

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Brambs

**Detektion und Quantifizierung des
Lungenemphysems mittels Computertomographie –
Korrelation mit spirometrischen Parametern**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von Daniel Gulkin
aus Krumbach

2009

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Sandra Pauls

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Martin Hetzel

Tag der Promotion: 16. Juli 2010

Meinem Opa Fritz

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Lungenemphysems	1
1.2 Symptome und klinische Untersuchung	2
1.3 Diagnostik der COPD	3
1.3.1 Spirometrie	3
1.3.2 Blutgasanalyse	5
1.3.3 Röntgenaufnahme des Thorax und Computertomographie	5
1.4 Ziel der Studie	7
2. Patienten und Methoden	8
2.1 Patientenkollektiv	8
2.2 Computertomographie des Thorax	8
2.2.1 Emphysem- und Volumenberechnung	9
2.2.2 Vermessung der Bronchien	10
2.3 Spirometrie	10
2.4 Blutgasanalysen	11
2.5 Statistik	11
3. Ergebnisse	12
3.1 Vergleich der Patientengruppen	12
3.1.1 anhand der Parameter der Spirometrie	12
3.1.2 anhand der CT-Parameter	13
3.1.3 anhand der Blutgasanalysen	14
3.2 Geschlechterspezifische Ergebnisse der COPD-Patienten	15
3.3 Korrelation der Spirometrie mit CT-Parametern	16
4. Diskussion	19
4.1 Diagnostik	19
4.1.1 Thoraxübersichtsaufnahme im konventionellen Röntgen	19
4.1.2 Computertomographie	19
4.1.3 Spirometrie	21

4.2 Limitationen der Studie	22
4.3 Ergebnisse	23
4.3.1 Vergleich der Patientengruppen	23
4.3.2 Korrelationen	24
4.4 Ausblick	25
<hr/>	
5. Zusammenfassung	27
<hr/>	
6. Literaturverzeichnis	29
<hr/>	
7. Danksagung	35
<hr/>	
8. Lebenslauf	36
<hr/>	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
al.	alii
BB	blue bloater
BI	Bronchusindex
BODE (-Index)	body mass, obstruction, dyspnea, exercise
Bsp.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
Def.	Definition
d.h	das heißt
EI	Emphysemindex
EV	Emphysemvolumen der Lunge
evtl.	eventuell
FEV ₁	forciertes endexpiratorisches Volumen in einer Sekunde
FVC	forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
HU	Hounsfield Units
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kV	Kilovolt
l	Liter
mAs	Milliamperesekunden
MDCT	Multidetektor-Reihen-Computertomograph
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mSv	Millisievert
n	Anzahl
NW	Normwert
o.g.	oben genannte

pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
PP	pink puffer
RV	Residualvolumen
s	Sekunde
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
TGV	thorakales Gasvolumen
TLC	totale Lungenkapazität
TLV	Totales Lungenvolumen
v.a.	vor allem
VC	Vitalkapazität
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Lungenemphysems

Die COPD (chronic obstructive pulmonary disease) ist definiert als eine chronische Lungenkrankheit mit progredienter, nach Gabe von Bronchodilatoren und / oder Glukokortikoiden nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und / oder eines Lungenemphysems [22]. Die Prävalenz der COPD stieg in den vergangenen Jahren stetig an und es wird vermutet, dass die Erkrankung bis zum Jahr 2020 die dritthäufigste Todesursache darstellt [18,45]. Aufgrund des vermehrten Nikotinabusus kommt das Lungenemphysem am häufigsten in den industrialisierten Ländern vor. Bei ca. 50 - 70% aller Autopsien werden emphysematöse Lungenveränderungen beschrieben und in 10% der Fälle ist das Lungenemphysem die bestimmende Todesursache. Der Altersgipfel liegt bei ca. 70 Jahren und Männer erkranken zwei- bis dreimal häufiger [46].

Das pulmonale Emphysem ist eine durch histologische Kriterien definierte, irreversible obstruktive Lungenerkrankung, die durch abnorme Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen sowie Destruktionen der Alveolarwände gekennzeichnet ist [3]. Der Pathogenese liegen unterschiedliche Mechanismen zu Grunde, die genetisch [8], durch Umweltfaktoren, konstitutionell oder entzündlich bedingt sein können [20,24]. Das heute weit verbreitete Antiproteasen-Konzept besagt, dass ein Ungleichgewicht zwischen schädigenden und protektiven Faktoren auftritt. So können von Granulozyten oder Alveolarmakrophagen freigesetzte Proteasen und inhalativ aufgenommene Noxen (v.a. Zigarettenrauch) einerseits und Antiproteasen (alpha-1-Antitrypsin) und Antioxidantien andererseits die Destruktion der elastischen Fasern und damit den Umbau („remodeling“) vermitteln [20,24,28].

Bildmorphologisch können drei Emphysemtypen aufgrund ihrer Anordnung und Verteilung unterschieden werden. Dazu gehören das zentrilobuläre, das panlobuläre und das paraseptale Emphysem. Jedoch ist weniger der Typ, als vielmehr das Ausmaß des Emphysems von klinischer Relevanz. Beim

zentrilobulären Emphysem sind die Bronchioli respiratorii betroffen. Es finden sich kleine, umschriebene überblähte Zonen zwischen normalem Parenchym, die Alveolarwände sind noch intakt. Beim panlobulären Emphysem sind auch die Ductus alveolares und die Alveolen selbst betroffen. Die überblähten Areale konfluieren und das normale Parenchym ist spärlich. Das paraseptale oder subpleurale Emphysem befindet sich bevorzugt am Zwerchfellrippenwinkel, in den Lungenspitzen, sowie an bronchovaskulären Verzweigungen. Es verursacht im Gegensatz zu den anderen Typen jedoch keine Einschränkung der Lungenfunktion und bleibt daher klinisch stumm [39].

1.2 Symptome und klinische Untersuchung

Klinisch lassen sich zwei Emphysemtypen unterscheiden, zwischen denen es fließende Übergänge gibt:

- a. Typ PP (pink puffer): ausgeprägte Dyspnoe, aber kaum Zyanose
- b. Typ BB (blue bloater): ausgeprägte Zyanose, aber kaum Dyspnoe

Generelle Komplikationen des Lungenemphysems sind:

- a. Respiratorische Insuffizienz aufgrund der Vergrößerung des Totraums, der nicht mehr am Gasaustausch teilnimmt
- b. Ventilatorische Insuffizienz mit vermindertem Atemminutenvolumen
- c. Chronischer Husten und Auswurf; das Infektionsrisiko steigt und infektbedingte Exazerbationen können auftreten
- d. Pulmonale Hypertonie und Cor pulmonale, verursacht durch hypoxiebedingte Konstriktion der Arteriolen in minderbelüfteten Lungenabschnitten, und im Spätstadium Herzinsuffizienz

Bei der körperlichen Untersuchung fallen v.a. der fassförmige Thorax, horizontal verlaufende Rippen, eine verminderte Differenz des Brustumfangs bei Ein- und Ausatmung und evtl. Presslippenatmung auf. Verantwortlich für die beim Emphysem vorliegende expiratorische Flußminderung, insbesondere der Einsekundenkapazität (Abb. 1), ist eine Obstruktion der kleinen Luftwege, die sowohl durch entzündliche Veränderungen als auch durch den expiratorischen

Kollaps der Bronchiolen infolge eines Stabilitätsverlustes der Wände zustande kommt [20].

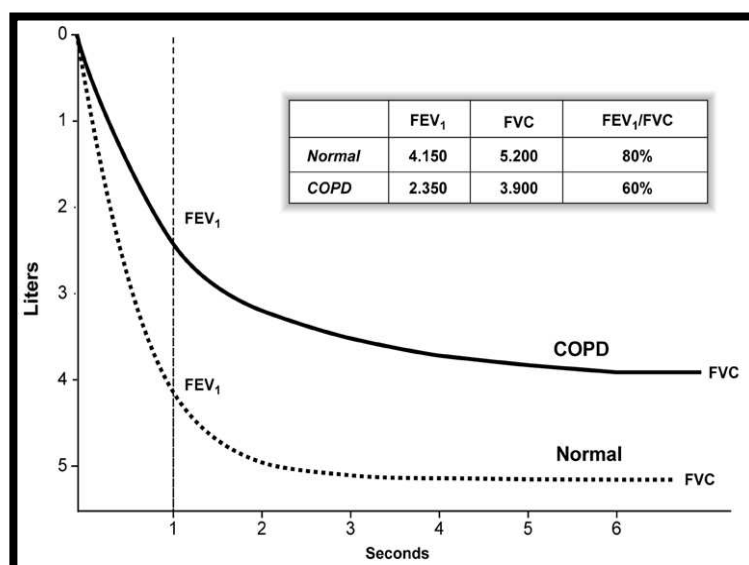


Abbildung 1: Volumen-Zeit-Diagramm eines Patienten mit Atemwegsobstruktion und im Vergleich eines gesunden Probanden; die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁ = vertikale, gestrichelte Linie) ist beim Patienten mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) deutlich erniedrigt; FVC= forcierte Vitalkapazität

1.3 Diagnostik der COPD

1.3.1 Spirometrie

Der aktuelle Goldstandard in der Pulmonologie zur Diagnosefindung der COPD und des Lungenemphysems ist die Lungenfunktionsprüfung. Eine COPD liegt vor, wenn der Quotient von forciertem expiratorischem Volumen in einer Sekunde (FEV₁) / Vitalkapazität (VC) < 70% ist. Das Ausmaß der COPD wird durch das forcierte endexpiratorische Volumen innerhalb einer Sekunde (FEV₁) ermittelt. Die Einteilung erfolgt in vier Schweregrade, dargestellt in Tabelle 1.

