

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke



*Zusammenhang zwischen Lungenmorphologie in der Computertomographie und  
Ergebnissen von Lungenfunktionsuntersuchungen vom gleichen Tag bei  
erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose*

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Leona Schwingshandl

aus

Starnberg

2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Erster Gutachter: Prof. Dr. Gerd Ullrich Müller-Lisse

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Amanda Tufman

Dritter Gutachter: PD Dr. Daniel Maxien

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Juli 2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>11</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>13</b>
<b>Abstract</b>	<b>15</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>17</b>
<b>1.1 Mukoviszidose</b>	<b>17</b>
1.1.1 Definition	17
1.1.2 Epidemiologie	17
1.1.3 Ätiologie	17
1.1.4 Pathophysiologie	18
1.1.5 Klinik	18
1.1.6 Diagnostik	19
1.1.7 Therapie	20
1.1.8 Prognose	21
<b>1.2 Lungenfunktionstests</b>	<b>21</b>
1.2.1 Definition	21
1.2.2 Lungenvolumina und Atemstromstärken	21
1.2.3 Untersuchungsverfahren	23
1.2.3.1 Spirometrie	23
1.2.3.2 Ganzkörperplethysmographie	24
1.2.4 Ventilationsstörungen	25
1.2.4.1 Obstruktion	25
1.2.4.2 Restriktion	26
1.2.5 Lungenfunktionstests bei Mukoviszidose	26
<b>1.3 Computertomographie</b>	<b>27</b>
1.3.1 Definition	27
1.3.2 Aufbau und Funktionsweise	28
1.3.3 Bildentstehung	28
1.3.4 Anwendung	30
1.3.5 Hochauflösende Computertomographie	31
1.3.6 Computertomographie bei Mukoviszidose	32
1.3.6.1 Anwendung	32

1.3.6.2 Morphologische Lungenveränderungen	32
1.3.6.3 Brody-Score	36
<b>1.4 Zielsetzung und Fragestellungen</b>	<b>39</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>41</b>
<b>2.1 Studiendesign</b>	<b>41</b>
<b>2.2 Studienteilnehmer</b>	<b>41</b>
<b>2.3 Lungenfunktion</b>	<b>43</b>
<b>2.4 Lungenmorphologie</b>	<b>44</b>
2.4.1 Akquisition der CT-Aufnahmen	44
2.4.2 Vorbereitende Maßnahmen	46
2.4.3 Erhebung des Brody-Scores	47
<b>2.5 Statistische Methoden</b>	<b>49</b>
2.5.1 t-Test	49
2.5.2 Chi-Quadrat-Test	50
2.5.3 McNemar-Test	51
2.5.4 Bland-Altman-Plot	52
2.5.5 Pearson-Korrelationsanalyse	52
2.5.6 Spearman-Rangkorrelationsanalyse	53
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>54</b>
<b>3.1 Studienteilnehmer</b>	<b>54</b>
<b>3.2 Lungenfunktion</b>	<b>55</b>
<b>3.3 Lungenmorphologie</b>	<b>56</b>
<b>3.4 Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und -morphologie</b>	<b>56</b>
3.4.1 Einsekunden-Kapazität und Brody-Score	57
3.4.2 Forcierte Vitalkapazität und Brody-Score	60
3.4.3 Nach Lungenfunktionsstatus geordnete Brody-Scores	63
<b>3.5 Weitere Auswertungen</b>	<b>66</b>
3.5.1 Reproduzierbarkeit des Brody-Scores	66
3.5.1.1 Inter-Observer-Reproduzierbarkeit	66
3.5.1.2 Intra-Observer-Reproduzierbarkeit	73
3.5.2 Unterlappenbetonte im Vergleich zu ober- und mittellappenbetonter Mukoviszidose-bedingter Lungenerkrankung	75
3.5.2.1 Alter	79

3.5.2.2 Geschlecht	79
3.5.2.3 Mutationsstatus	80
3.5.2.4 Körpergröße	80
3.5.2.5 Gewicht	81
3.5.2.6 Alter der computertomographischen Aufnahme	81
3.5.2.7 Brody-Score	81
3.5.2.8 Lungenfunktionsstatus	82
3.5.3 Abhängigkeit des Brody-Scores	85
3.5.3.1 Alter	85
3.5.3.2 Geschlecht	86
3.5.3.3 Mutationsstatus	87
3.5.3.4 Body-Mass-Index	88
3.5.3.5 Alter der computertomographischen Aufnahme	89
<b>4. Diskussion</b>	<b>91</b>
<b>4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse</b>	<b>91</b>
<b>4.2 Limitationen</b>	<b>91</b>
<b>4.3 Interpretation</b>	<b>95</b>
4.3.1 Zusammenhang zwischen Lungenmorphologie in der Computertomographie und Lungenfunktionstestergebnissen vom gleichen Tag bei Patienten mit Mukoviszidose	95
4.3.2 Unterlappenbetonte im Vergleich zu ober- und mittellappenbetonter Mukoviszidose- bedingter Lungenerkrankung	101
4.3.3 Reproduzierbarkeit des Brody-Scores	102
<b>4.4 Schlussfolgerung</b>	<b>107</b>
<b>4.5 Ausblick</b>	<b>108</b>
<b>Anhang</b>	<b>110</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>116</b>
<b>Danksagung</b>	<b>125</b>
<b>Affidavit</b>	<b>126</b>
<b>Publikationsliste</b>	<b>127</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Übersicht der statischen Lungenvolumina	<b>22</b>
<b>Abbildung 2:</b> Atemschleife und Verschluss-Druck-Kurve eines Mukoviszidose-Patienten	<b>25</b>
<b>Abbildung 3:</b> Fluss-Volumen-Diagramm eines Patienten mit Mukoviszidose	<b>26</b>
<b>Abbildung 4:</b> Fluss-Volumen-Diagramm mit Emphysemknick	<b>26</b>
<b>Abbildung 5:</b> Thorax-Computertomographie im Lungenfenster	<b>29</b>
<b>Abbildung 6:</b> Thorax-Computertomographie (gleiches Schnittbild) im Knochenfenster	<b>29</b>
<b>Abbildung 7:</b> Computertomographie des Thorax (nicht hochauflösend)	<b>32</b>
<b>Abbildung 8:</b> Hochauflösende Computertomographie des Thorax	<b>32</b>
<b>Abbildung 9:</b> multiple Bronchiektasien beidseits	<b>33</b>
<b>Abbildung 10:</b> ausgeprägte Bronchiektasien	<b>33</b>
<b>Abbildung 11:</b> Schleimverlegte Bronchien	<b>34</b>
<b>Abbildung 12:</b> Bronchialwandverdickungen	<b>34</b>
<b>Abbildung 13:</b> Mosaikmuster bei Überblähung	<b>35</b>
<b>Abbildung 14:</b> Konsolidierungen beidseits	<b>35</b>
<b>Abbildung 15:</b> Lungenzyste im linken Oberlappen	<b>35</b>
<b>Abbildung 16:</b> Pleuranahe Bullae beidseits apikal	<b>35</b>
<b>Abbildung 17:</b> Milchglastrübung im rechten Unterlappen	<b>36</b>
<b>Abbildung 18:</b> Systematik und Berechnung des Brody-Scores	<b>38</b>
<b>Abbildung 19:</b> Vorgehensweise bei der Auswahl der Studienteilnehmer (Flow-Chart)	<b>42</b>
<b>Abbildung 20:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Gesamt-Brody-Score (Beobachter 1)	<b>57</b>
<b>Abbildung 21:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Gesamt-Brody-Score (Beobachter 2)	<b>57</b>
<b>Abbildung 22:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Bronchiektasien (Beobachter 1)	<b>58</b>
<b>Abbildung 23:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Bronchiektasien (Beobachter 2)	<b>58</b>
<b>Abbildung 24:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Mukusimpaktion (Beobachter 1)	<b>58</b>
<b>Abbildung 25:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Mukusimpaktion (Beobachter 2)	<b>58</b>
<b>Abbildung 26:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Bronchialwandverdickung (Beobachter 1)	<b>58</b>
<b>Abbildung 27:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Bronchialwandverdickung (Beobachter 2)	<b>58</b>
<b>Abbildung 28:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen (Beobachter 1)	<b>59</b>
<b>Abbildung 29:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen (Beobachter 2)	<b>59</b>
<b>Abbildung 30:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Überblähung (Beobachter 1)	<b>59</b>
<b>Abbildung 31:</b> Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Überblähung (Beobachter 2)	<b>59</b>
<b>Abbildung 32:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Gesamt-Brody-Score (Beobachter 1)	<b>60</b>
<b>Abbildung 33:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Gesamt-Brody-Score (Beobachter 2)	<b>60</b>
<b>Abbildung 34:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Bronchiektasien (Beobachter 1)	<b>61</b>
<b>Abbildung 35:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Bronchiektasien (Beobachter 2)	<b>61</b>
<b>Abbildung 36:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Mukusimpaktion (Beobachter 1)	<b>61</b>

<b>Abbildung 37:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Mukusimpaktion (Beobachter 2)	<b>61</b>
<b>Abbildung 38:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Bronchialwandverdickung (Beobachter 1)	<b>62</b>
<b>Abbildung 39:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Bronchialwandverdickung (Beobachter 2)	<b>62</b>
<b>Abbildung 40:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen (Beobachter 1)	<b>62</b>
<b>Abbildung 41:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen (Beobachter 2)	<b>62</b>
<b>Abbildung 42:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Überblähung (Beobachter 1)	<b>62</b>
<b>Abbildung 43:</b> Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Überblähung (Beobachter 2)	<b>62</b>
<b>Abbildung 44:</b> Sub-Scores (Beobachter 2), nach aufsteigender Einsekunden-Kapazität geordnet	<b>64</b>
<b>Abbildung 45:</b> Sub-Scores (Beobachter 1), nach aufsteigender Einsekunden-Kapazität geordnet	<b>64</b>
<b>Abbildung 46:</b> Brody-Scores (Beobachter 1), nach aufsteigender Lungenfunktion geordnet, vs. Einsekunden-Kapazität und Forcierte Vitalkapazität	<b>65</b>
<b>Abbildung 47:</b> Brody-Scores (Beobachter 2), nach aufsteigender Lungenfunktion geordnet, vs. Einsekunden-Kapazität und Forcierte Vitalkapazität	<b>65</b>
<b>Abbildung 48:</b> Inter-Observer-Reproduzierbarkeit, Bland-Altman-Plot (Gesamt-Brody-Score)	<b>67</b>
<b>Abbildung 49:</b> Prozentuale Abweichungen beider Beobachter vom gemittelten Brody-Score	<b>68</b>
<b>Abbildung 50:</b> Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Gesamt-Brody-Score)	<b>69</b>
<b>Abbildung 51:</b> Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Bronchiektasien)	<b>69</b>
<b>Abbildung 52:</b> Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Mukusimpaktion)	<b>70</b>
<b>Abbildung 53:</b> Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Bronchialwandverdickung)	<b>70</b>
<b>Abbildung 54:</b> Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen)	<b>71</b>
<b>Abbildung 55:</b> Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Überblähung)	<b>71</b>
<b>Abbildung 56:</b> Brody-Scores, nach Dekaden geordnet (Beobachter 1 vs. Beobachter 2)	<b>72</b>
<b>Abbildung 57:</b> Intra-Observer-Reproduzierbarkeit, Bland-Altman-Plot (Beobachter 1)	<b>74</b>
<b>Abbildung 58:</b> Intra-Observer-Reproduzierbarkeit, Bland-Altman-Plot (Beobachter 2)	<b>75</b>
<b>Abbildung 59:</b> Brody-Score vs. Einsekunden-Kapazität im Vergleich zwischen ober- und unterlappenbetonten Studienteilnehmern (Beobachter 1)	<b>83</b>
<b>Abbildung 60:</b> Brody-Score vs. Einsekunden-Kapazität im Vergleich zwischen ober- und unterlappenbetonten Studienteilnehmern (Beobachter 2)	<b>84</b>
<b>Abbildung 61:</b> Brody-Score vs. Forcierte Vitalkapazität im Vergleich zwischen ober- und unterlappenbetonten Studienteilnehmern (Beobachter 1)	<b>84</b>
<b>Abbildung 62:</b> Brody-Score vs. Forcierte Vitalkapazität im Vergleich zwischen ober- und unterlappenbetonten Studienteilnehmern (Beobachter 2)	<b>84</b>
<b>Abbildung 63:</b> Alter vs. Brody-Score (Beobachter 1)	<b>85</b>
<b>Abbildung 64:</b> Alter vs. Brody-Score (Beobachter 2)	<b>85</b>
<b>Abbildung 65:</b> Geschlecht vs. Brody-Score (Beobachter 1)	<b>86</b>
<b>Abbildung 66:</b> Geschlecht vs. Brody-Score (Beobachter 2)	<b>86</b>
<b>Abbildung 67:</b> Genotyp vs. Brody-Score (Beobachter 1)	<b>88</b>
<b>Abbildung 68:</b> Genotyp vs. Brody-Score (Beobachter 2)	<b>88</b>
<b>Abbildung 69:</b> Body-Mass-Index vs. Brody-Score, Frauen (Beobachter 1)	<b>89</b>

<b>Abbildung 70:</b> Body-Mass-Index vs. Brody-Score, Frauen (Beobachter 2)	<b>89</b>
<b>Abbildung 71:</b> Body-Mass-Index vs. Brody-Score, Männer (Beobachter 1)	<b>89</b>
<b>Abbildung 72:</b> Body-Mass-Index vs. Brody-Score, Männer (Beobachter 2)	<b>89</b>
<b>Abbildung 73:</b> Alter der Bilddatensätze vs. Brody-Score (Beobachter 1)	<b>90</b>
<b>Abbildung 74:</b> Alter der Bilddatensätze vs. Brody-Score (Beobachter 2)	<b>90</b>

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Computertomographen der ausgewerteten Aufnahmen	<b>45</b>
<b>Tabelle 2:</b> Technische Parameter zu den befundeten Bilddatensätzen	<b>45</b>
<b>Tabelle 3:</b> Strahlenexpositionsparameter der computertomographischen Aufnahmen	<b>46</b>
<b>Tabelle 4:</b> schematisches Vorgehen bei der Erhebung des Brody-Scores	<b>47</b>
<b>Tabelle 5:</b> Vierfeldertafel (Chi-Quadrat-Test)	<b>50</b>
<b>Tabelle 6:</b> Vierfeldertafel (McNemar-Test)	<b>51</b>
<b>Tabelle 7:</b> Mutationsverteilung der Studienteilnehmer	<b>54</b>
<b>Tabelle 8:</b> Alters-, Größen- und Gewichtsverteilung der teilnehmenden Patienten	<b>55</b>
<b>Tabelle 9:</b> absolute Lungenfunktionswerte in Litern	<b>55</b>
<b>Tabelle 10:</b> relative Lungenfunktionswerte in Prozent des Sollwerts	<b>55</b>
<b>Tabelle 11:</b> Brody-Score-Vergabe inkl. Sub-Scores, Beobachter 1 vs. Beobachter 2	<b>56</b>
<b>Tabelle 12:</b> Bestimmtheitsmaß, Pearson- und Spearman-Korrelationskoeffizient im Vergleich (Einsekunden-Kapazität vs. Brody-Score)	<b>60</b>
<b>Tabelle 13:</b> Bestimmtheitsmaß, Pearson- und Spearman-Korrelationskoeffizient im Vergleich (Forcierte Vitalkapazität vs. Brody-Score)	<b>63</b>
<b>Tabelle 14:</b> Brody-Score-Differenzen zwischen den Beobachtern	<b>66</b>
<b>Tabelle 15:</b> Berechnung der Parameter des Bland-Altman-Plots (Inter-Observer-Reproduzierbarkeit)	<b>67</b>
<b>Tabelle 16:</b> Bestimmtheitsmaß, Pearson- und Spearman-Korrelationskoeffizient im Vergleich (Inter-Observer-Reproduzierbarkeit)	<b>72</b>
<b>Tabelle 17:</b> Brody-Score-Differenzen innerhalb jeden Beobachters	<b>73</b>
<b>Tabelle 18:</b> Berechnung der Parameter der Bland-Altman-Plots für die zwei Beobachter (Intra-Observer-Reproduzierbarkeit)	<b>74</b>
<b>Tabelle 19:</b> vier Gruppen der Unterlappenbewertungen im Vergleich zwischen beiden Beobachtern	<b>75</b>
<b>Tabelle 20:</b> Vierfeldertafel (McNemar-Test) der Unterlappenbewertungen beider Beobachter	<b>76</b>
<b>Tabelle 21:</b> Parameter t-Tests (Brody-Score-Unterschied zwischen verschiedenen Gruppen der Unterlappenbewertung der zwei Untersucher) für beide Beobachter	<b>76</b>
<b>Tabelle 22:</b> Parameter t-Tests (Unterschied in der Differenz aus Unter- und Ober- mit Mittellappen zwischen verschiedenen Gruppen der Unterlappenbewertung der zwei Untersucher) für beide Beobachter	<b>77</b>
<b>Tabelle 23:</b> Unterschied in der Differenz aus Unter- und Ober- mit Mittellappen zwischen verschiedenen Gruppen der Unterlappenbewertung der zwei Untersucher im Verhältnis zum Gesamt-Brody-Score beider Beobachter	<b>78</b>
<b>Tabelle 24:</b> Parameter t-Test (Altersunterschied zwischen ober- und unterlappenbetonten Mukoviszidose-Patienten)	<b>79</b>
<b>Tabelle 25:</b> Vierfeldertafel (Chi-Quadrat-Test) der Geschlechterverteilung zwischen unter- und oberlappenbetonten Studienteilnehmern	<b>79</b>
<b>Tabelle 26:</b> Vierfeldertafel (Chi-Quadrat-Test) der Mutationsverteilung zwischen unter- und oberlappenbetonten Teilnehmern	<b>80</b>

<b>Tabelle 27:</b> Parameter t-Test (Größenunterschied zwischen ober- und unterlappenbetonten Patienten mit Mukoviszidose)	<b>80</b>
<b>Tabelle 28:</b> Parameter t-Test (Gewichtsunterschied zwischen Mukoviszidose-Patienten mit Ober- und Unterlappenbetonung)	<b>81</b>
<b>Tabelle 29:</b> Parameter t-Test (Unterschied im Alter der computertomographischen Aufnahme zwischen ober- und unterlappenbetonten Patienten mit Mukoviszidose)	<b>81</b>
<b>Tabelle 30:</b> Parameter t-Tests (Brody-Score-Vergleich zwischen Patienten mit Ober- und Unterlappenbetonung) für beide Beobachter	<b>82</b>
<b>Tabelle 31:</b> Parameter t-Test (Lungenfunktionsvergleich zwischen Mukoviszidose-Patienten mit Ober- und Unterlappenbetonung)	<b>83</b>
<b>Tabelle 32:</b> Parameter t-Test (Brody-Score-Unterschied bezüglich des Geschlechts) für beide Beobachter	<b>86</b>
<b>Tabelle 33:</b> Parameter t-Tests (Brody-Score-Unterschiede bezüglich der verschiedenen CF-verursachenden Mutationen) für beide Beobachter	<b>87</b>
<b>Tabelle 34:</b> Parameter t-Test (Brody-Score-Unterschied bezüglich des Alters der computertomographischen Aufnahmen) für beide Beobachter	<b>90</b>
<b>Tabelle 35:</b> Vorangehende Studien (Vergleich zwischen Brody-Score und Einsekunden-Kapazität bzw. Forcierter Vitalkapazität)	<b>110</b>
<b>Tabelle 36:</b> Vorangehende Studien (Reproduzierbarkeit des Brody-Scores)	<b>112</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ATS</b>	American-Thoracic-Society
<b>AZV</b>	Atemzugvolumen
<b>Beob.</b>	Beobachter
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>C</b>	Zentrum der Hounsfield-Skala einer computertomographischen Fensterung
<b>CF</b>	Zystische Fibrose (Cystic fibrosis), Mukoviszidose
<b>CFTR</b>	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CTDIvol</b>	Computed-Tomography-Dose-Index
<b>DLP</b>	Dosis-Längen-Produkt
<b>ECSC</b>	European-Coal-and-Steel-Community
<b>ERS</b>	European-Respiratory-Society
<b>ERV</b>	Expiratorisches Reservevolumen
<b>EVC</b>	Expiratorische Vitalkapazität (Expiratory vital capacity)
<b>F-V-Diagramm</b>	Fluss-Volumen-Diagramm
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Einsekunden-Kapazität (Forced expiratory volume in 1 second)
<b>FRC</b>	Funktionelle Residualkapazität (Functional residual capacity)
<b>FVC</b>	Forcierte Vitalkapazität (Forced vital capacity)
<b>GLI</b>	Global-Lung-Function-Initiative
<b>GPG</b>	Ganzkörperplethysmographie
<b>HE</b>	Hounsfield-Einheiten
<b>HRCT</b>	Hochauflösende Computertomographie (High-resolution computed tomography)
<b>IC</b>	Inspiratorische Kapazität (Inspiratory capacity)
<b>IQR</b>	Interquartilbereich (Interquartile range)
<b>IRT</b>	Immunreaktives Trypsin
<b>IRV</b>	Inspiratorisches Reservevolumen
<b>ITGV, FRCpleth</b>	intrathorakales Gasvolumen
<b>IVC</b>	inspiratorische Vitalkapazität (Inspiratory vital capacity)
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>LFT</b>	Lungenfunktionstest
<b>LMU</b>	Ludwig-Maximilians-Universität
<b>M</b>	Mittelwert
<b>Md</b>	Median
<b>MDCT</b>	Multidetektor-Computertomographie, Mehrzeilen-Computertomographie
<b>MEF</b>	Maximaler expiratorischer Fluss
<b>ML</b>	Mittellappen

<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>OL</b>	Oberlappen
<b>PA</b>	Pseudomonas aeruginosa
<b>PACS</b>	Picture-Archiving-and-Communication-System
<b>PAP</b>	Pankreas-assoziiertes Protein
<b>PEF</b>	Expiratorischer Spitzenfluss (Peak expiratory flow)
<b>R</b>	Atemwegswiderstand (Resistance)
<b>r</b>	Pearson-Korrelationskoeffizient
<b>R<sup>2</sup></b>	Bestimmtheitsmaß
<b>rs</b>	Spearman-Korrelationskoeffizient
<b>RV</b>	Residualvolumen
<b>SD</b>	Standardabweichung (Standard deviation)
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TLC</b>	Totale Lungenkapazität (Total lung capacity)
<b>UL</b>	Unterlappen
<b>VC</b>	Vitalkapazität (Vital capacity)
<b>W</b>	Fensterbreite der Hounsfield-Skala einer computertomographischen Fensterung
<b>X<sup>2</sup></b>	Chi-Quadrat-Wert

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Mukoviszidose (CF) stellt die häufigste tödliche Erbkrankheit in der hellhäutigen Bevölkerung dar und ist nicht heilbar. Zu den Hauptmanifestationen der Erkrankung zählen pathologische Lungenveränderungen, welche v.a. in den Lungenoberlappen auftreten und im Krankheitsverlauf fortschreiten. Charakteristisch für CF sind hierbei insbesondere Bronchiektasien, es kann jedoch auch zu schleimverlegten oder wandverdickten Bronchien, Überblähungen und Parenchymveränderungen kommen. Diese pulmonalen Abnormalitäten bewirken eine Verschlechterung der Lungenfunktion, durchschnittlich wird dabei von einem jährlichen Abfall der forcierten Einsekunden-Kapazität ( $FEV_1$ ) von ca. 2% ausgegangen. Bei an CF Erkrankten werden deswegen zur Kontrolle des pulmonalen Krankheitsverlaufs regelmäßig Lungenfunktionstests (LFTs) durchgeführt und b. B. die Lunge zusätzlich bildgebend dargestellt. Den Goldstandard in der Bildgebung bei CF stellt dabei die Computertomographie (CT), insbesondere die hochauflösende CT (HRCT), dar. Aufgrund der sich fortlaufend verbessernden Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten steigt das Lebensalter von Patientinnen und Patienten (kurz: Patienten) mit CF und demzufolge die Anzahl an erwachsenen Betroffenen stetig an.

**Methoden:** Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven, mono-zentrischen Querschnittsstudie wurde bei 247 an CF erkrankten erwachsenen Patienten der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen aus LFTs und CT-Untersuchungen der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München vom gleichen Tag untersucht. Hierfür wurden die CT-Aufnahmen aller Studienteilnehmer von zwei unabhängigen Beobachtern (Beob.), einem habilitierten Facharzt für Radiologie und einer Zahnärztin als Promotionsstudentin der Radiologie, mit Hilfe des Brody-Scores, einem semiquantitativen CT-Scoring-System für CF-bedingte Lungenveränderungen, ausgewertet. Der Brody-Score setzt sich aus fünf Sub-Scores zusammen, welche das Vorhandensein, die Lokalisation bzw. Ausdehnung und den Schweregrad der erwähnten pulmonalen Abnormalitäten (s.o.) für jeden der sechs Lungenlappen (inkl. Lingula) untersuchen. Die einzelnen Sub-Scores werden zum (Gesamt-)Brody-Score aufsummiert. Die Ergebnisse der beiden Beob. wurden für jeden Studienteilnehmer mit der entsprechenden  $FEV_1$  und der forcierten Vitalkapazität (FVC) verglichen. Darüber hinaus wurde geprüft, wie reproduzierbar der Brody-Score zwischen den zwei Beob. und innerhalb eines jeden Beob. ist sowie, ob in der Studienkohorte auch CF-Patienten mit Unterlappenbetonung der Lungenveränderungen zu finden sind und ob diese eine schlechtere Lungenfunktion aufweisen als CF-Patienten mit Oberlappenbetonung.

**Ergebnisse:** Es konnte nachgewiesen werden, dass im Mittel eine hohe Korrelation zwischen dem Brody-Score bzw. seinen einzelnen Sub-Scores und der FEV<sub>1</sub> bzw. der FVC, und somit zwischen Lungenfunktion und -morphologie, bezogen auf tagesgleich durchgeführte Untersuchungen bei erwachsenen Patienten mit CF besteht. Nach dem Gesamt-Brody-Score (Pearson-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) = -0,68 bzw. -0,77 und Spearman-Korrelationskoeffizient ( $r_s$ ) = -0,71 bzw. -0,77 für die FEV<sub>1</sub>;  $r$  = -0,65 bzw. -0,72 und  $r_s$  = -0,66 bzw. -0,71 für die FVC) konnten dabei die höchsten Korrelationen für die Sub-Scores Bronchiektasien ( $r$  = -0,63 bzw. -0,73 und  $r_s$  = -0,66 bzw. -0,74 für die FEV<sub>1</sub>;  $r$  und  $r_s$  = jeweils -0,61 bzw. -0,68 für die FVC) und Bronchialwandverdickung ( $r$  = -0,63 bzw. -0,67 und  $r_s$  = -0,66 bzw. -0,68 für die FEV<sub>1</sub>;  $r$  = -0,58 bzw. -0,65 und  $r_s$  = -0,59 bzw. -0,64 für die FVC) festgestellt werden. Weiterhin wurde gezeigt, dass der Brody-Score im Durchschnitt eine sehr hohe Reproduzierbarkeit zwischen den zwei unterschiedlich erfahrenen Beob. aufzuweisen hat ( $r$  = 0,87 und  $r_s$  = 0,85) und zudem auch innerhalb eines Beob. reproduzierbar ist (durchschnittliche Abweichungen von 10,5% bzw. 16,4%). Das wichtigste Ergebnis dieser Arbeit stellt die Identifikation von CF-Patienten mit unterlappenbetonter Lungenerkrankung dar, welche im Mittel tatsächlich eine schlechtere Lungenfunktion aufzuweisen haben als oberlappenbetonte Betroffene ( $p$  = 0,001-0,003 für die FEV<sub>1</sub> und  $p$  = 0,002-0,005 für die FVC), welche zudem im Vergleich durchschnittlich weiter absinkt, je höher der Brody-Score und somit der Ausprägungsgrad der morphologischen Lungenveränderungen ausfällt.

**Schlussfolgerung:** Durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie, welche im Gegensatz zu vorangehenden Publikationen eine weitaus höhere Anzahl an Patienten aufzuweisen hat, wurde bestätigt, dass der ursprünglich für Kinder mit CF entwickelte Brody-Score als (HR)CT-Scoring-System auch bei erwachsenen CF-Patienten angewendet werden kann, da er hierbei ebenso hoch mit der Lungenfunktion korreliert und sehr reproduzierbar ist. Da zum jetzigen Stand noch keine Publikationen zur Lungenfunktion speziell von CF-Patienten mit Unterlappenbetonung der pulmonalen Pathologien veröffentlicht wurden, könnte unser Ergebnis, nämlich dass ebendiese Betroffenen eine schlechtere Lungenfunktion aufweisen als Erkrankte mit der als typisch geltenden Oberlappenbetonung, eine neue Erkenntnis in der CF-Forschung darstellen. Dies könnte ggf. über angepasste Diagnostik- und Therapiemaßnahmen sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung dieser Patientengruppe verbessern.

## Abstract

**Background:** Cystic fibrosis (CF) is the most common fatal hereditary disease in the fair-skinned population and cannot be cured. The main manifestations of the disease include pathological lung changes, which occur primarily in the upper lobes of the lungs and progress over the course of the disease. CF is characterized in particular by bronchiectasis, but it can also lead to mucous plugging, bronchial wall thickening, hyperinflation or parenchymal changes. These pulmonary abnormalities are associated with a deterioration in lung function, with an average annual drop in forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) of about 2%. Patients with CF therefore regularly undergo pulmonary function tests (PFTs) to monitor the pulmonary course of the disease and, if necessary, lung imaging. The gold standard in imaging CF-patients is computed tomography (CT), especially high-resolution CT (HRCT) of the chest. Due to the continuous improvement in diagnostic and therapeutic options, the age of patients with CF and consequently the number of adults affected is constantly increasing.

**Methods:** This retrospective, monocentric cross-sectional study investigated the relationship between the results of same-day PFTs and CT-examinations in the Department of Radiology at the Ludwig-Maximilians-University Hospital in Munich among 247 adult CF-patients. The CT-images of all study participants were evaluated by two independent observers, one attending radiologist and one dentist enrolled in a doctoral course of studies in radiology, using the Brody-score, a semi-quantitative CT-scoring-system for CF-related lung changes. The Brody-score comprises five sub-scores, which examine the respective presence, localization, extent and severity of the pulmonary abnormalities mentioned above for each of the six lung lobes (including the lingula as the left middle lung lobe). The individual sub-scores add up to the (total) Brody-score. Brody-scores obtained by the two observers were compared with the corresponding FEV<sub>1</sub> and forced vital capacity (FVC) for each study participant. Additional tests included the reproducibility of the Brody-score between observers and the repeatability within each observer, prevalence within the study group of CF-patients with lower-lobe predominance of CF-related lung changes and differences in PFT-results between CF-patients with lower-lobe predominance versus upper-lobe predominance of CF-related lung changes.

**Results:** Respective correlations between the Brody-score and its different sub-scores and both FEV<sub>1</sub> and FVC, and thus between lung function and morphology, were high on average for same-day CT and PFT examinations among adult patients with CF. The total Brody-score (Pearson correlation coefficient (r) = -0,68 and -0,77, Spearman correlation coefficient (rs) = -0,71 and -0,77 for FEV<sub>1</sub>; r = -0,65 and -0,72, rs = -0,66 and -0,71 for FVC) and the respective sub-scores for bronchiectasis (r = -0,63 and -0,73, rs = -0,66 and -0,74 for

FEV<sub>1</sub>; r and rs = -0,61 and -0,68 for FVC) and bronchial wall thickening (r = -0,63 and -0,67, rs = -0,66 and -0,68 for FEV<sub>1</sub>; r = -0,58 and -0,65, rs = -0,59 and -0,64 for FVC) showed the highest correlations with PFT-results. Both inter-observer reproducibility (r = 0,87 and rs = 0,85) and intra-observer repeatability (average deviations of 10,5% and 16,4%) of the Brody-score were very high. Additional tests identified a sub-group of CF-patients with lower-lobe predominance of CF-related lung changes whose lung function was significantly worse than in CF-patients with upper-lobe predominance, despite similar total Brody-scores (p = 0,001-0,003 for the FEV<sub>1</sub> and p = 0,002-0,005 for the FVC). Among CF-patients with lower-lobe predominance of CF-related lung changes, PFT-results also decreased with increasing total Brody-scores.

**Conclusion:** This study among 247 adult CF-patients with same-day CT and PFTs corroborates smaller previous publications, mostly among children and adolescents, confirming that the Brody-score, which was originally developed for children with CF, also applies to (HR-)CT of the chest in adult CF-patients, correlates highly with lung function and is well reproducible. As there are currently no publications on lung function in adult CF-patients with lower-lobe predominance of pulmonary pathologies, our finding of worse lung function among these patients appears to be new. Recognizing such patients could improve both their quality of life and their life expectancy if diagnostic and therapeutic measures adapt.

Aus formalen Gründen wird in dieser Arbeit vom durchgängigen Gebrauch geschlechtsspezifischer Personenbezeichnungen abgesehen, weswegen alle genannten Personengruppen geschlechtsneutral aufzufassen sind.

## 1. Einleitung

### 1.1 Mukoviszidose

#### 1.1.1 Definition

Mukoviszidose (Zystische Fibrose, Cystic fibrosis, **CF**) stellt die häufigste zum Tode führende genetisch angelegte Erkrankung in der hellhäutigen Bevölkerung dar und ist nicht heilbar [1].

#### 1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz beträgt in Deutschland zwischen 1:2500 und 1:4800 [2, 3]. Es leiden über 6500 deutsche Einwohner an CF und jährlich erkranken ca. 150-200 Patienten neu [4]. Weltweit leben etwa 70.000 Betroffene, wovon der Großteil europäischer oder nordamerikanischer Abstammung ist [5].

#### 1.1.3 Ätiologie

Die systemische Stoffwechselerkrankung beruht auf einer Mutation des „Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“(**CFTR**)-Gens auf dem siebten Chromosom [6]. Dieses Gen codiert für einen gleichnamigen Chlorid-Ionen-Transportkanal, das sog. CFTR-Protein [7]. Je nach Auswirkung der Genmutation auf Funktion, Stabilität oder Synthese des CFTR-Proteins kann zwischen sechs verschiedenen Mutationsklassen differenziert werden [8, 9]. Die mit ca. 70% in Deutschland am häufigsten vorkommende Mutation ist die sog. F508del-Mutation aus der zweiten Mutationsklasse [4, 10], bei der es zu einer Deletion von drei Basenpaaren im betroffenen Gen und daraus folgend zum Auslassen der Aminosäure Phenylalanin an Position 508 des CFTR-Proteins kommt [11, 12]. Insgesamt sind über 2.100 verschiedene CFTR-Genmutationen bekannt, von welchen mehrere hundert als sicher CF-auslösend gelten [10, 13].

Der Erbgang bei CF ist autosomal-rezessiv [14]. Aufgrund dessen müssen beide Elternteile eines Betroffenen Anlageträger sein, d.h. sie müssen entweder ebenfalls erkrankt sein oder als gesunde Träger jeweils ein mutiertes CFTR-Allel aufweisen, da es nur bei homozygotem Vorliegen des mutierten Allels zur Krankheitsausprägung kommt. In Mitteleuropa sind etwa 5% der Bevölkerung gesunde Anlageträger und könnten somit CF weitervererben [15].

### 1.1.4 Pathophysiologie

Durch die beschriebenen mutationsbedingten Funktions-, Stabilitäts- oder Synthesestörungen des CFTR-Proteins kommt es zu einem gestörten Chlorid-Ionen-Transport exkretorischer Drüsenzellen an Epithelgeweben zahlreicher Organe [10]. Aufgrund der zu geringen oder ausbleibenden Chloridsekretion verbleibt der Großteil der Chlorid-Ionen intrazellulär und Natrium-Ionen folgen entlang des Gradienten nach. Osmotisch bedingt kommt es dementsprechend zu einem extrazellulären Wasserentzug und dadurch zu einer Viskositätserhöhung der Drüsensekrete. [12]

Grundsätzlich sind die meisten inneren Organe von der Erkrankung betroffen, mit am stärksten jedoch die Lunge [2, 14]. Als Folge der hochviskösen Sekrete bzw. des Schleims kommt es zu insuffizienter mukoziliärer Clearance sowie verlegten Sekretausführungsgängen und dadurch bedingt zu Entzündungsvorgängen. Diese Entzündungen rufen Veränderungen wie auch Schädigungen an den betroffenen Organen hervor. [16] Insbesondere in der Lunge wird durch die zähe Schleimschicht auch eine Besiedlung und Infektion mit pathogenen Erregern begünstigt [10]. Zu den häufigsten beteiligten Bakterienarten zählen Staphylokokkus aureus und Haemophilus influenzae, welche insbesondere bei an CF erkrankten Kindern nachzuweisen sind, sowie Pseudomonas aeruginosa (**PA**), mit dem bis zu 75% der erwachsenen CF-Patienten infiziert sind [4, 14].

Neben der Lunge kommt es v.a. auch in Pankreas, Dünndarm, den oberen Atem- und Gallenwegen sowie den Keimdrüsen zu Viskositätserhöhungen der exkretorischen Sekrete, was auch in diesen Organen zu Funktionsstörungen führen kann [2, 10]. An den Schweißdrüsen führt die erhöhte Chloridkonzentration zu einer veränderten Sekretzusammensetzung [17].

### 1.1.5 Klinik

Als Hauptmanifestation der Erkrankung gelten pathologische Veränderungen im Respirationstrakt, insbesondere in der Lunge, welche bereits bei Neugeborenen auftreten können [12, 14]. Ein für die CF charakteristisches Beispiel hierfür sind Bronchiektasien, welche häufig oberlappenbetont lokalisiert sind und im Krankheitsverlauf fortschreiten [14]. Weiterhin kann es typischerweise zu Lungenüberblähung, Schleimverlegung der Bronchien, Bronchialwandverdickungen und zur Ausbildung von Konsolidierungen oder emphysematösen Veränderungen kommen [18]. Durch die Krankheitsfolgen bedingt können auch Hämoptysen auftreten oder ein Pneumothorax entstehen [15]. Aufgrund der pathologischen Lungenveränderungen leiden betroffene Patienten üblicherweise an chronischem produktivem Husten, chronischer obstruktiver Bronchitis und einer eingeschränkten Lungenfunktion mit progredienter respiratorischer Insuffizienz, einhergehend mit Atemnot [2, 10, 15]. Zudem sind Infektexazerbationen bei CF häufig. Hinweise sind vermehrte respiratorische Symptome wie verstärkter Husten, erhöhte Sputumproduktion und eine Verschlechterung der Lungenfunktion. [19, 20]

Auch das Pankreas ist bei CF meist von den Krankheitsfolgen betroffen. Aufgrund des verminderten Freisetzens von Pankreassekret in den Darm und der durch den erschwerten Sekretabfluss bedingten Pankreasschädigung ist die Symptomatik charakterisiert durch eine initial exokrine und im Verlauf häufig auch endokrine Pankreasinsuffizienz [10, 14]. Ein Großteil der Patienten mit CF leidet an exokriner Pankreasinsuffizienz, welche meist schon innerhalb des ersten Lebensjahres auftritt [21]. Als Folge kommt es oft schon kurz nach der Geburt zu ersten Symptomen, z.B. zu einem Mekoniumileus. Die Maldigestion führt zu Fettstühlen und häufig zu Dystrophie. [15] Knapp 25% der 18- bis 29-jährigen CF-Patienten leiden durch eine endokrine Pankreasinsuffizienz bereits an CF-assoziiertem Diabetes mellitus [4].

Weitere mögliche Folgen der Erkrankung sind bspw. chronische Sinusitiden und Nasenpolypen bedingt durch Drüsenobstruktionen in den Nasennebenhöhlen, progrediente Leberschädigung bei biliären Sekretabflussstörungen oder männliche Infertilität durch obliterierte bzw. unterbrochene Vasa deferentia [14-16].

Zusammenfassend handelt es sich bei CF um ein systemisches und hochkomplexes Krankheitsbild mit zahlreichen weiteren extrapulmonalen Manifestationen. Für detaillierte Informationen wird auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen.

### 1.1.6 Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt meist schon im ersten Lebensjahr und wird in Deutschland durch das im September 2016 eingeführte Neugeborenen-Screening vereinfacht, bei welchem jedes Neugeborene auf bestimmte Stoffwechselerkrankungen, u.a. CF, getestet werden soll [4, 22]. Zuerst wird während dieses dreistufigen Verfahrens bestimmt, ob eine Erhöhung des Serumparameters Immunreaktives Trypsin (**IRT**) vorliegt. Wird dieser Test als positiv gewertet, wird im nächsten Schritt der Wert des Pankreas-assoziierten Proteins (**PAP**) im Serum bestimmt. Sowohl IRT als auch PAP bilden die bereits im Rahmen der Geburt auftretende Schädigung des Pankreas bei CF ab [23]. Gilt der PAP-Wert ebenfalls als positiv, wird im letzten Schritt eine DNA-Mutationsanalyse auf die in Deutschland häufigsten CFTR-Mutationen durchgeführt. [22] Bei dieser müssen für die Diagnosestellung zwei, d.h. auf beiden Chromosomen vorliegende, CF-verursachende Mutationen nachgewiesen werden [24].

Die Sicherung der Diagnose erfolgt anschließend mit Hilfe des sog. Schweißtests [22]. Beim Pilocarpin-Iontophorese-Schweißtest wird nach Sekretionsstimulation im Schweiß die Chloridionen-Konzentration gemessen, welche bei an CF Erkrankten typischerweise erhöht ist. Für eine Diagnosesicherung muss eine Konzentration von über 60mmol/L vorliegen. [14, 17]

Neben einem positiven Neugeborenen-Screening können auch an CF erkrankte Geschwister oder das Vorliegen von klinischen Anzeichen wie persistierende pulmonale oder gastrointestinale Symptome diagnostische Hinweise für die Erkrankung sein. Auch hierbei muss für die

Diagnosestellung eine CFTR-Funktionsstörung über DNA-Mutationsanalyse und Schweißtest nachgewiesen werden. [24]

Nachdem die Diagnose der systemischen und komplexen Stoffwechselerkrankung bei einem Patienten gestellt wurde, sollte dieser umgehend in das Versorgungsprogramm eines spezialisierten und multidisziplinären Mukoviszidose-Zentrums aufgenommen werden [25, 26].

Insbesondere Lungenfunktion und -zustand sollen bei betroffenen Patienten regelmäßig beurteilt werden, da die Prognose der Erkrankten hauptsächlich hiervon abhängt [14]. Ein Großteil der Todesfälle bei CF geht auf die fortschreitende chronische Lungenerkrankung zurück [2, 4]. Der pulmonale Verlauf wird deswegen in Kontrolluntersuchungen wiederkehrend geprüft, um frühzeitig Veränderungen detektieren und im Progress beurteilen zu können sowie therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können. Mindestens alle drei Monate sollen Sputum oder Rachenabstriche mikrobiologisch untersucht werden und spätestens ab dem sechsten Lebensjahr Lungenfunktionstests (**LFTs**) per Spirometrie oder Ganzkörperplethysmographie (**GPG**) durchgeführt werden. Weiterhin soll der Thorax regelmäßig bildgebend dargestellt werden. [14, 27] Die Computertomographie (**CT**), im spezifischen die hochauflösende CT (High resolution computed tomography, **HRCT**), stellt bei der Thoraxbildgebung von CF-Patienten den Goldstandard dar [28]. Weitere mögliche Verfahren sind das klassische Röntgen und die Magnetresonanztomographie (**MRT**) [29]. In den meisten Mukoviszidose-Versorgungszentren wird einmal jährlich zur Verlaufskontrolle oder bei Zustandsverschlechterung ein Röntgenthorax angefertigt [27, 30]. Zusätzlich werden in vielen Zentren bei Bedarf, wie z.B. beim Erstdiagnose einer pulmonalen PA-Infektion, oder zur Kontrolle (HR)CT-Aufnahmen generiert [14, 31, 32].

### 1.1.7 Therapie

CF ist nicht heilbar. Therapeutisch steht daher die symptomatische Behandlung im Mittelpunkt, seit einigen Jahren existieren zusätzlich mutationspezifische Therapeutika. Wichtiges Ziel der CF-Therapie ist, die fortschreitende Lungenfunktionsverschlechterung zu verlangsamen [31]. Als symptomatische Behandlungsmöglichkeiten stehen bspw. Atemphysiotherapie für einen verbesserten Sekretabtransport, Sekretolytika wie Dornase alpha oder hypertone Kochsalzlösung zur Mobilisierung des Schleims, Bronchodilatoren, Antibiotika und entzündungshemmende Therapeutika zur Verfügung [1, 14, 33, 34]. Bei Patienten mit fortschreitender respiratorischer Insuffizienz kann eine Langzeit-Sauerstofftherapie oder eine Lungentransplantation nötig werden [27].

Bei exokriner Pankreasinsuffizienz ist die Einnahme von Pankreasenzymen und fettlöslichen Vitaminen und zudem eine hochkalorische Ernährung nötig, bei endokriner -insuffizienz die Substitution von Insulin oder oralen Antidiabetika [14, 15].

Ergänzend ist seit 2012 mit der Entwicklung des Wirkstoffs Ivacaftor eine mutationsspezifische Therapie für Patienten mit CF verfügbar [35]. Diese Therapeutika heißen CFTR-Modulatoren und nehmen für bestimmte Mutationen Einfluss auf die Funktionsstörung des CFTR-Proteins, indem sie die Öffnungswahrscheinlichkeit der Chloridkanäle oder die -expression auf der Zelloberfläche erhöhen [14]. Neben Ivacaftor existieren mittlerweile weitere dieser Therapeutika, die im Rahmen von Zweifach- oder Dreifachkombinationen (Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor und Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) zur Anwendung kommen und im Gegensatz zu Ivacaftor auch bei Patienten mit der häufigeren Mutation F508del eingesetzt werden können. [36-38]

### 1.1.8 Prognose

Insbesondere im Alter zwischen zehn und dreißig Jahren kommt es bei Patienten mit CF trotz Dauertherapie zu einer jährlichen Lungenfunktionsverschlechterung in Bezug auf die Einsekunden-Kapazität (Forced expiratory volume in 1 second, **FEV<sub>1</sub>**) von ca. 2% [39, 40]. Diese stetige Verschlechterung bewirkt ein gegenwärtiges Überlebensalter der Erkrankten von etwa 54 Jahren [1, 4]. Die Diagnose CF führte vor einigen Jahrzehnten noch dazu, dass Betroffene bereits im Kindes- und Jugendalter starben [41]. Aufgrund neuer und frühzeitiger Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten kommt es durch die immer höhere Lebenserwartung jedoch zu einer stetig steigenden Zahl an erwachsenen Patienten mit CF. Zwischen den Jahren 2000 und 2021 hat sich der Anteil Erwachsener an allen Erkrankten von ca. 35% auf knapp 60% gesteigert [4].

