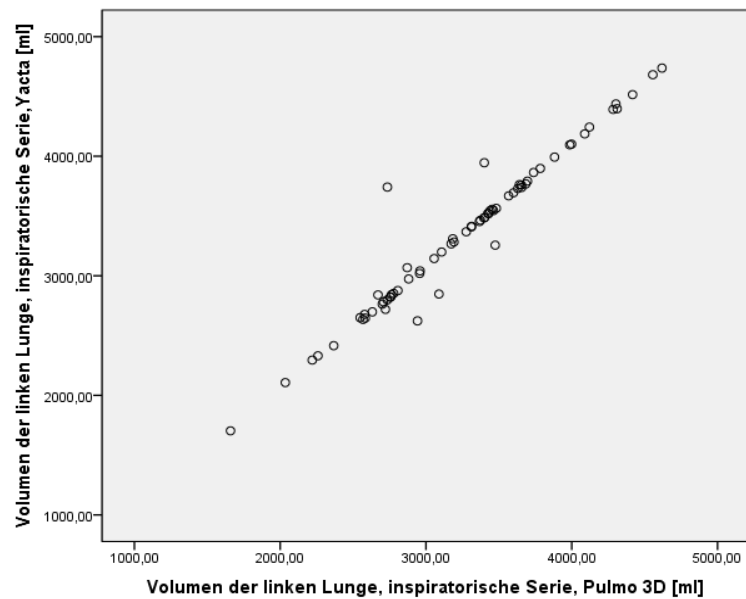


Abb. 13 Lineare Korrelation zwischen den Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Volumens der linken Lunge, inspiratorische Serie ($r = 0,973$), [Angaben in Milliliter]

		Volumen der linken Lunge, insp. Serie, <i>Pulmo 3D</i>	Volumen der linken Lunge, insp. Serie, <i>Yacta</i>
Volumen der linken Lunge, inspiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i>	Pearson-Korrelation	1	0,973
	Sig. (2-seitig)		0
	N	68	68
Volumen der linken Lunge, inspiratorische Serie, <i>Yacta</i>	Pearson-Korrelation	0,973	1
	Sig. (2-seitig)	0	
	N	68	68

Tab. 4 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen beiden Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Volumens der linken Lunge für alle 68 Patienten, inspiratorische Serie

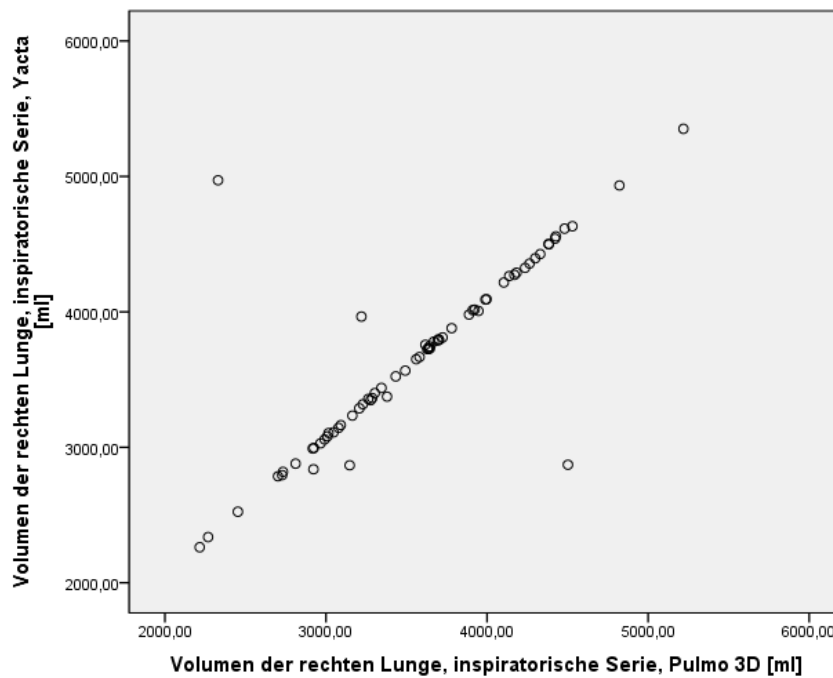


Abb. 14 Lineare Korrelation zwischen beiden Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Volumens der rechten Lunge für alle 68 Patienten, inspiratorische Serie ($r = 0,824$), [Angaben in Milliliter]

		Volumen der rechten Lunge, insp. Serie, <i>Pulmo 3D</i>	Volumen der rechten Lunge, insp. Serie, <i>Yacta</i>
Volumen der rechten Lunge, inspiratorische Serie <i>Pulmo 3D</i>	Pearson-Korrelation	1	0,824
	Sig. (2-seitig)		0
	N	68	68
Volumen der rechten Lunge, inspiratorische Serie <i>Yacta</i>	Pearson-Korrelation	0,824	1
	Sig. (2-seitig)	0	
	N	68	68

Tab. 5 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen beiden Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Volumens der rechten Lunge für alle 68 Patienten in der inspiratorischen Serie

Die Ergebnisse in der expiratorischen Serie sind vergleichbar mit denen der Inspiration. Der Pearson-Koeffizient ist sehr hoch und stellt eine Korrelation zwischen den Parametern beider Programme dar. Das Streudiagramm für die gesamte Lunge bleibt eindeutig linear und entspricht

korrelierbarer Werte, die bei der Messung des Volumens mit dem jeweiligen Software-Programm nachgewiesen werden kann (Abbildung 15, Tabelle 6).

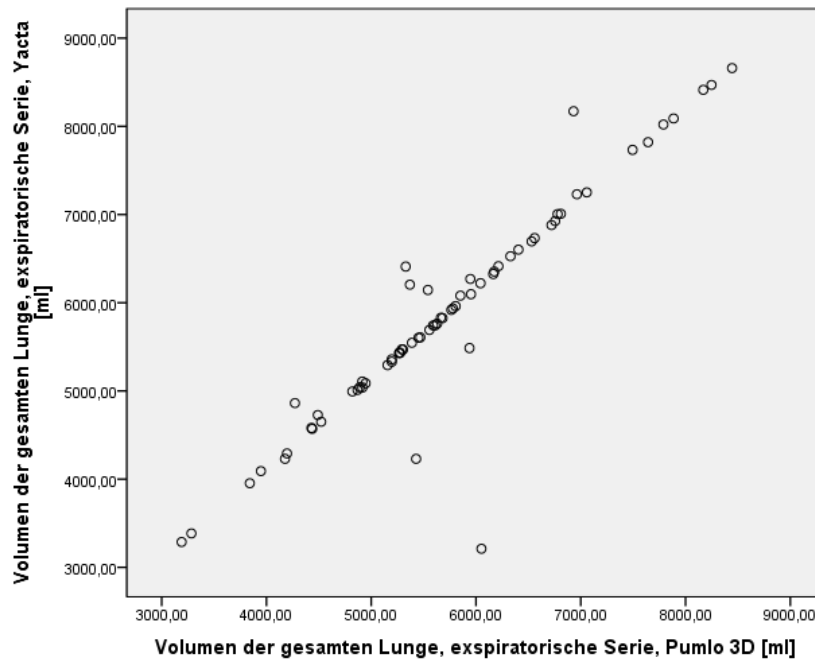


Abb. 15 Lineare Korrelation zwischen beiden Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Volumens der gesamten Lunge für alle 68 Patienten, expiratorische Serie ($r = 0,929$), [Angaben in Milliliter]

		Volumen gesamt Lunge, expiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i>	Volumen gesamt Lunge, expiratorische Serie, <i>Yacta</i>
Volumen gesamt Lunge, expiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i>	Pearson-Korrelation	1	0,929
	Sig. (2-seitig)		0
	N	68	68
Volumen gesamt Lunge, expiratorische Serie, <i>Yacta</i>	Pearson-Korrelation	0,929	1
	Sig. (2-seitig)	0	
	N	68	68

Tab. 6 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen beiden Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Volumens der gesamten Lunge für alle 68 Patienten, expiratorische Serie

Die Ergebnisse bezüglich der linken und der rechten Lunge in der expiratorischen Serie zeigen jeweils einen vergleichbaren hohen Zusammenhang zwischen den Messungen beider Programme (Pearson-Koeffizient r von jeweils 0,971 für die linke Lunge und von 0,941 für die rechte Lunge).

Im Vergleich zur Expiration für die gesamte Lunge scheint die Inspiration für beide Programme besser zu korrelieren. Die Messungen der linken Lunge sind in der Inspirationsserie und in der Expirationsserie identisch, während bessere Ergebnisse endexpiratorisch für die rechte Lunge beobachtet wurden. Insgesamt lieferten beide Programme vergleichbare Messungen mit hohen Korrelationsquotienten bezüglich des Volumens der Lunge.

3.2.2 Emphysemanteil

Die Werte des Emphysemanteils, die mit beiden Programmen gemessen wurden, waren wie beim Lungenvolumen miteinander stark vergleichbar. Mittels r konnte eine hohe Korrelation zwischen *Pulmo 3D* und *Yacta* nachgewiesen werden (*Tabellen 7 und 8*).

		Emphysem, gesamte Lunge, inspiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i>	Emphysem, gesamte Lunge, inspiratorische Serie, <i>Yacta</i>
Emphysem, gesamte Lunge, inspiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i>	Pearson-Korrelation	1	0,975
	Sig. (2-seitig)		0
	N	68	68
Emphysem, gesamte Lunge, inspiratorische Serie, <i>Yacta</i>	Pearson-Korrelation	0,975	1
	Sig. (2-seitig)	0	
	N	68	68

Tab. 7 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen beiden Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Emphysemanteils der gesamten Lunge, für alle 68 Patienten, inspiratorische Serie

		Emphysem, gesamte Lunge, expiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i>	Emphysem, gesamte Lunge, expiratorische Serie, <i>Yacta</i>
Emphysem, gesamte Lunge, expiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i>	Pearson-Korrelation	1	0,924
	Sig. (2-seitig)		0
	N	68	68
Emphysem, gesamte Lunge, expiratorische Serie, <i>Yacta</i>	Pearson-Korrelation	0,924	1
	Sig. (2-seitig)	0	
	N	68	68

Tab. 8 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen beiden Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Emphysemanteils der gesamten Lunge für alle 68 Patienten, expiratorische Serie

Die Messungen der linken und rechten Lunge waren gleichfalls eindeutig und zeigen weiter einen klaren Zusammenhang zwischen den beiden Programmen, sowohl in der Inspiration als auch in der Expiration. Die Streudiagramme der jeweiligen Parameter waren vergleichbar und wiesen, wie bei der Analyse des Lungenvolumens, eine lineare Form auf (*Abbildungen 16-19*).

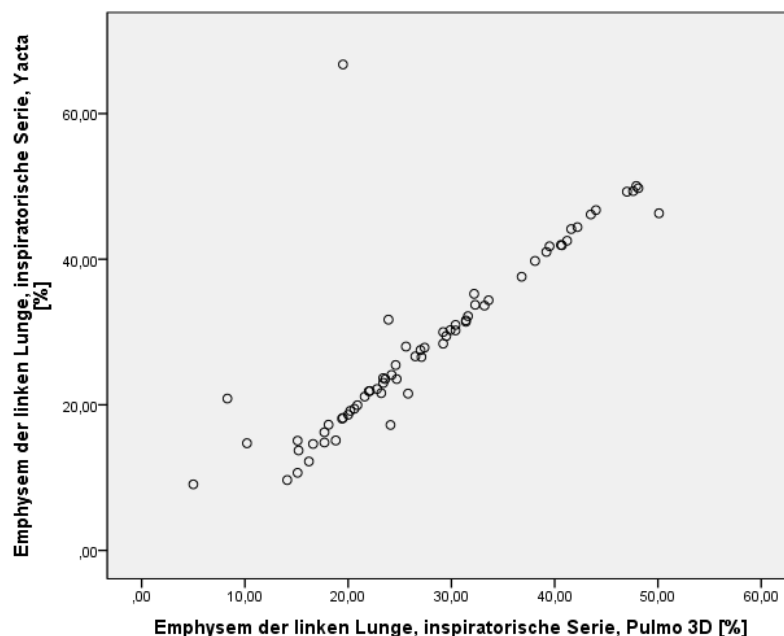


Abb. 16 Lineare Korrelation zwischen den Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Emphysemanteils der linken Lunge, inspiratorische Serie ($r = 0,853$), [Angaben in %]

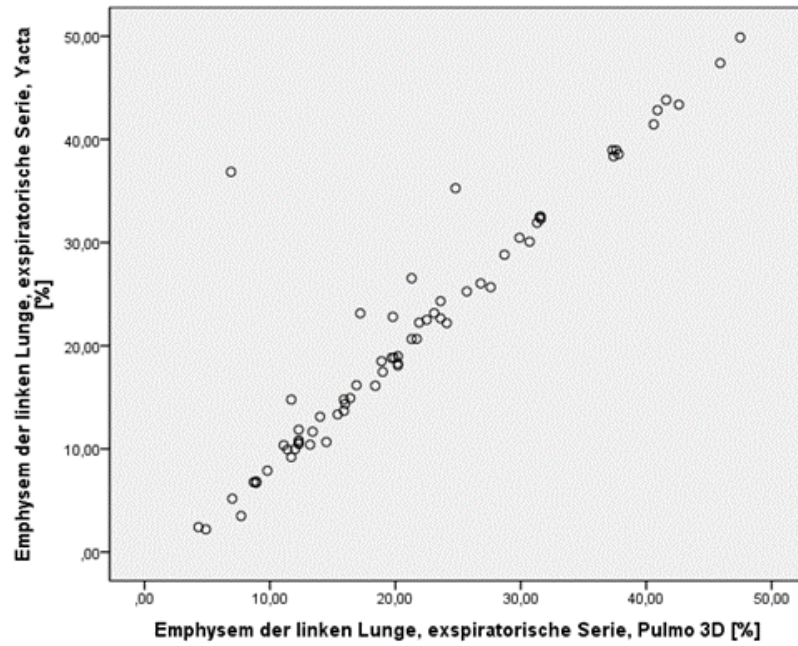


Abb. 17 Lineare Korrelation zwischen den Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Emphysemanteils der linken Lunge, expiratorische Serie ($r = 0,934$), [Angaben in %]

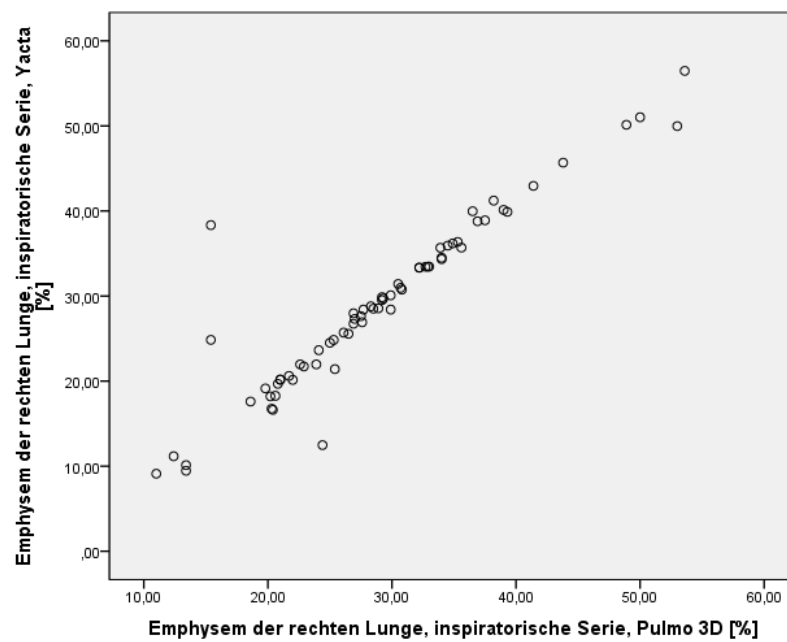


Abb. 18 Lineare Korrelation zwischen den Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Emphysemanteils der rechten Lunge, inspiratorische Serie ($r = 0,932$), [Angaben in %]

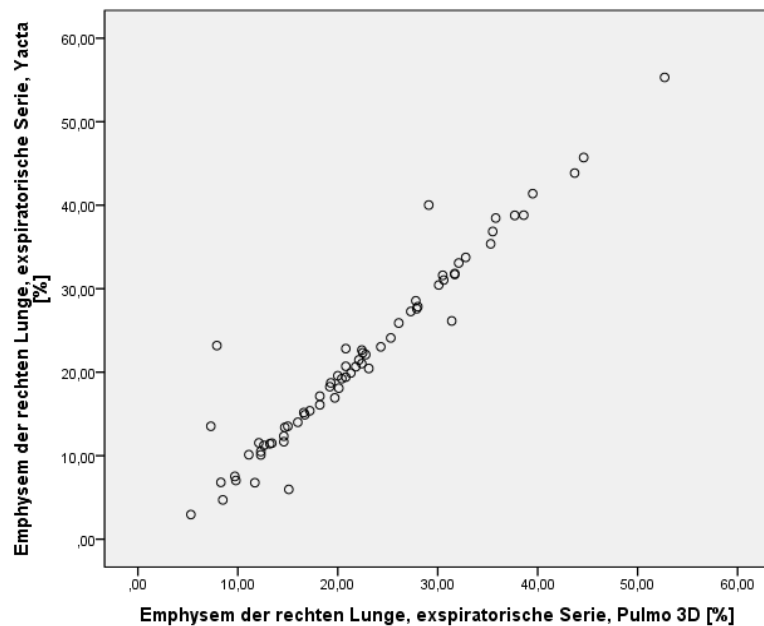


Abb. 19 Lineare Korrelation zwischen den Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* bezüglich des Emphysemanteils in der rechten Lunge am Ende der Expiration ($r = 0,962$), [Angaben in %]

Die Ergebnisse des Emphysemanteils sowohl für die linke, als auch für die rechte Lunge schienen etwas stärker in der Expiration als in der Inspiration zu sein. Die Korrelationen zwischen den beiden Programmen waren bezüglich der gesamten Lunge endinspiratorisch stärker. Insgesamt, konnte sowohl für das Lungenvolumen als auch für den Emphysemanteil eine starke Korrelation in beiden Atmungsphasen beobachtet werden, sofern die erhobenen Parameter der beiden Programme zur Volumenquantifizierung *Pulmo 3D* und *Yacta* zugrunde gelegt wurden.

3.3 Lungenfunktion

Im Vergleich zur CT-bedingten Volumetrie, wurden als relevante Werte der Lungenfunktion die Werte FEV1, FVCex, TLC und RV ausgewählt. Bei Patienten mit COPD GOLD III und IV, lag der FEV1-Mittelwert bei 751 ml, beziehungsweise bei 27 %. Bei schwerem Emphysem waren der Wert des Residualvolumen (RV) und dementsprechend die totale Lungenkapazität (TLC) stark erhöht. Auch der Quotient RV/TLC lag im Durchschnitt deutlich über 50 %. Zudem konnte eine eingeschränkte forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVCex) von 61 % im Durchschnitt ermittelt werden (*Tabelle 9, Abbildungen 20-23*).

	FEV1 [ml]	FVCex [ml]	TLC [ml]	RV [ml]	RV/TLC [%]	FEV1 [%]	FVCex [%]
N	Gültig	68	68	68	68	68	68
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	751,18	2133,53	7321,91	4951,33	67,67	27,22	61,02
Median	740,00	2130,00	7210,00	4985,00	68,03	26,30	61,00
Standardabweichung	253,15	706,23	1044,64	933,57	8,84	7,76	15,87
Schiefe	0,16	0,25	0,23	0,01	-0,36	0,40	0,14
Standardfehler der Schiefe	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29
Minimum	260,00	66,00	5410,00	2940,00	43,67	12,00	24,00
Maximum	1330,00	4150,00	9560,00	7130,00	84,50	45,00	104,00
Perzentile	25	580,00	1655,00	6575,00	4265,00	62,32	50,25
	50	740,00	2130,00	7210,00	4985,00	68,0267	61,00
	75	945,00	2605,00	7990,00	5590,00	74,26	71,00

Tab. 9 Ergebnisse der deskriptiven Analyse ausgewählter Parameter der Lungenfunktion: das forcierte expiratorische Lungenvolumen in einer Sekunde (FEV1) in Milliliter und in Prozent, die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVCex) in Milliliter und in Prozent, das Residualvolumen (RV), die totale Lungkapazität (TLC) und der Quotient RV/TLC

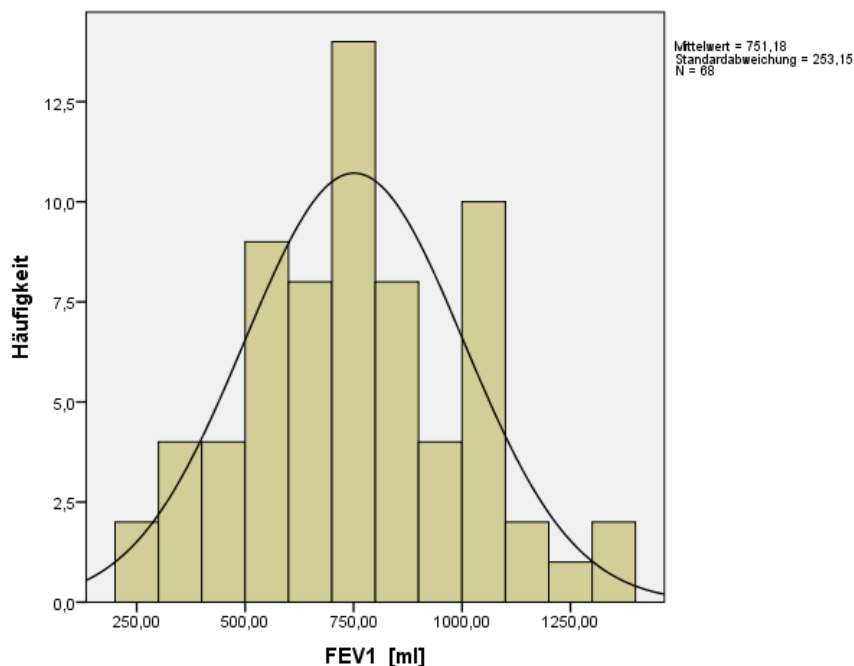


Abb. 20 Statistische Verteilung der unterschiedlichen Parameter der Lungenfunktion: das forcierte expiratorische Lungenvolumen in einer Sekunde (FEV1), [Angaben in Milliliter]