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der COPD (chronic obstructive pulmonary disease) nach den GOLD-Kriterien (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) [18]; FEV₁ - forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde = Einsekundenkapazität

Grad I (leichte COPD)	FEV ₁ ≥ 80%
Grad II (mittelgradige COPD)	50 ≤ FEV ₁ < 80%
Grad III (schwere COPD)	30 ≤ FEV ₁ < 50%
Grad IV (sehr schwere COPD)	FEV ₁ < 30%

Das therapeutische Vorgehen orientiert sich an dieser Einteilung. Hervorzuheben ist, dass die Ergebnisse der Spirometrie von der Patienten-Compliance abhängen, welche vor allem in fortgeschrittenen Stadien eingeschränkt sein kann. Demnach ist es eventuell schwierig reproduzierbare Resultate zu bekommen, was die Therapieplanung beeinflussen kann.

Folgende Phänomene sind für die COPD und das Emphysem in der spirometrischen Untersuchung typisch:

- a. Abnahme der Einsekundenkapazität (siehe Abb. 1), die in der Praxis den einfachsten und empfindlichsten Parameter zur Verlaufsbeobachtung darstellt
- b. Die konkavbogige Deformierung der expiratorischen Fluß-Volumen Kurve mit eventuellem Emphysemknick
- c. Aufgrund der eingeschlossenen Luft (air trapping), kommt es beim Lungenemphysem zu einer Zunahme von Residualvolumen (RV), thorakalem Gasvolumen (TGV) und totaler Lungenkapazität [22] (siehe Tab. 2).
- d. Um die COPD von asthmatischen Beschwerden zu trennen, wird der Broncholysetest durchgeführt. Dabei werden FEV₁ und Atemwiderstand vor und ca. zehn Minuten nach Inhalation eines Bronchospasmolytikums bestimmt. Bei Patienten mit COPD besteht Irreversibilität in diesem Test.

Tabelle 2: Einteilung der Schweregrade des Lungenemphysem

Schweregrad des Emphysems*	Residualvolumen in % der totalen Lungenkapazität	Thorakales Gasvolumen in % des Normwertes
Leicht	40 - 50	120 – 135
Fortgeschritten	51 - 60	136 – 150
Schwer	> 60	> 150

* Normwerte: Residualvolumen ca. 30 % der totalen Lungenkapazität; thorakales Gasvolumen < 120 % des Normwertes

1.3.2 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse allein reicht zur Diagnosestellung nicht aus und besitzt eher ergänzenden Charakter. Es ist jedoch möglich, das Ausmaß der Erkrankung und evtl. ihr Fortschreiten zu beurteilen. Bei der Emphysemdiagnostik werden in der Regel der O₂-Partialdruck, der CO₂-Partialdruck, der pH-Wert und der base excess gemessen.

1.3.3 Röntgenaufnahme des Thorax und Computertomographie

In der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax können für das Emphysem typische Befunde erkannt werden. Dazu gehören Zwerchfelltiefstand und – abflachung, erweiterter Abstand zwischen den Rippen, vermehrte Strahlentransparenz des Lungenparenchyms und rarefizierte Lungengefäßzeichnung. Allerdings ist bei frühen Erkrankungsstadien in den Röntgenaufnahmen kein pathologischer Befund zu erkennen. Eine Aussage zum Schweregrade der Erkrankung ist nicht möglich. Daher wird die Computertomographie immer öfter zur Differentialdiagnose der Dyspnoe genutzt. In der Routinediagnostik wird ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll benutzt, das die Reproduzierbarkeit der Untersuchung vereinfacht und so die Vergleichbarkeit mit CT-Untersuchungen im Verlauf ermöglicht. Folgende Veränderungen dienen dabei visuell zur Diagnosestellung:

- a. Überblähungszeichen (Zwerchfelltiefstand und –abflachung, erweiterter Abstand zwischen den Rippen, Aufspreizung des kostophrenischen Winkels)
- b. Gefäßveränderungen (Rarefizierung von Anzahl und Durchmesser),
- c. Erhöhung der Lungentransparenz (bedingt durch Gefäßrarefizierung und Überblähung)
- d. Bullae (Def.: avaskuläre, über 1 cm durchmessende Areale mit zarter Randbegrenzung, welche von gesundem Lungenparenchym umgeben sind)

Mit Computertomographen früherer Generationen (Einfach- / Doppelspiralscanner) war die Erstellung hochauflösender Schichten und dadurch die Erkennung stark überblähter oder destrukturierter Parenchymareale realisierbar. Jedoch war es aufgrund der langsamen Rotationszeit der Tomographen und der damit verbundenen langen Untersuchungszeit nicht möglich, den gesamten Thorax in einer Atemhaltephase zu untersuchen. Dies ermöglichte allenfalls eine visuelle Beurteilung und grobe Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung.

Die Entwicklung der Multidetektor-Reihen-Computertomographen (MDCT) öffnete durch die schnelle Rotationszeit den Weg zur Aquisition von Volumina. Die damit verbundene Einführung neuer Software-Tools erlaubt eine objektive und quantitative Auswertung des Emphysemanteils der Lunge in der Computertomographie [1,19,43]. Dabei zeigen Studien einen Zusammenhang zwischen dem in der Lungenfunktion erhobenen Parameter FEV_1 und der mithilfe von Software berechneten Emphysemausdehnung in der CT [5,6,10]. Hayhurst et al. [21] zeigten in der ersten CT-pathologischen Vergleichsstudie, dass die Dichtekurven in der Computertomographie von Emphysematikern aufgrund des erhöhten Gasgehalts des Lungenparenchyms im Vergleich zu gesunden Individuen deutlich erniedrigt sind.

Da emphysematöses Lungengewebe im Vergleich zu gesundem eine andere Dichteverteilung aufweist, ist auch eine Quantifizierung des Emphysems mittels CT möglich. So betragen die Dichtewerte der Lunge bei tiefer Inspiration bei gesunden zwischen -770 und -875 Hounsfield Units (HU), während sich

Emphysemareale mit Werten zwischen -910 und -950 HU als dichte vermindert darstellen [2,33,47,52]. Gevenois et al. zeigten, dass bei einem Grenzwert von -950 HU die quantitativ bestimmte Emphyseausdehnung in der CT am besten mit den makroskopischen und mikroskopischen Messungen korrelierte [14,15].

1.4 Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie war der Vergleich von Parametern aus der automatischen Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems in der Computertomographie des Thorax mit spirometrisch erhobenen Parametern. Hierbei sollten sowohl Vorteile der Computertomographie gegenüber der Spirometrie als auch Nachteile herausgearbeitet und die Ergebnisse mit vorhandenen Arbeiten verglichen werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Alle in der klinischen Routine durchgeführten Computertomographien des Thorax wurden zwischen Oktober 2004 und Dezember 2006 (n=4611) angefertigt. Hiervon wurden die Aufnahmen von denjenigen Patienten ausgewählt, bei welchen innerhalb von ± 7 Tagen auch eine Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie) durchgeführt wurde. Erhielten Patienten mehrere Untersuchungen ging jeweils nur die erste in die Auswertung ein. Es ergab sich ein Kollektiv von 474 Patienten (302 Männer, 172 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von $60,4 \pm 14,9$ Jahren (Spanne 17-87 Jahre). Für diese retrospektive Studie bedurfte es keiner schriftlichen Patienteneinwilligung oder Genehmigung der Ethikkommission.

2.2 Computertomographie des Thorax

Alle MDCT-Aufnahmen wurden mit einem 16-Detektorreihen Scanners (MX 8000 IDT, Philips, Hamburg, Deutschland) in maximaler Inspiration und Rückenlage durchgeführt. Folgendes Untersuchungsprotokoll wurde verwendet: Schichtdicke 2 mm, increment (Rekonstruktionsintervall) 1 mm, pitch (Tischvorschub) 0,9, Rotationszeit 0,5 s, Röhrenstrom 120 mAs, Röhrenspannung 90 kV. Da die Computertomographien aufgrund unterschiedlicher Indikationen durchgeführt wurden, umfasste das Studienkollektiv sowohl native als auch kontrastmittelgestützte Aufnahmen. Bei Kontrastmittelbedarf wurde die CT-Untersuchung 25 s nach intravenöser Injektion gestartet (1,2 ml/kg KG Iopamidol (Imeron[®] 400, Bracco, Konstanz / Deutschland) bei einer Injektionsrate von 3,5 ml/s.