## 1.2 Lungenfunktionstests

### 1.2.1 Definition

Mithilfe von LFTs können Lungenvolumina, Atemstromstärken, Atemwegwiderstände und Druckveränderungen untersucht werden. Dies dient der Detektion und Verlaufskontrolle von Ventilationsstörungen sowie der Überprüfung der Lungenleistung und Wirkung angewandter Therapeutika. [42]

### 1.2.2 Lungenvolumina und Atemstromstärken

Die verschiedenen Lungenvolumina beschreiben zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des Atmungsvorgangs auftretende Volumina und können durch LFTs bestimmt werden. Die Sollwerte der einzelnen Parameter unterscheiden sich je nach Alter, Geschlecht sowie Größe des Patienten und sind wichtig zum Vergleich mit den in einem LFT gemessenen Werten [43]. Die Messwerte werden sowohl absolut in Volumeneinheiten als auch relativ in % des Sollwerts

angegeben. Lungenvolumina können in statische und dynamische Volumina unterteilt werden. Dynamische werden, im Gegensatz zu statischen, in forcierten Atembewegungen abhängig vom zeitlichen Verlauf ermittelt. [42, 44]

Die Totalkapazität (totale Lungenkapazität, **TLC**) beschreibt das nach größtmöglicher Inspiration in der Lunge befindliche Volumen, das Residualvolumen (**RV**) das nach größtmöglicher Expiration intrapulmonal vorhandene und nicht ausatembare Volumen. Die Differenz zwischen diesen beiden Werten ergibt die Vitalkapazität (**VC**). Man unterscheidet hierbei zwischen inspiratorischer und expiratorischer VC (**IVC**, **EVC**). Diese Parameter geben das Atemvolumen wieder, welches jeweils nach kompletter Aus- bzw. Einatmung maximal in- bzw. expiriert wird.

Das inspiratorische bzw. expiratorische Reservevolumen (**IRV**, **ERV**) gibt an, wie viel Volumen nach einer normalen Einatmung bzw. Ausatmung zusätzlich maximal in- bzw. expiriert werden kann. Addiert man die Volumina der Parameter RV und ERV erhält man die funktionelle Residualkapazität (**FRC**), welche das Volumen definiert, das sich nach einer normalen Ausatmung intrapulmonal befindet. Je nach Bestimmungsmethode spricht man bei der FRC auch von intrathorakalem Gasvolumen (**ITGV**, **FRCpleth**).

Das Atemzugvolumen (**AZV**) wird während eines normalen Atemvorgangs in Ruhe ein- und ausgeatmet und die inspiratorische Kapazität (**IC**) gibt das Volumen wieder, welches nach einer normalen Ausatmung in Ruhe maximal inspiriert werden kann. [42, 44]

In Abbildung (**Abb.**) 1 wird ein Überblick über alle statischen Lungenvolumina gegeben.

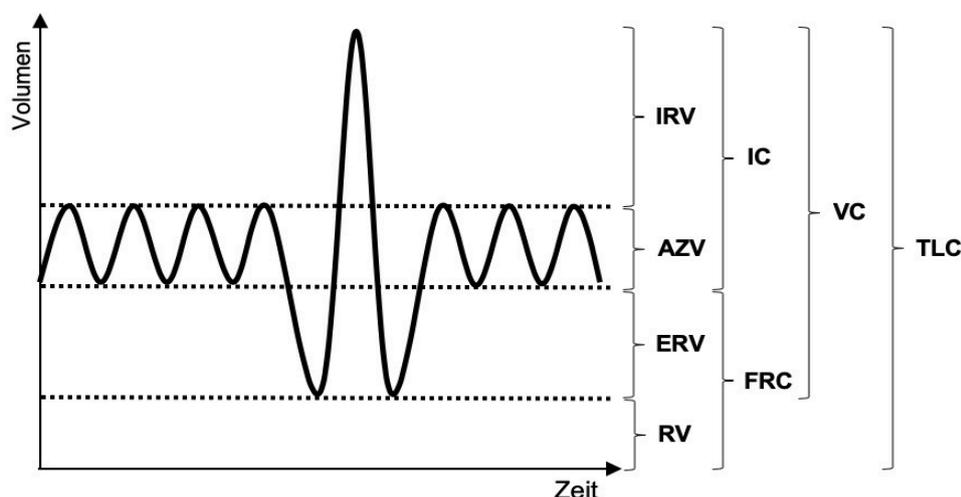


Abbildung 1: Übersicht der statischen Lungenvolumina, in Anlehnung nach [42]

*IRV = Inspiratorisches Reservevolumen, AZV = Atemzugvolumen, ERV = Expiratorisches Reservevolumen, RV = Residualvolumen, IC = Inspiratorische Kapazität, FRC = Funktionelle Residualkapazität, VC = Vitalkapazität, TLC = Totale Lungenkapazität*

Weiterhin kann mit Hilfe von LFTs die forcierte VC (**FVC**) registriert werden, welche das Lungenvolumen darstellt, welches nach vollständiger Inspiration unter forcierter, größtmöglicher Geschwindigkeit ausgeatmet werden kann (sog. Tiffeneau-Manöver). Das Atemvolumen, welches der Patient während dieses Manövers innerhalb der ersten Sekunde mit

maximaler Stärke expiriert, wird durch die  $FEV_1$  beschrieben. [42] Der Zusammenhang zwischen den beiden Parametern wird durch den sog. Tiffeneau-Index veranschaulicht. Der Index mit der Einheit % berechnet sich aus der mit 100 multiplizierten Division von  $FEV_1$  durch FVC und liegt bei gesunden Patienten i.d.R. bei 70-85%. [43]

Atemstromstärken können ebenfalls durch LFTs bestimmt werden und die Normwerte sind gleichermaßen alters-, geschlechts- und größenabhängig. Bei größtmöglicher, forcierter Ausatmung kann sowohl der expiratorische Spitzenfluss (Peak expiratory flow, **PEF**) als auch der maximale expiratorische Fluss (Mean expiratory flow, **MEF**), jeweils mit der Einheit L/s, erfasst werden. Man unterscheidet bei letzterem zwischen MEF75, -50 und -25, je nachdem, ob noch 75%, 50% oder 25% der FVC ausgeatmet werden müssen. [15, 42-44]

### 1.2.3 Untersuchungsverfahren

Es kann bei der Durchführung von LFTs zwischen mehreren Untersuchungsverfahren differenziert werden. Die Ergebnisse aus LFTs bilden den aktuellen Stand der Ventilationsverhältnisse des Patienten ab [43]. Es können Ventilationsstörungen nachgewiesen werden und bei diesen zwischen obstruktiver und restriktiver Ursache differenziert werden [42].

#### 1.2.3.1 Spirometrie

Die Spirometrie stellt das Standardverfahren in der Lungenfunktionsdiagnostik dar [45]. Mit Hilfe dieses Untersuchungsverfahrens werden statische und dynamische Lungenfunktionsparameter erfasst. Bei den aufgezeichneten Ventilationsgrößen handelt es sich neben der FVC und der  $FEV_1$  um das AZV und die IC, die IVC, das IRV und ERV sowie den PEF und die MEF's. Die gemessenen Werte werden nach dem Test mit den für den jeweiligen Patienten spezifischen Sollwerten verglichen. Dies geschieht durch Bestimmen des Verhältnisses von Ist- zu Sollwert durch Dividieren und Errechnen des Prozentwerts. Dadurch erhält man die prozentuale Größe des gemessenen Werts im Vergleich zu dem für Patientenalter, -geschlecht und -größe durchschnittlichen Normwert, der mit 100% gleichgestellt wird. [44]

Durchgeführt werden spirometrische Messungen mit Hilfe eines Pneumotachographen und zum Erzielen von akzeptablen wie reproduzierbaren Messergebnissen nach den American-Thoracic-Society(**ATS**)- bzw. European-Respiratory-Society(**ERS**)-Richtlinien [43, 46]. Vor der Durchführung des Tests wird die Patientengröße gemessen. Der zu untersuchende Patient sitzt und umfasst mit dem Mund das Mundstück des Untersuchungsgeräts. Die Nase wird mit einer Klemme verschlossen. Initial soll der Patient einige Atemzyklen lang ruhig und normal atmen. Dann soll im Rahmen des Tiffeneau-Manövers nach einer größtmöglichen Expiration eine langsame, maximale Inspiration ausgeführt werden, gefolgt von einer forcierteren und maximalen Expiration. Dieses Manöver sollte zu Reproduzierbarkeitszwecken mindestens dreimal wiederholt werden. [42, 43] Das spirometrische Untersuchungsverfahren ist aufgrund

des hierfür benötigten, kräftigen In- oder Expirierens auf Anweisung stark abhängig von der Patientenmitarbeit, welche durch den Untersucher protokolliert wird [43, 44].

Visuell dargestellt werden die aufgezeichneten Ventilationsgrößen des Patienten einerseits in Tabellenform neben den zugehörigen Sollwerten und andererseits mithilfe des sog. Fluss-Volumen-Diagramms (**F-V-Diagramm**), in welchem die Lungenvolumina (X-Achse, Einheit L) gegen die Atemstromstärken (Y-Achse, Einheit L/s) aufgetragen werden. Unterhalb der X-Achse wird, wie in den Abb. 3 und 4 auf S. 26 erkennbar, der inspiratorische und oberhalb der expiratorische Atemfluss dargestellt. Ein in das Diagramm eingezeichnetes Referenzdreieck stellt die physiologischen Sollwerte für den untersuchten Patienten dar und kann mit dem Ist-Zustand verglichen werden. Es wird das beste der mehrfach ausgeübten Tiffeneau-Manöver zur Diagrammdarstellung herangezogen. [42, 43]

### 1.2.3.2 Ganzkörperplethysmographie

Bei an CF Erkrankten wird, spätestens ab dem sechsten Lebensjahr, auch die GPG eingesetzt [14]. Diese Untersuchungsmethode stellt das bedeutsamste Verfahren in der Diagnostik obstruktiver Ventilationsstörungen dar [15]. Hiermit können neben der spirometrischen Messung zusätzlich statische Lungenfunktionsparameter wie das ITGV, die TLC oder das RV sowie der Atemwegswiderstand (**R**) bestimmt werden, was im Vergleich zur alleinigen Spirometrie eine erweiterte Diagnostik ermöglicht [45].

Der Patient sitzt bei diesem Untersuchungsverfahren in einem Ganzkörperplethysmographen, welcher eine luftdichte, abgeschlossene Kammer darstellt. Er umschließt ebenfalls mit dem Mund den Pneumotachographen, während die Nase mit einer Klemme verschlossen ist und er über das Mundstück, welches mit einem sog. Shutter verschlossen werden kann, ein- und ausatmet. Das Kammervolumen ist bekannt und der Druck innerhalb der geschlossenen Kabine kann durch die Lungenausdehnung bei Atembewegungen verändert werden. [42, 43] Nach dem Ermitteln der statischen Messgrößen in der geschlossenen Kammer wird im Anschluss ein spirometrischer Test durchgeführt [45].

Die GPG ist weniger von der Patientenmitarbeit abhängig als die Spirometrie, da die Messung bei diesem Untersuchungsverfahren in Ruheatmung erfolgt [15]. Daneben benötigt die GPG im Vergleich zur Spirometrie nur wenige Minuten mehr Zeitaufwand [42].

Die Aufzeichnung der Messwerte erfolgt bei diesem Verfahren mithilfe von zwei verschiedenen Kurven bzw. Schleifen, siehe auch Abb. 2. Einerseits werden Atemstromstärke bzw. Atemfluss (linksbündige Y-Achse, Einheit L/s) gegen das pulmonale Verschiebevolumen (X-Achse, Einheit ml) aufgetragen und dadurch der R dargestellt (=Resistance- bzw. Atemschleife, Verlauf diagonal von rechts oben nach links unten). Das Verschiebevolumen beschreibt das Volumen, um welches sich das Lungenvolumen durch Kompression bzw. Dekompression während der Aus- bzw. Einatmung erniedrigt bzw. erhöht. Bei erhöhtem R erscheint die Atem-

schleife flacher. Auch der Lungen- bzw. Munddruck (rechtsbündige Y-Achse, Einheit kPa) wird gegen das Verschiebevolumen aufgetragen (= Verschluss-Druck-Kurve, Verlauf diagonal von links oben nach rechts unten), womit das ITGV erschlossen werden kann. Wenn das ITGV sehr groß ist, bedingt ein bestimmtes Verschiebevolumen nur eine geringe Erhöhung des Lungendrucks und die Kurve erscheint flacher. [42, 43]

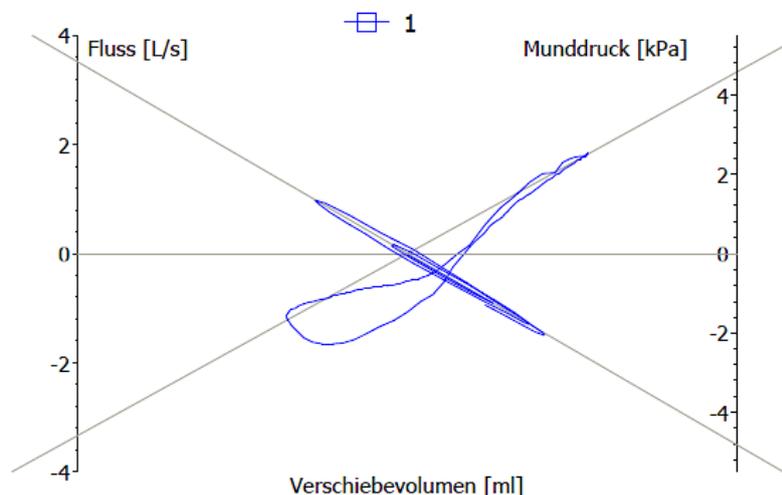


Abbildung 2: Atemschleife und Verschluss-Druck-Kurve eines Mukoviszidose-Patienten

## 1.2.4 Ventilationsstörungen

Ventilationsstörungen können obstruktiv oder restriktiv bedingt sein.

### 1.2.4.1 Obstruktion

Obstruktive Ventilationsstörungen entstehen bei verengten Atemwegen, wie es auch bei CF über die schleimverlegten Bronchien der Fall ist [15, 43]. Weitere ursächliche Erkrankungen für Atemwegobstruktionen sind bspw. Asthma bronchiale oder die Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (= COPD) [42].

Die Folgen sind aufgrund des obstruktiv erhöhten Atemwiderstands einerseits eine gesteigerte Atemarbeit und andererseits eine Überblähung der Lunge, da das Abatmen der intrapulmonalen Luft erschwert ist, wodurch diese teilweise nicht wieder vollständig expiriert werden kann. In spirometrischen Tests sind typischerweise Tiffeneau-Index und  $FEV_1$  erniedrigt, der R ist dagegen erhöht. Bei pulmonaler Überblähung liegen zusätzlich RV und FRC über der physiologischen Norm und die FVC ist verringert. [43, 45] Außerdem kann die IVC im Gegensatz zur EVC vergrößert sein [44]. Es ist zu beachten, dass eine FVC-Verringerung differentialdiagnostisch auch auf eine zusätzliche Restriktion hinweisen kann. Die Atemstromstärken PEF und MEF sind bei einer obstruktiven Ventilationsstörung meist ebenfalls erniedrigt. [42]

Charakteristisch ist weiterhin ein gestauchtes, konkaves F-V-Diagramm mit Verringerung der expiratorischen Flüsse (siehe Abb. 3). Bei Patienten mit einem Lungenemphysem kommt es zusätzlich zur Ausbildung eines Knicks in der dadurch sesselförmig erscheinenden Kurve, wie in Abb. 4 dargestellt. Dieser Knick stellt den Alveolenkollaps dar und ist bedingt durch den

plötzlichen Abfall der Atemstromstärke nach Erzielen des PEF aufgrund des Lungenelastizitätsverlusts. [15, 43]

Auch in der Atemschleife sind Obstruktionen erkennbar. Eine Obstruktion geht mit einem erhöhten R einher, was einen flacheren Kurvenverlauf bedingt. Ein vorliegendes Lungenemphysem führt aufgrund des Alveolenkollapses zusätzlich zur Ausbildung einer Golfschlägerform des expiratorischen Kurvenanteils, siehe auch Abb. 2. [15, 43, 44]

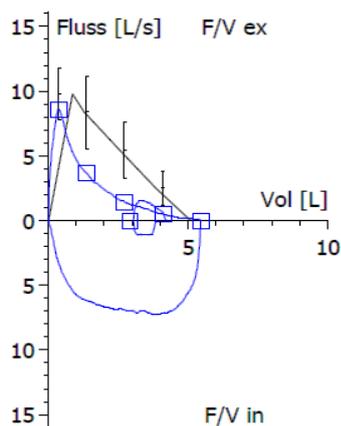


Abbildung 3: Fluss-Volumen-Diagramm eines Patienten mit Mukoviszidose

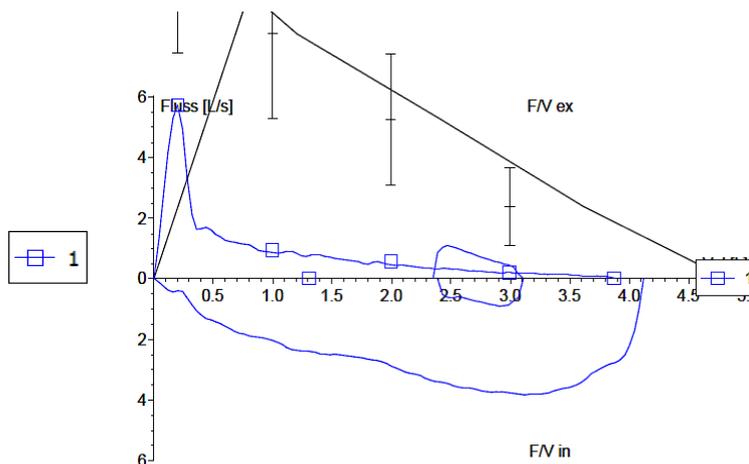


Abbildung 4: Fluss-Volumen-Diagramm mit Emphysemknick

*F/V ex = expiratorischer Volumenfluss, F/V in = inspiratorischer Volumenfluss, Vol = Volumen*

#### 1.2.4.2 Restriktion

Restriktive Ventilationsstörungen sind gekennzeichnet durch ein verringertes Ausdehnungsvermögen der Lunge [42]. Dadurch wird der Atemvorgang beeinträchtigt und die Atemarbeit erhöht. Ursächlich können bspw. ein Pneumothorax, diffuse Erkrankungen des Lungenparenchyms, Skoliose, Adipositas oder neuromuskuläre Erkrankungen mit Beeinträchtigung der Atemmuskulatur sein. [15, 43]

Die Restriktion wird über eine verringerte TLC definiert, weswegen die Diagnose dieser Ventilationsstörung über eine alleinige spirometrische Messung nicht gestellt werden kann [42]. FRC und RV sind ebenfalls erniedrigt [15, 45]. Der Tiffeneau-Index liegt bei Störungen dieser Art im Normbereich, die FVC ist dagegen verringert [15].

Die Fluss-Volumen-Kurve ist bei restriktiven Veränderungen typischerweise in gleichbleibender Form verkleinert, wobei die Atemstromstärke kaum beeinträchtigt ist, und ggf. nach rechts verschoben. [15, 42]

#### 1.2.5 Lungenfunktionstests bei Mukoviszidose

Bei Patienten mit CF ist eine regelmäßige Lungenfunktionsdiagnostik aufgrund der prognostischen Bedeutung der Lungenfunktion essenziell und sollte spätestens ab dem sechsten Lebensjahr im Abstand von mind. drei Monaten durchgeführt werden [14, 27]. Dies dient

hauptsächlich der Detektion und Verlaufskontrolle von pulmonalen Auswirkungen der Erkrankung. Als diagnostisches Verfahren ist bei CF-Patienten neben der alleinigen Spirometrie aufgrund der erweiterten Diagnostik, der geringeren Abhängigkeit des Verfahrens von der Patientenmitarbeit und der Einsetzbarkeit auch bei Dyspnoe die GPG das Verfahren der Wahl [15]. Typisch für die Ergebnisse von LFTs bei Pat mit CF sind aufgrund der meist bestehenden Obstruktion sowie Überblähung sowohl eine erniedrigte FEV<sub>1</sub> und FVC, ein erniedrigter Tiffeneau-Index und verminderte Atemstromstärken als auch ein erhöhter R und ein erhöhtes RV sowie eine über der Norm liegende FRC [43-45].

Unter den verschiedenen erhobenen Ventilationsgrößen gilt bei Patienten mit CF die FEV<sub>1</sub> als besonders aussagekräftig, da sie über eine prognostische Funktion verfügt [14, 47]. FEV<sub>1</sub>-Werte unter 30% können für CF-Patienten z.B. eine Mortalität von 50% in den folgenden zwei Jahren bedeuten [48]. Eine relative FEV<sub>1</sub> von mind. 80% wiesen im Jahr 2021 90-83% der Kinder und Jugendlichen und je nach Alter nur 74-24% der Erwachsenen mit CF auf [4].

Die Lungenfunktion kann bei Patienten mit CF durch multiple Faktoren beeinflusst werden. Der Verlust an Lungenfunktion bzw. die Verschlechterung der FEV<sub>1</sub> wird bei an CF Erkrankten mit etwa 2% pro Jahr angegeben [39, 40]. Einem FEV<sub>1</sub>-Abfall können bspw. pulmonale Exazerbationen [19, 49], eine Pankreasinsuffizienz [50, 51] oder eine Kolonisation der Lunge mit PA [52] zu Grunde liegen. Zu lungenfunktionsverbessernden Faktoren zählen u.a. eine frühe Diagnosestellung über das Neugeborenencreening [14], die Anwendung von Sekretolytika oder CFTR-Modulatoren [35, 36, 53], Sport und Physiotherapie sowie das Einbinden der Patienten in das strukturierte Versorgungsprogramm eines Mukoviszidose-Zentrums [26, 54]. LFTs stellen eine nicht-invasive und schnelle diagnostische Methode zur Beurteilung des funktionellen pulmonalen Status von Patienten mit CF dar, können jedoch die der gemessenen Ventilationsstörung zu Grunde liegenden pulmonalen Veränderungen und deren Lokalisation nicht im Detail definieren. Hierfür sind bildgebende Untersuchungsverfahren notwendig.

## 1.3 Computertomographie

### 1.3.1 Definition

Bei der CT handelt es sich um ein Röntgenverfahren, welches überlagerungsfreie Schnittbilder der abzubildenden Körperregion aufnimmt. Die Körperregion wird dabei mittels einer rotierenden Röntgenröhre aus vielen verschiedenen Richtungen in der Rotationsebene auf gegenüberliegenden, gleichsinnig mitrotierenden Detektoren abgebildet. Aufgrund der gleichzeitigen Bewegung des Untersuchungsobjektes auf der Untersuchungsliege werden dabei dreidimensionale Datenvolumina erzeugt, aus welchen computergestützt multiple zweidimensionale Bilder in beliebigen Schichtebenen errechnet werden und das entsprechende Schnittbild sichtbar gemacht wird. [55-57]

### 1.3.2 Aufbau und Funktionsweise

Bestandteil der CT ist einerseits der CT-Scanner. Dieser besteht aus einem verschieblichen Patiententisch mit Untersuchungsliege, auf welcher sich der liegende Patient befindet, sowie einer sog. Gantry, welche Röntgenröhre, Detektoren und Blendensystem enthält.

Heutige CT-Scanner arbeiten im Spiral- und Mehrzeilenverfahren. Die Röntgenröhre und die gegenüberliegenden, in Zeilen angeordneten Detektoren rotieren während der CT-Aufnahme kontinuierlich in gleichbleibender Geschwindigkeit um den Patienten, welcher gleichzeitig auf dem verschieblichen Patiententisch ebenfalls kontinuierlich vorbewegt wird. Dadurch kommt es fortlaufend spiralförmig zur Entstehung eines Bilddatensatzes. Die Daten werden dabei als Volumendatensatz erhoben, wodurch in den errechneten Aufnahmen Schichtdicke und -abstand variiert werden können, bspw. kann aus einer größeren Schichtdicke im Nachhinein eine dünnere rekonstruiert werden. Die Mehrzeilen-CT (Multidetektor-CT, **MDCT**) bewirkt über zusätzliche parallele Detektorzeilen, dass während einer Umdrehung von Röntgenröhre und Detektoren mehrere, d.h. zwei bis 256 und mehr, dreidimensionale Datensätze gleichzeitig erfasst werden können. Dadurch können schnell Aufnahmen generiert und so Bewegungsartefakte vermieden werden.

Für die Bildentstehung ist neben dem CT-Scanner ein Computer erforderlich. [55, 56, 58]

### 1.3.3 Bildentstehung

Bei den Röntgenstrahlen handelt es sich um schmale Fächerstrahlen, welche über das Blendensystem aus dem Strahlenkegel ausgeblendet werden und in ihrer Breite der des Objektquerschnitts entsprechen. Die Röntgenstrahlen werden beim Durchdringen der zu untersuchenden Körperregion von den verschiedenen vorliegenden Geweben und anderweitigen Strukturen wie Luft oder Wasser unterschiedlich stark absorbiert und dadurch abgeschwächt. Die Absorptionsstärke wird dabei von den verschiedenen Schwächungskoeffizienten der Gewebe bzw. Strukturen und der Energie der Röntgenstrahlen beeinflusst. Die unterschiedlich starken Röntgensignale, welche auf die Detektoren treffen, werden in elektrische Signale umgewandelt, an den Computer weitergeleitet und von diesem rekonstruiert und führen letztendlich zur Entstehung der CT-Aufnahme. [55]

Das durch den Computer aus den Signalen auf den Detektoren rekonstruierte Datenvolumen besteht aus sog. Voxeln (Volumenelement, volume element). Das dreidimensionale Voxel stellt als Volumenelement die kleinste Grundeinheit der CT-Aufnahme dar und wird berechnet aus dem Produkt von Schichtdicke (in mm) und dem zweidimensionalen Pixel in der Abbildungsebene (Bildelement, picture element). Für jedes Voxel wird der spezifische Absorptionsgrad der abgebildeten Struktur bestimmt und dadurch ein Gesamtbild errechnet, welches einen überlagerungsfreien Schnitt durch das Objekt wiedergibt. [55, 57, 59]

Dadurch, dass die gleiche Struktur aus allen Raumrichtungen abgebildet wird, kann aus vielen zweidimensionalen Aufnahmen ein dreidimensionales Gesamtbild entstehen. Die Schnittbilder können neben der primären axialen Darstellung über die sog. multiplanare Reformation bspw. auch sagittal und koronal wiedergegeben werden. Die CT-Aufnahme kann manuell nachbearbeitet werden („Post-Processing“), wodurch computergestützt z.B. dreidimensionale Rekonstruktionen errechnet werden können. [56] Die Bildrekonstruktion zu Schnittbildern erfolgt bei der Thorax-CT meist zu einem Teil iterativ und zum anderen nach dem Prinzip der gefilterten Rückprojektion. Die iterative Rekonstruktion ist rechenintensiver und lässt durch Verringern des Bildrauschens eine Reduktion der Strahlendosis um bis zu 60% zu. [55, 58]

Durch die unterschiedlich starke Absorption der Röntgenstrahlen entstehen in der Aufnahme multiple Graustufen. Diese werden durch sog. Hounsfield-Einheiten (**HE**) als Messwerte wiedergegeben. Laut Definition besitzt Wasser (als Hauptbezugspunkt) 0 HE und Luft (als Nebenbezugspunkt) -1000 HE [60]. Ähnlich wie für die Temperatur bei einem Thermometer mit einer Celsius-Skala ergibt sich bei der CT hierdurch eine lineare Skala der Dichtewerte. Knochen kann dabei Werte von über +1000 HE erreichen, die auf +3095 HE erweiterte Hounsfield-Skala erfasst jedoch auch noch dichtere Strukturen, wie bspw. metallische Osteosynthesematerialien. Dadurch, dass das menschliche Auge nicht alle entstehenden Graustufen auflösen kann, arbeitet man bei CT-Aufnahmen mit einer Fensterung. Über die Fensterung können die Graustufen zwischen weiß und schwarz einem festgelegten, dynamischen Teilbereich der Hounsfield-Skala zugewiesen werden. Dieser bestimmte Bereich ist dadurch jeweils optimiert für die Betrachtung bestimmter Gewebearten oder Organe. Hierbei wird um einen festgelegten mittleren Dichtewert, das sog. Zentrum (**C**), ein bestimmter Intensitätsbereich, welcher die Fensterbreite (**W**) darstellt, eingestellt. Strukturen, die im Vergleich dazu geringere oder höhere Dichtewerte aufweisen, erscheinen einheitlich weiß bzw. schwarz. [55, 56, 58, 61] Beispiele sind das Lungen-, Weichgewebs- oder Knochenfenster [58]. Wenn man dieselbe CT-Aufnahme in verschiedenen Fensterungen betrachtet, kommt jeweils die entsprechende Struktur hervorgehoben zur Darstellung im Vergleich zum Rest des Bildes (siehe Abb. 5 und 6). Das C des Lungenfensters liegt bspw. aufgrund der Pneumatisierung des Organs bei ca. -650 HE, die W ist aufgrund der starken Dichteunterschiede des Organs groß und liegt bei etwa 1500 HE [55].

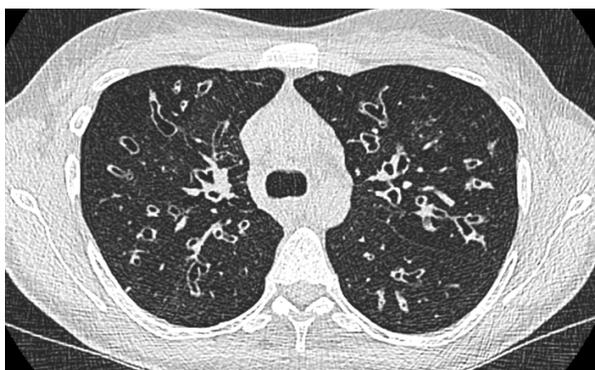


Abbildung 5: Thorax-Computertomographie im Lungenfenster



Abbildung 6: Thorax-Computertomographie (gleiches Schnittbild) im Knochenfenster

### 1.3.4 Anwendung

Unter allen bildgebenden Verfahren in der Medizin zählt die CT zu den aussagekräftigsten [56]. Da sowohl Hart- als auch Weichgewebe gut dargestellt werden können, ist das Einsatzgebiet der CT groß [55]. Abhängig von der abzubildenden Körperregion wird z.B. zwischen Kopf-, Hals-, Thorax- oder Abdomen-CT unterschieden.

Mögliche Aufnahme-Methoden sind die Nativ-CT ohne Verwendung von Kontrastmittel (**KM**) und die KM-CT, welche in der CF-Diagnostik jedoch routinemäßig keine Anwendung findet [62]. Mit der KM-CT kann Einfluss auf die natürlichen Absorptionseigenschaften bestimmter Gewebe genommen werden. KM können zu einer kontrastreichereren und damit besser beurteilbaren Darstellung und Abgrenzung von Geweben und Organen führen. Sie werden z.B. bei Fragestellungen der Blutgefäße oder des Gastrointestinaltrakts angewendet und die Verabreichung erfolgt meist intravenös oder oral. Es werden absorptionsstarke und -schwache KM unterschieden. [55, 56]

Der größte Nachteil der CT liegt in der gegenüber MRT und konventionellem Röntgen hohen Strahlenexposition für den Patienten. Vor jeder CT-Aufnahme muss deswegen aufgrund der Exposition des Patienten mit Röntgenstrahlen von einem fachkundigen Arzt eine rechtfertigende Indikation gestellt werden. Der Nutzen der Aufnahme muss für den Patienten größer sein als das Risiko der Strahlenexposition. Zum Schutz des Patienten vor unnötiger Bestrahlung sollen nach dem sog. „as low as reasonably achievable-Prinzip“ die veränderbaren Untersuchungsparameter, d.h. das Stromstärke-Zeit-Produkt und die Spannung, je nach Körperdurchmesser so eingestellt werden, dass sie so niedrig wie möglich aber gleichzeitig auch so hoch wie nötig für eine zur Befundung ausreichend gute CT-Aufnahme sind. Weitere Maßnahmen zur Dosisreduktion sind die Einblendung der Röntgenstrahlen, das Verwenden von iterativer Bildrekonstruktion und das Aufnehmen im Niedrigdosis-Modus (Low-Dose). [55, 56] Die Low-Dose-CT kann bei Fragestellungen von Organen mit hohem Kontrast angewendet werden und führt trotz der Dosisreduktion über Verringerung von Röhrenstrom bzw. -spannung zu keinem bedeutenden Qualitätsverlust der Aufnahme. Diese CT-Aufnahmetechnik ist insbesondere bei Darstellung der Lunge möglich aufgrund des physiologischen, hohen Dichteunterschieds zwischen Luft und Lungengewebe. [55, 63, 64].

Sobald der Patient für das Erstellen einer CT-Aufnahme auf dem Patiententisch des CT-Scanners liegt, i.d.R. in Rückenlage, wird der Untersuchungsbereich festgelegt, welcher bei der Thorax-CT von der oberen Apertur bis unterhalb der posterioren Recessus pleurales reicht. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, soll der Patient während der Aufnahmezeit, die mehrere Sekunden in Anspruch nehmen kann, die Atmung anhalten. Bei der Thorax-CT soll dies in der Regel, um die entfaltete Lunge darstellen zu können, erst nach vollständigem Einatmen i.S. einer Inspirationsaufnahme ausgeführt werden. [55, 56, 58] Für spezielle pulmonale Fragestellungen, insbesondere die Diagnostik von Air Trapping, können nach dem

Ausatmen auch Expirationsaufnahmen angefertigt werden, bei welchen die gesunde Lunge teils kollabiert abgebildet wird. Durch die Volumenabnahme stellen sich diese Lungenareale dichter dar, wohingegen von Air Trapping betroffene Areale im Vergleich dazu weniger an Größe verlieren bzw. weniger an Dichte zunehmen. [64, 65]

Bei Befundung einer CT-Aufnahme ist zu beachten, dass die axiale Schicht von kaudal betrachtet wird [66], nämlich so, als würde der Betrachter wie bei einer ärztlichen Visite am Fußende des Patientenbetts stehen und in Richtung des Gesichts des Patienten schauen. Dargestellte Strukturen können neben Größe und Lokalisation bspw. nach ihrem Absorptionsgrad als hypo-, iso- oder hyperdens beschrieben werden [55].

### 1.3.5 Hochauflösende Computertomographie

Die HRCT stellt eine Variante der CT dar, bei der eine vergleichsweise hohe räumliche Auflösung der Aufnahme erzielt und dadurch die Struktur der Lunge detailgetreuer dargestellt wird, wie in den Abb. 7 und 8 zu erkennen. Infolgedessen können, im Vergleich zu normalen CT-Aufnahmen, kleinste morphologische Lungenveränderungen früher registriert und einfacher lokalisiert werden. [55, 63]

Ursprünglich handelte es sich bei der HRCT um eine sog. Inkremental-CT mit voneinander unabhängigen und im Abstand von ein bis zwei Zentimetern aufgenommenen Einzelschichtbildern [67]. Diese inkrementalen Aufnahmen sollten über eine technisch kleinstmögliche Schichtdicke von maximal 1,5 Millimetern verfügen. Weiterhin sollte eine möglichst hohe Einstellung von Röhrenstrom und -spannung und gleichzeitig eine möglichst kurze Dauer der Einzelschichtaufnahmen zur Verringerung von Atmungs- und Bewegungsartefakten erfolgen. Außerdem sollten die Bilder für eine erhöhte Ortsauflösung mit einem kantenbetonten Rekonstruktionsalgorithmus berechnet und zuletzt die maximal mögliche Bildmatrix genutzt werden. [64, 68]

Nachteile dieser ursprünglichen Aufnahmemethode waren u.a. ein hoher zeitlicher Aufwand und eine inkomplette Abbildung der gesamten Lunge, weswegen sie mittlerweile durch die MDCT weitgehend ersetzt wurde [64, 69]. Mit der MDCT mit bis zu 256 Detektorzeilen sind kontinuierliche Bilddatensätze in axialer Ebene mit einer Schichtdicke von bis zu 0,625 Millimetern möglich, wodurch die Auflösung der ursprünglichen, sequenziellen HRCT erreicht werden kann [59, 65]. Derzeit wird die HRCT als CT-Untersuchung mit einer Schichtdicke von weniger als 1,5mm sowie einer Bildrekonstruktion mit einem kantenbetonten Rekonstruktionsalgorithmus definiert [70].

Bei diesem Verfahren handelt es sich um die Aufnahmemethode der Wahl zur Darstellung von Bronchiektasien [71].



Abbildung 7: Computertomographie des Thorax (nicht hochauflösend)



Abbildung 8: Hochauflösende Computertomographie des Thorax

### 1.3.6 Computertomographie bei Mukoviszidose

#### 1.3.6.1 Anwendung

Den Goldstandard bei der Thoraxbildgebung von CF-Patienten stellt die CT bzw. HRCT dar. Morphologische Lungenveränderungen der betroffenen Patienten können aufgrund der hohen Detailauflösung mit dieser Methode besonders gut dargestellt werden. Zusätzlich können Veränderungen zu einem früheren Zeitpunkt nachgewiesen werden als mit konventionellen Röntgenaufnahmen. [28, 55, 72] Weiterhin können bei Patienten mit CF pathologische Vorgänge der Lunge und eine Progression dieser mit der CT bereits detektiert werden, bevor LFTs eine dadurch bedingte Verschlechterung der Lungenfunktion aufzeigen können [73, 74]. Zudem ist die CT aufgrund der hohen Verfügbarkeit zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei CF gut geeignet [62].

Deutsche Leitlinien zur technischen Durchführung der CT bei an CF Erkrankten bestehen aktuell noch nicht, eine derzeitige CF-Leitlinie empfiehlt jedoch, den Thorax u.a. bei Erstdiagnose einer pulmonalen PA-Infektion mithilfe einer schnittbildgebenden Methode wie der (HR)CT abzubilden [32].

Strategien zur Minimierung der Exposition von CF-Patienten mit Röntgenstrahlen sind infolge der multiplen bildgebenden Verlaufskontrollen mittels konventioneller Röntgenaufnahmen oder (HR)CT essenziell [72].

#### 1.3.6.2 Morphologische Lungenveränderungen

Bei den morphologischen Veränderungen der Lunge von CF erkrankten Patienten handelt es sich v.a. um Bronchiektasien, Schleimverlegungen der Bronchien, peribronchiale Wandverdickungen sowie Überblähungsareale. Etwas seltener treten Konsolidierungen, Zysten bzw. Bullae oder Milchglastrübungen auf. Diese pathologischen Vorgänge, insbesondere Bronchiektasien, aber auch bronchiale Schleimverlegungen, gelten als charakteristisch für CF. [28]

Bronchiektasien sind irreversibel ausgeweitete Bronchien. Die Ausweitung kann hierbei nach absteigendem Schweregrad sackförmig, varikös oder zylindrisch auftreten. [62] Die Aus-sackungen entstehen v.a. durch Atemwegsobstruktionen sowie Entzündungsvorgänge und Infektionen des Bronchialsystems [29, 64, 72]. Infolgedessen kommt es zu einer irreversiblen Destruktion von Bronchialwand und elastischem Bindegewebe [14]. Auch traktionsbedingte Bronchiektasien durch Zug von umliegenden Fibrosierungen sind möglich [64].

In der CT sind Bronchiektasien daran erkennbar, dass der entsprechende Bronchus größer als die begleitende normalkalibrige Pulmonalarterie ist, was im Querschnitt i.S. eines Siegelringzeichens erkennbar sein kann, oder daran, dass sich das Bronchiallumen nach peripher nicht verjüngt [55, 64, 75]. Sie zählen zu den frühesten Lungenveränderungen bei CF, treten meist oberlappenbetont auf und schreiten im Verlauf der Erkrankung fort [14, 76, 77]. Die folgenden Abb. 9 und 10 zeigen Beispiele für Bronchiektasien.

Bei vielen Neugeborenen mit CF können bereits im dreimonatigen Alter Entzündungen sowie pulmonale Strukturabnormalitäten nachgewiesen werden. Diese frühen Veränderungen stellen ein Risiko für die Entwicklung von Bronchiektasien im späteren Leben dieser Patienten dar. [78]

Bronchiektasien stehen bei CF sowohl mit der Schwere der Erkrankung als auch mit der Anzahl an Exazerbationen in Zusammenhang, werden jedoch häufig auch bei symptomarmen Verlaufsformen nachgewiesen [62].



Abbildung 9: multiple Bronchiektasien beidseits



Abbildung 10: ausgeprägte Bronchiektasien

Bronchiale Schleimverlegung bzw. Mukusimpaktion stellt die zweithäufigste morphologische Lungenveränderung bei CF dar und entsteht durch die pathophysiologische, zähe Schleimbildung und eingeschränkte mukoziliäre Clearance. Sie ist potenziell reversibel. [14, 62] Wie Abb. 11 deutlich macht, sind bronchiale Schleimretentionen in der CT erkennbar als hyperdense, die Bronchiallumina ausfüllende Veränderungen, häufig einhergehend mit Bronchiektasien [55, 64, 75]. Gesunde kleine Bronchien sind infolge der Auflösung der CT von 200–300µm in der Aufnahme häufig nicht auszumachen, schleimverlegte kleine Bronchien können jedoch als

sog. „Tree-in-bud-sign“ i.S. eines blühenden Baums sichtbar werden, da sich die betroffenen Atemwege durch die Veränderung vergrößern [62, 72].

Bronchialwandverdickungen sind Ausdruck von wiederholten oder chronischen bakteriellen Infektionen und Entzündungsreaktionen [29, 62]. Sie treten ebenfalls häufig zusammen mit Bronchiektasien auf [64]. In untenstehender Abb. 12 sind Bronchialwandverdickungen dargestellt.

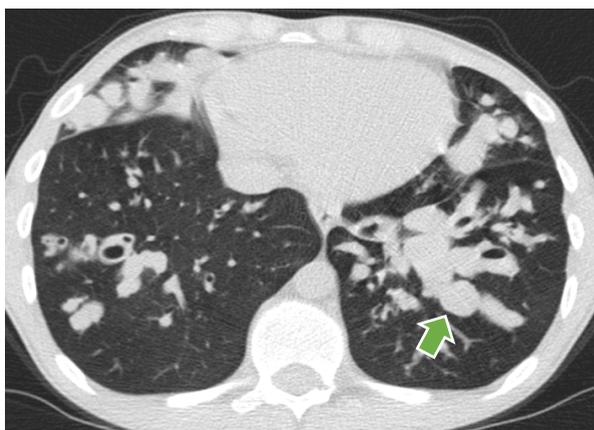


Abbildung 11: Schleimverlegte Bronchien



Abbildung 12: Bronchialwandverdickungen

Überblähung bzw. Air Trapping beschreibt einen erhöhten intrapulmonalen Luftgehalt während der Ausatmung und kann reversibel sein [14, 55]. Ursächlich sind obstruktive Lungenerkrankungen [64]. Überblähung wird charakterisiert durch Lungenareale mit geringerer Dichte, welche im Vergleich zum restlichen Lungengewebe hypodens erscheinen. Ein charakteristisches Erscheinungsbild eines überblähten Lungenlappens ist das sog. Mosaikmuster, welches sich in Abb. 13 erkennen lässt und bei welchem das betroffene Gewebe landkartenartige Dichteunterschiede aufweist. [55, 64] Ein in der CT-Aufnahme erkennbarer Zwerchfelltiefstand mit flach erscheinenden Zwerchfellmuskeln oder ein Fassthorax mit erhöhtem Durchmesser können ebenfalls einen Hinweis auf einen vermehrten intrapulmonalen Luftgehalt geben [29]. In Expirationsaufnahmen lässt sich Air Trapping als Bereich verminderter Dichtezunahme und ausbleibender Volumenverringerung erkennen [75].

Als Folge einer überblähten Lunge kann ein Emphysem entstehen, welches eine irreversible Vergrößerung des terminalen Luftraums mit Alveolarwandzerstörung darstellt [14, 75]. In der CT-Aufnahme können neben vorliegenden Überblähungsarealen bspw. auch Bullae auf ein vorliegendes Emphysem hinweisen [64].

Konsolidierungen werden durch pathologische, entzündliche Infiltrate innerhalb des Lungengewebes charakterisiert, und führen zu einer Luftverdrängung aus den Alveolarräumen [55, 64, 75]. Ursächlich sind hauptsächlich Infektionen oder Obstruktionen, wie z.B. Pneumonien, allergische bronchopulmonale Aspergillosen oder die Schleimverlegung größerer Lungenab-

schnitte [29]. Sie stellen sich über das homogen verdichtete Areal in der CT-Aufnahme hyperdens dar. Die normale Struktur der Lunge kann nicht mehr abgegrenzt werden; Bronchiektasien können jedoch erkennbar bleiben, wie auch in Abb. 14 zu sehen. [14, 64]



Abbildung 13: Mosaikmuster bei Überblähung

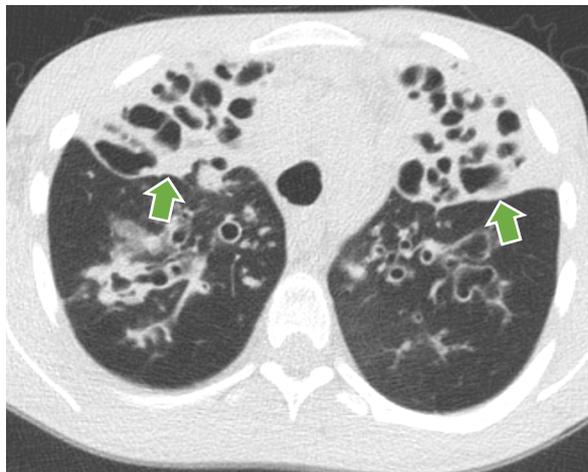


Abbildung 14: Konsolidierungen beidseits

Lungenzysten sind als scharf abgegrenzte, runde Hohlräume erkennbar, die mit Luft, seltener mit solider oder flüssiger Substanz, gefüllt sind und meist eine Wanddicke von unter zwei Millimetern aufweisen. Abb. 15 zeigt eine linksseitige Lungenzyste.