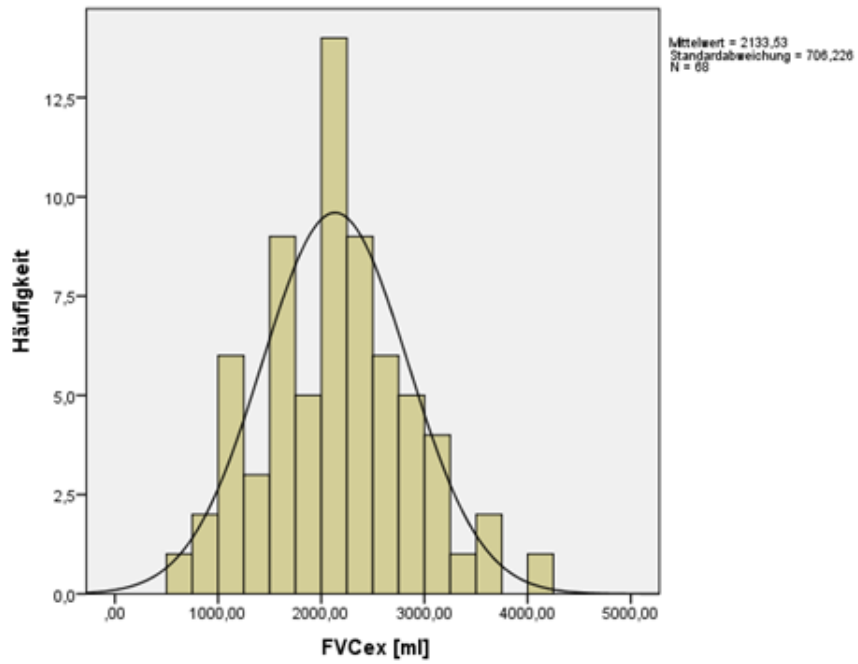


Abb. 21 Statistische Verteilung der unterschiedlichen Parameter der Lungenfunktion: die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVCex), [Angaben in Milliliter]

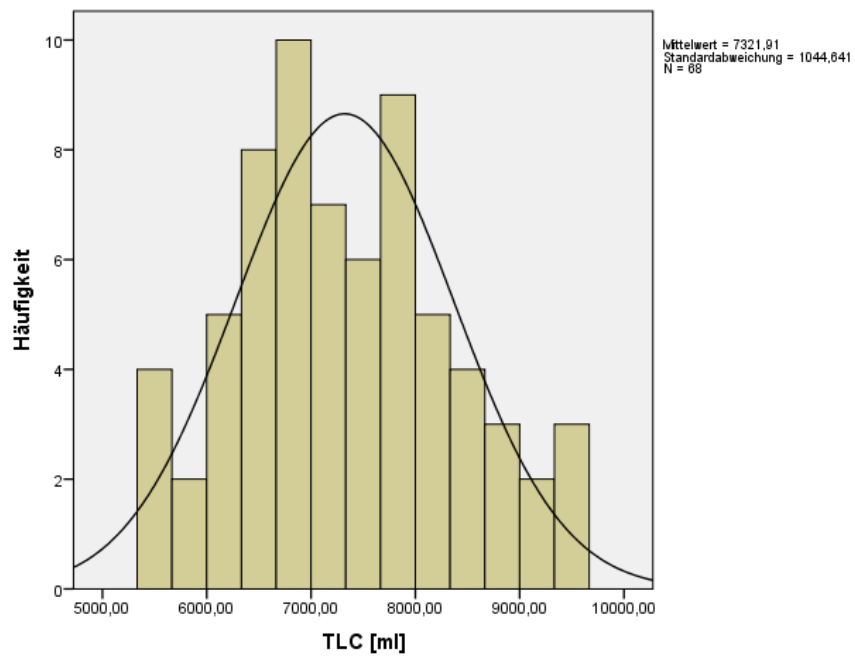


Abb. 22 Statistische Verteilung der unterschiedlichen Parameter der Lungenfunktion: die totale Lungenkapazität (TLC), [Angaben in Milliliter]

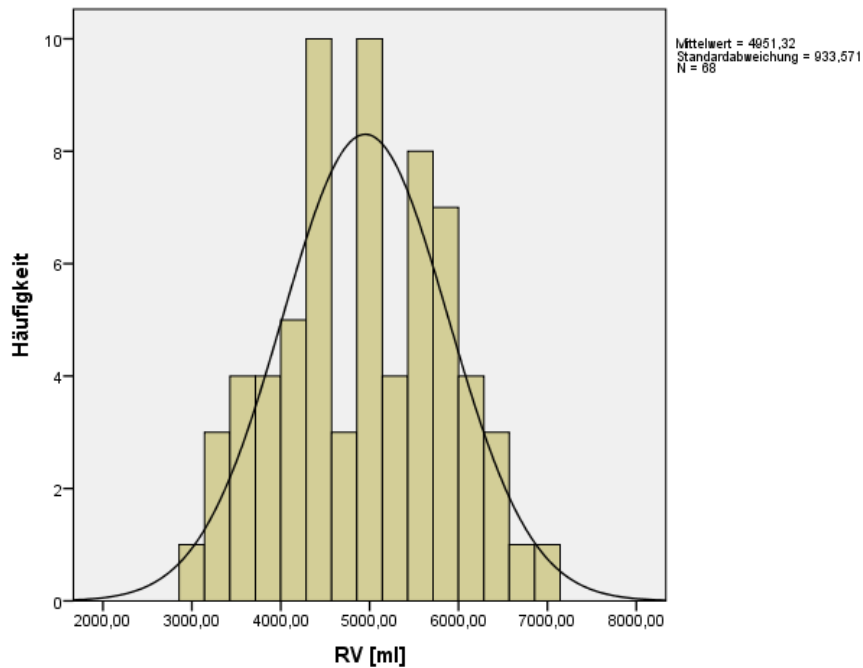


Abb. 23 Statistische Verteilung der unterschiedlichen Parameter der Lungenfunktion: das Residualvolumen (RV), [Angaben in Milliliter]

3.4 Vergleich der FEV1 mit den CT-Parametern

3.4.1 FEV1 in Milliliter

Der diagnostische Wert bezüglich der COPD in der Lungenfunktion wurde mit den unterschiedlichen Parametern der Volumetrie verglichen. Dieser Vergleich war aufgrund der fehlenden dynamischen Dimension der CT-Aufnahme schwierig einzurichten. Die FEV1 wurde zuerst mit der Volumendifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration in der CT-Volumetrie verglichen. In der deskriptiven Analyse wird deutlich, dass bei beiden Programmen der absolute Volumenunterschied zwischen Inspiration und Expiration deutlich höhere Werte aufzeigt, als das Volumen, das innerhalb einer Sekunde nach tiefer Inspiration in der Lungenfunktion ausgeatmet wurde (*Tabelle 10*). Insofern waren die beiden Parameter nur gering korrelierbar ($r = 0,370$ mit dem Programm *Pulmo 3D* und $r = 0,369$ mit dem Programm *Yacta*), (*Tabelle 11*). Das Streudiagramm dieser Korrelationen war dementsprechend ungleich verteilt. Hier konnte keine lineare Konstruktion festgestellt werden (*Abbildungen 24 und 25*).

	FEV1 [ml]	Volumen- differenz insp - exsp <i>Pulmo 3D</i> [ml]	Volumen- differenz insp - exsp <i>Yacta</i> [ml]	Emphysem- differenz insp - exsp <i>Pulmo 3D</i> [%]	Emphysem- differenz insp - exsp <i>Yacta</i> [%]
N	Gütig	68	68	68	68
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert	751,18	1102,15	1127,62	6,61	6,70
Median	740,00	1045,50	1145,60	5,50	6,30
Standardabweichung	253,15	773,35	962,99	5,80	5,80
Schiefe	0,17	0,30	0,16	2,06	0,38
Standardfehler der Schiefe	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29
Minimum	260,00	-332,00	-1043,72	-2,70	-4,91
Maximum	1330,00	3117,00	3560,72	35,30	25,57
Perzentile					
25	580,00	548,50	487,20	3,38	3,17
50	740,00	1045,50	1145,60	5,50	6,30
75	945,00	1709,75	1779,19	9,35	11,02

Tab. 10 Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich der Werte FEV1, Volumendifferenz und Emphysemdifferenz zwischen jeweils der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen

		FEV1 [ml]	Volumendifferenz zw. Insp. und Exsp. <i>Pulmo 3D</i> [%]	Volumendifferenz zw. Insp. und Exsp. <i>Yacta</i> [%]
FEV1 [ml]	Pearson-Korrelation	1	0,37	0,37
	Sig. (2-seitig)		0	0
	N	68	68	68
Volumendifferenz zw. Insp. und Exsp. <i>Pulmo 3D</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,37	1	0,78
	Sig. (2-seitig)	0		0
	N	68	68	68
Volumendifferenz zw. Insp. und Exsp. <i>Yacta</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,37	0,78	1
	Sig. (2-seitig)	0	0	
	N	68	68	68

Tab. 11

Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern „FEV1“ und „Emphysemddifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration“ mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten

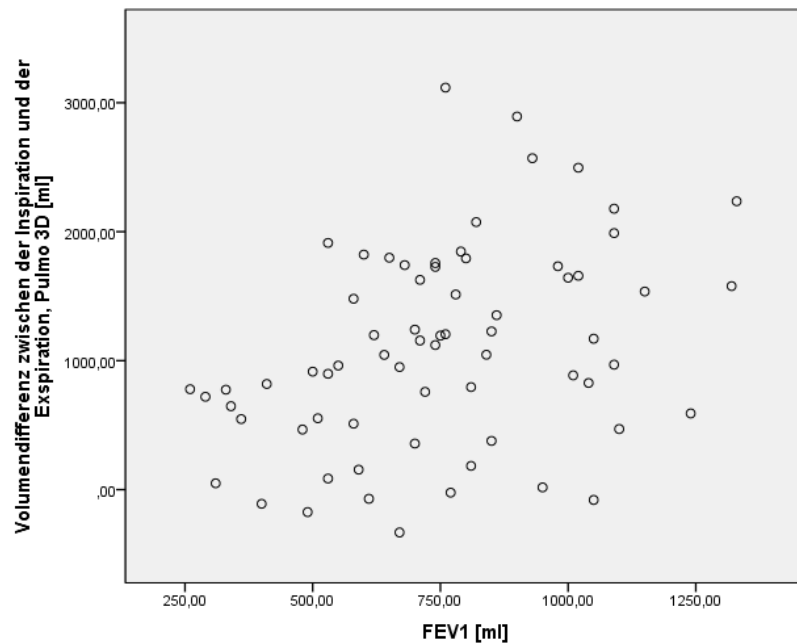


Abb. 24

Scatterplot zwischen der „FEV1“ in der Lungenfunktion und dem „Volumenunterschied zwischen der Inspiration und der Expiration“ mit dem Programm *Pulmo 3D* ($r = 0,370$), [Angaben in Milliliter]

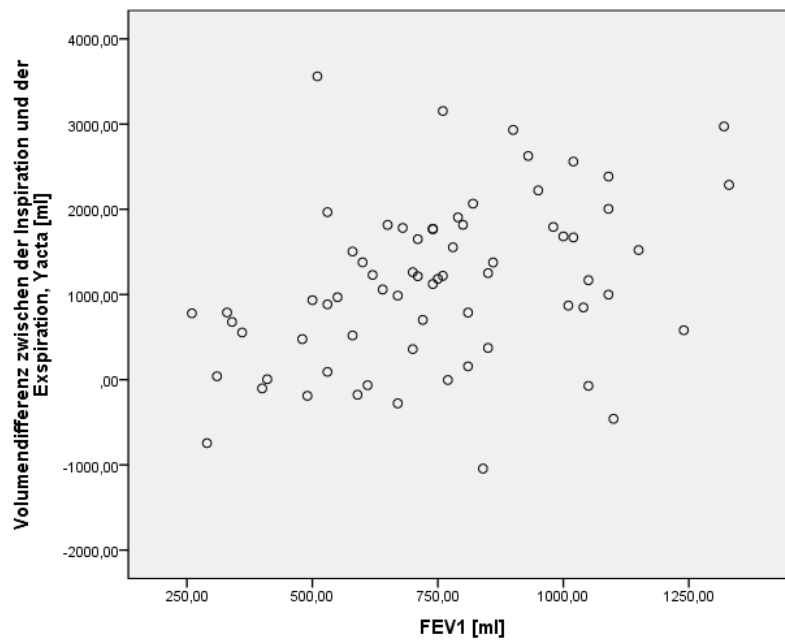


Abb. 25 Scatterplot zwischen der „FEV1“ in der Lungenfunktion und dem „Volumenunterschied zwischen der Inspiration und der Expiration“ mit dem Programm *Yacta* ($r = 0,369$), [Angaben in Milliliter]

Die FEV1 wurde mit der Differenz des Emphysemanteils zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Programmen verglichen. Auch hier konnte keine lineare Korrelation zwischen beiden Parametern, jedoch eine etwas stärkere Korrelation mit der Software *Yacta* ($r = 0,216$, im Vergleich $r = 0,136$ bei *Pulmo 3D*), festgestellt werden (*Tabelle 12*). Das Streudiagramm war gleichfalls stark disseminiert, sodass keine lineare Korrelation ermittelt werden konnte. Die Streuwolke war für das Programm *Pulmo 3D* etwas dichter und abgeflachter im Vergleich mit der Darstellung der Korrelationen mit dem Programm *Yacta* (*Abbildungen 26 und 27*).

Insgesamt ist der Vergleich der FEV1 in Milliliter mit den Parametern „Volumendifferenz“ und „Emphysemdifferenz“ problematisch. Die Ergebnisse zwischen beiden Programmen waren bezüglich der Volumendifferenz identisch. Dennoch konnten verbesserte Ergebnisse mit dem Programm *Yacta* bezüglich der Emphysemdifferenz generiert werden.

		FEV1 [ml]	Emphysemdifferenz zw. Insp. und Exsp. <i>Pulmo 3D</i> [%]	Emphysemdifferenz zw. Insp. und Exsp. <i>Yacta</i> [%]
FEV1 [ml]	Pearson-Korrelation	1	0,14	0,22
	Sig. (2-seitig)		0,27	0,08
	N	68	68	68
Emphysemdifferenz zw. Insp. und Exsp. <i>Pulmo 3D</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,14	1	0,69
	Sig. (2-seitig)	0,27		0
	N	68	68	68
Emphysemdifferenz zw. Insp. und Exsp. <i>Yacta</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,22	0,69	1
	Sig. (2-seitig)	0,08	0	
	N	68	68	68

Tab. 12 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern „FEV1“ und „Emphysemdifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration“ mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten

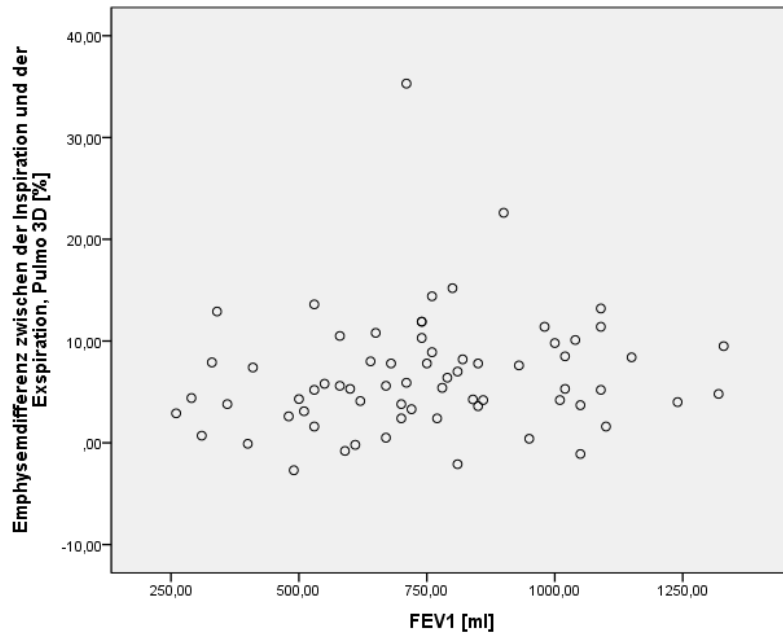


Abb. 266 Streudiagramm zwischen den Werten „FEV1“ [ml] und „Emphysemdifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration“ [%] mit dem Programm *Pulmo 3D* ($r = 0,14$)

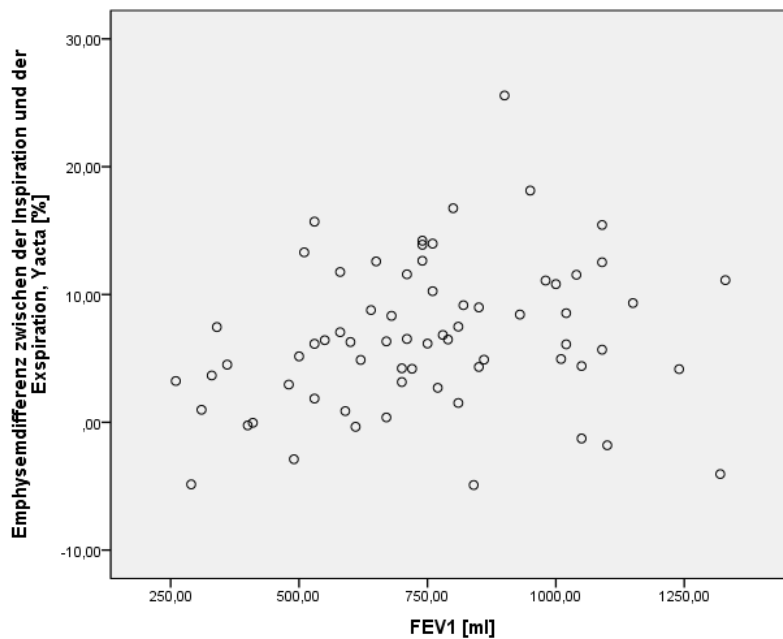


Abb. 27 Streudiagramm zwischen den Werten „FEV1“ [ml] und „Emphysemdifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration“ [%] mit dem Programm *Yacta* ($r = 0,22$)

3.4.2 FEV1 in Prozent

Zur Vermeidung von möglichen Verzerrungen durch die Verwendung von unterschiedlichen Einheiten, wurden die gleichen statistischen Analysen mit der FEV1 (als Prozent ausgedrückt) durchgeführt. Dieser Parameter wurde mit der relativen Volumendifferenz ($\text{Vol. insp} - \text{Vol. exp} / \text{Vol. insp}$) zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen verglichen (Tabelle 13). Die resultierenden Ergebnisse waren sehr ähnlich. Die Pearson-Korrelation war wiederum relativ niedrig ($r = 0,325$ für das Programm *Pulmo 3D* und $r = 0,364$ für das Programm *Yacta*). Diese Werte zeigen eine minimal stärkere Korrelation zwischen der absoluten Volumendifferenz und der FEV1 in Milliliter im Vergleich mit den Messungen mit der prozentualen FEV1.

		FEV1 [%]	Relative Volumendifferenz <i>Pulmo 3D</i> [%]	Relative Volumendifferenz <i>Yacta</i> [%]
FEV1 [%]	Pearson-Korrelation	1	0,33	0,36
	Sig. (2-seitig)		0,01	0,02
	N	68	68	68
Relative Volumendifferenz <i>Pulmo 3D</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,33	1	0,75
	Sig. (2-seitig)	0,01		0
	N	68	68	68
Relative Volumendifferenz <i>Yacta</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,36	0,75	1
	Sig. (2-seitig)	0,02	0	
	N	68	68	68

Tab. 13 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen der prozentualen FEV1 und der relativen Volumendifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten

Beim Vergleich der FEV1 mit der Differenz des Emphysemanteils konnte gleichfalls ein niedriger Pearson-Koeffizient beobachtet werden ($r = 0,104$ für das Programm *Pulmo 3D* und $r = 0,241$ für das Programm *Yacta*), (Tabelle 14). Insgesamt waren die Ergebnisse für beide Messmethoden (FEV1 in Milliliter und als Prozentualwert) niedrig. Mit dem Programm *Pulmo 3D* ließ sich eine bessere Korrelation mit dem Emphysemanteil nachweisen, wenn die FEV1 in Milliliter verwendet wurde ($r = 0,136$ mit der FEV1 in ml vs. $r = 0,104$ mit der FEV1

als Prozent). Mit der Software *Yacta* ergab sich eine etwas bessere Korrelation zwischen der prozentualen FEV1 und der Emphysem-differenz in Vergleich mit der FEV1 in Milliliter ($r = 0,216$ mit der FEV1 in ml vs. $r = 0,241$ mit der FEV1 in Prozent). Die Messungen der Software *Yacta* wiesen eine bessere Korrelation zwischen den Parametern der Lungenfunktion im Vergleich zu den Messungen mit der Software *Pulmo 3D* auf.

		FEV1 [%]	Emphysem-differenz <i>Pulmo 3D</i> [%]	Emphysem-differenz <i>Yacta</i> [%]
FEV1 [%]	Pearson-Korrelation	1	0,10	0,24
	Sig. (2-seitig)		0,40	0,05
	N	68	68	68
Emphysem-differenz <i>Pulmo 3D</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,10	1	0,68
	Sig. (2-seitig)	0,40		0
	N	68	68	68
Emphysem-differenz <i>Yacta</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,24	0,68	1
	Sig. (2-seitig)	0,05	0	
	N	68	68	68

Tab. 14 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen der prozentualen FEV1 und der Emphysem-differenz zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten

3.5 Vergleich der FVCex mit den CT-Parametern

3.5.1 FVCex in Milliliter

Die forcierte expiratorische Vitalkapazität stellt das Volumen dar, das nach tiefer Einatmung während der forcierten Expiration ausgeatmet wird. Dieser absolute und statische Wert wurde mit der CT-Volumendifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration mittels beider Software-Programme verglichen. Hier wird deutlich, dass die absoluten Werte der Volumendifferenzen in Milliliter stärker mit der FVCex als mit der FEV1 korrelieren (*Tabelle 15*).

	FVCex [ml]	Volumen- differenz insp - esp <i>Pulmo 3D</i> [ml]	Volumen- differenz insp - exsp <i>Yacta</i> [ml]	Emphysem- differenz insp - exsp <i>Pulmo 3D</i> [%]	Emphysem- differenz insp - exsp <i>Yacta</i> [%]
N	Gültig	68	68	68	68
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert	2133,53	1102,15	1127,62	6,61	6,70
Median	2130,00	1045,50	1145,60	5,50	6,30
Standardabweichung	706,23	773,35	962,99	5,80	5,80
Schiefe	0,26	0,30	0,16	2,06	0,38
Standardfehler der Schiefe	0,29	0,30	0,29	0,29	0,29
Minimum	660,00	-332,00	-1043,72	-2,70	-4,91
Maximum	4150,00	3117,00	3560,72	35,30	25,57
25	1655,00	548,50	487,20	3,38	3,17
Perzentile 50	2130,00	1045,50	1145,60	5,50	6,30
75	2605,00	1709,75	1779,19	9,35	11,02

Tab. 15 Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich der FVCex, der Volumendifferenz und der Emphysem-differenz jeweils zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten

Bei Betrachtung der Boxplot wird ein Medianwert für beide Parameter (FVCex und Volumendifferenz) deutlich, der um ca. 1000 ml abweicht. Zudem ist die Standardabweichung bei *Yacta* deutlich größer. Dafür sind beide Software-Programme miteinander bezüglich des Medianwertes vergleichbar (*Abbildung 28*). Zwischen diesen Parametern konnte lediglich eine schwache Korrelation ($r = 0,374$ für das Programm *Pulmo 3D* und $r = 0,372$ für das Programm *Yacta*) nachgewiesen werden (*Tabelle 16*).