Alle Aufnahmen wurden mithilfe der Software „Lung Emphysema“ an einer digitalen Workstation (Extended Brilliance Workspace, Philips, Hamburg, Deutschland) ausgewertet (siehe Abb. 2).

2.2.1 Emphysem- und Volumenberechnung

Bei jedem Patienten wurden folgende Parameter automatisch bestimmt:

- Totales Lungenvolumen (TLV)
- Emphysemvolumen (EV)
- Emphysemindex (EV/TLV)
- Durchschnittsdichtewert der Lunge in Hounsfield Units (HU)

Als Schwellenwert zur Abgrenzung zwischen emphysematösem und gesundem Gewebe wurden -950 Hounsfield Units (HU) gewählt [14,15].

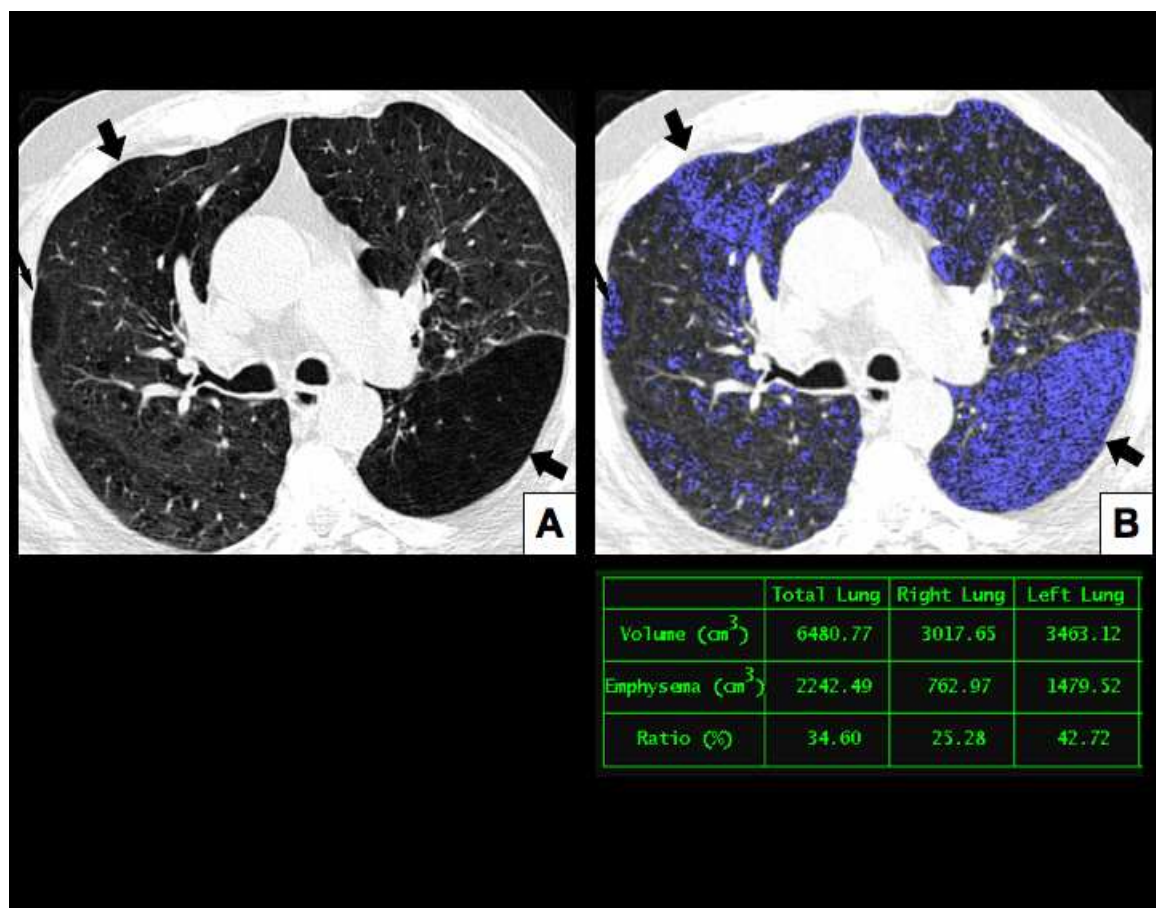


Abbildung 2: Erkennung und Quantifizierung der emphysematösen Areale und des Gesamtvolumens der Lunge durch das Software-Programm; die Pfeile deuten auf die emphysematösen Anteile der Lunge, links (A) in der morphologischen Bildgebung und rechts (B) nach Berechnung der Volumina durch die Software; blau kodiert sind die Emphysemanteile der Lunge.

2.2.2 Vermessung der Bronchien

Der Bronchusindex wurde definiert als Quotient aus Wanddicke des Bronchus und Lumendurchmesser des Bronchus. Dadurch wird der Tatsache Rechnung getragen, dass größere Bronchien in der Regel auch dickere Wände besitzen. Um den Bronchusindex zu berechnen, wurde bei konstanten Kontrast- und Helligkeitswerten sowohl die Wanddicke, als auch das Bronchuslumen im Durchmesser manuell gemessen. Alle Messungen fanden anhand der axialen Schichten an derselben Workstation (siehe Kapitel 2.2) statt. Die Messungen wurden jeweils auf Segmentebene für Ober- und Unterlappenbronchien beidseits sowie den Lingulabronchus durchgeführt.

2.3 Spirometrie

Die Untersuchung wurde mit einem Jäger Lungenfunktionssystem (Masterlab, Jäger, Würzburg, Deutschland) unter Berücksichtigung der Kriterien der American Thoracic Society [4] durchgeführt. Folgende Werte wurden gemessen und berechnet:

- Totale Lungenkapazität (TLC)
- Residualvolumen (RV)
- Vitalkapazität (VC)
- Einsekundenkapazität (FEV_1)
- Residualvolumen % TLC
- FEV_1 % VC
- und jeweils die prozentualen Anteile der Normwerte

Alle Lungenfunktionsdaten wurden als absolute Zahlen und Prozentzahlen der normalen Referenzwerte angegeben. Die Spirometrie wurde innerhalb einer Woche vor oder nach der CT-Untersuchung durchgeführt. Patienten mit akuter Exazerbation einer COPD wurden ausgeschlossen. Die Einteilung der Patienten fand nach den GOLD-Kriterien statt (siehe Tab. 1).

2.4 Blutgasanalysen

Die Blutgasanalysen wurden parallel zur Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt. Gemessen wurden neben dem O₂-Partialdruck (pO₂) und dem CO₂-Partialdruck (pCO₂) auch der pH-Wert sowie der base excess.

2.5 Statistik

Im Ergebnisteil wird jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Einzelparameter angegeben. Computertomographisch und spirometrisch ermittelte Parameter wurden korreliert. Die Berechnungen wurden sowohl für das ganze Patientenkollektiv, als auch für die COPD-Gruppe einzeln durchgeführt. Um die Korrelation der einzelnen Schweregrade der COPD mit den CT-Parametern zu untersuchen, wurden die Patienten mit FEV₁ / VC < 70% den GOLD-Kriterien entsprechend [18,38] in 4 Gruppen eingeteilt. In der gesamten Kohorte befand sich nur ein Patient mit COPD Grad IV. Darum wurde dieser aus der Studie genommen. Unsere Ergebnisse beschränken sich somit auf die Schweregrade I-III.

Die statistische Auswertung wurden mit dem Program "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS 11.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) erstellt. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde die Normalverteilung überprüft. CT- und Lungenfunktionsparameter wurden mithilfe von Pearson's Produkt-Moment-Korrelation für normalverteilte oder Spearman's Rang Test für nicht normalverteilte Variablen korreliert. Alle statistischen Tests waren 2-seitig und von einer statistischen Signifikanz wurde ab einem p-Wert < 0,05 ausgegangen. Um die verschiedenen Korrelationskoeffizienten in Abhängigkeit von der GOLD-Klassifikation vergleichen zu können, wurde der Test für verschiedene Korrelationskoeffizienten in unabhängigen Populationen von Sachs et al. [40] angewandt.

3. Ergebnisse

Aus der gesamten Kohorte (n=474) präsentierten 145 Patienten (30,6%) Zeichen einer Atemwegsobstruktion, basierend auf den Kriterien der Lungenfunktion (Quotient $FEV_1 / VC < 70\%$). In dieser Gruppe der COPD-Patienten betrug der Mittelwert des Quotienten $FEV_1 / VC < 70\%$ 56,0 % (30,8 – 69,9%, SD $\pm 11,9\%$) ($p < 0,001$). In der Gruppe der Patienten ohne Zeichen einer COPD betrug der Quotient 83,9% (70,1 – 142,7%, SD $\pm 10,3\%$) ($p < 0,001$).