Bullae bzw. Blasen besitzen eine, mit maximal einem Millimeter Dicke, dünnere Wand als Zysten, sind immer mit Luft gefüllt und befinden sich meist pleuranah am Lungenapex (siehe Abb. 16). Sie stellen eine Manifestationsform des Lungenemphysems dar, sind typischerweise von emphysematös verändertem Lungengewebe umschlossen und können das Auftreten eines Pneumothorax begünstigen. [55, 64, 75]

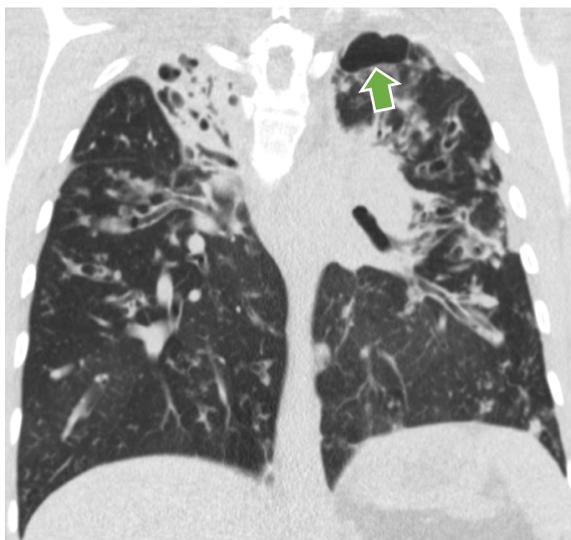


Abbildung 15: Lungenzyste im linken Oberlappen

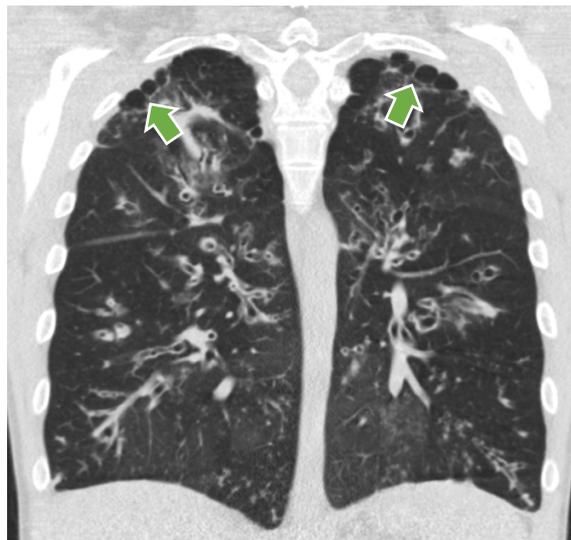


Abbildung 16: Pleuranahe Bullae beidseits apikal

Milchglastrübungen sind in der CT als hyperdense Areale erkennbar, innerhalb derer jedoch im Gegensatz zur Konsolidierung sowohl Bronchien als auch Gefäße weiterhin sichtbar sind, siehe Abb. 17. Als Ursache liegen z.B. entzündliche Infiltrate oder Hämorrhagien zu Grunde,

welche zu einer partiellen Luftverdrängung im betroffenen Lungenabschnitt führen. [55, 64, 75]



Abbildung 17: Milchglastrübung im rechten Unterlappen

Die bei Patienten mit CF vorliegenden Lungenveränderungen in der CT-Aufnahme können zur Objektivierung mithilfe von visuellen CT-Scoring-Systemen beurteilt werden [14]. Neben der Detektion von pulmonalen Abnormalitäten ist dadurch, mit Hilfe weiterer Aufnahmen, eine Verlaufskontrolle möglich. Auch kann eine Vergleichbarkeit zwischen mehreren Patienten hinsichtlich der Schwere der Veränderungen geschaffen werden.

Hierfür sind verschiedene, semiquantitative Scoring-Systeme entwickelt worden. Das erste Scoring-System für CT-Aufnahmen von CF-Patienten wurde 1991 von Bhalla et al. veröffentlicht [79], eines der am besten validierten CT-Scoring-Systeme für Patienten mit CF stellt jedoch der 2004 von Brody et al. entwickelte Brody-II-Score (kurz: Brody-Score) dar [80, 81].

### 1.3.6.3 Brody-Score

Der Brody-Score besteht aus fünf verschiedenen Sub-Scores für die Bemessung von Bronchiektasien, Schleimverlegungen der Bronchien, Bronchialwandverdickungen, flächigen parenchymalen Verschattungen und Aufhellungen sowie Überblähungsarealen der Lunge. Er berechnet sich als Summe der Sub-Scores für die sechs verschiedenen Lungenlappen, wobei die Lingula, welche eine Verlängerung des linken Oberlappens (**OL**) und das Pendant zum rechten Mittellappen (**ML**) darstellt, als eigener Lappen gewertet wird.

Der erste und am stärksten gewichtete Sub-Score beschreibt das Vorhandensein von Bronchiektasien in der CT-Aufnahme. Nach Brody et al. spricht man von einer Bronchiektasie, sobald ein Bronchus größer als die begleitende Pulmonalarterie ist, sich nicht innerhalb des Verlaufs des Bronchialbaums verjüngt oder sich weniger als einen Zentimeter von der costalen Pleura entfernt befindet bzw. der mediastinalen Pleura anliegt. Bei diesem und auch den beiden folgenden Sub-Scores ist für jeden einzelnen Lungenlappen eine Unterscheidung zwischen zentraler und peripherer Lokalisation wichtig. Mit „peripher“ wird hierbei die Lage von Abnormalitäten beschrieben, die sich zirkulär innerhalb der zwei äußersten Zentimeter der

Lunge befinden. „Zentral“ bedeutet, dass die Veränderung im restlichen, zentraler gelegenen Lungenparenchym lokalisiert ist. Die Ausdehnung der Bronchiektasien wird ebenfalls mit einberechnet. Der jeweilige Lungenlappen kann jeweils zentral und peripher bis zu einem Drittel, zu einem bis zwei oder zu mehr als zwei Dritteln betroffen sein. Weiterhin werden pro Lappen auch die Größe des am stärksten dilatierten Bronchus sowie die Durchschnittsgröße aller Bronchiektasien gewichtet. Die Größen können hierbei variieren zwischen Bronchien, die bis zu zweimal so groß, zwei- bis dreimal oder mehr als dreimal so groß wie das begleitende pulmonalarterielle Blutgefäß sind. Zusätzlich wird der errechnete Durchschnittswert zwischen diesen beiden Größen miteinbezogen.

Der zweite Sub-Score erfasst die Schleimverlegung bzw. Mukusimpaktion von Bronchien. Auch hier wird pro Lappen und je nach Lokalisation in „zentral“ und „peripher“ gegliedert das Vorhandensein sowie die Ausdehnung der Veränderungen abgefragt. Zentrale Schleimverlegung wird definiert als ein mit Opazitäten gefüllter Bronchus, periphere Schleimverlegung als das Vorhandensein von in der Peripherie befindlichen, dilatierten und schleimgefüllten Bronchien, dünnen Verzweigungsstrukturen bzw. zentrilobulären Knoten.

Ebenso verhält es sich mit dem dritten Score, welcher Bronchialwandverdickungen beschreibt. Zusätzlich wird hierbei noch die Schwere der Verdickungen im jeweiligen Lungenlappen miteinberechnet. Diese kann mild, moderat oder stark ausfallen. Von einer Bronchialwandverdickung spricht man nach Brody et al., wenn die Wanddicke nahe des Lungenhilus mehr als 2mm, die von zentral gelegenen Bronchien mehr als 1mm und die von peripher lokalisierten mehr als 0,5mm beträgt.

Der vierte Sub-Score befasst sich mit flächigen parenchymalen Verschattungen bzw. Opazitäten und Aufhellungen. Pro Lappen werden hierbei das Vorhandensein und die Ausdehnung von Konsolidierungen, Milchglastrübungen sowie Zysten oder Bullae überprüft.

Zuletzt werden die einzelnen Lungenlappen mit Hilfe zusätzlicher Expirationsaufnahmen auf Air Trapping untersucht. Miteinberechnet werden hierbei wieder das Vorhandensein sowie die Ausdehnung und zusätzlich, ob das entsprechende Air Trapping subsegmental oder segmental bzw. größer auftritt.

Je nach Vorhandensein, Ausdehnung, Größe, Schwere und Auftreten der Veränderungen werden bestimmte Punktzahlen vergeben, mithilfe derer der Brody-Score durch Aufsummieren errechnet werden kann: Das Vorhandensein wird entweder mit „0“ (nicht vorhanden) oder „1“ (vorhanden) beschrieben. Bei der Ausdehnung wird zwischen „0“ (keine), „1“ (bis zu einem Drittel des Lappens betroffen), „2“ (bis zu zwei Drittel) und „3“ (mehr als zwei Drittel) unterschieden. Die Bronchusgrößen „1“ (Bronchus ist bis zu zweimal so groß wie das begleitende Gefäß), „2“ (zwei- bis dreimal so groß) oder „3“ (mehr als dreimal so groß) können angegeben werden. Die Schwere der Bronchialwandverdickung kann mit „1“ (mild), „1,25“

(moderat) oder „1,5“ (stark) beschrieben werden. Subsegmentales Auftreten von Überblähungen wird mit „1“ gleichgesetzt, segmentales oder größeres mit „1,5“. [80]

Folgende Abb. 18 beschreibt die genaue Berechnung der einzelnen Sub-Scores pro Lungenlappen, aus welchen gemeinsam der Brody-Score-Gesamtwert addiert wird.

Bronchiectasis score (range, 0–12)	=	Extent of bronchiectasis in central lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3–2/3 of lobe 3 $\geq$ 2/3 of lobe	+	Extent of bronchiectasis in peripheral lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3–2/3 of lobe 3 $\geq$ 2/3 of lobe	×	Average bronchiectasis size multiplier Average Multiplier size 0.5 = 0 1 = 1 1.5 = 1.25 2.0 = 1.5 2.5 = 1.75 3 = 2
Where average bronchiectasis size	=	Size of largest dilated bronchus 1 $\leq$ 2x 2 = 2x–3x 3 $\geq$ 3x	+	Average size of dilated bronchi 1 $\leq$ 2x 2 = 2x–3x 3 $\geq$ 3x	+	2
Mucous plugging score (range, 0–6)	=	Extent of mucous plugging in central lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3–2/3 of lobe 3 $\geq$ 2/3 of lobe	+	Extent of mucous plugging in peripheral lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3–2/3 of lobe 3 $\geq$ 2/3 of lobe		
Peribronchial thickening score (range, 0–9)	=	Extent of peribronchial thickening in central lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3–2/3 of lobe 3 $\geq$ 2/3 of lobe	+	Extent of peribronchial thickening in peripheral lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3–2/3 of lobe 3 $\geq$ 2/3 of lobe	×	Severity of peribronchial thickening 1 = mild 1.25 = moderate 1.5 = severe
Parenchyma score (range, 0–9)	=	Extent of dense parenchymal opacity 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3–2/3 of lobe 3 $\geq$ 2/3 of lobe	+	Extent of ground glass opacity 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3–2/3 of lobe 3 $\geq$ 2/3 of lobe	+	Extent of cysts or bullae 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3–2/3 of lobe 3 $\geq$ 2/3 of lobe
Hyperinflation score (range, 0–4.5)		Extent of air trapping 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3–2/3 of lobe 3 $\geq$ 2/3 of lobe	×	Appearance of air trapping 1 = subsegmental 1.5 = segmental or larger		

Abbildung 18: Systematik und Berechnung des Brody-Scores<sup>1</sup> nach Brody et al. (2004) [80]

In der Theorie können Gesamt-Brody-Score-Werte zwischen 0 (gesunde Lunge) und 243 (in allen Kategorien und jedem Lappen jeweils am stärksten veränderte Lunge) berechnet werden, praktisch sind jedoch nur Werte bis 207 möglich, da sich verschiedene Parameter gegenseitig ausschließen können. Ein durch Konsolidierung verdichteter Lungenlappen kann z.B. nicht gleichzeitig überbläht sein. [80]

<sup>1</sup> Reprint aus „High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests“; The Journal of Pediatrics, Band 145, Ausgabe 1; 2004; Brody A.S., Klein J.S., Molina P.L., Quan J., Bean J.A. und Wilmott R.W.; Kap. „High-resolution computed tomography evaluation“ („Materials and methods“); S. 33 (32-38); Copyright (2004); mit Genehmigung von Elsevier

## 1.4 Zielsetzung und Fragestellungen

Der Zusammenhang zwischen der Lungenfunktion und den morphologischen Lungenveränderungen bei Patienten mit CF ist nicht abschließend geklärt und stellt nach wie vor eine wesentliche Herausforderung für die klinische Versorgung der Erkrankten dar. In vielen Studien wurde zwar der Nutzen von Brody-Score und LFTs in der Beurteilung der Krankheitsprogression bei CF dargelegt, eine mögliche Korrelation zwischen den beiden wurde jedoch noch nicht ausreichend geprüft.

Um diesen Zusammenhang bei erwachsenen CF-Patienten näher zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Arbeit für jeden Patient die Ergebnisse des Brody-Scores sowie der Lungenfunktionsparameter FEV<sub>1</sub> und FVC anhand von CT- und LFT-Untersuchungen, welche am gleichen Tag am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (**LMU**) München durchgeführt wurden, miteinander verglichen.

Ziel dieser Studie war es einerseits, die Korrelation zwischen dem Brody-Score bzw. den einzelnen Sub-Scores und den tagesgleich erhobenen Ventilationsgrößen FEV<sub>1</sub> und FVC, und damit zwischen Lungenmorphologie und -funktion, bei erwachsenen Patienten mit CF festzustellen.

Verschiedene vorangehende Studien haben zwar Korrelationen zwischen morphologischen CT-Scoring-Systemen und verschiedenen Parametern von LFTs aufgezeigt, diese Korrelationen waren jedoch sehr unterschiedlich ausgeprägt und bei den Studienteilnehmern handelte es sich in den meisten Fällen um Kinder mit CF (vgl. Anhang). Aufgrund der methodischen Beschränkung dieser Studie auf tagesgleiche LFTs und CT-Untersuchungen des Thorax wurde eine insgesamt höhere Korrelation erwartet als im Durchschnitt vorangehender Studien (= *Hypothese 1*). Die Null-Hypothese lautete dementsprechend, dass es keine Korrelation zwischen tagesgleichen Ergebnissen von LFTs und dem semiquantitativen Brody-Score für CF-bedingte Lungenveränderungen gibt.

Außerdem sollte mit Hilfe der vorliegenden Studie ermittelt werden, ob an CF erkrankte erwachsene Patienten mit morphologisch besonders ausgeprägter Beteiligung der pulmonalen Unterlappen (**UL**) in der Studienkohorte identifiziert werden können und wie groß der Anteil dieser Patienten ist. Normalerweise treten die CF-bedingten pulmonalen Veränderungen vorwiegend in den oberen Lungenlappen auf [82], in einer vorangehenden Studie wurden jedoch bereits Kinder mit CF nachgewiesen, bei welchen die Pathologien unterlappenbetont oder sogar alleinig in den UL auftraten [83], was in dieser Arbeit anhand von erwachsenen CF-Patienten überprüft werden sollte. Zudem sollte in vorliegender Studie festgestellt werden, ob bei dieser Patientengruppe stärkere Einschränkungen in der

Lungenfunktion nachzuweisen sind als bei Erkrankten mit morphologisch besonders ausgeprägter Beteiligung der OL bzw. ML (inkl. Lingula), welche den Normalfall bei CF darstellen. Bei erwachsenen Menschen, welche sitzen, stehen und gehen können, ist nach atemphysiologischen Modellen, bspw. aufgrund vermehrter Kapillardurchblutung, der Gasaustausch in den Lungenunterlappen stärker ausgeprägt als in den Lungenoberlappen [84]. Aus diesem Grund wäre zu erwarten, dass an CF erkrankte Patienten mit ausgeprägtem Befall der UL eine stärker eingeschränkte Lungenfunktion aufweisen als Patienten ohne oder mit geringerem Befall der Lungenunterlappen (= *Hypothese 2*). Hier lautete die Null-Hypothese demnach, dass es keinen feststellbaren Unterschied gibt.

Eine weitere Zielsetzung dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob die Ergebnisse des semi-quantitativen Brody-Scores reproduzierbar sind; sowohl zwischen zwei unterschiedlich qualifizierten bzw. erfahrenen Bewertungspersonen als auch innerhalb einer Bewertungsperson, wenn diese dieselbe CT-Aufnahme erneut bewertete.

Bisherige Studien deuten darauf hin, dass die Reproduzierbarkeit des Brody-Scores hoch ausfallen kann (= *Hypothese 3*), die Ergebnisse wiesen hierbei jedoch eine starke Heterogenität auf und es wurden meist Kinder mit CF als Studienteilnehmer herangezogen (siehe Anhang). Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie sowohl die Gesamt-Brody-Scores als auch die einzelnen Sub-Scores zwischen den beiden Beob. und zusätzlich jeweils innerhalb des entsprechenden Beob. miteinander verglichen. Hierbei wurde als Nullhypothese festgelegt, dass bei erwachsenen Patienten mit CF keine Reproduzierbarkeit des semiquantitativen Brody-Scores für CF-bedingte Lungenveränderungen und der einzelnen Sub-Scores besteht.

Die Fragestellungen dieser Studie lauteten somit:

1. *Besteht eine Korrelation zwischen tagesgleichen Ergebnissen von LFTs und dem semi-quantitativen Brody-Score für CF-bedingte Lungenveränderungen in der CT bei erwachsenen Patienten mit CF?*
2. *Können an CF erkrankte erwachsene Patienten mit unterlappenbetonten Lungenpathologien in der Studienkohorte identifiziert werden und weisen diese eine stärker eingeschränkte Lungenfunktion auf als Patienten ohne oder mit geringem Befall der UL?*
3. *Ist der semi-quantitative Brody-Score für pulmonale Veränderungen bei CF in der CT bei erwachsenen Patienten sowohl zwischen zwei unterschiedlich qualifizierten Bewertungspersonen als auch innerhalb derselben Person reproduzierbar?*

In folgender Arbeit sollen diese Fragestellungen beantwortet werden, indem die Nullhypothesen widerlegt und gleichzeitig die aufgestellten Hypothesen bestätigt werden sollen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive, mono-zentrische Querschnittsstudie, welche zwischen April 2023 und April 2024 an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der LMU München, Standort Großhadern, durchgeführt wurde.

Hierfür wurden Daten von an CF erkrankten Patienten, die in einem Zeitraum von 25 Jahren zwischen Januar 1997 und Dezember 2021 in der Mukoviszidose-Ambulanz des Klinikums der LMU München vorstellig wurden, erhoben.

Die Studie wurde im Rahmen eines durch die Ethikkommission der LMU München genehmigten Projekts (Nr. 294-10) unternommen.

### 2.2 Studienteilnehmer

Sowohl Kinder als auch Erwachsene mit üblicherweise mittels DNA-Mutationsanalyse bestätigter CF werden in der Mukoviszidose-Ambulanz des LMU-Klinikums München betreut. In der Regel erscheinen die Erkrankten alle drei Monate zur Verlaufskontrolle. Hierbei wird, neben der mikrobiologischen Untersuchung von Sputum, die Lungenfunktion etwa ab dem sechsten Lebensjahr untersucht. Regelmäßig soll die Lunge auch bildgebend dargestellt werden.

Bei den Teilnehmern der vorliegenden Studie handelt es sich um CF-Patienten mit bildgebender Untersuchung in der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der LMU München. Für die Studie Geeignete wurden unter allen Patienten mit CF des LMU-Klinikums München im Zeitraum zwischen Januar 1997 und Dezember 2021 ( $n = 716$  Patienten) ausfindig gemacht.

Initial wurden alle Patienten mit CF ausgeschlossen, bei denen im gesamten Zeitraum keine Thorax-CT aufgenommen wurde ( $n = 125$ ).

Weiterhin wurden alle Patienten mit einem Alter von unter 16 Jahren zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung(en) ( $n = 72$ ) exkludiert.

Im nächsten Schritt wurden die Studienteilnehmer ausgeschlossen, die zwar eine oder mehrere Thorax-CT-Aufnahmen erhalten haben, bei denen aber entweder gar kein LFT ( $n = 24$ ) oder kein tagesgleicher LFT ( $n = 144$ ) vorlag, und gleichzeitig alle CF-Patienten identifiziert, bei welchen tagesgleiche Thorax-CT-Aufnahmen und LFTs vorlagen ( $n = 351$ ). Bei Teilnehmern mit mehr als einem möglichen Datum wurde jeweils das am weitesten zurückliegende Datum herangezogen.

Von den so identifizierten Patienten entfielen alle, bei denen zwar tagesgleiche Untersuchungen durchgeführt wurden, deren Lungenzustand aber zu diesem Zeitpunkt so verändert war, dass sie für einen Vergleich mit den anderen Studienteilnehmern nicht in Frage kamen. Hierzu zählten Patienten mit einer vorangehenden Lungentransplantation ( $n = 75$ ), einer (Teil-)Resek-

tion der Lunge ( $n = 7$ ) sowie einem Zustand nach Chemotherapie ( $n = 1$ ) oder einer karnifizierenden Pneumonie ( $n = 1$ ).

Zuletzt wurden  $n = 20$  Teilnehmer ausgeschlossen, bei denen die Ergebnisse des tagesgleichen LFT für die Auswertung unbrauchbar waren (Beispiel: Ist-Werte nicht aufgezeichnet).

Somit waren final  $n = 247$  erwachsene Patienten mit CF an dieser Studie beteiligt, bei welchen am selben Tag eine Thorax-CT aufgenommen und ein LFT durchgeführt wurde. Die jeweiligen Untersuchungen dieser Patienten wurden zwischen Februar 2003 und Dezember 2021 durchgeführt.

Die Vorgehensweise hinsichtlich der Patientenauswahl ist auch dem Flow-Chart in Abb. 19 zu entnehmen.

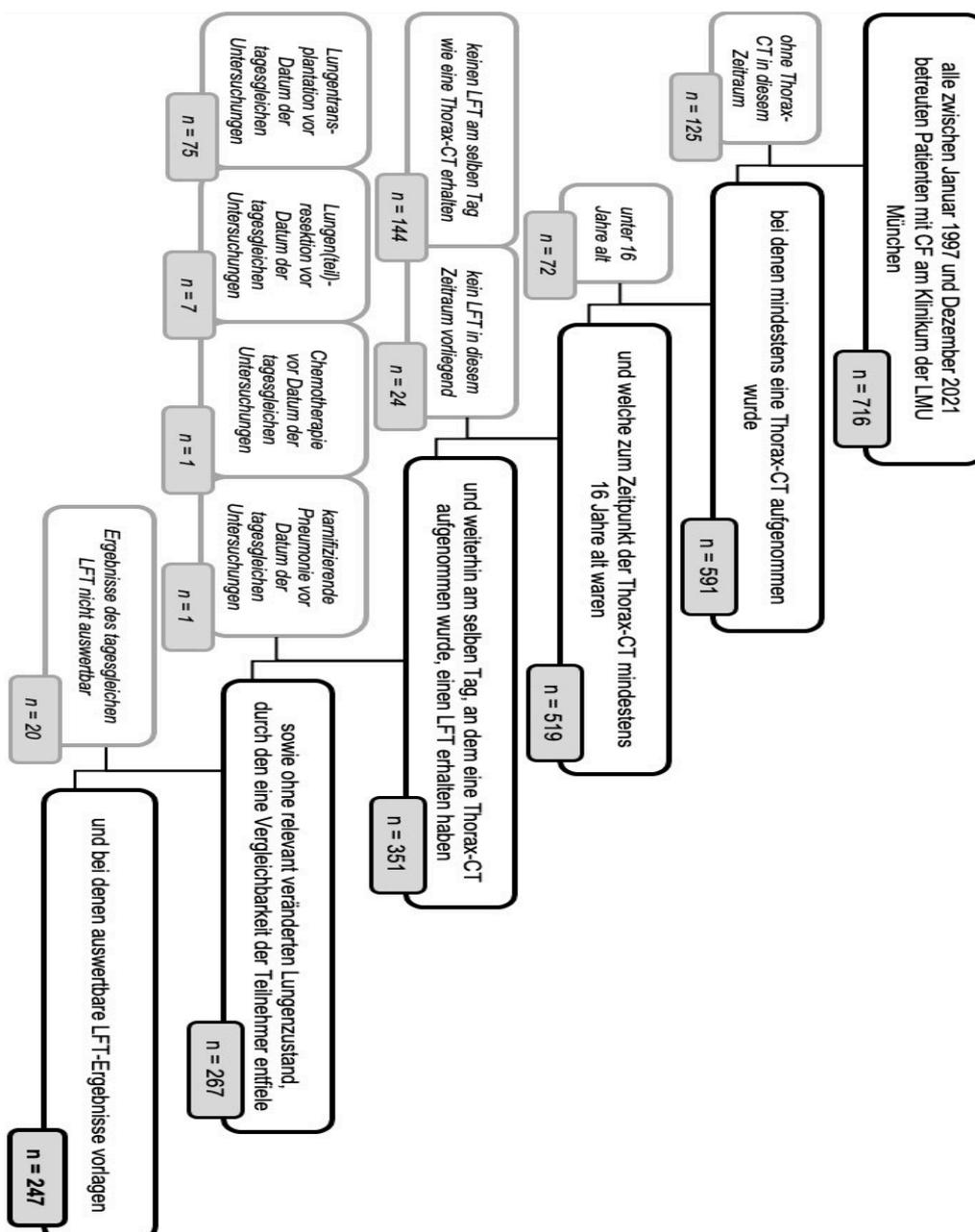


Abbildung 19: Vorgehensweise bei der Auswahl der Studienteilnehmer (Flow-Chart)

CF = Mukoviszidose, LMU = Ludwig-Maximilians-Universität München, CT = Computertomographie, LFT = Lungenfunktionstest

Alle patientenbezogenen Daten wurden über das klinikinterne, elektronische Patientensinformationssystem „LAMP“ sowie das „picture archiving and communication system“ (**PACS**) des LMU-Klinikums München, im Spezifischen das Bildarchivierungssystem „Visage“ (Version 7.1.18), bezogen.

Folgende Patientendaten wurden erhoben:

- Geschlecht
- tagesgleiches Datum der Thorax-CT-Aufnahme und des LFT
- Alter zum Zeitpunkt der beiden Untersuchungen (in Jahren)
- CF-verursachende Mutationen:
  - F508del homozygot
  - F508del heterozygot (neben F508del eine andere Mutation vorhanden)
  - zwei andere Mutationen
- Gewicht (in kg)
- Größe (in m)
- Evaluation der Lungenfunktion:
  - FEV<sub>1</sub> (absolut in Litern und relativ in % des Sollwerts)
  - FVC (absolut in Litern und relativ in % des Sollwerts)
- Evaluation der Lungenmorphologie:
  - Brody-Score des jeweiligen Thorax-CT mit Sub-Scores

## 2.3 Lungenfunktion

Spätestens ab dem sechsten Lebensjahr soll bei Patienten mit CF im Abstand von drei Monaten eine Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie oder besser GPG erfolgen [14, 27].

Unter den erhobenen Ventilationsgrößen handelt es sich insbesondere bei der FEV<sub>1</sub> um einen wichtigen Messwert bei den regelmäßigen Verlaufskontrollen der Lungenfunktion dieser Patienten, da sie eine prognostische Funktion innehat [14, 47]. Die FVC wird bei der Messung der FEV<sub>1</sub> im Rahmen des Tiffeneau-Manövers gleichermaßen erfasst und stellt eine Ventilationsgröße dar, die bei an CF Erkrankten zur Evaluation des Lungenfunktionsstatus ebenfalls von Bedeutung ist, da sie häufig erniedrigt ist [42, 85]. Für jeden Studienteilnehmer wurden aus diesem Grund die Lungenfunktionsparameter FEV<sub>1</sub> und FVC, jeweils sowohl als absoluter Messwert in Litern als auch relativ in % des Sollwerts, aus den Ergebnisdaten der jeweiligen GPG extrahiert.

Die in diese Studie miteinbezogenen LFTs wurden im Rahmen der ATS/ERS-Richtlinien [46] mit Hilfe des Ganzkörperplethysmographen „MasterScreen Body“ der Firma „Jaeger“ durchgeführt. Diese Richtlinien enthalten Empfehlungen zur korrekten und reproduzierbaren Durchführung u.a. von Tiffeneau-Manövern, bspw. das mind. dreimalige Wiederholen dieses

Manövers. Die gemessenen Lungenfunktionswerte der Patienten wurden über das Spirometriesystem elektronisch errechnet, dokumentiert und archiviert. Die alters-, geschlechts- und größenabhängigen Messwerte für FEV<sub>1</sub> und FVC wurden bei 236 Studienteilnehmern (95,5%) jeweils mit standardisierten Sollwert-Tabellen der European-Coal-and-Steel-Community (**ECSC**) [86] und bei 11 Teilnehmern (4,5%) jeweils mit solchen der Global-Lung-Function-Initiative (**GLI**) [87] verglichen. Mit Hilfe der Referenzwerte aus diesen Tabellen kann sowohl der patientenspezifische Sollwert als auch der relative, gemessene Ist-Wert in % des Sollwertes ermittelt werden.

## 2.4 Lungenmorphologie

Bei Patienten mit CF soll die Lunge zur Kontrolle des pulmonalen Verlaufs regelmäßig bildgebend dargestellt werden [27]. Neben der konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme wird hierfür auch häufig das Verfahren der CT gewählt, da dies den Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik bei CF-Patienten darstellt [28]. Am Klinikum der LMU München wird den betreuten erwachsenen CF-Patienten bspw. eine (HR)CT-Aufnahme der Lunge alle vier Jahre zur Verlaufskontrolle angeboten.

### 2.4.1 Akquisition der CT-Aufnahmen

Aufgrund des retrospektiven Ansatzes dieser Arbeit konnten bereits vorhandene CT-Aufnahmen, im Rahmen dieser Studie Inspirationsaufnahmen, zur Auswertung herangezogen werden. Der Patient befindet sich während der Aufnahme in Rückenlage und hält die Luft an, nachdem er zuvor vollständig eingeatmet hat. Die gesamte Lunge wird vom Apex bis zur Basis abgebildet.

Bei 238 Patienten wurde eine Thorax-CT- (96,4%), bei acht Patienten eine Thorax-Abdomen-CT- (3,2%) und bei einem Patienten eine Hals-Thorax-CT-Aufnahme (0,4%) erstellt.

Unter allen Studienteilnehmern erhielten 224 kein KM (90,7%) und bei 23 wurde eine KM-CT-Untersuchung (9,3%) durchgeführt.

Die CT-Aufnahmen von 101 Patienten (40,9%) gelten laut Definition des „American College of Radiology“ [70] als HRCT.

Die verschiedenen CT-Geräte, mit Hilfe derer die Bilder erstellt wurden, technische Angaben zu Schichtdicken und -zahlen sowie zu den Strahlenexpositionsparametern aller CT-Aufnahmen sind den untenstehenden Tabellen (**Tab.**) 1-3 zu entnehmen.

Tabelle 1: Computertomographen der ausgewerteten Aufnahmen

Computertomograph	Hersteller	Anzahl (%)
Brilliance 64	Philips	93 (37,7%)
Optima CT660	GE HealthCare	88 (35,6%)
Mx8000	Philips	42 (17,0%)
Somatom Definition AS	Siemens	6 (2,4%)
Somatom Definition Edge	Siemens	4 (1,6%)
Somatom Definition Flash	Siemens	4 (1,6%)
Sensation 64	Siemens	3 (1,2%)
Sensation 16	Siemens	2 (0,8%)
Discovery CT750 HD	GE HealthCare	1 (0,4%)
Revolution CT	GE HealthCare	1 (0,4%)
CT Aura	Philips	1 (0,4%)
Somatom Definition AS+	Siemens	1 (0,4%)
Somatom Drive	Siemens	1 (0,4%)

Tabelle 2: Technische Parameter zu den befundeten Bilddatensätzen

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Technischer Parameter		Anzahl (%)	M	SD	Minimum	Maximum
Schichtdicke [mm]			1,977	1,108	0,625	5,000
	0,625	69 (27,9%)				
	1,000	16 (6,5%)				
	1,250	1 (0,4%)				
	1,300	15 (6,1%)				
	1,500	13 (5,3%)				
	2,000	15 (6,1%)				
	2,500	6 (2,4%)				
	3,000	108 (43,7%)				
	5,000	4 (1,6%)				
Schichtzahl			314,4	160,4	54,0	693,0

Tabelle 3: Strahlenexpositionsparameter der computertomographischen Aufnahmen

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Strahlenexpositionsparameter	M	SD	Minimum	Maximum	Patientenzahl
Computed-Tomography-Dose-Index (CTDI <sub>vol</sub> ) [mGy]	1,76	1,65	0,64	9,70	202
Dosis-Längen-Produkt (DLP) [mGy*cm]	76,86	80,78	20,66	507,86	168
Stromstärke-Zeit-Produkt [mAs]	15,56	14,42	10,00	100,00	79 (Patienten ohne DLP)
Röhrenspannung [kV]	112,10	9,93	100,00	140,00	247

#### 2.4.2 Vorbereitende Maßnahmen

Vor den Brody-Score-Erhebungen wurden alle Bilddatensätze mit einem Zufallszahlen-Generations-System jeweils für die zwei Beobachter (**Beob.**) unabhängig randomisiert.

Bei Beob. eins handelte es sich um eine Zahnärztin als Promotionsstudentin der Radiologie am LMU-Klinikum München mit geringer Erfahrung in der allgemeinen CT-Befundung, jedoch ohne wesentliche Vorkenntnisse speziell in der Auswertung von Thorax-CT-Aufnahmen bei CF-Patienten. Bei Beob. zwei handelte es sich um einen habilitierten Facharzt für Radiologie an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU München mit ca. dreißig Jahren Berufserfahrung, im Spezifischen auch in der Befundung von CT-Aufnahmen des Thorax bei Patienten mit CF.

Kennzeichnende Charakteristika und Ausprägungsvarianten der einzelnen morphologischen Lungenveränderungen, die Lungenanatomie in der CT und die Lappenaufteilung in zentral und peripher sowie der Aufbau des Scoring-Systems wurden Beob. eins vor Beginn der Auswertung durch Beob. zwei, im Rahmen der Definitionen von Brody et al. [80], detailliert aufgezeigt. Zusätzlich wurden vor Auswertungsbeginn von beiden Beob. gemeinsam drei Test-CT-Aufnahmen nach dem Brody-Score bewertet, welche nachfolgend nicht Teil der Studie waren.

Voraussetzung für das Erheben des Brody-Scores in dieser Studie war ein Computer mit zwei zur klinischen radiologischen Befundung geeigneten Monitoren und einem zusätzlichen Bildschirm zum Aufzeichnen der erhobenen Werte. Bei den Befundungsmonitoren dieser Studie handelte es sich um 21-Zoll-Monitore mit 5K Bildmatrixgröße. Beide Beob. arbeiteten jeweils unter optimalen Sicht- und Akustikverhältnissen. Die zum LFT tagesgleichen CT-Aufnahmen jedes Studienteilnehmers wurden mit Hilfe des elektronischen Bildarchivierungssystems „Visage“ (Version 7.1.18) betrachtet. Auf dem zusätzlichen Bildschirm wurde das Brody-Score-Template geöffnet und auf den Befundungsmonitoren wurde die Thorax-CT-Aufnahme des

jeweiligen Patienten sowohl in axialer als auch, soweit vorhanden, in koronaler Ansicht in „Visage“ geöffnet. Hierbei wurde, sofern mehrere Rekonstruktionen verfügbar waren, die Aufnahme mit der höchsten Schichtzahl verwendet. Die axiale Schicht wurde zum Beurteilen herangezogen, die koronale Schicht auf dem zweiten Bildschirm zum Vergleichen der sichtbaren Strukturen und zur Lokisationskontrolle.

Vor Beginn der Beurteilungen wurde jede CT-Aufnahme im automatisch einstellbaren Lungenfenster mit definierten HE (C -600 HE, W 1600 HE) dargestellt.

### 2.4.3 Erhebung des Brody-Scores

Eine detaillierte Beschreibung des Brody-Scores findet sich unter 1.3.6.3, im Folgenden wird die Erhebung des Brody-Scores erläutert.

Jede CT-Aufnahme wurde durch die zwei unabhängigen Beob. anhand des CT-Scoring-Systems nach Brody et al. [80] in jeweils randomisierter Reihenfolge und zu gleichen Bedingungen an einem zur klinischen radiologischen Befundung zugelassenen Arbeitsplatz beurteilt.

Alle vorliegenden relevanten morphologischen Lungenveränderungen wurden, jeweils für jeden der sechs Lungenlappen (inkl. Lingula) einzeln, in der in folgender Tab. 4 erläuterten Reihenfolge bewertet und die Ergebnisse in standardisierter Form in das Excel-Template des jeweiligen Patienten übertragen (Microsoft Excel, Version 16.16.27; 2018, Microsoft Corporation).

Tabelle 4: schematisches Vorgehen bei der Erhebung des Brody-Scores

<b>Sub-Score</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Ausprägung</b>
<i>Bronchiektasien</i>	-zentral -peripher  (nur für Vorhandensein, Ausdehnung)	-Vorhandensein -Ausdehnung -Größe -größte Bronchiektasie -Durchschnittsgröße aller Bronchiektasien -Mittelwert (größte und Durchschnittsgröße)
<i>Mukusimpaktion</i>	-zentral -peripher	-Vorhandensein -Ausdehnung
<i>Bronchialwandverdickung</i>	-zentral -peripher  (nur für Vorhandensein, Ausdehnung)	-Vorhandensein -Ausdehnung -Schwere

<i>Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen</i> <i>-Konsolidierungen</i> <i>-Milchglastrübungen</i> <i>-Zysten und Bullae</i>		-Vorhandensein -Ausdehnung
<i>Überblähung</i>		-Vorhandensein -Ausdehnung -Auftreten

Einzel-Gesamtwerte für jeden der sechs Lungenlappen (inkl. Lingula), alle Sub-Scores und der Gesamt-Brody-Score wurden automatisch über das programmierte Template errechnet. Für den Sub-Score Bronchiektasen können, bezogen auf die Summe der Werte der einzelnen Lungenlappen, 0-72 Punkte vergeben werden. Für den Parameter Mukusimpaktion sind es 0-36 Punkte, für Bronchialwandverdickung und Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen jeweils 0-54 und für den letzten Sub-Score Überblähung können 0-27 Punkte vergeben werden. Theoretisch könnte demnach ein Gesamt-Score von 0-243 berechnet werden, praktisch sind jedoch wie bereits beschrieben nur Werte bis 207 möglich. Der Brody-Score erhöht sich in Schritten von jeweils 0,25 Punkten. Je mehr morphologische Veränderungen der Lunge bei einem an CF erkrankten Patienten vorliegen, desto höher ist sein Score.

Nach diesem Schema wurden im Zeitraum von Mai bis November 2023 die Thorax-CT-Aufnahmen von allen 247 Studienteilnehmern ausgewertet.

Im Gegensatz zu Brody et al. [80] wurden für den letzten Sub-Score anstatt Air Trapping Überblähungen beurteilt, da keine zusätzlichen Expirationsaufnahmen vorlagen und nur die bereits vorhandenen Inspirationsaufnahmen herangezogen wurden. Beob. zwei wertete die Aufnahmen von n = 55 Patienten nicht (erneut) aus, da dieser sie kurze Zeit zuvor (Februar bis Mai 2023) im Rahmen einer anderen Promotionsstudie<sup>2</sup> bereits unter gleichen Bedingungen ausgewertet hatte. Bei n = 3 Patienten wurden nicht die CT-Aufnahmen mit dem am weitesten zurückliegenden Datum, sondern die mit dem zweitältesten Untersuchungsdatum, an welchem ebenfalls ein LFT durchgeführt wurde, beurteilt. Da die Aufnahmen des am weitesten zurückliegenden Datums eine zu geringe Schichtzahl (bspw. zehn Schichten) aufwiesen, wäre eine Vergleichbarkeit zwischen allen Studienteilnehmern wie auch eine dem Brody-Score adäquate Befundung nicht gewährleistet gewesen.

Um die Intra-Observer-Reproduzierbarkeit ermitteln zu können, wurden von Beob. eins dieser Studie 18 CT-Aufnahmen unabhängig ein zweites Mal ausgewertet. Diese Zahl kam dadurch zustande, dass Frau Markgraf im Rahmen ihrer Promotionsstudie<sup>2</sup> für die Intra-Observer-Reproduzierbarkeit 21 Bilddatensätze zweifach auswertete, von welchen sich 18 mit den-

<sup>2</sup> Markgraf, Toska; Promotionsstudie; Klinik und Poliklinik für Radiologie des LMU-Klinikums München; noch nicht veröffentlicht

jenigen in dieser Studie überschritten. Beob. zwei hatte zum Ermitteln der Intra-Observer-Reproduzierbarkeit bereits im Rahmen der soeben erwähnten, anderen Studie<sup>2</sup> 14 CT-Aufnahmen der hier vorliegenden Studie ein zweites Mal unabhängig beurteilt, deren Ergebnisse in diese Arbeit mit aufgenommen wurden.

## 2.5 Statistische Methoden

Ein p-Wert von 5% oder weniger wurde in vorliegender Arbeit als statistisch signifikant ( $p = 0,05$ ) und ein p-Wert von 1% oder weniger als statistisch hochsignifikant ( $p = 0,01$ ) betrachtet. Die Erfassung wie auch Organisation der erhobenen Daten und die statistischen Analysen einschließlich Grafiken wurden mit Hilfe von Microsoft Excel (Version 16.16.27; 2018, Microsoft Corporation) durchgeführt.

### 2.5.1 t-Test

Mit Hilfe dieser statistischen Untersuchung ist, für theoretisch normalverteilte Datensätze, die Durchführung eines Hypothesentests möglich.

In der vorliegenden Studie wurde der t-Test für zwei unverbundene Stichproben angewendet. Diese Art des t-Tests wird zum Vergleich von Mittelwerten (**M's**) aus zwei voneinander unabhängigen Gruppen eingesetzt. Es wird geprüft, ob eine Abweichung von der Nullhypothese vorliegt oder nicht, d.h. ob angesichts der jeweiligen Standardabweichungen (standard deviations, **SD's**) ein Unterschied zwischen den zwei M's der unabhängigen Gruppen vorliegt oder nicht.

Initial werden neben der Festlegung des Signifikanzniveaus Null- und Alternativhypothese definiert. Daraufhin wird anhand der vorliegenden Datensätze über die zwei M's, die jeweilige SD und Stichprobengröße der beiden Gruppen in mehreren Schritten die Prüfgröße bzw. der t-Wert berechnet. Dieser wird mit dem sog. kritischen Wert verglichen, welcher der Hypothesentestentscheidung dient. Er ist von dem zuvor festgelegten Signifikanzniveau und den bestehenden Freiheitsgraden abhängig und kann der t-Verteilungstabelle entnommen werden. Wenn der t-Wert größer als der kritische Wert ausfällt, kann die Alternativhypothese angenommen werden. Im Gegensatz dazu muss die Nullhypothese beibehalten werden, sobald der t-Wert im Vergleich zum kritischen Wert kleiner ist. [88, 89]

Der t-Test für zwei unverbundene Stichproben wurde in dieser Studie eingesetzt für den Vergleich zwischen ober- und unterlappenbetonten CF-bedingten Lungenveränderungen, bspw. für die Evaluation von Unterschieden zwischen diesen zwei Gruppen bei Gewicht, Größe, Alter, Lungenfunktion ( $FEV_1$  und FVC), Brody-Score (Gesamt- und Sub-Scores; für beide Beob. getrennt) und Alter der CT-Aufnahme. Weiterhin wurde dieser Test bei der Untergruppenanalyse zum Vergleich des Gesamt-Brody-Scores mit der CF-verursachenden

Mutation, dem Geschlecht und dem Alter der CT-Aufnahme (jeweils für beide Beob. getrennt) angewendet.

## 2.5.2 Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test stellt ein Prüfverfahren dar, durch welches Unterschiede in der Häufigkeit zweier Merkmale verglichen werden können. Es wird getestet, ob diese zwei Merkmale unabhängig voneinander sind oder ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen ihnen vorliegt.

Zuerst werden Null- und Alternativhypothese festgelegt. Anschließend werden die vorliegenden Messdaten der zwei Merkmale mit je zwei möglichen Erscheinungsformen in einer Vierfeldertafel wiedergegeben (siehe Tab. 5). Zusätzlich werden die Summen der Werte aus jeder Spalte und Zeile berechnet („gesamt“).

*Tabelle 5: Vierfeldertafel (Chi-Quadrat-Test)*

*a, b, c, d = jeweilige Anzahl an Studienteilnehmern, n = Gesamtzahl*

Merkmal m	m2.1	m2.2	gesamt
m1.1	a	b	a+b
m1.2	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	n

Im Anschluss wird, für jedes Feld getrennt, die jeweilige erwartete Häufigkeit bestimmt, indem die Spalten- und Zeilensummen, für jedes der vier Felder getrennt, miteinander multipliziert werden und das jeweilige Ergebnis durch die Gesamtzahl („n“) dividiert wird. Vorausgesetzt wird für den Chi-Quadrat-Test, dass kein Feld eine erwartete Häufigkeit von unter 5 erreicht. Daraufhin werden, wiederum für jedes Feld getrennt, Differenzen aus der vorliegenden und der erwarteten Häufigkeit gebildet, das Ergebnis jeweils quadriert und wiederum durch die erwartete Häufigkeit dividiert. Die Summe der Ergebnisse aller Felder ergibt den sog. Chi-Quadrat-Wert ( $X^2$ ):

$$\frac{(a - w)^2}{w} + \frac{(b - x)^2}{x} + \frac{(c - y)^2}{y} + \frac{(d - z)^2}{z} = X^2$$

*w, x, y, z = jeweilige erwartete Häufigkeit*

*a, b, c, d = jeweilige Anzahl an Studienteilnehmern*

$X^2$  wird im letzten Schritt mit dem zugehörigen kritischen Wert verglichen, um einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Merkmalen prüfen zu können. Der kritische Wert kann unter Zuhilfenahme des Freiheitsgrads und des zuvor festgelegten Signifikanzniveaus anhand der Chi-Quadrat-Verteilungstabelle abgelesen werden. Der Freiheitsgrad liegt bei einer Vierfeldertafel bei 1.