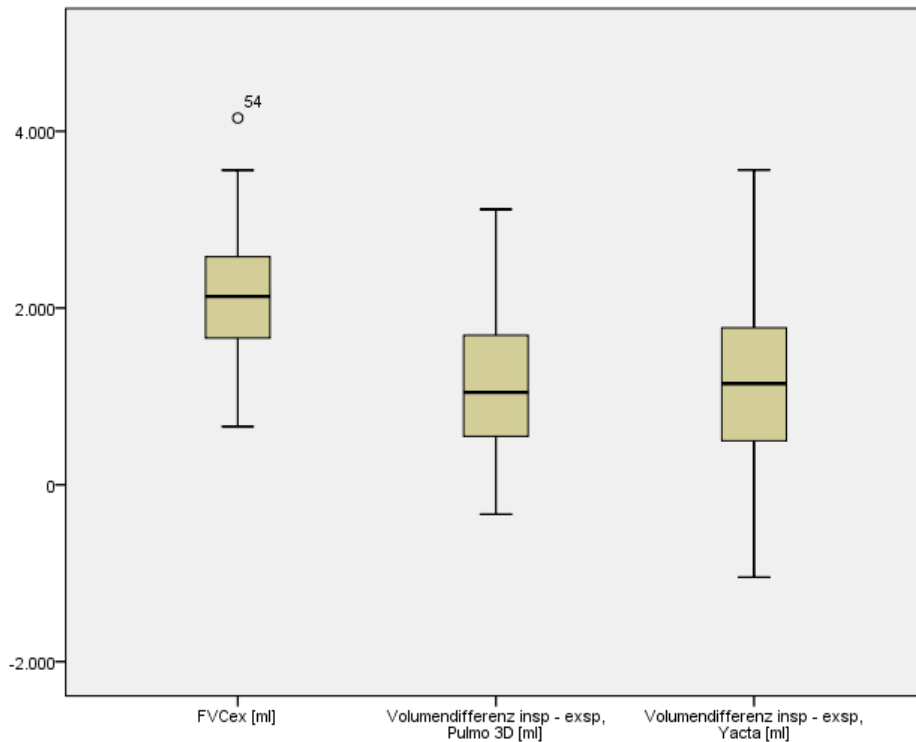


Abb. 2827 Boxplot für die Werte „FVCex“ und „Volumendifferenz zwischen der Inspiration und der Expiration“ mit jeweiligen Software-Programmen. Jeder Kasten entsteht, von unten nach oben, aus dem Minimum (unterer Whisker), aus dem 25. Quartil, aus dem Medianwert als Strich innerhalb der Box, aus dem 75. Quartil und aus dem Maximum (oberer Whisker)

Der Vergleich zwischen der FVCex und der Emphysemendifferenz zeigte noch geringere Korrelationswerte als mit der Volumendifferenz ($r = 0,217$ für das Programm *Pulmo 3D* vs. $r = 0,294$ für das Programm *Yacta*), (Tabelle 16). Hier konnte zwischen beiden Programmen kaum ein Unterschied bezüglich der Korrelation mit der Volumendifferenz festgestellt werden. Die Ergebnisse mit der Emphysemendifferenz zeigten dennoch eine stärkere Korrelation mit der Software *Yacta* im Vergleich zu der Software *Pulmo 3D*. Insgesamt schienen die Volumen- und Emphysemendifferenz nur gering mit der FVCex in Milliliter zu korrelieren.

		FVCex [ml]	Volumen- differenz <i>Pulmo 3D</i> [ml]	Volumen- differenz <i>Yacta</i> [ml]	Emphysem- differenz <i>Pulmo 3D</i> [%]	Emphysem- differenz <i>Yacta</i> [%]
FVCex [ml]	Pearson-Korrelation	1	0,374**	0,372**	0,217	0,294*
	Sig. (2-seitig)		0,02	0,02	0,08	0,02
	N	68	68	68	68	68
Volumendifferenz insp - exsp <i>Pulmo 3D</i> [ml]	Pearson-Korrelation	0,374**	1	0,781**	0,682**	0,629**
	Sig. (2-seitig)	0		0	0	0
	N	68	68	68	68	68
Volumendifferenz insp - exsp <i>Yacta</i> [ml]	Pearson-Korrelation	0,372**	0,78**	1	0,530**	0,751**
	Sig. (2-seitig)	0	0		0	0
	N	68	68	68	68	68
Emphysemdifferenz insp - exsp <i>Pulmo 3D</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,217	0,682**	0,530**	1	0,683**
	Sig. (2-seitig)	0,08	0	0		0
	N	68	68	68	68	68
Emphysemdifferenz insp - exsp <i>Yacta</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,294*	0,629**	0,751**	0,683**	1
	Sig. (2-seitig)	0,02	0	0	0	
	N	68	68	68	68	68

** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

* Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig)

Tab. 16 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern FEV1, Volumendifferenz und Emphysemdifferenz jeweils zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten

3.5.2 FVC ex in Prozent

Wie für den Parameter „FEV1“ wurde die „FVCex“ prozentual mit der relativen Volumendifferenz und mit der Emphysemanteildifferenz verglichen. Hier konnte ein kleiner Unterschied zwischen beiden Software-Paketen aufgezeigt werden. Mit dem Programm *Pulmo 3D* war die Korrelation mit der prozentualen FVCex für beide Volumetrie-Parameter schwächer als mit der absoluten FVCex (Volumendifferenz: $r = 0,374$ mit der FVCex [ml] vs.

$r = 0,322$ mit der FVCex [%]; Emphysem-differenz: $r = 0,217$ mit der FVCex [ml] vs. $r = 0,201$ mit der FVCex [%]). Im Gegensatz dazu zeigte sich mit der Software *Yacta* eine stärkere Korrelation mit der prozentualen FVCex im Vergleich mit der absoluten FVCex (Volumendifferenz: $r = 0,372$ mit der FVCex [ml] vs. $r = 0,377$ mit der FVCex [%]; Emphysem-differenz: $r = 0,294$ mit der FVCex [ml] vs. $r = 0,324$ mit der FVCex [%]), (Tabelle 17).

		FVCex [%]	Relative Volumendifferenz insp-exsp Pulmo 3D [%]	Relative Volumendifferenz insp-exsp Yacta [%]	Emphysem-differenz insp-exsp Pulmo 3D [%]	Emphysem-differenz insp-exsp Yacta [%]
FVCex [%]	Pearson-Korrelation	1	0,322	0,377	0,201	0,324
	Sig. (2-seitig)		0,01	0	0,10	0,01
	N	68	68	68	68	68
Relative Volumendifferenz, Pulmo 3D [%]	Pearson-Korrelation	0,322	1	0,747	0,690	0,627
	Sig. (2-seitig)	0,01		0	0	0
	N	68	68	68	68	68
Relative Volumendifferenz Yacta [%]	Pearson-Korrelation	0,377	0,747	1	0,521	0,751
	Sig. (2-seitig)	0	0		0	0
	N	68	68	68	68	68
Emphysem-differenz Pulmo 3D [%]	Pearson-Korrelation	0,201	0,690	0,521	1	0,683
	Sig. (2-seitig)	0,10	0	0		0
	N	68	68	68	68	68
Emphysem-differenz Yacta [%]	Pearson-Korrelation	0,324	0,627	0,751	0,683	1
	Sig. (2-seitig)	0,01	0	0	0	
	N	68	68	68	68	68

Tab. 17 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern FVCex, Volumendifferenz und Emphysem-differenz jeweils zwischen der Inspiration und der Expiration mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten

Die Streudiagramme waren dementsprechend nicht linear und zeigten disseminierte Punkte mit beiden Programmen und für beide Parameter der Volumetrie (Abbildungen 29-32). Insgesamt

waren die Ergebnisse zwischen der prozentualen FVCex und den Parametern der Volumetrie weiter gering. Beim Vergleich beider Programme waren die Ergebnisse, welche mittels *Yacta* ermittelt wurden besser, als die Ergebnisse basierend auf *Pulmo 3D*.

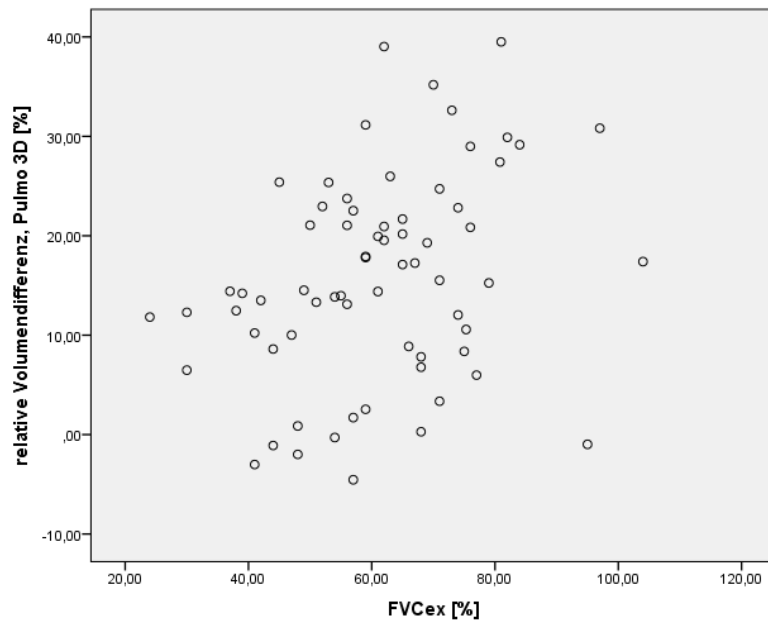


Abb. 28 Scatterplot zwischen der FVCex und der relativen Volumendifferenz mit der Software *Pulmo 3D*, ($r = 0,32$), [Angaben in Prozent]

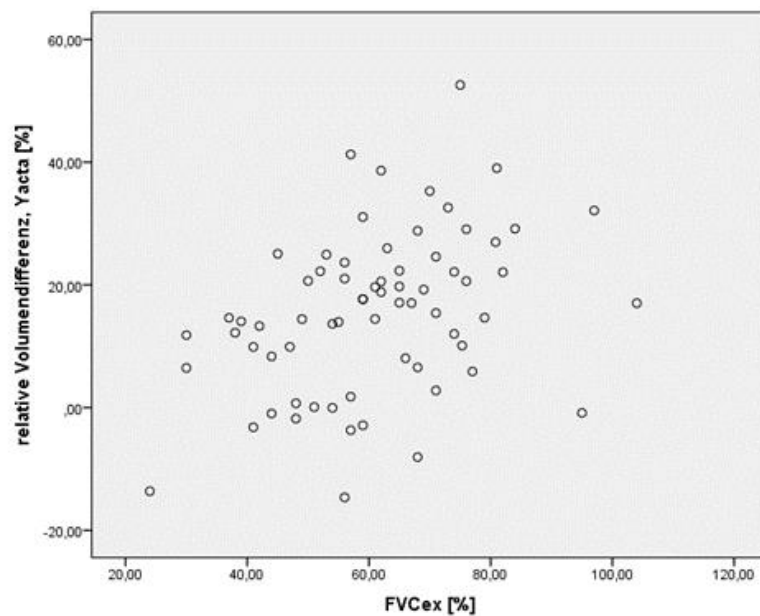


Abb. 30 Scatterplot zwischen der FVCex und der relativen Volumendifferenz mit der Software *Yacta* ($r = 0,38$), [Angaben in Prozent]

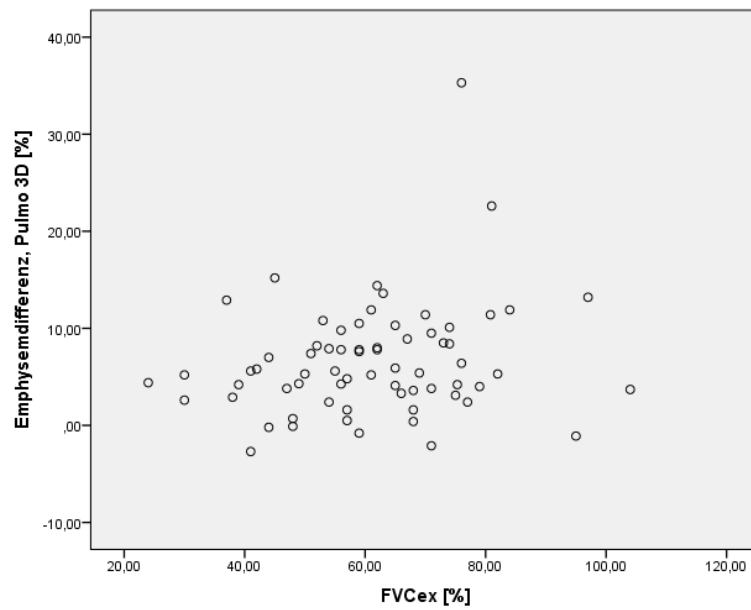


Abb. 31 Scatterplot zwischen der FVCex und der Emphysemdifferenz mit der Software *Pulmo 3D* ($r = 0,20$), [Angaben in Prozent]

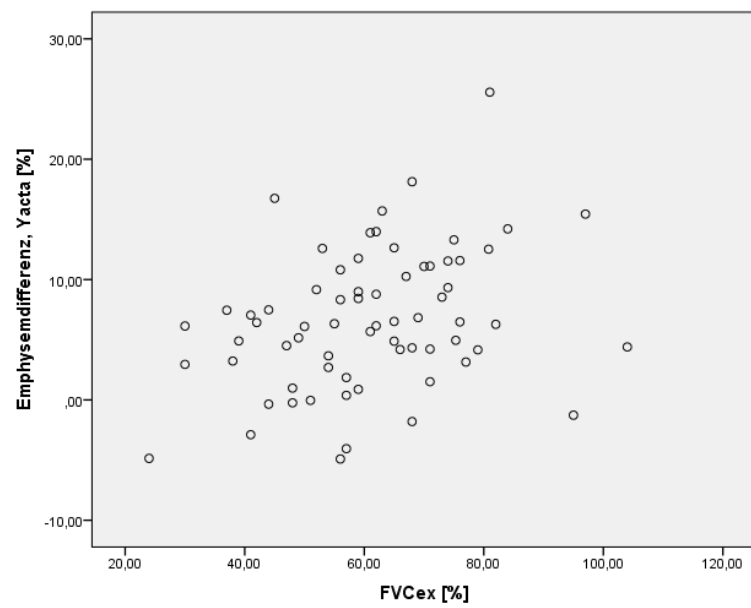


Abb. 32 Scatterplot zwischen der FVCex und der Emphysemdifferenz mit der Software *Yacta* ($r = 0,32$), [Angaben in Prozent]

3.6 Vergleich des Residualvolumens mit den CT-Parametern

Das Residualvolumen (RV) bezeichnet das Volumen, das sich am Ende einer forcierten Expiration noch in der Lunge befindet. Dieser Parameter der Lungenfunktion wurde zusammen mit dem expiratorischen Volumen in der Volumetrie mit den beiden Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* verglichen. Bei Betrachtung der deskriptiven Analyse fällt auf, dass die Volumina der Lungenfunktion und der CT-Volumetrie ähnlich sind (*Tabelle 18, Abbildungen 33-35*). Dies lässt sich auch aufgrund eines relativ hohen Pearson-Koeffizienten in dem Scatterplot graphisch nachvollziehen (*Abbildungen 36 und 37*). Die Korrelationswolke tendiert zur Kondensation entlang der Diagonale.

		RV [ml]	Volumen, gesamte Lunge, expiratorisch <i>Pulmo 3D</i> [ml]	Volumen, gesamte Lunge, expiratorisch <i>Yacta</i> [ml]
N	Gültig	68	68	68
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		4951,32	5720,47	5867,36
Median		4985,00	5600,00	5753,40
Standardabweichung		933,57	1138,07	1244,26
Schiefe		0,01	0,31	0,21
Standardfehler der Schiefe		0,29	0,29	0,29
Minimum		2940,00	3190,00	3211,06
Maximum		7130,00	8444,00	8660,85
Perzentile	25	4265,00	4998,50	5052,34
	50	4985,00	5600,00	5753,40
	75	5590,00	6386,00	6583,30

Tab. 18 Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich des Parameters „Residualvolumen“ (RV) und des Parameters „Volumen in der gesamten Lunge, expiratorischen Serie“ mit beiden Software-Programmen

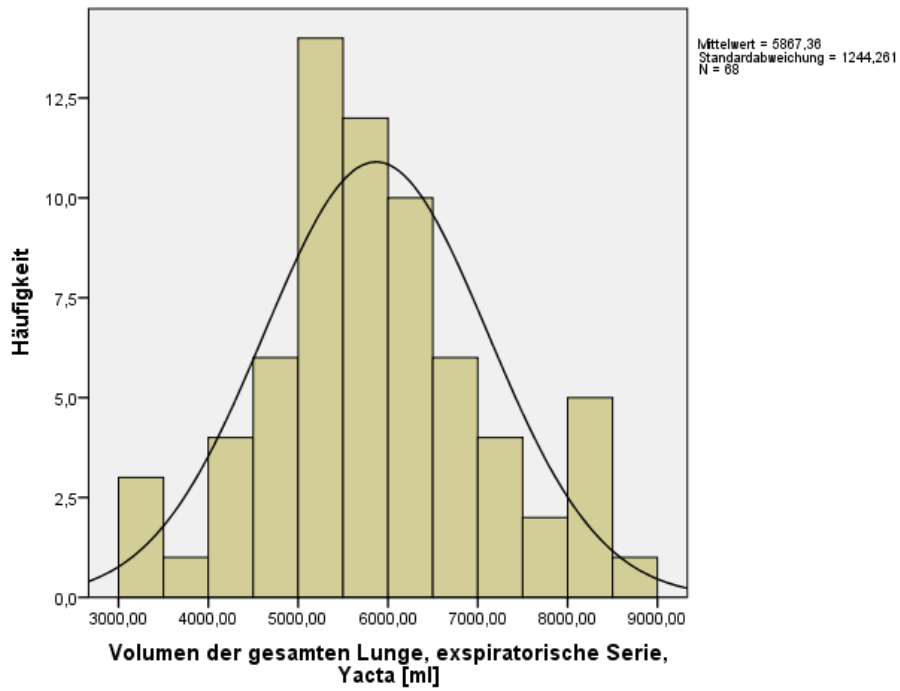


Abb. 33 Verteilung des Volumens in der gesamten Lunge mit der Software *Pulmo 3D*, expiratorische Serie [Angaben in Milliliter]

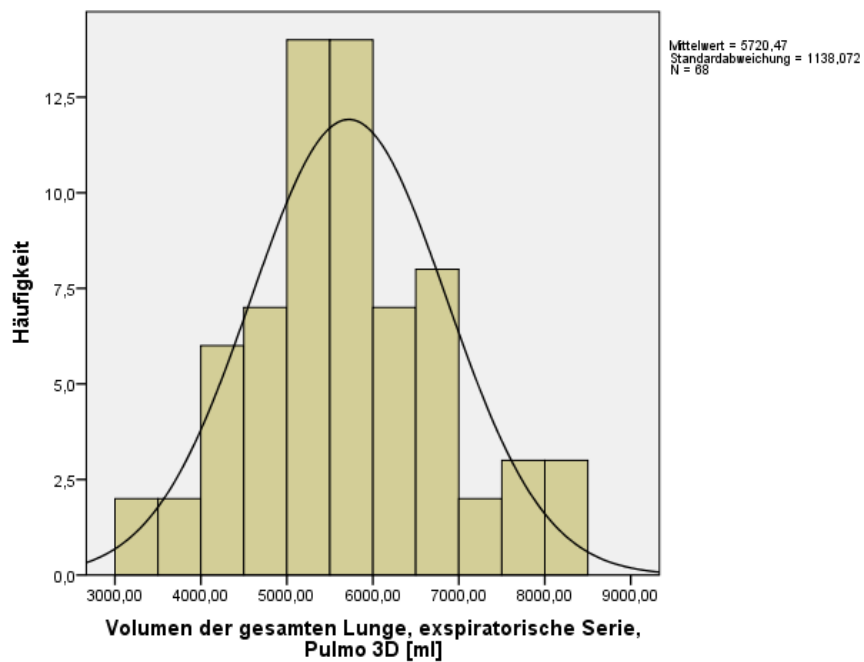


Abb. 34 Verteilung des Volumens in der gesamten Lunge mit der Software *Yacta*, expiratorische Serie [Angaben in Milliliter]

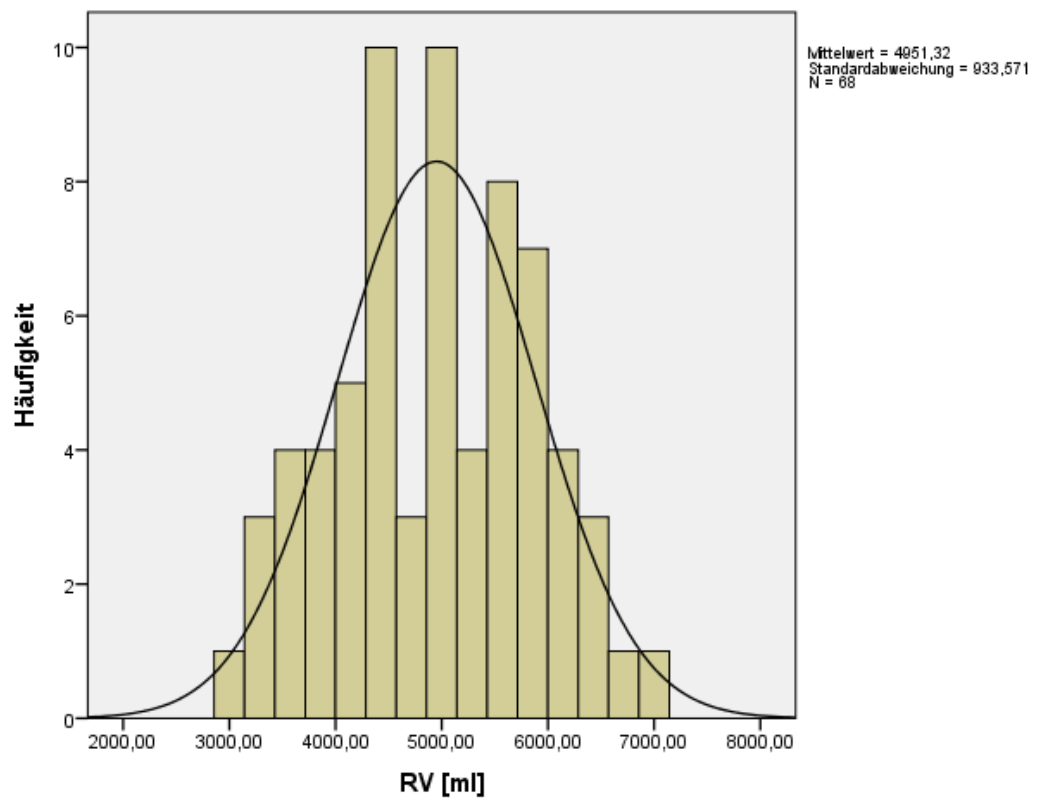


Abb. 35 Verteilung des Residualvolumens (RV), [Angaben in Milliliter]