3.1 Vergleich der Patientengruppen

3.1.1 Spirometrische Parameter

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Spirometrie jeweils für die Patientengruppe mit COPD und die Patientengruppe ohne COPD. Bis auf die Vitalkapazität zeigten beide Subkollektive signifikante Unterschiede bei den spirometrischen Messungen der Parameter FEV_1 , TLC und RV sowie bei den Quotienten FEV_1 / VC und RV / TLC .

Tabelle 3: Spirometrieparameter der Patientengruppe mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease; Quotient $FEV_1 / VC < 70\%$) und der Gruppe ohne COPD. Angegeben sind der Mittelwert, die Spanne und die Standardabweichung sowie die statistische Signifikanz (p-Wert); VC = Vitalkapazität, FEV_1 = Einsekundenkapazität, TLC = totale Lungenkapazität, RV = Residualvolumen, NW = Normwert, l = Liter

Spirometrie-parameter	Patienten mit COPD	Patienten ohne COPD	Signifikanz (p)
VC [l]	3,06 (1,07-7,00 \pm 1,05)	3,24 (0,73-7,23 \pm 1,08)	0,067
FEV_1 [l]	1,70 (0,70-4,74 \pm 0,68)	2,69 (0,71-6,08 \pm 0,93)	< 0,001
FEV_1 [% des NW]	60,7 (27,2-113,9 \pm 20,2)	90,6 (27,3-160,7 \pm 21,5)	< 0,001
FEV_1 / VC [%]	55,9 (30,7-69,8 \pm 11,8)	83,8 (70,0-142,6 \pm 10,2)	< 0,001
TLC [l]	6,98 (3,50-10,83 \pm 1,59)	5,95 (2,92-10,03 \pm 1,35)	< 0,001
TLC [% des NW]	110,6 (64,1-179,9 \pm 19,4)	98,2 (44,3-146,6 \pm 17,7)	< 0,001
RV [l]	3,89 (1,23-6,64 \pm 1,14)	2,64 (0,89-5,30 \pm 0,75)	< 0,001
RV / TLC	0,56 (0,26-0,79 \pm 0,10)	0,45 (0,16-0,82 \pm 0,10)	< 0,001

3.1.2 CT-Parameter

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse der computertomographischen Auswertung jeweils für die Patientengruppe mit COPD und die Patientengruppe ohne Atemwegsobstruktion zusammen. Auch in den computertomographisch berechneten Parametern zeigten sich deutliche Unterschiede für beide Gruppen. Es bestehen signifikante Unterschiede beim totalen Lungenvolumen, Emphysemvolumen der Lunge sowie beim Emphyseindex (Emphysemvolumen / totales Lungenvolumen).

Tabelle 4: Parameter der Computertomographie (CT) der Patientengruppe mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) und der Gruppe ohne COPD. Angegeben sind der Mittelwert, die Spanne und die Standardabweichung, sowie die statistische Signifikanz (p-Wert), l = Liter, ml = Milliliter

CT - Parameter	Patienten mit COPD	Patienten ohne COPD	Signifikanz (p)
Totales Lungenvolumen [l]	5,49 (1,68-8,86 ± 1,59)	4,52 (1,50-8,11 ± 1,42)	< 0,001
Emphysemvolumen [ml]	368,4 (0,41-2557,5 ± 587,2)	38,7 (0,0-1067,7 ± 98,4)	< 0,001
Emphyseindex [%]	5,3 (0,0-32,3 ± 7,7)	0,7 (0,0-13,2 ± 1,6)	< 0,001

In Tabelle 5 ist der durchschnittliche Dichtewert der Lunge und die dazugehörige Standardabweichung für die Gruppe der Patienten mit COPD und die Gruppe der Patienten ohne COPD aufgeführt. Die Dichte des Lungenparenchyms der Patienten mit COPD zeigte einen signifikant verminderten Wert im Vergleich zur Parenchymdichte bei Patienten ohne COPD.

Tabelle 5: Durchschnitt des in der Computertomographie gemessenen Dichtewertes der Lungen – Patienten mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) (n=145) vs. Patienten ohne COPD (n=329); HU=Hounsfield Units

	Patienten mit COPD	Patienten ohne COPD	Signifikanz (p)
Dichtewert [HU]	-834,6 ± 39,1	-805,4 ± 45,5	<0,001

In Tabelle 6 ist der durchschnittliche Bronchusindex aller vermessenen Bronchien der Patienten mit COPD sowie der Patienten ohne COPD angegeben. Dabei geht ein höherer Bronchusindex mit einer verdickten Bronchialwand (in Relation zum Lumen) einher. Es ist ein signifikant höherer Bronchusindex für die Gruppe der COPD-Patienten zu erkennen. Dieses Ergebnis gilt sowohl für den Lingulabronchus als auch für die Unterlappenbronchien und den rechten Oberlappenbronchus. Einzig der Index des linken Oberlappenbronchus zeigt keine statistisch signifikante Erhöhung bei der COPD-Gruppe.

Tabelle 6: Bronchusindex aller vermessenen Bronchien – Patienten mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) vs. Patienten ohne COPD. Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung sowie die statistische Signifikanz.

Bronchus	Bronchusindex für Patienten mit COPD	Bronchusindex für Patienten ohne COPD	Signifikanz (p)
Unterlappen rechts	0,213 ± 0,048	0,191 ± 0,042	<0,001
Unterlappen links	0,218 ± 0,068	0,196 ± 0,044	<0,001
Oberlappen rechts	0,266 ± 0,060	0,235 ± 0,049	<0,001
Oberlappen links	0,223 ± 0,049	0,214 ± 0,049	0,124
Lingula	0,355 ± 0,086	0,334 ± 0,066	0,017

3.1.3 Blutgasanalysen

In Tabelle 7 sind die Werte der Blutgasanalyse dargestellt. Bei den Patienten mit COPD zeigten sich statistisch signifikante Veränderungen des O₂- und CO₂-Partialdruckes. Der durchschnittliche pH-Wert ist bei beiden Gruppen gleich, was vermutlich auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass der pH-Wert bis zuletzt vom Körper ausgeglichen wird, z.B. durch den base excess, der zwar statistisch nicht signifikant, aber dennoch tendentiell für die COPD-Gruppe erhöht ist.

Tabelle 7: Vergleich der Blutgasanalysen der Patienten mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) mit der Patientengruppe ohne COPD. Es ist jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung und der p-Wert angegeben; pO₂ (Sauerstoff-Partialdruck), pCO₂ (Kohlendioxid-Partialdruck)

	COPD-Patienten	Patienten ohne COPD	Signifikanz (p)
pO ₂	64,6 ± 8,9	70,1 ± 9,9	<0,001
pCO ₂	35,9 ± 4,9	34,6 ± 4,6	0,025
pH	7,45 ± 0,04	7,45 ± 0,04	0,636
base excess	1,33 ± 3,14	0,75 ± 2,75	0,103

3.2 Geschlechterspezifische Ergebnisse

In unserem Patientenkollektiv lag der Durchschnittswert des Emphysemindex für die Gruppe der männlichen COPD-Patienten höher als der Durchschnittswert der weiblichen COPD-Patienten. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Tab. 8).

Tabelle 8: Emphysemindex (Quotient Emphysemvolumen / totales Lungenvolumen) der Patienten mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) nach Geschlecht gruppiert. Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung sowie die statistische Signifikanz.

Emphysemindex Männer	Emphysemindex Frauen	Signifikanz (p)
4,94 ± 7,20	3,68 ± 7,22	0,468

Der gemessene Bronchusindex der weiblichen Patienten mit COPD ist bei jedem Bronchus höher als der der männlichen Patienten mit COPD (Tabelle 9). Aufgrund der hohen p-Werte lässt sich daraus keine statistische Signifikanz, sondern lediglich eine gewisse Tendenz ableiten.

Tabelle 9: Bronchusindex (Quotient Wanddicke / Lumen) der Patienten mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) nach Geschlecht gruppiert. Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung, sowie die statistische Signifikanz für alle fünf vermessenen Bronchien

Bronchus	Bronchusindex Männer	Bronchusindex Frauen	Signifikanz (p)
Untere Lappen rechts	0,212 ± 0,046	0,214 ± 0,055	0,865
Untere Lappen links	0,216 ± 0,061	0,225 ± 0,085	0,575
Oberere Lappen rechts	0,264 ± 0,058	0,272 ± 0,067	0,580
Oberere Lappen links	0,222 ± 0,050	0,224 ± 0,050	0,875
Lingula	0,354 ± 0,093	0,359 ± 0,060	0,825

3.3 Korrelation der Spirometrie mit CT-Parametern

Aus den 145 Patienten mit evidenter Atemwegsobstruktion aufgrund der durchgeführten Spirometrie wurden 28 Patienten in GOLD-Klasse I, 67 Patienten in GOLD-Klasse II und 49 Patienten in GOLD-Klasse III eingestuft. Nur ein Patient wurde Klasse IV zugeordnet (Tab. 10).