Zwischen den zwei Merkmalen liegt ein statistisch signifikanter Zusammenhang vor, wenn sich  $X^2$  oberhalb des kritischen Werts befindet. In der Folge wird die Alternativhypothese angenommen. Liegt  $X^2$  unter dem kritischen Wert, verhält es sich gegensätzlich und die Nullhypothese wird beibehalten. [88, 89]

In vorliegender Studie wurde ebenfalls für den Vergleich zwischen ober- und unterlappenbetonten Patienten mit CF mit dem Chi-Quadrat-Test gearbeitet; in diesem Fall jedoch, um Unterschiede hinsichtlich der CF-verursachenden Mutation und des Geschlechts zu prüfen.

### 2.5.3 McNemar-Test

Diese statistische Untersuchung dient dem Vergleich eines einer von zwei möglichen Kategorien zugehörigen Merkmals bei zwei verbundenen Stichproben. Sie eignet sich für Studien, in welchen ein identisches Merkmal unter denselben Studienteilnehmern zwei Mal unter verschiedenen Voraussetzungen gemessen wird.

Auch bei dieser Analyse sollte kein Feld eine erwartete Häufigkeit von unter 5 annehmen. Zuerst wird eine Vierfeldertafel mit den entsprechenden Daten angelegt (siehe Tab. 6).

*Tabelle 6: Vierfeldertafel (McNemar-Test)*

*a, b, c, d = jeweilige Anzahl an Studienteilnehmern, n = Gesamtzahl*

	Methode 2 positiv	Methode 2 negativ	gesamt
Methode 1 positiv	a	b	a+b
Methode 1 negativ	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	n

Daraufhin folgt der Vergleich zwischen den Werten, in denen die zwei Bewertungsmethoden nicht übereinstimmen (in diesem Fall b und c). Dabei wird überprüft, ob im Betrag dieser nicht übereinstimmenden Werte ein signifikanter Unterschied vorliegt, um zu ermitteln, ob die Nichtübereinstimmung auf die Bewertungsmethode selbst oder auf zufällige Stichprobenschwankungen zurückzuführen sein könnte.

Die Nullhypothese besagt, dass sich die beiden verbundenen Stichproben in ihrer Häufigkeitsverteilung entsprechen und in beide Richtungen abweichende Messergebnisse gleich häufig vorkommen, d.h. b und c wären gleich groß. Je weiter sich b und c vom Durchschnittswert  $(b+c)/2$  entfernen, umso wahrscheinlicher wird die Alternativhypothese.

Die Prüfgröße des McNemar-Tests, ein Chi-Quadrat-Wert, wird mit Hilfe der folgenden Formel errechnet:

$$X^2 = \frac{(b - c)^2}{b + c}$$

*b, c = jeweilige Anzahl an Studienteilnehmern*

Diese wird anschließend mit dem kritischen Wert, der wiederum der Chi-Quadrat-Verteilungstabelle entnommen werden kann, verglichen.

Falls der Wert der Prüfgröße über dem des kritischen Werts liegt, kann die Alternativhypothese angenommen werden, da zwischen den beiden Bewertungsmethoden ein signifikanter Unterschied besteht. Das bedeutet, zwischen den zwei verbundenen Stichproben liegt ein signifikanter Unterschied vor und ein Messergebnis tritt durch eine der Bewertungsmethoden so gehäuft auf, dass rein zufällige Stichprobenschwankungen eine unwahrscheinliche Ursache für die Nichtübereinstimmung darstellen. [88, 90]

In der vorliegenden Studie wurden die Messmethoden der beiden Beob. in Bezug auf den Brody-Score von Patienten mit unter- vs. oberlappenbetonter CF-bedingter Lungenerkrankung (UL\*2 im Vergleich zum Score der vier OL+ML) anhand des McNemar-Tests verglichen.

#### 2.5.4 Bland-Altman-Plot

Diese grafische Analyse vergleicht, ob zwei verschiedene Bewertungsverfahren zu einem identischen Ergebnis kommen, indem die M's aus den Messergebnissen der zwei Verfahren (x-Werte) mit den zugehörigen Differenzen (y-Werte) verglichen werden [88, 91].

Der Bland-Altman-Plot wurde in der vorliegenden Studie zur Prüfung sowohl der Inter-Observer- als auch der Intra-Observer-Reproduzierbarkeit der Brody-Scores beider unabhängiger Beob. eingesetzt.

Dafür wurden einerseits die M's zwischen den Brody-Scores von Beob. eins und zwei mit den jeweiligen Differenzen derselben verglichen und andererseits, für beide Beob. getrennt, die M's zwischen Brody-Score eins und zwei (zweifach ausgewertete CT-Aufnahmen für die Intra-Observer-Reproduzierbarkeit) mit den zugehörigen Differenzen gegenübergestellt.

Mit Hilfe von drei Linien wurden in den Plot-Grafiken jeweils zusätzlich der M aus allen Differenzen sowie das „Upper“- (Summe aus dem M aller Differenzen und  $1,96 \cdot SD$  der Differenzen) und „Lower limit of agreement“ (Differenz zwischen dem M aller Differenzen und  $1,96 \cdot SD$  der Differenzen) dargestellt. Die SD wurde hierbei mit 1,96 multipliziert, um ein Konfidenzniveau von 95% zu generieren, sodass sich 95% der Differenzen zwischen beiden Bewertungsverfahren innerhalb des Konfidenzintervalls befinden und p kleiner als 5% ist.

#### 2.5.5 Pearson-Korrelationsanalyse

Durch diese Analyse kann der lineare Zusammenhang zwischen zwei quantitativen Merkmalen untersucht werden.

Initial werden die Datensätze über eine Punktwolke mit einer eingezeichneten Geraden grafisch dargestellt. Ein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen kann anschließend anhand des dimensionslosen Pearson-Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) ermittelt werden, welcher zwischen -1 und 1 liegt.

Je weiter die Datenpunkte um die eingezeichnete Gerade streuen, desto geringfügiger ist der lineare Zusammenhang und desto näher liegt  $r$  an 0. Gegensätzlich verhält es sich, wenn die Punkte nahe oder auf der Geraden liegen. Der Zusammenhang ist in diesem Fall umso stärker, je näher sich  $r$  an 1 oder -1 befindet.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient  $r$  besitzt ein positives Vorzeichen, wenn ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen vorliegt, d.h. kleine Werte der einen Variable korrelieren ebenso mit kleinen Werten der anderen Variable; gleichermaßen verhält es sich mit großen Werten. Er wird negativ, sobald ein gegensinniger Zusammenhang besteht, bspw. wenn große Werte der einen Variable mit kleinen Werten der anderen korrelieren. [88] Aus dem Quadrat von  $r$  kann das sog. Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) errechnet werden [92].

In dieser Studie wurde die Pearson-Korrelationsanalyse für das Ermitteln der Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Gesamt-Brody-Score und Sub-Scores) und, jeweils für jeden Beob. getrennt, für den Vergleich der Studienteilnehmer hinsichtlich Lungenfunktion und -morphologie (FEV<sub>1</sub> bzw. FVC vs. Gesamt-Brody-Score und Sub-Scores) eingesetzt. Weiterhin kam diese Analyse bei dem Vergleich zwischen Patienten mit ober- und unterlappenbetonter CF-bedingter Lungenerkrankung bei Lungenfunktion und -morphologie (FEV<sub>1</sub> bzw. FVC vs. Brody-Score) und bei zwei Untergruppenanalysen (Alter vs. Brody-Score, Body-Mass-Index (**BMI**) vs. Brody-Score) zur Anwendung.

Bei einem  $r$  bis  $\pm 0,1$  wurde keine, bis  $\pm 0,3$  eine geringe, bis  $\pm 0,5$  eine mittlere, bis  $\pm 0,7$  eine hohe und bis  $\pm 1$  eine sehr hohe Korrelation angenommen.

### 2.5.6 Spearman-Rangkorrelationsanalyse

Diese statistische Methode stellt eine Alternative zur Pearson-Korrelationsanalyse dar. Hierbei kann über vergebene Rangzahlen für die Messwerte zweier Variablen ermittelt werden, ob ein monotoner Zusammenhang vorliegt, d.h. ob sich die Variablen gemeinsam verändern.

Aufgrund dieses Vergleichs von Rängen sind die absolut bestehenden Datenunterschiede, bspw. Ausreißer betreffend, bei der Spearman-Rangkorrelationsanalyse im Gegensatz zur Pearson-Analyse nicht von Bedeutung.

Für diese Untersuchung werden die Messwerte der zwei Datengruppen zuerst jeweils nach ihrer Größe sortiert und anschließend erhält jeder Wert aufsteigend die ihm zugewiesene Rangzahl. Dem kleinsten Wert wird dabei jeweils der Rang 1 und dem größten Wert der höchstmögliche Rang (=  $n$ ) vergeben. Falls mehrere Messwerte einer Variable identisch sind, auch „verbundene Ränge“ genannt, erhalten diese die entsprechende, identische Mittelwert-Rangzahl. Die Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten ( $r_s$ ) erfolgt daraufhin aus den jeweiligen Rangzahl-Differenzen der zwei Variablen. Bei dem Vorliegen von verbundenen Rängen wird die Rechnung abgewandelt.

Auch  $r_s$  kann wie  $r$  zwischen  $-1$  und  $1$  liegen. Je entfernter  $r_s$  von  $0$  liegt, desto größer ist die Korrelation, wobei negative Ergebnisse einen gegensinnigen und positive einen gleichsinnigen Zusammenhang beschreiben. [88]

Die Spearman-Rangkorrelationsanalyse wurde in diese Arbeit eingebunden, um die Stabilität der Pearson-Korrelationsanalysen bzw. von  $r$  zu überprüfen, d.h. ob der Vergleich der nicht-parametrischen Rangverteilung zu anderen Ergebnissen führt als der Vergleich der absoluten Messwerte. Falls  $r_s$  nahe an  $r$  lag, wurde eine lineare Korrelation für sehr wahrscheinlich angenommen.

### 3. Ergebnisse

Der Großteil der erhobenen Parameter wurde anhand des M und der SD sowie anhand des Minimums und Maximums charakterisiert.

Die relativen Lungenfunktionswerte wurden, da Prozentwerte, mit Hilfe des Medians (**Md**) und des Interquartilbereichs (**IQR**) sowie mit Hilfe des Minimums und Maximums beschrieben. Der IQR wurde angegeben als Ergebnis der Differenz zwischen Quartile drei und Quartile eins.

Bei Verwenden der Variable BMI wurde eine Unterteilung anhand des Geschlechts vorgenommen.

#### 3.1 Studienteilnehmer

In die Studie wurden 247 erwachsene Patienten mit CF aufgenommen, die am selben Tag eine Thorax-CT und einen LFT erhalten hatten, davon 105 weibliche (42,5%) und 142 männliche (57,5%). Der Altersdurchschnitt lag bei ca. 31,5 Jahren, wobei der jüngste Patient ca. 16,5 Jahre und der älteste 57,5 Jahre alt war.

Bei mehr als der Hälfte der Studienkohorte konnte ein F508del-homozygoter Genotyp (54,3%) und bei gut einem Viertel ein F508del-heterozygoter Genotyp (26,7%) identifiziert werden. Insgesamt konnte demnach bei über 80% der Patienten mindestens eine F508del-Mutation nachgewiesen werden.

Im Durchschnitt lag die Körpergröße der Teilnehmer bei ca. 171cm, das Gewicht bei etwa 61kg und der BMI bei 20 (Frauen) bzw. 21 (Männer).

Weiterführende Informationen bezüglich Alter, Mutationsstatus, Größe, Gewicht und BMI der Studienteilnehmer lassen sich den untenstehenden Tab. 7 und 8 entnehmen.

*Tabelle 7: Mutationsverteilung der Studienteilnehmer*

CF = Mukoviszidose

CF-verursachende Mutation	Patientenzahl (%)
F508del homozygot	134 (54,3%)

<i>F508del heterozygot (1 andere Mutation)</i>	66 (26,7%)
<i>2 andere Mutationen</i>	27 (10,9%)
<i>nicht dokumentiert</i>	20 (8,1%)

Tabelle 8: Alters-, Größen- und Gewichtsverteilung der teilnehmenden Patienten

*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, BMI = Body-Mass-Index*

<b>erhobener Parameter</b> zum Zeitpunkt der tagesgleichen Untersuchungen		<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<i>Alter [Jahre]</i>		31,5	8,6	16,3	57,5
<i>Größe [cm]</i>		171,1	9,6	149,0	193,0
<i>Gewicht [kg]</i>		61,1	11,7	38,0	106,0
<i>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</i>	<i>Frauen</i>	20,1	2,2	13,6	26,7
	<i>Männer</i>	21,2	2,8	15,2	32,0

### 3.2 Lungenfunktion

Die Lungenfunktionswerte der 247 Studienteilnehmer wurden jeweils tagesgleich zur Thorax-CT mittels GPG erhoben.

Durchschnittlich wiesen die an CF erkrankten Patienten eine FEV<sub>1</sub> von ca. 2,3L bzw. 57,7% (Ist/Soll) auf. Die geringste FEV<sub>1</sub> lag bei ca. 0,7L bzw. 17,7%(Ist/Soll).

Die FVC lag im Durchschnitt bei ca. 3,6L bzw. 81%(Ist/Soll) und minimal bei ca. 1,2L bzw. 22%(Ist/Soll).

Die höchsten absoluten und relativen Messwerte betragen ca. 5,8L bzw. 130%(Ist/Soll) für die FEV<sub>1</sub> und ca. 7,7L bzw. 135%(Ist/Soll) für die FVC.

Die folgenden Tab. 9 und 10 zeigen nicht-gerundete Werte und SD's.

Tabelle 9: absolute Lungenfunktionswerte in Litern

*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, FEV<sub>1</sub> = Einsekunden-Kapazität, FVC = Forcierte Vitalkapazität*

<b>Lungenfunktionsparameter</b> (absolut)	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<i>FEV<sub>1</sub> [L]</i>	2,30	1,20	0,68	5,82
<i>FVC [L]</i>	3,61	1,38	1,24	7,69

Tabelle 10: relative Lungenfunktionswerte in Prozent des Sollwerts

*Md = Median, IQR = Interquartilbereich, FEV<sub>1</sub> = Einsekunden-Kapazität, FVC = Forcierte Vitalkapazität*

<b>Lungenfunktionsparameter</b> (relativ)	<b>Md</b>	<b>IQR</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<i>FEV<sub>1</sub> [% (Ist/Soll)]</i>	57,7	43,9	17,7	129,7
<i>FVC [% (Ist/Soll)]</i>	80,9	34,1	22,4	136,1

### 3.3 Lungenmorphologie

Die 247 Thorax-CT-Aufnahmen erhielten von den beiden Beob. durchschnittliche Gesamt-Brody-Scores von ca. 47,75 (Beob. eins) bzw. 66,5 Punkten (Beob. zwei).

Die vergebenen Höchstpunktzahlen für den Gesamt-Score waren 133 (Beob. eins) und 162 (Beob. zwei) von maximal 207 erreichbaren Punkten.

Die meisten Punkte wurden von beiden Beob. in absteigender Reihenfolge im Mittel für die Sub-Scores Bronchiektasien, Bronchialwandverdickung und Mukusimpaktion vergeben, danach folgten die Sub-Scores Überblähung und Parenchymale Opazitäten.

Beide Beob. bewerteten mindestens eine CT-Aufnahme mit einem Brody-Score von 0 Punkten (keine CF-typischen Lungenveränderungen nachweisbar).

Für detaillierte Informationen bezüglich der Brody-Score-Vergabe und der verschiedenen Sub-Scores im Vergleich zwischen beiden Beob. wird auf Tab. 11 verwiesen.

Tabelle 11: Brody-Score-Vergabe inkl. Sub-Scores, Beobachter 1 vs. Beobachter 2

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Score	M		SD		Minimum		Maximum	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Beobachter								
Gesamt-Brody-Score	47,8	66,6	22,4	36,2	0	0	133	162
Bronchiektasien	19,5	28,5	9,4	15,9	0	0	54	69
Mukusimpaktion	9,1	11,9	5,0	6,4	0	0	28	27
Bronchialwandverdickung	10,3	17,2	5,4	11,7	0	0	37	54
Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen	3,8	1,7	3,3	2,3	0	0	16	13
Überblähung	5,0	7,1	2,2	5,3	0	0	11	27

### 3.4 Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und -morphologie

Mittels Pearson-Korrelationsanalysen wurden in den folgenden zwei Kapiteln (3.4.1 und 3.4.2) sowohl die FEV<sub>1</sub> als auch die FVC jeweils mit dem Gesamt-Brody-Score und den fünf Sub-Scores Bronchiektasien, Mukusimpaktion, Bronchialwandverdickung, Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen und Überblähung verglichen. Dies wurde sowohl für Beob. eins als auch für Beob. zwei durchgeführt. Die Achsenbeschriftungen der einzelnen Sub-Scores wurden jeweils bis zur höchstmöglichen erreichbaren Punktzahl eingestellt. Anhand des jeweiligen ermittelten R<sup>2</sup> und daraus abgeleiteten r konnten mögliche Korrelationen sowie deren Richtung und Ausmaß abgelesen werden. Anschließend wurden nach dem gleichen Prinzip zusätzlich Rangkorrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt, erneut für beide Beobachter ge-

trennt, und die dadurch ermittelten Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten mit dem jeweiligen zuvor ermittelten  $R^2$  bzw.  $r$  verglichen.

Zusätzlich wurde mit Hilfe von Säulendiagrammen und kombinierten Grafiken die Verteilung der Sub-Scores in Bezug auf den nach aufsteigender Lungenfunktion geordneten Gesamt-Score und weiterhin der Zusammenhang zwischen Brody-Score und Lungenfunktion visuell dargestellt; siehe Kapitel 3.4.3.

### 3.4.1 Einsekunden-Kapazität und Brody-Score

Um den Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und -morphologie bei Patienten mit CF zu untersuchen, wurde zuerst mit Hilfe von zwei Pearson-Korrelationsanalysen für beide Beob. jede  $FEV_1$  mit dem zugehörigen Gesamt-Brody-Score verglichen.

Wie in den Grafiken aus Abb. 20 und 21 sichtbar, bestand in diesem Fall, mit  $R^2 = 0,46$  (entspr.  $r = -0,68$ ) für Beob. eins bzw.  $R^2 = 0,59$  (entspr.  $r = -0,77$ ) für Beob. zwei, eine hohe bis sehr hohe negative Korrelation, d.h. je niedriger der Brody-Score desto höher die  $FEV_1$ .

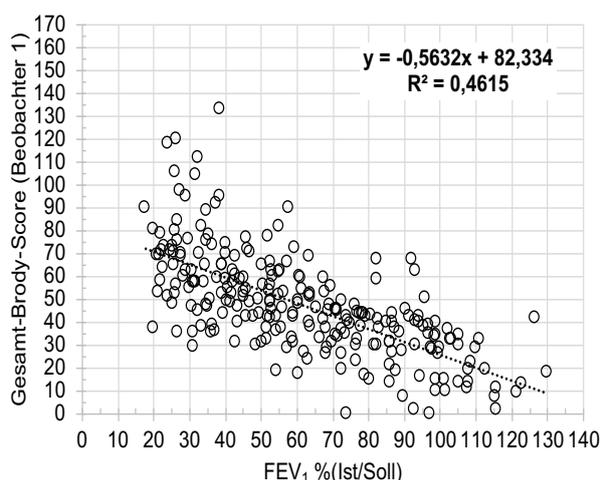


Abbildung 20: Einsekunden-Kapazität vs. Gesamt-Brody-Score (Beobachter 1)

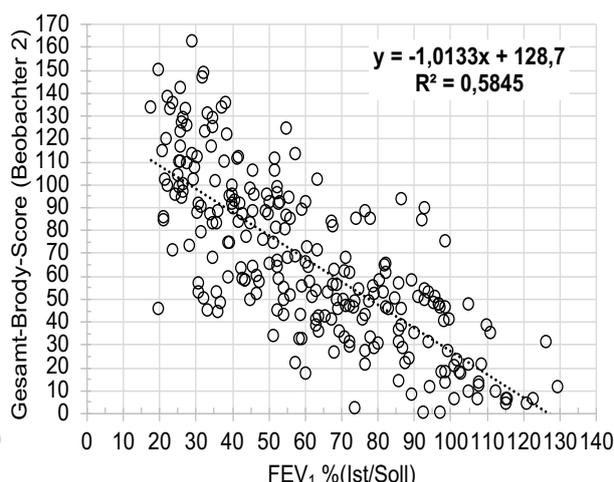


Abbildung 21: Einsekunden-Kapazität vs. Gesamt-Brody-Score (Beobachter 2)

$FEV_1$  = Einsekunden-Kapazität,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

Weiterhin wurde auch jeder Sub-Score einzeln mit der entsprechenden  $FEV_1$  korreliert, wiederum für jeden der zwei Beob. getrennt. Die Ergebnisse sind in den Pearson-Korrelationsanalysen aus den folgenden Abb. 22-31 dargestellt.

Insgesamt konnten zum Großteil hohe, aber auch mittlere und sehr hohe negative Korrelationen anhand des jeweiligen  $R^2$  bzw.  $r$  abgelesen werden. Die höchsten Korrelationen morphologischer Lungenveränderungen mit der  $FEV_1$  ergaben sich nach dem Gesamt-Score in absteigender Reihenfolge für die Sub-Scores Bronchiektasien ( $r = -0,72$ , Beob. zwei), Bronchialwandverdickung ( $r = -0,67$ , Beob. zwei) und Mukusimpaktion ( $r = -0,64$ , Beob. zwei). Die geringsten Zusammenhänge konnten für die Sub-Scores Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen ( $r = -0,39$ , Beob. zwei und  $r = -0,55$ , Beob. eins) und Überblähung ( $r = -0,56$ , Beob. eins) ermittelt werden.

Insgesamt erreichte Beob. zwei jeweils eine höhere Korrelation zur FEV<sub>1</sub> als Beob. eins, mit Ausnahme des Sub-Scores Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen.

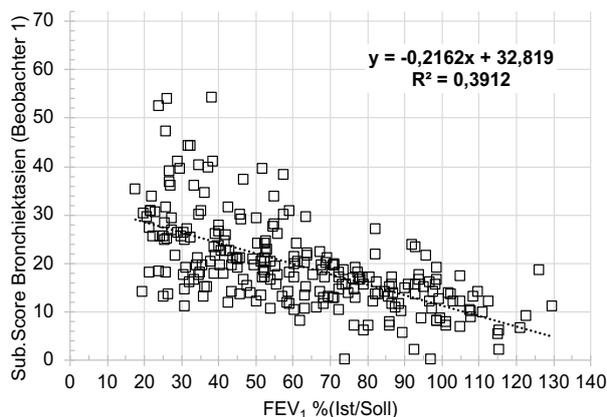


Abbildung 22: Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Bronchiektasien (Beobachter 1)

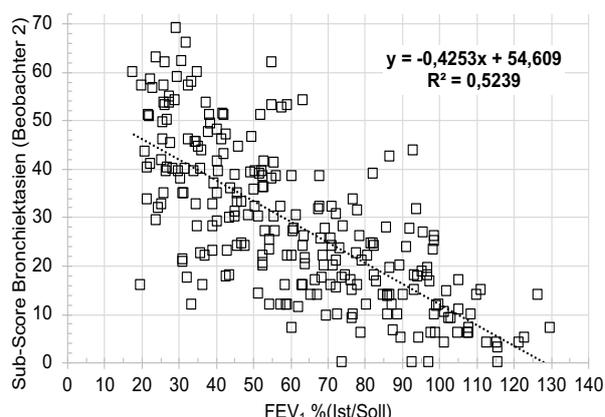


Abbildung 23: Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Bronchiektasien (Beobachter 2)

FEV<sub>1</sub> = Einsekunden-Kapazität, y = Geradengleichung, R<sup>2</sup> = Bestimmtheitsmaß

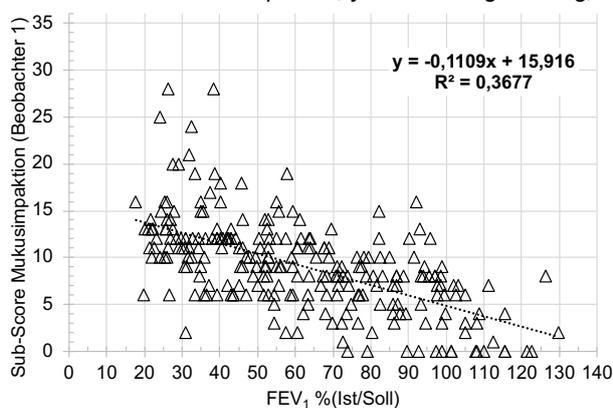


Abbildung 24: Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Mukusimpaktion (Beobachter 1)

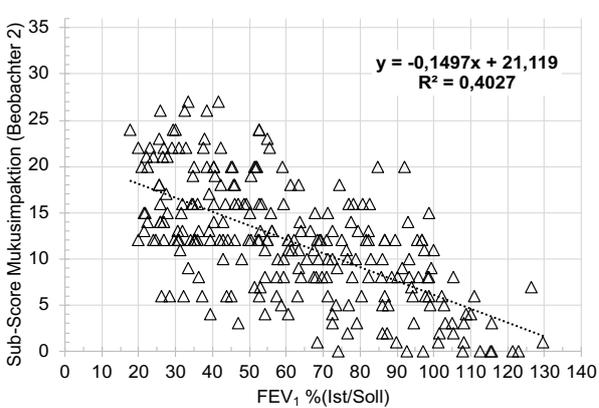


Abbildung 25: Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Mukusimpaktion (Beobachter 2)

FEV<sub>1</sub> = Einsekunden-Kapazität, y = Geradengleichung, R<sup>2</sup> = Bestimmtheitsmaß

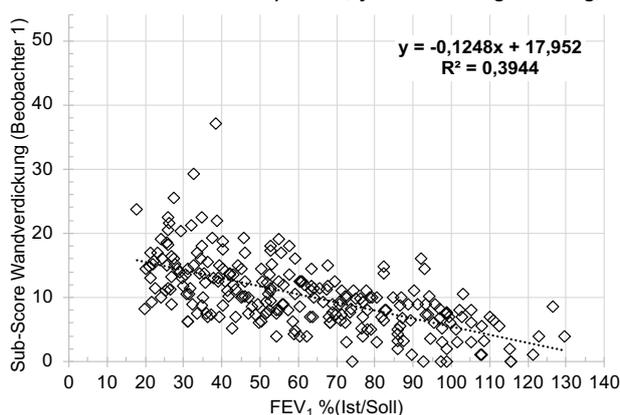


Abbildung 26: Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Bronchialwandverdickung (Beobachter 1)

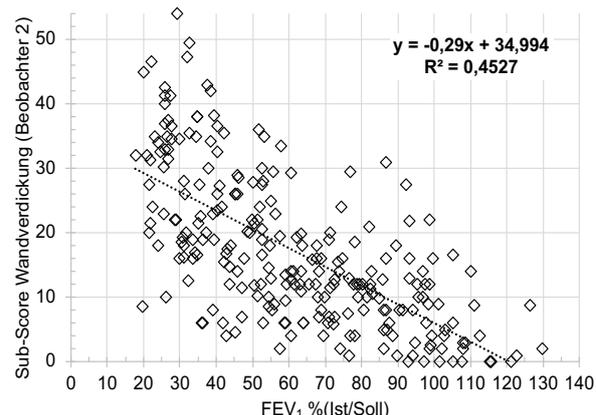


Abbildung 27: Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Bronchialwandverdickung (Beobachter 2)

FEV<sub>1</sub> = Einsekunden-Kapazität, y = Geradengleichung, R<sup>2</sup> = Bestimmtheitsmaß

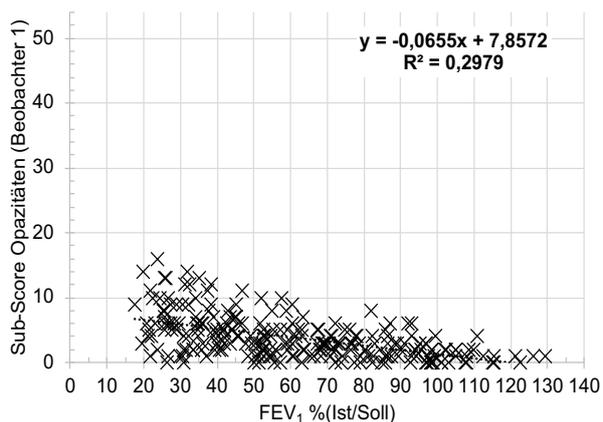


Abbildung 28: Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Parenchymale Opazitäten / Aufhellungen (Beobachter 1)

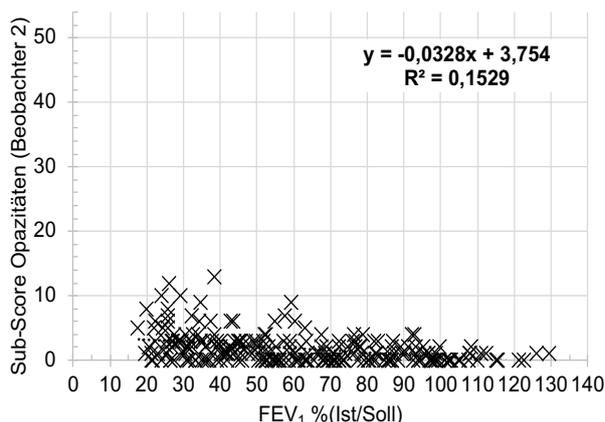


Abbildung 29: Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Parenchymale Opazitäten / Aufhellungen (Beobachter 2)

$FEV_1$  = Einsekunden-Kapazität,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

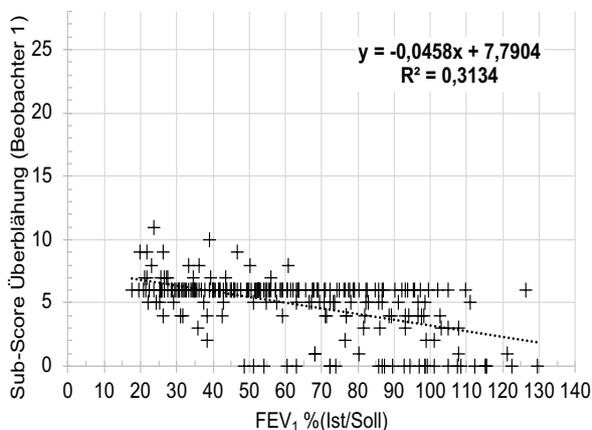


Abbildung 30: Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Überblähung (Beobachter 1)

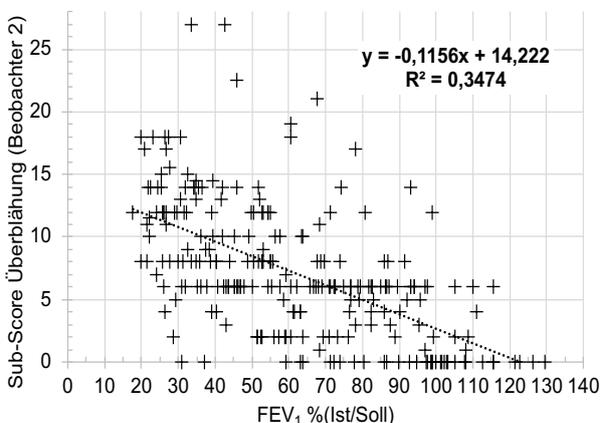


Abbildung 31: Einsekunden-Kapazität vs. Sub-Score Überblähung (Beobachter 2)

$FEV_1$  = Einsekunden-Kapazität,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

Im Anschluss wurden mit Hilfe von Spearman-Rangkorrelationsanalysen erneut der Gesamt-Brody-Score und die einzelnen Sub-Scores mit der  $FEV_1$  verglichen. Der ermittelte  $r_s$  wurde darauffolgend dem zugehörigen  $r$  gegenübergestellt, um die Stabilität der Pearson-Korrelationsanalyse zu überprüfen. Die Ergebnisse lassen sich folgender Tab. 12 entnehmen.  $r_s$  war im Mittel größer als  $r$ , die Differenzen zwischen den beiden Korrelationskoeffizienten fielen jedoch sehr gering aus, wodurch die Stabilität der Pearson-Analysen bestätigt werden konnte.

Tabelle 12: Bestimmtheitsmaß, Pearson- und Spearman-Korrelationskoeffizient im Vergleich (Einsekunden-Kapazität vs. Brody-Score)

$FEV_1$  = Einsekunden-Kapazität,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß,  $r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient,  $r_s$  = Spearman-Korrelationskoeffizient

Mit der $FEV_1$ verglichener Brody-Score	$R^2$		$r$		$r_s$	
	1	2	1	2	1	2
<b>Beobachter</b>						
<i>Gesamt</i>	0,46	0,59	-0,68	-0,77	-0,71	-0,77
<i>Bronchiektasien</i>	0,39	0,52	-0,63	-0,72	-0,66	-0,74
<i>Mukusimpaktion</i>	0,37	0,40	-0,61	-0,64	-0,62	-0,63
<i>Bronchialwandverdickung</i>	0,39	0,45	-0,63	-0,67	-0,66	-0,68
<i>Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen</i>	0,30	0,15	-0,55	-0,39	-0,55	-0,39
<i>Überblähung</i>	0,31	0,35	-0,56	-0,59	-0,56	-0,63

### 3.4.2 Forcierte Vitalkapazität und Brody-Score

Im Rahmen der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Lungenfunktion und -morphologie bei an CF Erkrankten wurde für beide Beob. auch jede gemessene FVC über Pearson-Korrelationsanalysen mit dem entsprechenden Brody-Score-Ergebnis verglichen. Zunächst wurden FVC und der Gesamt-Brody-Score korreliert, siehe die zwei folgenden Abb. 32 und 33. Hier konnte ebenfalls mit  $R^2 = 0,42$  (entspr.  $r = -0,65$ ) für Beob. eins eine hohe und mit  $R^2 = 0,52$  (entspr.  $r = -0,72$ ) für Beob. zwei eine sehr hohe negative Korrelation festgestellt werden, das bedeutet mit hohen Brody-Scores sinkt die FVC.

Die Korrelation fiel jedoch im Vergleich zur vorangehenden Pearson-Analyse zwischen der  $FEV_1$  und dem Gesamt-Brody-Score etwas geringer aus.

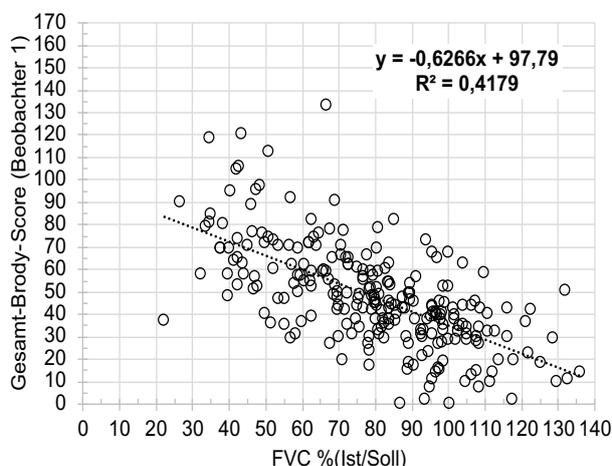


Abbildung 32: Forcierte Vitalkapazität vs. Gesamt-Brody-Score (Beobachter 1)

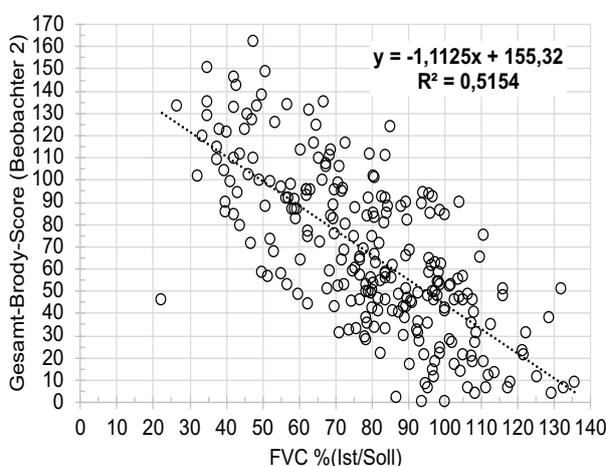


Abbildung 33: Forcierte Vitalkapazität vs. Gesamt-Brody-Score (Beobachter 2)

FVC = Forcierte Vitalkapazität,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

Auch im Zuge der weiteren Korrelations-Analysen wurde, wiederum für die zwei Beob. getrennt, jeder einzelne Sub-Score mit der zugehörigen FVC verglichen. Die Ergebnisse lassen sich den Pearson-Korrelationsanalysen der untenstehenden Abb. 34-43 entnehmen.

Hierbei wurden größtenteils hohe als auch mittlere negative Korrelationen ermittelt.

Die deutlichsten Zusammenhänge zwischen der FVC und den morphologischen Lungenveränderungen wurden demnach für die Sub-Scores Bronchiektasien ( $r = -0,68$ , Beob. zwei und  $r = -0,61$ , Beob. eins) sowie Bronchialwandverdickung ( $r = -0,65$ , Beob. zwei) errechnet. Die geringsten Korrelationen ergaben sich für die Sub-Scores Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen ( $r = -0,42$ , Beob. zwei) und Überblähung ( $r = -0,47$ , Beob. eins und  $r = -0,49$ , Beob. zwei).

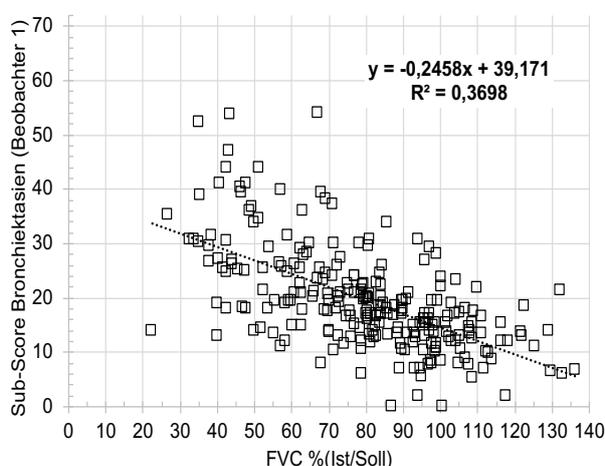


Abbildung 34: Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Bronchiektasien (Beobachter 1)

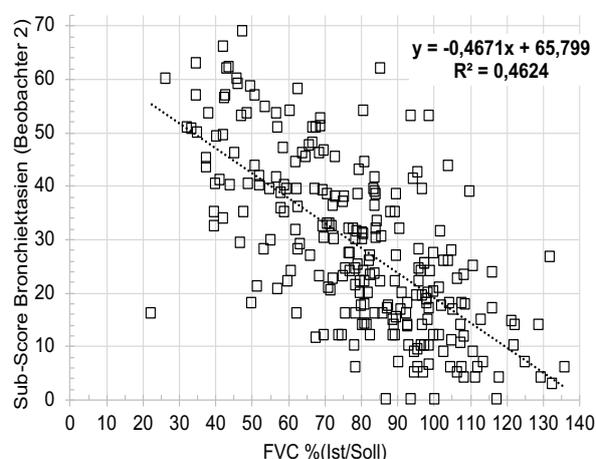


Abbildung 35: Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Bronchiektasien (Beobachter 2)

FVC = Forcierte Vitalkapazität,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

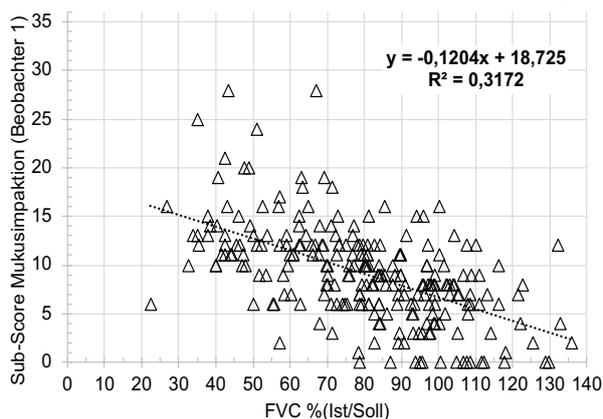


Abbildung 36: Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Mukusimpaktion (Beobachter 1)

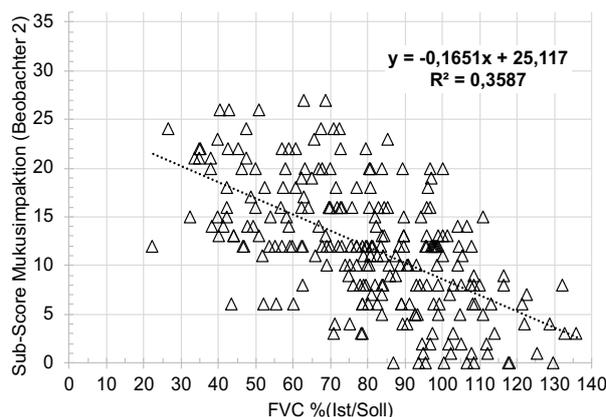


Abbildung 37: Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Mukusimpaktion (Beobachter 2)

FVC = Forcierte Vitalkapazität,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

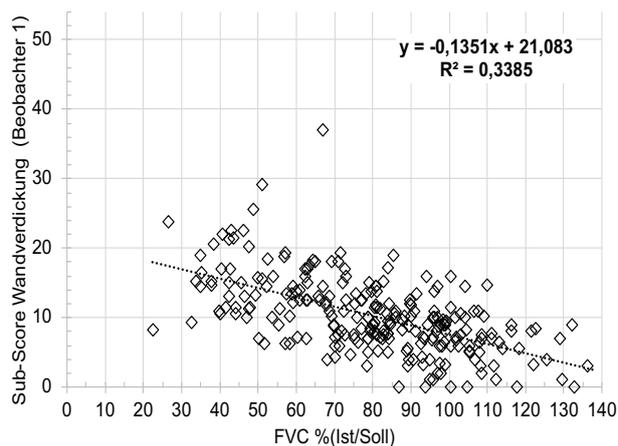


Abbildung 38: Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Bronchialwandverdickung (Beobachter 1)

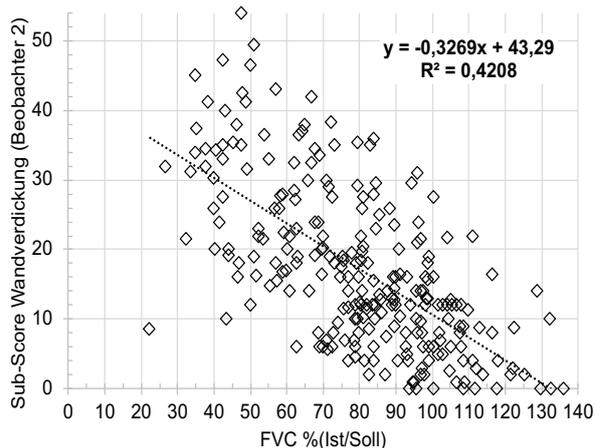


Abbildung 39: Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Bronchialwandverdickung (Beobachter 2)

FVC = Forcierte Vitalkapazität,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

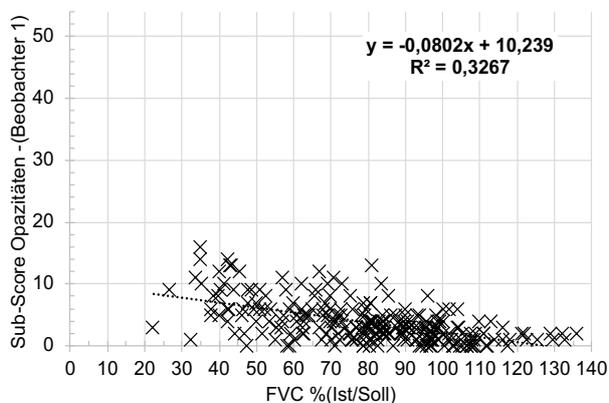


Abbildung 40: Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Parenchymale Opazitäten / Aufhellungen (Beobachter 1)

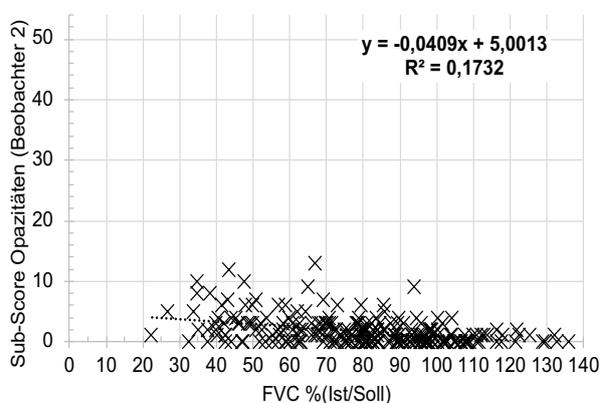


Abbildung 41: Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Parenchymale Opazitäten / Aufhellungen (Beobachter 2)

FVC = Forcierte Vitalkapazität,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

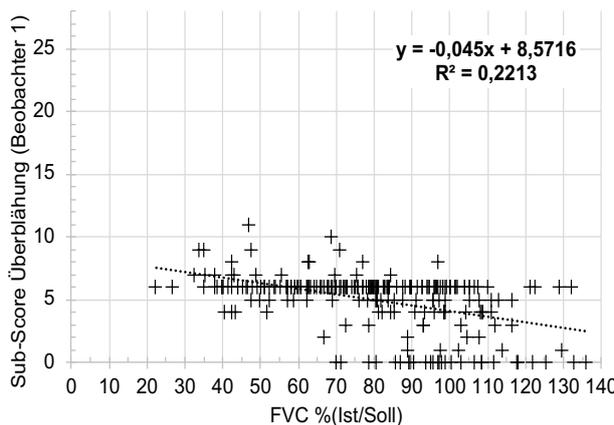


Abbildung 42: Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Überblähung (Beobachter 1)

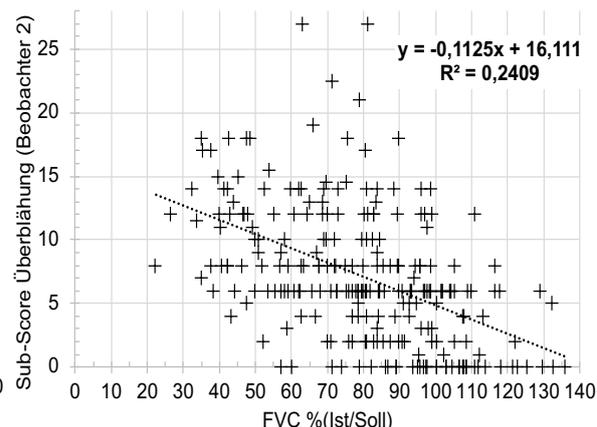


Abbildung 43: Forcierte Vitalkapazität vs. Sub-Score Überblähung (Beobachter 2)

FVC = Forcierte Vitalkapazität,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

Beob. zwei ermittelte erneut, mit Ausnahme des Sub-Scores Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen, höhere Korrelationen zur FVC als Beob. eins.