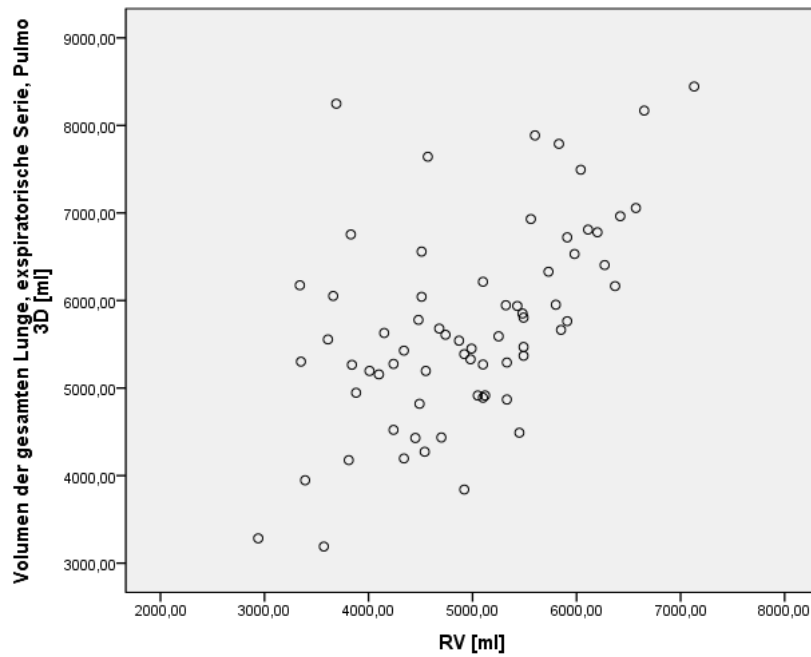


Abb. 36 Scatterplot zwischen dem Residualvolumen (RV) und dem expiratorischen Volumens der gesamten Lunge mit der Software *Pulmo 3D* ($r = 548$), [Angaben in Milliliter]

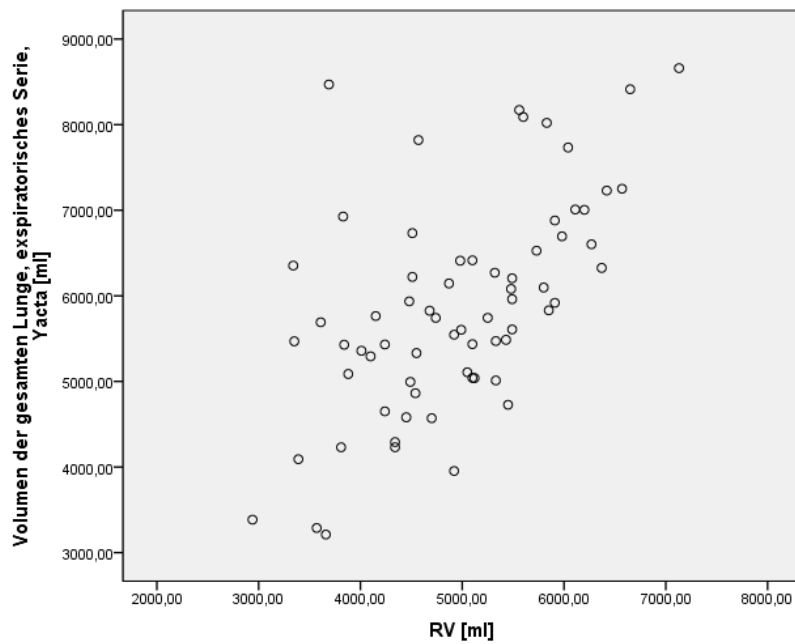


Abb. 37 Scatterplot zwischen dem Residualvolumen (RV) und dem expiratorischen Volumen der gesamten Lunge mit der Software *Yacta* ($r = 0,586$), [Angaben in Milliliter]

In der Box-Plot Darstellung zeigen sich sehr nahe Medianwerte mit ähnlichen Abweichungen zwischen den beiden Software-Programmen (*Abbildung 38*).

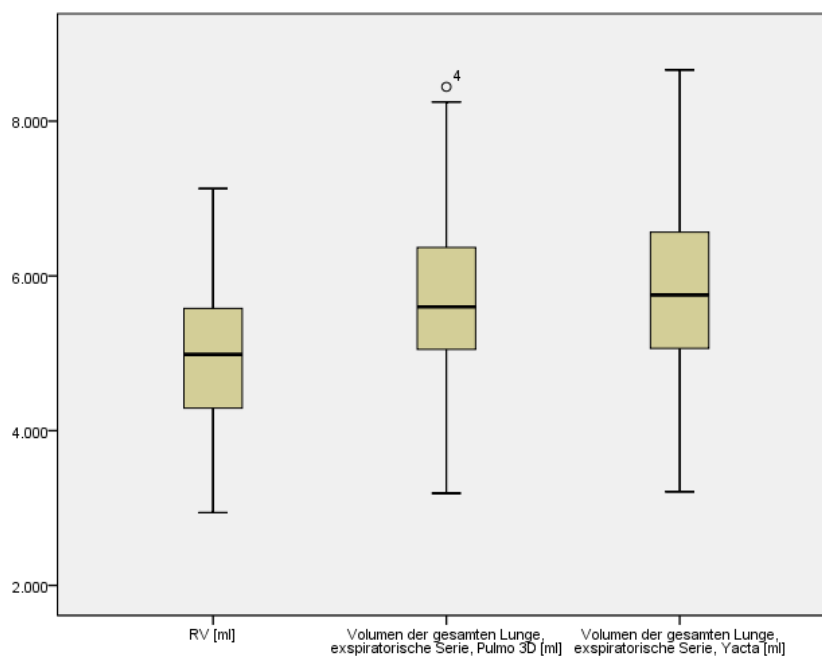


Abb. 38 Boxplot der Parameter „Residualvolumen“ (RV) und „expiratorisches Volumen der gesamten Lunge“ für beide Software-Programme *Pulmo 3D* und *Yacta*

Der Pearson-Koeffizient zwischen dem Residualvolumen und den beiden Verfahren (Korrelationswert r jeweils über 0,54) ist mittelgradig hoch. Zudem ist die Korrelation des Residualvolumens mit *Yacta* stärker als die mit *Pulmo 3D* (Tabelle 19). Insgesamt zeigt sich eine mittlere Korrelation zwischen Residualvolumen in der Lungenfunktion und expiratorischen Volumen der CT-Aufnahme.

		RV [ml]	Volumen der gesamten Lunge, exp. Serie <i>Pulmo 3D</i>	Volumen der gesamten Lunge, exp. Serie <i>Yacta</i>
RV [ml]	Pearson-Korrelation	1	0,548	0,586
	Sig. (2-seitig)		0	0
	N	68	68	68
Volumen der gesamten Lunge, expiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i>	Pearson-Korrelation	0,548	1	0,929
	Sig. (2-seitig)	0		0
	N	68	68	68
Volumen der gesamten Lunge, expiratorische Serie, <i>Yacta</i>	Pearson-Korrelation	0,586	0,929	1
	Sig. (2-seitig)	0	0	
	N	68	68	68

Tab. 19 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern „Residualvolumen“ und „expiratorisches Volumen der gesamten Lunge“ mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten

3.7 Vergleich der totalen Lungenkapazität mit den CT-Parametern

Die totale Lungenkapazität (*Total Lung Capacity*, TLC) entspricht dem Volumen, das sich am Ende einer tiefen Einatmung in der gesamten Lunge befindet. Dieser Parameter der Lungenfunktion wurde mit dem gesamten inspiratorischen Volumen in der CT-Volumetrie jeweils mit beiden Programmen *Pulmo 3D* und *Yacta* verglichen. Die deskriptive Analyse zeigt, dass sich die Ergebnisse beider Verfahren stark ähneln. Besonders die Mittel- und Medianwerte liegen sehr nah beieinander (Tabelle 20).

Die Verteilung des Volumens dieser drei Parameter stellte unterschiedliche optische Muster (Abbildungen 39-41) dar. Der Scatterplot bestätigt eine relativ hohe Korrelation mit der Darstellung einer Kondensation der Werte entlang der Diagonale (Abbildungen 42 und 43). Die

Boxplot-Darstellung zeigte sehr ähnliche Medianwerte mit vergleichbaren Abweichungen (Abbildung 44). Letztendlich zeigt sich eine starke Korrelation zwischen der TLC und dem inspiratorischen Volumen in der gesamten Lunge mit dem jeweiligen Volumetrie-Programm; die Ergebnisse waren zwischen den beiden Software-Programmen identisch ($r = 0,803$ mit dem Programm *Pulmo 3D* und $r = 0,800$ mit dem Programm *Yacta*), (Tabelle 21).

		TLC [ml]	Volumen der gesamten Lunge, insp. Serie, <i>Pulmo 3D</i> [ml]	Volumen der gesamten Lunge, insp. Serie, <i>Yacta</i> [ml]
N	Gültig	68	68	68
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		7321,91	6822,62	6994,98
Median		7210,00	6881,00	7097,11
Standardabweichung		1044,64	1220,72	1257,78
Schiefe		0,23	0,06	0,04
Standardfehler der Schiefe		0,29	0,29	0,29
Minimum		5410,00	3875,00	3965,45
Maximum		9560,00	9522,00	9788,97
Perzentile	25	6575,00	5957,75	5944,93
	50	7210,00	6881,00	7097,11
	75	7990,00	7831,50	7965,43

Tab. 20 Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich der Werte „totale Lungenkapazität“ (TLC) und „inspiratorisches Volumen in der gesamten Lunge“ mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten

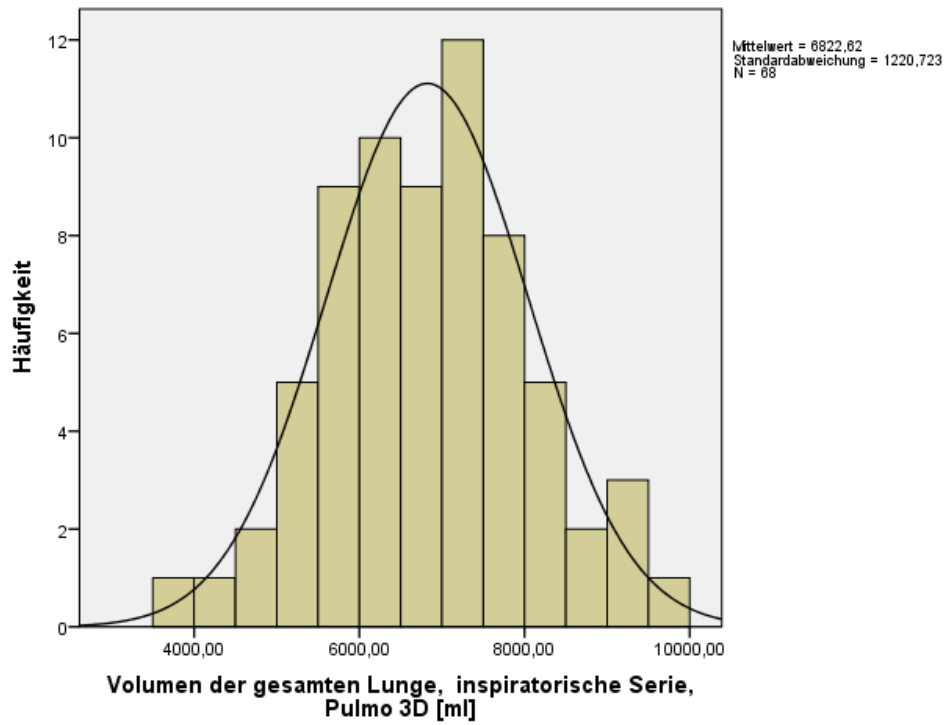


Abb. 3929 Verteilung des Volumens der gesamten Lunge mit der Software *Pulmo 3D*, inspiratorische Serie [Angaben in Milliliter]

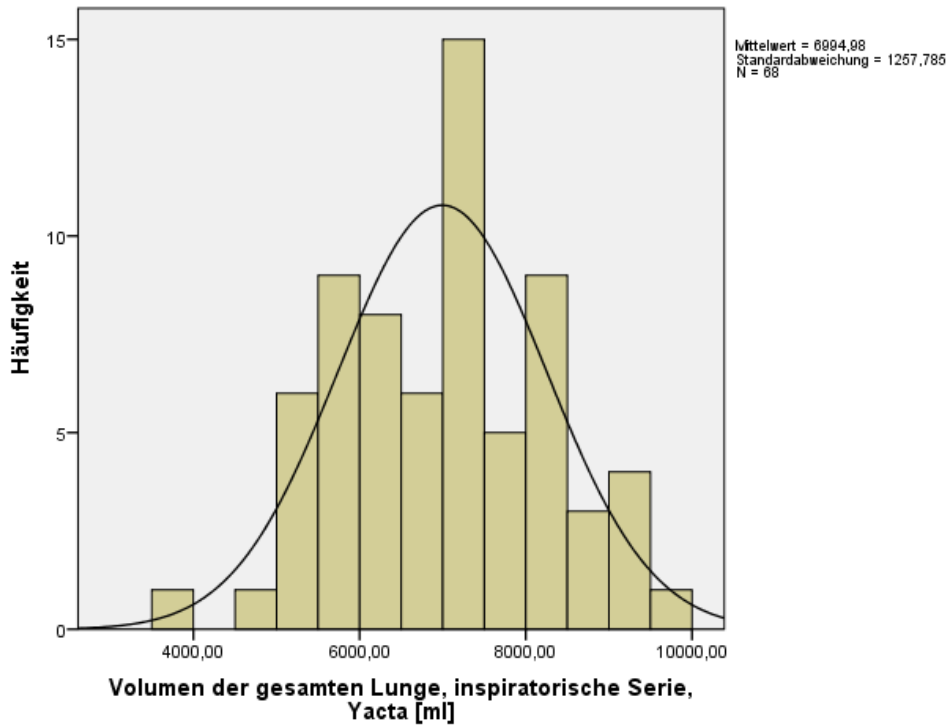


Abb. 40 Verteilung des Volumens der gesamten Lunge mit der Software *Yacta*, inspiratorische Serie [Angaben in Milliliter]

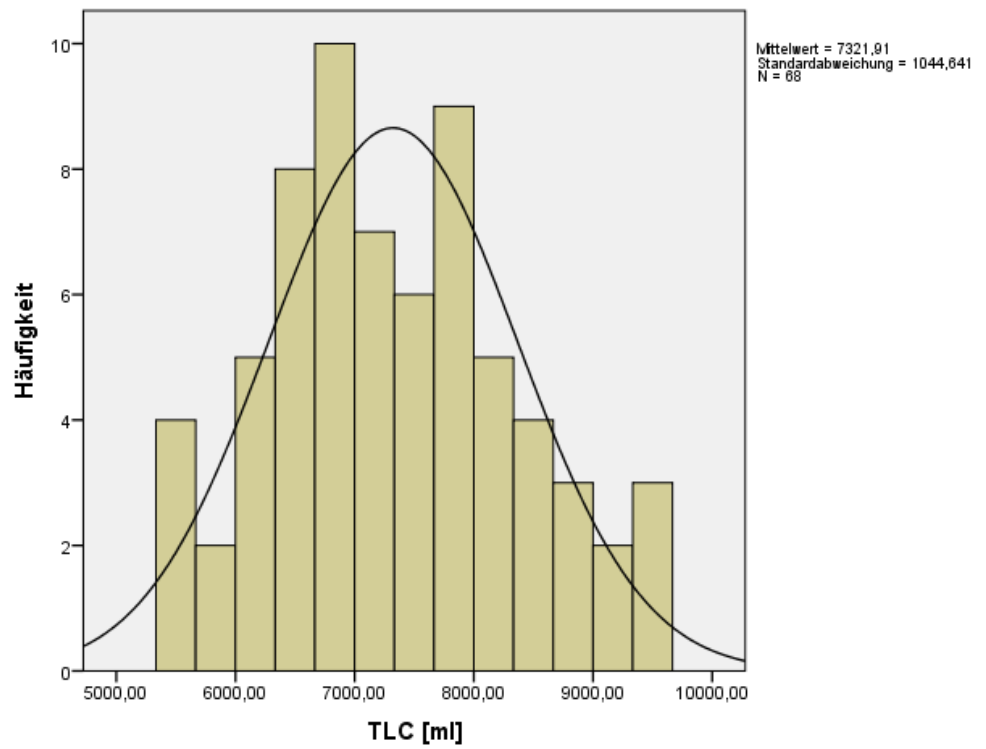


Abb. 41 Verteilung der totalen Lungenkapazität (TLC), [Angaben in Milliliter]

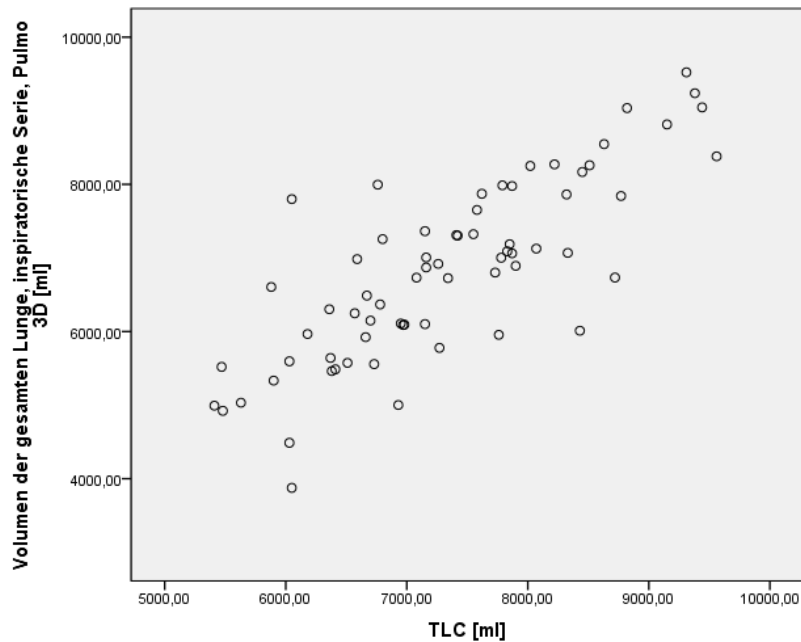


Abb. 42 Scatterplot zwischen der totalen Lungenkapazität (TLC) und dem inspiratorischen Volumen der gesamten Lunge mit der Software *Pulmo 3D* ($r = 0,803$), [Angaben in Milliliter]

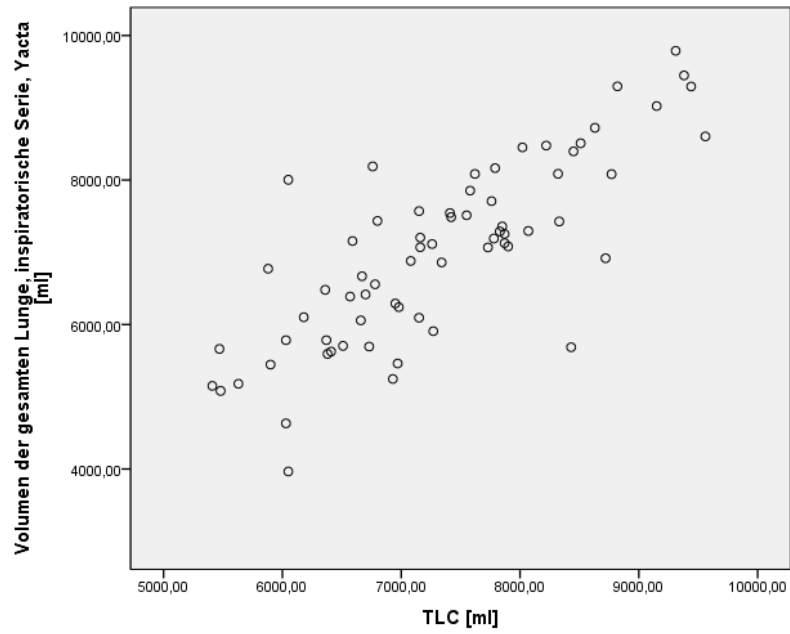


Abb. 43 Scatterplot zwischen der totalen Lungenkapazität (TLC) und dem inspiratorischen Volumen der gesamten Lunge mit der Software *Yacta* ($r = 0,800$), [Angaben in Milliliter]

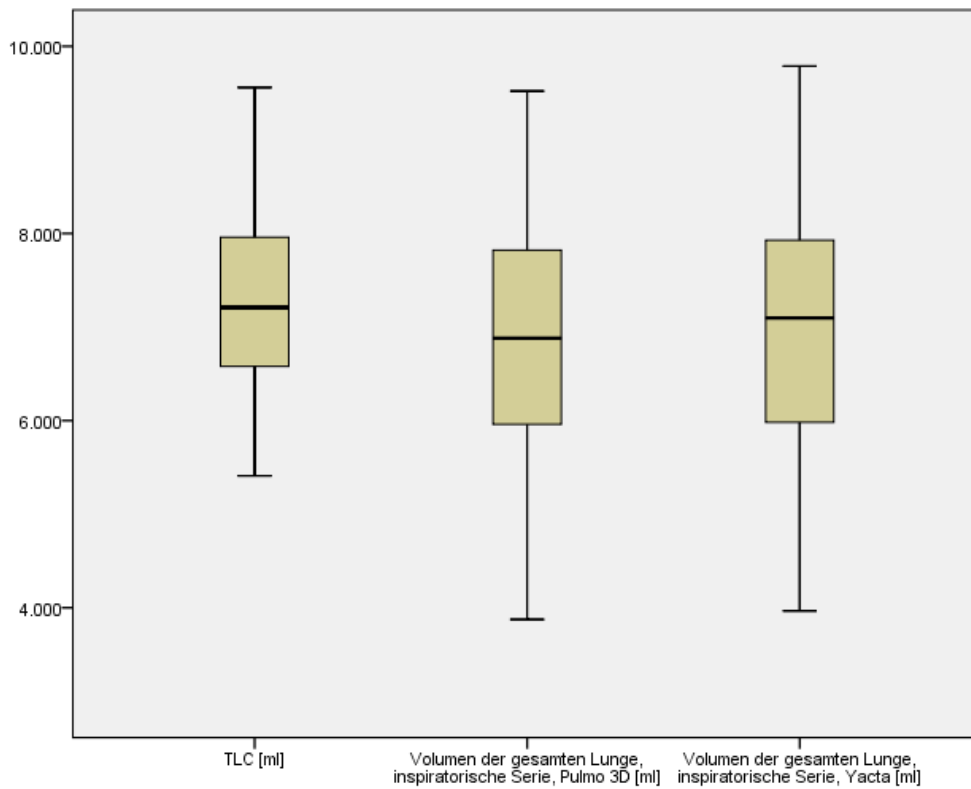


Abb. 44 Boxplot der Werte „totale Lungenkapazität“ (TLC) und „inspiratorisches Volumen in der gesamten Lunge“ für beide Software-Programme *Pulmo 3D* und *Yacta*

		TLC [ml]	Volumen der gesamten Lunge, inspiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i> [ml]	Volumen der gesamten Lunge, inspiratorische Serie, <i>Yacta</i> [ml]
TLC [ml]	Pearson-Korrelation	1	0,803	0,800
	Sig. (2-seitig)		0	0
	N	68	68	68
Volumen der gesamten Lunge, inspiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i> , [ml]	Pearson-Korrelation	0,800	1	0,978
	Sig. (2-seitig)	0		0
	N	68	68	68
Volumen der gesamten Lunge, inspiratorische Serie, <i>Yacta</i> , [ml]	Pearson-Korrelation	0,800	0,978	1
	Sig. (2-seitig)	0	0	
	N	68	68	68

Tab. 21 Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen den Parametern „totale Lungenkapazität“ (TLC) und „inspiratorisches Volumen der gesamten Lunge“ mit beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten

3.8 Vergleich des Quotienten RV/TLC mit den CT-Parametern

Der Quotient RV/TLC spiegelt die Überblähung durch die emphysebedingte Hyperinflation bei COPD-Patienten wider. Der, durch die Durchführung einer Lungenfunktion erhobene Wert wurde in dieser Analyse zusammen mit den inspiratorischen und expiratorischen Emphysemanteile in der CT-Volumetrie verglichen. Wie im Streudiagramm dargestellt ist die Verteilung der Werte sowohl mit dem inspiratorischen als auch mit dem expiratorischen Emphysemanteil sehr disseminiert. Die Korrelationswolke blieb dicht und partiell homogen. Eine klare lineare Korrelation konnte nicht festgestellt werden. Die Korrelationswolke schien mit dem Programm *Yacta* im Vergleich zu dem Programm *Pulmo 3D* jeweils disseminierter zu sein (Abbildungen 45-48). Die Korrelationsquotienten waren dementsprechend gering (Tabelle 22). Die Korrelation zwischen dem Quotienten RV/TLC in der Lungenfunktion und in der Volumetrie war mit *Yacta* kleiner als mit *Pulmo 3D* ($r = 0,158$ für *Pulmo 3D* und $r = 0,172$ für *Yacta* in der Inspiration bzw. $r = 0,246$ und $r = 0,244$ in der Expiration). Die Korrelationen mit den Ergebnissen der Software *Yacta* waren hier mit dem inspiratorischen Emphysemanteil besser als mit der Software *Pulmo 3D*. Bezüglich des expiratorischen Emphysemanteils waren die

Ergebnisse mit beiden Software-Programmen identisch. Insgesamt war die Korrelation zwischen dem Quotienten RV/TLC sowohl mit dem inspiratorischen als auch mit dem expiratorischen Emphysemanteil relativ gering.