Tabelle 10: Anzahl an Patienten der einzelnen GOLD-Klassen (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) und deren Prozentsatz an der Gruppe der Patienten mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) (n=145)

	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Absolute Patientenzahl	28	67	49	1
Anteil an der Gruppe der COPD-Patienten [%]	19	46	34	1

Die spirometrisch erfasste totale Lungenkapazität korrelierte signifikant mit allen CT-Parametern (Tabelle 11). Dabei zeigte sich die stärkste Korrelation zwischen der totalen Lungenkapazität und dem computertomographisch bestimmten totalen Lungenvolumen ($r = 0,675$, $p < 0,001$). Im Gegensatz zur TLC korrelierten weder die FEV_1 noch der Quotient RV / TLC signifikant mit dem totalen Lungenvolumen in der Computertomographie.

Tabelle 11: Korrelationen zwischen den spirometrischen und den computertomographischen Parametern zur Einschätzung der COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Angegeben sind jeweils die Korrelationskoeffizienten, sowie die p-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz. Fett gedruckt = signifikant, FEV_1 = Einsekundenkapazität, TLC = totale Lungenkapazität, RV = Residualvolumen, l = Liter, ml = Milliliter

Spirometrie \ CT	Totales Lungen- volumen [l]	Emphysemvolumen [ml]	Emphysemindex
FEV_1 [% des Normwertes]	$r = -0,162$ $p = 0,052$	$r = -0,344$ $p < 0,001$	$r = -0,360$ $p < 0,001$
TLC [% des Normwertes]	$r = 0,675$ $p < 0,001$	$r = 0,571$ $p < 0,001$	$r = 0,532$ $p < 0,001$
RV / TLC	$r = 0,070$ $p = 0,403$	$r = 0,284$ $p < 0,001$	$r = 0,306$ $p < 0,001$

Bei der Korrelation der spirometrisch erfassten Parameter mit den CT-Parametern zeigte sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung. Der durchschnittliche in der Computertomographie ermittelte Emphysemindex betrug 3,1% (0,0 – 12,7%, $SD \pm 3,7$) für Patienten mit GOLD-Schweregrad I, 2,8% (0,0 – 26,4%, $SD \pm 5,6$) bei Patienten mit Schweregrad II, und 9,9% (0,0 – 32,3%, $SD \pm 9,7$) für Patienten mit Schweregrad III.

Der Korrelationskoeffizient zwischen der totalen Lungenkapazität (TLC) und dem totalen Lungenvolumen (TLV) betrug $r = 0,451$ ($p = 0,016$) für Patienten mit Schweregrad I, $r = 0,623$ ($p < 0,001$) bei Patienten mit Schweregrad II, und $r = 0,790$ ($p < 0,001$) für die Gruppe mit Schweregrad III. Der Unterschied des Korrelationskoeffizienten mit zunehmendem Schweregrad der COPD war signifikant ($\chi^2=6,3079$, $p=0,043$) (Tabelle 12). Das totale Lungenvolumen war der einzige CT-Parameter, der im Anfangsstadium der COPD (Schweregrad I)

signifikant mit der totalen Lungenkapazität korrelierte. Die Korrelationen der anderen Parametern zeigten keinerlei Abhängigkeit vom COPD-Schweregrad (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich der Korrelationskoeffizienten zwischen spirometrischen und computertomographischen Parametern (n=145) in Abhängigkeit des Schweregrades der COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Angegeben sind die χ^2 -Werte sowie die p-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz. Fett gedruckt = signifikant, FEV₁ = Einsekundenkapazität, TLC = totale Lungenkapazität, RV = Residualvolumen, l = Liter, ml = Milliliter

Spirometrie \ CT	Totales Lungen- volumen [l]	Emphysemvolumen [ml]	Emphysemindex
FEV ₁ [% des Normwertes]	0,0532 p=0,974	0,0335 p=0,983	0,0341 p=0,983
TLC [% des Normwertes]	6,3079 p=0,043	4,6230 p=0,099	3,7546 p=0,153
RV / TLC	2,3014 p=0,316	3,4702 p=0,176	2,5362 p=0,281

4. Diskussion

4.1 Diagnostik

Durch die steigende Inzidenz der COPD in den letzten Jahren wird diese Erkrankung sowohl auf der klinischen, als auch der ökonomischen Seite eine zunehmend größere Rolle spielen. Auch die Diagnostik der Erkrankung wird an Bedeutung gewinnen. Die primäre Diagnostik erfolgt aktuell mittels Spirometrie. Bildmorphologische Verfahren dienen zur Beurteilung der Parenchymdestruktion und des Erkrankungsausmaßes. Dazu zählt neben der Thoraxübersichtsaufnahme im konventionellen Röntgen auch die Computertomographie.

4.1.1 Thoraxübersichtsaufnahme

Die Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax zeigt mit 50% [24] bis 80% [42] eine geringe Sensitivität für die Detektion des Emphysems. Nur schwere Emphysemen können mit zuverlässig erfasst bzw. ausgeschlossen werden. Moderate Formen werden in etwa 50 % der Fälle erkannt, während milde Formen nur selten detektiert werden [24]. Dabei haben zahlreiche Studien gezeigt, dass die Überblähungszeichen, insbesondere die Kombination von Zwerchfelltiefstand und –abflachung, für die Emphysemdiagnose den höchsten prädiktiven Wert in der Thoraxübersichtsaufnahme haben [26,35,49]. Vorteile der Thoraxübersichtsaufnahme sind zum einen die weit verbreitete Verfügbarkeit sowie die deutlich niedrigere Strahlenexposition mit ca. 0,03 mSv pro Aufnahme und Ebene im Vergleich zur Computertomographie (3-6 mSv; abhängig vom Untersuchungsprotokoll).

4.1.2 Computertomographie

Eine immer größere Bedeutung in der Diagnostik erlangt die Computertomographie, da sie emphysematöse Veränderungen mit höherer Sensitivität und Spezifität als die Thoraxübersichtsaufnahme im Röntgen erfasst und selbst frühe Emphysemformen bei noch normalen Lungenfunktionstests nachweisen kann [20,24].

Die Erkennung emphysematöser Anteile ist bei der bildmorphologischen Befundung von CT-Aufnahmen aufgrund des veränderten Lungenparenchyms zwar möglich [17,23,31], jedoch zeigte die Studie von Kurashima et al. [30], dass bei der visuellen Erkennung des Lungenemphysems in der CT nur eine Spezifität von 57% und eine Sensitivität von 81% erreicht werden konnte. Dafür wurden 516 Patienten mit COPD untersucht. In einer Studie von Hersh et al. [23] wurde die Übereinstimmung verschiedener Radiologen und Pulmonologen bei der Befundung der CT-Aufnahmen von 30 Emphysempatienten verglichen. Die Übereinstimmung war schlecht, besonders bei Patienten mit nur geringgradig ausgeprägter Atemwegobstruktion. Zusätzlich zur visuellen Auswertung stehen heutzutage auch Software-Programme zur objektiven und quantitativen Auswertung zur Verfügung [29]. Desai et al. [12] konnten zwar eine enge Korrelation zwischen den Ergebnissen der visuellen, betrachterabhängigen und der automatisierten Emphysemquantifikation nachweisen, jedoch wurde das Emphysemausmaß visuell stets höher eingestuft. Sanders et al. [41] fanden den computertomographischen Nachweis eines Emphysems bei 69% von Rauchern ohne Hinweise auf eine obstruktive Ventilationsstörung in den Lungenfunktionstests. In besagter Studie konnte die CT emphysematöse Veränderungen bei 96% der Patienten nachweisen, die auf der Basis funktioneller Emphysemkriterien, entsprechend der American Thoracic Society, wie einer verminderten Diffusionskapazität, $FEV_1 < 80\%$ und / oder erhöhtes Residualvolumen, selektiert wurden. Somit konnte die CT nicht nur fast alle von der Lungenfunktion vorhergesagten Emphyseme erkennen, sondern die Emphysemdiagnose auch bei Patienten ohne Hinweise auf eine obstruktive Ventilationsstörung in den Lungenfunktionstests stellen. Die Autoren schlossen daraus, dass die Computertomographie in der Detektion des Emphysems sensitiver ist als die Lungenfunktion. Stolk et al. [48] demonstrierten dass die Computertomographie in der Erfassung des Krankheitsprogresses bei COPD-Patienten eine 2,5 mal höhere Sensitivität besitzt als die Lungenfunktion alleine. Dabei wurden 144 Patienten mit COPD untersucht und die jährliche Abnahme der Lungendichte in der CT mit der Abnahme der FEV_1 verglichen (Signal-to-noise ratio 3,2 bei der Lungendichte und 1,3 bei der FEV_1).