Auch im Zuge dieser Untersuchungen wurden anschließend Spearman-Rangkorrelationsanalysen durchgeführt und damit erneut sowohl der Gesamt- als auch die Sub-Scores mit der FVC korreliert. Die Korrelationskoeffizienten  $r_s$  und  $r$  wurden darauffolgend ebenso miteinander verglichen, siehe untenstehende Tab. 13. Die Differenzen zwischen den beiden Korrelationskoeffizienten fielen auch in diesem Fall sehr gering aus, wodurch die Stabilität der Pearson-Analysen erneut bestätigt werden konnte.

Tabelle 13: Bestimmtheitsmaß, Pearson- und Spearman-Korrelationskoeffizient im Vergleich (Forcierte Vitalkapazität vs. Brody-Score)

FVC = Forcierte Vitalkapazität,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß,  $r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient,  $r_s$  = Spearman-Korrelationskoeffizient

Mit der FVC verglichener Brody-Score	$R^2$		$r$		$r_s$	
	1	2	1	2	1	2
Beobachter						
Gesamt	0,42	0,52	-0,65	-0,72	-0,66	-0,71
Bronchiektasien	0,37	0,46	-0,61	-0,68	-0,61	-0,68
Mukusimpaktion	0,32	0,36	-0,56	-0,60	-0,58	-0,60
Bronchialwandverdickung	0,34	0,42	-0,58	-0,65	-0,59	-0,64
Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen	0,33	0,17	-0,57	-0,42	-0,56	-0,41
Überblähung	0,22	0,24	-0,47	-0,49	-0,49	-0,53

### 3.4.3 Nach Lungenfunktionsstatus geordnete Brody-Scores

Im Folgenden wurden die Brody-Scores bzw. die zum Gesamt-Score aufgestapelten Sub-Scores, jeweils für beide Beob., nach aufsteigender FEV<sub>1</sub> (von links mit dem geringsten Messwert nach rechts bis zu dem höchsten gemessenen Wert) geordnet.

Abb. 44 und 45 zeigen einerseits die Höhe jedes einzelnen Sub-Scores (Bronchiektasien, Mukusimpaktion, Bronchialwandverdickung, Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen und Überblähung) im Vergleich zum Gesamt-Score und zu den anderen Sub-Scores. Hierbei wird deutlich sichtbar, dass hauptsächlich die Scores für Bronchiektasien, Wandverdickung und Mukusimpaktion zum Gesamt-Brody-Score beitragen. Außerdem lässt sich erkennen, dass sowohl der Gesamt-Score als auch die einzelnen Sub-Scores mit steigender FEV<sub>1</sub> im Durchschnitt sinken.

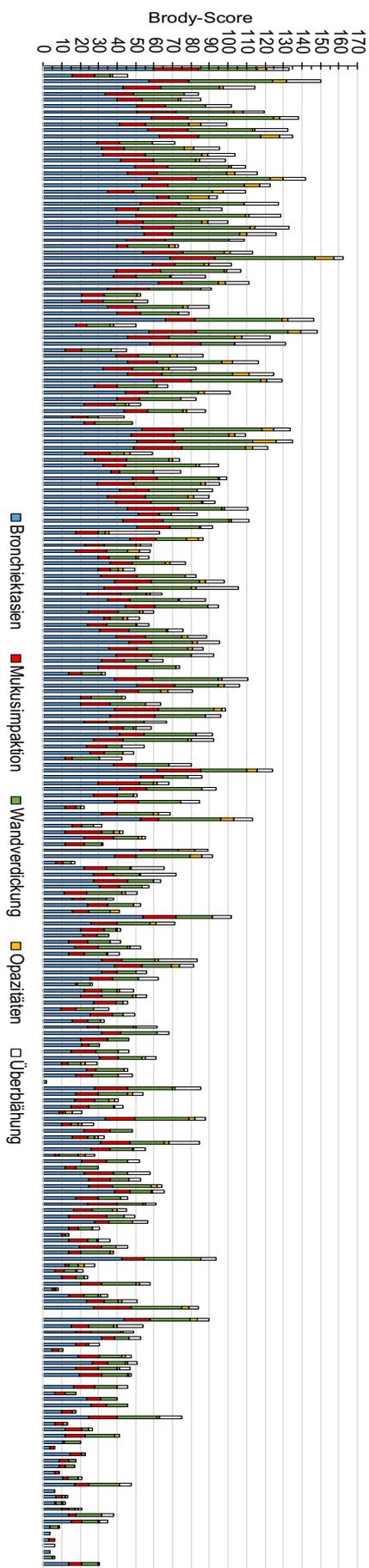


Abbildung 44: Sub-Scores (Beobachter 2), nach aufsteigender Einsekunden-Kapazität geordnet

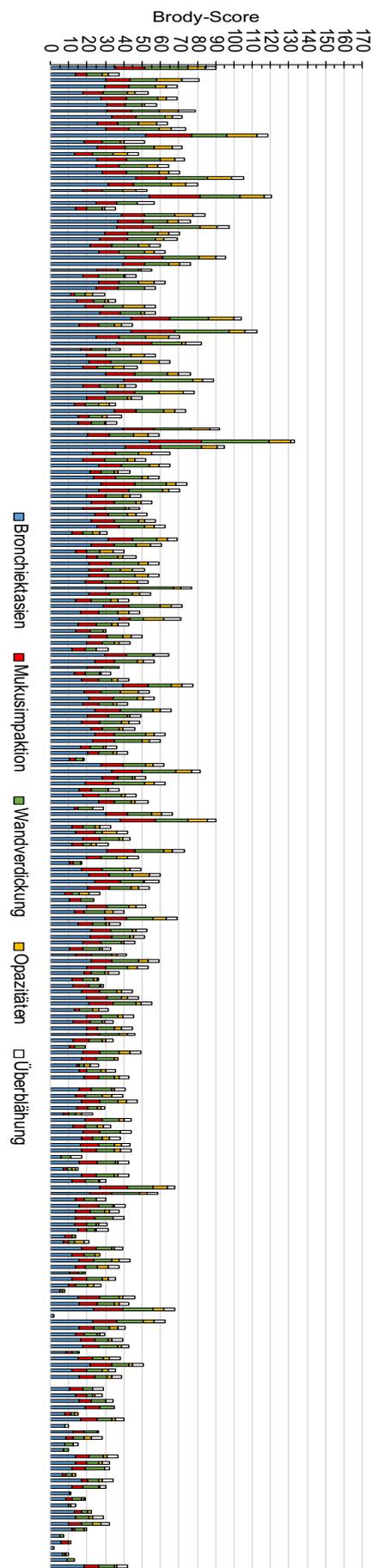


Abbildung 45: Sub-Scores (Beobachter 1), nach aufsteigender Einsekunden-Kapazität geordnet

In den folgenden kombinierten Grafiken aus Abb. 46 und 47 wurden neben den Gesamt-Brody-Scores, welche erneut nach aufsteigender FEV<sub>1</sub> geordnet wurden, zusätzlich die jedem einzelnen Score zugehörigen Lungenfunktionswerte für FEV<sub>1</sub> (rot) und FVC (blau) aufgetragen. Für beide Beob. lässt sich feststellen, dass der Brody-Score mit steigenden FEV<sub>1</sub>- und FVC-Messwerten im Mittel sinkt, während die Lungenfunktion der Studienteilnehmer mit absteigender Brody-Score-Punktzahl durchschnittlich stetig steigt.

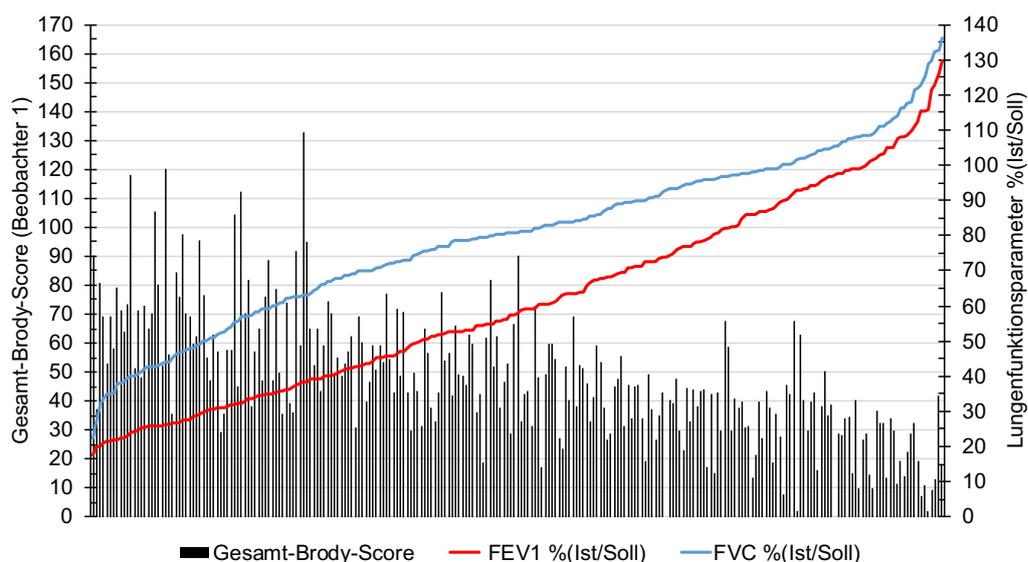


Abbildung 46: Brody-Scores (Beobachter 1), nach aufsteigender Lungenfunktion geordnet, vs. Einsekunden-Kapazität und Forcierte Vitalkapazität

FEV<sub>1</sub> = Einsekunden-Kapazität, FVC = Forcierte Vitalkapazität

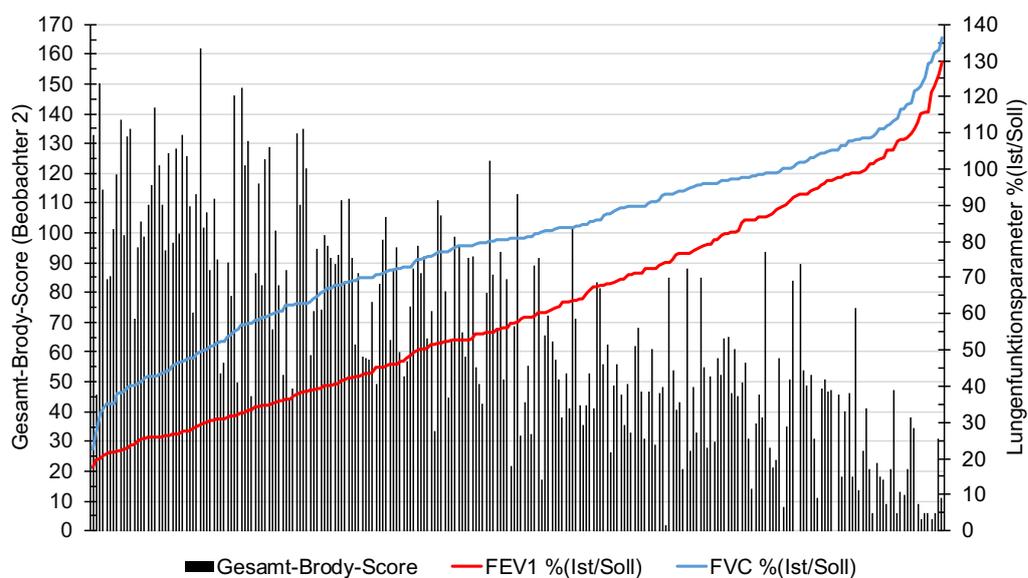


Abbildung 47: Brody-Scores (Beobachter 2), nach aufsteigender Lungenfunktion geordnet, vs. Einsekunden-Kapazität und Forcierte Vitalkapazität

FEV<sub>1</sub> = Einsekunden-Kapazität, FVC = Forcierte Vitalkapazität

## 3.5 Weitere Auswertungen

### 3.5.1 Reproduzierbarkeit des Brody-Scores

Im Zuge dieser Sensitivitäts-Analysen wurde geprüft, wie gut sich der Brody-Score reproduzieren lässt – sowohl zwischen zwei verschiedenen Bewertungspersonen („Inter-Observer“-Reproduzierbarkeit) als auch innerhalb einer Person, wenn diese zweimal dieselbe CT-Aufnahme bewertet („Intra-Observer“-Reproduzierbarkeit).

#### 3.5.1.1 Inter-Observer-Reproduzierbarkeit

Um die Reproduzierbarkeit des Brody-Scores zwischen den zwei Beob. dieser Studie zu ermitteln, wurde für jeden einzelnen Score die Differenz zwischen der Punktzahl von Beob. eins und der von Beob. zwei gebildet:

$$\text{Score (Beob. eins)} - \text{Score (Beob. zwei)} = \text{Differenz}$$

Eine negative absolute Differenz bedeutete somit, dass Beob. zwei für denselben Bilddatensatz eine höhere Punktzahl vergeben hatte als Beob. eins.

Die durchschnittliche Differenz zwischen den beiden Brody-Scores einer CT-Aufnahme lag in dieser Studie bei ca. -18,75 Punkten, d.h. im Mittel hat Beob. zwei für jede Aufnahme 18,75 Punkte mehr vergeben als Beob. eins.

Es lagen Auswertungen vor, bei welchen die zwei Beob. zu exakt demselben Brody-Score-Ergebnis kamen, jedoch konnten auch hohe Differenzen, mit einem Maximum von 70,75 Punkten Unterschied, identifiziert werden.

Für Details wird auf Tab. 14 verwiesen.

*Tabelle 14: Brody-Score-Differenzen zwischen den Beobachtern*

*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung*

<b>Brody-Score-Differenz</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<i>zwischen Beobachter 1 und 2</i>	-18,80	20,25	0	-70,75

Unter Zuhilfenahme eines Bland-Altman-Plots konnten die zwei Bewertungsverfahren der beiden Beob. über die absolut ermittelten M's und SD's miteinander verglichen werden, siehe Tab. 15 und Abb. 48.

Tabelle 15: Berechnung der Parameter des Bland-Altman-Plots (Inter-Observer-Reproduzierbarkeit)

SD = Standardabweichung (absolut), M = Differenzen-Mittelwert (absolut)

Parameter Bland-Altman-Plot	Berechnung	Ergebnis
$1,96 \cdot SD$	$1,96 \cdot 20,25$	39,69
Upper limit of agreement ( $M + 1,96 \cdot SD$ )	$-18,80 + 39,69$	20,90
Lower limit of agreement ( $M - 1,96 \cdot SD$ )	$-18,80 - 39,69$	-58,49

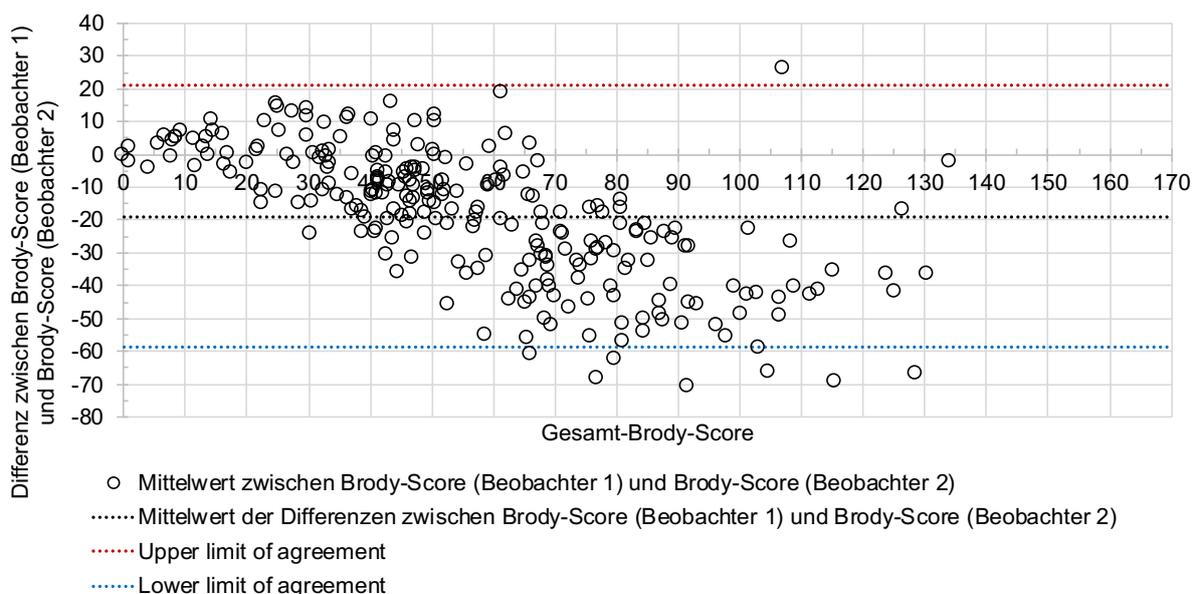


Abbildung 48: Inter-Observer-Reproduzierbarkeit, Bland-Altman-Plot (Gesamt-Brody-Score)

In dem Bland-Altman-Plot (Abb. 48) können M, der obere und untere Grenzwert der Übereinstimmung zwischen den beiden Beob. sowie die kleinste und die größte Differenz zwischen den beiden abgelesen werden.

Die Punkteverteilung zeigte bis zu einem Gesamt-Brody-Score von etwa 40 Punkten ein weitgehend ausgeglichenes Verhältnis der Bewertungen zwischen den beiden Beobachtern. Bei höheren Gesamt-Brody-Scores ergab sich jedoch eine zunehmende Differenzverschiebung zu negativen Werten, weil Beob. zwei im Vergleich zu Beob. eins zunehmend höhere Gesamt-Brody-Scores erhob.

Acht der 247 Werte lagen außerhalb der Limits of agreement, was mit einem Anteil von 3,2% nahezu dem Erwartungswert von 5,0% entspricht.

Zusätzlich wurde anhand der zwischen beiden Beob. gemittelten Brody-Scores und der jeweils zugehörigen Differenzen (prozentual vom gemittelten Score abweichend) beider Beob. ein weiteres Punktediagramm erstellt, vgl. folgende Abb. 49.

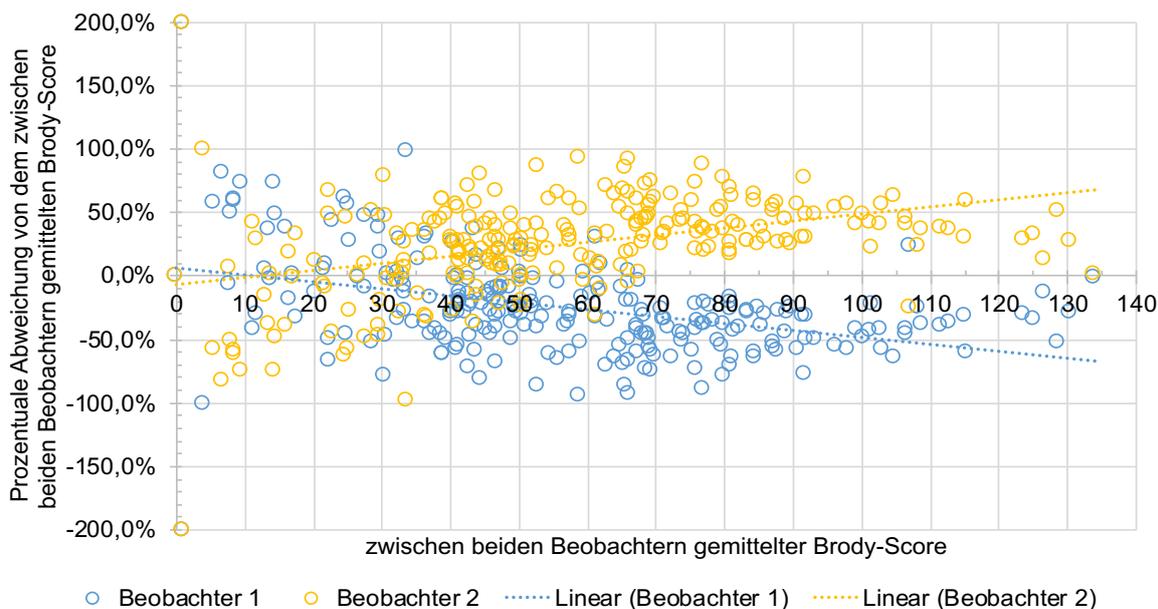


Abbildung 49: Prozentuale Abweichungen beider Beobachter vom gemittelten Brody-Score

Es lässt sich ablesen, dass Beob. eins bei höheren gemittelten Brody-Scores größtenteils negative Differenzen im Vergleich zum gemittelten Score aufwies, was darauf zurückzuführen ist, dass Beob. zwei in diesen Punktzahl-Bereichen höhere Punktzahlen vergab als Beob. eins. Ebenfalls lässt sich erkennen, dass sich die prozentualen Abweichungen in ihrer Höhe im Durchschnitt wenig verändern, insbesondere bis zu einem Brody-Score von etwa 90 Punkten. Wie Abb. 49 entnommen werden kann, lag die geringste Abweichung vom gemittelten Score bei 0% und die maximale bei 200%. Md und IQR der prozentualen Differenzen betragen 35,8% bzw. 31,0%.

Weiterhin wurden zur Untersuchung der Inter-Observer-Reproduzierbarkeit des Brody-Scores Pearson-Korrelationsanalysen durchgeführt, sowohl für den Gesamt-Score als auch für die einzelnen Sub-Scores Bronchiektasien, Mukusimpaktion, Bronchialwandverdickung, Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen und Überblähung.

Wie in der Pearson-Korrelationsanalyse der Gesamt-Brody-Scores beider Beob. aus untenstehender Abb. 50 erkennbar ist, besteht mit  $R^2 = 0,75$  (entspr.  $r = 0,87$ ) eine sehr hohe positive Korrelation zwischen den Ergebnissen von Beob. eins und zwei.

Ähnlich wie bereits durch den Bland-Altman-Plot aus Abb. 48 dargestellt wurde, kann auch hier abgeleitet werden, dass die Scores des zweiten Beob., insbesondere in höheren Punktekategorien, höher ausfallen (siehe auch  $1,3961x$ , d.h. auf einen von Beob. eins erhobenen Punkt kommen im Mittel knapp 1,4 Punkte von Beob. zwei).

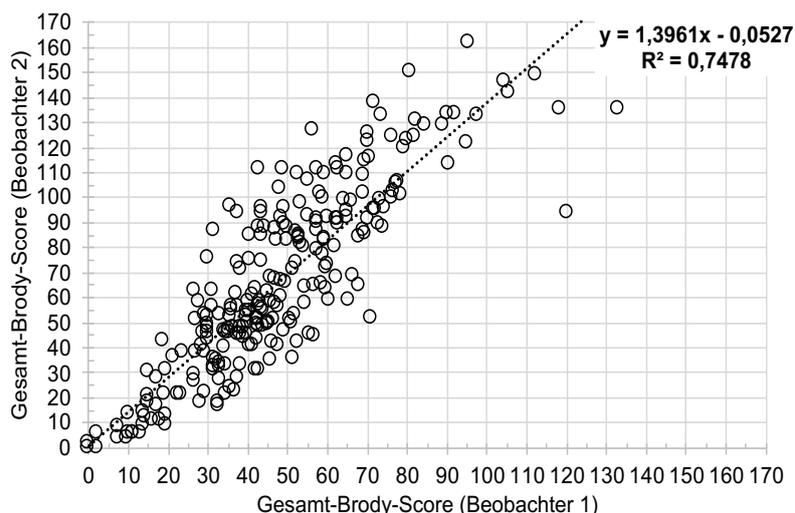


Abbildung 50: Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Gesamt-Brody-Score)

$y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Pearson-Korrelationsanalyse aus Abb. 51. In diesem Fall wurden die Punktzahlen des Sub-Scores Bronchiektasien miteinander verglichen. Die Achsen sind jeweils bis zur maximal möglichen Punktzahl für diesen Sub-Score beschriftet (72 Punkte).

Es kann mit  $r = 0,85$  ebenfalls eine sehr hohe positive Korrelation entnommen werden und die Unterschiede in der Punkteverteilung zwischen Beob. eins und zwei ähneln sich ebenfalls (knapp 1,5 Punkte auf einen Punkt).

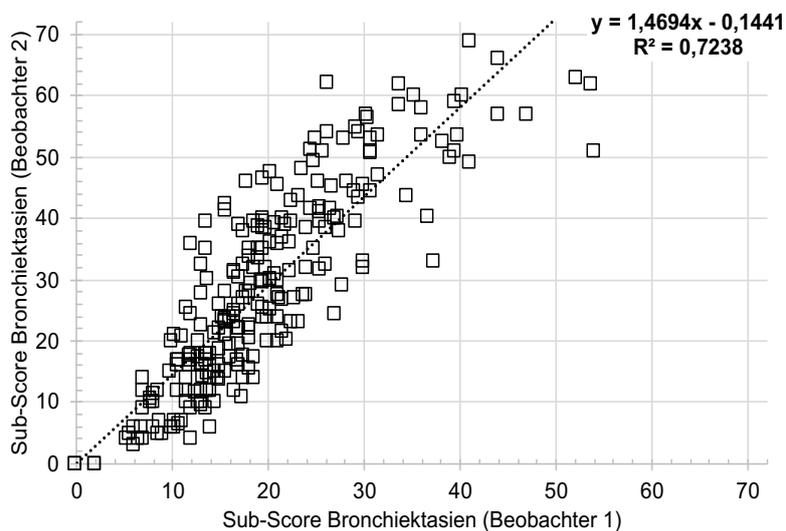


Abbildung 51: Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Bronchiektasien)

$y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

In den drei Pearson-Korrelationsanalysen der folgenden Abb. 52-54 sind jeweils ähnliche, sehr hohe Korrelationen ( $r = 0,71-0,74$ ) erkennbar.

Es wurden jeweils die beiden Punktzahlen der Beob. für die Sub-Scores Mukusimpaktion, Bronchialwandverdickung und Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen miteinander verglichen.

Die Achsen sind erneut bis zu der höchsten Punktzahl, die für den entsprechenden Sub-Score vergeben werden kann, beschriftet (36 Punkte für Mukusimpaktion sowie 54 Punkte für Wandverdickung und Opazitäten).

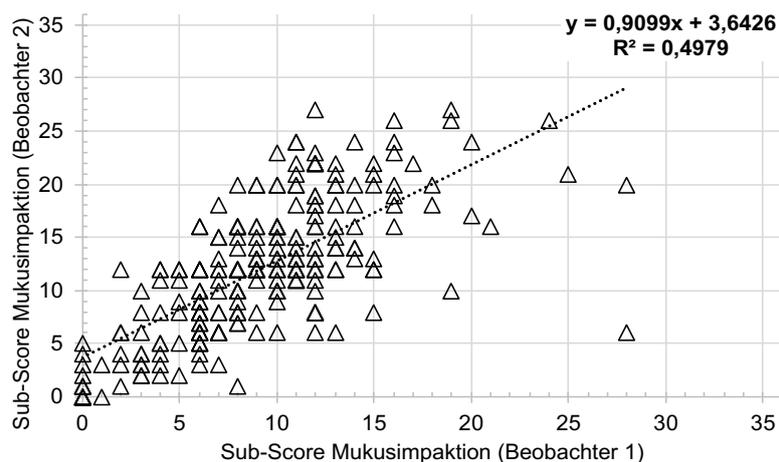


Abbildung 52: Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Mukusimpaktion)

$y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

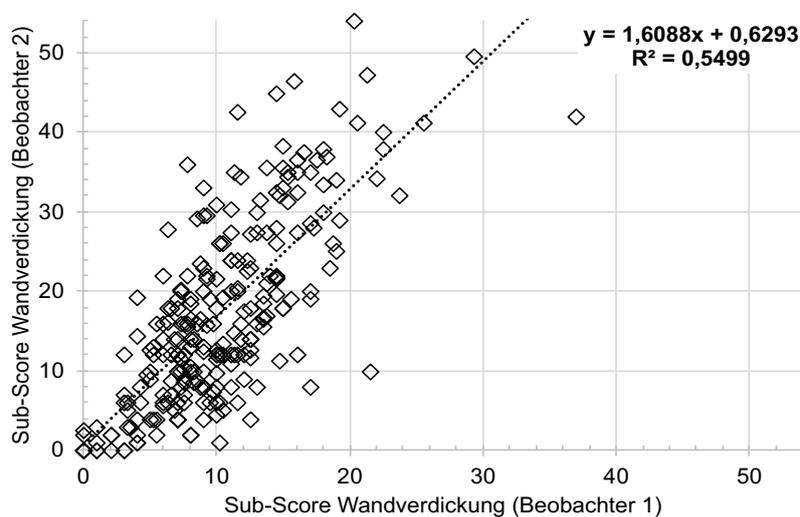


Abbildung 53: Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Bronchialwandverdickung)

$y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

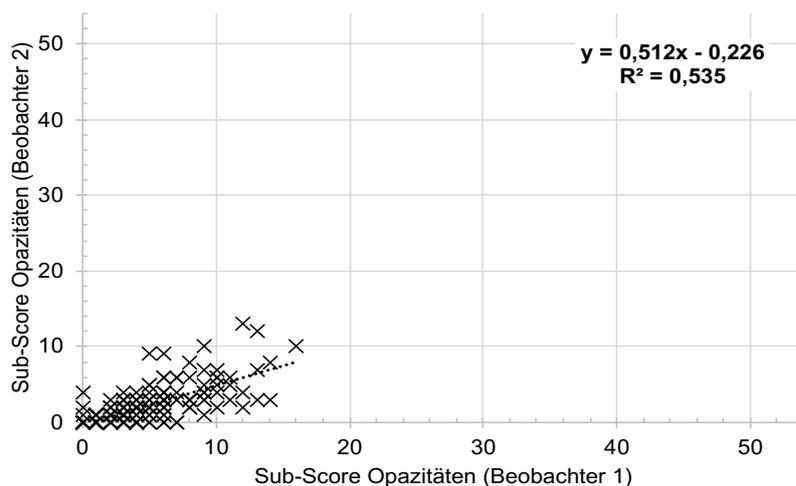


Abbildung 54: Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen)

$y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

Für die letzte Pearson-Analyse wurden die Ergebnisse der zwei Beob. aus der Bewertung des Sub-Scores Überblähung korreliert, siehe Abb. 55.

Hier können maximal 28 Punkte erreicht werden, was wiederum in der Achsenbeschriftung festgehalten wurde.

Der  $r$  aus dieser Korrelationsanalyse ist mit 0,5 der niedrigste von allen sechs aus diesem Kapitel und spricht für eine mittlere bis hohe Korrelation der Bewertungen beider Beobachter. Es lässt sich erkennen, dass Beob. zwei teilweise wesentlich höhere Werte für den Sub-Score Überblähung erhob als Beob. eins für die gleiche CT-Aufnahme.

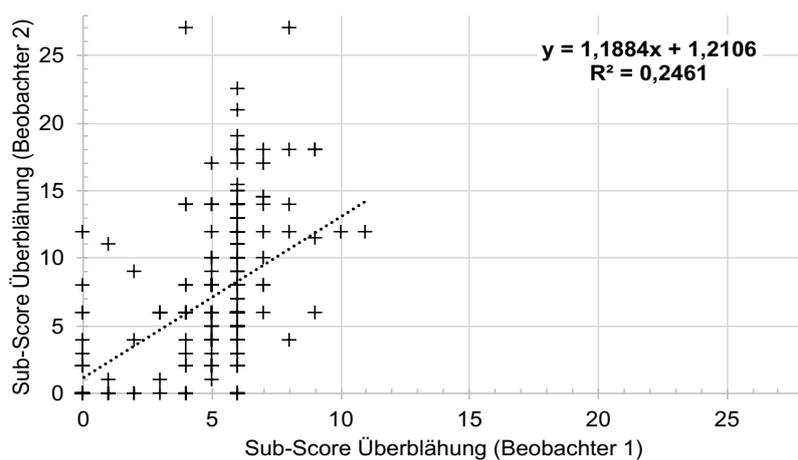


Abbildung 55: Inter-Observer-Reproduzierbarkeit (Überblähung)

$y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

Zuletzt wurden, im Zuge einer Stabilitätsprüfung der Pearson-Korrelationen, Spearman-Rangkorrelationsanalysen für beide Beobachter durchgeführt, und zwar jeweils für den Gesamt-Brody-Score sowie dessen Sub-Scores, und dabei jeder zuvor ermittelte  $r$  mit dem

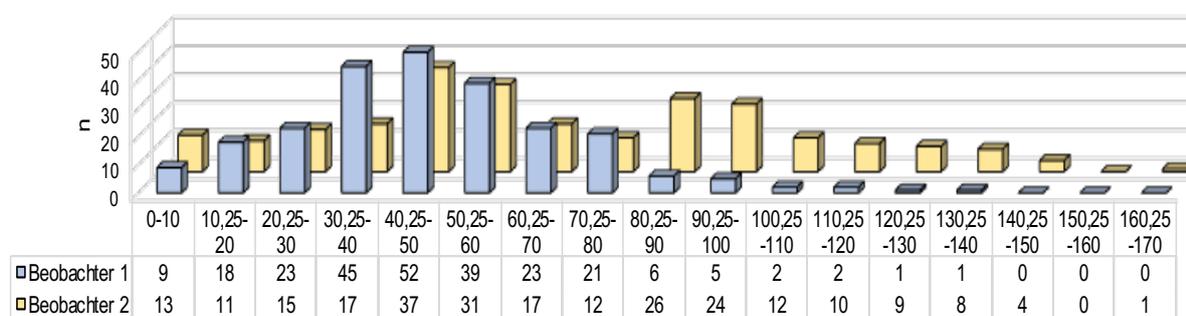
entsprechenden  $r_s$  verglichen. Die Ergebnisse lassen sich untenstehender Tab. 16 entnehmen. Die sehr geringen Differenzen zwischen den Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman konnten die Stabilität der Pearson-Analysen bestätigen.

Tabelle 16: Bestimmtheitsmaß, Pearson- und Spearman-Korrelationskoeffizient im Vergleich (Inter-Observer-Reproduzierbarkeit)

$R^2$  = Bestimmtheitsmaß,  $r$  = Pearson-Korrelationskoeffizient,  $r_s$  = Spearman-Korrelationskoeffizient

Brody-Score und Sub-Scores	$R^2$	$r$	$r_s$
Gesamt-Brody-Score	0,75	0,87	0,85
Bronchiectasien	0,72	0,85	0,87
Mukusimpaktion	0,50	0,71	0,73
Bronchialwandverdickung	0,55	0,74	0,70
Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen	0,54	0,73	0,72
Überblähung	0,25	0,50	0,51

Anhand der folgenden Grafik aus Abb. 56 mit nach Dekaden geordneten Brody-Score-Ergebnissen, jeweils für Beob. eins und zwei getrennt, lässt sich feststellen, dass beide Beob. unabhängig voneinander am häufigsten Gesamtpunktzahlen zwischen 40,25 und 60 vergaben. Weiterhin ist erkennbar, dass Beob. eins insgesamt mehr Punkte im niedrigeren Score-Bereich vergab, Beob. zwei hingegen insgesamt im höheren.



Gesamt-Brody-Scores, aufsteigend nach Dekaden geordnet

Abbildung 56: Brody-Scores, nach Dekaden geordnet (Beobachter 1 vs. Beobachter 2)

$n$  = Anzahl an Brody-Scores im jeweiligen Dekadenbereich

### 3.5.1.2 Intra-Observer-Reproduzierbarkeit

Neben der Reproduzierbarkeit zwischen den zwei unabhängigen Beob. wurde in dieser Arbeit auch ermittelt, wie reproduzierbar die von einem Beob. vergebenen Scores waren, wenn dieser die gleichen CT-Aufnahmen erneut nach dem gleichen Prinzip und unter gleichen Bedingungen bewertete.

Hierfür wurden, wie bereits unter 2.4.3 erwähnt, von Beob. eins 18 Bilddatensätze unabhängig ein zweites Mal beurteilt. Beob. zwei hatte im Rahmen einer bereits auf S. 47 erwähnten anderen Promotionsstudie<sup>2</sup> 14 Bilddatensätze, die sich mit dieser Arbeit überschneiden, ein zweites Mal unabhängig ausgewertet. Die Ergebnisse wurden in diese Studie mit aufgenommen.

Daraufhin wurden, für jeden der zwei Beob. getrennt, Differenzen aus den beiden derselben CT-Aufnahme zugehörigen Punktzahlen gebildet:

$$\text{Score eins} - \text{Score zwei (gleicher Beobachter)} = \text{Differenz}$$

In diesem Fall wies eine negative absolute Differenz darauf hin, dass der Beob. in der zweiten Auswertung des Bilddatensatzes eine höhere Punktzahl als in der ersten vergeben hatte.

Im Mittel unterschieden sich die Scores ca. um -5 Punkte bei Beob. eins und um -5,75 Punkte bei Beob. zwei. Beide vergaben somit durchschnittlich bei der zweiten Auswertung eine höhere Gesamtpunktzahl als bei der ersten.

Die geringsten und gleichzeitig auch höchsten Differenzen konnten mit 0,5 bzw. -23,75 Punkten bei Beob. eins festgestellt werden.

Weitere Informationen können Tab. 17 entnommen werden.

*Tabelle 17: Brody-Score-Differenzen innerhalb jeden Beobachters*

*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, CT = Computertomographie*

<b>Brody-Score-Differenz</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<i>Beobachter 1 (zwischen CT1 und CT2)</i>	-5,22	7,19	0,50	-23,75
<i>Beobachter 2 (zwischen CT1 und CT2)</i>	-5,77	14,23	3,25	-22,25

Auch im Rahmen dieser Sensitivitäts-Analyse wurden Bland-Altman-Plots eingesetzt, womit die jeweiligen zwei Bewertungsergebnisse für jeden Beob. getrennt über die absolut ermittelten M's und SD's gegenübergestellt werden konnten, siehe untenstehende Tab. 18 sowie die folgenden Abb. 57 und 58.

Tabelle 18: Berechnung der Parameter der Bland-Altman-Plots für die zwei Beobachter (Intra-Observer-Reproduzierbarkeit)

SD = Standardabweichung (absolut), M = Differenzen-Mittelwert (absolut)

Parameter Bland-Altman-Plot	Berechnung		Ergebnis	
	1	2	1	2
<b>Beobachter</b>				
$1,96*SD$	$1,96*7,19$	$1,96*14,23$	14,09	27,90
Upper limit of agreement ( $M + 1,96*SD$ )	$-5,22 + 14,09$	$-5,77 + 27,90$	8,87	22,13
Lower limit of agreement ( $M - 1,96*SD$ )	$-5,22 - 14,09$	$-5,77 - 27,90$	-19,31	-33,67

Die zwei Bland-Altman-Plots veranschaulichen die Durchschnittsdifferenz sowie den oberen und unteren Grenzwert der Übereinstimmung des entsprechenden Beobachters. Zusätzlich können jeweils die kleinste und größte Differenz abgelesen werden.

Für beide Beobachter ist festzustellen, dass jeweils ein größerer Anteil der Differenzen im negativen Bereich liegt und somit im Rahmen der zweiten Auswertung in den meisten Fällen höhere Brody-Scores erhoben wurden.

Bei Beob. eins konnte ein Wert und für Beob. zwei kein Wert außerhalb der Limits of agreement festgestellt werden. Beob. eins lag somit mit ca. 5,5% (1/18) knapp außerhalb und Beob. zwei mit 0% (0/14) innerhalb der Erwartung für das 95%-Konfidenzintervall.

Bezüglich der Intra-Observer-Reproduzierbarkeit ist zwischen der ersten und der zweiten Auswertung eine durchschnittliche Abweichung im Vergleich zum jeweiligen Höchst-Gesamt-Score von 14/133 Punkten = 10,5% (Beob. eins) bzw. von 28/171 Punkten = 16,4% (Beob. zwei) möglich.

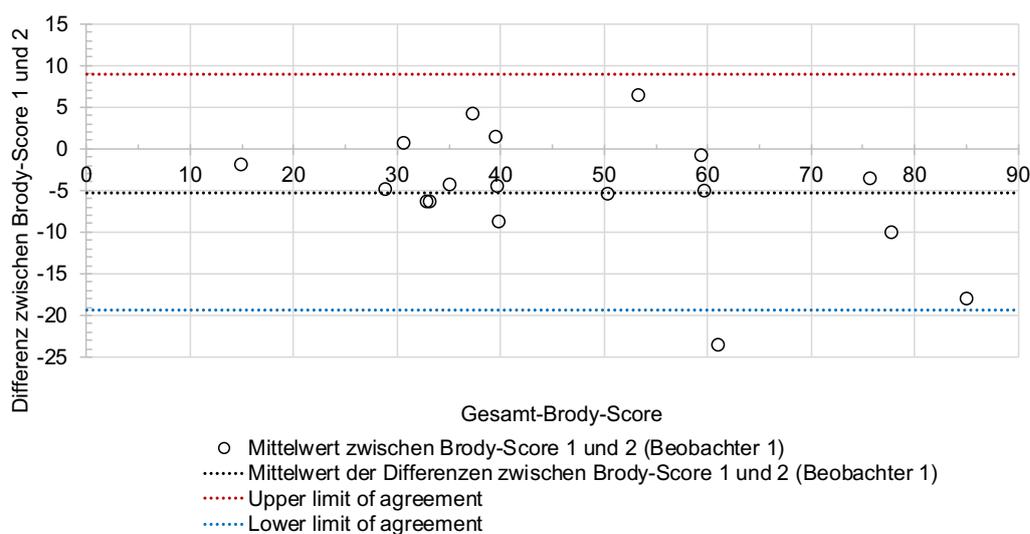


Abbildung 57: Intra-Observer-Reproduzierbarkeit, Bland-Altman-Plot (Beobachter 1)

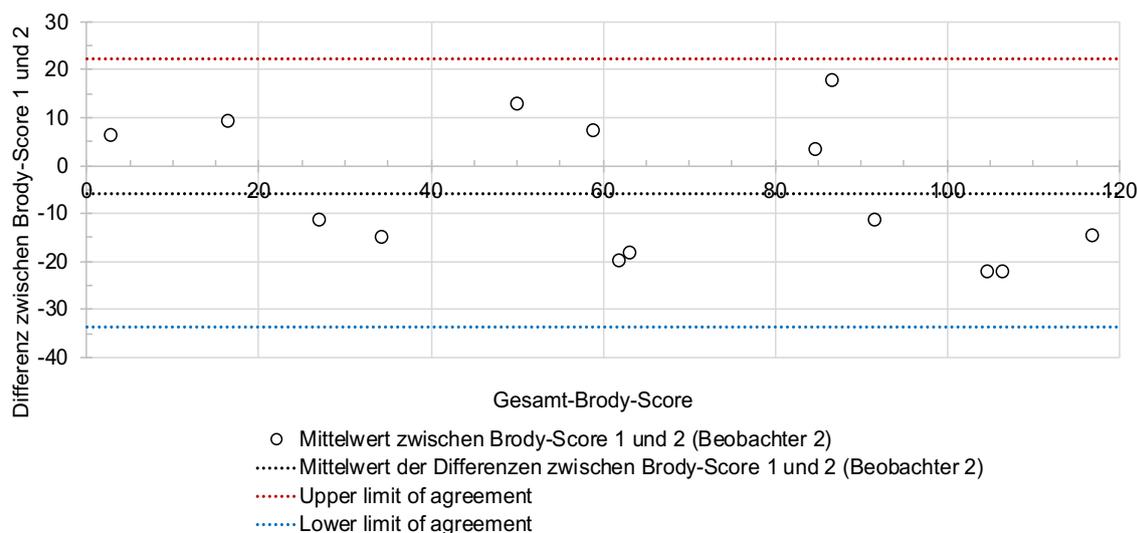


Abbildung 58: Intra-Observer-Reproduzierbarkeit, Bland-Altman-Plot (Beobachter 2)

### 3.5.2 Unterlappenbetonte im Vergleich zu ober- und mittellappenbetonter Mukoviszidose-bedingter Lungenerkrankung

Für die Identifikation aller CF-Patienten, die eine atypische, stärkere Beteiligung der UL aufwiesen im Vergleich zu den OL und ML, wurde für jeden Studienteilnehmer geprüft, ob die zwei UL, doppelt gewertet, einen höheren Brody-Score aufwiesen als die vier OL und ML (einschließlich Lingula).

Dies wurde getrennt für beide Beob. durchgeführt und anschließend verglichen, wie sich die zwei Bewertungen pro Patient zueinander verhalten.

Dementsprechend konnten in der Studienkohorte vier Gruppen gebildet werden:

Tabelle 19: vier Gruppen der Unterlappenbewertungen im Vergleich zwischen beiden Beobachtern

OL = Lungenoberlappen, ML = -mittellappen, UL = -unterlappen

Gruppe	Bewertung	Anzahl (%)
1	beide Beobachter vergaben einen höheren Score für die UL(*2) als für die OL und ML	35 (14,2%)
2	beide Beobachter vergaben einen niedrigeren Score für die UL(*2) als für die OL und ML	147 (59,5%)
3	Beobachter eins vergab einen höheren und Beobachter zwei einen niedrigeren Score für die UL(*2) als für die OL und ML	26 (10,5%)
4	Beobachter zwei vergab einen höheren und Beobachter eins einen niedrigeren Score für die UL(*2) als für die OL und ML	39 (15,8%)

Von den 182 übereinstimmend bewerteten Patienten mit CF (Gruppen eins und zwei) wiesen 35 eine vom „Normalfall“ abweichende Unterlappenbetonung der pulmonalen Pathologien auf, was einem Anteil von 19,2% der übereinstimmenden Bewertungen entspricht.

Mit Hilfe des McNemar-Tests wurde darauffolgend über eine Vierfeldertafel (siehe Tab. 20) getestet, ob eine systematische Abweichung in der Unterlappenbewertung bei einem der unabhängigen Beob. vorlag, da sich die Ergebnisse von Gruppe drei und vier zwischen den Beob. unterschieden.

Der Test kam zu dem Ergebnis, dass es bei beiden Beob. zu keiner Abweichung der Brody-Score-Bewertung in eine bestimmte Richtung kam.

*Tabelle 20: Vierfeldertafel (McNemar-Test) der Unterlappenbewertungen beider Beobachter*

*OL = Lungenoberlappen (inkl. -mittellappen), UL = -unterlappen*

	UL>OL (Beob. 2)	OL>UL (Beob. 2)	gesamt
UL>OL (Beob. 1)	35	26	61
OL>UL (Beob. 1)	39	147	186
gesamt	74	173	247

$$X^2 = \frac{(26 - 39)^2}{26 + 39} = 2,6$$

Der kritische Wert liegt bei 3,841 für  $p = 0,05$  und einen Freiheitsgrad. Da  $2,6 < 3,841$ , wurde die Nullhypothese beibehalten.