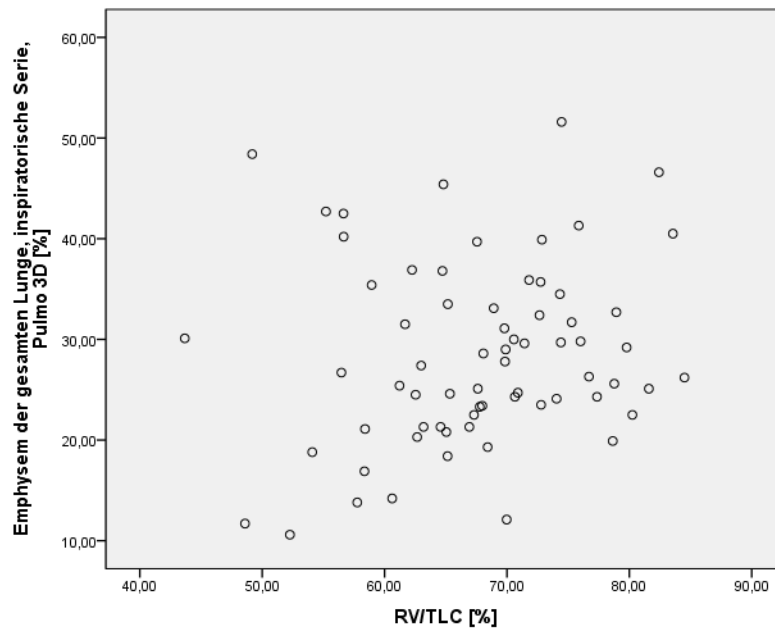


Abb. 4530 Streudiagramm zwischen dem Quotienten RV/TLC und dem inspiratorischen Emphysemanteil mit der Software *Pulmo 3D* ($r = 0,158$), [Angaben in Prozent]

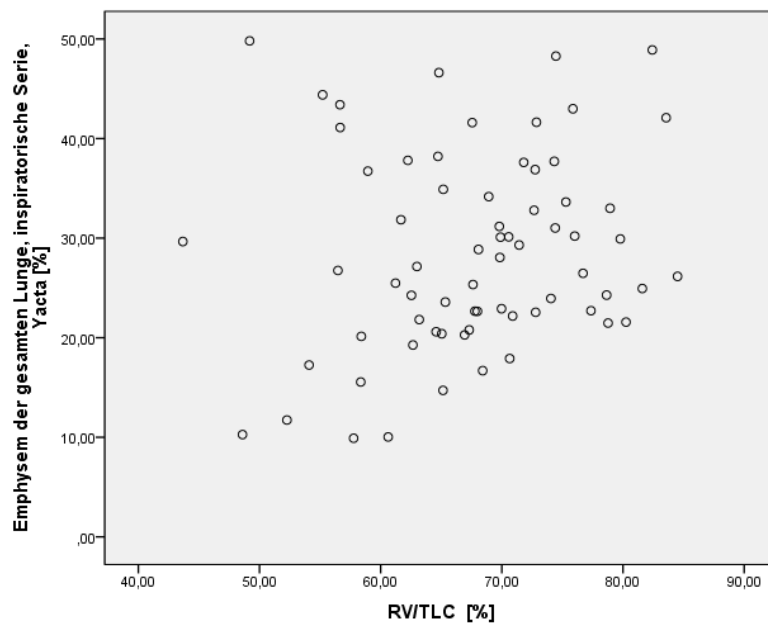


Abb. 46 Streudiagramm zwischen dem Quotienten RV/TLC und dem inspiratorischen Emphysemanteil mit der Software *Yacta* ($r = 0,172$), [Angaben in Prozent]

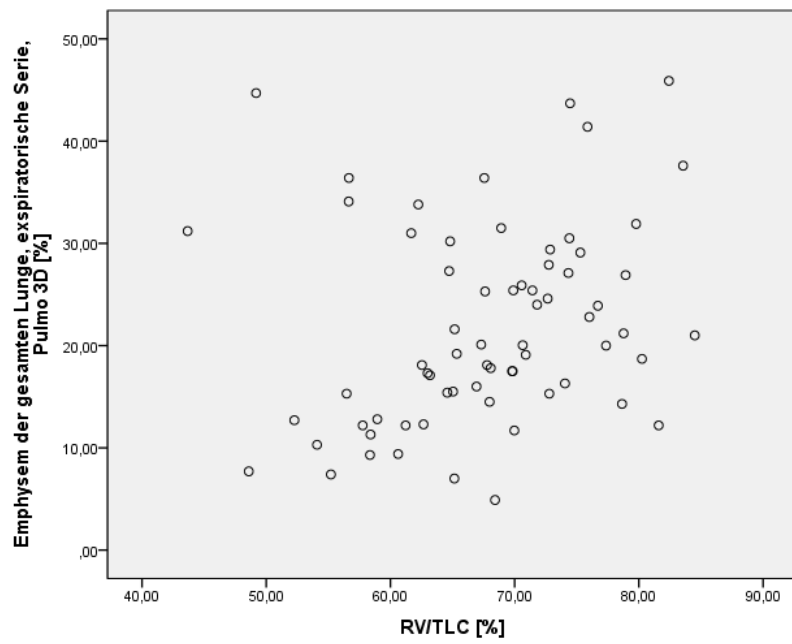


Abb. 47 Streudiagramm zwischen dem Ratio RV/TLC und dem expiratorischen Emphysemanteil mittels *Pulmo 3D* ($r = 0,246$), [Angaben in Prozent]

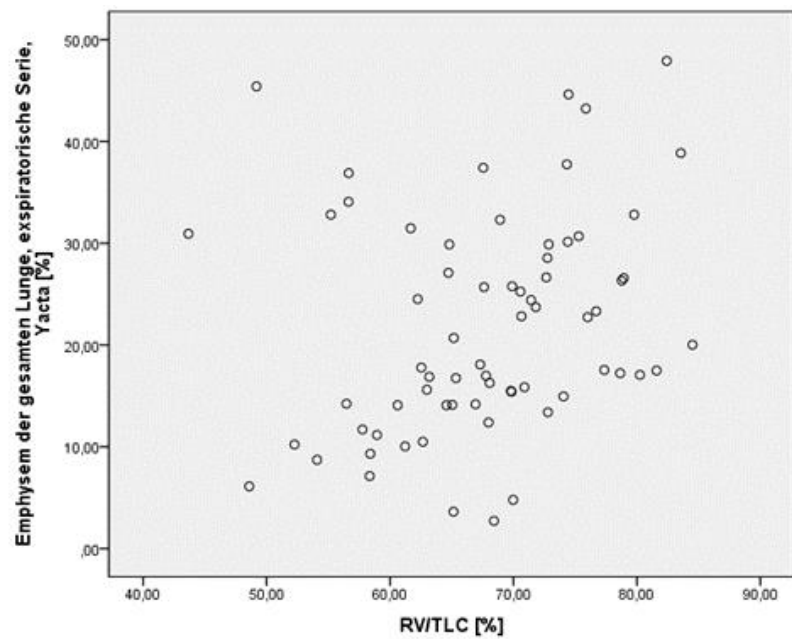


Abb. 48 Streudiagramm zwischen dem Quotienten RV/TLC und dem expiratorischen Emphysemanteil mittels *Yacta* ($r = 0,244$), [Angaben in Prozent]

		RV/TLC [%]	Emphysem gesamte Lunge, insp. Serie, <i>Pulmo 3D</i> [%]	Emphysem gesamte Lunge, insp. Serie, <i>Yacta</i> [%]	Emphysem gesamte Lunge, exp. Serie, <i>Pulmo 3D</i> [%]	Emphysem gesamte Lunge, exp. Serie, <i>Yacta</i> [%]
RV/TLC [%]	Pearson-Korrelation	1	0,158	0,172	0,246	0,244
	Sig. (2-seitig)		0,20	0,16	0,04	0,05
	N	68	68	68	68	68
Emphysem, gesamte Lunge, insp. Serie, <i>Pulmo 3D</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,158	1	0,975	0,812	0,860
	Sig. (2-seitig)	0,20		0	0	0
	N	68	68	68	68	68
Emphysem gesamte Lunge, insp. Serie, <i>Yacta</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,172	0,975	1	0,803	0,844
	Sig. (2-seitig)	0,16	0		0	0
	N	68	68	68	68	68
Emphysem, gesamte Lunge, exp. Serie, <i>Pulmo 3D</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,246	0,812	0,803	1	0,924
	Sig. (2-seitig)	0,04	0	0		0
	N	68	68	68	68	68
Emphysem gesamte Lunge, exp. Serie, <i>Yacta</i> [%]	Pearson-Korrelation	0,244	0,860	0,844	0,924	1
	Sig. (2-seitig)	0,05	0	0	0	
	N	68	68	68	68	68

Tab. 22

Pearson-Korrelation (Koeffizient r) zwischen dem Quotienten RV/TLC und jeweils dem inspiratorischen und expiratorischen Emphysem der gesamten Lunge mit den beiden Software-Programmen für alle 68 Patienten

3.9 Bearbeitungsdauer

Die zwei Programme *Pulmo 3D* und *Yacta* verfügen über unterschiedliche Methoden zur Auswertung der Volumenquantifizierung bei Patienten mit Emphysem. Dadurch wurde die Bearbeitungsdauer deutlich beeinflusst. Grundsätzlich gab es bei beiden Programmen eine Vorsegmentierung, die zur Analyse des Lungenparenchyms diente. Diese betrug im Durchschnitt 148 Sekunden für *Pulmo 3D* und 9 Sekunden für das Programm *Yacta*.

3.9.1 Pulmo 3D

Da bei dem Programm *Pulmo 3D* zusätzlich noch eine manuelle Korrektur der Lappenspalten durchgeführt wurde, war die Bearbeitungsdauer mit diesem Programm etwas länger als mit *Yacta*. Im Durchschnitt dauerte eine komplette Auswertung mit inspiratorischer und expiratorischer Serie mit der Software *Pulmo 3D* 868 Sekunden (*Tabelle 23*). Die durchschnittliche Bearbeitungsdauer mit dem Programm *Pulmo 3D* betrug insgesamt 438 Sekunden für die Inspirationsserie und 430 Sekunden für die Expirationsserie. Diese Zeit entspricht der Zeit, die der Auswerter vor seinem Computer tatsächlich verbringt. Die Vorsegmentierung zur Analyse des Lungenparenchyms benötigt keine Anwesenheit des ärztlichen Mitarbeiters vor seinem Rechner und wurde deswegen separat gerechnet (*Abbildungen 49 und 50*).

		Bearbeitungsdauer inspiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i> [Sek]	Bearbeitungsdauer expiratorische Serie, <i>Pulmo 3D</i> [Sek]
N	Gültig	68	68
	Fehlend	0	0
Mittelwert		438,82	430,43
Median		347,00	361,50
Standardabweichung		243,48	245,01
Schiefe		2,61	3,72
Standardfehler der Schiefe		0,29	0,29
Minimum		200,00	193,00
Maximum		1620,00	1920,00
Perzentile	25	295,50	294,25
	50	347,00	361,50
	75	504,25	502,50

Tab. 23 Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich der Bearbeitungsdauer mit der Software *Pulmo 3D*

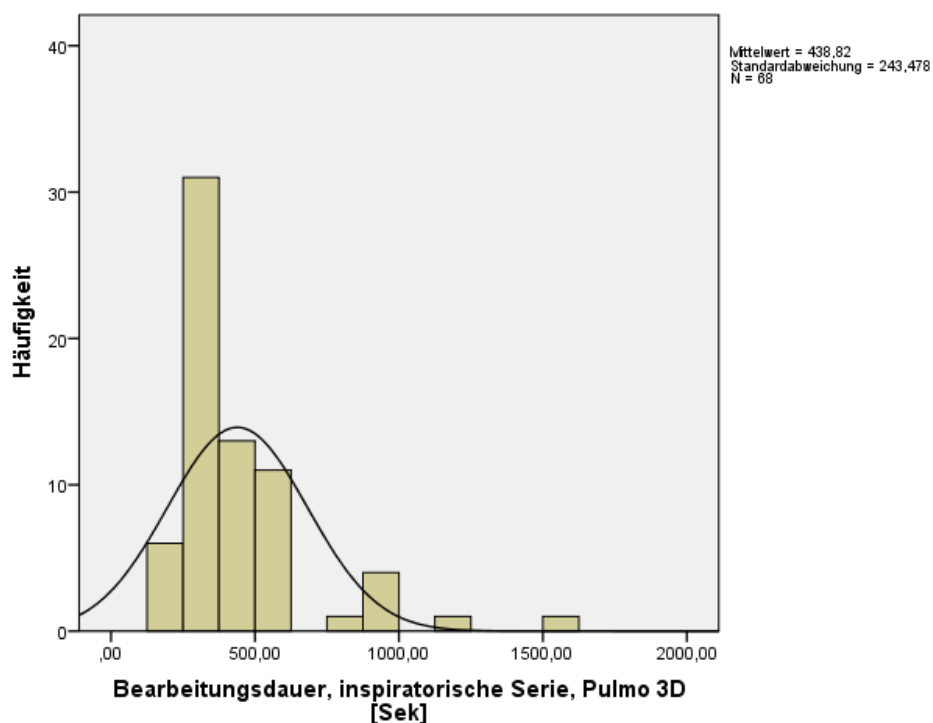


Abb. 4931 Verteilung der Bearbeitungsdauer mit der Software *Pulmo 3D*, inspiratorische Serie [Angaben in Sekunden]

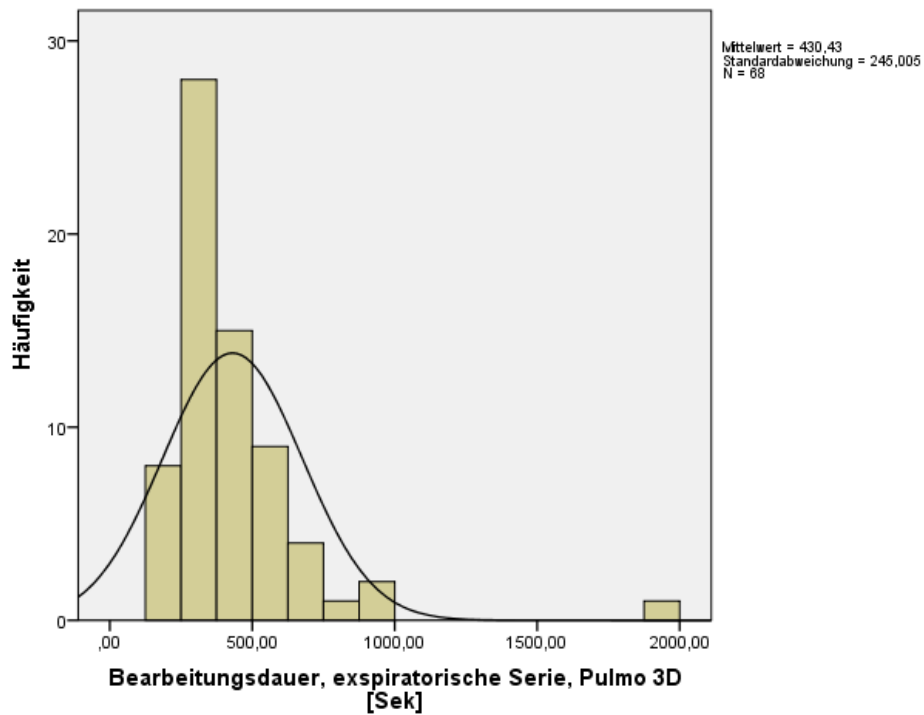


Abb. 50 Verteilung der Bearbeitungsdauer mit der Software *Pulmo 3D*, expiratorische Serie [Angaben in Sekunden]

3.9.2 Yacta

Die vor dem Rechner verbrachte Zeit war mit diesem Programm deutlich kürzer, da eine Korrektur der Lappenspalten mit dem Programm nicht möglich ist. Eine durchschnittliche Bearbeitung mit den inspiratorischen und expiratorischen Serien betrug 625,7 Sekunden (*Tabelle 24*). Die durchschnittliche Bearbeitungsdauer betrug in der Inspirationsserie 336 Sekunden und in der Expirationsserie 289 Sekunden (*Abbildungen 51 und 52*).

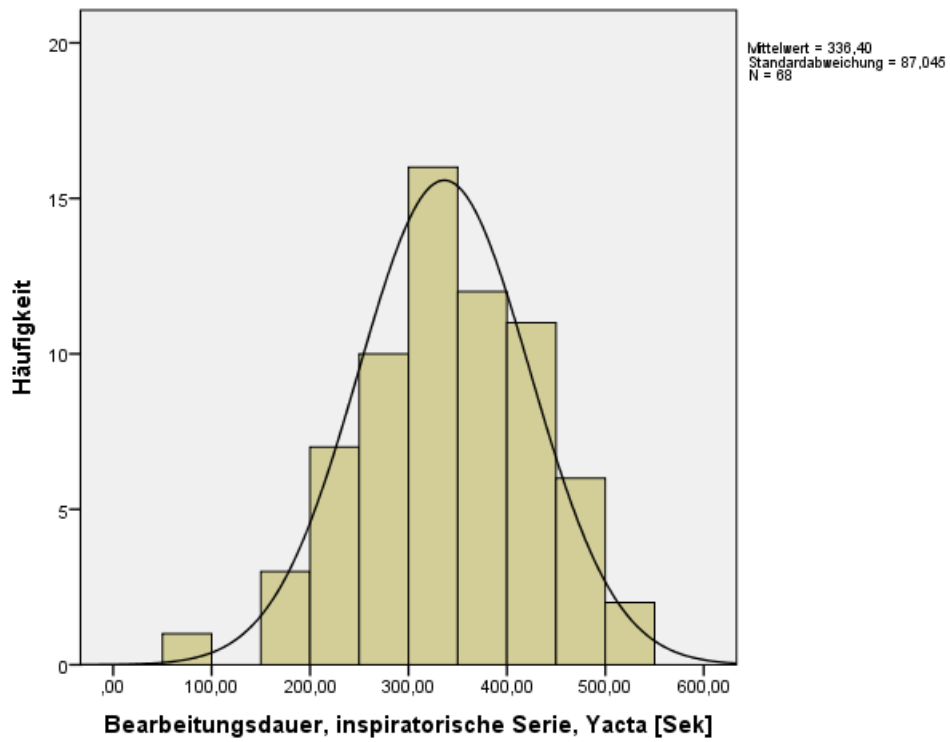


Abb. 51 Verteilung der Bearbeitungsdauer mit der Software *Yacta*, inspiratorische Serie [Angabe in Sekunden]

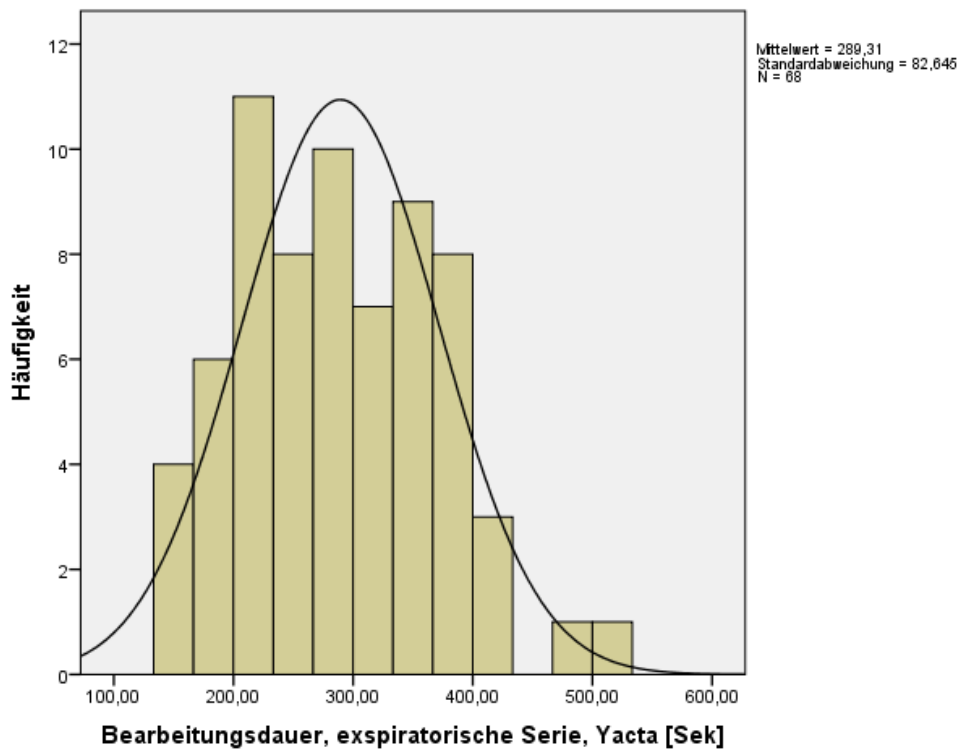


Abb. 52 Verteilung der Bearbeitungsdauer mit der Software *Yacta*, expiratorische Serie [Angabe in Sekunden]