Aufgrund der stadienabhängigen Therapie ist die frühe Diagnose der COPD von wichtiger Bedeutung. Für die Stadieneinteilung ist die objektive Erhebung von Parametern ohne Abhängigkeit von der Patienten-Compliance notwendig. Grundsätzlich ist es für dyspnoeische Patienten leichter, eine statische Atemposition einzunehmen und diese zu halten, wie es in der CT der Fall ist. Deshalb ist die Lungenfunktion auch sehr von der Compliance abhängig, da hier verschiedene Atempositionen während der Untersuchung dynamisch eingenommen werden müssen. Da in der Routinediagnostik bei der Computertomographie ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll benutzt wird, ist die Reproduzierbarkeit der Untersuchung im Vergleich zur Spirometrie vereinfacht und auch die Vergleichbarkeit mit CT-Untersuchungen im Verlauf möglich.

4.1.3 Spirometrie

Die Spirometrie stellt derzeit den Goldstandard bei der COPD- und Emphyse diagnostik dar. Sie ist kostengünstig und frei von unerwünschten Risiken. Im Gegensatz dazu ist die CT deutlich teurer und geht mit einer vermehrten Strahlungsexposition einher. Eine direkte Quantifizierung des Emphysemanteils durch die Spirometrie ist nicht möglich, jedoch kann die funktionelle Einschränkung des Lungenparenchyms durch Messung des Residualvolumens und des Atemwiderstandes erfasst werden. Auf der anderen Seite beeinflussen eine Reihe anderer Parameter unabhängig vom Emphysem die Messung des Atemwiderstandes, z.B. ein Bronchospasmus oder Obstruktionen anderer Genese [13]. In der Spirometrie kann zwischen diesen verschiedenen Ursachen nicht unterschieden werden und sie gehen direkt in die Auswertung mit ein. So trägt auch die Verdickung der Bronchialwände massiv zur Entwicklung einer Atemwegsobstruktion bei. Einige Veröffentlichungen zeigen, dass CT-basierende Messungen der Bronchialwände signifikant mit dem in der Lungenfunktion erhobenen Wert FEV_1 korrelieren. So konnten Berger et al. [7] in ihrer klinischen Studie einen Korrelation zwischen Bronchusindex und der FEV_1 von $r=-0,54$ ($p=0,006$) feststellen. Auch bei Orlandi et al. korrelierte der Bronchusindex signifikant ($p<0,05$) mit der FEV_1 [37].

Desweiteren haben Autopsiestudien gezeigt, dass das Emphysem bis zu 1/3 des Lungenparenchyms betreffen kann, ohne dass in der Spirometrie ein auffälliger Befund zu verifizieren ist [51]. Auch in der vorliegenden Studie befanden sich Patienten mit signifikantem Emphysem in der computertomographischen Auswertung, die aufgrund ihrer Lungenfunktionsparameter jedoch nicht als COPD-Patienten eingestuft wurden. Dadurch besteht die Gefahr, dass gewissen Patienten eine frühzeitige Therapie verwehrt bleibt.

4.2 Limitationen der vorliegenden Studie

In dieser Arbeit wurden alle CT-Aufnahmen in maximaler Inspiration und als Routineuntersuchungen aufgrund von unterschiedlichen klinischen Indikationen durchgeführt. Obwohl in der CT von einer maximalen Inspiration ausgegangen wurde, gibt es keine objektive Bestätigung dieser Vermutung, z.B. durch eine Fluß-Volumen-Kurve. So war es nicht möglich sicher zu stellen, dass der Patient sich wirklich in einer maximalen Inspirationslage befindet, was die stets höher gemessene TLC in der Spirometrie im Vergleich zum TLV in der Computertomographie erklären könnte. Um diesen Messfehler zu umgehen, müssten die CT-Aufnahmen spirometrisch getriggert werden. Kalender et al. [25] verwendeten hierfür einen sogenannten Taschenspirometer in den der Patient während der CT-Untersuchung atmete und über welchen die Untersuchung ab dem Erreichen eines vorher festgelegten Atemvolumens gestartet wurde. In Abhängigkeit der Atemlage ergaben sich je nach Inspiration oder Expiration deutliche Unterschiede in der Lungendichtemessung von -895 bis -730 HU. Auch Moroni et al. [34] kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Atemlage einen signifikanten Einfluss auf die Lungendichte hatte und dass die Unterstützung der CT-Untersuchung durch spirometrische Steuerung die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse positiv beeinflussen kann. Eine weitere Schwäche dieser Arbeit besteht darin, dass ein Teil der Untersuchungen nach intravenöser Applikation von Kontrastmittel und ein Teil nativ angefertigt wurden. Zwar ist in der Literatur keine generalisiert vorliegende Veränderung der Lungenparenchymdichte nach Kontrastmittelgabe beschrieben, jedoch kann eine Beeinflussung nicht prinzipiell ausgeschlossen werden. Auch die unterschiedliche Verteilung der

Patientenanzahl in den einzelnen GOLD-Klassen muss in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Vergleich der Patientengruppen

Sowohl bei den spirometrischen als auch bei den CT-Parametern ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit und der Patientengruppe ohne COPD. Hayhurst et al. [21] zeigten, dass die Dichtekurven von Emphysematikern aufgrund des erhöhten Gasgehalts des Lungenparenchyms im Vergleich zu gesunden Individuen deutlich in Richtung niedrigerer Dichtewerte verschoben sind. Dabei wirken sich Emphysemanteile vermindern auf den Durchschnittswert der gesamten Lunge aus. Übereinstimmend mit dieser Studie war auch in der vorliegenden Arbeit bei COPD-Patienten der durchschnittliche Dichtewert der Lunge im Vergleich zur Gruppe ohne COPD signifikant niedriger.

Die Verdickung der Bronchialwände trägt massiv zur Entwicklung einer Atemwegobstruktion bei. In der Spirometrie kann zwischen verschiedenen Ursachen nicht unterschieden werden und sie gehen direkt in die Auswertung mit ein. Im Vergleich dazu ist es möglich die Dicke der Bronchialwände in der CT-Untersuchung mitzubestimmen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen COPD-Erkrankung und Bronchialwanddicke. So konnte man bei fast jedem vermessenen Bronchus einen signifikant höheren Bronchusindex in der COPD-Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne COPD feststellen.

Tatsumi et al. [50] untersuchten 1438 COPD-Patienten und kamen zu der Erkenntnis, dass Männer zum Emphysemphänotyp und Frauen zum Bronchus-, oder Atemwegsphänotyp der COPD neigten. Da die Emphyseme hier nur visuell und betrachterabhängig ausgewertet wurden und auch keine parallelen Lungenfunktionen durchgeführt wurden, untersuchten Dransfield et al. [13] 396 aktive und ehemalige Raucher mithilfe einer objektiven Computersoftware. Sie teilten ihre Patienten nach den in der Lungenfunktion gemessenen Parametern in COPD-

Schweregrade und nach Geschlecht ein und werteten das Emphysemvolumen wie in unserer Arbeit softwaregestützt aus. Ihre Ergebnisse zeigten bei Patienten mit Atemwegsobstruktion, dass der Emphyseindex bei Männern im Durchschnitt deutlich höher lag als bei Frauen ($p=0,015$ GOLD-Klasse I; $p=0,063$ GOLD-Klasse II; $p=0,024$ GOLD-Klassen III/IV). Daraus schlossen sie, dass die COPD bei Frauen eher aufgrund von Atemwegspathologien vom Bronchustyp entsteht, wohingegen die COPD bei Männern eher dem Emphysemtyp folgt. Allerdings führten sie in ihrer Studie keine Messungen an den Bronchien ihrer Patienten durch. Diese geschlechtspezifischen Unterschiede in der Erscheinungsform der COPD waren tendentiell auch in den Ergebnissen in dieser Studie zu sehen. So hatten die an COPD leidenden Männer in unserer Studie zwar im Schnitt einen höheren Emphyseindex als Frauen, jedoch war dieses Ergebnis aufgrund des hohen p -Wertes von 0,468 statistisch nicht signifikant. Auf der anderen Seite zeigte die Frauengruppe beim Bronchusindex für jeden Bronchus einen im Gegensatz zu den Männern erhöhten Durchschnittswert. Da auch hier die p -Werte für jeden Bronchus sehr hoch ausfielen, kann wie beim Emphyseindex nur von einer Tendenz gesprochen werden. Ein Grund für die, im Gegensatz zur Studie von Dransfield et al. [13], deutlich erhöhten p -Werte und die dadurch fehlende statistische Signifikanz könnte die geringere Patientenzahl unserer Studie ($n=145$ vs. $n=396$) sein.

4.3.2 Korrelationen

Beim Vergleich der beiden Messmethoden Computertomographie und Lungenfunktion nehmen gewisse Faktoren Einfluss auf das Ergebnis. So wird die Lungenfunktion in aufrecht sitzender Position und als dynamische Untersuchung durchgeführt, während die CT-Aufnahmen in Rückenlage und statisch, entweder in maximaler Inspiration oder Expiration, angefertigt werden. Dadurch lässt sich eventuell erklären, dass zwar eine signifikante ($p < 0,001$) Korrelation zwischen der spirometrisch ermittelten TLC und dem TLV aus der Computertomographie besteht, der Korrelationskoeffizient jedoch moderat ausfällt ($r=0,675$).