Anschließend wurde über t-Tests für zwei unverbundene Stichproben geprüft, ob sich einerseits die Brody-Scores und andererseits die Differenzen zwischen den UL(\*2) und den OL inkl. ML der Gruppen drei und vier jeweils von denen der Gruppen eins und zwei unterscheiden. Dies wurde für jeden der beiden Beob. getrennt getestet, die Ergebnisse sind den folgenden Tab. 21 und 22 zu entnehmen.

*Tabelle 21: Parameter t-Tests (Brody-Score-Unterschied zwischen verschiedenen Gruppen der Unterlappenbewertung der zwei Untersucher) für beide Beobachter*

*Beob. = Beobachter, n = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, \* = statistisch signifikanter p-Wert (<0,05), \*\* = statistisch hochsignifikanter p-Wert (<0,01)*

Beob.	Gruppe	n	M (Brody-Score)	SD (Brody-Score)	p-Wert
1	4	39	57,34	23,17	0,0088**
	2	147	46,04	23,06	
2	4	39	78,09	32,35	0,0203*
	2	147	63,73	37,66	

1	3	26	41,65	20,14	0,3240
	2	147	46,04	23,06	
2	3	26	59,06	34,76	0,5363
	2	147	63,73	37,66	
1	4	39	57,34	23,17	0,0771
	1	35	48,75	17,91	
2	4	39	78,09	32,35	0,3903
	1	35	71,48	33,29	
1	3	26	41,65	20,14	0,1600
	1	35	48,75	17,91	
2	3	26	59,06	34,76	0,1658
	1	35	71,48	33,29	

Tabelle 22: Parameter t-Tests (Unterschied in der Differenz aus Unter- und Ober- mit Mittellappen zwischen verschiedenen Gruppen der Unterlappenbewertung der zwei Untersucher) für beide Beobachter

Beob. = Beobachter, n = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, \*\* = statistisch hochsignifikanter p-Wert (<0,01)

Beob.	Gruppe	n	M (relative Differenz aus UL*2 und OL+ML)	SD (relative Differenz aus UL*2 und OL+ML)	p-Wert
1	4	39	7,83	10,32	0,09990000
	2	147	10,93	10,08	
2	4	39	6,87	5,27	0,00005000**
	2	147	11,92	10,32	
1	3	26	4,45	3,57	0,00000003**
	2	147	10,93	10,08	
2	3	26	6,44	5,43	0,00020000**
	2	147	11,92	10,32	
1	4	39	7,83	10,32	0,35850000
	1	35	6,14	4,69	
2	4	39	6,87	5,27	0,00130000**
	1	35	13,79	10,86	
1	3	26	4,45	3,57	0,11680000
	1	35	6,14	4,69	
2	3	26	6,44	5,43	0,00110000**
	1	35	13,79	10,86	

Die Differenzen zwischen den UL(\*2) und den OL inkl. ML waren in den Gruppen drei und vier (ohne Übereinstimmung der beiden unabhängigen Beob. bei der Gewichtung des Befalls der oberen im Vergleich zu den unteren Lungenanteilen) zum Großteil hochsignifikant kleiner als in den Gruppen eins und zwei (mit Übereinstimmung der beiden unabhängigen Beob. bei der Gewichtung des Befalls der oberen im Vergleich zu den unteren Lungenanteilen), siehe auch in Prozentwerten dargestellte Differenzen aus nachfolgender Tab. 23.

*Tabelle 23: Unterschied in der Differenz aus Unter- und Ober- mit Mittellappen zwischen verschiedenen Gruppen der Unterlappenbewertung der zwei Untersucher im Verhältnis zum Gesamt-Brody-Score beider Beobachter*

*M = Mittelwert, UL = Lungenunterlappen, OL = -oberlappen, ML = -mittellappen*

<b>Beobachter</b>	<b>Gruppe</b>	<b>M</b> (absolute Differenz aus UL*2 und OL+ML)	<b>Höchst-Brody-Score</b>	<b>M / Höchst-Brody-Score (%)</b>
1	1	-6,14	133	-6,25/133 (4,7%)
	2	10,93		11/133 (8,3%)
	3	-4,45		-4,5/133 (3,4%)
	4	7,83		7,75/133 (5,8%)
2	1	-13,79	171	-13,75/171 (8,0%)
	2	11,92		12/171 (7,0%)
	3	6,44		6,5/171 (3,8%)
	4	-6,87		-6,75/171 (4,0%)

Für die weitere Auswertung wurden nur die Teilnehmer aus den Gruppen eins (unterlappenbetonte Patienten, n = 35) und zwei (ober- bzw. mittellappenbetonte Patienten, n = 147), bei denen es zu einer Übereinstimmung in der Bewertung beider Beob. kam, miteinbezogen. Es wurde geprüft, ob sich diese beiden Patientengruppen hinsichtlich verschiedener Variablen unterscheiden, siehe folgende Kapitel 3.5.2.1 - 3.5.2.8.

### 3.5.2.1 Alter

Zuerst wurde getestet, ob das Alter der unterlappenbetonten CF-Patienten von solchen mit OL- und ML-Betonung variiert.

Hierfür wurde der t-Test für zwei unverbundene Stichproben eingesetzt, welcher mit  $p = 0,43$  zu dem Ergebnis kam, dass kein signifikanter Altersunterschied vorlag; vgl. Tab. 24.

*Tabelle 24: Parameter t-Test (Altersunterschied zwischen ober- und unterlappenbetonten Mukoviszidose-Patienten)*

$n$  = Anzahl,  $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung

Gruppe	n	M [Jahre]	SD [Jahre]	p-Wert
1	35	30,2	9,2	0,4268
2	147	31,5	7,9	

### 3.5.2.2 Geschlecht

Als nächstes wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests untersucht, inwiefern sich die beiden Gruppen bezüglich ihrer Geschlechterverteilung unterscheiden. Die Vierfeldertafel mit den erwarteten und bestehenden Häufigkeiten kann Tab. 25 entnommen werden.

Auch das Ergebnis dieses Tests ging von keiner signifikanten Differenz aus, d.h. die Geschlechterverteilung zwischen den zwei Gruppen war im Mittel gleich.

*Tabelle 25: Vierfeldertafel (Chi-Quadrat-Test) der Geschlechterverteilung zwischen unter- und oberlappenbetonten Studienteilnehmern*

OL = Lungenoberlappen (inkl. -mittellappen), UL = -unterlappen

	weiblich	männlich	gesamt
OL>UL erwartete Häufigkeit	60 61,385	87 85,615	147
UL>OL erwartete Häufigkeit	16 14,615	19 20,385	
gesamt	76	106	182

$$\frac{(60 - 61,385)^2}{61,385} + \frac{(87 - 85,615)^2}{85,615} + \frac{(16 - 14,615)^2}{14,615} + \frac{(19 - 20,385)^2}{20,385} = X^2 = 0,279$$

Da 0,279 kleiner als der kritische Wert 3,841 bei  $p = 0,05$  und einem Freiheitsgrad ist, wurde die Nullhypothese beibehalten.

### 3.5.2.3 Mutationsstatus

Auch der Genotyp wurde verglichen, um herauszufinden, ob unterlappenbetonte Patienten mit CF durchschnittlich andere Mutationen aufweisen als ober- und mittellappenbetonte Patienten. Im Spezifischen wurde die F508del-Mutation den anderen Genotypen (F508del heterozygot oder 2 andere Mutationen) gegenübergestellt. Die Studienteilnehmer mit nicht dokumentiertem Mutationsstatus wurden für diesen Test exkludiert.

Auch hier wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt, welcher gleichfalls zu einem nicht-signifikanten Ergebnis kam. Tab. 26 enthält die entsprechende Vierfeldertafel.

*Tabelle 26: Vierfeldertafel (Chi-Quadrat-Test) der Mutationsverteilung zwischen unter- und oberlappenbetonten Teilnehmern*

*OL = Lungenoberlappen (inkl. -mittellappen), UL = -unterlappen*

	F508del homozygot	andere Genotypen	gesamt
OL>UL erwartete Häufigkeit	77 76,193	59 59,807	136
UL>OL erwartete Häufigkeit	16 16,807	14 13,193	30
gesamt	93	73	166

$$\frac{(77 - 76,193)^2}{76,193} + \frac{(59 - 59,807)^2}{59,807} + \frac{(16 - 16,807)^2}{16,807} + \frac{(14 - 13,193)^2}{13,193} = X^2 = 0,1076$$

Demzufolge kann die Alternativhypothese ebenso nicht angenommen werden, da 0,1076 wesentlich kleiner als der kritische Wert 3,841 bei  $p = 0,05$  und einem Freiheitsgrad ist.

### 3.5.2.4 Körpergröße

Weiterhin wurde mit Hilfe des t-Tests für zwei unverbundene Stichproben getestet, ob sich die Körpergröße unterlappenbetonter Studienteilnehmer von Teilnehmern mit OL- und ML-Betonung unterscheidet.

Das Ergebnis  $p = 0,79$  legt keinen signifikanten Größenunterschied zwischen den zwei Gruppen dar (siehe Tab. 27).

*Tabelle 27: Parameter t-Test (Größenunterschied zwischen ober- und unterlappenbetonten Patienten mit Mukoviszidose)*

*n = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung*

Gruppe	n	M [m]	SD [m]	p-Wert
1	35	1,71	0,11	0,7868
2	147	1,72	0,09	

### 3.5.2.5 Gewicht

Ebenfalls zu einem nichtsignifikanten Ergebnis, welches Tab. 28 entnommen werden kann, kam die Untersuchung eines möglichen Gewichtsunterschieds zwischen Gruppe eins und zwei, wiederum via t-Test für zwei unverbundene Stichproben ( $p = 0,21$ ).

*Tabelle 28: Parameter t-Test (Gewichtsunterschied zwischen Mukoviszidose-Patienten mit Ober- und Unterlappenbetonung)*

*n = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung*

Gruppe	n	M [kg]	SD [kg]	p-Wert
1	35	59	11	0,2094
2	147	62	12	

### 3.5.2.6 Alter der computertomographischen Aufnahme

Auch ein Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Alters der ausgewerteten CT-Aufnahmen wurde mittels des t-Tests für zwei unverbundene Stichproben geprüft. Mit einem p-Wert von 0,84 lag jedoch auch in diesem Fall kein statistisch signifikantes Ergebnis vor und die Nullhypothese musste beibehalten werden, siehe Tab. 29.

*Tabelle 29: Parameter t-Test (Unterschied im Alter der computertomographischen Aufnahme zwischen ober- und unterlappenbetonten Patienten mit Mukoviszidose)*

*n = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung*

Gruppe	n	M [d]	SD [d]	p-Wert
1	35	4365	2004	0,8392
2	147	4289	1884	

### 3.5.2.7 Brody-Score

Weiterhin folgte die Prüfung eines möglichen Brody-Score-Unterschieds zwischen CF-Patienten mit höherer UL- und OL- bzw. ML-Beteiligung; sowohl hinsichtlich des Gesamt-Scores als auch der einzelnen Sub-Scores.

Wiederum mit Hilfe des t-Tests für zwei unverbundene Stichproben konnte gezeigt werden, dass zum Großteil kein signifikanter Brody-Score-Unterschied vorliegt; vgl. Tab. 30.

Allein die p-Werte für den Sub-Score Überblähung ( $p = 0,045$  für Beob. eins und  $p = 0,055$  für Beob. zwei) konnten schwach (nicht-)signifikant aufzeigen, dass die unterlappenbetonten Studienteilnehmer mehr Überblähungen aufweisen können als die Teilnehmer der anderen Gruppe.

Tabelle 30: Parameter t-Tests (Brody-Score-Vergleich zwischen Patienten mit Ober- und Unterlappenbetonung) für beide Beobachter

Beob. = Beobachter, n = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, \* = statistisch signifikanter p-Wert (<0,05)

Score	Beob.	Gruppe	n	M	SD	p-Wert
Gesamt-Brody-Score	1	1	35	48,75	17,91	0,451
		2	147	46,04	23,06	
	2	1	35	71,48	33,29	0,233
		2	147	63,73	37,66	
Bronchiektasien	1	1	35	20,83	8,60	0,179
		2	147	18,60	9,14	
	2	1	35	31,74	15,49	0,082
		2	147	26,52	16,20	
Mukusimpaktion	1	1	35	8,89	3,53	0,927
		2	147	8,95	5,05	
	2	1	35	13,00	6,48	0,247
		2	147	11,57	6,53	
Bronchialwandverdickung	1	1	35	9,81	3,55	0,646
		2	147	10,16	5,90	
	2	1	35	16,83	9,97	0,805
		2	147	17,32	13,02	
Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen	1	1	35	3,77	3,48	0,946
		2	147	3,73	3,03	
	2	1	35	1,26	1,65	0,059
		2	147	1,90	2,30	
Überblähung	1	1	35	5,46	2,20	0,045*
		2	147	4,60	2,30	
	2	1	35	8,66	5,80	0,055
		2	147	6,55	5,32	

### 3.5.2.8 Lungenfunktionsstatus

Eine weitere wichtige Prüfung der Varianz zwischen unter- und oberlappenbetonten Studienteilnehmern erfolgte mittels der in den LFTs ermittelten absoluten und relativen FEV<sub>1</sub>- und FVC-Werte.

Es wurde festgestellt, dass der p-Wert sowohl mit  $0,0011 < 0,01$  bzw.  $0,0032 < 0,01$  für die FEV<sub>1</sub> als auch mit  $0,0022 < 0,01$  bzw.  $0,0054 < 0,01$  für die FVC, jeweils in absoluten und relativen Messwerten, eine hohe statistische Signifikanz zeigte (vgl. Tab. 31) und somit CF-

Patienten mit stärkerer Lungenbeteiligung der Unterlappen im Vergleich zu den Ober- oder Mittellappen im Mittel eine schlechtere Lungenfunktion aufwiesen.

Tabelle 31: Parameter t-Test (Lungenfunktionsvergleich zwischen Mukoviszidose-Patienten mit Ober- und Unterlappenbetonung)

$n$  = Anzahl,  $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung, \*\* = statistisch hochsignifikanter p-Wert ( $<0,01$ )

Lungenfunktionsparameter	Gruppe	n	M	SD	p-Wert
FEV <sub>1</sub> [L]	1	35	1,86	0,97	0,001122**
	2	147	2,52	1,25	
FVC [L]	1	35	3,12	1,15	0,002148**
	2	147	3,85	1,45	
FEV <sub>1</sub> [% (Ist/Soll)]	1	35	51,14	25,36	0,003210**
	2	147	66,07	27,28	
FVC [% (Ist/Soll)]	1	35	70,69	23,02	0,005408**
	2	147	83,23	22,56	

Im Anschluss wurde das Verhältnis beider Gruppen zwischen Brody-Score und FEV<sub>1</sub> bzw. FVC, für beide Beob. getrennt, grafisch dargestellt und verglichen, siehe die folgenden Grafiken aus den Abb. 59-62:

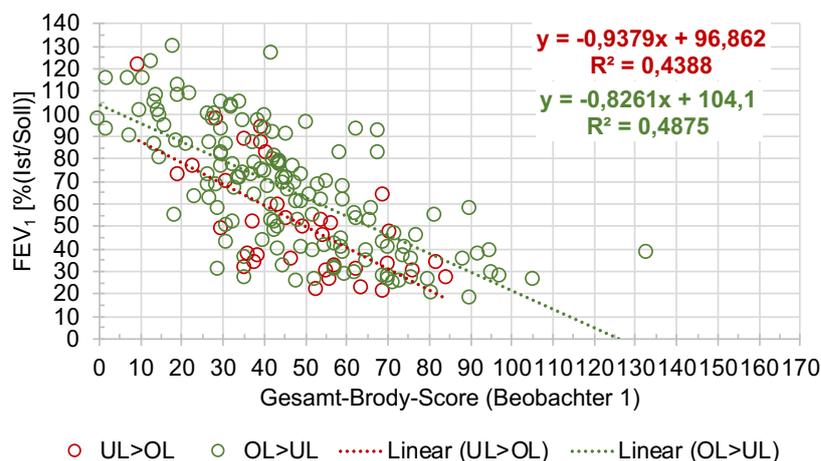


Abbildung 59: Brody-Score vs. Einsekunden-Kapazität im Vergleich zwischen ober- und unterlappenbetonten Studienteilnehmern (Beobachter 1)

OL = Lungenoberlappen (inkl. -mittellappen), UL = -unterlappen, FEV<sub>1</sub> = Einsekunden-Kapazität,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

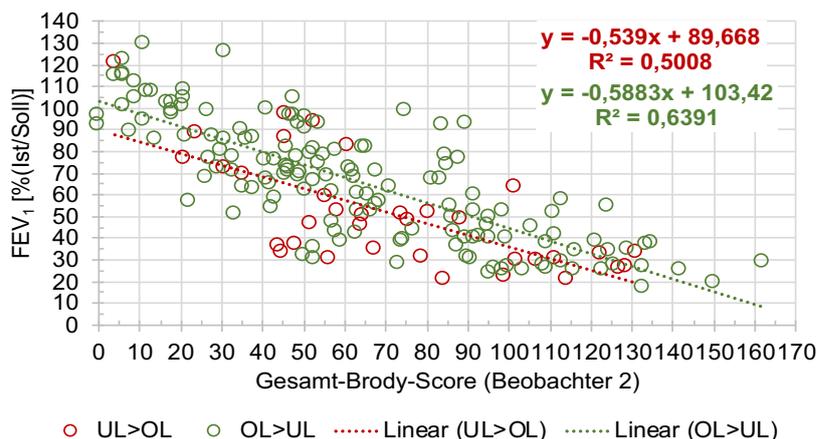


Abbildung 60: Brody-Score vs. Einsekunden-Kapazität im Vergleich zwischen ober- und unterlappenbetonten Studienteilnehmern (Beobachter 2)

OL = Lungenoberlappen (inkl. -mittellappen), UL = -unterlappen, FEV<sub>1</sub> = Einsekunden-Kapazität, y = Geraden-gleichung, R<sup>2</sup> = Bestimmtheitsmaß

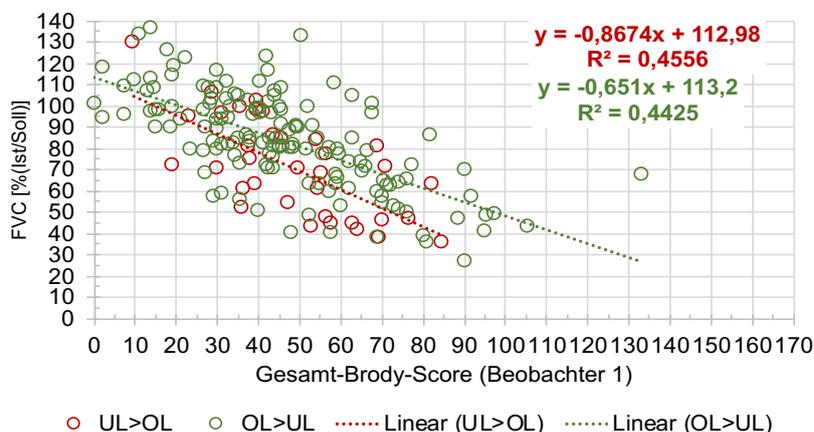


Abbildung 61: Brody-Score vs. Forcierte Vitalkapazität im Vergleich zwischen ober- und unterlappenbetonten Studienteilnehmern (Beobachter 1)

OL = Lungenoberlappen (inkl. -mittellappen), UL = -unterlappen, FVC = Forcierte Vitalkapazität, y = Geraden-gleichung, R<sup>2</sup> = Bestimmtheitsmaß

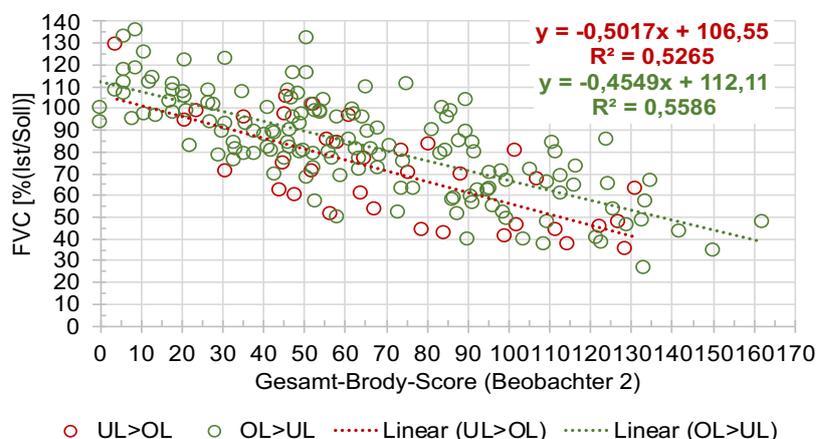


Abbildung 62: Brody-Score vs. Forcierte Vitalkapazität im Vergleich zwischen ober- und unterlappenbetonten Studienteilnehmern (Beobachter 2)

OL = Lungenoberlappen (inkl. -mittellappen), UL = -unterlappen, FVC = Forcierte Vitalkapazität, y = Geraden-gleichung, R<sup>2</sup> = Bestimmtheitsmaß

Anhand dieser Grafiken ist zu erkennen, dass sowohl die  $FEV_1$  als auch die FVC bei geringeren Brody-Scores für ober- bzw. mittellappenbetonten Patienten mit CF höhere Messwerte aufweisen, d.h. eine bessere Lungenfunktion bedingen, als für Erkrankte mit UL-Betonung. Dies kann anhand der Schnittpunkte der zwei jeweiligen Geraden für ober- und unterlappenbetonte Patienten mit der y-Achse abgelesen werden (siehe Geradengleichungen). Je höher der Brody-Score ausfällt, desto mehr entfernen sich die Werte der unterlappenbetonten Teilnehmer für  $FEV_1$  und FVC von denen der anderen Gruppe, das bedeutet, je höher der Brody-Score der unterlappenbetonten CF-Patienten, desto schlechter die Lungenfunktion (im Vergleich zu CF-Patienten mit demselben Brody-Score, aber OL-Betonung). Insbesondere ist dies für die Ergebnisse des ersten Beob. festzustellen.

### 3.5.3 Abhängigkeit des Brody-Scores

Im Sinne von Untergruppenanalysen wurde bezüglich verschiedener Variablen geprüft, ob der Brody-Score von einer oder von mehreren dieser Variablen abhängig ist bzw. ob ein Zusammenhang besteht.

In den folgenden Kapiteln sind die Ergebnisse dieser Untergruppenanalysen dargelegt.

#### 3.5.3.1 Alter

Zu Beginn wurde über Pearson-Korrelationsanalysen für beide Beob. getrennt getestet, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Brody-Scores und dem jeweiligen Patientenalter vorliegt.

Dies konnte anhand der zwei jeweils sehr nahe an 0 gelegenen Bestimmtheitsmaße ( $R^2 = 0,0013$  für Beob. eins und  $R^2 = 0,0008$  für Beob. zwei) nicht bestätigt werden, siehe untenstehende Grafiken aus den Abb. 63 und 64.

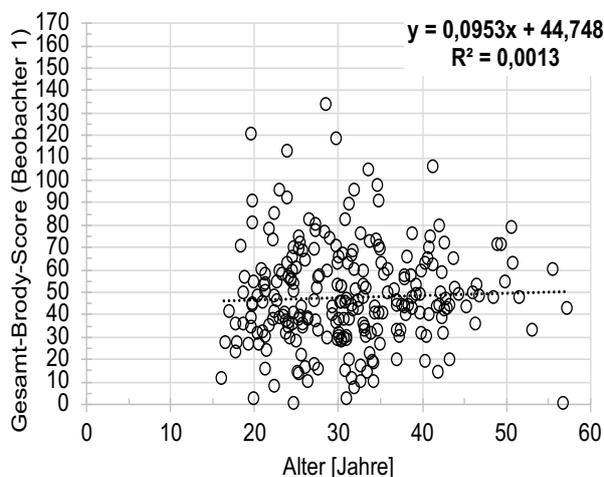


Abbildung 63: Alter vs. Brody-Score (Beobachter 1)

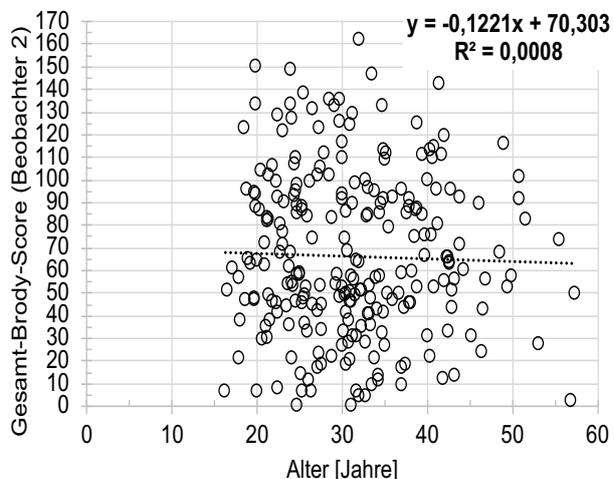


Abbildung 64: Alter vs. Brody-Score (Beobachter 2)

$y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

### 3.5.3.2 Geschlecht

Anschließend wurde mit Hilfe des t-Tests für zwei unverbundene Stichproben für die Beob. getrennt überprüft, ob ein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe des Brody-Scores zwischen Patienten weiblichen und männlichen Geschlechts besteht.

Anhand der Ergebnisse des Tests (Beob. eins:  $p = 0,10$ , Beob. zwei:  $p = 0,15$ ) musste die Alternativhypothese jedoch für beide Beob. abgelehnt werden und ein signifikanter Brody-Score-Unterschied zwischen Frauen und Männern mit CF wurde nicht bestätigt; siehe folgende Tab. 32.

Tabelle 32: Parameter t-Test (Brody-Score-Unterschied bezüglich des Geschlechts) für beide Beobachter

$n$  = Anzahl,  $M$  = Brody-Score-Mittelwert,  $SD$  = Brody-Score-Standardabweichung

Geschlecht	n	M		SD		p-Wert	
		1	2	1	2	1	2
weiblich	105	50,43	70,16	19,55	33,13	0,0954	0,1537
männlich	142	45,76	63,72	24,27	37,84		

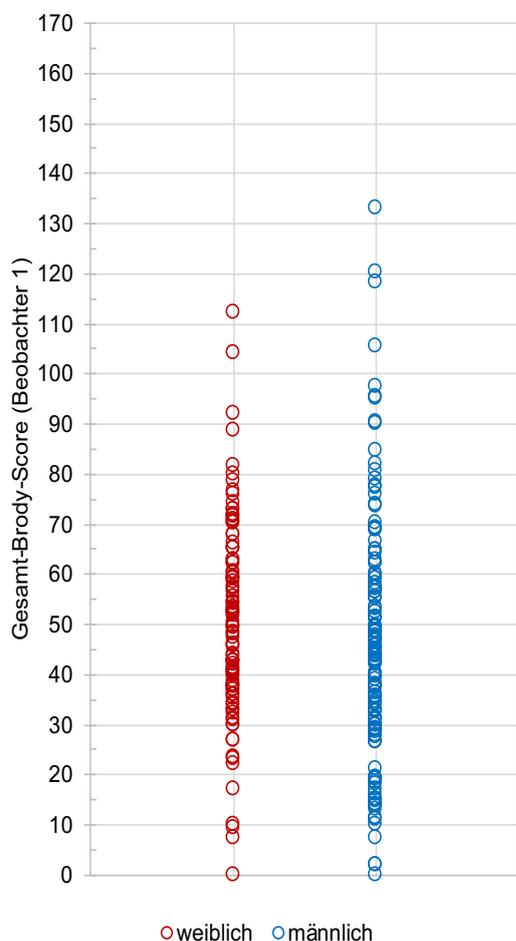


Abbildung 65: Geschlecht vs. Brody-Score (Beobachter 1)

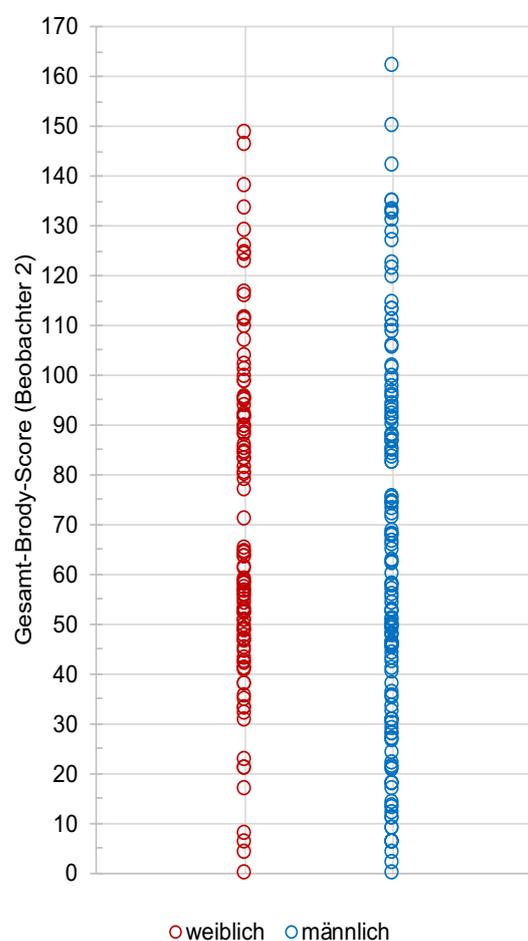


Abbildung 66: Geschlecht vs. Brody-Score (Beobachter 2)

Zusätzlich wurden Punktgrafiken erstellt, anhand derer über die jeweilige Densität die Brody-Score-Bereiche der häufigsten sowie der seltensten Punkteverteilungen, jeweils für Frauen und Männer, abgelesen werden konnten. Die ermittelte Densität wurde mit der jeweiligen des anderen Geschlechts verglichen.

Wie in den Abb. 65 und 66 dargestellt, konnten für beide Beob. keine wesentlichen Brody-Score-Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts festgestellt werden. Für Beob. zwei sind zweigipflige Dichtemaxima erkennbar.

### 3.5.3.3 Mutationsstatus

Weiterhin wurde, ebenso mittels des t-Tests für zwei unverbundene Stichproben, für beide Beob. der Zusammenhang zwischen der CF-verursachenden Mutation und der Höhe des Brody-Scores untersucht. Hierfür wurden die Studienteilnehmer nach ihrem Genotyp in drei Gruppen eingeteilt (F508del heterozygot, F508del homozygot und andere Mutationen). Patienten ohne dokumentierten Mutationsstatus (n = 20) wurden für diese Analyse exkludiert. Zuerst wurden die Brody-Scores von F508del-homozygoten mit -heterozygoten Teilnehmern verglichen. Zusätzlich wurden alle Patienten mit F508del-Mutationen (sowohl homo- als auch heterozygot) den Patienten mit zwei anderen Mutationen gegenübergestellt.

Für beide Beob. konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe des Brody-Scores für die verschiedenen Genotypen ermittelt werden, woraus erschlossen werden kann, dass der Mutationsstatus keinen signifikanten Einfluss auf den Brody-Score und somit auf die morphologischen Lungenveränderungen nimmt. Die t-Test-Ergebnisse lassen sich untenstehender Tab. 33 entnehmen.

*Tabelle 33: Parameter t-Tests (Brody-Score-Unterschiede bezüglich der verschiedenen CF-verursachenden Mutationen) für beide Beobachter (n = 227 CT-Patienten mit bekannter CF-Genetik)*

*n = Anzahl, M = Brody-Score-Mittelwert, SD = Brody-Score-Standardabweichung*

Genotyp	n	M		SD		p-Wert	
		1	2	1	2	1	2
<b>Beobachter</b>							
<i>F508del heterozygot</i>	66	47,59	62,88	24,11	35,19	0,8650	0,3259
<i>F508del homozygot</i>	134	48,18	68,10	21,36	35,25		
<i>zwei andere Mutationen</i>	27	39,87	54,32	21,13	35,87	0,0712	0,1098
<i>F508del gesamt</i>	200	47,99	66,37	22,25	35,23		

Auch im Zuge dieser Analysen wurden für beide Beob. Punktgrafiken erstellt, welche die Brody-Score-Densitäten der drei Genotyp-Gruppen (F508del heterozygot, -homozygot und zwei andere Mutationen) abbilden, siehe folgende Abb. 67 und 68. Die Densitäten wurden anschließend unter den drei Genotypen, für die zwei Beob. getrennt, verglichen.

Für beide Beob. konnten auch in diesem Fall keine maßgeblichen Diskrepanzen in der Höhe des Brody-Scores ermittelt werden. Die Punkteverteilung der Gruppe „andere Mutationen“ war aufgrund der geringeren Patientenzahl weniger vergleichbar; trotzdem sind ebenso Dichtemaxima erkennbar. Auch hier kam es für beide Beob. mehrfach zur Ausbildung von zwei Dichtegipfeln.

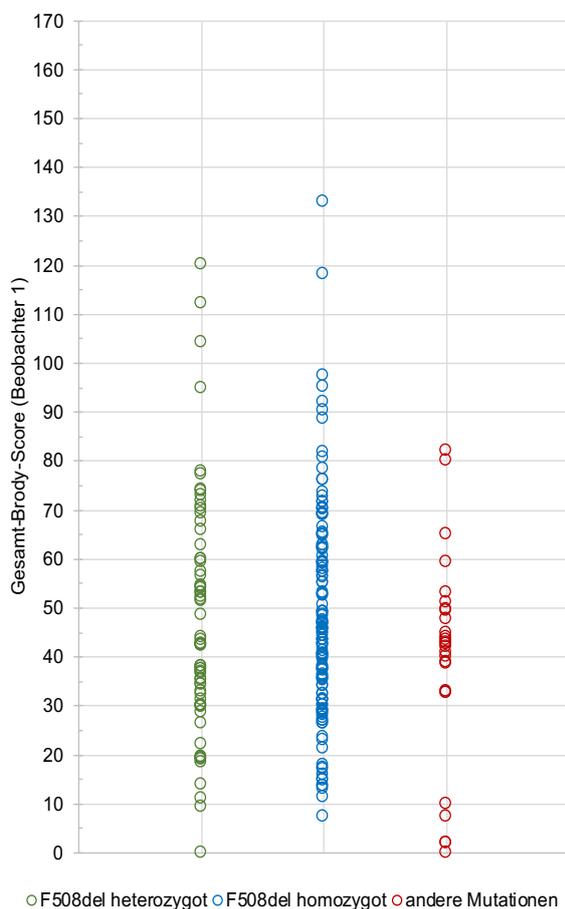


Abbildung 67: Genotyp vs. Brody-Score (Beobachter 1)

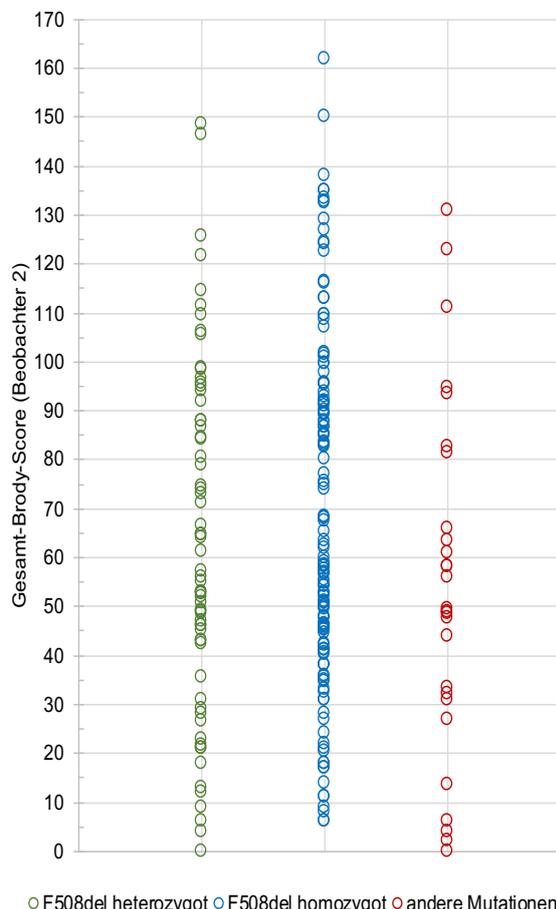


Abbildung 68: Genotyp vs. Brody-Score (Beobachter 2)

### 3.5.3.4 Body-Mass-Index

Auch eine Abhängigkeit des Brody-Scores vom BMI des jeweiligen an CF Erkrankten wurde getestet.

Über Pearson-Korrelationsanalysen, jeweils für Männer und Frauen sowie beide Beob. getrennt, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Brody-Score und BMI festgestellt werden. Die Bestimmtheitsmaße liegen auch in diesem Fall, mit  $R^2 = 0,0385$  und  $R^2 = 0,0832$  insbesondere bei den Frauen, jedoch mit  $R^2 = 0,1757$  und  $R^2 = 0,21$  auch bei den Männern, relativ nahe bei 0.

Es wird auf die untenstehenden Grafiken aus den Abb. 69-72 verwiesen.

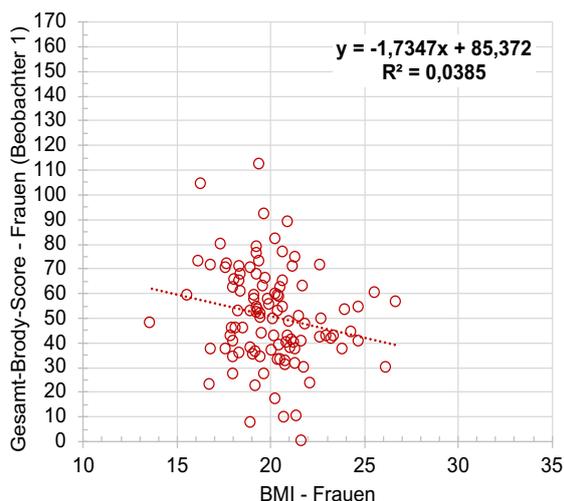


Abbildung 69: Body-Mass-Index vs. Brody-Score, Frauen (Beobachter 1)

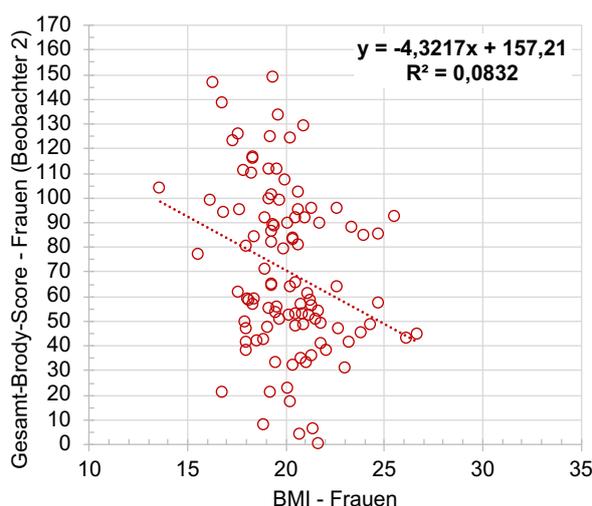


Abbildung 70: Body-Mass-Index vs. Brody-Score, Frauen (Beobachter 2)

BMI = Body-Mass-Index,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

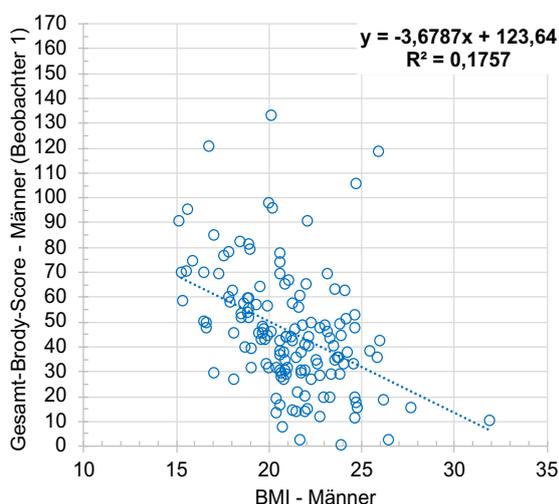


Abbildung 71: Body-Mass-Index vs. Brody-Score, Männer (Beobachter 1)

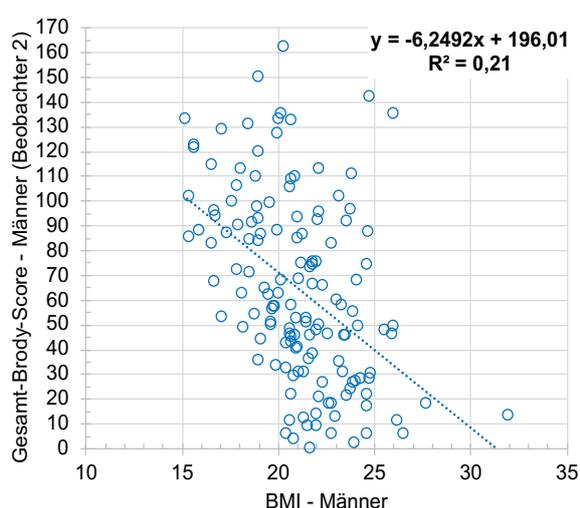


Abbildung 72: Body-Mass-Index vs. Brody-Score, Männer (Beobachter 2)

BMI = Body-Mass-Index,  $y$  = Geradengleichung,  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß

### 3.5.3.5 Alter der computertomographischen Aufnahme

Zuletzt wurde für beide Beobachter überprüft, ob eine statistische Signifikanz bezüglich der Brody-Score-Höhe und des Alters der entsprechenden CT-Aufnahme vorliegt. Die Bilddatensätze wurden diesbezüglich in zwei Gruppen eingeteilt (ältere Aufnahmen: 2003-2011, neuere: 2012-2021) und anschließend anhand ihrer jeweiligen Brody-Scores verglichen. Hierfür wurde erneut der t-Test für zwei unverbundene Stichproben eingesetzt.

Die Ergebnisse (Beob. eins:  $p = 0,67$ , Beob. zwei:  $p = 0,17$ ) legten dar, dass kein signifikanter Brody-Score-Unterschied zwischen Patienten mit älteren und neueren CT-Aufnahmen besteht (vgl. Tab. 34).

Tabelle 34: Parameter t-Test (Brody-Score-Unterschied bezüglich des Alters der computertomographischen Aufnahmen) für beide Beobachter

CT = Computertomographie, n = Anzahl, M = Brody-Score-Mittelwert, SD = Brody-Score-Standardabweichung

CT-Aufnahmen	Zeitraum	n	M		SD		p-Wert	
			1	2	1	2	1	2
ältere	2003-2011	128	47,15	69,48	22,02	34,15	0,6680	0,1733
neuere	2012-2021	119	48,39	63,22	22,99	37,58		

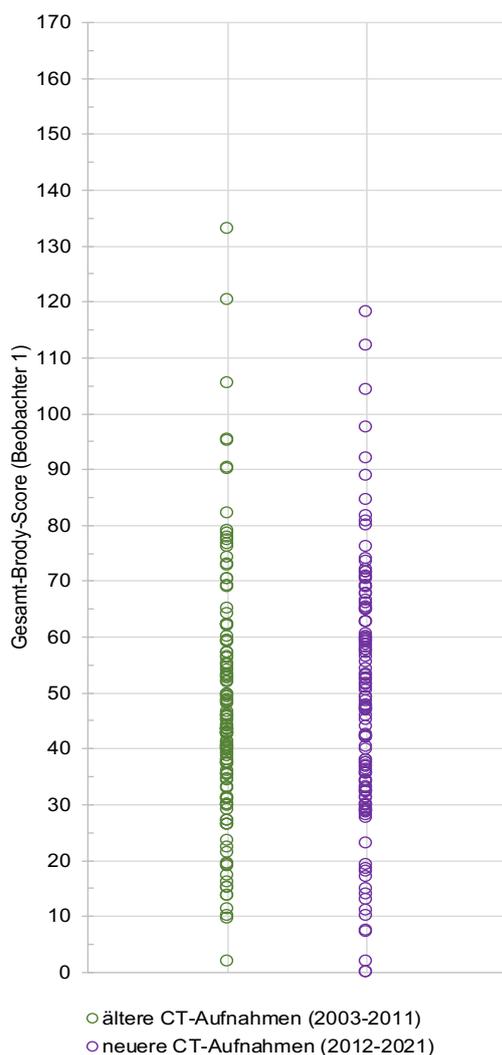


Abbildung 73: Alter der Bilddatensätze vs. Brody-Score (Beobachter 1)

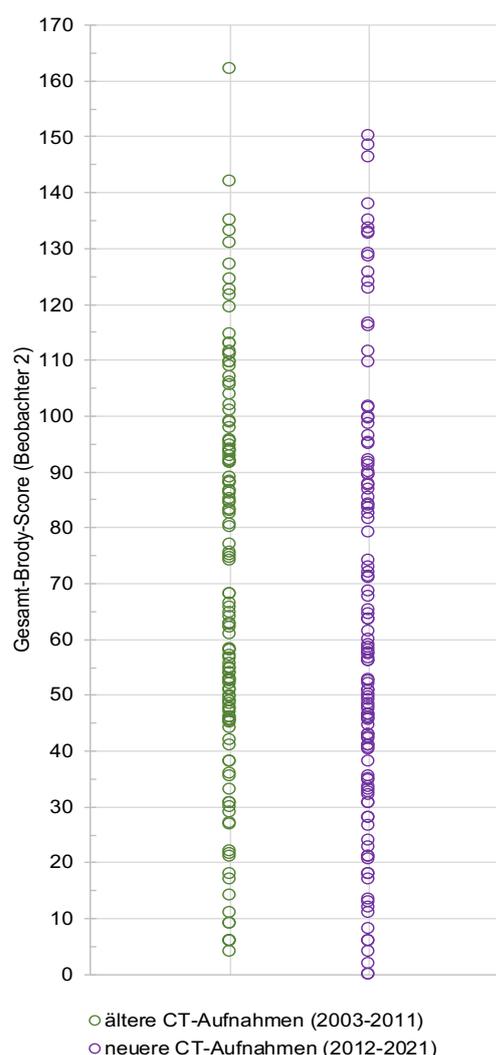


Abbildung 74: Alter der Bilddatensätze vs. Brody-Score (Beobachter 2)

Über die zudem angefertigten Punktegrafiken aus den obenstehenden Abb. 73 und 74 konnten erneut über die jeweilige Densität der Punkteverteilungen die häufigsten Brody-Score-Bereiche für ältere und neuere CT-Aufnahmen abgelesen und miteinander verglichen werden. Für beide Beob. lagen auch im Zuge dieser Analyse keine wesentlichen Brody-Score-Unterschiede hinsichtlich des Alters der ausgewerteten Bilddatensätze vor.