		Bearbeitungsdauer, inspiratorische Serie, Yacta [Sek]	Bearbeitungsdauer, expiratorische Serie, Yacta [Sek]
N	Gütig	68	68
	Fehlend	0	0
Mittelwert		336,40	289,31
Median		338,50	282,50
Standardabweichung		87,04	82,65
Schiefe		-0,23	0,42
Standardfehler der Schiefe		0,29	0,29
Minimum		76,00	150,00
Maximum		534,00	528,00
Perzentile	25	275,50	230,00
	50	338,50	282,50
	75	405,50	350,50

Tab. 24 Ergebnisse der deskriptiven Analyse bezüglich der Bearbeitungsdauer mit der Software *Yacta*

4 Diskussion

4.1 Interpretation der eigenen Befunde

In dieser Studie wurde gezeigt, dass die statischen Parameter der Bodyplethysmographie mit den Parametern der Volumetrie, die anhand von CT-Auswertungen ermittelt wurden, miteinander stark korrelieren. Insbesondere zeigte sich eine sehr gute Korrelation zwischen dem Inspirationsvolumen der CT-Aufnahme und der totalen Lungenkapazität (TLC) der Lungenfunktion. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Lungenkapazität das gesamte Volumen, das sich in den beiden Lungenflügeln befindet, inklusive des Residualvolumens (RV) endinspiratorisch repräsentiert. Im Vergleich dazu stellt das Inspirationsvolumen in der CT-Volumetrie das Gesamtvolumen dar, das am Ende einer Inspiration in den beiden Lungenflügeln vorhanden ist. Dennoch wurde eine Größendiskrepanz zwischen beiden Parametern festgestellt. Der Mittelwert liegt bei 7322 ml für die TLC in der Lungenfunktion. Hingegen liegt der Mittelwert, welcher mittels *Pulmo 3D* bestimmt wurde bei 6823 ml. Im Vergleich dazu wurden mittels *Yacta* 6995 ml nachgewiesen. In einer Studie von Kauczor *et al.* [141] wurde bereits dieses Phänomen beschrieben. So konnte ein Unterschied von 12 % zugunsten der TLC im Vergleich zu dem inspiratorischen Volumen der CT-Auswertung festgestellt werden. In der hier vorliegenden Studie konnte lediglich ein Unterschied von 6,8 % für das Programm *Pulmo 3D* beziehungsweise von 4,5 % für das Programm *Yacta* zwischen der TLC und des inspiratorischen Volumens in der CT-Aufnahme ermittelt werden. Die Ursache für die höheren Werte in der Lungenfunktion kann von mehreren Faktoren abhängen. Ein Grund kann darin liegen, dass der Patient für die komplette funktionelle Untersuchung sitzen musste, während die CT-Aufnahmen in Rückenlage durchgeführt wurden. Das Lungenvolumen ist in Rückenlage durch die Zwerchfellelevation reduziert [142]. Es wurde bereits gezeigt, dass eine Verringerung der TLC von ca. 500 ml in der liegenden Position nachweisbar ist [143]. Ferner wird zur Messung der TLC in der Lungenfunktion das Volumen mitgerechnet, das sich in den kompletten Atemwegen inklusive der Trachea und der großen Hauptbronchien befindet [141]. In der CT-Volumetrie wird dies als Totraum ausgewiesen und daher nicht in die Messung inkludiert. In der Studie von Iwano *et al.* [142], in der ein 64-Zeilen MDCT verwendet wurde, wurde eine evidente Korrelation zwischen der TLC und dem totalen inspiratorischen Volumen in der CT-Aufnahme festgestellt ($r = 0,87$, $p < 0,001$). In einer Studie von Kauczor *et al.* [141], in der ein 8-Zeilen Spiral-CT-Gerät (*helical CT*) verwendet wurde, konnte diese Korrelation

($r = 0,89$) bestätigt werden. Zaporozhan *et al.* [45] konnten gleichfalls mittels hochauflösender 3D-CT (*High resolution 3D-CT*) eine signifikante Korrelation zwischen der TLC und der inspiratorischen CT-Quantifizierung ($r = 0,9$) nachweisen. In einer Studie von Kinsella *et al* [51] konnte gezeigt werden, dass die gesamte Lungengröße zum einen mit der Anwesenheit von Emphysem und dadurch mit der Zerstörung des Lungengewebes mit Dilatation der terminalen Alveolen und zum anderen mit dem *air trapping* also mit der Hyperinflation der Lunge steigt. In der Studie von Lee *et al.* [120] wurde ein 16-Zeilen Multidetektor-CT (MDCT) verwendet. Mittels diesem wurde eine evidente Korrelation zwischen der TLC der Lungenfunktion und dem inspiratorischen Volumen der CT-Aufnahme festgestellt. Schließlich adressierten Brown *et al.* [121] in einer multizentrischen Studie mit 126 Patienten diese Fragestellung. Auch dort standen die Parameter in eindeutiger Wechselwirkung ($r = 0,86$; $p < 0,001$). Weitere Studien zeigten eine starke Korrelationen zwischen dem inspiratorischen Volumen und der TLC [105, 107]. In der hier vorliegenden Studie konnten vergleichbare Ergebnisse erzielt werden.

Der zweite statische Parameter, der gut mit der CT-Volumetrie verglichen werden konnte war das Residualvolumen (RV). Das RV bezeichnet die Luft, die nach kompletter maximaler Ausatmung in der Lunge festgehalten wird. In dieser Studie wurden demnach in der Spirometrie niedrigere Volumina als in der CT-Quantifizierung festgestellt. Der Mittelwert lag bei 4971 ml in der Lungenfunktion versus 5720 ml Expirationsvolumen, ermittelt mit dem Programm *Pulmo 3D* und 5867 ml Expirationsvolumen, ermittelt mit dem Programm *Yacta*. Diese Ergebnisse bestätigen die Studie von Iwano *et al.* [142], in der gezeigt wurde, dass Patienten mit COPD während der Bodyplethysmographie in Sitzposition die Luft der distalen Atemwege während der Expiration nicht vollständig ausströmen lassen konnten. Dieses Phänomen wurde auf die terminale Bronchialobstruktion zurückgeführt. Andererseits spielt die Mitarbeit der Patienten während der expiratorischen CT-Aufnahmen mit eingeschränkter Möglichkeit, die Luft anzuhalten, eine wesentliche Rolle. In anderen Studien wurde gleichfalls eine starke Korrelation zwischen dem expiratorischen Volumen und dem Residualvolumen gefunden [107, 118, 120, 121, 144].

In den Studien von Gevenois *et al.* [99, 106] wurde gezeigt, dass die expiratorische HRCT-Aufnahme die funktionelle Hyperinflation der Lunge gut repräsentiert. Weitere Studien konnten zeigen, dass die beste Korrelation zwischen den CT-Parametern bezüglich des Emphysemvolumens und der Lungenfunktionsparameter (ITGV, RV und FEV1/FCV_{ex}) bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem während der maximalen Expiration besser erhoben werden konnten [45, 104, 107, 145-147]. Dies kann darin begründet sein, dass die

expiratorischen CT-Aufnahmen Veränderungen in der Lungenattenuation, die mit der Luft der Alveolen, mit dem Lungeninterstitium und mit dem pulmonalen Lungenvolumen interagiert, aufzeigen [45]. Insofern werden teilweise Lungenveränderungen im Sinne von Hyperinflation oder Emphysem in der inspiratorischen Serie festgestellt, die sich aber nicht in der expiratorischen Serie manifestieren. Insgesamt weisen diese Ergebnisse auf die Notwendigkeit einer kombinierten Untersuchung mit inspiratorischen und expiratorischen Serien in der CT-Aufnahme als Zeichen der Beteiligung der kleinen Atemwege hin, die als bedeutendes Element in dem Fortschreiten der COPD gelten [97].

Weiterhin wurde versucht, das *air trapping*, also die Hyperinflation der Lunge, durch den Quotienten RV/TLC zusammen mit dem Emphysemanteil in der inspiratorischen Phase zu vergleichen. In den Studien von Heussel *et al.* [105] wurde gezeigt, dass die Emphysemausdehnung nur teilweise durch den Schweregrad der funktionellen pulmonalen Veränderungen zu erklären war [148-149]. In der hier vorliegenden Studie konnte gleichfalls eine schwache Korrelation zwischen diesen beiden Parametern nachgewiesen werden. Die ermittelten Werte waren zum einen $r = 0,172$ für das Programm *Pulmo 3D* beziehungsweise $r = 0,244$, ermittelt mit dem Programm *Yacta*. Das *air trapping* ist Resultat einer Verengung der kleinen Atemwege mit regionalen Abnormitäten [150] und ist mit unterschiedlichen funktionellen Schädigungen verbunden [151]. Eine Einteilung in unterschiedliche COPD-Phänotypen ist gemäß der Parameter wie Emphysem, *air trapping*, distale Atemwegsverdickungen, aber auch durch klinische Angaben und durch die Frequenz der akuten Exazerbationen der COPD bereits in unterschiedlichen Studien vorgeschlagen worden [22, 152, 153]. Es wurde in anderen Studien gezeigt, dass der Quotient RV/TLC sowohl mit dem expiratorischen Lungenvolumen in der CT-Aufnahme, aber auch mit dem Volumenquotienten „expiratorisch auf inspiratorisch“ gut korreliert [107]. Das könnte bedeuten, dass Patienten, die vermehrt unter Hyperinflation leiden, die Luft in einem geringeren Maße aus der Lunge ausatmen können. Andererseits wurde in einigen Studien eine fehlende Korrelation zwischen dem *air trapping* und den Störungen in der Lungenfunktion gezeigt. Dies spricht dafür, dass messbare Änderungen in der Lungenfunktion möglicherweise erst im Stadium des Emphysems, also im Stadium der Zerstörung des Lungengerüsts vorliegen [154-156]. In diesen Studien waren alle Patienten asymptomatisch mit, oder ohne Nikotinkonsum in der Vorgeschichte. Daraus resultiert, dass die CT-Aufnahme für die Feststellung von Störungen der kleinen Atemwege sensibler als die funktionellen Abnormitäten der Lungenfunktion ist. Interessant wäre eine Studie bei symptomatischen Patienten mit laufendem oder abgebrochenem Nikotinabusus zur

Evaluation der Kinetik der Lungenfunktionsparameter in Bezug auf die Ausbreitung von *air trapping* in den CT-Bildern. Die hier gezeigten Ergebnisse verdeutlichen, dass der Schweregrad des Emphysems Auswirkungen auf die Lungendistension hat, die durch die totale Lungkapazität und durch das Residualvolumen charakterisiert werden [140].

Zur Zeit ist die pathologische Untersuchung von Lungengewebe der Goldstandard für die Diagnostik des Lungenemphysems [106]. Hier werden pathologische Befunde wie eine anormale, permanente Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen, mit Zerstörung ihrer Wände und ohne Anhalt für eine Fibrose festgestellt [157]. Da in der hier vorliegenden Studie keine routinemäßige Lungenbiopsie durchgeführt wurde, basiert der Einschluss der Patienten in dieser Studie auf der Diagnose der COPD GOLD III und IV, ferner auch auf der radiologischen und visuellen Einschätzung der spezialisierten Kollegen der Radiologie zur Darstellung des Emphysems.

In vielen Studien wurden hochauflösende Computertomographen (HRCT, *high resolution CT*), die eine niedrigere Organ dosis ermöglichen, verwendet [107, 108]. Dieses Verfahren ermöglicht die Akquisition von 1 mm-Schicht-Bildern über die gesamte Lunge mit hoher räumlicher Auflösung anhand derer genaue, reproduzierbare und quantitative Bewertungen ermöglicht werden [97, 158]. Diese Technik ermöglicht die Einteilung des Lungenemphysems in unterschiedliche Gruppen je nach Schweregrad des Emphysems [45]. Die Verteilung der Emphysemgruppen ermöglicht eine Darstellung der Ausdehnung des Emphysemusters. Insgesamt ist diese Technik für die Feststellung von diffusen Lungenstörungen (wie Lungenfibrose, Bronchiektasen, Asthma bronchiale oder Bronchiolitis obliterans) sehr sensitiv, eignet sich aber nicht für die 3D-Volumenquantifizierung (Siehe Einleitung, Bildgebende Verfahren).

Die chronische Beschränkung des Atemstroms mit Flusslimitierung bei COPD-Patienten wurde in der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* als eine Mischung aus Schädigungen der kleinen distalen Atemwege (obstruktive Bronchiolitis) und aus der Parenchymzerstörung durch zum Beispiel das Emphysem bezeichnet [2]. Es wurde gezeigt, dass die FEV1 wenig sensitiv bezüglich der Veränderungen des Lungengewebes bei fortgeschrittenen COPD-Patienten mit Emphysem ist [103, 159]. Weiterhin zeigten Stolk *et al.* [103], dass die FEV1 sowohl ein Maß für die Wandverdickung der Atemwege als auch für den Kollaps der distalen Atemwege bei Mangel an elastischen Rückstellkräften ist. Um diese obstruktive

Komponente besser darzustellen, wurde hier die FEV1 zusammen mit dem inspiratorischen und expiratorischen Volumen in der CT-basierten Volumenquantifizierung verglichen. Um sich dynamischen Parametern wie der FEV1 der Lungenfunktion zu nähern, wurde dieser Parameter mit dem Volumenunterschied zwischen In- und Expiration in der CT-Aufnahme verglichen. In dem Scatterplot war für beide Programme *Pulmo 3D* und *Yacta* ein disseminiertes Muster zu sehen. Die Pearson-Korrelation war dementsprechend schwach ($r = 0,370$ für das Programm *Pulmo 3D* und $r = 0,369$ für das Programm *Yacta*). Dies liegt möglicherweise daran, dass die Komponente „Zeit“ beziehungsweise „eine Sekunde“, die bei dem Parameter FEV1 einfließt, in der CT-Aufnahme nicht reproduzierbar ist. Die prozentualen Werte der FEV1 zu den Sollwerten wurden gleichfalls mit denselben Parametern verglichen. Es konnte nur eine geringe Korrelation nachgewiesen werden ($r = 0,325$ für das Programm *Pulmo 3D* und $r = 0,364$ für das Programm *Yacta*). In einigen Studien wurden negative Korrelationsquotienten zwischen diesen beiden Parametern gefunden [51, 107]. In der Studie von Yasunaga *et al.* [140] wurde eine starke Korrelation zwischen dem Schweregrad der emphysebedingten Lungenzerstörung und der Obstruktion der Atemwege nachgewiesen, wobei hier der Tiffeneau-Index (FEV1/FVCex) verwendet wurde. In anderen Studien wurde der Quotient „expiratorisches Volumen durch inspiratorisches Volumen“ als Zeichen des Kollapses der Atemwege untersucht. Es konnte hier nicht nur eine Korrelation mit der FEV1 oder mit der totalen Lungenkapazität (TLC), sondern auch mit dem Residualvolumen (RV) gezeigt werden [107, 120].

Ferner wurde die FEV1 mit dem Unterschied an Emphysemanteil zwischen Inspiration und Expiration verglichen. Auch hier waren die Korrelationsquotienten sehr klein ($r = 0,136$ für das Programm *Pulmo 3D* und $r = 0,216$ für das Programm *Yacta*). Gleichfalls war der Vergleich der Prozentwerte der FEV1 mit dem Sollwert nicht besser in Beziehung zu setzen. In der Studie von Yasunaga *et al.* [140] konnte keine signifikante Korrelation zwischen der prozentualen FEV1 und dem Emphysemanteil aufgezeigt werden.

Die FVCex wurde in dieser Studie ferner mit dem Volumenunterschied zwischen Inspiration und Expiration in der CT-Volumetrie verglichen. Im Gegensatz zu der FEV1, die das Volumen in der ersten Sekunde der Expiration darstellt, repräsentiert die FVCex das Volumen, das während der kompletten Expiration ausgeatmet wird. Vergleichbar zur FEV1 waren auch hier die Korrelationsquotienten relativ gering ($r = 0,374$ für das Programm *Pulmo 3D* und $r = 0,372$ für das Programm *Yacta*), sodass keine deutliche Korrelation feststellbar war. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse waren für den Parameter Emphysemanteil noch geringer ($r = 0,22$ für das Programm *Pulmo 3D* und $r = 0,29$ für das Programm *Yacta*). In einigen Studien wurde die

Hypothese aufgestellt, dass nur das normale Lungengewebe zu der Messung der FVC_{ex} beiträgt, was einen niedrigen FVC_{ex}-Wert bei schwerem Emphysem erklären könnte [141, 142]. In der vorliegenden Studie betrug tatsächlich den FVC_{ex}-Mittelwert 61 %. Dies kann zum großen Teil dadurch erklärt werden, dass bei schwer lungenobstruktiven Patienten sich die Überblähung in erhöhten TLC- und RV-Werten der Lungenfunktion widerspiegelt. Die totale Lungenkapazität umfasst sowohl die Vitalkapazität als auch das Residualvolumen, sodass die Vitalkapazität bei starker Überblähung aufgrund des *air trappings* mit distaler Flusslimitierung eingeschränkt ist. In der Literatur gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Genese und der Prävalenz einer Kombination aus einer obstruktiven und einer restriktiven Lungenstörung in der Lungenfunktion beschäftigten. Insgesamt kann das Phänomen der eingeschränkten FVC_{ex} durch eine Kombination aus einer parenchymalen Erkrankung (zum großen Teil durch eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und einer nicht-parenchymalen Erkrankung erklärt werden. In der Regel ist diese zweite Entität durch die Komorbiditäten der COPD, wie eine chronische Herzinsuffizienz oder durch Adipositas bedingt [160]. Interessant für zukünftige Studien wäre die Frage, inwiefern Komorbiditäten der COPD als Ursache für zusätzliche restriktive Lungenstörungen fungieren.

Insgesamt scheint die CT-basierte Quantifizierung eine gute Methode zu sein, um die COPD in ihren unterschiedlichen Phänotypen zu beschreiben. Ferner, um frühzeitig strukturelle Veränderungen nachzuweisen, und vor allem, um die richtige Entscheidung für eine orientierte und gezielte Therapie zu treffen [103, 105]

Prinzipiell lieferten die beiden Software-Programme *Pulmo 3D* und *Yacta* vergleichbare Ergebnisse, zeigten jedoch kleine Unterschiede. Zum Beispiel war die Korrelation zwischen der FEV₁ und der Differenz des Emphysemanteils zwischen Inspiration und Expiration für die Software *Yacta* etwas stärker, als für die Software *Pulmo 3D*. Diese Ergebnisse ließen sich sowohl für den relativen prozentualen Wert als auch für die FVC_{ex} (absoluter und relativer Wert) nachweisen. Zudem waren die Korrelationen der Ergebnisse der Software *Yacta* mit dem statischen Parameter der Lungenfunktion „Residualvolumen“ weiterhin etwas stärker als mit der Software *Pulmo 3D*. Andererseits konnten bei anderen Korrelationen wie beim Vergleich des RV/TLC mit dem Emphysemanteil, beim Vergleich zwischen der TLC und dem inspiratorischen Volumen der Volumetrie oder zwischen der Volumendifferenz in der Volumetrie mit der FEV₁ (absoluter Wert und prozentual) stärkere Korrelationsquotienten mit dem Programm *Pulmo 3D* beobachtet werden. Insgesamt lagen aber die Ergebnisse mit beiden Verfahren sehr nah

beieinander und starke Korrelationen zwischen beiden Programmen konnten nachgewiesen werden.

Beide Programme bieten eine Lungensegmentierung zur Trennung des Lungenemphysems des Tracheobronchialbaumes an (*Abbildung 53*). Am Anfang dieser Studie musste eine Einarbeitung zur Verwendung des Programms *Pulmo 3D* stattfinden. Die genaue Korrektur der Lappengrenzen war durch die Benutzung des Programms und durch die, aufgrund der eingeschränkten Mitarbeit der Patienten unscharfe Darstellung der Lappenspalten, initial mühsam. Es konnte dennoch eine rasche Verringerung des Zeitaufwandes nach circa 20 Auswertungen festgestellt werden. Bei einigen Patienten, bei denen die Lappenspalten aufgrund der ausgeprägten Lungendestruktion besonders schlecht dargestellt wurden, war die Spaltenkorrektur schwierig, zeitaufwändig und benötigte manuelle Korrekturen.

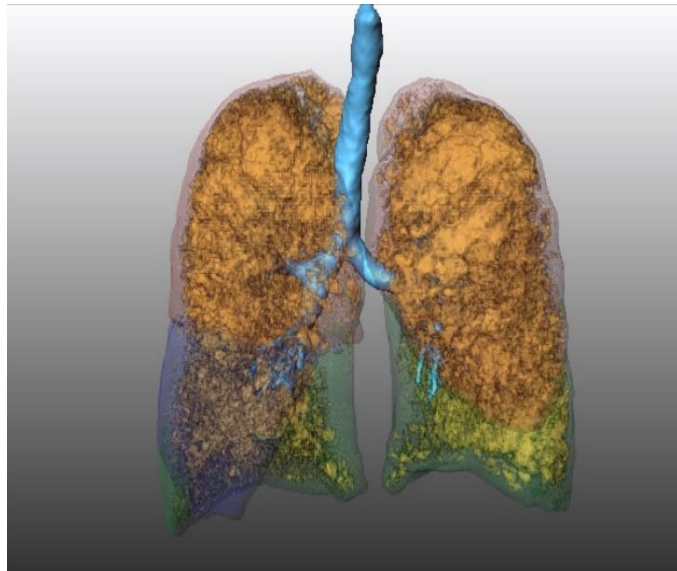


Abb. 53 3D-Lungendarstellung eines 60-jährigen Patienten mit COPD GOLD III nach Quantifizierung des Lungenvolumens mit dem Programm *Pulmo 3D*. Die unterschiedlichen Lappen sind mit unterschiedlichen Farben dargestellt, der Emphysemanteil mit einer Dichte <950 HU ist in gelb-orange dargestellt

Das erklärt die große Zeitabweichung zwischen den unterschiedlichen Patienten. Bei Betrachtung der Bearbeitungsdauer, sieht man als Konsequenz der manuellen Korrektur der Lappenspalten einen größeren zeitlichen Bedienungsaufwand für das Programm *Pulmo 3D*. Die Bearbeitungsdauer stieg bis auf 32 Minuten. Bei schwer erkrankten Patienten mit fortgeschrittener Lungendestruktion aufgrund des Emphysems, kam es teilweise zu intensiven manuellen Korrekturen, die mit dem Programm *Pulmo 3D* sehr zeitaufwändig waren. Da bei dem Programm *Yacta* nicht manuell korrigiert werden konnte, ließen sich reproduzierbare

Messungen benutzerunabhängig erreichen (Abbildung 54). Dadurch waren die Manipulationsmöglichkeiten des Bewerter sehr eingeschränkt, und die Bearbeitungszeit war aus diesem Grund limitiert. Die Bearbeitungszeiten waren homogener als bei *Pulmo 3D* und die Abweichungen zwischen den Patienten deutlich geringer.