Trotzdem konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied bei den in der Computertomographie gemessenen Werten totales Lungenvolumen, totales

Emphysemvolumen und beim Emphysemquotienten zwischen COPD-Kranken und Gesunden festgestellt werden. Diese Resultate demonstrieren, dass die Diagnose eines Lungenemphysems in der Computertomographie möglich ist, was auch mit der aktuellen Literatur übereinstimmt [44].

Kauczor et al. [27] und Zaporozhan et al. [53] verglichen die softwarebasierte Emphysemquantifizierung in Inspiration und Expiration. Während bei Kauczor et al. der Korrelationskoeffizient zwischen der durchschnittlichen Lungendichte und dem Residualvolumen in Expiration 0,68 betrug, fiel er in Inspiration auf 0,55 ab ($p < 0,05$). Daraus schlossen die Autoren, dass die Auswertung in Expiration besser geeignet war als in Inspiration. Auch Zaporozhan et al. konnten in ihrer Studie bei der Korrelation zwischen Emphysemvolumen und spirometrischen Parametern einen Unterschied zwischen Expirationslage und Inspirationslage ausmachen (Bsp. Emphysemvolumen und Residualvolumen: $r = 0,93$ vs. $r = 0,83$). Dass unsere CT-Untersuchungen in Inspiration angefertigt wurden, kann die moderate Korrelation ($r = -0,344$) zwischen der FEV_1 und dem Emphysemindeks erklären. Camiciottoli et al. [9] sind der Ansicht, dass die Dichteabschwächung des Lungenparenchyms während der Inspiration eine effektive Bewertung der Parenchymzerstörung zulässt. Um aber das funktionelle Defizit der COPD evaluieren zu können, wären Aufnahmen in Expiration besser geeignet. Da eine zusätzliche CT-Untersuchung mit einer erhöhten Strahlenexposition einhergeht, sollten low-dose Techniken einschließlich Dosismodulation verwendet werden [11,16,32]. In unserer retrospektiven Studie war aufgrund des Studiendesigns ein Vergleich der Aufnahmen in Inspiration mit denen in Expiration eines Patienten nicht möglich.

4.4 Ausblick

Die Computertomographie bei der COPD bietet eine verbesserte morphologische Diagnostik sowie die Möglichkeit zur Beurteilung des Erkrankungsausmaßes. Morphologische Veränderungen, die in der Computertomographie sichtbar sind entsprechen weitestgehend den Parenchymdestruktionen in der Histologie. Im Vergleich zur Lungenfunktion erlaubt die CT somit ein direktes Bild von der pathologischen Ursache einer Atemwegsobstruktionsstörung machen. Zusätzlich

liefert die Computertomographie einen Gewinn an Informationen bei objektiver Schweregradeinschätzung durch gut reproduzierbare Ergebnisse im Langzeitverlauf.

Der BODE-Index [36] ist ein prognostischer klinischer Index, der verschiedene klinische Parameter enthält, wie z.B. den body mass index, die subjektiv eingeschätzte Dyspnoe des Patienten und die Leistungsfähigkeit. Ein Vergleich dieses Scores mit den Messungen der CT-Untersuchung könnte eventuell beantworten, ob die von der Software berechneten Parameter wie TLV oder Emphyseindex die Detektion früher Stadien der COPD verbessert. So wäre eine frühzeitige Therapie möglich, unabhängig von der Compliance der Patienten.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der Studie war die Detektion und Quantifizierung des Lungenemphysems mithilfe einer neuen Software aus vorhandenen Computertomographieuntersuchungen des Thorax sowie der Vergleich dieser Werte mit spirometrischen Parametern. 474 Patienten wurden mit Hilfe der Spirometrie und der Computertomographie (CT) untersucht und ihre Daten retrospektiv ausgewertet. Die Messung des Emphysemvolumens erfolgte softwaregestützt. Es wurden die Messergebnisse von Patienten mit Atemwegobstruktion und von Patienten ohne Obstruktion (eingeteilt nach den GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) -Kriterien) verglichen. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede sowohl für die spirometrischen als auch für die computertomographisch erfassten Parameter, bei denen neben dem Emphysemindex auch der Bronchusindex für fast alle Bronchien auf Seiten der Gruppe mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) signifikant erhöht war. So betrug der durchschnittliche Emphysem-Index für die COPD-Gruppe 5,3 und für die Patienten ohne Obstruktion 0,7 ($p < 0,001$). Bis auf die Vitalkapazität waren auch alle spirometrisch erhobenen Parameter bei den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Atemwegobstruktion (COPD) sowohl durch das Lungenemphysem (Emphysemphänotyp), als auch auf dem Boden einer Bronchialwandverdickung (Atemwegsphänotyp) entstehen kann. Das in der CT ermittelte totale Lungenvolumen und die spirometrisch bestimmte totale Lungenskapazität korrelierten signifikant ($r = 0,675$) ($p < 0,001$), genauso wie der Emphysemindex in der CT und die Einsekundenkapazität FEV_1 ($r = -0,360$) ($p < 0,001$). Beim Vergleich der männlichen Patienten mit den weiblichen besteht bei Betrachtung der Durchschnittswerte eine Tendenz der Männer zum Emphysemphänotyp und der Frauen zum Atemwegsphänotyp der COPD. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Computertomographie in der Lage ist, emphysematös verändertes Lungenparenchym zu erkennen und zu quantifizieren. Die von der Software berechneten Parameter korrelierten mit spezifischen Parametern aus der Spirometrie. Die frühzeitige Erkennung ist essentiell für die Prognose und Therapie von COPD-Patienten. Hier besteht ein großer Vorteil der CT gegenüber der Lungenfunktion, die das Emphysem erst erkennt, wenn bereits eine Funktionseinschränkung vorliegt. Desweiteren kann in

der Computertomographie zwischen den zu Grunde liegenden Funktionsstörungen (Emphysem oder Bronchialwandverdickung) differenziert werden. Nachteile der Computertomographie sind die Strahlenexposition auf der einen Seite und die im Moment noch höheren Kosten auf der anderen. Weitere Studien mit größeren Kohorten werden nötig sein, um den Einfluss dieser Ergebnisse auf das diagnostische und therapeutische Vorgehen einordnen zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Achenbach T, Weinheimer O, Buschsieweke C (2004) Fully automatic detection and quantification of emphysema on thin section MD-CT of the chest by a new and dedicated software. *Fortschr Roentgenstr* 176:1409-1415
2. Adams H, Bernard MS, McConnochie K (1991) An appraisal of CT pulmonary density mapping in normal subjects. *Clin Radiol* 43:238-242
3. American Thoracic Society (1962) A statement by the committee on diagnostic standards for non-tuberculosis respiratory diseases: Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Dis* 85:762-768
4. American Thoracic Society (1991) Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 144:1202-1218
5. Arakawa H, Gevenois PA, Saito Y (2005) Silicosis: Expiratory thin-section CT assessment of airway obstruction. *Radiology* 236:1059-1066
6. Aziz ZA, Wells AU, Desai SR (2005) Functional impairment in emphysema: contribution of airway abnormalities and distribution of parenchymal disease. *Am J Roentgenol* 185:1509-1515
7. Berger P, Perot V, Desbarats P (2005) Airway wall thickness in cigarette smokers: quantitative thin-section CT assessment. *Radiology* 235:1055-1064
8. Bolande RP, Tucker AS (1964) Pulmonary emphysema and other cardio-respiratory lesions as part of the Marfan abiotrophy. *Pediatrics* 33:356-366
9. Camiciottoli G, Bartolucci M, Maluccio NM (2006) Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD – Lung attenuation vs lung function and dyspnea severity. *Chest* 129:558-564

10. Cerveri I, Dore R, Corsico A (2004) Assessment of emphysema in COPD. *Chest* 125:1714-1718
11. Das M, Mahnken AH, Muehlenbruch G (2005) Individually adapted examination protocols for reduction of radiation exposure for 16-MDCT chest examinations. *Am J Roentgenol* 184:1437-1443
12. Desai SR, Hansell DM, Walker A (2007) Quantification of emphysema: a composite physiologic index derived from CT estimation of disease extent. *Eur Radiol* 17:911-918
13. Dransfield MT, Washko GR, Foreman MG (2007) Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *Chest* 132:464-470
14. Gevenois PA, de Maertelaar V, De Vuyst P (1995) Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 152:653-657
15. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaar V (1996) Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 154:187-192
16. Gierada DS, Pilgram TK, Whiting BR (2007) Comparison of standard- and low-radiation-dose CT for quantification of emphysema. *Am J Roentgenol* 188:42-47
17. Gietema HA, Schilham AM, van Ginneken B (2007) Cancer screening setting: detection of real increase in extent of emphysema. *Radiology* 244:890-897
18. GOLD (2006) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary, updated <http://www.goldcopd.org> (14.02.2009)

19. Goldin JG (2004) Quantitative CT of emphysema and the airways. *J Thorac Imaging* 19:235-240
20. Hansell DM (2005) Airway diseases. In: Hansell DM, Armstrong P, Lynch DA, McAdams HP (eds) *Imaging of the diseases of the chest*, 4th edn. Elsevier Mosby, New York
21. Hayhurst MD, Flenley DC, McLean A (1984) Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet* 2:320-322
22. Herold G und Mitarbeiter (2006). *Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Herold Verlag, 300-307
23. Hersh CP, Washko GR, Jacobson FL (2007) Interobserver variability in the determination of upper lobe-predominant emphysema. *Chest* 131:424-431
24. Jacobi V, Thalhammer A, Vogl T (2003) Erkrankungen der Atemwege. In: Freyschmidt J, Galanski M (Hrsg). *Handbuch diagnostische Radiologie Thorax*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 151-198
25. Kalender WA, Rienmueller R, Seissler W (1990) Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT. *Radiology* 175:265-268
26. Katsura S, Martin CJ (1967) The roentgenologic diagnosis of anatomic emphysema. *Am Rev Respir Dis* 96:700-706
27. Kauczor HU, Hast J, Heussel CP (2002) CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory / expiratory position: comparison with pulmonary function tests. *Eur Radiol* 12:2757-2763
28. Kuhn C (1986) The biochemical pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases: protease-antiprotease imbalance in emphysema and diseases of the airways. *J Thorac Imag* 1:1-6

29. Kuhnigk J-M, Dicken V, Zidowitz S (2005) New tools for computer assistance in thoracic CT. Part 1. Functional analysis of lungs, lung lobes, and bronchopulmonary segments. *Radiographics* 25:525-536
30. Kurashima K, Takayanagi N, Sato N (2005) High resolution CT and bronchial reversibility test for diagnosing COPD. *Respirology* 10:316-322
31. Ley-Zaporozhan J, Ley S, Kauczor H-U (2008) Morphological and functional imaging in COPD with CT and MRI: present and future. *Eur Radiol* 18:510-521
32. Madani A, De Maertelaer V, Zanen J (2007) Dose and section thickness at multidetector CT quantification – comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 243:250-257
33. Mishima M, Oku Y, Kawakami K (1997) 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* 8:19-34
34. Moroni C, Mascalchi M, Camiciottoli G (2003) Comparison of spirometric-gated and –ungated HRCT in COPD. *J Comput Assist Tomogr* 27:375-379
35. Nicklaus TM, Stowell DW, Christiansen WR (1966) The accuracy of the roentgenologic diagnosis of chronic pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 93:889-899
36. Ong KC, Lu SJ, Soh CS (2006) Does the multidimensional grading system (BODE) correspond to differences in health status of patients with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 1:91-96
37. Orlandi I, Moroni C, Camiciottoli G (2005) Chronic obstructive pulmonary disease: thin-section CT measurement of airway wall thickness and lung attenuation. *Radiology* 234:604-610

38. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM (2001) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1256-1276
39. Prokop M, Galanski M; Ganzkörper – Computertomographie, Spiral - und Multisclice - CT, 1. Auflage 1998. Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York, 165-167
40. Sachs L (2002) Weitere Anwendungen der z-Transformation. In: Sachs L (ed) *Angewandte Statistik*, 10th edn Springer Heidelberg Berlin, 543-547
41. Sanders C, Nath PH, Bailey WC (1988) Detection of emphysema with computed tomography: correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest Radiol* 23:262-266
42. Sanders C (1991) The radiographic diagnosis of emphysema. *Radiol Clin North Am* 29:1019-1030
43. Sashidhar K, Gulati M, Gupta D (2002) Emphysema in heavy smokers with normal chest radiography. Detection and quantification by HRCT. *Acta Radiol* 43:60-65
44. Shaker SB, Dirksen A, Laursen LC (2004) Short-term reproducibility of computed tomography-based lung density measurements in Alpha-1 antitrypsin deficiency and smokers with emphysema. *Acta Radiol* 45:424-430
45. Slusarcick AL, McCaig LF (2000) National Hospital Ambulatory medical Care Survey: 1998 outpatient department summary. *Adv Data* 317:1-23
46. Sobonya RE, Burrows B (1983) The epidemiology of emphysema. *Clin Chest Med* 4:351-358

47. Stern EJ, Frank MS (1994) CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 162:791-798
48. Stolk J, Putter H, Bakker EM, (2007) Progression parameters for emphysema: a clinical investigation. *Respiratory Medicine* 101:1924-1930
49. Sutinen S, Christoforidis AJ, Klugh GA (1965) Roentgenologic criteria for the recognition of non-symptomatic pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 91:69-76
50. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K (2004); Respiratory Failure Research Group in Japan. Clinical phenotypes of COPD: results of a Japanese epidemiological survey. *Respirology* 9:331-336
51. Uppaluri R, Mitsa T, Sonka M (1997) Quantification of pulmonary emphysema from lung CT images. *Am J Respir Crit Care Med* 156:248-254
52. Watanuki Y, Suzuki S, Nishikawa M (1994) Correlation of quantitative CT with selective alveolobronchogram and pulmonary function tests in emphysema. *Chest* 106:806-813
53. Zaporozhan J, Ley S, Eberhardt R (2005) Paired inspiratory / expiratory volumetric thin-slice CT scan for emphysema analysis: comparison of different quantitative evaluations and pulmonary function test. *Chest* 128:3212-3220

7. Danksagungen

Recht herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Brambs für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit zur Promotion in seiner Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Ulm.

Besonderer Dank gebührt meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Sandra Pauls, sowie Herrn PD Dr. med. Martin Hetzel für die beispielhafte Betreuung und die vielen wertvollen Ratschläge, die bei der Erstellung dieser Arbeit von unschätzbarem Wert waren.

Desweiteren möchte ich mich herzlich bei allen Ärzten, MTRA's und MTA's der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie sowie der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Ulm für die Unterstützung bedanken.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinem Bruder David.

Nicht zuletzt bin ich meinen Eltern zu großem Dank verpflichtet, für ihre jahrelange Unterstützung, den uneingeschränkten Rückhalt und die Motivierung nicht nur während des Studiums.

8. Lebenslauf

Name	Daniel George Gulkin
Geburtsdatum	12.02.1982
Geburtsort	Krumbach (Schwaben)
Eltern	Robert Franz Gulkin Eva-Maria Gulkin, geb. Schindlbeck
Schulbildung	1995 - 2001 Internationale Deutsche Schule Brüssel (Belgien) 1992 - 1995 Simpert – Kraemer – Gymnasium Krumbach
Zivildienst	2001 - 2002 Intensivstation Kreiskrankenhaus Krumbach
Studium	2002 - 2008 Universität Ulm
PJ/Famulaturen	2008 Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin 2007 Virginia Commonwealth University, Richmond, VA. (USA), Orthopädie 2007 Universitätsklinikum Ulm, Unfallchirurgie 2007 Duke University Medical Center, Durham, NC. (USA), Radiologie 2006 Universitätsklinikum Ulm, Radiologie 2005 Kreiskrankenhaus Krumbach, Viszeralchirurgie 2005 Kreiskrankenhaus Krumbach, Anästhesie
Examina	2008 Staatsexamen 2006 United States Medical Licensing Examination (Step1) 2004 Physikum
Ärztliche Tätigkeit	2009 Assistenzarzt an der chirurgischen Klinik III der Universi- tät Ulm, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. F. Gebhard

Publikationen

Krischak GD, Krasteva A, Schneider F, Gulkin D, Gebhard F, Kramer M. Physiotherapy after volar plating of wrist fractures is effective using a home exercise program. Arch Phys Med Rehabil 2009;90:537-44

Isaacs J, Howard S, Gulkin D.

A Prospective Study on the Initial results of a Low Profile Ulnar Shortening Osteotomy System. Hand (NY) 2009. Sep 22. [Epub ahead of print]

Pauls S, Gulkin D, Feuerlein S, Muche R, Krüger S, Schmidt SA, Dharaiya E, Brambs HJ, Hetzel M (2009) Assessment of COPD severity by computed tomography: correlation with lung functional testing. Clin Imaging 2010 May-Jun;34(3):172-8

Vorträge

Pauls S, Gulkin D, Schmidt SA, Dharayia E, Wibmer T, Schumann C, Brambs H-J, Krüger S. Semiautomatische Emphysemdetektion mittels MDCT des Thorax – Vergleich mit spirometrischen Parametern. Fortschr Roentgenstr 2008; 180: S133. 89. Deutscher Röntgenkongress, 30.04.-03.05.2008, Berlin, Deutschland

Pauls S, Gulkin D, Feuerlein S, Muche R, Krüger S, Dharaiya E, Brambs HJ, Hetzel M (2009) Assessment of illness severity in patients with COPD using computed tomography: Correlation with lung functional testing. 2nd World Congress of Thoracic Imaging (WCTI), 30.05.-02.06.2009, Valencia, Spain