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse

Im Rahmen unserer Studie wurde der Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und -morphologie bei an CF erkrankten Erwachsenen untersucht.

Als Hauptergebnis zeigt diese Arbeit eine reproduzierbare, sehr hohe, negative lineare Korrelation zwischen tagesgleichen Ergebnissen aus LFTs (FEV<sub>1</sub>, FVC) und dem semi-quantitativen Brody-Score für CF-bedingte Lungenveränderungen in der CT bei erwachsenen Patienten mit CF.

Als weiteres wesentliches Ergebnis wurde festgestellt, dass erwachsene CF-Patienten mit ausgeprägterem Befall der UL im Vergleich zu den anderen Lungenlappen im Rahmen der CF-bedingten Lungenerkrankung bei im Mittel gleichem Brody-Score eine schlechtere Lungenfunktion aufweisen als CF-Patienten mit geringem Befall der UL.

Die zuvor aufgestellten Hypothesen konnten bestätigt, gleichzeitig die Nullhypothesen widerlegt sowie die Fragestellungen dieser Arbeit beantwortet werden (vgl. Kapitel 1.4).

### 4.2 Limitationen

In der vorliegenden Studie konnten einige Limitationen identifiziert werden, welche es zu diskutieren gilt.

Durch den retrospektiven Ansatz dieser Studie musste auf die Analyse bereits bestehender Daten zurückgegriffen werden. Das retrospektiv ausgewertete klinische Register der Mukoviszidose-Ambulanz wurde jedoch in prospektiver Vorgehensweise angelegt, d.h. die Patientendaten wurden fortlaufend in strukturierter, organisierter Weise erhoben und dokumentiert. Außerdem konnten in dieser Studie durch die retrospektive Datenanalyse trotz routinemäßiger Erhebung durch ausgebildetes Klinikpersonal keine identischen Messbedingungen vorausgesetzt werden, weswegen die Ergebnisse nicht mit solchen aus prospektiv angelegten Studien verglichen werden können. Eine retrospektive Studie erweist sich im Gegensatz dazu jedoch als zeit- und kostensparender und darüber hinaus muss erwähnt werden, dass mit etwa 6500 Betroffenen insgesamt nur eine relativ geringe Anzahl an CF-Patienten in Deutschland besteht (Kinder miteinbezogen) [4], weswegen die vorliegende, anhand von Untersuchungsdaten aus annähernd zwanzig Jahren durchgeführte Studie in diesem Umfang prospektiv nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin handelt es sich bei dieser Arbeit um eine mono-zentrische Studie.

Hierdurch lag einerseits eine geographische Limitation bezüglich der Studienteilnehmer vor, da die Patienten des Mukoviszidose-Zentrums des LMU-Klinikums München zum Großteil

dem Einzugsgebiet dieser Universitätsklinik entstammen. Dies führt zu einer bestimmten, geographisch bedingten Mutationsverteilung: den meisten Studienteilnehmern konnte die Mutation F508del, homo- oder heterozygot vorliegend, zugeordnet werden. In vorangehenden Studien sowie auch in dieser Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass der Ausprägungsgrad der pulmonalen Lungenveränderungen nicht rein genetisch determiniert ist [93]. Somit deckten die Ergebnisse dieser Arbeit, trotz ähnlicher Mutationsverteilung der Teilnehmer, ein breites Patientenspektrum hinsichtlich der Lungenmorphologie ab, was auch in den entsprechenden Kapiteln dargelegt wurde.

Andererseits bedingt das mono-zentrische Design dieser Studie, dass die Patienten dieses Mukoviszidose-Zentrums mit ähnlichen diagnostischen sowie therapeutischen Verfahren behandelt wurden, was sich für die zeitliche Konstanz der Untersuchungsverfahren und damit für die interne Validität der Studienergebnisse einerseits als günstig erweist. Für die externe Validität der Studienergebnisse dieser Arbeit hingegen mangelt es ggf. an der Vergleichbarkeit zu in anderen Zentren behandelten Patienten.

Zudem ist der Zeitraum, in welchem die in diese Studie aufgenommenen Untersuchungen durchgeführt wurden, mit annähernd zwanzig Jahren groß. Die fortschreitende Technologie im Bereich der Computertomographie (z.B. steigende Anzahl an Detektoren, Entwicklung der Low-Dose-CT oder neue Rekonstruktionsalgorithmen) bewirkt, dass bei Studienteilnehmern mit weit zurückliegenden Untersuchungen andere Methoden bzw. Geräte eingesetzt wurden, als bei Patienten, die mit Verfahren auf dem neuesten wissenschaftlichen und technologischen Stand behandelt wurden. Neben den unterschiedlichen verwendeten CT-Geräten liegt in dieser Studie eine große Heterogenität vor, was die Schichtdicke und -zahl der einzelnen Bilddatensätze betrifft. Die entsprechende Sensitivitäts-Analyse im Rahmen dieser Arbeit ergab jedoch keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen CT-Technologie und Brody-Score-Ergebnissen.

Positiv gewertet werden kann allerdings, dass alle CT-Aufnahmen dieser Arbeit, trotz des langen Akquisitionszeitraums und der Variabilität hinsichtlich der Technologie der Datenakquisition sowie der Anzahl und Dicke der Schichten, innerhalb eines vergleichsweise kurzen Zeitraums von ca. sechs Monaten in randomisierter Reihenfolge ausgewertet wurden, wodurch die Brody-Scores miteinander vergleichbar waren [94]. Zusätzlich ist für das Generieren von HRCT-Aufnahmen (n=101 Patienten) ein Gerätewechsel von geringerer Bedeutung, da die HRCT hinsichtlich der Schichtdicke und des Rekonstruktionsalgorithmus definierten Vorgaben folgt [70].

Weitere limitierende Faktoren betreffen die Patientenkohorte dieser Studie.

Für die vorliegende Arbeit wurden nur erwachsene Patienten mit einem Alter von mind. 16 Jahren miteinbezogen und alle jüngeren Teilnehmer ausgeschlossen, weswegen die Ergebnisse ggf. nicht auf jüngere Patienten mit CF übertragen werden können. Dies kann allerdings auch als Vorteil angesehen werden: Einerseits existieren bis dato wenige vergleichbare Studien mit an CF Erkrankten, welche nur erwachsene Studienteilnehmer eingeschlossen haben, siehe auch nachfolgendes Kap. 4.3. Andererseits steigt die Anzahl an erwachsenen CF-Patienten durch die sich stetig weiterentwickelnden Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten [4], wodurch diese Patientengruppe immer größer und relevanter wird.

Auch hinsichtlich der Bewertungspersonen bzw. Beob. dieser Studie kann eine Limitation aufgezeigt werden: Beob. eins wies geringe Kenntnisse im Bewerten von CT-Aufnahmen auf; ganz im Gegensatz zu Beob. zwei, welcher sich durch eine jahrzehntelange Erfahrung, insbesondere auch in der Auswertung von CT-Aufnahmen des Thorax, auszeichnete. Um dieser Diskrepanz entgegenzuwirken, wurden Beob. eins vor Beginn der Brody-Score-Erhebungen durch Beob. zwei die Charakteristika und Ausprägungsvarianten der relevanten morphologischen Lungenveränderungen, die computertomographische Anatomie des Thorax, die Lungenlappenaufteilung in zentral und peripher sowie der Aufbau des Scoring-Systems nach Brody ausführlich erläutert. Zusätzlich beurteilten die zwei Beob. vorab, außerhalb der Studie, gemeinsam drei Test-CT-Aufnahmen, bevor jeder für sich mit dem Auswerten begann. Ein unterschiedlicher Erfahrungsgrad der Beob. hat umgekehrt jedoch den Vorteil, dass ähnliche Ergebnisse weniger wahrscheinlich allein aufgrund einer ähnlichen Vorgehensweise bei der Auswertung auftreten. Außerdem können CT-Scoring-Systeme wie der Brody-Score auch von unerfahrenen Bewertungspersonen rasch erlernt und vergleichbar angewendet werden [94, 95]. Daher kann in Folge des Einsatzes von Beobachtern mit deutlich unterschiedlicher Vorerfahrung eine Stärkung der internen, mutmaßlich jedoch auch der externen Validität der Studienergebnisse erwartet werden.

Auch anhand der LFTs der vorliegenden Studie können limitierende Faktoren identifiziert werden.

Die verwendeten Lungenfunktionswerte betrafen nur den LFT eines einzigen Tages, wodurch kein Durchschnitts- oder Verlaufswert generiert werden konnte. Das Verwenden eines einzigen, an einem Tag ermittelten Lungenfunktionsparameters kann dazu führen, dass dieser Messwert nicht dem Durchschnittswert des Patienten ähnelt. Eine schlechtere Mitarbeit während des Tiffeneau-Manövers kann bspw. verfälschte Messwerte bewirken. Allerdings wurde durch das Heranziehen des Lungenfunktionswerts, welcher am selben Tag wie die CT-Aufnahme aufgezeichnet wurde, eine höhere Korrelation zwischen Lungenfunktion und -mor-

phologie erwartet, als in vorangehenden Studien gezeigt werden konnte. Dadurch, dass nur CF-Patienten ab 16 Jahren Teil dieser Studie waren, konnte zudem im Mittel von einer besseren Mitarbeit während des LFTs ausgegangen werden, als es bei Kindern mutmaßlich der Fall wäre. Außerdem wurden alle hier betrachteten LFTs mittels GPG erhoben. Im Vergleich zur Spirometrie gelten die Messwerte der GPG als weniger abhängig von der individuellen Mitarbeit des Patienten [15].

Die Ergebnisse aus LFTs unterliegen ferner einer technischen Schwankungsbreite. Durch das regelmäßige Kalibrieren und Warten der Geräte wird dieser Einschränkung jedoch entgegengewirkt. [44]

Als weitere Limitation kann genannt werden, dass in der vorliegenden Studie nur die Ventilationsgrößen  $FEV_1$  und FVC zum Vergleich der Lungenfunktion mit den CF-bedingten morphologischen Lungenveränderungen in der CT herangezogen wurden. Wir haben uns auf diese beiden Messgrößen beschränkt, da die  $FEV_1$  bei Patienten mit CF zur Evaluation der Lungenfunktion den bedeutsamsten Parameter darstellt [14, 47] und auch die FVC in CF-Studien häufig als spirometrischer Vergleichswert integriert wird, vgl. Kap. 4.3.

Außerdem muss erwähnt werden, dass die gemessenen Lungenfunktionswerte für das Ermitteln der relativen Größen (im Vergleich zum Soll) bei 11 Patienten, was einem Anteil von 4,5% am Gesamtkollektiv entspricht, mit den seit 2012 empfohlenen Referenzwerten der GLI und bei dem Rest der Kohorte ( $n = 236$  bzw. 95,5%) mit denen der ECSC verglichen wurden. Die Sollwerte der GLI sind dabei für die in dieser Studie herangezogenen Ventilationsgrößen durchschnittlich geringfügig höher (im Mittel um ca. 0,1-0,2L für die  $FEV_1$  und um ca. 0,3L für die FVC) als die der ECSC, was bei identischen absoluten Messwerten etwas geringere relative Werte bedingen kann [96, 97].

Und zuletzt beziehen sich einige Limitationen dieser Studie auf den Brody-Score.

In der vorliegenden Arbeit wurde alleinig der Brody-Score zum Auswerten der morphologischen Lungenveränderungen von Patienten mit CF via Thorax-CT-Aufnahmen eingesetzt; es bestehen jedoch viele weitere CT-Scoring-Systeme für CF-Patienten, wie z.B. der Bhalla- [79], Maffessanti- [98] oder Robinson-Score [99]. Allerdings wird der Brody-Score in der Literatur als wissenschaftlich bestes System angesehen im Vergleich zu anderen CT-Scores für das Bewerten CF-spezifischer Lungenveränderungen [81], weswegen wir uns nur auf dieses eine Scoring-System beschränkten.

Als weitere Limitation lässt sich benennen, dass der Brody-Score ursprünglich für Kinder mit CF entwickelt wurde [80]. In unserer Studie wurde der Score, im Gegensatz dazu, für erwachsene Patienten mit einem Mindestalter von 16 Jahren eingesetzt. Es wurden jedoch bereits mehrfach Studien veröffentlicht, in welchen der Brody-Score ebenfalls für erwachsene CF-Patienten eingesetzt wurde, vgl. auch folgendes Kap. 4.3.

Ferner handelt es sich bei dem Brody-Score um eine semiquantitative Bewertungsmethode. Die Auswertung erfolgt dadurch unspezifischer als bei einem rein quantitativen Verfahren, da die Ergebnisse in mehrere benannte Gruppen eingeteilt werden und keine reinen Zahlenwerte darstellen. Allerdings existiert derzeit keine Bewertungsmethode, mit welcher CF-bedingte Lungenveränderungen in der CT anhand von Zahlenwerten ausschließlich quantitativ erfasst werden können.

Dadurch, dass in dieser Studie nur Inspirationsaufnahmen zur Brody-Score-Bewertung herangezogen wurden, ergab sich eine Abweichung vom ursprünglich beschriebenen Vorgehen. Brody et al. werteten den Sub-Score Air Trapping mit Hilfe zusätzlicher Expirationsaufnahmen aus [80]. Jedoch existieren auch in diesem Fall multiple Publikationen, welche Überblähungen ebenso nur anhand von Inspirationsaufnahmen bewertet haben (siehe nachfolgendes Kap. 4.3). Darüber hinaus konnte dadurch bei unseren Patienten eine zusätzliche Strahlenexposition der Teilnehmer vermieden werden, was wie bereits unter 1.3.6.1 erwähnt bei an CF Erkrankten einen wichtigen Beitrag zum Strahlenschutz darstellt [72].

Zu berücksichtigen ist auch, dass in dieser Arbeit mit Hilfe statistischer Tests zwar Zusammenhänge generiert wurden, welche statistisch mit teilweise sehr hoher Wahrscheinlichkeit bestehen; diese aber nicht per se auch einen Beweis für einen Kausalzusammenhang darstellen.

Alle aufgezeigten Limitationen sind Bestandteil der Ergebnisse der vorliegenden Studie und sind bei der Beurteilung dieser zu berücksichtigen.

## 4.3 Interpretation

### 4.3.1 Zusammenhang zwischen Lungenmorphologie in der Computertomographie und Lungenfunktionstestergebnissen vom gleichen Tag bei Patienten mit Mukoviszidose

Eine mögliche Korrelation zwischen Lungenmorphologie und -funktion bei erwachsenen Patienten mit CF wurde in vorangehenden Studien noch nicht ausreichend geprüft. Diese Korrelation galt es in der vorliegenden Studie anhand von LFTs und CT-Untersuchungen des Thorax, welche am gleichen Tag am Klinikum der LMU München durchgeführt wurden, zu testen. Hierbei wurde eine höhere Korrelation erwartet als im Durchschnitt vorangehender Publikationen infolge der methodischen Beschränkung auf tagesgleiche Untersuchungen.

Im Zuge dessen wurden mit Hilfe von Pearson- und Spearman-Korrelationsanalysen für jeden an CF erkrankten Studienteilnehmer die zwei Lungenfunktionsparameter  $FEV_1$  und FVC jeweils mit den Ergebnissen des zugehörigen Gesamt-Brody-Scores und der einzelnen Sub-

Scores Bronchiektasien, Mukusimpaktion, Bronchialwandverdickung, Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen und Überblähung beider Beobachter verglichen.

Es konnten sowohl für die FEV<sub>1</sub> als auch für die FVC im Durchschnitt hohe und vereinzelt sehr hohe negative Korrelationen festgestellt werden. Die spirometrischen Parameter und somit auch die Lungenfunktion stiegen dabei, je geringer der Brody-Score und damit einhergehend das Ausmaß der CF-bedingten lungenmorphologischen Pathologien in der CT ausfiel. Die höchsten Korrelationen konnten für den Gesamt-Brody-Score sowie für die Sub-Scores Bronchiektasien und Bronchialwandverdickung festgestellt werden. Die Koeffizienten nach Pearson lagen dabei für beide Beob. sehr nahe an denen nach Spearman.

Unsere Studie hat demnach bestätigt, dass zwischen den tagesgleichen Ergebnissen von LFTs und dem semi-quantitativen Brody-Score für CF-bedingte Lungenveränderungen in der CT und somit zwischen Lungenfunktion und -morphologie bei erwachsenen Patienten mit CF durchschnittlich eine hohe Korrelation besteht.

Verschiedene vorangehende Studien haben zwar ebenso bei an CF erkrankten Patienten, in den meisten Fällen Kindern, Korrelationen zwischen dem Brody-Score und der FEV<sub>1</sub> bzw. FVC aufgezeigt, diese waren jedoch sehr unterschiedlich ausgeprägt (siehe Anhang).

So untersuchten Brody et al. bereits in ihrer Studie aus 2004, mit welcher der Brody-Score veröffentlicht wurde, ob bei Kindern mit CF zwischen dem Brody-Score und den Ergebnissen aus LFTs eine Korrelation besteht. Bei fast zwei Dritteln der Studienteilnehmer (37/57, 65%) lagen dabei, wie in vorliegender Arbeit, tagesgleiche Untersuchungen vor. Für jeden Patienten wurden u.a. die FEV<sub>1</sub> und die FVC über Spearman-Korrelationen mit dem zugehörigen Brody-Score verglichen. Der Sub-Score Air Trapping wurde von Brody et al. über zusätzliche Expirationsaufnahmen ausgewertet. In der hier vorliegenden Arbeit konnten im Vergleich dazu allerdings wesentlich höhere Korrelationen zwischen LFT-Ergebnissen und dem Brody-Score ermittelt werden: so konnten Brody et al. im Vergleich zwischen der FEV<sub>1</sub> und dem Gesamt-Brody-Score einen rs von durchschnittlich -0,46 und im Gegensatz dazu die Beob. aus dieser Studie einen rs von jeweils -0,71 (Beob. eins) bzw. -0,77 (Beob. zwei) ermitteln. Ähnlich verhält es sich mit dem Vergleich zwischen der FVC und dem Gesamt-Score, wobei Brody et al. einen rs von -0,25 berechneten, die Beob. dieser Studie hingegen einen rs von -0,66 (Beob. eins) bzw. -0,71 (Beob. zwei). Auch die Sub-Scores Bronchiektasien und Air Trapping bzw. Überblähung korrelierten in vorliegender Arbeit höher mit den Lungenfunktionsparametern als bei Brody et al. Weitere Sub-Scores wurden von Brody et al. im Gegensatz zu unserer Studie nicht korreliert. Die Differenzen könnten bspw. auf die Begrenzung auf ausschließlich tagesgleiche Untersuchungen in dieser Studie sowie auf das unterschiedliche Patientenalter der beiden Kohorten zurückzuführen sein. Bezogen auf Geschlecht und Alter

der Teilnehmer konnten Brody et al., wie in vorliegender Arbeit, keinen Einfluss auf die Höhe des Brody-Scores nachweisen. [80]

Auch Müller-Lisse et al. überprüften 2012 anhand von LFT- und Thorax-CT-Untersuchungen in Inspiration, welche im Abstand von maximal drei Tagen durchgeführt wurden, wie hoch die Korrelation zwischen Lungenfunktion und -morphologie bei erwachsenen Patienten mit CF ist. Hierfür wurden die Brody-Scores der 35 Studienteilnehmer mit den zugehörigen Ventilationsgrößen, u.a. FEV<sub>1</sub> und FVC, über Pearson-Analysen korreliert. Dabei konnte für die FEV<sub>1</sub> ein r von -0,64 und für die FVC ein r von -0,5 im Vergleich zum Gesamt-Brody-Score festgestellt werden. Unserer Arbeit gegenübergestellt wurden somit ebenfalls etwas geringere Korrelationen nachgewiesen (für Beob. eins wurde im Vergleich zwischen Gesamt-Score und FEV<sub>1</sub> bzw. FVC ein r von -0,68 bzw. -0,65 und für Beob. zwei ein r von -0,77 bzw. -0,72 festgestellt). Nach dem Gesamt-Score konnten von Müller-Lisse et al. die höchsten Korrelationen für die Sub-Scores Bronchialwandverdickung und nachfolgend Bronchiektasien ermittelt werden, ähnlich (jedoch umgekehrt) wie in vorliegender Arbeit. [100]

Ebenso korrelierten Camargo et al. in ihrer Publikation aus 2023 die FEV<sub>1</sub> mit dem Gesamt-Brody-Score für CF-bedingte Lungenveränderungen. Hierfür wurden Ultra-Low-Dose-CT-Aufnahmen von 25 an CF erkrankten Kindern herangezogen, welche in max. dreimonatigem Abstand zu einem LFT durchgeführt wurden. Camargo et al. konnten dabei einen rs von -0,58 berechnen, welcher im Vergleich zu den in dieser Arbeit ermittelten Werten (rs = -0,71 für Beob. eins und rs = -0,77 für Beob. zwei) auch in diesem Fall etwas geringer ausfällt. [101]

Auch Khalilzadeh et al. untersuchten 2011 anhand von 20 Thorax-CT-Aufnahmen in In- sowie Expiration und Ergebnissen aus LFTs von Kindern und jungen Erwachsenen mit CF, welche innerhalb von max. zwei Wochen zur CT stattfanden, ob bei an CF Erkrankten zwischen der Lungenmorphologie in der CT und der Lungenfunktion ein Zusammenhang besteht. Diesbezüglich wurde die FEV<sub>1</sub> jedes Studienteilnehmers über Spearman-Korrelationen mit dem zugehörigen Brody-Score verglichen. Khalilzadeh et al. ermittelten hierbei mit einem jeweiligen rs von -0,16 für den Gesamt-Score, -0,37 für den Sub-Score Bronchiektasien und -0,18 für den Sub-Score Air Trapping wesentlich geringere Werte als in vorliegender Studie. [102] Ursächlich für die Differenzen in den ermittelten Korrelationen beider zuletzt genannter Publikationen im Vergleich zu unserer Arbeit könnten die weitaus kleineren Studienkohorten, welche ausschließlich oder größtenteils Kinder umfassten, und das deutlich größere Zeitintervall zwischen CT-Aufnahme und LFT sein.

Auch in einigen weiteren Veröffentlichungen wurde i.S. von Nebenergebnissen der Zusammenhang zwischen dem Brody-Score für CF-bedingte morphologische Lungenveränderungen in der CT und Ergebnissen aus LFTs untersucht.

Martini et al. kamen dabei in ihrer Studie aus 2018 zu ähnlichen Ergebnissen wie in der hier vorliegenden Arbeit. Es wurden, ebenso wie in dieser Studie, ausschließlich erwachsene Teilnehmer mit CF inkludiert ( $n = 21$ ). Neben Inspirations- wurden jedoch auch Expirations-Aufnahmen beurteilt und die CT- sowie LFT-Untersuchungen fanden nicht am gleichen Tag statt. Im Vergleich zwischen dem Gesamt-Brody-Score und der  $FEV_1$  ermittelten Martini et al. einen  $r$  von  $-0,78$ ; für die FVC konnte ein  $r$  von  $-0,69$  berechnet werden. [103] Vergleichend dazu wurde in der vorliegenden Arbeit jeweils in Korrelation zum Gesamt-Score für die  $FEV_1$  ein  $r$  von  $-0,68$  (Beob. eins) bzw. von  $-0,77$  (Beob. zwei) und für die FVC ein  $r$  von  $-0,65$  (Beob. eins) bzw. von  $-0,72$  (Beob. zwei) festgestellt.

Es konnten jedoch auch einige vorangehende Studien identifiziert werden, in welchen sich die Ergebnisse bezüglich der Korrelation zwischen Brody-Score und Lungenfunktionsparametern im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie unterscheiden.

Ein Beispiel hierfür ist die Publikation von Gustafsson et al. aus 2008, in welcher die  $FEV_1$  von 44 an CF erkrankten Kindern und jungen Erwachsenen mit dem entsprechenden Gesamt-Brody-Score sowie den einzelnen Sub-Scores korreliert wurde. Die Untersuchungen wurden hierbei nicht explizit am gleichen Tag durchgeführt und es wurden sowohl Inspirations- als auch Expirationsaufnahmen zur Auswertung herangezogen. Gustafsson et al. konnten dabei in absteigender Reihenfolge jeweils einen  $r$ s von  $-0,62$  (Gesamt-Score),  $-0,59$  (Air Trapping),  $-0,58$  (Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen),  $-0,55$  (Bronchialwandverdickung),  $-0,45$  (Mukusimpaktion) und  $-0,35$  (Bronchiektasien) ermitteln. [104] Diese Ergebnisse decken sich nicht mit denen aus vorliegender Arbeit; zwar wurde in beiden Studien die höchste Korrelation für den Gesamt-Score festgestellt, die Sub-Scores wiesen jedoch unterschiedliche Korrelationen in fast gegensätzlicher Reihenfolge auf und generell konnten in unserer Arbeit durchschnittlich etwas höhere Werte ermittelt werden.

Die 2009 veröffentlichte Studie von Dressel et al. stellt ein weiteres Beispiel dar. Dressel et al. verglichen die  $FEV_1$  von 21 erwachsenen CF-Patienten über Spearman-Korrelationen mit den zugehörigen Brody-Scores und kamen dabei zu von denen in vorliegender Arbeit abweichenden Ergebnissen. Die Untersuchungen wurden hierbei bei einem Teil der Patienten am selben Tag oder in max. zwölfmonatigem Abstand durchgeführt, was im Vergleich zu unserer Studie ein großes Intervall darstellt. Der  $r$ s lag für den Gesamt-Score und den Sub-Score Bronchialwandverdickung bei  $-0,59$ , für Bronchiektasien bei  $-0,56$ , für Mukusimpaktion bei  $-0,53$  und für Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen bei  $-0,43$ . Vergleichend dazu wurde in dieser Arbeit für den Gesamt-Score ein  $r$ s von  $-0,71$  (Beob. eins) bzw.  $-0,77$  (Beob. zwei) ermittelt und auch für alle Sub-Scores wurden höhere Korrelationen festgestellt als bei Dressel et al. [105]

Auch Bhat et al. überprüften 2015 bei 28 Kindern und Erwachsenen mit CF die Korrelation zwischen LFT-Ergebnissen und verschiedenen CT-Scoring-Systemen, den Brody-Score

miteingeschlossen. Neben Inspirations- wurden auch in diesem Fall Expirationsaufnahmen zur Bewertung der Lungenpathologien herangezogen. Bhat et al. korrelierten sowohl die FEV<sub>1</sub> als auch die FVC jeweils mit dem Gesamt-Brody-Score des entsprechenden Patienten, wobei sie für die FEV<sub>1</sub> einen r von -0,66 und für die FVC einen r von -0,46 ermittelten. In der hier vorliegenden Studie wurden im Vergleich dazu mit einem r von -0,68 (Beob. eins) bzw. -0,77 (Beob. zwei) für die FEV<sub>1</sub> und einem r von -0,65 (Beob. eins) bzw. -0,72 (Beob. zwei) für die FVC etwas höhere Korrelationen festgestellt. Dies könnte an der Beschränkung auf ausschließlich tagesgleiche Untersuchungen sowie an der weitaus höhere Patientenzahl in dieser Arbeit liegen. Ein weiterer Unterschied kann im Genotyp der zwei Studienkohorten ausgemacht werden, da bei Bhat et al. im Gegensatz zu unserer Studie kein Teilnehmer die F508del-Mutation aufwies; auch wenn der Ausprägungsgrad der Lungenveränderungen als nicht rein genetisch determiniert gilt [93]. [106]

Höhere Korrelationen im Vergleich zu dieser Arbeit konnten, ebenfalls 2015, in der Publikation von Sheikh et al. berechnet werden. Sie verglichen neben dem Gesamt-Brody-Score auch einige der Sub-Scores mit der FEV<sub>1</sub> und der FVC. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um zehn Kinder und Erwachsene mit CF, die gleichermaßen von F508del abweichende Mutationen aufwiesen. Sheikh et al. konnten dabei überwiegend sehr hohe Korrelationen feststellen, welche die Ergebnisse aus unserer Studie übertrafen: so konnten sie einen r von -0,83 bzw. -0,85 für den Vergleich zwischen der FEV<sub>1</sub> bzw. der FVC mit dem Gesamt-Brody-Score, einen r von -0,85 bzw. -0,75 für den Vergleich zwischen den beiden Ventilationsgrößen mit dem Sub-Score Bronchialwandverdickung und einen r von -0,78 bzw. -0,69 für den Vergleich mit dem Sub-Score Bronchiektasien ermitteln. Einzig die Korrelationen der FEV<sub>1</sub> bzw. der FVC mit dem Sub-Score Mukusimpaktion ergaben mit einem r von -0,39 bzw. -0,37 einen geringeren Zusammenhang als in der hier vorliegenden Arbeit. Es muss jedoch betont werden, dass die Bewertungspersonen in der Studie von Sheikh et al. anstatt des gesamten Bilddatensatzes jeweils nur vier definierte Level pro CT-Aufnahme beurteilten, was eine mögliche Limitation dieser Ergebnisse darstellt und neben den übrigen Unterschieden zwischen den Patientenkohorten (Anzahl, Alter und Genotyp) die größtenteils höheren Korrelationen jener im Vergleich zu dieser Studie erklären könnte. [107]

Auch Loeve et al. überprüften in ihrer Veröffentlichung aus 2009 anhand von 57 erwachsenen, mind. 16 Jahre alten CF-Patienten, welche ein Lungentransplantations-Screening durchlaufen hatten, den Zusammenhang zwischen Brody-Score und Lungenfunktionsparametern. Dabei korrelierten sie, wie in vorliegender Arbeit, sowohl den Gesamt-Brody-Score als auch die einzelnen Sub-Scores mit der FEV<sub>1</sub> und der FVC. Der Sub-Score Air Trapping wurde aufgrund des Fehlens von Expirationsaufnahmen ausgeschlossen und die LFTs stammten nicht explizit vom gleichen Tag wie die CT-Untersuchungen. Loeve et al kamen hierbei vergleichend zu unserer Studie zu stark abweichenden Ergebnissen. Für die FEV<sub>1</sub> konnten keine signifikanten

Korrelationen festgestellt werden und für die FVC ebenfalls keine oder nur schwache Korrelationen ( $r_s$  von -0,28 im Vergleich zum Gesamt-Score und  $r_s$  von -0,31 im Vergleich zum Sub-Score Bronchialwandverdickung). Im Gegensatz dazu lag der ermittelte  $r_s$  in der vorliegenden Studie bezogen auf die Korrelation zwischen der FVC und Gesamt-Score bei -0,66 (Beob. eins) bzw. -0,71 (Beob. zwei) sowie zwischen der FVC und dem Sub-Score Bronchialwandverdickung bei -0,59 (Beob. eins) bzw. -0,64 (Beob. zwei) und somit wesentlich höher als in der Studie von Loeve et al. Der Vergleich zwischen der FEV<sub>1</sub> und dem Brody-Score ergab in vorliegender Arbeit sogar größtenteils noch höhere Werte für  $r_s$ . Loeve et al. gaben als mögliche Gründe für die geringen Korrelationen die begrenzte Bandbreite an FEV<sub>1</sub>-Werten in ihrer Patientenkohorte und die relativ geringe Teilnehmerzahl an. [108]

Ein weiteres Beispiel ist die Publikation von Cohen-Cymerknoh et al. aus 2021. Hier wurde der Brody-Score von 89 an CF erkrankten Kindern und jungen Erwachsenen mit der entsprechenden FEV<sub>1</sub> korreliert. Allerdings wurden nur Patienten mit einer relativen FEV<sub>1</sub> von mind. 80% inkludiert und die CT-Aufnahmen wiesen einen Abstand von bis zu einem Jahr zum LFT auf. Trotz der vergleichsweise hohen FEV<sub>1</sub>-Messwerte der CF-Patienten wurden von Cohen-Cymerknoh et al. in den meisten Fällen über den Brody-Score Lungenveränderungen nachgewiesen, wodurch sich, neben dem großen Abstand zwischen den Untersuchungen, die mit einem  $r$  von -0,33 relativ geringe ermittelte Korrelation erklären lassen könnte. [109]

Auch Sanders et al. untersuchten bereits 2012 den Zusammenhang zwischen dem Gesamt-Brody-Score und der FEV<sub>1</sub> mit Hilfe von CT-Aufnahmen, welche gleichermaßen im Abstand von bis zu einem Jahr zum LFT akquiriert wurden. Die Teilnehmerzahl war mit 81 Kindern ebenfalls ähnlich, jedoch konnten Sanders et al. einen im Vergleich zu Cohen-Cymerknoh et al. etwas höheren  $r$  von -0,59 ermitteln, welcher im Gegensatz zu unserer Arbeit jedoch weiterhin geringer ausfällt ( $r = -0,68$  für Beob. eins und  $r = -0,77$  für Beob. zwei). [110]

Zusammenfassend lässt sich darlegen, dass die Korrelationen vorangehender Studien zwischen dem semiquantitativen Brody-Score für CF-bedingte Lungenveränderungen und der Lungenfunktion, bezogen auf die FEV<sub>1</sub> bzw. die FVC, sehr unterschiedlich ausgeprägt sind und sich teilweise stark von den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie unterscheiden.

Die genannten Publikationen weisen einerseits, bis auf einen Anteil der Untersuchungen bei Brody et al. [80] und Dressel et al. [105], keine tagesgleich durchgeführten CT-Aufnahmen und LFTs auf und verfügen weiterhin über wesentlich kleinere Patientenkohorten als in der hier vorliegenden Arbeit. Darüber hinaus handelt es sich bei den Teilnehmern dieser Veröffentlichungen in den meisten Fällen um Kinder mit CF, abgesehen von Müller-Lisse et al. [100], Martini et al. [103], Dressel et al. [105] und Loeve et al. [108], welche alleinig an CF erkrankte Erwachsene miteinbezogen.

Die Differenzen zwischen den Korrelationen vieler vorangehender Studien zu den von uns ermittelten Korrelationen zwischen dem Brody-Score und der Lungenfunktion bei Patienten mit CF könnten demnach insbesondere zurückzuführen sein auf die Beschränkung dieser Arbeit auf ausschließlich tagesgleich durchgeführte Untersuchungen sowie auf die weitaus höhere Anzahl an Studienteilnehmern, welche überdies mind. 16 Jahre alt waren.

#### 4.3.2 Unterlappenbetonte im Vergleich zu ober- und mittellappenbetonter Mukoviszidose-bedingter Lungenerkrankung

Patienten mit CF entwickeln meist, oftmals bereits kurz nach der Geburt beginnend, morphologische Lungenveränderungen wie Bronchiektasien, bronchiale Schleimverlegung oder Überblähungen. Diese Pathologien, insbesondere die für CF charakteristischen Bronchiektasien, treten dabei vorwiegend oberlappenbetont auf. [12, 14, 28, 82]

Marchant et al. konnten jedoch im Jahr 2001 mit Hilfe von HRCT-Aufnahmen auch Patienten mit CF identifizieren, bei welchen die krankheitsbedingten pulmonalen Pathologien unterlappenbetont oder sogar alleinig in den UL nachgewiesen wurden [83]. Aufgrund des atemphysiologischen Perfusions-Ventilations-Verhältnisses der Lunge [84] (vgl. Kapitel 1.4) wäre zu erwarten, dass an CF erkrankte Patienten mit UL-Betonung der morphologischen Lungenveränderungen aufgrund des dadurch beeinträchtigten Gasaustauschs eine stärker eingeschränkte Lungenfunktion aufweisen, als solche mit OL- bzw. ML-Betonung.

Vorangehende Untersuchungen zur Evaluation der Lungenfunktion im Vergleich zwischen diesen zwei Patientengruppen wurden bis dato nicht veröffentlicht. Aufgrund dessen wurde mittels vorliegender Studie angestrebt zu ermitteln, ob bei an CF erkrankten erwachsenen Patienten mit morphologisch besonders ausgeprägter Beteiligung der UL in der CT stärkere Einschränkungen der Lungenfunktion nachzuweisen sind als bei solchen mit geringer oder fehlender Beteiligung der UL in der CT.

Hierfür wurde initial für jeden Studienteilnehmer und beide Beobachter überprüft, ob die zwei jeweils doppelt gewerteten UL einen höheren Brody-Score aufwiesen als die Summe der vier OL und ML (einschließlich Lingula). Dabei konnten 35 unterlappen- und 147 ober- bzw. mittellappenbetonte Studienteilnehmer, in welchen sich die zwei Beob. in der Bewertung einig waren, identifiziert werden. Die CF-Patienten mit UL-Betonung wiesen demnach einen Anteil von knapp 20% an diesen Studienteilnehmern auf.

Diese beiden Gruppen wurden darauffolgend in ihrer Lungenfunktion verglichen. Zu diesem Zweck wurden die Brody-Scores der entsprechenden Gruppe mit den zugehörigen Messwerten der FEV<sub>1</sub> und FVC korreliert und gleichzeitig den Ergebnissen der anderen Gruppe gegenübergestellt. Dabei konnte für beide Beob. gezeigt werden, dass - bei identischen Brody-Scores - sowohl die FEV<sub>1</sub> als auch die FVC für OL- bzw. ML-betonte Patienten mit CF durch-

schnittlich höhere Messwerte aufwiesen, d.h. eine bessere Lungenfunktion bedingten, als für Erkrankte mit UL-Betonung. Je höher der Brody-Score ausfiel, desto mehr entfernten sich die Werte der UL-betonten Teilnehmer für die FEV<sub>1</sub> und FVC von denen der anderen Gruppe und desto unausgeglichener war demnach die Lungenfunktion im Durchschnitt zwischen den zwei Gruppen.

Durch unsere Studie konnte infolgedessen bestätigt werden, dass erwachsene CF-Patienten mit UL-Betonung existieren und mit einem Anteil von knapp 20% im Vergleich zu solchen mit OL-Betonung eine nicht geringfügige Zahl an den Erkrankten ausmachen.

Außerdem konnte durch vorliegende Arbeit nachgewiesen werden, dass diese Patienten im Mittel tatsächlich eine schlechtere Lungenfunktion aufweisen als solche mit keiner oder geringer UL-Betonung, insbesondere wenn die untersuchte Lunge stark von den Veränderungen betroffen ist, da sich die Diskrepanz in der Lungenfunktion beider Gruppen dann verstärken kann.

#### 4.3.3 Reproduzierbarkeit des Brody-Scores

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob die Ergebnisse des semiquantitativen Brody-Scores zwischen zwei unterschiedlich qualifizierten Bewertungspersonen und innerhalb einer Bewertungsperson, wenn diese dieselbe CT-Aufnahme erneut bewertete, reproduzierbar sind.

Bisherige Publikationen deuten darauf hin, dass der Brody-Score z.T. eine sehr hohe Reproduzierbarkeit aufweisen kann, allerdings fallen diese Studien in Bezug auf ihre Patientenkohorten und Ergebnisse sehr heterogen aus (vgl. Anhang). Die Bewertungspersonen waren hierbei in den meisten Fällen Radiologen, welche zudem oftmals eine langjährige Berufserfahrung aufwiesen. Die Reproduzierbarkeit des Brody-Scores ausschließlich bei erwachsenen Patienten mit CF anhand einer vergleichbar hohen Patientenzahl und zwischen zwei Bewertungspersonen, von welchen eine kein Radiologe ist, wurde derzeit noch nicht untersucht.

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie sowohl die Gesamt-Brody-Scores als auch die Ergebnisse der einzelnen Sub-Scores zwischen den beiden Beob. und zusätzlich jeweils innerhalb des entsprechenden Beob. miteinander verglichen. Hierfür wurden initial Bland-Altman-Plots über die Differenzen zwischen den Brody-Scores von Beob. eins und zwei sowie jeweils zwischen den Brody-Scores von CT-Auswertung eins und zwei für beide Beob. erstellt. Zum Ermitteln der Inter-Observer-Reproduzierbarkeit wurden anschließend zudem Pearson- und Spearman-Rang-Korrelationsanalysen durchgeführt. Für den Gesamt-Brody-Score konnte dabei eine sehr hohe Korrelation und für die Sub-Scores eine größtenteils sehr hohe bis hohe Korrelation zwischen beiden Beob. ermittelt werden.

Es wurde somit durch diese Studie herausgefunden, dass bei der Bewertung von Thorax-CT-Aufnahmen erwachsener Patienten mit CF eine größtenteils hohe bis sehr hohe Reproduzierbarkeit des semiquantitativen Brody-Scores und der einzelnen Sub-Scores sowohl zwischen zwei unterschiedlich qualifizierten Bewertungspersonen als auch jeweils innerhalb dieser Bewertungspersonen beim erneuten Beurteilen derselben Aufnahme besteht.

Eine Reproduzierbarkeitsstudie, welche wie in vorliegender Arbeit nur erwachsene Teilnehmer inkludierte, wurde bereits 2013 von Weber et al. publiziert. Hier wurde die Reproduzierbarkeit des Brody-Scores mit Hilfe der Inspirations-CT-Aufnahmen von 15 erwachsenen CF-Patienten, welche von drei Radiologen mit unterschiedlicher Berufserfahrung ausgewertet wurden, untersucht. Es konnte hierbei für den Gesamt-Brody-Score eine durchschnittliche Abweichung vom vergebenen Höchstscore zwischen den Beob. von 7% und innerhalb der einzelnen Beob. von 6% festgestellt werden. Weber et al. konnten somit eine höhere Intra-Observer-Reproduzierbarkeit generieren als die Bewertungspersonen dieser Studie (durchschnittliche Abweichung vom vergebenen Höchstscore für Beob. eins = 10,5% und für Beob. zwei = 16,4%). Die Sub-Scores Bronchialwandverdickungen, Bronchiektasien, Mukusimpaktion, Überblähung und Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen waren in absteigender Reihenfolge weniger reproduzierbar als der Gesamt-Brody-Score, was dem Ergebnis unserer Studie ähnelt. Weber et al. führten als möglichen Grund für die vergleichsweise schlechte Reproduzierbarkeit der Sub-Scores Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen und Überblähung an, dass der visuelle Eindruck und die Verteilung der Lungenparenchymdichte eine Unklarheit in der Befundung darstellen könnten. Bspw. könnten zwei benachbarte Lungenareale unterschiedlicher Dichte sowohl Überblähungsareale als auch Milchglastrübungen darstellen. Eine mögliche Behebung des Problems wurde in der zusätzlichen Verwendung von Expirationsaufnahmen angegeben, wie auch in der Originalstudie von Brody et al. [80], damit Überblähungsareale leichter erkannt und abgegrenzt werden können. Dies würde allerdings nachteilig mit einer zusätzlichen Strahlendosis der ohnedies bereits erhöht strahlenexponierten CF-Patienten einhergehen. [94] Ähnlichkeiten zu der hier vorliegenden Studie ergeben sich aus den ausschließlich erwachsenen Studienteilnehmern, dem Auswerten alleinig von Inspirationsaufnahmen und der unterschiedlichen Erfahrung der Bewertungspersonen, auch wenn diese bei Weber et al. nur aus Radiologen bestanden. Was unsere Studie jedoch im Vergleich zu Weber et al. hervorhebt, ist die signifikant höhere Patientenzahl und dass wir zum Ermitteln der Inter-Observer-Reproduzierbarkeit neben Bland-Altman-Plots zusätzlich Pearson- und Spearman-Korrelationen durchführten.

Auch Brody et al. untersuchten 2004 die Reproduzierbarkeit des von ihnen veröffentlichten Brody-Scores. Hierfür wurden die CT-Aufnahmen von dreißig an CF erkrankten Kindern von Radiologen verschiedener Institutionen ausgewertet und die Ergebnisse verglichen. Mit einer

Inter-Observer-Reproduzierbarkeit von  $r = 0,83$  für den Gesamt-Score kamen Brody et al. dabei zu einem etwas geringeren, insgesamt aber ähnlichen hohen Ergebnis wie die Beob. dieser Arbeit ( $r = 0,87$ ). Sie ermittelten in absteigender Reihenfolge die höchsten Inter-Observer-Reproduzierbarkeiten für die Sub-Scores Mukusimpaktion, Bronchiektasien und Air Trapping, wohingegen in vorliegender Arbeit absteigend die Sub-Scores Bronchiektasien, Wandverdickung und Mukusimpaktion als am reproduzierbarsten bestimmt wurden. Die von Brody et al. nach einmonatigem Zeitabstand mit Hilfe einem Drittel der bereits zuvor beurteilten CT-Aufnahmen ermittelte Intra-Observer-Reproduzierbarkeit war mit 84% Übereinstimmung hoch. [80] 2006 publizierten Brody et al. eine weitere Studie, in welcher anhand der CT-Aufnahmen von 16 Kindern mit CF wiederholt die Reproduzierbarkeit des Brody-Scores untersucht wurde. In diesem Fall konnte erneut eine hohe Inter- und Intra-Observer-Reproduzierbarkeit festgestellt werden sowie, entsprechend der hier vorliegenden Arbeit, der Sub-Score Bronchiektasien als am besten reproduzierbar ermittelt werden. Der Sub-Score Air Trapping wurde von Brody et al. jedoch ebenso zu den besonders gut reproduzierbaren Sub-Scores gerechnet, was sich nicht mit den Ergebnissen dieser Studie deckt. Generell stellten Brody et al. fest, dass für alle drei Beob. heterogene Ergebnisse bezüglich der einzelnen Sub-Scores vorlagen, welche sich jedoch aufsummiert zum Gesamt-Score und im Vergleich zwischen den unterschiedlichen Patienten minimierten. [111] Der hier vorliegenden Arbeit gegenübergestellt ergeben sich für die Reproduzierbarkeitsstudien von Brody et al. neben den bereits beschriebenen Gemeinsamkeiten einige Unterschiede. Die Patientenkohorten umfassten in Brody et al. jeweils deutlich weniger Teilnehmer, welche zudem ausschließlich Kinder darstellten. Außerdem erhoben Brody et al. den Sub-Score Air Trapping mit Hilfe von zusätzlichen Expirationsaufnahmen. [80, 111]

De Jong et al. untersuchten in ihrer Veröffentlichung aus 2006 ebenfalls, wie reproduzierbar der Brody-Score für CF-bedingte morphologische Lungenveränderungen ist. Diese Studie inkludierte neben 72 Kindern auch 47 erwachsene Patienten mit CF. De Jong et al. konnten dabei eine ähnliche Inter-Observer-Reproduzierbarkeit wie in der vorliegenden Studie ermitteln. Die Korrelation war am höchsten für den Gesamt-Brody-Score und sank daraufhin in der folgenden Reihenfolge mit dem jeweiligen Sub-Score für Bronchiektasien, Mukusimpaktion, Bronchialwandverdickung, Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen und zuletzt Überblähung. Ebenso wie in dieser Arbeit beurteilte einer der zwei Beob. den Sub-Score Überblähung im Mittel durchgehend höher als der andere Beob., obwohl de Jong et al. als Bewertungspersonen zwei erfahrene Radiologen heranzogen. [73] In der hier vorliegenden Arbeit korrelierten die Ergebnisse der beiden Beob. allerdings für den Sub-Score Bronchialwandverdickung höher als für den Sub-Score Mukusimpaktion. Bereits im Jahr 2004 überprüften de Jong et al. anhand der Bilddatensätze von 23 Kindern mit CF die Reproduzierbarkeit verschiedener CT-Scoring-Systeme für CF. Da der Brody-II-Score jedoch erst nachfolgend

publiziert wurde [80], wurde in diese Studie der 1999 von Brody et al. veröffentlichte Brody-I-Score [112] miteinbezogen. Die CT-Aufnahmen wurden neben einem erfahrenen Radiologen auch durch zwei Studenten der Medizin bewertet. Auch in diesem Fall konnte für die meisten analysierten Scoring-Systeme eine höhere Reproduzierbarkeit der Gesamt-Scores im Vergleich zu den Sub-Scores ermittelt werden. Außerdem bestätigten sie über die gute Übereinstimmung der Scores zwischen den verschiedenen Beob., dass auch unerfahrene Bewertungspersonen (in diesem Fall Studenten) CT-Scoring-Systeme erlernen und vergleichbar anwenden können. [95] De Jong et al. zogen 2007 in Erwägung, dass standardisiertes Training der Beob. im Bewerten von CT-Aufnahmen mit Hilfe von Scoring-Systemen sowie das Anlehnen an Definitionen und Referenzaufnahmen, wie bspw. nach den erst zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlichten Fleischner-Society-Empfehlungen zur Befundung pulmonaler Pathologien [75], zu einer verringerten Heterogenität in der Bewertung der unterschiedlichen Sub-Scores zwischen verschiedenen Beob. führen könnten. [81]

Auch in einigen weiteren Publikationen wurde die Reproduzierbarkeit des Brody-Scores für CF-bedingte morphologische Lungenveränderungen in der CT i.S. von Nebenergebnissen untersucht.

In den meisten dieser Veröffentlichungen konnte im Mittel eine gute Inter-Observer-Reproduzierbarkeit festgestellt werden.

So auch in den Publikationen von Bec et al. aus 2022 [113], Zorzo et al. aus 2020 [114] und Dressel et al. aus 2009 [105], welche wie in dieser Arbeit ausnahmslos erwachsene Studienteilnehmer inkludierten, Bhat et al. aus 2015 [106] oder Owens et al. aus 2011 [115]. Owens et al. konnten dabei die höchsten Inter-Observer-Korrelationen für Bronchiektasien, Mukusimpaktion und Bronchialwandverdickung ermitteln, wohingegen die Sub-Scores Air Trapping und Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen die geringsten Korrelationen aufwiesen und kamen somit zu ähnlichen Ergebnissen wie in vorliegender Studie [115]. Dressel et al. kamen mit einem  $r_s$  von knapp 0,90 für die Inter-Observer-Reproduzierbarkeit des Gesamt-Scores ebenfalls zu einem vergleichbaren Ergebnis wie vorliegende Arbeit ( $r_s = 0,85$ ), jedoch wurden die Aufnahmen nicht in randomisierter Reihenfolge ausgewertet. Bhat et al. beschrieben den Brody-Score im Vergleich zu anderen CT-Scoring-Systemen als am besten reproduzierbar [106]. Alle erwähnten Studien wiesen jedoch weitaus kleinere Patientenkohorten auf als die hier vorliegende Arbeit und bis auf Bec et al., Zorzo et al. und Dressel et al. wurden zusätzlich oder ausschließlich an CF erkrankte Kinder miteinbezogen. Ferner wurden die CT-Aufnahmen jeweils durch zwei (erfahrene) Radiologen beurteilt. [105, 106, 113-115]

Tepper et al. konnten 2013 ebenso wie in dieser Arbeit die höchste Reproduzierbarkeit für den Gesamt-Brody-Score bzw. den Sub-Score Bronchiektasien und die niedrigste für den Sub-Score Air Trapping nachweisen, jedoch bestanden auch in diesem Fall die Studienteilnehmer ausschließlich aus Kindern und jungen Erwachsenen. [116]

Auch Loeve et al. untersuchten in ihren Publikationen aus 2011 und 2009 die Reproduzierbarkeit des Brody-Scores und konnten hierbei mit Hilfe von jeweils 25 CT-Aufnahmen gute Inter- sowie Intra-Observer-Reproduzierbarkeiten ermitteln. Der Gesamt-Brody-Score wies dabei in beiden Studien wie in vorliegender Arbeit die höchste Reproduzierbarkeit zwischen den zwei Beob. auf. Der Sub-Score Mukusimpaktion wurde in der Studie aus 2009 als am reproduzierbarsten und gleichzeitig der Sub-Score Parenchymale Opazitäten bzw. Aufhellungen als am wenigsten reproduzierbar ermittelt, wohingegen in der Studie aus 2011 gegensätzlich dazu festgestellt wurde, dass der Sub-Score Mukusimpaktion am wenigsten reproduzierbar ist. Die von Loeve et al. eruierten Reproduzierbarkeiten der Sub-Scores deckten sich somit nicht mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass der Sub-Score Air Trapping aufgrund des Fehlens von zusätzlichen Expirationsaufnahmen in beiden Publikationen von der Bewertung gänzlich ausgeschlossen wurde. Auch in diesem Fall waren die Patientenkohorten kleiner als in vorliegender Studie und es handelte sich bei den Teilnehmern um Kinder und junge Erwachsene mit CF. [108, 117]

2015 überprüften Sheikh et al. anhand von Pearson-Korrelationen ebenfalls, wie reproduzierbar der Brody-Score ist und stellten dabei mit einem  $r$  von 0,91-0,99 für den Gesamt-Score und die Sub-Scores Bronchiektasien, Mukusimpaktion sowie Bronchialwandverdickung eine sehr hohe Inter-Observer-Reproduzierbarkeit fest, welche die aus dieser Arbeit übertrifft. Allerdings muss erwähnt werden, dass an der Studie nur 10 Patienten mit CF teilnahmen, welche zudem von F508del abweichende Mutationen aufwiesen. Außerdem wurden von den Beobachtern statt des gesamten Bilddatensatzes nur jeweils vier festgelegte Level pro CT-Aufnahme beurteilt, was nicht dem Vorgehen von Brody et al. [80] entspricht. [107]

In wenigen Studien wurde der semi-quantitative Brody-Score allerdings auch als weniger gut reproduzierbar identifiziert:

So konnten Thia et al. 2014 trotz erfahrener Radiologen als Bewertungspersonen, welche vorgeschaltet im Brody-Scoring trainiert wurden, schlechte bis mittelmäßige Inter- und Intra-Reproduzierbarkeiten ermitteln, von welchen der Sub-Score Air Trapping, ganz im Gegensatz zu unserer Studie, die größten Übereinstimmungen zwischen beiden Beob. aufwies. Allerdings waren die Studienteilnehmer dieser Studie Neugeborene mit CF, welche vergleichsweise sehr geringe Gesamt-Brody-Scores aufwiesen aufgrund durchschnittlich sehr weniger bestehender Lungenveränderungen. Air Trapping wurde dabei von Thia et al. mit Hilfe von zusätzlichen Expirationsaufnahmen beurteilt und als häufigste pulmonale Veränderung identifiziert, was die vergleichsweise gute Reproduzierbarkeit für diesen Sub-Score bedingen könnte. [118]

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Davis et al. bereits 2007. Auch hier bewerteten zwei Radiologen die CT-Aufnahmen von Kleinkindern und die häufigste pulmonale Pathologie war ebenfalls Air Trapping. [119]

Da nur Neugeborene bzw. Kleinkinder mit CF in diese Publikationen miteinbezogen wurden, sind die von Thia et al. und Davis et al. ermittelten Reproduzierbarkeiten des Brody-Scores jedoch nicht vergleichbar mit unserer Studie, in welcher die Studienteilnehmer ausschließlich aus erwachsenen CF-Patienten bestanden.

Im Vergleich zu allen erwähnten Reproduzierbarkeitsstudien, welche im Durchschnitt zu sehr unterschiedlichen und teils erheblich von dieser Arbeit abweichenden Ergebnissen kamen, muss hervorgehoben werden, dass die hier vorliegende Studie mit 247 an CF erkrankten Patienten die bei weitem höchste Anzahl an Studienteilnehmern aufzuweisen hat. Außerdem bestanden die Patientenkohorten mit Weber et al. [94], Bec et al. [113], Zorzo et al. [114] und Dressel et al. [105] nur in vier der erwähnten Publikationen einzig aus erwachsenen CF-Patienten. Und zuletzt wurden in den beschriebenen Veröffentlichungen größtenteils erfahrene Radiologen oder zumindest Radiologen als Bewertungspersonen herangezogen. Einzig in den Veröffentlichungen von de Jong et al. aus 2004 [95] und Weber et al. aus 2013 [94] kamen neben erfahrenen Radiologen wie in dieser Arbeit auch Beob. mit geringer Erfahrung in der Auswertung von CT-Aufnahmen zum Einsatz (Studenten der Medizin bzw. Radiologen mit geringer Berufserfahrung). Allerdings wurde in der Studie von de Jong et al. nicht der Brody-II-Score untersucht.

#### 4.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie weist im Vergleich zu vorangehenden Studien in mehrfacher Hinsicht Alleinstellungsmerkmale auf. Anhand von 247 erwachsenen Patienten mit CF wurde der Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und -morphologie in der CT mit Hilfe von tagesgleich durchgeführten Untersuchungen geprüft. Darüber hinaus wurde die Reproduzierbarkeit des Brody-Scores für CF-bedingte Lungenveränderungen in der CT zwischen zwei Bewertungspersonen, von welchen eine kein Radiologe ist, sowie die Lungenfunktion von Studienteilnehmern mit UL-Betonung im Vergleich zu solchen mit OL- bzw. ML-Betonung untersucht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass Lungenfunktion und -morphologie in der CT bei erwachsenen Patienten mit CF über tagesgleich durchgeführte LFT- und CT-Untersuchungen im Mittel hoch korrelieren, dass der semiquantitative Brody-Score für CF-bedingte Lungenveränderungen in der CT zwischen zwei unterschiedlich qualifizierten bzw. erfahrenen Bewertungspersonen und innerhalb dieser durchschnittlich sehr gut reproduzierbar ist sowie dass eine UL-Betonung der morphologischen Lungenpathologien bei CF mit einer schlechteren Lungenfunktion einhergeht.

Aufgrund der vergleichsweise hohen Anzahl an Studienteilnehmern in dieser Arbeit und der tagesgleichen Untersuchungen wird davon ausgegangen, dass diese Resultate aussagekräftiger sind als die vorangehenden Veröffentlichungen.

Zu berücksichtigen ist, dass die Ergebnisse vorliegender Studie nicht direkt übertragbar sind auf Kinder und Jugendliche mit CF, Patientenkohorten mit abweichenden CF-verursachenden Mutationen, andere Mukoviszidose-Versorgungszentren oder mögliche prospektiv angelegte Arbeiten. Diesbezüglich müssten weiterführende Studien durchgeführt werden. Um die Resultate noch weiter zu verbessern, sollten dabei alle Studienteilnehmer identische LFT-Referenzwerte aufweisen, die Bewertungspersonen im Voraus noch ausführlicher in der Erhebung des Brody-Scores geübt werden sowie zusätzlich ggf. der Akquisitionszeitraum der miteinbezogenen Untersuchungen verkleinert werden.

Abschließend wird durch unsere Ergebnisse bestätigt, dass der ursprünglich für Kinder mit CF entwickelte Brody-Score als (HR)CT-Scoring-System auch bei erwachsenen CF-Patienten angewendet werden kann, da er hierbei ebenso mit der Lungenfunktion korreliert und reproduzierbar ist.

Da zum jetzigen Stand noch keine Publikationen zur Lungenfunktion speziell von CF-Patienten mit UL-Betonung der pulmonalen Pathologien veröffentlicht wurden, könnte unser Ergebnis, dass ebendiese Betroffenen eine schlechtere Lungenfunktion aufweisen als an CF Erkrankte mit OL- bzw. ML-Betonung, eine neue Erkenntnis in der CF-Forschung darstellen. Dies könnte ggf. über angepasste Diagnostik- und Therapiemaßnahmen sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung dieser Patientengruppe, welche ein Fünftel im Vergleich zu oberlappenbetonten CF-Patienten ausmacht, verbessern. Ein denkbarer Ansatz hierfür wären bspw. verkürzte Beobachtungsintervalle oder eine frühe Aufnahme der seit Mitte der 2010er-Jahre verfügbaren CF-Modulator-Therapie.

## 4.5 Ausblick

Zukünftige Studien sollten einerseits zeigen, ob andere Mukoviszidose-Versorgungszentren unsere neuen Erkenntnisse, sowohl in Bezug auf den Anteil unterlappenbetonter Patienten am Gesamtkollektiv als auch bezogen auf die vergleichsweise schlechtere Lungenfunktion dieser Patienten im Vergleich zu ober- bzw. mittellappenbetonter Patienten mit CF, bestätigen können.

Weiterhin sollte überprüft werden, ob es sinnvoll ist, die Bildgebungen von an CF Erkrankten generell lungenunterlappenbewusster zu beurteilen, da die UL einen höheren Einfluss auf die Lungenfunktion der Betroffenen zu haben scheinen als die höher gelegenen.

Hierfür könnten die momentan bestehenden computertomographischen sowie röntgenologischen Scoring-Systeme für CF-bedingte Lungenveränderungen so angepasst werden, dass die UL höher gewichtet werden, wie bspw. in Kap. 3.5.2 der hier vorliegenden Arbeit, in welchem die zwei doppelt gewerteten UL gleichgesetzt werden mit der Summe aus den jeweils zwei OL und ML. Eine andere Möglichkeit wäre, dass die Größenverhältnisse der einzelnen Lungenlappen in den Scoring-Systemen berücksichtigt werden. Ein UL ist - wenigstens bei erwachsenen Patienten - wesentlich größer als ein ML, dessen ungeachtet werden diese beide Lappen bspw. nach dem CT-Scoring-System von Brody et al. in der Höhe der erreichbaren Punktzahl gleich gewertet [80].

Mit angepassten Scoring-Systemen könnten an CF erkrankte Patienten mit UL-Betonung der pulmonalen Pathologien im Vergleich zu solchen mit OL- und ML-Betonung ggf. frühzeitig identifiziert werden. Es erscheint wichtig, diese Patientengruppe, wenn sie auch deutlich kleiner zu sein scheint als die der „normalen“ CF-Patienten, sichtbar zu machen, da sie im Durchschnitt offenbar eine schlechtere Lungenfunktion aufzuweisen hat, welche zusätzlich weiter absinkt, je stärker der Patient von den Veränderungen betroffen ist.

Die Lungenfunktion und -morphologie dieser Patienten zu erhalten und, soweit möglich, zu verbessern scheint für diese Gruppe an CF-Patienten deswegen eine noch größere Bedeutung zu haben als für Patienten mit OL- bzw. ML-Betonung.

Zudem sollten zukünftige Studien untersuchen, was die Ursache für eine, vom „normalen“ CF-Patienten abweichende, stärkere UL-Beteiligung der Lungenveränderungen sein könnte.

Wie in der hier vorliegenden Studie dargelegt wurde, kann es als unwahrscheinlich angesehen werden, dass die Ursache hierfür z.B. im Alter, Geschlecht, Genotyp, Gewicht oder der Größe der Betroffenen liegt.

Was jedoch in dieser Arbeit nicht getestet wurde, ist ein möglicher Unterschied zwischen unterlappenbetonten Patienten im Vergleich zu solchen mit OL- bzw. ML-Betonung in Bezug auf den Pankreas-Funktionsstatus. Wie in Kap. 1.2.5 erwähnt, konnte durch bspw. Corey et al. [51] bereits nachgewiesen werden, dass CF Erkrankte mit Pankreasinsuffizienz im Mittel eine schlechtere Lungenfunktion aufweisen als solche mit Pankreassuffizienz. Zusätzlich wurde von Simanovsky et al. 2013 festgestellt, dass pankreasinsuffiziente Patienten mit CF über höhere Brody-Scores und somit ausgeprägtere bzw. zahlreichere pulmonale Pathologien verfügen als solche mit suffizientem Pankreas [120].

Es sollte deswegen von nachfolgenden Studien insbesondere überprüft werden, ob CF-Patienten mit UL-Betonung häufiger oder ausgeprägter pankreasinsuffizient sind als ober- bzw. mittellappenbetonte Erkrankte und ob dies in Zusammenhang steht mit dem Entwickeln von CF-bedingten morphologischen Lungenveränderungen hauptsächlich in den UL.

## Anhang

Tabelle 35: Vorangehende Studien (Vergleich zwischen Brody-Score und Einsekunden-Kapazität bzw. Forcierter Vitalkapazität)

CT = Computertomographie, LFT = Lungenfunktionstest, FEV<sub>1</sub> = Einsekundenkapazität, FVC = Forcierte Vitalkapazität

Erstautor	Brody [80]	Müller-Lisse [100]	Camargo [101]	Khalilzadeh [102]
Jahr	2004	2012	2023	2011
Ursprung	USA	Deutschland	Brasilien	Iran
<b>Kohorte</b>	<i>n</i>	57	35	25
	<i>Alter</i>	Kinder	Erwachsene	Kinder
<b>Zeitabstand (CT und LFT)</b>	teilw. tagesgleich	max. 3 Tage	max. 3 Monate	Kinder, junge Erwachsene max. 2 Wochen
<b>Korrelations-analyse</b>	<i>Pearson</i>		x	
	<i>Spearman</i>			x
<b>FEV<sub>1</sub> vs. Brody-Score</b>	<i>Gesamt-Score</i>	-0,46	-0,64	-0,58
	<i>Bronchiektasien</i>	-0,37		-0,16
<b>FVC vs. Brody-Score</b>	<i>Mukosimpaktion</i>			-0,37
	<i>Wandverdickung</i>		-0,6	
	<i>Parenchym</i>			
	<i>Air Trapping</i>	-0,38		-0,18
<b>FVC vs. Brody-Score</b>	<i>Gesamt-Score</i>	-0,25	-0,5	
	<i>Bronchiektasien</i>	-0,24		
	<i>Mukosimpaktion</i>			
	<i>Wandverdickung</i>		-0,55	
<b>CT-Aufnahmemodus</b>	<i>Parenchym</i>			
	<i>Air Trapping</i>	-0,2		
	<i>Inspiration</i>		x	
	<i>Expiration</i>		x	x

Martini [103]	Gustafsson [104]	Dressel [105]	Bhat [106]	Sheikh [107]
2018	2008	2009	2015	2015
Schweiz	Schweden	Deutschland	Indien	USA
21	44	21	28	10
Erwachsene	Kinder, junge Erwachsene	Erwachsene	Kinder, Erwachsene	Kinder, Erwachsene
		teilw. tagessgleich - 12 Monate		
x			x	x
	x	x		
-0,78	-0,62	-0,59	-0,66	-0,83
	-0,35	-0,56		-0,78
	-0,45	-0,53		-0,39
	-0,55	-0,59		-0,85
	-0,58	-0,43		
	-0,59			
-0,69			-0,46	-0,85
				-0,37
				-0,75
x	x	x	x	x
x	x		x	
x	x		x	

Loeve [108]	Cohen-Cyberknoh [109]	Sanders [110]
2009	2021	2012
Niederlande, Australien	Israel, Spanien	USA
57	89	81
Erwachsene	Kinder, junge Erwachsene	Kinder
	max. 1 Jahr	max. 1 Jahr
	x	x
x		
	-0,33	-0,59
-0,28		
-0,31		
x	x	x
		x

Tabelle 36: Vorangehende Studien (Reproduzierbarkeit des Brody-Scores)

CT = Computertomographie

<b>Erstautor</b>	Weber [93]
<b>Jahr</b>	2013
<b>Ursprung</b>	Deutschland
<b>Kohorte</b>	15
<b>Analyse</b>	Erwachsene
	n
	Alter
	Pearson
	Spearman
	Bland-Altman
	x
<b>Inter-Observer</b>	Gesamt-Score
	7% (Abweichung)
	Brochiektasien
	Mukusimpaktion
	Wandverdickung
	Parenchym
	Air Trapping
<b>Intra-Observer</b>	Gesamt-Score
	6% (Abweichung)
	Bronchiektasien
	Mukusimpaktion
	Wandverdickung
	Parenchym
	Air Trapping
<b>CT-Aufnahmemodus</b>	Inspiration
	Expiration
	x

Brody [80]	Brody [112]	de Jong [73]	Bec [113]	Zorzo [114]	Dressel [105]	Bhat [106]
2004	2006	2006	2022	2020	2009	2015
USA	USA	Niederlande	Frankreich	Spanien	Deutschland	Indien
30	16	119	12	64	21	28
Kinder	Kinder	Kinder, Erwachsene	Erwachsene	Erwachsene	Erwachsene	Kinder, Erwachsene
x					x	
0,83	1.	1.	„good“	„very strong“	0,9	„excellent“
3.	2.	2.	„good“			
2.		3.	„good“			
		4.	„good“			
		5.	„good“			
3.	3.	6.	„good“			
84% (Übereinstimmung)	1.			„very strong“		
	2.					
	3.					
x	x	x	x	x	x	x
x	x					

Owens [115]	Tepper [116]	Loeve [117]	Loeve [108]	Sheikh [107]
2011	2013	2011	2009	2015
Großbritannien	Niederlande	Niederlande	Niederlande, Australien	USA
60	72	25	25	10
Kinder	Kinder, junge Erwachsene	Kinder, junge Erwachsene	Kinder, junge Erwachsene	Kinder, Erwachsene
				x
x				
1., 9,5% (Abweichung)	1.	1.	1.	0,91-0,99
2.				0,91-0,99
3.		5.	2.	0,91-0,99
4.				0,91-0,99
6.			5.	0,73-0,82
5.	6.	-	-	
	1.			
	6.	-	-	
x	x	x	x	x
x	x			

Thia [118]	Davis [119]
2014	2007
Großbritannien	USA
65	17
Neugeborene	Kleinkinder
	x
2.	0,45-0,61
„fair to modest“	
1.	
2.	
1.	
x	x
x	x

## Literaturverzeichnis

1. Kreuter M, Costabel U, Herth F und Kirsten DH. *Seltene Lungenerkrankungen*. 2. ed: Springer; 2022.
2. Koletzko B. *Kinder- und Jugendmedizin*. 14. ed: Springer; 2013.
3. Sommerburg O, Hammermann J, Lindner M, Stahl M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Happich M, Kulozik AE, Stopsack M, Gahr M, Hoffmann GF und Mall MA. *Five years of experience with biochemical cystic fibrosis newborn screening based on IRT/PAP in Germany*. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(7):655-64.
4. Naehrlich LH, Burkhart M und Wosniok J. *Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2021*. 2022.
5. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, Ramalho AS, Amaral MD, Dorfman R, Zielenski J, Masica DL, Karchin R, Millen L, Thomas PJ, Patrinos GP, Corey M, Lewis MH, Rommens JM, Castellani C, Penland CM und Cutting GR. *Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*. *Nat Genet*. 2013;45(10):1160-7.
6. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL und et al. *Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA*. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
7. Riordan JR. *CFTR function and prospects for therapy*. *Annu Rev Biochem*. 2008;77:701-26.
8. Zielenski J und Tsui LC. *Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations*. *Annu Rev Genet*. 1995;29:777-807.
9. Haardt M, Benharouga M, Lechardeur D, Kartner N und Lukacs GL. *C-terminal truncations destabilize the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator without impairing its biogenesis. A novel class of mutation*. *J Biol Chem*. 1999;274(31):21873-7.
10. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B und Dietel MH. *Harrisons Innere Medizin*. 20. ed: Thieme; 2020.
11. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M und Tsui LC. *Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis*. *Science*. 1989;245(4922):1073-80.
12. Köhler D, Schönhofer B und Voshaar T. *Pneumologie*. 2. ed: Thieme; 2015.
13. Dorfman R. *Cystic Fibrosis Mutation Database, Genetics and Genomic Biology*. The Hospital for Sick Children: <http://www.geneticsickkidsonca>, zuletzt aufgerufen am: 31/10/2023. 2011.
14. Ballmann M, Smaczny C, Sutharsan S und Dittrich A-MH. *CF-Manual*: Thieme; 2022.
15. Lorenz J. *Pneumologie*. 3. ed: Thieme; 2009.
16. Gortner L und Meyer S. *Pädiatrie*. 5. ed: Thieme; 2018.
17. Gibson LE und Cooke RE. *A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis*. *Pediatrics*. 1959;23(3):545-9.

18. Wielputz MO, Eichinger M, Biederer J, Wege S, Stahl M, Sommerburg O, Mall MA, Kauczor HU und Puderbach M. *Imaging of Cystic Fibrosis Lung Disease and Clinical Interpretation*. *Rofo*. 2016;188(9):834-45.
19. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ und Goss CH. *Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):627-32.
20. Ferkol T, Rosenfeld M und Milla CE. *Cystic fibrosis pulmonary exacerbations*. *J Pediatr*. 2006;148(2):259-64.
21. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS und Borowitz D. *Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis*. *J Pediatr*. 2013;162(4):808-12 e1.
22. *Gemeinsamer Bundesausschuss: Kinder-Richtlinie: Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung) - Neufassung*. <https://wwwg-bade/beschluesse/2287/>, zuletzt aufgerufen am: 02/11/2023. 2016.
23. Naehrig S, Chao CM und Naehrlich L. *Cystic Fibrosis*. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(33-34):564-74.
24. Naehrlich L, Hentschel J, Sommerburg O, Ahting S, Baumann I, Bend J, Bewig B, Buchholz T, Ellemunter H, Gembruch U, Jacobeit J, Jetter C, Koitschev A, Loff S, Nennstiel U, Rossi R, Schwarz C und Straßburg C. *S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026–023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie*. <https://registerawmforg.de/leitlinien/detail/026-023>, zuletzt aufgerufen am: 02/11/2023. 2023.
25. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, Heijerman H, Lannefors L, Lindblad A, Macek M, Madge S, Moran M, Morrison L, Morton A, Noordhoek J, Sands D, Vertommen A und Peckham D. *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre*. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S3-22.
26. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D und Lomas DA. *Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study*. *BMJ*. 1998;316(7147):1771-5.
27. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S und European Cystic Fibrosis S. *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines*. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
28. Vult von Steyern K, Bjorkman-Burtscher IM und Geijer M. *Radiography, tomosynthesis, CT and MRI in the evaluation of pulmonary cystic fibrosis: an untangling review of the multitude of scoring systems*. *Insights Imaging*. 2013;4(6):787-98.
29. Ley-Zaporozhan J. *Thoracic imaging in cystic fibrosis: Radiography*. *Radiologe*. 2020;60(9):802-12.
30. Hammermann J, Claßen M, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, Bremer W, Ellemunter H, Felbor U, Hahn G, Heuer H-E, Hogardt M, Junge S, Kahl BC, Kolitschev A, Laaß M, Loff S, Mentzel H-J, Palm B, Pfannenstiel C, Regamey N, Renner S, Rietschel E, Schmitt-Grohe S, Sitter H, Smrekar U, Sommerburg O, Staab D, Weber A-K, Weigand C, Zerlik J und Naehrlich L. *S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden*

*Lebensjahren, Diagnostik und Therapie*. AWMF, AWMF-Registernummer 026-024; Klasse S3, Version vom 06032020. 2020:1-67.

31. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodkova P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP und Drevinek P. *ECFS best practice guidelines: the 2018 revision*. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153-78.
32. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) / Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP): S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“: *Pseudomonas aeruginosa*. <https://registerawmforg/de/leitlinien/detail/026-022>, zuletzt aufgerufen am: 09/11/2023. 2022.
33. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL und Wohl ME. *Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis*. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med. 1994;331(10):637-42.
34. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R und Boucher RC. *Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline*. N Engl J Med. 2006;354(3):241-50.
35. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS und Group VXS. *A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation*. N Engl J Med. 2011;365(18):1663-72.
36. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP, Group TS und Group TS. *Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR*. N Engl J Med. 2015;373(3):220-31.
37. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J und Davies JC. *Tezacaftor-ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis*. N Engl J Med. 2017;377(21):2024-35.
38. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS und Group VXT. *Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial*. Lancet. 2019;394(10212):1940-8.
39. Rosenfeld M, VanDevanter DR, Ren CL, Elkin EP, Pasta DJ, Konstan MW, Morgan WJ und Investigators of Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic F. *Decline in lung function does not predict future decline in lung function in cystic fibrosis patients*. Pediatr Pulmonol. 2015;50(9):856-62.
40. Que C, Cullinan P und Geddes D. *Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis*. Thorax. 2006;61(2):155-7.
41. Mantle DJ und Norman AP. *Life-table for cystic fibrosis*. Br Med J. 1966;2(5524):1238-41.

42. Bösch D und Crièe C-P. *Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung* 4. ed: Springer; 2020.
43. Rothe T. *Lungenfunktion leicht gemacht*. 7. ed: Jungjohann-Verlag; 2012.
44. Crieèe CP, Baur X, Berdel D, Bosch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jorres RA, Kabitz HJ, Kardos P, Kohler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schurmann W, Smith HJ, Sorichter S, Voshaar T und Worth H. *Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine*. *Pneumologie*. 2015;69(3):147-64.
45. Crieèe CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, Berdel D, Kohler D, Magnussen H, Marek W, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Worth H, Jorres RA, Working Group for Body Plethysmography of the German Society for P und Respiratory C. *Body plethysmography - its principles and clinical use*. *Respir Med*. 2011;105(7):959-71.
46. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J und Force AET. *Standardisation of spirometry*. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
47. Kolodziej M, de Veer MJ, Cholewa M, Egan GF und Thompson BR. *Lung function imaging methods in Cystic Fibrosis pulmonary disease*. *Respir Res*. 2017;18(1):96.
48. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ und Levison H. *Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis*. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.
49. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelmann WE, Johnson CA, Scientific Advisory G, the I und Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic F. *Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis*. *J Pediatr*. 2007;151(2):134-9, 9 e1.
50. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B und Committee CG. *Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society*. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697-708.
51. Corey M, Edwards L, Levison H und Knowles M. *Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis*. *J Pediatr*. 1997;131(6):809-14.
52. Kerem E, Corey M, Gold R und Levison H. *Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr*. 1990;116(5):714-9.
53. Yang C, Chilvers M, Montgomery M und Nolan SJ. *Dornase alfa for cystic fibrosis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD001127.
54. Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Ratjen F, Coates AL und Wells GD. *Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis*. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(3):105-9.
55. Reiser M, Kuhn F-P und Debus JH. *Radiologie*. 4. ed: Thieme; 2017.

56. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P und Scheffel H. *Wie funktioniert CT?:* Springer; 2011.
57. Jackson AS und Thomas MR. *CT, MRT, Ultraschall auf einen Blick.* 1. ed: Urban & Fischer; 2009.
58. Kahl-Scholz M und Vockelmann CH. *Basiswissen Radiologie.* 1. ed: Springer; 2017.
59. Kauffmann G, Sauer R und Weber W. *Radiologie.* 4. ed: Urban & Fischer; 2011.
60. Piek JH. *Neurochirurgie für Einsteiger.* De Gruyter; 2019.
61. Edmunds KJ, Gislason MK, Arnadottir ID, Marcante A, Piccione F und Gargiulo P. *Quantitative Computed Tomography and Image Analysis for Advanced Muscle Assessment.* Eur J Transl Myol. 2016;26(2):6015.
62. Bischoff A, Weinheimer O, Eichinger M, Stahl M, Sommerburg O, Kauczor HU, Mall MA und Wielputz MO. *Cystic fibrosis and computed tomography of the lungs.* Radiologe. 2020;60(9):791-801.
63. Kazerooni EA. *High-resolution CT of the lungs.* AJR Am J Roentgenol. 2001;177(3):501-19.
64. Wormanns D. *Thoraxdiagnostik:* Thieme; 2017.
65. Hofmann-Preiß K und Hamer O. *How I do it - HRCT des Thorax.* Radiologie up2date. 2019;19(2):102-8.
66. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M und Wesker K. *Prometheus Lernatlas der Anatomie - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem.* 2. ed: Thieme; 2007.
67. Todo G, Ito H, Nakano Y, Dodo Y, Maeda H, Murata K, Odori T, Torizuka K, Izumi T und Oshima S. *High resolution CT (HR-CT) for the evaluation of pulmonary peripheral disorders.* Rinsho Hoshasen. 1982;27(12):1319-26.
68. Mayo JR. *High resolution computed tomography. Technical aspects.* Radiol Clin North Am. 1991;29(5):1043-9.
69. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendia-Roldan I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC, American Thoracic Society ERSJRS und Latin American Thoracic S. *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.* Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(5):e44-e68.
70. *The American College of Radiology: ACR–STR practice parameter for the performance of high-resolution computed tomography (HRCT) of the lungs in adults (Resolution 33).* <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/HRCT-Lungspdf>, zuletzt aufgerufen am: 15/02/2024. 2020:1-9.
71. Rodriguez K, Ashby CL, Varela VR und Sharma A. *High-Resolution Computed Tomography of Fibrotic Interstitial Lung Disease.* Semin Respir Crit Care Med. 2022;43(6):764-79.

72. Krombach G und Mahnken AH. *Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax*. Thieme; 2015.
73. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M und Tiddens HA. *Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis*. Thorax. 2006;61(1):80-5.
74. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD und Tiddens HA. *Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis*. Eur Respir J. 2004;23(1):93-7.
75. Wormanns D und Hamer OW. *Glossary of Terms for Thoracic Imaging - German Version of the Fleischner Society Recommendations*. Rofo. 2015;187(8):638-61.
76. Long FR, Williams RS und Castile RG. *Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis*. J Pediatr. 2004;144(2):154-61.
77. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, Robertson CF, Ranganathan SC, Sly PD, Stick SM und Arest CF. *Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT*. Thorax. 2012;67(6):509-16.
78. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, Murray CP, Stick SM und Investigators AC. *Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis*. N Engl J Med. 2013;368(21):1963-70.
79. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI und Naidich DP. *Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT*. Radiology. 1991;179(3):783-8.
80. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA und Wilmott RW. *High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests*. J Pediatr. 2004;145(1):32-8.
81. de Jong PA und Tiddens HA. *Cystic fibrosis specific computed tomography scoring*. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):338-42.
82. Tomaszefski JF, Jr., Bruce M, Goldberg HI und Dearborn DG. *Regional distribution of macroscopic lung disease in cystic fibrosis*. Am Rev Respir Dis. 1986;133(4):535-40.
83. Marchant JM, Masel JP, Dickinson FL, Masters IB und Chang AB. *Application of chest high-resolution computer tomography in young children with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol. 2001;31(1):24-9.
84. Oczenski W. *Atmen - Atemhilfen (Atemphysiologie und Beatmungstechnik)*. 9. ed: Thieme; 2012.
85. Bakker EM, Borsboom GJ, van der Wiel-Kooij EC, Caudri D, Rosenfeld M und Tiddens HA. *Small airway involvement in cystic fibrosis lung disease: routine spirometry as an early and sensitive marker*. Pediatr Pulmonol. 2013;48(11):1081-8.
86. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R und Yernault JC. *Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society*. Eur Respir J Suppl. 1993;16:5-40.
87. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J und Initiative ERSGLF. *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):1324-43.
88. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik.* 7. ed: Springer; 2020.
  89. Hilgers R-D, Bauer P und Scheiber V. *Einführung in die Medizinische Statistik.* 2. ed: Springer; 2007. 330
  90. Sachs L und Hedderich J. *Angewandte Statistik.* 12. ed: Springer; 2006.
  91. Bland JM und Altman DG. *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.* *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.
  92. Held L, Rufibach K und Seifert B. *Medizinische Statistik - Konzepte, Methoden, Anwendungen:* Pearson Studium; 2013.
  93. Zielenski J. *Genotype and phenotype in cystic fibrosis.* *Respiration.* 2000;67(2):117-33.
  94. Weber K, Paolini M, Schmitz M, Fischer R, Coppentrath E, Huber R, Reiser M und Mueller-Lisse UG. *Cystic fibrosis in adults: short-term and long-term reproducibility of the Brody score for lung morphology in low-dose MDCT scans.* *Rofo.* 2014;186(1):54-60.
  95. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, Lequin MH, Hop WC, Hendriks JJ, Pare PD und Tiddens HA. *Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements.* *Radiology.* 2004;231(2):434-9.
  96. Mangseth H, Sikkeland LIB, Durheim MT, Ulvestad M, Myrdal OH, Kongerud J und Lund MB. *Comparison of different reference values for lung function: implications of inconsistent use among centers.* *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):137.
  97. Brazzale DJ, Hall GL und Pretto JJ. *Effects of adopting the new global lung function initiative 2012 reference equations on the interpretation of spirometry.* *Respiration.* 2013;86(3):183-9.
  98. Maffessanti M, Candusso M, Brizzi F und Piovesana F. *Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease.* *J Thorac Imaging.* 1996;11(1):27-38.
  99. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Bloch DA, Oehlert JW, Al-Dabbagh H, Hubli S und Moss RB. *Spirometer-triggered high-resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis.* *J Pediatr.* 2001;138(4):553-9.
  100. Mueller-Lisse U, Schmitz M, Ashoori N, Allert S, Mendiuk I, Pichler J, Fischer R, Huber R und Reiser M. *Cystic fibrosis (CF) in adult patients: correlation of lung function test results and pathologic lung morphology as expressed by the Brody score.* *Eur Radiol.* 2012:15.
  101. Camargo S, Friedrich F, Pieta MP, Martins LCS und Pinto LA. *Correlation between the Brody score and lung function using an ultra-low-dose CT protocol without anesthesia in children with cystic fibrosis.* *J Bras Pneumol.* 2023;49(1):e20220085.
  102. Khalilzadeh S, Kahkouee S, Hassanzad M, Parsanejad N, Baghaie N und Bloorsa MR. *The correlation of brody high resolution computed tomography scoring system with clinical status and pulmonary function test in patients with cystic fibrosis.* *Iran J Med Sci.* 2011;36(1):18-23.

103. Martini K, Gyax CM, Benden C, Morgan AR, Parker GJM und Frauenfelder T. *Volumetric dynamic oxygen-enhanced MRI (OE-MRI): comparison with CT Brody score and lung function in cystic fibrosis patients*. Eur Radiol. 2018;28(10):4037-47.
104. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA und Lindblad A. *Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis*. Thorax. 2008;63(2):129-34.
105. Dressel H, Filser L, Fischer R, Marten K, Muller-Lisse U, de la Motte D, Nowak D, Huber RM und Jorres RA. *Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by computed tomography in patients with cystic fibrosis*. BMC Pulm Med. 2009;9:30.
106. Bhat V, Wahab AA, Garg KC, Janahi I und Singh R. *HRCT in cystic fibrosis in patients with CFTR I1234V mutation: Assessment of scoring systems with low dose technique using multidetector system and correlation with pulmonary function tests*. Indian J Radiol Imaging. 2015;25(1):44-51.
107. Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, Johnson T, Ryan-Wenger NA und Hayes D, Jr. *Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation*. J Cyst Fibros. 2015;14(1):84-9.
108. Loeve M, van Hal PT, Robinson P, de Jong PA, Lequin MH, Hop WC, Williams TJ, Nossent GD und Tiddens HA. *The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease*. Thorax. 2009;64(10):876-82.
109. Cohen-Cyberknoh M, Ben Meir E, Gartner S, Reiter J, Spangenberg A, Garriga L, Eisenstadt I, Israeli T, Tsabari R, Shoseyov D, Gileles-Hillel A, Breuer O, Simanovsky N und Kerem E. *How abnormal is the normal? Clinical characteristics of CF patients with normal FEV(1)*. Pediatr Pulmonol. 2021;56(7):2007-13.
110. Sanders DB, Li Z, Rock MJ, Brody AS und Farrell PM. *The sensitivity of lung disease surrogates in detecting chest CT abnormalities in children with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol. 2012;47(6):567-73.
111. Brody AS, Kosorok MR, Li Z, Broderick LS, Foster JL, Laxova A, Bandla H und Farrell PM. *Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis*. J Thorac Imaging. 2006;21(1):14-21.
112. Brody AS, Molina PL, Klein JS, Rothman BS, Ramagopal M und Swartz DR. *High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate*. Pediatr Radiol. 1999;29(10):731-5.
113. Bec R, Reynaud-Gaubert M, Arnaud F, Naud R, Dufeu N, Di Bisceglie M, Coiffard B, Gaubert JY, Bermudez J und Habert P. *Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: Early report*. Eur J Radiol. 2022;154:110421.
114. Zorzo C, Caballero P, Diab L, Pastor MT, Gomez-Punter RM und Giron RM. *Predictive value of computed tomography scoring systems evolution in adults with cystic fibrosis*. Eur Radiol. 2020;30(7):3634-40.
115. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, Calder A, Price J, Carr SB, Shankar A, Stocks J und London Cystic Fibrosis C. *Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF*. Thorax. 2011;66(6):481-8.

116. Tepper LA, Utens EM, Caudri D, Bos AC, Gonzalez-Graniel K, Duivenvoorden HJ, van der Wiel EC, Quittner AL und Tiddens HA. *Impact of bronchiectasis and trapped air on quality of life and exacerbations in cystic fibrosis*. Eur Respir J. 2013;42(2):371-9.
117. Loeve M, Gerbrands K, Hop WC, Rosenfeld M, Hartmann IC und Tiddens HA. *Bronchiectasis and pulmonary exacerbations in children and young adults with cystic fibrosis*. Chest. 2011;140(1):178-85.
118. Thia LP, Calder A, Stocks J, Bush A, Owens CM, Wallis C, Young C, Sullivan Y, Wade A, McEwan A, Brody AS und London Cystic Fibrosis C. *Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age?* Thorax. 2014;69(4):320-7.
119. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, Yankaskas BC, Johnson RC und Leigh MW. *Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(9):943-50.
120. Simanovsky N, Cohen-Cymbarknoh M, Shoseyov D, Gileles-Hillel A, Wilschanski M, Kerem E und Hiller N. *Differences in the pattern of structural abnormalities on CT scan in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency or insufficiency*. Chest. 2013;144(1):208-14.

## Danksagung

Ich danke zuerst Herrn Prof. Jens Ricke für die Möglichkeit, an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der LMU München zu promovieren.

Ich möchte mich dafür bedanken, dass ich im Zuge dieser Studie sämtliche Datenerhebungen und -auswertungen in den Räumlichkeiten dieser Klinik durchführen konnte und dass mir durch die wissenschaftliche Arbeit eine intensive Einsicht in das Fachgebiet der Radiologie zuteil wurde.

Ganz besonders danke ich meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Ullrich Müller-Lisse für die Bereitstellung dieses interessanten Studienthemas und die hervorragende Betreuung im Laufe dieser Arbeit. Ich bedanke mich zum einen für die ausführliche Einweisung in das Brody-Scoring und die vielen freigenommenen Stunden zum Auswerten aller eingeschlossenen CT-Aufnahmen als unabhängiger Zweitbeobachter. Weiterhin bedanke ich mich für die Hilfestellung bei statistischen Fragestellungen, für das Bereitstellen themenbezogener Literatur sowie für die Einladungen zu all den lehrreichen radiologischen Konferenzen. Ich danke außerdem für jegliche Anregungen während des Anfertigens dieser Arbeit und für die Durchsicht. Für die hervorragende Zusammenarbeit und all die freundlichen Gespräche möchte ich meinen Dank aussprechen.

Bei meinem Zweitbetreuer Herrn Prof. Thomas Pfluger und bei meiner Drittbetreuerin Frau Prof. Amanda Tufman bedanke ich mich herzlich für die kompetente Mitbetreuung bei dieser Studie.

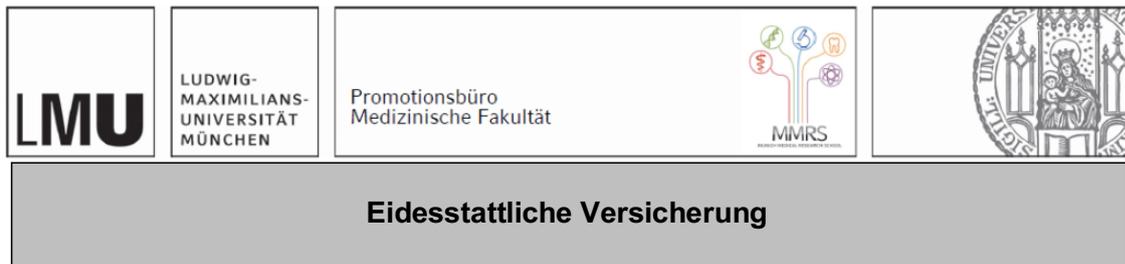
Großer Dank gilt auch meiner Mitdotorandin Frau Toska Markgraf, welche von Beginn dieser Studie an zu jeder Zeit mit wertvollen Ratschlägen und Unterstützung an meiner Seite stand. Ich danke ihr für die immer freundliche Zusammenarbeit, für die Ratschläge in der computertomographischen Befundinterpretation und für die gemeinsamen Teilnahmen an den radiologischen Konferenzen.

Zudem bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie technischen Assistentinnen und Assistenten der Mukoviszidose-Ambulanz sowie der Kliniken und Polikliniken für Radiologie und Pulmonologie des Klinikums der LMU München. Ohne ihre Hilfe wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Ein persönlicher und ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Großmutter, wie auch meinem Partner und meinen guten Freunden. Ich danke ihnen für ihre unermessliche Liebe, für ihre stärkende Motivation und für ihre stetige Unterstützung während des Zahnmedizin-Studiums und der Promotion.

Für finanzielle Unterstützung während dieser Studie im Rahmen des Promotionsstipendiums bedanke ich mich bei der medizinischen Fakultät der LMU München.

## Affidavit



Schwingshandl, Leona

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

*Zusammenhang zwischen Lungenmorphologie in der Computertomographie und Ergebnissen von Lungenfunktionsuntersuchungen vom gleichen Tag bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 08.07.2025

Ort, Datum

Leona Schwingshandl

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

## Publikationsliste

Bis dato hat die Autorin keine Studie veröffentlicht und war ebenso an keiner Publikation beteiligt.