In der hier vorliegenden Studie wurden die Daten auf einen externen Rechner kopiert und von dort mit den beiden Programmen volumetrisch ausgewertet. Die Studie von Stolk *et al.* [103] wurde multizentrisch geführt, wodurch unterschiedliche Geräte verwendet wurden. In einer Studie von Heussel *et al.* [108] wurden bereits unterschiedliche Programme zur Lungenquantifizierung miteinander verglichen. Es wurde aber keine Korrelation mit den Parametern der Lungenfunktion durchgeführt. In der hier vorliegenden Studie wurden sämtliche Untersuchungen mit denselben Geräten bewerkstelligt. Alle Patienten wurden mit demselben CT-Gerät untersucht, die Bilder wurden alle auf demselben PC gespeichert und mit den beiden Programmen *Yacta* und *Pulmo 3D* ausgewertet. Sämtliche Quantifizierungen des Lungenvolumens wurden von demselben Mitarbeiter durchgeführt. Die einzige Differenz zwischen den Untersuchungen lag in der benutzten Software.

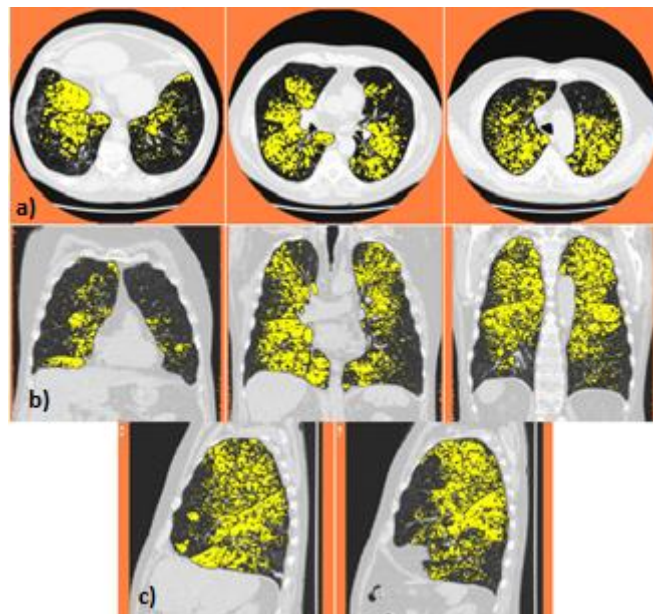


Abb. 54 Darstellung der automatisch ermittelten Lungenkontur. Farbige 2D-Emphysemdarstellung beider Lungen. a) Axial-, b) Frontal- und c) Sagittalebene bei einem 65-jährigen Patienten mit COPD GOLD IV mit der Software *Yacta*. Der Emphysemanteil mit einer Dichte <950 HU ist in Gelb dargestellt

Weiterhin kann die Volumetrie nach Segmentierung in Lungenlappen von großem Interesse bezüglich therapeutischer Optionen sein. Dieses Verfahren wurde bereits prä- und postoperativ bei bronchoskopischer Lungenvolumenreduktion mittels Wasserdampf (*Bronchoscopic thermal vapor ablation*, BTVA), biologischem Klebstoff, Ventilen und *Coils* verwendet [161, 162]. Durch die Lungenparenchymanalyse kann der Schweregrad des Lungenemphysems, beziehungsweise des *air trappings* quantifiziert werden. Somit können neue Informationen bezüglich der Heterogenität und des Schweregrades des Emphysems erhoben, vor allem aber gezielt die Lungenlappen zur Volumenreduktion vor dem Eingriff identifiziert werden.

4.2 Methodenkritik des Vorgehens

In früheren Studien wurden häufig zusätzliche Parameter der Volumetrie-Analyse und teilweise unterschiedliche Parameter der Lungenfunktion miteinander verglichen. In der hier aufgezeigten Studie wurde versucht eine Korrelation zwischen möglichst vielen Parametern herzustellen. Um eine anschließende statistische Korrektur der generierten Ergebnisse zu vermeiden, wurde die Auswertung in dieser Studie auf die wesentlichen Parameter der Lungenfunktion und der CT-Volumetrie beschränkt.

Die mittlere Lungendichte (*mean lung density*, MLD) wurde in vielen Veröffentlichungen als wichtiger Parameter zur Quantifizierung des Lungenvolumens verwendet. Dieser Parameter wurde als Zeichen der Ausdehnung der Beteiligung der kleinen Atemwege gewertet [97]. Die MLD wird vor allem durch erhöhte Lungendichte (Dystelektase, Infiltrat oder Fibrose) und verminderte Lungendichte (wie beim Emphysem) beeinflusst [108]. Bei Vorhandensein von Parenchymschäden aufgrund von Komorbiditäten (Fibrose, Infekte, Dystelektase) kann sich demnach der MLD-Wert verändern: in einer Studie von Kauczor *et al.* [147] wurde nachgewiesen, dass bei Patienten mit obstruktiver Lungenstörung eine signifikante Abnahme der MLD im Vergleich mit gesunden Patienten zu sehen war. Bei Vorhandensein einer restriktiven Lungenstörung wurde eine Zunahme des MLD-Wertes festgestellt. Die MLD kann also aufgrund dieser Schwankungen bei Vorhandensein von anderen Lungenerkrankungen nicht als

Einzelparameter zur Beurteilung des Lungenemphysems mittels CT-Volumetrie verwendet werden. Der Pixelindex oder die 15. Perzentile wurden zunehmend verwendet, um zusätzliche Informationen über das Lungenemphysem zu gewinnen. In vielen Studien wurde die 15. Perzentile als Schwellenwert verwendet, ab welcher 15 % der gesamten Lungenvoxel eine niedrigere Dichte als das Lungenparenchym aufweist [163]. Bei Patienten, die zum Beispiel unter einer Lungenfibrose leiden, wird eine deutlich eingeschränkte Anzahl an Pixeln beobachtet, sodass dieser Parameter bei den Patienten ohne andere Komorbiditäten benutzt werden kann. Der Pixelindex (PI) ist ein weiterer Messparameter für die Feststellung von Emphysem in der Computertomographie. Hier wird die Anzahl an Pixel beobachtet, so dass die Bilder von Patienten mit Emphysem durch die hohe Zahl an Pixel mit niedriger Attenuation (*low-attenuation Pixel*) erkannt werden [164]. Seitens der Lungenfunktion kann die Fluss-Volumen-Kurve mit dem maximalen expiratorischen Fluss (MEF) 25 %, 50 % und 75 % zur Darstellung der Mitbeteiligung der kleinen Atemwege verwendet werden. Der MEF spricht für die maximale Atemstromstärke bei 25 % (beziehungsweise 50 % oder 75 %) der FVC_{ex}, und spiegelt die Flusslimitierung der distalen Atemwege als Zeichen des *air trappings* wider. Das Emphysem führt aufgrund der Erweiterung und der Schädigung der Alveolen zu einer Verkleinerung der Diffusionsfläche. Dadurch kann aufgrund der Verminderung der Gasaustauschfläche die Diffusionsstörung durch die Messung der CO-Diffusionskapazität in der Lungenfunktion festgestellt werden. In einer Studie von Stolk *et al.* wurde gezeigt, dass die mittlere Lungendichte (MLD) 2,5-mal sensitiver für die Beurteilung der Progredienz eines Emphysems ist als die FEV1 oder die CO-Diffusionskapazität [103]. Als weitere Analyse des Emphysems durch Software-Programme ist eine Beurteilung der Emphysemklassifikation als panlobuläres, zentrilobuläres oder noch paraseptales Muster möglich. Ferner gibt es insgesamt noch viele Vergleichsmöglichkeiten zwischen den Parametern der funktionellen Untersuchung und der Volumetrie-Analyse (zwischen zum Beispiel der MLD und der FEV1 oder noch zwischen der MEF 25-75 % und dem expiratorischen Volumen der CT-Aufnahme) zur Beurteilung des Ausmaßes und der Eigenschaften des Emphysems. Kauczor *et al.* haben eine gute Korrelation zwischen diesen Parameter festgestellt [147]. In zukünftigen Studien könnten oben genannte Parameter integriert werden.

Als weitere Limitation dieser Studie, kann das retrospektive Verfahren erwähnt werden. Die Studie wurde monozentrisch durchgeführt, was die Generalisierung der Ergebnisse limitieren kann. Eine weitere Limitation in der Untersuchung der COPD-Patienten mittels CT-Aufnahme wurde in vielen anderen Studien beschrieben: Die Kooperation der Patienten beim Luftanhalten

während der Inspiration und vor allem während der Expiration wurde auch in der hier vorliegenden Studie klar als Schwierigkeit ermittelt. Dabei ist die Mitarbeit der Patienten äußerst schwierig zu beurteilen. Insgesamt gab es schwer erkrankte Patienten, für die die Rückenlage schwer auszuhalten war. Zudem wurden die Patienten gebeten, die Luft fünf bis zehn Sekunden anzuhalten, was für diese wegen anhaltender Dyspnoe äußerst schwierig war. Im Gegensatz zu der Lungenfunktionsuntersuchung, die gleichfalls eine maximale Mitarbeit des Patienten erfordert, bleibt der Arzt während der CT-Aufnahme außerhalb des Untersuchungszimmers. Insofern ist die Beurteilung der Effektivität der Expiration und der Patientenmitarbeit während der Computertomographie deutlich schwieriger. Als Alternative könnte in Zukunft eine spirometrische Triggerung der expiratorischen CT-Serie durchgeführt werden, um genau an dem gewünschten Zeitpunkt der maximalen Expiration die CT-Aufnahme durchzuführen.

Ferner könnte eine größere Studie mit größerer Anzahl an Teilnehmern und mit einem prospektiven Aufbau angestrebt werden. Weiterhin könnte das Probandengut auf Patienten reduziert werden, die zwar viel geraucht, aber immer noch eine normale Lungenfunktion haben. Somit ist es möglich festzustellen, ab welchem Schweregrad des Emphysems erste Erscheinungen in der Lungenfunktion festgestellt werden können. Ein möglicher weiterer Ansatzpunkt kann der Vergleich zwischen Patienten mit Neudiagnose COPD versus langjährigen COPD-Patienten sein, um die Entwicklung des Emphysems nach Beendigung des Tabakkonsums zu beurteilen.

Weiterhin stellt die Strahlendosis durch die CT-Aufnahme eine bedeutende Limitation dar. In dieser Studie handelte es sich um Patienten, die regelmäßig wegen Progredienz der Grunderkrankung, wegen akuter Verschlechterungen, aber auch zur Einleitung, *Monitoring* oder Absetzen einer Therapie bzw. zur Implantation oder Entfernung von Fremdmaterialien (z.B. von endobronchialen Ventilen) relativ häufig mittels CT untersucht wurden. Es wurde ein CT-Protokoll gewählt, das einen Kompromiss zwischen niedriger Strahlendosis und CT-Bildqualität ermöglichte (Siehe Material und Methoden). Von einem *low-dose* oder *ultra-low-dose* Protokoll wurde aufgrund des relativ hohen Rauschens abgesehen. Hohes Bildrauschen führt zu einer fehlerhaften Auswertung bei der Emphysemquantifizierung [165]. Quantitative Studien mittels CT-Aufnahmen wurden zum großen Teil inspiratorisch und expiratorisch durchgeführt [105], was die Radiationsdosis pro Patient deutlich erhöht. Alternativen mit niedrigerer Strahlenbestrahlung müssen weiter erforscht werden [107]. Mc Gregor *et al.* [166] nutzten zum Beispiel eine repetitive Untersuchung mittels *Low-Dose-CT*

zur Quantifizierung des Lungenemphysems bei Rauchern. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass eine Limitierung der Röhrenstroms von 150 mA auf 50 mA zu keinem Informationsverlust führte [149]. In der Studie von Gierada *et al.* [167] wurde gleichfalls gezeigt, dass die *Low-Dose-CT*-Aufnahmen ähnliche Emphysem-Indices für alle getesteten Attenuationsschwellen als Standardaufnahme anboten. In einer Studie von Madani *et al* [168] wurde gezeigt, dass sowohl eine geringere Strahlungs-dosis als auch die Schnitt-dicke keinen wesentlichen Einfluss auf die Korrelationsstärke zwischen den histopathologischen Indices und dem Emphysemanteil haben. Insofern bietet sich für zukünftige Untersuchungen von Patienten mit Emphysem eine *Low-Dose-CT*-Technik an.

4.3 Schlussfolgerungen

Die CT-basierte Volumenquantifizierung erlaubt eine Charakterisierung und eine genaue Lokalisation des Lungenemphysems bei Patienten mit fortschreitender COPD. In dieser Studie wurde gezeigt, dass insbesondere die statischen Parameter der Bodyplethysmographie, wie das Residualvolumen oder die totale Lungenkapazität sich mit den CT-Parametern gut korrelieren ließen. Die beiden Programme *Yacta* und *Pulmo 3D* konnten sehr ähnliche Ergebnisse präsentieren, wobei für jedes Programm kleine Unterschiede besonders bezüglich der Bearbeitungszeit und der Semi- oder Vollautomatisierungstechnik festgestellt wurden. Diese Programme ermöglichen eine Nachverarbeitung der Bilder im Sinne einer 3D-Darstellung der Lunge, die zusätzliche anatomische und strukturelle Informationen über die Grunderkrankung bringen können. Insgesamt repräsentieren sie eine bedeutende Hilfe zur adaptierten Therapie der Patienten mit schwerem Lungenemphysem.

Weitere klinische Studien müssen dazu durchgeführt werden, um die beste Anwendung solcher Software-basierter Programme, wie die Diagnose des Emphysems, die Patientenauswahl, die Wirksamkeit oder noch den Verlauf der endobronchoskopischen oder chirurgischen Therapie, zu evaluieren. Eine weitere Herausforderung der nächsten Jahre ist ferner der Nachweis der Robustheit dieser Methode, mit Analyse von großen Datenbanken. Die Evaluation und Verbesserung der Leistung bei Patienten mit Komorbiditäten müssen weiter erforscht werden. Neue CT-Technologien im Scannen und die generalisierte Verwendung von Volumetrie-Software-Programmen werden in Zukunft ein besseres Verständnis für die

Ausbreitung von emphysematösen Veränderungen, und damit eine gezielte und adaptierte Therapie ermöglichen.

5 Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung auf Deutsch

Ziel: Die Quantifizierung und genaue Lokalisation eines Lungenemphysems sind für die Planung einer optimal therapeutischen Behandlung und deren Verlauf essentiell. Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Korrelation zwischen den Parametern der CT-Volumetrie mittels zweier Software-Programme (*Pulmo 3D* und *Yacta*) und deren Vergleich mit Parametern der Lungenfunktion bei Patienten mit fortgeschrittener COPD und Lungenemphysem.

Material und Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden die Ergebnisse der quantitativen Analyse des Lungenemphysems anhand der CT-Auswertungen von 68 Patienten sowohl mit der Software *Pulmo 3D* als auch mit der Software *Yacta* bewertet. Die CT-Aufnahme wurde endinspiratorisch und endexpiratorisch durchgeführt und die Parameter „Lungenvolumen“ und „Emphysemanteil“ für die quantitative Volumetrie verwendet. Weiterhin wurden diese Messungen zusammen mit den Parametern der Lungenfunktion verglichen. Hierfür wurden die Parameter „forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde“ (FEV1), die „expiratorische forcierte Vitalkapazität“ (FVCex), die „totale Lungenkapazität“ (TLC), das „Residualvolumen“ (RV) sowie der „Quotient RV/TLC“ ausgewählt.

Ergebnisse: Die statischen Parameter der Lungenfunktion zeigten starke Korrelationen mit den Parametern der CT-Volumetrie. Die TLC in der funktionellen Untersuchung und das inspiratorische Volumen in der quantitativen CT-Analyse zeigten starke Korrelationsquotienten ($r = 0,80$ für beide Software-Programme). Das RV war mit dem expiratorischen Volumen der CT-Volumetrie mittelmäßig korrelierbar ($r = 0,55$ für die Software *Pulmo 3D* und $r = 0,59$ für die Software *Yacta*). Die dynamischen Parameter (FEV1 und FVCex) sowie der Quotient RV/TLC waren mäßig korrelierbar mit den Volumetrie-Parametern ($r < 0,50$). Sämtliche Ergebnisse der beiden Software-Programme waren untereinander vergleichbar ($r > 0,70$). Durch die notwendige manuelle Korrektur der Lungensegmentierung mit der Software *Pulmo 3D* betrug die Bearbeitungszeit nach Vorsegmentierung für dieses Programm 868 Sekunden während diese bei 626 Sekunden für die Software *Yacta* lag.

Schlussfolgerung: Die statischen Parameter der Lungenfunktion lassen sich mit den Parametern der quantitativen CT-Volumetrie sehr gut vergleichen. Beide Software-Programme generieren

äquivalente Ergebnisse, unterscheiden sich aber durch Automatisierungstechnik und Arbeitszeiten. Die CT-bedingte Volumetrie ermöglicht die Quantifizierung und die genaue Lokalisation der Ausdehnung von kleinen morphologischen Schäden bei Patienten mit COPD und heterogenem Lungenemphysem.

5.2 Abstract in English

Purpose: The quantification and the determination of exact location of emphysema are necessary to evaluate well suited treatment option and the course of therapy. The aim of this study is the evaluation of correlations between defined parameters measured on volumetric CT-scans using two different software-tools. In addition, the correlation of these data with those obtained from routine spirometric pulmonary function tests (PFTs) by patients with chronic obstructive pulmonary disease and emphysema was investigated.

Materials and methods: This retrospective study is based on CT-scans of 68 patients, where results of quantitative emphysema analysis were verified by the two tools *Pulmo 3D* and *Yacta*. All CT-scans were performed at full paired inspiratory and expiratory position. The parameter “lung volume” and “emphysema volume” were used for correlation analyses. Furthermore, these results were compared with parameters of the pulmonary function test including the “forced expiratory volume in one second” (FEV1), the “forced vital capacity” (FVCex), the “residual volume” (RV), the “total lung capacity” (TLC) and the ratio RV/TLC.

Results: The static parameters of the pulmonary function test showed a strong correlation with parameters of the quantitative CT-Analyses. The TLC in the PFT and the inspiratory volume of the CT-based quantitative evaluation showed strong correlation coefficients ($r = 0.80$, determined with both software-tools). The RV presented a moderate correlation to the expiratory volume in the CT-Volumetry ($r = 0.55$ for *Pulmo 3D* und $r = 0.59$ for *Yacta*). The dynamic parameters of PFT (FEV1 and FVCex) and the ratio RV/TLC showed a limited correlation to the parameters of the quantitative CT-Analysis ($r < 0.50$). All results obtained from these two software-tools are comparable ($r > 0.70$). The average time required processing the quantitative CT-Analysis after presegmentation with *Pulmo 3D* was higher, due to necessary manual corrections (868 seconds) while *Yacta* could afford same analyses within shorter time (626 seconds).

Conclusion: The static parameters of the PFTs showed strong correlation to selected parameters of the quantitative CT-Volumetry. Although both software-tools are based on different automation technologies presenting equivalent results nevertheless, the processing time using *Pulmo 3D* was higher. The CT-scan analysis allows quantification and determination of exact location of extend airway diseases by patients with chronic obstructive pulmonary disease and significant emphysema.

Literaturverzeichnis

Sämtliche Zitate wurden eigenhändig vom Englischen ins Deutsche übersetzt.

1. Gibson, G.J., et al., *Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book*. Eur Respir J, 2013. 42(3): p. 559-63.
2. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, in *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. Feb 2013.
3. Tetrault, J.M., et al., *Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review*. Arch Intern Med, 2007. 167(3): p. 221-8.
4. Regulation, W.S.G.o.T.P., *Water pipe smoking: health effects, research needs and recommended actions by regulators*. 2005.
5. Spencer, P. and B. Krieger, *The Differentiation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease from Asthma: A Review of Current Diagnostic and Treatment Recommendations*. Open Nurs J, 2013. 7: p. 29-34.
6. Majo, J., H. Ghezzi, and M.G. Cosio, *Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema*. Eur Respir J, 2001. 17(5): p. 946-53.
7. Di Stefano, A., et al., *Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 158(4): p. 1277-85.
8. Kim, V. and G.J. Criner, *Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. 187(3): p. 228-37.
9. Hashimoto, S., et al., *Upregulation of two death pathways of perforin/granzyme and FasL/Fas in septic acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(1): p. 237-43.
10. Barnes, P.J., S.D. Shapiro, and R.A. Pauwels, *Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms*. Eur Respir J, 2003. 22(4): p. 672-88.
11. Sin, D.D., et al., *Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review*. JAMA, 2003. 290(17): p. 2301-12.
12. Cosio, M.G., M. Saetta, and A. Agusti, *Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2009. 360(23): p. 2445-54.
13. Prof. Dr. med. Dennis Nowak, P.D.m.E.v.M., *Epidemiologie, Volkskrankheit Asthma/COPD*. 2007, Springer Berlin Heidelberg. p. 3-18.
14. Hogg, J.C., et al., *The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2004. 350(26): p. 2645-53.
15. Rodríguez-Roisin, R., et al., *Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity*. J Appl Physiol, 2009. 106(6): p. 1902-8.
16. Bucchioni, E., et al., *High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD*. Respir Med, 2003. 97(12): p. 1299-302.
17. Burgel, P.R. and J.A. Nadel, *Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium*. Thorax, 2004. 59(11): p. 992-6.
18. Verra, F., et al., *Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. 151(3 Pt 1): p. 630-4.
19. Barberà, J.A., et al., *Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J, 1997. 10(6): p. 1285-91.
20. Vestbo, J., et al., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. 187(4): p. 347-65.

-
21. Celli, B.R., W. MacNee, and A.E.T. Force, *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. Eur Respir J, 2004. 23(6): p. 932-46.
 22. Han, M.K., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. 182(5): p. 598-604.
 23. Agusti, A., et al., *Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort*. Respir Res, 2010. 11: p. 122.
 24. RE, S. and B. B, *The epidemiology of emphysema*, in *Radiology*. 2007, Sobonya RE, Burrows B;.
 25. Senior, R.M., et al., *Elastin degradation by human alveolar macrophages. A prominent role of metalloproteinase activity*. Am Rev Respir Dis, 1989. 139(5): p. 1251-6.
 26. Angelis, N., et al., *Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. J Thorac Dis, 2014. 6 Suppl 1: p. S167-72.
 27. V, J., et al., *Erkrankungen der Atemwege*, in *Handbuch diagnostische Radiologie Thorax*, Springer. 2003: S151-198. p. Berlin, Heidelberg; New York.
 28. David M. Hansell, M.D.A.L., MD, H. Page McAdams, MD and Alexander A. Bankier, MD, *Imaging of Diseases of the Chest, 5th Edition*. p. 1208 pages.
 29. Sharafkhaneh, A., N.A. Hanania, and V. Kim, *Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside*. Proc Am Thorac Soc, 2008. 5(4): p. 475-7.
 30. McDonough, J.E., et al., *Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2011. 365(17): p. 1567-75.
 31. Gordon L.Snyder, J.K, William M. Thurlbeck, Zahir H. Bengali, *The Definition of Emphysema Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases Workshop1*. September 10-12, 1984, Rev. Respir.
 32. Foster, W.L., et al., *Centrilobular emphysema: CT-pathologic correlation*. Radiology, 1986. 159(1): p. 27-32.
 33. Stern, E.J. and M.S. Frank, *CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings*. AJR Am J Roentgenol, 1994. 162(4): p. 791-8.
 34. Stern EJ, S.S., Kanne JP, *High-Resolution CT of the Chest*. 2010. p. 160-164.
 35. Gurney, J.W., et al., *Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers*. Radiology, 1992. 183(2): p. 457-63.
 36. Dr. C. Grosse, A.B., *Bildgebung des Lungenemphysems*. 16. Januar 2007, Der Radiologe. p. Volume 47, Issue 5, pp 401-406.
 37. Sanders, C., *The radiographic diagnosis of emphysema*. Radiol Clin North Am, 1991. 29(5): p. 1019-30.
 38. D, S., et al., *Panacinar emphysema: CT and pathologic findings*. 1993 Sep-Oct, J Comput Assist Tomogr. p. 17(5):710-3.
 39. Choromańska, A. and K.J. Macura, *Role of computed tomography in quantitative assessment of emphysema*. Pol J Radiol, 2012. 77(1): p. 28-36.
 40. Wang, J.S., et al., *High-resolution computed tomography in assessment of patients with emphysema*. Respir Care, 2013. 58(4): p. 614-22.
 41. Miller, R.R., et al., *Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema*. Am Rev Respir Dis, 1989. 139(4): p. 980-3.
 42. Baldi, S., et al., *Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and lung elastic recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(4): p. 585-9.
-

-
43. Van Rikxoort, E.M. and B. van Ginneken, *Automated segmentation of pulmonary structures in thoracic computed tomography scans: a review*. *Phys Med Biol*, 2013. 58(17): p. R187-220.
 44. Wielpütz, M.O., et al., *Radiological diagnosis in lung disease: factoring treatment options into the choice of diagnostic modality*. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. 111(11): p. 181-7.
 45. Zaporozhan, J., et al., *Paired inspiratory/expiratory volumetric thin-slice CT scan for emphysema analysis: comparison of different quantitative evaluations and pulmonary function test*. *Chest*, 2005. 128(5): p. 3212-20.
 46. Hayhurst, M.D., et al., *Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography*. *Lancet*, 1984. 2(8398): p. 320-2.
 47. Madani, A., et al., *Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT-comparison with macroscopic and microscopic morphometry*. *Radiology*, 2006. 238(3): p. 1036-43.
 48. Kauczor, H.-U., et al., *Ansatz und Glossar zu Befundung und Verständnis in der HRCT der Lunge*. 1996, Georg Thieme Verlag Stuttgart-NewYork. p. 428-437.
 49. Mishima, M., et al., *Quantitative assessment of the spatial distribution of low attenuation areas on X-ray CT using texture analysis in patients with chronic pulmonary emphysema*. *Front Med Biol Eng*, 1997. 8(1): p. 19-34.
 50. Müller, N.L., et al., *"Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography*. *Chest*, 1988. 94(4): p. 782-7.
 51. Kinsella, M., et al., *Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests*. *Chest*, 1990. 97(2): p. 315-21.
 52. Stoel, B.C. and J. Stolk, *Optimization and standardization of lung densitometry in the assessment of pulmonary emphysema*. *Invest Radiol*, 2004. 39(11): p. 681-8.
 53. Sakai, N., et al., *An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients*. *Chest*, 1994. 106(5): p. 1319-25.
 54. Brantigan, O.C , *Surgical treatment of pulmonary emphysema*. *Md State Med J*, 1957. 6(7): p. 409-14.
 55. Cooper, J.D., et al., *Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995. 109(1): p. 106-16; discussion 116-9.
 56. Fishman, A., et al., *A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema*. *N Engl J Med*, 2003. 348(21): p. 2059-73.
 57. Huang, W., et al., *Several clinical interests regarding lung volume reduction surgery for severe emphysema: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials*. *J Cardiothorac Surg*, 2011. 6: p. 148.
 58. Yusen, R.D. and S.S. Lefrak, *Evaluation of patients with emphysema for lung volume reduction surgery*. *Washington University Emphysema Surgery Group. Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. 8(1): p. 83-93.
 59. Russi, E.W., U. Stammberger, and W. Weder, *Lung volume reduction surgery for emphysema*. *Eur Respir J*, 1997. 10(1): p. 208-18.
 60. Criner, G.J. and A.L. Sternberg, *National Emphysema Treatment Trial: the major outcomes of lung volume reduction surgery in severe emphysema*. *Proc Am Thorac Soc*, 2008. 5(4): p. 393-405.
 61. Criner, G.J., et al., *Effect of lung volume reduction surgery on resting pulmonary hemodynamics in severe emphysema*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176(3): p. 253-60.

-
62. Boley, T.M., et al., *Sternotomy or bilateral thoracoscopy: pain and postoperative complications after lung-volume reduction surgery*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. 41(1): p. 14-8.
 63. Toma, T.P., et al., *Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema*. Lancet, 2003. 361(9361): p. 931-3.
 64. Sciruba, F.C., et al., *A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema*. N Engl J Med, 2010. 363(13): p. 1233-44.
 65. Fessler, H.E., et al., *Physiologic basis for improved pulmonary function after lung volume reduction*. Proc Am Thorac Soc, 2008. 5(4): p. 416-20.
 66. Falkenstern-Ge, R.F., H. Ingerl, and M. Kohlhäufel, *Severe Emphysema Treated by Endoscopic Bronchial Volume Reduction with Lung Sealant (AeriSeal)*. Case Rep Pulmonol, 2013. 2013: p. 361391.
 67. Maxfield, R.A., *New and emerging minimally invasive techniques for lung volume reduction*. Chest, 2004. 125(2): p. 777-83.
 68. Ingenito, E.P., et al., *Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. 167(5): p. 771-8.
 69. Mineshita, M. and D.J. Slebos, *Bronchoscopic interventions for chronic obstructive pulmonary disease*. Respirology, 2014. 19(8): p. 1126-37.
 70. Herth, F.J., et al., *Assessment of a novel lung sealant for performing endoscopic volume reduction therapy in patients with advanced emphysema*. Expert Rev Med Devices, 2011. 8(3): p. 307-12.
 71. Klooster, K., et al., *Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial*. Respiration, 2014. 88(2): p. 116-25.
 72. Slebos, D.J., et al., *Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema*. Chest, 2012. 142(3): p. 574-82.
 73. Gompelmann, D., R. Eberhardt, and F.J. Herth, *Endoscopic lung volume reduction. A European perspective*. Ann Am Thorac Soc, 2013. 10(6): p. 657-66.
 74. Hetzel M., B.E., Merk T., *Reversibilität der Implantation von Re-Pneu Coils*. 2013. p. 67-P314.
 75. Deslee, G., et al., *Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial*. Thorax, 2014. 69(11): p. 980-6.
 76. Herth, F.J., et al., *Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study*. Ther Adv Respir Dis, 2010. 4(4): p. 225-31.
 77. Gompelmann, D., et al., *The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation*. Respiration, 2013. 86(4): p. 324-31.
 78. Ernst, A. and D. Anantham, *Bronchoscopic lung volume reduction*. Pulm Med, 2011. 2011: p. 610802.
 79. Snell, G.I., et al., *A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy*. Ann Thorac Surg, 2009. 88(6): p. 1993-8.
 80. Gompelmann, D., R. Eberhardt, and F.J. Herth, *Technology update: bronchoscopic thermal vapor ablation for managing severe emphysema*. Med Devices (Auckl), 2014. 7: p. 335-41.
 81. Shah, P.L., et al., *Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial*. Lancet, 2011. 378(9795): p. 997-1005.
 82. *Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis*. Toronto Lung Transplant Group. N Engl J Med, 1986. 314(18): p. 1140-5.
 83. *Eurotransplant, statistics.eurotransplant.org : 2270P_lung : 23.07.2014 : based on population at start of year*. 2014.
-

-
84. *Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Organspende und Transplantation in Deutschland. Jahresbericht 2012. www.dso.de/uploads/tx_dsodl/DSO_JB12_d_Web.pdf. Last accessed on 13 January 2014.*
 85. Shah, P.D. and J.B. Orens, *Guidelines for the selection of lung-transplant candidates. Curr Opin Organ Transplant*, 2012. 17(5): p. 467-73.
 86. R. Speich, A.B., E. W. Russi, W. Weder, *Chirurgische Therapieoptionen bei fortgeschrittenem Lungenemphysem. 27. Februar 2002, Schweiz Med Forum Nr. 9.*
 87. Christie, J.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. J Heart Lung Transplant*, 2012. 31(10): p. 1073-86.
 88. Speich, R. and W. van der Bij, *Epidemiology and management of infections after lung transplantation. Clin Infect Dis*, 2001. 33 Suppl 1: p. S58-65.
 89. Boehler, A., et al., *Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: a review. Chest*, 1998. 114(5): p. 1411-26.
 90. *The economic burden of lung disease. European lung white book. European respiratory society. . 2003.*
 91. *The economic burden of respiratory disease in Europe. European lung white book: the first comprehensive survey in respiratory lung health in Europe. 2003.*
 92. Kirsch, F., et al., *[Costs of illness for asthma and COPD in adults in Germany]. Gesundheitswesen*, 2013. 75(7): p. 413-23.
 93. Stang, P., et al., *The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. Chest*, 2000. 117(5 Suppl 2): p. 354S-9S.
 94. Nowak, D., *Krankheitskosten von COPD in Deutschland, in Cost-of-illness Study for the treatment of COPD in Germany. 2004: Pneumologie,.*
 95. Ines Aumann, A.P., *Epidemiologie und Kosten der COPD in Deutschland - Eine Literaturrecherche zu Prävalenz, Inzidenz und Krankheitskosten. 2013, Klinikarzt 2013; 42(4): 168-172.*
 96. Andersson, F., et al., *The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med*, 2002. 96(9): p. 700-8.
 97. Lee, Y.K., et al., *Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography. Lung*, 2008. 186(3): p. 157-65.
 98. Mets, O.M., et al., *The relationship between lung function impairment and quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Radiol*, 2012. 22(1): p. 120-8.
 99. Gevenois, P.A., et al., *Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 152(2): p. 653-7.
 100. Gevenois, P.A., et al., *Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. Radiology*, 1996. 199(3): p. 825-9.
 101. Nishimura, K., et al., *Comparison of different computed tomography scanning methods for quantifying emphysema. J Thorac Imaging*, 1998. 13(3): p. 193-8.
 102. Nakano, Y., et al., *Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(3 Pt 1): p. 1102-8.
 103. Stolk, J., et al., *Progression parameters for emphysema: a clinical investigation. Respir Med*, 2007. 101(9): p. 1924-30.
 104. Akira, M., et al., *Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory and expiratory assessment. AJR Am J Roentgenol*, 2009. 192(1): p. 267-72.
 105. Heussel, C.P., et al., *Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. Eur Radiol*, 2009. 19(10): p. 2391-402.
-

-
106. Gevenois, P.A., et al., *Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. 154(1): p. 187-92.
 107. Chen, H., et al., *Correlation of pulmonary function indexes determined by low-dose MDCT with spirometric pulmonary function tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. AJR Am J Roentgenol, 2014. 202(4): p. 711-8.
 108. Heussel, C.P., et al., [*Quantification of pulmonary emphysema in multislice-CT using different software tools*]. Rofo, 2006. 178(10): p. 987-98.
 109. Achenbach, T., et al., [*Fully automatic detection and quantification of emphysema on thin section MD-CT of the chest by a new and dedicated software*]. Rofo, 2004. 176(10): p. 1409-15.
 110. Bankier, A.A., A. Madani, and P.A. Gevenois, *CT quantification of pulmonary emphysema: assessment of lung structure and function*. Crit Rev Comput Tomogr, 2002. 43(6): p. 399-417.
 111. Ferguson, G.T., et al., *Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program*. Respir Care, 2000. 45(5): p. 513-30.
 112. Miller, M.R., et al., *Standardisation of spirometry*. Eur Respir J, 2005. 26(2): p. 319-38.
 113. Liang, B.M., D.C. Lam, and Y.L. Feng, *Clinical applications of lung function tests: a revisit*. Respiriology, 2012. 17(4): p. 611-9.
 114. Quanjer, P.H., et al., [*Lung volumes and forced ventilatory flows. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society*]. Rev Mal Respir, 1994. 11 Suppl 3: p. 5-40.
 115. Quanjer, P.H., et al., *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. Eur Respir J, 2012. 40(6): p. 1324-43.
 116. Quanjer, P.H., et al., *Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry*. Eur Respir J, 2013. 42(4): p. 1046-54.
 117. Hall, G.L., et al., *The Global Lung Initiative 2012 reference values reflect contemporary Australasian spirometry*. Respiriology, 2012. 17(7): p. 1150-1.
 118. Barnes, T.A. and L. Fromer, *Spirometry use: detection of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting*. Clin Interv Aging, 2011. 6: p. 47-52.
 119. Wanger, J., et al., *Standardisation of the measurement of lung volumes*. Eur Respir J, 2005. 26(3): p. 511-22.
 120. Lee, J.S., et al., *Clinical utility of computed tomographic lung volumes in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Respiration, 2014. 87(3): p. 196-203.
 121. Brown, M.S., et al., *Reproducibility of lung and lobar volume measurements using computed tomography*. Acad Radiol, 2010. 17(3): p. 316-22.
 122. Lorenz, J., *Pneumologie*, D. Nowak, Editor. 2009, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 10-11.
 123. Booker, R., *Vital lung function: your essential reference for the most vital points of lung function*. 14.05.2007.
 124. Lingemann, J., *COPD - Deutschland e.V, Geschäftsstelle COPD - Deutschland e.V*. 2013.
 125. Macklem, P.T. and D. Eidelman, *Reexamination of the elastic properties of emphysematous lungs*. Respiration, 1990. 57(3): p. 187-92.
 126. Brusasco, V., G. Barisione, and E. Crimi, *Pulmonary physiology: Future directions for lung function testing in COPD*. Respiriology, 2014.
 127. Stead, W.W., D.L. Fry, and R.V Ebert, *The elastic properties of the lung in normal men and in patients with chronic pulmonary emphysema*. J Lab Clin Med, 1952. 40(5): p. 674-81.

-
128. Fry, D.L., et al., *The mechanics of pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with emphysema*. Am J Med, 1954. 16(1): p. 80-97.
 129. Burrows, B., R.H. Strauss, and A.H. Niden, *Chronic obstructive lung disease. 3. Interrelationships of pulmonary function data*. Am Rev Respir Dis, 1965. 91: p. 861-8.
 130. Pellegrino, R., et al., *Interpretative strategies for lung function tests*. Eur Respir J, 2005. 26(5): p. 948-68.
 131. Borg, B.M. and B.R. Thompson, *The measurement of lung volumes using body plethysmography: a comparison of methodologies*. Respir Care, 2012. 57(7): p. 1076-83.
 132. Quanjer, P.H., et al., [Symbols, abbreviations and units. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society]. Rev Mal Respir, 1994. 11 Suppl 3: p. 85-100.
 133. Stocks, J. and P.H. Quanjer, *Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity*. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. Eur Respir J, 1995. 8(3): p. 492-506.
 134. Barbosa, E.M., et al., *Computational analysis of thoracic multidetector row HRCT for segmentation and quantification of small airway air trapping and emphysema in obstructive pulmonary disease*. Acad Radiol, 2011. 18(10): p. 1258-69.
 135. Matsuoka, S., et al., *Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT*. AJR Am J Roentgenol, 2008. 190(3): p. 762-9.
 136. Kuhnigk, J.-M., *Lung lobe Segmentation by anatomy-guided 3D watershed transform*, H.K. Hahn, Editor. 2003. p. 1482-1490.
 137. Heussel, C.P., et al., *Contrast enhanced CT-scans are not comparable to non-enhanced scans in emphysema quantification*. Eur J Radiol, 2010. 74(3): p. 473-8.
 138. Kuhnigk, J.M., et al., *Informatics in radiology (infoRAD): new tools for computer assistance in thoracic CT. Part 1. Functional analysis of lungs, lung lobes, and bronchopulmonary segments*. Radiographics, 2005. 25(2): p. 525-36.
 139. van Rikxoort, E.M., et al., *A method for the automatic quantification of the completeness of pulmonary fissures: evaluation in a database of subjects with severe emphysema*. Eur Radiol, 2012. 22(2): p. 302-9.
 140. Yasunaga, K., et al., *Emphysema in asymptomatic smokers: quantitative CT evaluation in correlation with pulmonary function tests*. Diagn Interv Imaging, 2013. 94(6): p. 609-17.
 141. Kauczor, H.U., et al., *Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests*. AJR Am J Roentgenol, 1998. 171(4): p. 1091-5.
 142. Iwano, S., et al., *3D-CT volumetry of the lung using multidetector row CT: comparison with pulmonary function tests*. Acad Radiol, 2009. 16(3): p. 250-6.
 143. Svanberg, L., *Influence of posture on the lung volumes, ventilation and circulation in normals; a spirometric-bronchspirometric investigation*. Scand J Clin Lab Invest, 1957. 9 Suppl 25: p. 1-195.
 144. Yamashiro, T., et al., *Collapsibility of lung volume by paired inspiratory and expiratory CT scans: correlations with lung function and mean lung density*. Acad Radiol, 2010. 17(4): p. 489-95.
 145. Camiciottoli, G., et al., *Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity*. Chest, 2006. 129(3): p. 558-64.
 146. Arakawa, A., et al., *Assessment of lung volumes in pulmonary emphysema using multidetector helical CT: comparison with pulmonary function tests*. Comput Med Imaging Graph, 2001. 25(5): p. 399-404.

-
147. Kauczor, H.U., et al., *CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function tests*. Eur Radiol, 2002. 12(11): p. 2757-63.
 148. Gelb, A.F., et al., *Contribution of emphysema and small airways in COPD*. Chest, 1996. 109(2): p. 353-9.
 149. Zaporozhan, J., et al., *Multi-detector CT of the chest: influence of dose onto quantitative evaluation of severe emphysema: a simulation study*. J Comput Assist Tomogr, 2006. 30(3): p. 460-8.
 150. Arakawa, H., et al., *Thin-section CT imaging that correlates with pulmonary function tests in obstructive airway disease*. Eur J Radiol, 2011. 80(2): p. e157-63.
 151. Nishio, M., et al., *Airflow Limitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Ratio and Difference of Percentage of Low-attenuation Lung Regions in Paired Inspiratory/Expiratory Computed Tomography*. Acad Radiol, 2014. 21(10): p. 1262-7.
 152. Han, M.K., et al., *Clinical significance of radiologic characterizations in COPD*. COPD, 2009. 6(6): p. 459-67.
 153. Fujimoto, K., et al., *Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography*. Respirology, 2006. 11(6): p. 731-40.
 154. Mastora, I., et al., *Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results*. Radiology, 2001. 218(3): p. 695-702.
 155. Lee, K.W., et al., *Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects*. Radiology, 2000. 214(3): p. 831-6.
 156. Kauczor, H.U., et al., *Focal airtrapping at expiratory high-resolution CT: comparison with pulmonary function tests*. Eur Radiol, 2000. 10(10): p. 1539-46.
 157. Gevenois, P.A. and J.C. Yernault, *Can computed tomography quantify pulmonary emphysema?* Eur Respir J, 1995. 8(5): p. 843-8.
 158. Orlandi, I., et al., *Spirometric-gated computed tomography quantitative evaluation of lung emphysema in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of 3 techniques*. J Comput Assist Tomogr, 2004. 28(4): p. 437-42.
 159. Fletcher, C. and R. Peto, *The natural history of chronic airflow obstruction*. Br Med J, 1977. 1(6077): p. 1645-8.
 160. Diaz-Guzman, E., et al., *Frequency and causes of combined obstruction and restriction identified in pulmonary function tests in adults*. Respir Care, 2010. 55(3): p. 310-6.
 161. Fiorelli, A., et al., *Quantitative assessment of emphysematous parenchyma using multidetector-row computed tomography in patients scheduled for endobronchial treatment with one-way valves†*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014. 19(2): p. 246-55.
 162. Pizarro, C., et al., *Volumetric and scintigraphic changes following endoscopic lung volume reduction*. Eur Respir J, 2014.
 163. Stolk, J., et al., *Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema*. Invest Radiol, 2001. 36(11): p. 648-51.
 164. Blechschmidt, R.A., R. Werthschützky, and U. Lörcher, *Automated CT image evaluation of the lung: a morphology-based concept*. IEEE Trans Med Imaging, 2001. 20(5): p. 434-42.
 165. Yuan, R., et al., *The effects of radiation dose and CT manufacturer on measurements of lung densitometry*. Chest, 2007. 132(2): p. 617-23.

-
166. McGregor, A., et al., *Repeated low-dose computed tomography in current and former smokers for quantification of emphysema*. J Comput Assist Tomogr, 2010. 34(6): p. 933-8.
 167. Gierada, D.S., et al., *Comparison of standard- and low-radiation-dose CT for quantification of emphysema*. AJR Am J Roentgenol, 2007. 188(1): p. 42-7.
 168. Madani, A., et al., *Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness at multidetector CT quantification--comparison with macroscopic and microscopic morphometry*. Radiology, 2007. 243(1): p. 250-7.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Danksagung

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Dr. A. Pöllinger für die stets hervorragende und motivierte Betreuung meiner Arbeit. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens schulde ich ihm einen besonderen Dank. Ich danke ganz besonders Herrn Dr. R-H Hübner für die Überlassung des Themas und der freundlichen Arbeitsatmosphäre. Sie sind mir in der Zeit der Promotion fachlich und menschlich stets Vorbild gewesen. Besonderer Dank gilt Dr. F. Döllinger, der durch seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und seine unermüdlende und oft aufbauende Fürsorge diese Arbeit unterstützte. Des Weiteren danke ich der gesamten Arbeitsgruppe, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt hat. Dem Statistiker Herr A. Böttner schulde ich Dankbarkeit für die gute kollegiale Zusammenarbeit und für die stete Hilfsbereitschaft.

Bei meiner Familie und Freunden möchte ich mich ganz besonders bedanken für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung. Ich bin ihnen allen tiefste Dankbarkeit schuldig.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Chloé Haberstroh, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich zwischen zwei Softwarepaketen zur quantitativen Volumetrie in Bezug auf Parameter der Lungenfunktion bei Patienten mit fortgeschrittener COPD und schwerem Emphysem“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift