

Computer-assistierte Diagnose zur Detektion von intrapulmonalen Rundherden in der
Mehrschicht-Spiral Computertomographie:
Evaluierung der Sensitivität in Bezug zur Rundherdgröße

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinischen-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Dinah Maria Hartmann

aus

Bergisch Gladbach

Berichter: Herr Privatdozent
Dr. med. Marco Das

Herr Universitätsprofessor
Dr. rer.nat. Jürgen Bernhagen

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Januar 2011

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

*meinen Großeltern Marianne und
Johannes Hartmann gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1	Bildgebung der Lunge.....	1
1.2	Anatomie der Lunge.....	1
1.3	Der pulmonale Rundherd.....	3
1.4	Inzidenz.....	4
1.5	Pathologien und Differentialdiagnosen.....	4
1.6	Epidemiologie des Lungenkrebs.....	6
1.7	Symptome.....	9
1.8	Ätiologie und Risikofaktoren.....	10
1.9	Lokalisation und makroskopische Befunde.....	10
1.10	Histologische Klassifikation.....	11
1.11	Sonderformen von Lungenkarzinomen.....	13
1.12	Diagnostik des Lungenkarzinoms.....	13
1.13	Prognose.....	14
1.14	Multidisziplinäres Management.....	16
1.15	Verlaufskontrolle – Work-up von Rundherden.....	18

2 Technische Grundlagen der Computertomographie

2.1	Prinzip der CT.....	23
2.2	Entwicklung der CT-Technologie.....	25
2.3	Die Mehrschicht-Spiral-CT.....	26
2.4	Technische Daten der Mehrschicht-Spiral-CT.....	27
2.5	Bildrekonstruktion.....	29
2.6	Bildverarbeitungsmethoden.....	30
2.7	Bildqualität.....	31
2.8	Strahlenexposition und Strahlendosis.....	35
2.9	Die MSCT als Screening-Verfahren.....	38

3	Computer-assistierte Diagnose (CAD).....	39
4	Zielsetzung der Arbeit.....	42
5	Material und Methodik	
5.1	Beschreibung des eingesetzten Systems.....	43
5.2	Auswahl der Patientendatensätze.....	45
5.3	Untersuchungsprotokoll.....	50
5.4	Durchführung der Bildauswertung.....	51
5.5	Automatische Volumetrie durch das CAD-System.....	52
5.6	Methode der Volumetrie.....	57
5.7	Auswertung der Ergebnisse.....	58
6	Ergebnisse	
6.1	Gesamtzahl der Rundherde.....	59
6.2	Differenzierung nach Lokalisation.....	61
6.2.1	Zentrale Rundherde.....	61
6.2.2	Periphere Rundherde.....	63
6.2.3	Pleurale Rundherde.....	65
6.3	Sensitivität nach Größenkategorien und Lokalisation.....	67
6.4	Vergleich der Sensitivitäten von RH < 4 mm und > 4 mm.....	71
6.5	Volumendaten nach Größenkategorien.....	72
6.5.1	Größenkategorie < 4 mm.....	73
6.5.2	Größenkategorie < 4 – 6 mm.....	74
6.5.3	Größenkategorie < 6 – 8 mm.....	74
6.5.4	Größenkategorie > 8 mm.....	75

7	Diskussion.....	77
7.1	Computer-assistierte Diagnosestellung.....	78
7.2	Beurteilung der Sensitivität.....	80
7.3	Einteilung nach Rundherdgröße.....	81
7.4	Lokalisation der Rundherde.....	81
7.5	Falsch-positive Befunde.....	83
7.6	Morphologische Kriterien der Dignitätsgrade.....	84
7.7	Wachstums- und Verlaufskontrolle mit Hilfe der CT.....	85
7.8	Automatische Volumetrie durch die CAD-Software.....	86
7.9	Limitationen.....	87
7.10	Zukunft der Computertomographie.....	88
7.11	Einsatz der Computer-assistierten Diagnostik.....	88
8	Zusammenfassung.....	90
9	Literaturangaben.....	92
10	Danksagung.....	101
11	Erklärung zur Datenaufbewahrung.....	102
12	Lebenslauf.....	103

Abkürzungsverzeichnis und Symbolik

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
A./ Aa.	Arteria/ Arteriae
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Adrenocorticotropin
ADH	antidiuretisches Hormon
ALARA	A s L ow A s R easonably A chievable
BC	Bronchialkarzinom
BWK	Brustwirbelkörper
CAD	Computer-assistierte Diagnose (Computer-aided Detection)
CPR	Curved Planar Rekonstruktion
CT	Computertomographie
CTDI _w	Computertomographie-Dosis-Index
CT _x	Chemotherapie
D_{FOM}	Messfelddurchmesser in cm
D_{FOV}	Bilddurchmesser in cm
d_{min}	kleinster Durchmesser
D_T	Organdosis
DLP	Dosislängenprodukt
DRG	Diagnosis Related Groups (deutsch: Diagnosebezogene Fallgruppen)
E	Effektive Dosis in mSv
ED	Extensive disease
EKG	Elektrokardiogramm
f_A	Einfluss des Rekonstruktionsalgorithmus
FOM	„field of measurement“
FOV	„field of view“
FWHM	Full Width at Half Maximum (Breite bei halbem Maximum)
Gy	Gray (Einheit)
HRCT	High-Resolution Computertomographie
HU (HE)	Hounsfieldunit (Hounsfieldeinheit)
I	Intensität der Röntgenstrahlung
I_0	Primärintensität
ICD	International Classification of Diseases (ICD-10)

ICRP	Internationale Strahlenschutzkommission
IEC	Internationale Elektronikkommission
iMPR	interaktive Multiplanare Reformatierung
kB	Kilobyte
KM	Knochenmark
kW	Kilowatt
LD	Limited disease
LI	Linearinterpolation
LK	Lymphknoten
MB	Megabyte
MI	Myokardinfarkt
MIP	Maximum-Intensitäts-Projektion
ML	Mittellappen
MPR	Multiplanare Reformatierung
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie (Kernspintomographie)
MSCT	Mehrschicht-Spiral Computertomographie
NEV TM	Nodule Enhanced Vieweing TM
NSCLC	non-small-cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NSE	neurospezifische Enolase
NW	Nachweis
OL	Oberlappen
OP	Operation (chirurgisch)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
pVR	perspektivisches Volume Rendering
Q	Röhrenstrom-Scanzeit-Produkt in mAs
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RF	Raumforderung
RH	Rundherd/e
RI	Rekonstruktionsincrement
ROI	region of interest
RöV	Röntgenverordnung
RS	Referenzstandard

S	Schichtdicke in mm (definiert durch physikalische Kollimierung; synonym: kollimierte Schichtdicke)
SCLC	small-cell lung cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SNR	signal-to-noise ratio
SSD	Shaded Surface Display
SSP	slice sensitivity profil (Schichtempfindlichkeitsprofil)
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
Sv	Sievert
Tbc	Tuberkulose
TNM	Stadieneinteilung von Krebserkrankungen; T = Tumor; N = Nodes (Lymphknoten); M = Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
UL	Unterlappen
USA	Unites States of America
V	Aufnahmevolumen
$V./ V_v.$	Vena/ Venae
VE	virtuelle Endoskopie
VLD	Very limited disease
VOI	„Volume of Interest“
VOL	Volumen [mm ³]
Voxel	Volumenelement
VRT	Volume Rendering-Technik
W_{Pixel}	Pixelgröße
WHO	World Health Organization
ZF	Zoomfaktor
ε	Maß für die Effizienz des Gesamtsystems
σ	Bildpunktrauschen in HU
μ_G	Schwächungskoeffizient
\emptyset	Durchmesser

1 Einleitung

1.1 Bildgebung der Lunge

Die Bildgebung der Lunge stellt in der radiologischen Diagnostik eine der häufigsten Untersuchungen dar. Allein 13 % aller durchgeführten Routineuntersuchungen sind Röntgenthoraxaufnahmen, nimmt man die Computertomographie des Thorax hinzu, so handelt es sich um 15 – 16 % aller röntgenologischen Untersuchungen. Zur Beurteilung der Lunge sind anatomische Grundkenntnisse essentiell um Pathologien sicher auszuschließen und um evtl. eine weiterführende Diagnostik wie z.B. Histologiegewinnung bei unklaren intrapulmonalen Rundherden anschließen zu können (1).

1.2 Anatomie der Lunge

Die Lunge besteht aus zwei Lungenflügeln, Pulmo dexter und Pulmo sinister, welche die Funktion des Austausches von Atemgasen zwischen Atemluft und Blut (äußere Atmung) übernehmen. Die Lungenflügel haben mit ihrer Basis Kontakt zur konkaven Facies diaphragmatica des Zwerchfells und mit ihrer Spitze (Apex pulmonis) liegen sie unverschieblich in der Pleurakuppel (Cupula pleurae) und können dort 2-3 cm oberhalb der Clavicula perkutiert werden. Zudem unterscheidet man eine konvexe, den Rippen zugewandte Facies costalis und eine konkave mediastinale Fläche (Facies mediastinalis). Aufgrund der Linksverlagerung des Herzen muss der linke Lungenflügel etwa 30 % seines Volumens im Vergleich zum rechten Lungenflügel einsparen.

Im Bereich der Komplementäräume weichen die Lungengrenzen von den Pleuragrenzen ab. In Atemmittellage sind die kaudalen Lungenabschnitte ca. 2 cm höher als die Pleuragrenzen gelegen, und beginnen in Höhe des 6. Rippenknorpels links in der Parasternallinie und rechts in der Sternallinie. Der rechte untere Lungenrand reicht nicht soweit nach dorsal-kaudal wie der linke untere Lungenrand. Zudem muss man das Alter der/des Patient/in beachten, da bei Kindern im Regelfall die Lungengrenzen höher stehen als bei älteren Menschen (bedingt u.a. durch Ptosis des Diaphragmas) (2).

1.2.1 Lungenlappen

Generell besteht der rechte Lungenflügel aus 3 Lungenlappen, der linke jedoch nur aus 2 Lungenlappen, die jeweils als Ober- und Unterlappen, bei der rechten Lunge zusätzlich noch ein Mittellappen, bezeichnet werden. Diese Lungenlappen sind durch so genannte Fissurae

pulmonis (Verschiebespalten) getrennt, die den Lungenlappen ein gegenseitiges Verschieben während des Atemzyklus ermöglichen (2).

1.2.2 Bronchialsystem und Lungensegmente

An der Bifurcatio tracheae, der Teilungsstelle in Höhe des 4. Brustwirbelkörpers, wird die Trachea in einen kürzeren und steiler abgehenden Bronchus principalis dexter und einen Bronchus principalis sinister aufgeteilt.

Die Trennung der Segmente ist, im Gegensatz zu der Unterteilung der Lungenlappen durch Fissuren, unvollständig. In den Segmenten verläuft das dazugehörige venöse System, die arterielle Versorgung verläuft mit den Segmentbronchien.

In der Diagnostik und Therapie ist die Segmentanatomie für diverse Pathologien und deren Therapie (z.B. Resektabilität und Radiatio) der Lunge von großer Bedeutung.

Im Normalfall wird sowohl der linke als auch der rechte Lungenflügel in 10 Segmente unterteilt. Des Öfteren kann es vorkommen, dass zu dem Segmentum basale mediale auf der linken Seite kein Äquivalent existiert. Nach der Nummerierung der Segmente von 1-10 fehlt dementsprechend das 7. Segment.

Die weiteren Teilungsschritte der Segmentbronchien gehen von 6-12 kleiner Bronchien über Bronchioli terminales und die Bronchioli respiratorii in die Ductuli alveolares, deren kleinste respiratorische Einheit die Alveolen sind (2).

1.2.3 Gefäßversorgung

Die Gefäße der Lunge werden zum einen als Vasa privata und zum anderen als Vasa publica bezeichnet. Die Vasa privata der Lunge sind die Rr. bronchiales und Vv. bronchiales. Sie sind für die ausreichende Ernährung der pulmonalen Lymphknoten, der Bronchien und anteilig auch der Pleura visceralis verantwortlich. Die Rr. bronchialis haben ihren Ursprung auf der rechten Seite aus der 3. oder 4. Intercostalarterie und links direkt aus der Aorta thoracica. Die V. azygos und die V. hemiazygos nehmen die zentralen und hilusnahen Vv. bronchiales auf, die peripheren Vv. bronchiales münden in die Vv. pulmonales.

Die Aa. pulmonales und die Vv. pulmonales bilden die Vasa publica der Lunge und stehen somit im Dienste des Gesamtkreislaufs. Aus dem rechten Ventrikel des Herzen gelangt sauerstoffarmes Blut in die Aa. pulmonales und von dort in kleinste Endverzweigungen des luftführenden Gangsystems. Das linke Atrium nimmt das sauerstoffreiche (arterialisierte) Blut der Vv. pulmonales auf (2).

1.3 Der pulmonale Rundherd

Unter dem Begriff „pulmonale Rundherde“ werden in der Radiologie per definitionem intrapulmonale Läsionen kleiner 3 cm zusammengefasst, die sich gut bis mittelmäßig scharf abgrenzen lassen und nicht mit Atelektasen in Verbindung stehen. Sofern Läsionen größer als 3 cm sind werden sie als intrapulmonale Raumforderungen bezeichnet. Mittels Computertomographie können heutzutage allerdings Rundherde schon ab 1 – 2 mm zuverlässig dargestellt werden.

Im Verlauf der Diagnostik muss zwischen „benignen“ bzw. „malignen“ sowie solitären oder multiplen Lungenrundherden differenziert werden, um über eine adäquate Therapie und die weitere Verlaufskontrolle entscheiden zu können. Soweit nicht das Gegenteil bewiesen ist, gilt jeder „pulmonale Rundherd“ als malignitätsverdächtig (3).

Bei zufällig entdeckten Rundherden ohne zugrundeliegende Malignität sollte die Verdachtsdiagnose durch wiederholte CT-Thorax Aufnahmen, in bestimmten Zeitintervallen in Abhängigkeit von der Größe der Rundherde und nach Einteilung der Patienten in „low-risk“ und „high risk“ mit definierten Risikofaktoren nach Empfehlung der Fleischner Society geklärt werden (siehe S.20) (4).

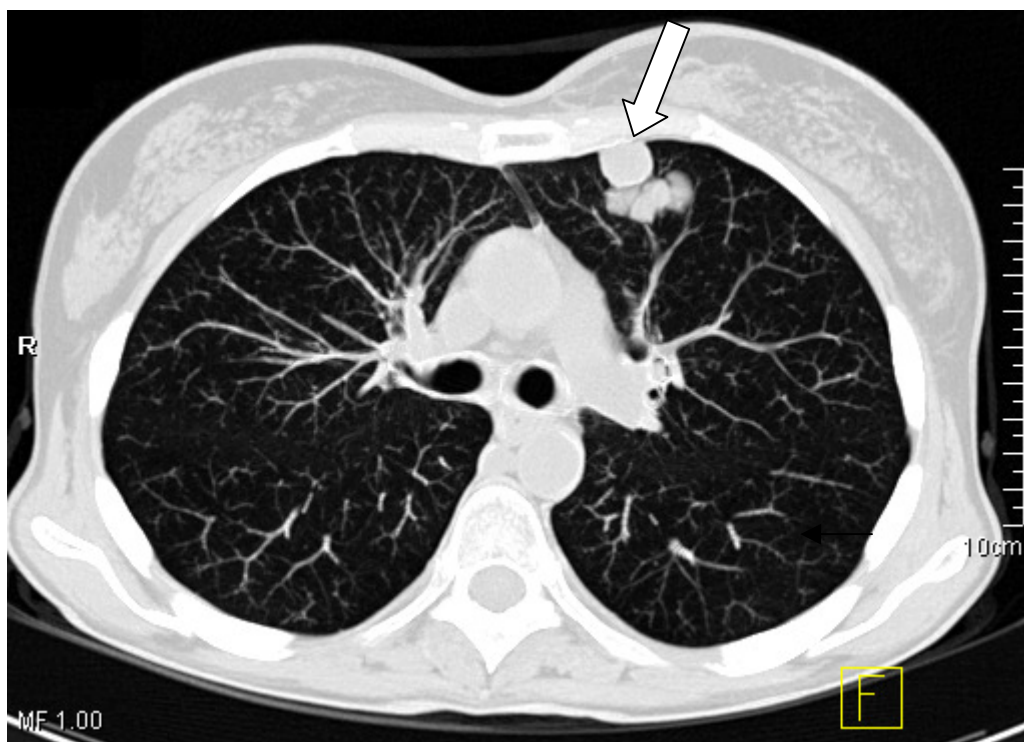


Abb.1: Intrapulmonaler Rundherd im CT-Thorax (Pfeil)

1.4 Inzidenz

Intrapulmonale Rundherde erscheinen in der CT-Thorax-Aufnahme sehr häufig als Zufallsbefund (5). In den USA werden jährlich über 150.000 neue Rundherde identifiziert. Seit Einführung der Computertomographie in den 1970s und deren Weiterentwicklung zur Mehrschicht-Spiral Computertomographie (MSCT) steigt die Zahl der detektierten Lungenrundherde signifikant an (6). Dementsprechend muss frühst möglich nach der Detektion die Einteilung in benigne oder maligne erfolgen, um weiter differentialdiagnostisch und therapeutisch verfahren zu können. Ein wichtiges Kriterium zur Differenzierung ist die Größe bzw. das Volumen und das Wachstum der Rundherde. Läsionen, die größer als 1 cm sind, sind mit großer Wahrscheinlichkeit maligne und bedürfen daher einer genaueren weiteren Abklärung mittels Histologiegewinnung, während Rundherde, die kleiner 1 cm sind, meistens zunächst durch Verlaufskontrollen beobachtet werden (7-9). Es gibt allerdings keine zuverlässigen Daten, was die Beurteilung von Rundherden in onkologischen Patienten angeht. Hier ist daher bei jedem detektierten Rundherd primär bis zum Beweis des Gegenteils von einer Metastasierung auszugehen, unabhängig von der Rundherdgröße.

1.5 Pathologien und Differentialdiagnosen von „pulmonalen Rundherden“

Die Differentialdiagnostik der pulmonalen Rundherde ist sehr umfangreich. Zu unterscheiden gilt, ob es sich um solitäre oder multiple auftretende Lungenrundherde handelt, da sich daraus verschiedene Differentialdiagnosen ableiten lassen.

1.5.1 Differentialdiagnose des solitären Rundherdes

Die Differentialdiagnostik des unklaren solitären Lungenrundherdes in der konventionellen Thorax-Übersichtsaufnahme umfasst extrapulmonale und pulmonale Herde. Extrapulmonal bedeutet hier, dass bedingt durch den Projektionscharakter der Röntgenaufnahme intrapulmonale Läsionen vorgetäuscht werden können. Zu den extrapulmonalen Herden gehören Artefakte, wie zum Beispiel Kontrastmittelflecke, EKG-Elektroden, Mammatumoren- oder Kalzifikationen, Mammillenschattierungen, Hautveränderungen (Papillom, Fibrom, Lipom), Rippenosteome u.a.. Diese sollten, sofern weiter Unklarheit besteht mittels MSCT näher differenziert werden.

Als intrapulmonale Differentialdiagnosen sollten das Bronchialkarzinom, Metastasen eines extrapulmonalen Tumors, Sarkome, maligne Lymphome, Lymphgranulomatose, Plasmazytome, Adenome, eine benigne Neoplasie (meistens Hamartome) in Betracht gezogen werden. Zudem erscheinen auch entzündliche Prozesse, wie das infektiöse Granulom (Tuberkulom, Histoplasmose, Coccidiomykose), die Wegener-Granulomatose, Pneumonien, bakterielle Abszesse, Lues und eosinophile Infektionen, als mögliche intrapulmonale Rundherde. Letztendlich können sich auch Varixknoten, Infarkte, Hämatome, Fisteln oder aspirierte Fremdkörper als intrapulmonale Rundherde präsentieren (10-13). Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Differentialdiagnosen pulmonaler Rundherde.

Tab.1: benigne und maligne Ursachen pulmonaler Rundherde

maligne Tumoren	Bronchialkarzinom, pulmonales Lymphom, Lungensarkome, pulmonale Metastasen
benigne Tumoren	Adenome, Hamartome, pulmonale Zyste, Leiomyom, Mesotheliom, Neurofibrom
entzündliche oder infektiöse Erkrankungen	Granulome (Tuberkulose, Histoplasmose), chronische Pneumonien, Abszesse, Plasmazytom, pulmonaler Lymphknoten, Rundatelektase, Amyloidose, Echinokokkuszysten
systemische Erkrankungen	Rheumatoide Arthritis, Wegener-Granulomatose
vaskulär	pulmonaler Infarkt, arteriovenöse Gefäßmissbildung, Hämatom, pulmonalarteriell Aneurysma
kongenitale Erkrankungen	bronchogene Zyste, Sequestration
Daten angepasst von: (14) Knollman, Coakley. Mehrzeilen-CT – Klinische Anwendung und Protokolle, 2006, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München und (15) Reiser, Kuhn, Debus. Radiologie, 2006, Thieme Verlag, Stuttgart	

1.5.2 Multiple Lungenrundherde u. Metastasen von extrapulmonalen Karzinomen

Bei multiplen Lungenrundherden handelt es sich um diffus im Lungenparenchym verteilte kleine Knötchen, die unterschiedlichste Ursachen haben können. Daher ist eine genaue

Anamnese, insbesondere der Berufstätigkeit und möglicher Vorerkrankungen zwingend erforderlich. Ist eine berufliche Exposition bekannt, könnte es sich differentialdiagnostisch um eine Tuberkulose, Histoplasmose, Silikose, Sarkoidose oder Anthrakose handeln. Bei Patienten mit Karzinomen in der Vorgeschichte sollte man Metastasen, zum Beispiel aus Schilddrüsenkarzinomen, Mammakarzinomen, malignen Melanomen oder gastrointestinalen Karzinomen u.a. als mögliche Ursache von multiplen Lungenrundherden in Betracht ziehen. Liegen bekannte Vorerkrankungen (Mitralklappenerkrankung, Dyspnoe oder andauerndes Fieber) vor, kann es sich um eine Hämosiderose, interstitielle Fibrose oder Miliartuberkulose handeln.

Handelt es sich um sehr kleine Knötchen muss eine weitere Abklärung folgen, welche sich auf falsch positive Befunde, zum Beispiel senkrecht zur Bildebene verlaufende Gefäße oder alveoläre Verdichtungen die auf ein alveoläres Ödem zurückzuführen sind, bezieht (13).

1.6 Epidemiologie des Lungenkrebs

Lungenkrebs ist nach der chronischen ischämischen Herzkrankheit, dem akuten Myokardinfarkt und der Herzinsuffizienz die vierthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 2008 (Quelle: Statistisches Bundesamt, 2010) (16).

Die folgende Grafik (Abb.2) stellt die häufigsten Todesursachen beider Geschlechter dar. Nach den Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems ist sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Geschlecht Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland im Jahr 2007. Demnach stirbt zirka jeder Dritte an einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems, einschließlich des akuten Myokardinfarkts und der Herzinsuffizienz, und jeder vierte an einer Krebserkrankung.

Die häufigsten Todesursachengruppen in Deutschland 2007 The Most Frequent Causes of Death in Germany in 2007

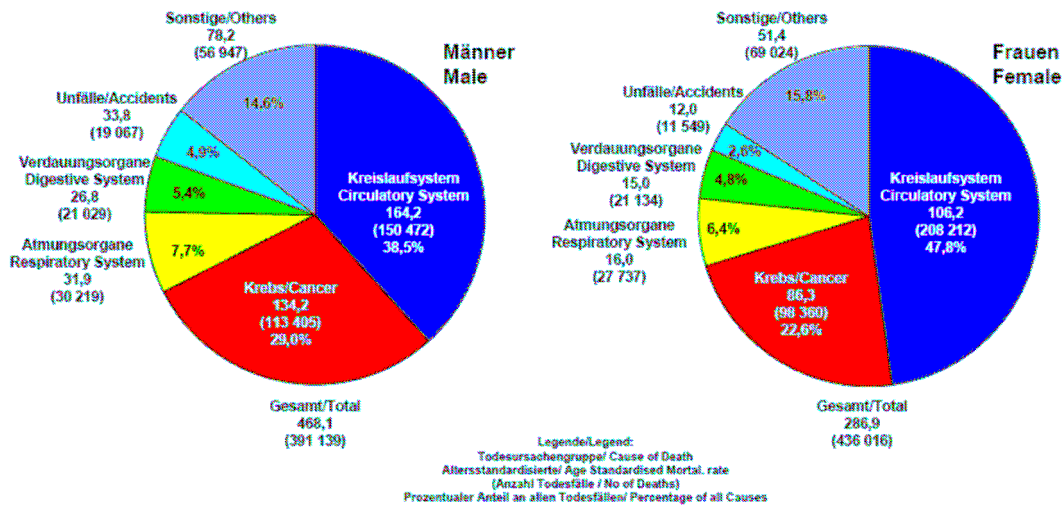


Abb.2: Die Häufigsten Todesursachen in Deutschland 2007, Quelle: Nikolaus Becker Sabine Holzmeier, Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (17)

Abbildung 3 zeigt eine Übersicht der 20 häufigsten Krebstodesarten 2007 in Deutschland. Hier ist ein Unterschied zwischen beiden Geschlechtern zu erkennen. Der Lungenkrebs ist beim Mann die deutlich führende Krebstodesart in Deutschland, während diese bei der Frau an zweiter Stelle hinter dem Mammakarzinom steht. Dick- und Endarmkrebs sowie der Bauchspeicheldrüsenkrebs tragen bei beiden Geschlechtern wesentlich zur Mortalitätsrate bei.

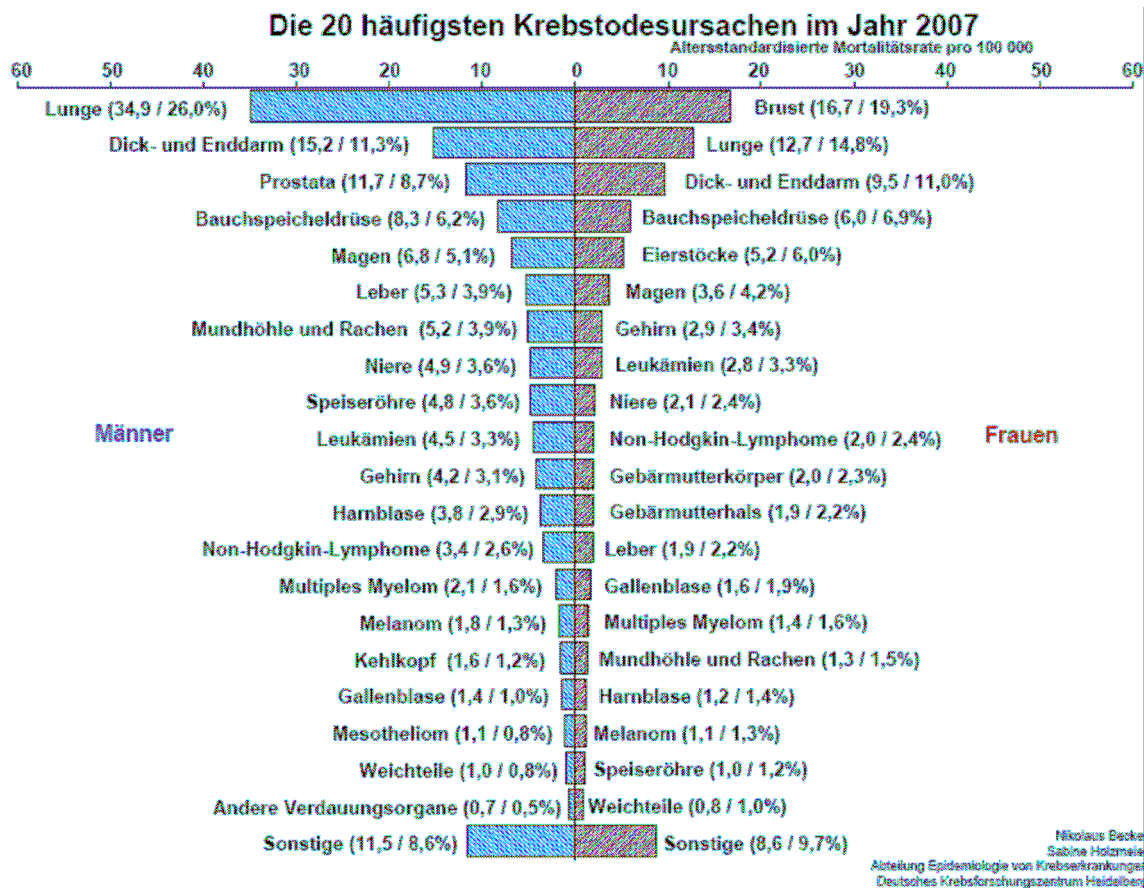


Abb.3: Die 20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2007, Altersstandardisierte Mortalitätsrate pro 100.000. Quelle: Nikolaus Becker Sabine Holzmeier, Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (18)

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes starben im Jahr 2005 42.217 Personen, davon 30.374 Männer und 11.870 Frauen, an Folgeerkrankungen, die in Verbindung mit dem Konsum von Tabakwaren gestellt werden. Zu diesen Folgeerkrankungen gehören der Lungenkrebs (40.641 Tote), der Kehlkopfkrebs (1.536 Tote) und der Luftröhrenkrebs (40 Tote). Im Vergleich zum durchschnittlichen Alter aller Verstorbenen (76,4 Jahre) lag das Durchschnittsalter der an Folgeerkrankungen des Tabakkonsums Verstorbenen, bei 69,4 Jahre (19). Die nachstehende Grafik (Abb.4) gibt einen Überblick über die säkulare Entwicklung der Mortalität an Lungenkrebs (ICD 162) von 1950-2005 in Hinblick auf Geschlecht und die Unterteilung in Ost- und Westdeutschland. Die Mortalität beim männlichen Geschlecht, sowohl aus Ost- als auch aus Westdeutschland, stieg signifikant von 1950 bis 1990. Während beim weiblichen Geschlecht ein kontinuierlicher Anstieg der Mortalität an Lungenkrebs bis heute zu verzeichnen ist, nimmt die Zahl der Toten durch Lungenkrebs beim Mann stetig ab.

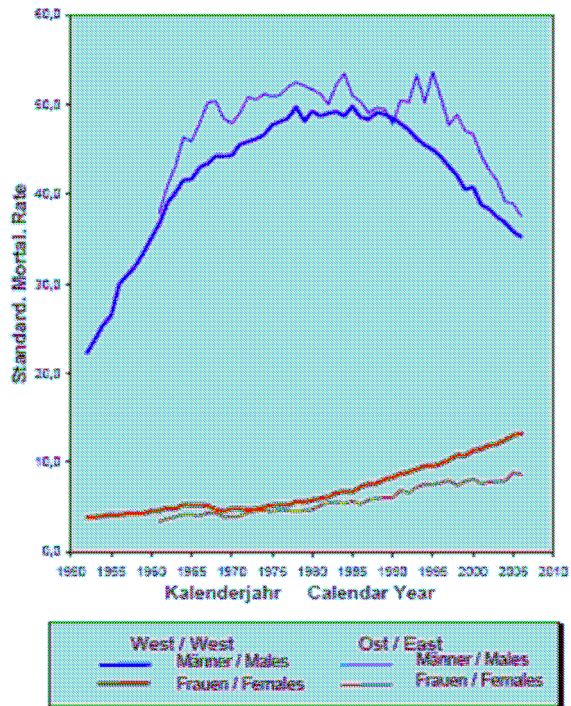


Abb.4: Säkulare Entwicklung der Mortalität, Quelle: Nikolaus Becker Sabine Holzmeier, Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (20)

Der Lungenkrebs ist die häufigste Krebsursache bei Männern, bei Frauen liegt er nach Brust- und Darmkrebs an dritter Position, wobei in den letzten Jahren in Deutschland eine kontinuierliche Zunahme bösartiger Lungentumoren zu verzeichnen ist (21,22). Seit 1987 ist die Mortalität des Bronchialkarzinoms aufgrund des zunehmenden Zigarettenkonsums beim weiblichen Geschlecht höher als die des Mammakarzinoms und beträgt ungefähr 25 % der Gesamtmortalität der Krebserkrankungen der Frau (23). Beim männlichen Geschlecht liegt die Mortalitätsrate durch das Bronchialkarzinom bei ca. 31 %. Der Lungenkrebs weist eine höhere Mortalitätsrate auf, als Kolonkarzinom, Mammakarzinom und Prostatakarzinom zusammengerechnet (24).

1.7 Symptome

Das Bronchialkarzinom ist zu Beginn in der Vielzahl der Fälle symptomlos. Gelegentlich kann es als erstes Symptom zu Hämoptysen kommen. Die meisten Patienten werden erst symptomatisch auffällig, wenn der Tumor bereits die nächstgelegenen anatomischen Strukturen, wie zum Beispiel den Ösophagus, die Vena cava superior oder mediastinal

infiltriert hat oder bereits nach peripher (z.B. Gehirn, Skelett, Nebennieren) metastasiert hat, dementsprechend ein fortgeschrittenes Tumorstadium vorliegt (25).

1.8 Ätiologie und Risikofaktoren

Bei einem Bronchialkarzinom handelt es sich um einen malignen Tumor der Lunge. „Histogenetisch lassen sich die Mehrzahl der Lungentumoren von epithelialen bzw. neuroendokrinen Zellen der intermediären oder zentralen Bereiche des Bronchialsystems ableiten“ (22).

Als potentielle Karzinogene, welche die Entstehung eines Bronchialkarzinoms begünstigen bzw. fördern, wird allem voran der intensiven Zigarettenrauchinhalation die größte Karzinogenität zugeschrieben, die für 85-90 % aller Bronchialkarzinome verantwortlich sind. Des Weiteren werden berufliche Karzinogene, wie Asbestfeinstaub, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe in Kokereigasen, Chrom, Nickel, Arsen, ebenso wie umweltbedingte Kanzerogene, zum Beispiel Passivrauchen, Radon oder Industrie- und Verkehrsabgase, in 5 % als mögliche Mitursache zur Entstehung eines Bronchialkarzinoms genannt. Personen, bei denen ein Elternteil an einem Bronchialkarzinom erkrankt ist, haben ein 2-3fach erhöhtes Risiko im Gegensatz zu Personen ohne genetische Disposition (21).

1.9 Lokalisation und makroskopische Befunde

Im Frühstadium präsentiert sich das Bronchialkarzinom häufig als parenchymatöses Gewebe, als ein von belüftetem Lungengewebe umgebener Lungenrundherd oder als eine endobronchiale Läsion (25).

Die Unterteilung in unterschiedliche Wachstumsformen (parabronchial, paravasal, ulzerierend, intraluminal, manschettenförmig intramural) stellt ein wichtiges Kriterium für die Operabilität von malignen Lungentumoren dar. Die häufigste Lokalisation von Karzinomen sind die beiden Oberlappen der Lungen. Man unterscheidet zentrale und hilusnahe Tumoren von peripheren Karzinomen, diffus infiltrierende Karzinome und so genannte Pancoast-Tumoren. Der Pancoast-Tumor ist ein peripher in der Lungenspitze lokalisiertes Bronchialkarzinom und wird daher auch als Sulcus-superior-Karzinom bezeichnet. Dieser Tumor ist durch Arrosionen und Destruktionen der angrenzenden Rippen sowie durch Infiltration der umliegenden Weichteile mit Nervenschädigungen (Plexusneuralgien und

Horner-Symptom-Komplex mit Miosis, Ptosis, scheinbarer Enophthalmus) charakterisiert (21).

Das Plattenepithelkarzinom weist üblicherweise eine zentrale Lokalisation auf, mit Tendenz zur Infiltration nach peripher bzw. Einwachsen in die Bronchien. Das kleinzellige-anaplastische Karzinom ist ebenfalls meist hiliär lokalisiert. Peripher und relativ scharf begrenzt findet man häufig das Adenokarzinom. Eine Sonderform des Adenokarzinoms, das Alveolarzellkarzinom, hat ein diffus infiltrierendes Wachstumsmuster. Das großzellige-anaplastische Karzinom ist in seiner Lokalisation variabel, entweder peripher oder zentral ausgeprägt (22).

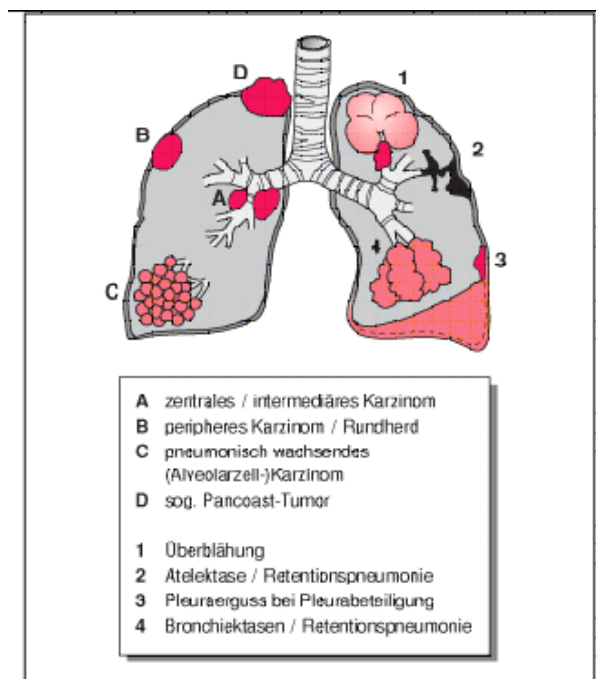


Abb.5: schematische Darstellung von Topographie (A-D) und Komplikationen (1-4) maligner Lungentumoren (22)

1.10 Histologische Klassifikation

Histologisch unterscheidet man das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) von dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), zu dem das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom, das großzellige-anaplastische Karzinom und weitere Sonderformen gehören. Diese Differenzierung in kleinzelliges oder nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ist von sehr großer Bedeutung in Bezug auf die möglichen Therapieoptionen und die Prognose der Patienten.

1.10.1 Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

Das kleinzellige Lungenkarzinom unterscheidet sich vor allem durch seine biologischen und klinischen Eigenschaften von den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen. Besondere Kennzeichen dieser Entität sind eine sehr hohe Zellproliferation, eine schnelle Tumorverdopplungszeit und eine frühzeitige Metastasierungstendenz (23). Klinisch werden diese Tumoren gelegentlich durch ihre paraneoplastischen Symptome auffällig, die durch deren ektope Hormonproduktion entstehen. Das kleinzellige Bronchialkarzinom besitzt eine ACTH ähnliche Aktivität, die ein atypisches Cushing-Syndrom mit Gesichtsschwellung und Kachexie hervorrufen kann. Weiter kann es durch die kortikotropin-ähnliche Wirkung zu hypokalämischen Alkalosen und Nebennierenrindenhypertrophie kommen. Auch kann das kleinzellige Bronchialkarzinom die Wirkung des antidiuretischen Hormons (ADH) imitieren (21). Ein spezifischer Tumormarker ist noch nicht bekannt, jedoch weist ein Anstieg der neurospezifischen Enolase (NSE) auf eine mögliche Tumorprogression hin (22).

1.10.2 Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome

Plattenepithelkarzinom

Bei der Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms konnte in den letzten 15 Jahren eine abnehmende Tendenz registriert werden und doch ist es mit 30-40 % aller Bronchialkarzinome der zweithäufigste histologische Tumortyp. Das Karzinom entwickelt sich aus bronchialen Präneoplasien, wie zum Beispiel dem Carcinoma in situ oder Schleimhautdysplasien mit zellulären Atypien (22). Der Tumor besitzt eine Tumorverdopplungszeit von ca. 300 Tagen (21).

Adenokarzinom

Das Adenokarzinom ist mit ca. 35 % der Bronchialkarzinome das häufigste Karzinom bei Nichtrauchern (22). Im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom (abnehmende Tendenz) weist das Adenokarzinom einen Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahren auf (23). Nach WHO-Klassifikation wird das Adenokarzinom in azinäre, papilläre, solide, schleimproduzierende und bronchioalveoläre Karzinome unterteilt. Differentialdiagnostisch muss auf eine genaue Abgrenzung von primären Adenokarzinomen der Lunge und Lungenmetastasen aus Schilddrüsen-, Prostata- oder Leberkarzinomen und auch tief sitzenden Rektumkarzinomen geachtet werden.

Großzelliges-anaplastisches Karzinom

Neuen Untersuchungen zufolge handelt es sich bei den großzelligen Karzinomen im Regelfall um Varianten der Plattenepithel-, Adeno-, oder Kombinationskarzinome, die durch riesen- und hellzellige Areale imponieren.

1.11 Sonderformen von Lungenkarzinomen

Zu den Sonderformen der Lungentumoren zählen das Frühkarzinom des Bronchus, das okkulte Karzinom (Nachweis von Tumorzellen im Sputum ohne entsprechende Korrelation im Röntgenbild), das Mikrokarzinom (kleinzellige Karzinome mit einem Durchmesser von 3-10 mm), so genannte Tumorlets (atypische Epithelproliferate der bronchioalveolären Endstrecke) und der Pancoast-Tumor (22).

1.12 Diagnostik des Lungenkarzinom – Guidelines

Die folgende Tabelle zeigt das Konzept des Staging beim Lungenkarzinom unter Berücksichtigung des TNM-Klassifikation und der Differenzierung in kleinzelliges- und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.

Tab.2: Staging und TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms

Staging	Tumor	LK	Metastasen	Beschreibung
Nicht-kleinzelliges BC				
IA (lokal begrenzt)	T1	N0	M0	T1: ≤ 3 cm, von Lunge oder Pleura umgeben. Tumor nicht weiter proximal als Lobärbronchus
IB (lokal begrenzt)	T2	N0	M0	T2: > 3 cm, Hauptbronchus involviert, jedoch ≥ 2 cm distal der Carina, Pleurainvasion, Atelektase und Pneumonie die sich bis zum Hilus ausdehnen jedoch nicht die gesamte Lunge befallen.
IIA (lokal begrenzt)	T1	N1	M0	N1: Ipsilaterale peribronchiale oder hiläre Lymphknoten und intrapulmonale LK bei lokaler angrenzender Ausdehnung

IIB (lokal fortgeschritten)	T2 T3	N1 N0	M0 M0	
				T3: Thoraxwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura, Perikard, Hauptbronchus < 2 cm zur Carina, Atelektase und Pneumonie der gesamten Lunge.
IIIA (lokal fortgeschritten)	T1 T2 T3 T3	N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0	
				N2: Befall ipsilateraler mediastinaler und subcarinaler Lymphknoten
IIIB (lokal fortgeschritten)	Jedes T	N3	M0	
				N3: Befall von Lymphknoten der kontralateralen Lunge oder supraclaviculärer Lymphknoten.
IIIB (sehr ausgedehnt)	T4	Jedes N	M0	
				T4: Tumorinvasion von Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina. Nachweis zusätzlicher Tumorknoten, maligner Pleuraerguß
IV (sehr ausgedehnt)	Jedes T	Jedes N	M1	
				M1: distale Metastasierung
Kleinzelliges BC				
Limited disease	Tumor, der lokalisiert auf eine Thoraxhälfte beschränkt ist und welcher mit einer Bestrahlungsquelle erreicht werden kann			
Extensive disease	Alles was über „limited disease“ hinaus geht, inklusive Metastasierung			
Daten angepasst von: (26) Mountain CF et al. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997;111:178-23.				

1.13 Prognose

Die Prognose von Patienten, welche an Lungenkrebs erkrankt sind, ist abhängig vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Patienten bei denen der Tumor dem Stadium IA zugeordnet wurde haben eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von über 60 % (27). Mit zunehmendem Stadium I-IV verschlechtert sich die 5-Jahres – bzw. 1-Jahres-Überlebensrate signifikant. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die einzelnen Tumorstadien des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms in Korrelation zu ihren prozentualen 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten.

Tab.3: 1- und 5- Jahresüberlebensrate nach Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Stadium	1-Jahres- Überlebensrate (%)	5-Jahres- Überlebensrate (%)
IA	94	67
IB	87	57
IIA	89	55
IIB	73	39
IIIA	64	23
IIIB (lokal fortgeschritten)	32	3
IIIB (sehr ausgedehnt)	37	7
IV	20	1
Daten angepasst von: (26) Mountain CF et al. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997;111:178-23.		

Das kleinzellige Bronchialkarzinom weist, wie auch das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom, in frühem Stadium eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate auf. Daher ist es von großer Relevanz intrapulmonale Rundherde möglichst früh zu entdecken, da diese ein Frühstadium eines Bronchialkarzinoms repräsentieren können und demnach bereits frühzeitig mit geeigneten therapeutischen Maßnahmen begonnen werden kann. In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen Stadien des kleinzelligen Bronchialkarzinoms und die prozentualen 5-Jahres-Überlebensraten dargestellt.

Tab.4: Prognose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms in verschiedenen Tumorstadien

Very limited disease (VLD)	< 25 %
Limited disease (LD)	8 %
Extensive disease (ED)	3 %
Daten angepasst von: (28) Shields et al. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. J Cardioverse Surg 1982;84:481-8	

1.14 Multidisziplinäres Management des Lungenkrebs

Bei dem multidisziplinären Management des Bronchialkarzinoms unterscheidet sich das therapeutische Vorgehen in Abhängigkeit vom histopathologischen Befund, je nachdem ob es sich um ein kleinzelliges oder nicht-kleinzelliges Karzinom handelt.

1.14.1 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Staging

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie kommen für das Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms die Computertomographie des Thorax und Oberbauches, die Skelettszintigraphie, ggf. das Schädel-CT, ggf. die Mediastinoskopie, die PET-CT sowie die Bronchioskopie mit zytologischer und histologischer Materialentnahme zum Einsatz (29). Das Staging erfolgt nach den Kriterien der TNM-Klassifikation, welche in Tabelle 2 dargestellt sind.

Sowohl die Computertomographie als auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) besitzen eine sehr hohe Sensitivität für die Detektion von mediastinalen Läsionen. Daher sollte zur Steigerung der Sensitivität und der Spezifität eine Kombination beider diagnostischen Verfahren zum präoperativen Staging in Betracht gezogen werden. Der Goldstandard zur Beurteilung des Mediastinums ist die Lymphknotenbiopsie, die invasive Mediastinoskopie oder die PET-CT (30).

Chirurgische Intervention

Für Patienten mit der Diagnose nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom ist die chirurgische Intervention die Therapieoption der Wahl. Sofern es sich um einen resektablen Tumor und um einen operablen Patienten handelt sollten eine Pneumoektomie bzw. Lobektomie und eine komplette Resektion der umgebenen Lymphknotenstationen erfolgen.

Adjuvante Therapie

Adjuvante Therapie beinhaltet eine Chemo- und/ oder Radiotherapie im Anschluss an eine chirurgische Tumorsektion. Sowohl die Resultate der Chemo- als auch der Radiotherapie sind einigen Studien nach sehr variabel. In den meisten Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Nutzen, sodass der Einsatz dieser konservativen Verfahren limitiert ist (31,32,33). Die Option der adjuvanten Chemotherapie basierend auf der Anwendung von Platin sollte bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I, II oder IIIA Berücksichtigung finden (34).

Neoadjuvante Therapie

Bei der Neoadjuvanten Therapie werden die Chemo -und/ oder Radiotherapie zur primären Behandlung eingesetzt. Vorrangig zielt die Neoadjuvante Therapie auf eine Schrumpfung des Tumors und eine Eradikation bei gegebenenfalls vorhandener systemischer Mikrometastasierung, um eine komplette chirurgische Resektion zu ermöglichen (30).

1.14.2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Unterschieden wird bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen in Abhängigkeit von der therapeutischen Vorgehensweise zwischen Limited disease (LD) und Extensive disease (ED). Limited disease wird definiert als gut abgrenzbarer Tumor. Aus dem Grund, dass das kleinzellige Bronchialkarzinom durch eine frühe Metastasierung charakterisiert ist, sollten alle Patienten einem CT-Thorax, einem Knochenscreening und einem CT oder MRT des Schädels unterzogen werden. Studien zufolge, lässt sich durch simultane Chemo – und Radiotherapie die 5-Jahres-Überlebensrate im Gegensatz zur sequentiellen Therapie verbessern (35). Zur Behandlung des Extensive disease wird die Chemotherapie mit den Medikamenten Etoposide und Cisplatin angewendet.

Tab.5: Generelle Herangehensweise der stadienadaptierten Behandlung bei Lungenkrebs*

Stadium	Erstbehandlung	Adjuvante Therapie	Outcome
<i>Nicht-kleinzelliges BC</i>			
I	chirurgische Resektion	CTx	5-J-Überleben: >60-70%
II	chirurgische Resektion	CTx mit oder ohne Radiotherapie	5-J-Überleben: >40-50%
IIIA (resizierbar)	Präoperative CTx, anschließend chirurgische Resektion (vorzugsweise) oder chirurgische Resektion	Radiotherapie mit CTx oder ohne CTx	5-J-Überleben: 15-30%
IIIA (nicht resizingbar) oder IIIB (mit Befall der kontralateralen oder supraclaviclären LK)	CTx plus simultane Radiotherapie (vorzugsweise) oder CTx mit anschließender Radiotherapie	Keine	5-J-Überleben: 10-20%
IIIB (pleurale Effusion)	CTx mit 2 Wirkstoffen für 3	Keine	

oder IV	oder 4 Zyklen (vorzugsweise)		mittlere Überlebensrate: 8-10 Monate
Klein-zelliges BC	chirurgische Resektion solitärer Gehirnmetastasen oder chirurgische Resektion von Primärläsionen (T1)	Keine	1-J-Überleben: 30- 35%
Limited Disease	CTx plus simultane Radiotherapie	Keine	2-J-Überleben: 10- 15%
Extensive Disease	CTx		5-J-Überleben: 10- 15%
			5-J-Überleben: 15- 25%
			5-J-Überleben: <5%
* Alle Chemotherapien-Verfahren wurden mit Cisplatin oder Carboplatin durchgeführt			
Daten angepasst von: (34) The International Adjuvant Lung Cancer Trail Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351-60			

1.15 Verlaufskontrolle – Work-up von Rundherden

Die Indikation zu Verlaufskontrollen wird sowohl von Größe, Morphologie, Wachstumsrate (Tumorverdopplungszeit) und dem Bezug zur einer möglichen malignen Entartung, als auch von dem Risikoprofil der Patienten bezogen auf Komorbiditäten, Alter und ggf. anamnestisch bekanntem Nikotinabusus abhängig gemacht (4).

Diversen Studien nach liegt die Wahrscheinlichkeit der Malignität für zufällig gefundene intrapulmonale Rundherde, die kleiner als 5 mm im Durchmesser sind, bei Patienten ohne Raucheranamnese bei weniger als 1 % (8,36,37). Nach Angaben einer Studie der Mayo Clinic CT Screening Trial korreliert die Größe eines pulmonalen Rundherdes signifikant mit der Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung. Demnach haben Rundherde kleiner 3 mm mit 0,2 % die geringste Wahrscheinlichkeit zu entarten, Rundherde der Größe 4-7 mm eine 0,9 %-ige

Entartungswahrscheinlichkeit. Deutlich erhöht ist die Neigung zur Entartung bei Rundherden mit einem Durchmesser von 8-20 mm (18 %). Eine 50 %-ige Wahrscheinlichkeit haben Rundherde größer als 20 mm Durchmesser (38).

Ein weiteres Kriterium nach dem weitere Verlaufkontrollen angeordnet werden ist die Wachstumsrate, d.h. die Verdopplungszeit eines Rundherdes gemessen auf einen definierten Zeitraum. Eine Studie von Hasegawa et al. ergab, dass die Verdopplungszeit bei Rauchern deutlich kürzer war verglichen mit der Verdopplungszeit von Rundherden bei Nichtrauchern. Eine ebenfalls verlängerte Verdopplungszeit wurde bei pulmonalen Rundherden, welche nicht in den konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahmen sichtbar waren, nachgewiesen (39). Weitere Veröffentlichungen, die sich auch mit der Messung der Verdopplungszeit von pulmonalen Rundherden befassten, errechneten eine mittlere Tumorverdopplungszeit von 160-180 Tagen bei konstantem Wachstum. Jedoch beschrieben alle Studien eine große Variation der Verdopplungszeit, da 22 % der Tumoren 465 Tage und zum Teil noch länger zum Verdoppeln des Volumens benötigten (40,41).

Abgesehen von Kriterien, die den pulmonalen Rundherd direkt in Größe, Verdopplungszeit und Morphologie betreffen, wird zudem noch ein relatives Risiko angegeben, im Laufe des Lebens an Lungenkarzinomen zu erkranken. Es bezieht sich in erster Linie auf die Nikotininhalation, des Weiteren werden berufliche Exposition von karzinogenen Substanzen und eine genetische Prädisposition diskutiert (42-44).

Nach Empfehlung der Fleischner Society sollten folgende Einteilung und Kriterien für das Management vorgenommen werden (Tab.6).

Tab.6: Management von pulmonalen Rundherden

Rundherdgröße (mm)	Low-risk Patienten	High-risk Patienten
≤ 4	keine weitere Abklärung	Abklärung nach 12 Mo., wenn unverändert keine weitere Abklärung
> 4-6	Abklärung nach 12 Mo., wenn unverändert keine weitere Abklärung	Abklärung nach 6-12 Mo. + 18-24 Mo, falls ohne Veränderung
>6-8	Abklärung nach 6-12 Mo. + 18-24 Mo, falls ohne Veränderung	Abklärung nach 3-6 Mo. + 9-12 Mo. und 24 Mo., falls ohne Veränderung
> 8	Abklärung nach 3, 9 u. 24 Mo. PET und/oder Biopsie	Abklärung nach 3, 9 u. 24 Mo. PET und/oder Biopsie
Daten angepasst von: (4) MacMahon et al., Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society, Department of Radiology, University of Chicago, Radiology 2005; 237: 395-400		

Unter Low-risk Patienten werden alle Patienten zusammengefasst, die eine geringe oder keine Nikotinexposition in der Vergangenheit hatten und bei denen wenige/ keine anderen Risikofaktoren bekannt sind. High-risk Patienten haben eine positive Raucheranamnese und/ oder erfüllen einen/ mehrere Kriterien für andere Risikofaktoren.

In den oben erwähnten Studien wurden 99 % der Rundherde kleiner 4 mm als benigne diagnostiziert, sodass in diesen Fällen keine weitere Abklärung nötig wird. Finden sich jedoch Anzeichen veränderter Morphologie oder handelt es sich bei diesem Patienten um Hochrisikopatienten, so wird eine weitere Abklärung nach 12 Monaten empfohlen (4). Die Größe eines Rundherdes korreliert mit der Intensivität und dem engeren Zeitabstand der Verlaufkontrollen. Wird ein Rundherd mit einem Durchmesser größer 8 mm identifiziert sollten zusätzlich zu einer engmaschigen CT-Kontrolle über 3, 9 und 24 Monate weitere diagnostische Verfahren, wie eine Positronenemissionstomographie (PET), CT mit Kontrastmittelgabe, thorakoskopische Resektion oder eine perkutane Feinnadelbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt werden (44-47).

Obgleich die Größe des Rundherdes die entscheidende Rolle für das weitere Verfahren spielt, gibt es eine Reihe weiterer Faktoren, die das Management der Verlaufskontrollen beeinflussen. Anzumerken ist, dass der Häufigkeitsgipfel an einem Bronchialkarzinom zu erkranken zwischen dem 55. – 66. Lebensjahr liegt und nur ca. 5 % der Patienten unter 40 Jahre alt sind, in diesen Ausnahmefällen werden bevorzugt einfache niedrig-dosis CT-Scans alle 6 – 12 Monate durchgeführt, um eine erhöhte Strahlenexposition zu vermeiden (4,21). Differentialdiagnostisch müssen zur Unterscheidung von benigne und maligne die Rundherde unabhängig von der Größe betrachtet werden. Zeichen für Benignität sind (zentrale) Kalzifizierungen in kleinen Rundherden (48). Zudem kann die Lokalisation des Rundherdes einen Hinweis auf Malignität geben, da einzelne pulmonale Rundherde gehäuft in oberen Lungenlappen vorkommen (49). Auch eine Krebserkrankung in der Vorgeschichte kann eine maligne Aktivität vermuten lassen, sofern der Primärtumor und dessen Eigenschaften dieser entsprechen können (50).

Das Management von pulmonalen Rundherden sollte zu den oben genannten Kriterien das Alter und auch Vorerkrankungen der Patienten berücksichtigen, da man unter Einbeziehung der Größe und der Verdopplungszeit einschätzen kann, ob der Patient im weiteren Verlauf seines Lebens Symptome entwickeln wird (51,52,36). Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit multiplen Komorbiditäten wird dementsprechend häufig eine konservative Behandlung in Betracht gezogen (52). Unabhängig von anderen Kriterien zum Management von pulmonalen Rundherden werden Patienten mit nicht-kalzifizierten Rundherden, die größer als 8 mm sind, umgehend weiteren diagnostischen Verfahren unterzogen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Management von pulmonalen Rundherden von diversen Kriterien, Faktoren und Bedingungen abhängt und somit ein individuelles Verlaufmanagement für den einzelnen Patienten erstellt werden muss. Weiter ist zu beachten, dass intrapulmonale Rundherde (insbesondere kleine Rundherde) in den konventionellen Röntgen-Aufnahmen des Thorax sehr unzuverlässig detektiert werden und gleichermaßen auch Rundherde in der Computertomographie übersehen werden können. Dieser Aspekt wirft die Diskussion auf, wie die radiologische Diagnostik verbessert werden kann, sodass Rundherde mit einer signifikant höheren Sensitivität detektiert und beurteilt werden können. Bereits in vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die Computer-assistierte Diagnose ein mögliches Verfahren ist, welches die Sensitivität der Detektion von intrapulmonalen Rundherden signifikant steigert (53,54,55). Weitere Studien belegen ebenfalls die hohe Sensitivität der CAD für die Detektion von intrapulmonalen Rundherden. Armato et al. (83) evaluierten eine Sensitivität von 80 %, ebenso Goo et al. (96) mit 84 %. Eine Studie von Lee

et al. (100) zeigte sogar eine Sensitivität 94 %. Demzufolge muss die CAD als mögliche Methode zur Detektion von intrapulmonalen Rundherden in Betracht gezogen werden. Die weiterführende Darstellung dieses Verfahrens und seiner Anwendungsgebiete folgt in Kapitel 3.

2 Technische Grundlagen

2.1 Prinzip der CT

Die Computertomographie ist eines der im Klinikalltag am häufigsten eingesetzten radiologischen Verfahren. Mit ihrer Hilfe lassen sich Organe, Weichteile und anatomische Strukturen des Körpers überlagerungsfrei darstellen, was die Computertomographie zu einer sicheren diagnostischen Stütze in den verschiedensten medizinischen Fachrichtungen hat werden lassen. Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung in den letzten 30 Jahren werden heute immer sensitivere und exaktere Möglichkeiten zur sicheren Diagnosestellung erzielt.

Die Computertomographie ist ein Röntgenverfahren bei dem der menschliche Körper in Schnittbildern dargestellt wird. Durch dieses Schnittbildverfahren wird eine projektionsfreie Darstellung der gewünschten Organe erreicht. Wie beim konventionellen Röntgen passiert die Strahlung den menschlichen Körper, wobei die verschiedenen Strukturen je nach ihrer Dichte diese unterschiedlich abschwächen. Durch einen Strahlendetektor wird die den Körper durchdrungene Röntgenstrahlung detektiert. Ebenso wie im konventionellen Röntgen können durch die Computertomographie von -1024 HU bis +3071 HU, also 4096 verschiedene Graustufen dargestellt werden. Mit der CT werden axiale Schichten dargestellt, während sich das Bild beim konventionellen Röntgen lediglich als Projektionsbild präsentiert (56). Die Berechnung der Dichtewerte erfolgt nach der so genannten Hounsfield-Skala (HE). Demnach ergeben sich definitionsgemäß folgende Dichtewerte (57):

- Luft: -1000 HE
- Lunge: -850 HE
- Fett: -100 HE
- Wasser: 0 HE
- Blut: 40 HE
- Muskulatur: 60 HE
- Knochen: >100 HE

2.1.1 Hounsfield-Skala

Mit Hilfe der Hounsfield-Einheiten/ Units (HE oder international HU) kann der Schwächungskoeffizient μ_G für das gewünschte Gewebe berechnet werden:

$$\text{CT-Zahl} = (\mu_G - \mu_{\text{Wasser}}) / \mu_{\text{Wasser}} \times 1000 \text{ HU}$$

Der errechnete Schwächungskoeffizient wird relativ zur Schwächung von Wasser abgegeben. Wasser hat demnach definitionsgemäß den Wert 0 HU. Luft (-1000 HU) und Wasser (0 HU) dienen als Fixpunkte auf der Hounsfield-Skala, da diese CT-Werte unabhängig von der Energie der Röntgenstrahlung sind (58).

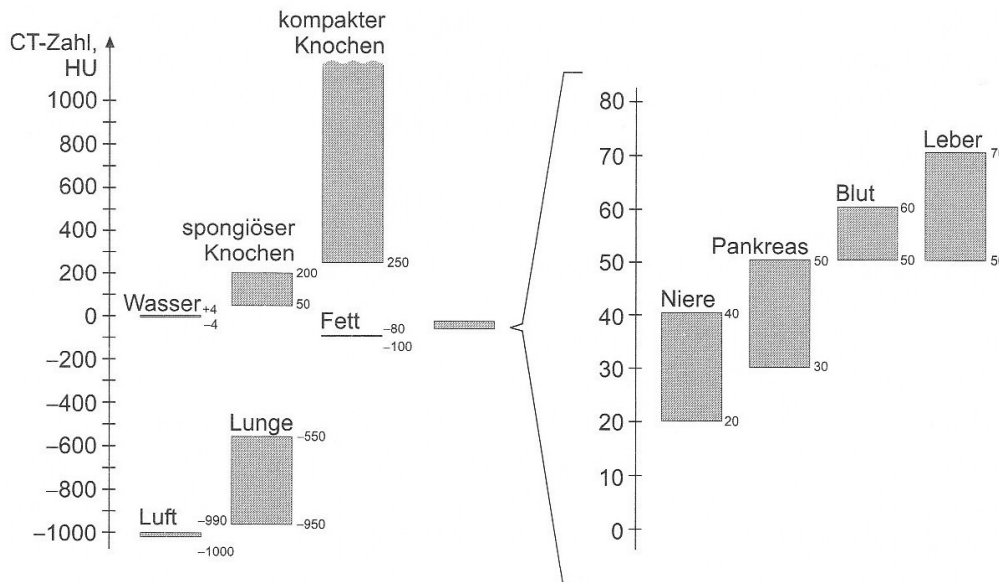


Abb.6: Die Hounsfield-Skala. (Quelle: Kalender WA, Computertomographie, Publics Corporate Publishing, Erlangen, 2006 (58))

2.1.2 Fensterung

Unterschiedliche Fenstereinstellungen geben verschiedene Bildeindrücke- und aussagen, die diagnostisch genutzt werden können. Voraussetzung ist die korrekte Wahl von Fenstermitte und -weite. Es werden generell drei Fenstereinstellungen unterschieden: Thoraxfenster, Lungenfenster und Weichteilfenster. Im Thoraxfenster mit einer Fensterweite von 2000 HU und einer Fenstermitte von -500 HU können Weichteilstrukturen, Luftverteilung und Lungen-Weichteilübergänge abgebildet werden. In dem Lungenfenster (Fensterweite: 800 HU, Fenstermitte: -800 HU) kann das Lungenparenchym gut dargestellt werden, jedoch ist eine Beurteilung von Dichteunterschieden von Weichteilen dadurch eingeschränkt. Im Weichteilfenster einer Fensterweite von 450 HU und einer Fenstermitte von 50 HU sind Lymphknoten, Gefäße und Weichteilprozesse darstellbar, die durch Applikation von Kontrastmittel näher differenziert werden können.

2.2 Entwicklung der CT-Technologie - Vom single-spiral-CT zum multi-slice CT

Die Einführung der Spiral-Computertomographie revolutionierte Anfang der 90er Jahre, die bereits 1967 vom englischen Physiker Hounsfield entwickelte Computertomographie (58,59). Mit dieser neuen Methode konnten Volumendaten erhoben werden und zudem konnten unabhängig von der Position sämtliche Bilder in Längsachse des Patienten (z-Achse) rekonstruiert werden. Weiter wurde durch die Volumendatenerhebung die Basis für die dreidimensionale Bildgebung gelegt, wie z.B. der maximum-intensity projections (MIP) und der multiplanaren Reformationen (MPR) (60). Ein großer Nachteil der Einzel-Spiralaufnahmen war, dass diese sehr häufig von Bewegungsartefakten durchzogen waren, sodass diese Aufnahmen in einer Atemanhaltephase mit einer Dauer zwischen 25-30s durchgeführt wurden. Mit dieser Methode konnten keine größeren Volumina, wie zum Beispiel der gesamte Bauchraum optimal dargestellt werden, da bei einem 1s-Scanner eine Kollimierung von ca. 8 mm gewählt werden musste. Daher entstand ein enormes Missverhältnis zwischen der Auflösung in der Längsachse und der axialen Auflösung (Auflösung in Richtung der Patientenlängsachse) (61,62).

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Leistungsparameter und deren Entwicklung bzw. Veränderung von 1972-2005. Ein deutlicher Fortschritt ist im Bereich der Aufnahmezeit, der Datenaufnahme, der Leistung und der Schichtdicke erkennbar. Im Gegensatz dazu stellte sich bei der Kontrastauflösung schnell ein konstanter Wert ein.

Tab.7: Leistungsmerkmale¹ der CT im Vergleich 1972-2005

	1972	1980	1990	2005
min. Aufnahmezeit	300 s	5-10 s	1-2 s	0,33-0,5 s
Daten pro 360° Scan	57,6 kB	1 MB	1-2 MB	10-100 MB
Daten pro Spiralscan	-	-	24-48 MB	200-4000 MB
Bildmatrix ²	80 x 80	256 x 256	512 x 512	512 x 512
Leistung	2 kW	10 kW	40 kW	60-100 kW
Schichtdicke	13 mm	2-10 mm	1-10 mm	0,5-1 mm
Ortsauflösung	3 Lp/cm	8-12 Lp/cm	10-15 Lp/cm	12-25 Lp/cm
Kontrastauflösung	5mm/5HU/ 50mGy	3mm/3HU/ 30mGy	3mm/3HU/ 30mGy	3mm/3HU/ 30mGy
Daten angepasst von: (58) Kalender WA, Computertomographie, Publics Corporate Publishing, Erlangen, 2006				

¹ typische Werte in der oberen Leistungsklasse

² Die Werte beziehen sich auf die berechnete Matrix. Die Darstellung am Monitor erfolgt häufig über Interpolation als Matrix von 1024 x 1024 Bildpunkten

2.3 Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT)

Durch die Entwicklung der MSCT im Jahr 1998 wurde sowohl die Effizienz der Röntgenröhre gesteigert, als auch eine größere Volumenabdeckung und eine verbesserte axiale Auflösung durch Erhöhung der Rotationsgeschwindigkeit (0,5s) und Mehrschichtenaufnahmen erreicht (63). Mit den neueren Verfahren des 4-Schichten-Spiral-Scanners lassen sich die Untersuchungsdauer und das Untersuchungsvolumen jeweils um das 8-fache verkleinern bzw. vergrößern. Die bedeutsamste Verbesserung liegt aber in der Reduzierung der kollimierten Schichtdicke, und damit der Verbesserung der axialen Auflösung (63). Durch diese Revolution konnte die MSCT auf weitere klinische Bereiche, wie zum Beispiel der Darstellung des Herzens ohne Bewegungsartefakte erweitert werden (64). Trotz dieser neuen Erkenntnisse und Fortschritte brachte die 4-Schicht-CT keine signifikante Verbesserung der longitudinalen Auflösung, diese wurde erst mit der Einführung des 16-Schicht-CT erreicht. Dadurch wurde eine kürzere Aufnahmezeit und zudem eine höhere longitudinale Auflösung erzeugt, sodass eine schnelle Diagnostik von z.B. Traumapatienten, Kleinkindern oder kooperationsunfähigen Patienten ermöglicht wurde (65).

2.4 Technische Daten der MSCT

Die kontinuierliche Rotation von Röntgenröhre und Detektorsystem um den Patienten, der während der Untersuchung mit Hilfe eines CT-Tisches durch die Gantry (Untersuchungsöffnung) bewegt wird, ermöglicht eine überlagerungsfreie Datenerhebung in der Längsachse des Patienten (z-Richtung).

Nachstehende Parameter bestimmen die Strahlendosis und beeinflussen die Bildqualität:

- **Fokusgröße**

Der Fokus oder auch als Brennpunkt bezeichnet ist der Bereich der Anode in dem Röntgenstrahlung durch Aufprall des Elektronenstrahlbündels entsteht. Heute werden Röntgenröhren mit Fokusgrößen von 0,5 bis 1,2 mm eingesetzt. Kleinere Foki werden gewählt, um eine hohe Ortsauflösung zu erreichen, große Foki um hohe Weichgewebs- oder Niedrigkontrastaufösungen darstellen zu können.

Durch die Entwicklung der Springfokustechnologie wird eine doppelte Abtastung in Fächer- und z-Richtung ermöglicht.

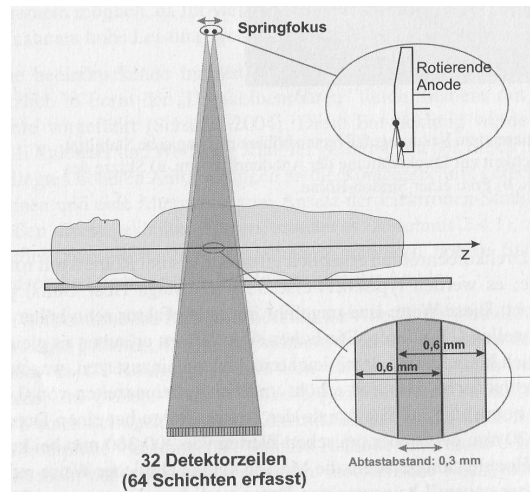


Abb.7: Doppelte Abtastung in z-Richtung mit Springfokustechnologie (58)

- **Kollimatoren**

Mit Hilfe dieser mechanischen Blendensysteme kann die Streustrahlung vor den Detektor verringert und das Strahlenbündel eingengt werden, und so die Ortsauflösung in z-Richtung bestimmt werden.

- **Filterung**

Zwischen Fokus und Aufnahmeobjekt werden Filter eingesetzt, die das Spektrum der Röntgenstrahlung reduzieren, und dem zu folge die Strahlenexposition des Patienten und gleichzeitig Aufhärtingsartefakte vermindern.

- **Pitch**

Als so genannter Pitch-Faktor wird das Verhältnis von Schichtkollimation (mm) (= primäre Einblendung) zu Tischvorschub pro Röhrenrotation (mm) bezeichnet, der ein wichtiges Maß zur Kennzeichnung von Spiral/Helixaufnahmen darstellt (52,63).

Standarddefinition nach der Internationalen Elektronikkommission (IEC):

$$P = \frac{\text{Tischvorschub pro Rotation}}{\text{Gesamtbreite des kollimierten Strahls}} \quad (1.1)$$

Dieser gilt sowohl für Einzelschicht-CT als auch für Mehrschicht-CT. (65) Generell wird der Pitch-Faktor $1 \leq p \leq 2$ gewählt, demnach zeigt er an, ob die Daten mit Überlappungen ($p < 1$) oder mit Lücken ($p > 1$) aufgenommen werden (58,65).

- **Angelegte Röhrenspannung**

Die angelegte Röhrenspannung [kV] bestimmt die Beschleunigung der Elektronen in der Röntgenröhre.

Um computertomographische Untersuchungen des Körperstammes vorzunehmen wird standardmäßig eine Röhrenspannung von 120 kV verwendet.

- **Röhrenstrom-Zeit-Produkt**

Das Röhrenstrom-Zeit-Produkt [mAs] ist sowohl proportional zur Dosis, als auch zu der Anzahl der emittierten Quanten aus der Röntgenröhre. Durch Zusammenführen von Pitch und angelegtem Röhrenstrom kann ein effektives Röhrenstrom-Zeit-Produkt in mAs definiert werden. Daraus resultiert, dass Bildqualität und Dosis bei variablem Pitch konstant bleiben.

2.5 Bildrekonstruktion

Im Anschluss an die Untersuchung des Patienten liegt ein so genannter Rohdatensatz vor, aus dem im weiteren Verlauf mit Hilfe unterschiedlicher mathematischer Algorithmen axiale Schichtbilder rekonstruiert werden können. Vergleicht man die Verfahren der Bildrekonstruktion der konventionellen CT und der Spiral-CT, so wird bei der Spiral-CT der Faltung und Rückprojektion ein Zwischenschritt, die sog. z -Interpolation vorgeschaltet. Würde man ohne zu interpolieren ein Bild aus einem 360° -Spiralsegment rekonstruieren würde dies zu Bewegungsartefakten führen. Durch den Zwischenschritt der z -Interpolation werden Artefakte verhindert und eine Bildrekonstruktion an verschiedenen Positionen ermöglicht. Die am häufigsten eingesetzten Spiral-Interpolationsverfahren sind die linearen 360° und 180° Interpolationen (360° LI und 180° LI). Zu beachten ist bei der 360° LI, dass die Bildauflösung nicht nur von der kollimierten Schichtdicke, sondern auch von der effektiven Schichtdicke abhängig ist. Daraus resultiert, dass die Projektionen in z -Richtung (Längsachse) sich immer weiter voneinander entfernen. Definiert wird diese als FWHM (full width at half maximum = Breite bei halbem Maximum) des Schichtempfindlichkeitsprofils (slice sensitivity profil, SSP). Mit der Weiterentwicklung der sog. z -Interpolation mit Datenrebinning (Datenumsortierung) (180° LI) wurde ein verbessertes Schichtempfindlichkeitsprofil, durch zweifaches Erfassen (z.B. in a.p.- und p.a.-Richtung) der Messwerte in einem Vollumlauf, erreicht (58,65). Weiterhin ist das Increment (Rekonstruktionsincrement, RI) für die Bildrekonstruktion unabdingbar. Das RI beschreibt den Abstand der einzelnen zu errechnenden Bilder untereinander. Die daraus resultierende Überlappung sollte bei $\sim 70\%$ liegen, um eine optimale Ortsauflösung zu gewährleisten (66).

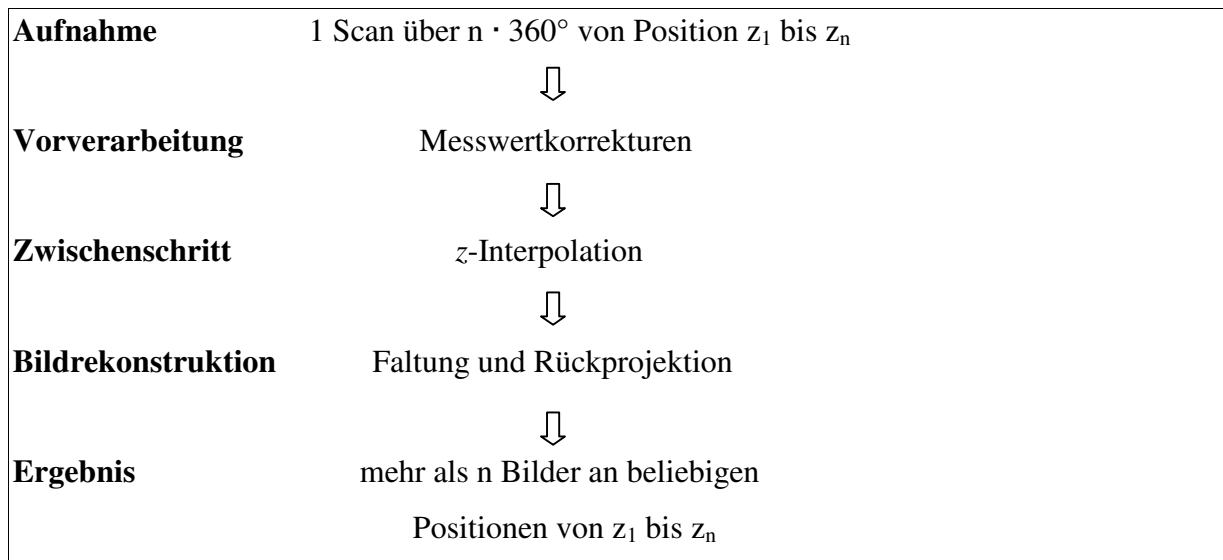


Abb.8: Ablauf vom Scan bis zum endgültigen Bild bei der Spiral-CT (58)

2.6 Bildverarbeitungsmethoden

Mit Hilfe von verschiedenen Rekonstruktionsverfahren besteht die Möglichkeit durch 3D-Veranschaulichungen die Plastizität von im Interesse der medizinischen Indikation stehender anatomischer Strukturen besser darstellen zu können. Unterschieden wird zwischen 2D-Techniken und 3D-Techniken. Generell ist jedes CT-Bild durch eine zweidimensionale Darstellung charakterisiert und ist verglichen mit der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) auf die Transversalebene als direkte Aufnahmeebene limitiert. Die Multiplanare Reformatierung ist eine 2D-Technik bei der die Schnittebenen in jeder beliebigen Raumorientierung durch das Untersuchungsvolumen gewählt werden können. Durch die interaktive MPR (auch Thick-MPR oder Slab-MPR), die eine Erweiterung der oben genannten Technik darstellt, werden viele dünne Schichten zu beliebig dicken Schichten zusammengelegt und dadurch das Rauschen reduziert. Dieses Verfahren bietet einen großen Vorteil in der Betrachtung von z.B. Gefäßen oder Strukturen, die durch unterschiedliche Schichtbilder verlaufen. Eine Sonderform der MPR ist die Curved Planar Rekonstruktion (CPR), die bei Reformation von Gefäßen, Gallengängen, Bronchien oder Kiefer-Aufnahmen Anwendung findet. Demnach werden gekrümmte Bereiche zur Darstellung in einem Bild geglättet.

3D-Techniken dienen einer realitätsgetreuen Präsentation in nur einer CT-Aufnahme. Der Nachteil der 3D-Bildverarbeitungstechniken ist, dass im Gegensatz zur den 2D-Techniken, die Originalinformationen des ursprünglichen CT-Bildes verloren gehen.

Die Shaded Surface Display (SSD) ist ein 3D-Verfahren zur Oberflächendarstellung, bei der ein HE-Schwellenwert festgelegt wird und mit Hilfe eines Suchstrahls ein Datenvolumen definiert wird, welcher aus der Gesamtheit der reflektierenden Punkte eine Oberfläche errechnet. Diese Technik hat ihr Hauptanwendungsgebiet in der Skelettdiagnostik.

Bei der Maximum Intensitätsprojektion (MIP) handelt es sich um eine CT-basierte Projektionsdarstellung. Dargestellt werden alle Voxel ab einem definierten Schwellenwert entlang eines Suchstrahls. Um eine dreidimensionale Ansicht zu erhalten müssen mehrere MIP-Aufnahmen aus verschiedenen Betrachtungswinkeln erzeugt werden. Angewendet wird die MIP zur Darstellung aller Gefäße und des Harntraktes unter Kontrastmittelgabe. Die Dünnschicht-MIP (MIP-Range) zielt auf eine bessere Ortsauflösung indem nur ein bestimmter Teil des Volumens, sog. „Volume of Interest“ (VOI), benutzt wird, z.B. in der Lungendiagnostik oder bei CT-gesteuerten Angiographien (66).

Die Volume Rendering-Technik (VRT), ein Verfahren mit dem die Möglichkeit besteht, Volumen zu visualisieren und Farben zu codieren, wird durch ihre Vielfältigkeit in der Darstellung unterschiedlichster morphologischer Strukturen in Zukunft als 3D-Darstellungsverfahren der Wahl angesehen. Bei dieser Methode werden sämtliche Werte entlang des Suchstrahls ausgewählt. Demnach können bei veränderbaren Transferfunktionen jedem CT-Werteintervall sowohl die Opazität (Durchsichtigkeitswert) als auch Farbe zugeordnet werden. Eine Sonderform der VRT ist das perspektivische VR (pVR) das primär bei virtuellen Endoskopien (VE) zum Einsatz kommt. Dabei wird eine virtuelle Kamera durch die Struktur bewegt und erstellt 3D-Aufnahmen des Hohlraumes. Da es einem virtuellen Flug durch das Organ gleicht wird diese Technik auch als „fly through“ bezeichnet. Sie findet ihre Anwendung in der Colongraphie, Bronchiographie, größeren Gefäßen und dem Nasennebenhöhlensystem.

2.7 Bildqualität

Grundsätzlich soll für alle CT-Untersuchungen, wie auch beim konventionellen Röntgen das ALARA-Prinzip (As Low As Reasonably Achievable) Anwendung finden. Die Strahlenbelastung für den Patienten sollte so niedrig wie möglich gehalten werden, in Äquivalenz mit einer optimalen örtlichen Auflösung und Kontrastauflösung.

- **Ortsauflösung**

Die Möglichkeit eines bildgebenden Systems feinste Details getrennt darstellen zu können wird als Ortsauflösung bezeichnet. Unterschieden werden müssen bei der Darstellung die Auflösung in der z - oder Körperlangachsenrichtung und die Auflösung in der x/y -Aufnahmeebene. Eine hohe Auflösung ist für die Bildnachbearbeitung mit der Computer-assistierten Diagnose von großer Bedeutung, um eine möglichst realistische Darstellung der Strukturen zu erhalten. Die Ortsauflösung in der Bildebene (x/y -Aufnahmeebene) wird von unterschiedlichen geometrischen Faktoren, der Detektorteilung – und apertur, der Fokusgröße und der Fokusbewegung beeinflusst. Zudem kommt bei der CT der Rekonstruktionsalgorithmus als wichtiger Einflussparameter hinzu.

Ein weiterer Parameter mit Einfluss auf die Ortsauflösung in Aufnahmeebene ist die Bildmatrix. Diese wird bei Rekonstruktionen mit großem Zoomfaktor errechnet. Das Messfeld FOM (field of measurement) wird mit seinem Gesamtdurchmesser D_{FOM} erfasst. Die Darstellung erfolgt entweder komplett, in diesem Fall beträgt der Zoomfaktor 1 (ZF) oder man wählt einen „field of view“ (FOV) mit dem Durchmesser D_{FOV} bei einem Zoomfaktor >1 .

$$D_{FOV} = \frac{D_{FOM}}{ZF}$$

Gebräuchlich ist die Wahl einer quadratischen Bildmatrix mit 512×512 und einem Messfeld von ca. 50 cm. Sollen besonders kleine Strukturen, wie es zum Beispiel bei Lungenaufnahmen der Fall ist, dargestellt werden, so muss der Durchmesser des kleinsten aufzulösenden Details d_{\min} zwei- oder mehrfach größer sein als die Pixelgröße (Nyquist-Bedingung).

$$W_{Pixel} \leq 0,5 \cdot d_{\min}$$

Die Stärke des Signalbeitrags eines zum Grenzwert hin unendlich klein werdenden Objektes in einer definierten Lokalisation auf der z -Achse in der Aufnahme wird durch die Schichtempfindlichkeitsprofile (engl. slice sensitivity profile, SSP) wiedergegeben. Die ideale Form des Schichtprofils entspricht einem Rechteck, wobei kleine Objekte zu 100 % in einer Schicht erfasst werden.

Bis heute wurde die Ortsauflösung entlang der z -Achse im Normalfall ungeachtet gelassen, und nur die Schichtdicke zur Errechnung findet Anwendung. Ihre Bestimmung wird durch die Weiterentwicklung der 3D-Darstellungen und Volumenuntersuchungen in Zukunft immer mehr von Bedeutung werden.

- **Bildpunktrauschen**

Die Detektordosis, die Absorption im strahlenexponierten Objekt, die Bildrekonstruktion und das Elektronikrauschen bestimmen das Bildrauschen. Das physikalisch bedingte Quantenrauschen ist der Hauptfaktor für Messfehler der Schwächung im CT. Die Berechnung des Bildpunktrauschens σ wird generell in einem Wasserphantom vorgenommen und errechnet in einem homogenen Wertebereich (region of interest – ROI) als Standardabweichung seiner Dichtewerte.

Der Rauschwert σ vergrößert sich bei Abnahme der Schichtdicke S [in mm] und des Röhrenstrom-Scanzeit-Produktes Q [mAs] und bei erhöhter Schwächung I_0/I . Zu beachten ist, dass das Rauschen keiner linearen Veränderung folgt, sondern sich über die Quadratwurzel mit den angegebenen Parametern ändert.

$$\sigma = f_A \cdot \sqrt{\frac{I_0/I}{\varepsilon \cdot Q \cdot S}}$$

ε : Maß für die Effizienz des Gesamtsystems

f_A : Einfluss des Rekonstruktionsalgorithmus

I_0 : Primärintensität

I : Intensität der Röntgenstrahlung

- **Kontrastauflösung**

Das Sichtbarmachen von Strukturen und Details mit niedrigem Kontrast im Vergleich mit dem benachbarten Areal wird als Kontrastauflösung bezeichnet. Die Messung der Kontrastauflösung ist schwierig, da sie zum größten Teil von der subjektiven Bewertung durch den Betrachter beurteilt wird. Weichteilgewebskontraste sind in der Praxis am häufigsten anzutreffen. Die Kontrastauflösung ist abhängig von dem Verhältnis von Signal zu Rauschen (signal-to-noise ratio – SNR) und der Ortsauflösung des Systems. Demnach gilt, dass kleinere Objekte besser erkannt werden können, je größer das Verhältnis von Signal zu Rauschen und die Ortsauflösung sind. Die Kontrastauflösung lässt sich ebenfalls durch die Höhe der Dosis beeinflussen, dem zu folge vergrößert sich das Signal-Rausch-Verhältnis bei einer Dosiserhöhung, das Bildrauschen nimmt ab und der Kontrast verbessert sich. Bei

Organen, die bereits einen hohen Kontrast aufweisen, wie zum Beispiel die Lunge, müssen keine hohen Kontraste mehr erzielt werden, sodass eine Low-Dose-Computertomographie bestens für diese Darstellung geeignet ist (10).

- **Artefakte**

Bei der Betrachtung eines Bildes muss beachtet werden, dass das Bild eine getreue Abbildung der Wirklichkeit ist. Abweichungen werden künstlich durch das bildgebende Verfahren erzeugt und werden als Artefakte bezeichnet. Als Ursachen für die Entstehung von Artefakten in der Computertomographie sind patientenbedingte, Anatomie- und Pathologie bedingte, physikalischbedingte, Rekonstruktionsbedingte Artefakte und solche, die durch das Mess- und Auswertesystem verschuldet, hervorzuheben (66).

Tab.8: Beispiele für unterschiedliche Artefaktursachen (5)

Kategorie	Zuordnung	Ursache	Charakteristik	Korrektur
Patientenbedingt	Bewegungsartefakt	Atem	Doppelkontur	Schnellere Scanzeit, Atemanhaltetechnik
Anatomie- und pathologie-bedingt	Post OP	Narbgewebe, Rezidivgewebe	Vortäuschen einer Läsion	Applikation von i.v. KM
Physikalisch bedingt	Strahlenaufhärtung	Metallimplantat	hyper-u. hypodense Streifen	Metallartefakt-reduzierungsprogramm
Rekonstruktions-bedingt	Rauschen	Zu niedrige mAs, falscher Filter	Verschleiern von Strukturen	Parameteroptimierung mAs ↑
Mess- u. Auswertesystem bedingt	Falsche HE-Werte	unzureichende Kalibrierung des Detektors	alternierende hypo- u. hyperdense breite Streifen	Kalibrieren

2.8 Strahlenexposition und Strahlendosis in der Computertomographie

Durch die hohe Leistungsfähigkeit, die Vereinfachung der Nutzung und der größeren Verfügbarkeit der neuen CT-Geräte ist eine deutliche Zunahme des Einsatzes der Computertomographie und folglich auch der Strahlenexposition der Bevölkerung zu verzeichnen (67,68).

2.8.1 Grundprinzipien

Ein wichtiges Ziel ist es die Strahlenexposition der Patienten so weit wie möglich zu reduzieren. Demnach sind bei der Computertomographie folgende Grundprinzipien des Strahlenschutzes zu befolgen:

1. **Rechtfertigung:** Es muss ein auszureichender medizinischer/ therapeutischer und diagnostischer Nutzen resultieren, der gegenüber der Schädigung des Patienten durch die Exposition abzuwägen gilt. Weiter muss ausgeschlossen werden, dass alternative Verfahren, in denen der Patient keiner Strahlenexposition ausgesetzt ist, nicht anwendbar sind und keine vergleichbare Wirksamkeit, Risiko und Nutzen aufweisen.
2. **Optimierung:** Unter Berücksichtigung sozialer und wirtschaftlicher Faktoren, sind sämtliche Dosen durch medizinische und radiologische Interventionen insofern zu reduzieren, dass verwertbare diagnostische Informationen resultieren (69).

2.8.2 Technische Messgrößen der Dosis

Als technische Messgrößen zur physikalischen Erfassung der Dosis sind folgende Parameter festgelegt worden:

- Dosisverteilung im Raum, Ortsdosis $D(x,y,z)$
- Dosisverteilung senkrecht zur Schicht, Dosisprofile $D(z)$
- Dosisverteilung in der Schicht $D(x,y)$

Der erstgenannte Parameter bezieht sich auf die Exposition des Untersuchers, die beiden weiteren Parameter sind für die Abschätzung der Strahlenexposition des Patienten direkt bestimmt (58).

2.8.3 Einflussgrößen auf die Patientendosis

1. Organdosis

Die Organdosis D_T (in mGy) ist ein gemittelter Wert der absorbierten Dosis über das gesamte im Interesse der Untersuchung stehende Organ bzw. der Organregion, welcher zur Berechnung der Effektivdosis obligat ist (10,12).

Das Strahlenrisiko ist sowohl abhängig von dem alters- und geschlechtsspezifischen Malignomrisiko des strahlenexponierten Organbereichs als auch von den Organdosen (in mGy) (70).

Die Internationale Strahlenschutzkommission (ICRP) hat einen so genannten Gewebewichtungsfaktor w_T festgesetzt, der als Referenzwert in Bezug auf Alter und Geschlecht ermittelt wurde.

2. CT-Dosisindex CTDI

Der Computertomographie-Dosis-Index ($CTDI_w$) beschreibt die durchschnittliche Strahlendosis in einer einzelnen axialen Aufnahmeebene (61). Er wird über den $CTDI_{100}$ an Plexiglas-Phantomen durch Messung mit 100 mm langen Ionisationskammern bestimmt und ist durch folgende Formel definiert:

$$CTDI_w = 1/3 CTDI_{100} (\text{Zentrum}) + 2/3 CTDI_{100} (\text{Peripherie})$$

Diese Definition ist ausschließlich für die Einzelschicht-CT anwendbar. Da in der Spiral-CT keine Einzelschichten, sondern Volumina dargestellt werden sollen und Lücken und Überlappungen berücksichtigt werden müssen, muss der Pitch einbezogen werden:

$$CTDI_{vol} = 1/p \cdot CTDI_w = mAs \cdot 1/p \cdot (CTDI_w)_n$$

3. Dosislängenprodukt

Das Dosislängenprodukt (DLP) [mGycm] berechnet sich aus dem Produkt der applizierten Gesamtdosis $CTDI_{vol}$ und der Scanlänge l . Werte multipler Scans bei mehrphasigen Untersuchungen werden addiert. Durch das DLP werden auch Bereiche des so genannten „overranging“ (zu Beginn und am Ende zusätzlich exponierte Regionen) mit einbezogen, ohne deren Daten eine Interpolation der ersten und letzten Schicht nicht möglich wäre (67,71). Das DLP ist folgendermaßen definiert (72):

$$DLP_{vol} = CTDI_{vol} \cdot l$$

4. effektive Dosis

Mit Hilfe der Gewebewichtungsfaktoren w_T lässt der Anteil des exponierten Organs oder Gewebes T , an dem Risiko an strahleninduzierten Krebserkrankungen zu erkranken, angeben. Handelt es sich bei der Bestrahlung um keine Ganzkörperexposition, so wird die Summe der gewichteten mittleren Äquivalenzdosen D_T in den verschiedenen Organen berechnet.

$$E = \sum w_T \cdot H_T \quad [\text{Sv} = \text{Sievert}]$$

Effektivdosis (in mSv) ist eine solide Messgröße, die das relative Risiko der unterschiedlichen Organregionen einbezieht und die stochastische Strahleneinwirkung bei unterschiedlichen diagnostischen Verfahren vergleichbar und anschaulich darstellt (65, 70).

Dadurch, dass bei der Berechnung der Effektiven Dosis alterunabhängige Gewebewichtungsfaktoren eingesetzt werden, wird die Veränderung des Risikos unterschiedlicher Organe in verschiedenem Lebensalter nicht berücksichtigt (63). Berechnungen zu Folge liegen die mittleren effektiven Dosen der deutschen Bevölkerung durch medizinische und natürliche Strahlenexposition im Bereich von jeweils 2 mSv/ Jahr (73).

Tab.9: Einflussgrößen auf die Patientendosis

Parameter	Einflussnahme auf die Dosis
Hochspannung	kV-Werte (Anpassung der kV-Werte in Abhängigkeit von der Fragestellung, Angioprotonkollle, Dosisreduktion bei Kindern)
Filter	höhere Filterung ist vorteilhaft
Röhrenstrom	linearer Anstieg der Dosis mit dem mA-Wert
Scanzeit	linearer Anstieg der Dosis mit der Scanzeit
Schichtdicke S	annähernd linearer Anstieg der Dosis mit S (gilt nur für die Aufnahme einzelner Schichten!)
Aufnahmevolumen V	annähernd linearer Anstieg der Dosis mit V
Daten angepasst von: (58) Kalender WA, Computertomographie, Publics Corporate Publishing, Erlangen, 2006	

2.8.4 Dosisgrenzwerte

Die Internationale Strahlenschutzkommission (ICRP) hat nach neuer Beurteilung des Strahlenrisikos die Dosisgrenzwerte für die verschiedenen Altersgruppen beruflich exponierter Personen und auch der Bevölkerung deutlich herabgesetzt (siehe Tab.10).

Tab.10: Dosisgrenzwerte der effektiven Dosis – Vergleich zwischen aktueller und alter RöV/StrlSchV

Beruflich strahlenexponierte Personen	Gültige Grenzwerte	Veraltete Grenzwerte
> 18 Jahre alt	20 mSv/ Jahr	50 mSv/ Jahr
< 18 Jahre alt	1 mSv/ Jahr	5 mSv/ Jahr
< 18 Jahre alt mit Zustimmung der Behörde	6 mSv/ Jahr	-
Gebärfähige Frauen	2 mSv/ Jahr	5 mSv/ Jahr
Ungeborenes Kind	1 mSv am Uterus ab Mitteilung der Schwangerschaft	-
Modifiziert nach: (73) Loose R, Wucherer M, Berufliche Strahlenexposition, Radiologe, 2007; 47[Suppl 1]; S.27-S40		

2.9 Die MSCT als Screening-Verfahren

Die MSCT der Lunge wird sehr häufig zur Identifikation von pulmonalen Rundherden und zum Staging angewendet (65). Obligate Voraussetzungen für die Etablierung der MSCT als Screening-Methode sind eine große Volumenabdeckung in einer einzelnen Atemphase und die hohe örtliche Auflösung bei maximal reduzierter Strahlendosis. Durch die Computertomographie wurden nach Angaben der ELCAP-Studie intrapulmonale Auffälligkeiten deutlich früher identifiziert als in der konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme. Demnach können Patienten frühzeitiger einer adäquaten Therapie und Verlaufskontrollen unterzogen werden.

3 Computer-assistierte Diagnose (CAD)

Die CAD findet heute in vielen verschiedenen Bereichen der Radiologischen Diagnostik Anwendung. Sie wird in unterschiedlichen radiologischen Verfahren, wie zum Beispiel der Computertomographie (Thorax zur Detektion von intrapulmonalen Rundherden), der Mammographie, der virtuellen Kolonoskopie oder der Knochendichtemessung in Anspruch genommen (74). Die Hauptanwendungsgebiete der CAD sind die Detektion von Pathologien in der Mammographie (75-77), dem konventionellem Röntgenthorax (78,79) und der Computertomographie (80,81).

Ein großes Problem bei der Detektion von pulmonalen Rundherden stellt die hohe Rate der falsch-negativen Ergebnisse dar (82,83). In diversen Studien, zum Beispiel für Thorax-CT und Mammographie, zeigte sich, dass der Prozentsatz an falsch-negativen Diagnosen durch eine doppelte Befundung durch zwei Radiologen (sog. double reading) signifikant reduziert werden konnte (84-86). Jedoch besteht im klinischen Alltag oft nicht die Zeit, aufgrund von Personalmangel, alle einzelnen Aufnahmen durch zwei Radiologen befunden zu lassen (53).

Weiter muss zwischen dem Einsatz der CAD als sog. „second reader“ und „first reader“ unterschieden werden. Wird die CAD-Software als Erstleser eingesetzt, also vor der eigentlichen Befundung durch den Radiologen, werden die Ergebnisse dem Radiologen direkt präsentiert. Kommt die CAD als Zweitleser zum Einsatz werden dementsprechend die Ergebnisse dem Radiologen nach seiner primären Befundung aufgezeigt. Beide Vorgehensweisen zeigen sowohl Vor- als auch Nachteile. Vorteile der CAD als Erstbefunder ist, dass dem Radiologen direkt verdächtige Läsionen dargestellt werden und eventuell dadurch ein höherer Arbeitsumsatz und eine Zeitersparnis erreicht werden kann. Nachteilig ist bei dieser Verfahrensweise, dass Läsionen, welche nicht von der CAD-Software demonstriert werden, nicht beachtet werden könnten und der Radiologe sich ausschließlich auf den Computer und dessen dargestellten Ergebnisse stützt. Wird hingegen die CAD als Zweitbefunder eingesetzt, ist der Radiologe gezwungen zuerst seine gewohnte Befundung durchzuführen, und sich im Anschluss die Ergebnisse der CAD präsentieren zu lassen. Dies hat den Vorteil, dass der Radiologe keine Ablenkung durch bereits markierte Läsionen erfährt und sich auf seine eigene Befundung konzentrieren kann; nachteilig ist, dass diese Vorgehensweise einen zusätzlichen Zeitaufwand aufgrund der doppelten Befundung zur Folge hat. Der Einsatz der CAD als Zweitbefunder hat sich bereits in vielen Studien etabliert, da durch die Präsentation der Ergebnisse nach Durchsicht durch den Radiologen insbesondere

die Läsionen, die von dem Radiologen nicht detektiert wurden, näher betrachtet werden konnten.

Aufgrund der oben dargestellten Vorteile des Einsatzes der CAD als Zweitbefunder kommt die CAD als so genannte „zweite Meinung“ (engl. „second reader“) zur Geltung, um die Rate an falsch-negativen Ergebnissen zu reduzieren. In Studien, in denen zum einen der Radiologe unabhängig die CT-Daten auswertete und zum anderen mit Hilfe eines Computer-aided Detection Systems zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Sensitivität. Durchschnittlich stieg die Sensitivität von 50 % der Resultate der Radiologen ohne CAD auf 76 % mit Hilfe der CAD (54).

Bis heute gibt es viele Studien, die eine Erhöhung der Sensitivität der Ergebnisse mit Hilfe der CAD darstellen (80,83,87,88). Dennoch besteht weiterhin das Problem der falsch-positiven Resultate nach Detektion mit der CAD, da aufgrund von falsch-positiven Ergebnissen fälschlicherweise an einem gesunden Patienten weitere diagnostische und eventuell therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden könnten und folglich Patienten durch eine Überdiagnostizierung zu Schaden kommen würden (80,83,87,88).

Mit Hilfe der CAD von intrapulmonalen Rundherden kann nicht nur die Anzahl an falsch-negativen Ergebnissen reduziert und die Lokalisation von pulmonalen Rundherden bestimmt werden, sondern auch das Volumen errechnet und graphisch präsentiert werden. Durch Errechnen des Volumens und des Durchmessers von pulmonalen Rundherden kann ihr Wachstum, als bedeutendster Parameter für maligne Entartung, frühzeitig detektiert werden (89,90). Die Messung des Volumens eines intrapulmonalen Rundherdes ermöglicht, verglichen mit der Messung des Durchmessers, eine genauere Darstellung und Quantifizierung der detektierten Läsion (101). Zudem lassen sich mittels Volumetrie kleinste Größenveränderungen sensitiver darstellen (102). Jedoch ist die softwaregestützte Volumetrie stark von der Messgenauigkeit und der Genauigkeit der volumetrischen Methoden abhängig (109). Des Weiteren muss sich die softwaregestützte Volumetrie in großen klinischen Studien etablieren, um in der klinischen Routine zum Einsatz kommen zu können (110). Die derzeit angewandte Methode zur Verlaufskontrolle von Tumorwachstum ist die ein- oder zweidimensionale Größenbestimmung einer Tumormasse nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Kriterien (RECIST- Kriterien) oder der World Health Organisation (WHO) (111). In der folgenden Tabelle werden die RECIST-Kriterien dargestellt, die zur Evaluierung eines Therapieansprechens bei soliden Tumoren angewendet werden.

Tab.11: RECIST-Kriterien

	RECIST-Kriterien
Messung der Läsion	unidimensional (längster Diameter in axialen Schichten)
Kategorien der Evaluation	
Komplette Remission [CR]	komplettes Verschwinden aller Zielläsionen
Partielle Remission [PR]	> 30 % Abnahme des Diameters aller Zielläsionen
Konstanter Zustand [SD]	weder Remission noch Progression
Progression [PD]	> 20 % Zunahme der Summe der Diameter aller Zielläsionen oder Auftreten neuer Läsionen
Evaluierte Läsionen	maximal 5 pro Patient, maximal 2 pro Organ
Daten angepasst von (111): Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), European Journal of Cancer 2009;45:228-247	

4 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll die Sensitivität der CAD zur Detektion von intrapulmonalen Rundherden in der MSCT des Thorax untersucht werden.

Hierbei soll der Einfluss der Größe und der Lokalisation auf die Sensitivität evaluiert werden.

Zu dieser Untersuchung sollen folgende Parameter zur Sensitivitätskontrolle ermittelt werden:

1. Volumen [mm]
2. Min. Diameter [mm]
3. Max. Diameter [mm]
4. medianer Durchmesser [mm]
5. Lokalisation
6. richtig positive/ falsch positive Erkennung

Des Weiteren wird der Frage nachgegangen inwiefern die Computer-assistierte Diagnose als Zweitauswerter (sog. „second reader“) zur Unterstützung des Radiologen bei der Detektion von intrapulmonalen Rundherden eingesetzt werden kann.

5 Material und Methodik

5.1 Beschreibung des eingesetzten Systems

LungCARE/ NEV™

Als Computer-assistierte Diagnose wurde das so genannte Nodule Enhanced Viewing™ (NEV™, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) in Kombination mit der Lungensoftware LungCare™ (Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) zur Datenerhebung eingesetzt.

Das LungCare / NEV™ System bietet dem Radiologen eine vorgefilterte Liste mit möglichen Kandidaten, die intrapulmonalen Rundherden entsprechen könnten, zur weiteren Analyse an. Um die Zahl der falsch positiven Läsionen bereits vor Beginn der Beurteilung durch den Radiologen deutlich zu reduzieren, führt dieses CAD System eine Segmentierung der Lunge durch, welche die Bestimmung von Dichte und charakteristischen Merkmalen beinhaltet. Dadurch werden Gefäß- und Bronchialstrukturen, Pleuraansätze und Mediastinum herausgefiltert, sodass dem Untersucher ein reduzierter Datensatz vorgelegt wird.

Nach Beendigung der Analyse durch die CAD wird eine „Kandidatenliste“ erstellt und dem Radiologen zur Beurteilung in „falsch positiv“ oder „richtig positiv“ graphisch präsentiert. Die Erstellung der „Kandidatenliste“ folgt einem festgelegten Algorithmus. Beginnend mit der bereits oben beschriebenen Lungensegmentierung, dem sog. pre-processing werden Kandidaten für mögliche Rundherde erstellt. Im folgenden Schritt werden diese Kandidaten auf definierte Charaktereigenschaften hin überprüft. Abschließend findet eine Filterung adaptiert an die von der Software vorgegebenen Merkmale statt. Aus diesem Algorithmus resultieren eine Reduktion der „falsch positiven“ Kandidaten mit hoher Sensitivität und eine finale Liste an Kandidaten, die dem Radiologen zur Betrachtung und weiteren Analyse zu Verfügung gestellt wird.

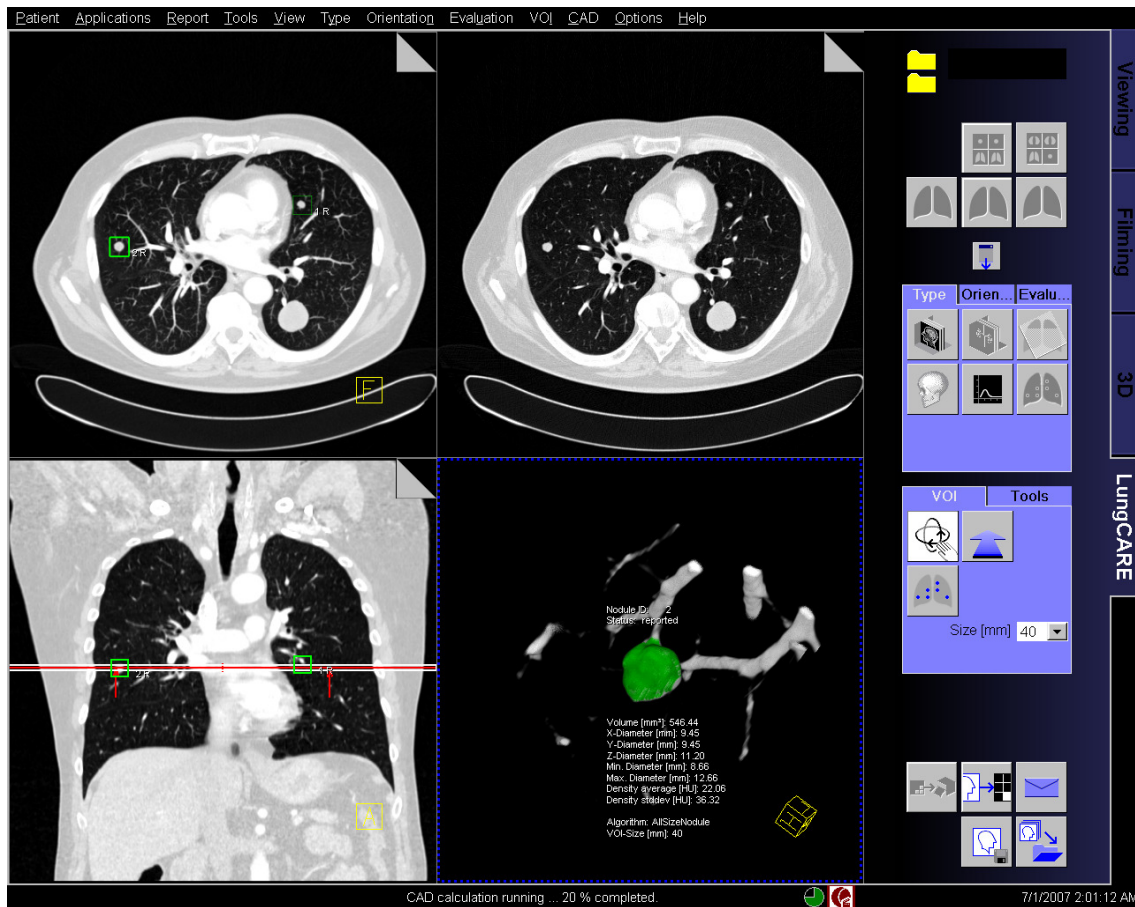


Abb.9: graphische Benutzeroberfläche der LungCareTM

Dem Betrachter werden vier verschiedene Formate zur genaueren Beurteilung des vorgefilterten Datensatzes durch die CAD dargestellt [siehe Abb.9]. In der Ansicht rechts oben steht die Betrachtung in der Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) zur Verfügung. Im oberen linken Fenster wird der analysierte Datensatz in axialer Schnittrichtung im Dicom-Format angezeigt. Eine Gesamtübersicht stellt sich im linken unteren Fenster als koronare MIP-Ansicht dar. Um detaillierte Informationen über die markierte Läsion abrufen zu können, kann diese als 3D-Ansicht im rechten unteren Fenster eingesehen werden. Durch Anklicken wird die Struktur automatisch von der Software quantifiziert und evaluiert mit Angabe von minimalem und maximalem Durchmesser, Dichtewerten (in HU) und Volumengröße.

5.2 Auswahl der Patientendatensätze

Die Evaluierung erfolgte an 29 ausgewählten Patientendatensätzen, bei denen eine MSCT des Thorax durchgeführt wurde.

Unter den Patienten waren 21 männliche Patienten mit einer Altersspanne von 6-85 Jahren. Das mittlere Alter betrug 60 Jahre. Weiterhin wurden 8 weibliche Patienten untersucht, welche zwischen 41 und 81 Jahren alt waren, und dementsprechend das mittlere Alter bei 58 Jahren lag.

Die ausgewählten Patienten erhielten aus unterschiedlichen diagnostischen Indikationen eine CT-Thorax-Aufnahme. Bei den männlichen Patienten hatten 3 Patienten die Primärdiagnose Nierenzellkarzinom bei dem ein Patient den histologischen Typ, das sog. Ductus-Bellini-CA (Häufigkeit < 1 %) aufwies. Weitere 3 Patienten waren an einem malignen Melanom, welches bereits hepatische und pulmonale Filiae zeigte, erkrankt. Des weiteren zählten zu den Primärdiagnosen bei den männlichen Patienten ein Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx, ein Ösophaguskarzinom, ein Rektumkarzinom, ein Adenokarzinom des Colon transversum, ein muskel-invasives Urothelkarzinom der Blase, ein Plasmozytom vom Typ IgA-Lambda, ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom, ein Parotiskarzinom (Plattenepithel) und ein gemischter maligner Keimzelltumor des Hodens. Lediglich bei 4 von den 21 untersuchten männlichen Patienten wurde als Diagnose ein primäres Bronchialkarzinom der Lunge festgestellt:

1. zentrales Bronchialkarzinom mit Metastasierung in Knochen, Leber, Nieren und die intrathorakalen Lymphknoten (Stadium cT3, cN3, cM1)
2. rechts-zentrales Plattenepithelkarzinom der Lunge mit Destruktion des BWK 11 durch ossäre Metastase (Stadium IV)
3. Bronchialkarzinom mit Metastasen der kontralateralen Lunge und der Leber (Stadium IV)
4. kleinzelliges Bronchialkarzinom des rechten Oberfeldes

Bei zwei der männlichen Patienten konnten keine pulmonalen Rundherde bzw. pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden. Die computertomographische Übersicht war bei diesen beiden Patienten nicht aufgrund der Fragestellung einer möglichen Metastasierung eines Primärtumors, sondern wegen der unklaren intermittierenden Fieberschüben zur Abklärung einer Infektionsursache, indiziert.

Keine der insgesamt 8 weiblichen Patienten hatte als Primärtumor ein Karzinom der Lunge. Bei drei Patientinnen stellte sich der Primärtumor als malignes noduläres Melanom dar.

Weiter waren bei den weiblichen Patienten zwei metastasierte Nierenzellkarzinome, ein Adenokarzinom des Kolon ascendens, ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom, ein invasives-duktales Mammakarzinom und ein Karzinom der Zervix uteri als Primärtumoren bekannt.

Die folgende Tabelle stellt das untersuchte Patientenkollektiv in Alter und Geschlecht dar. Zudem wird der Befund der jeweiligen computertomographischen Aufnahme und die entsprechende Diagnose sofern vorhanden mit Stadieneinteilung kurz beschrieben.

Tab.12: Patientenkollektiv mit CT-Befund und Diagnose

Pat-Nr.	Alter	Geschlecht	CT-Befund	Diagnose
1	48	m	Raumforderung li. Oberbauch mit axialem Ø bis 6,5cm mit Kontakt zur Pleura u. hilär → Kompression der Oberlappenbronchus Im Bereich der Lingula mehrere RH beidseits (Größe bis 11 mm)	<i>Zentrales Bronchialkarzinom</i> Stadium cT3, cN3, cM1 (ossär, cerebral, hepatisch, renal) Lymphknotenmetastasen intrathorakal
2	50	m	multiple hiläre u. mediastinale teils zentral nekrotische LK-Metastasen emphysematöse Veränderungen der Lunge multiple RH → diffuse Filialisierung (max. Ø 18mm)	Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx Stadium pT3N2cpMx
3	64	w	Multiple intrapulmonale RH mit Größenprogredienz	<i>Adenokarzinom des Kolon ascendens</i> Stadium T2 N2 M1 G3 mit hepatischer u. pulmonaler Metastasierung Stadium IV nach UICC
4	63	w	Nachweis unspez. RH in beiden Lungen	hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe im Stadium IV B multiple RH unklarer Dignität nicht offene Lungen-Tbc (am

				ehesten mit Manifestation im KM u. lymphonodulär, abdominell)
5	51	m	Kein NW von malignomsuspekten RH thorakal u. LK-Vergrößerungen, kein NW von infiltrativen Veränderungen des Lungenparenchyms	Dorsalgie mit intermittierenden Fieberschüben Spondylodiszitis KM-Allergie
6	45	w	Progress der intrapulmonalen Metastasierung Neu aufgetretene Metastasen in allen Lungenabschnitten Atelektase re. Oberlappen Tumormauerung re. Hilus	<i>metastasiertes malignes Melanom</i>
7	50	m	multiple RF bds. keine malignomsuspekten LK	<i>metastasiertes Nierenzellkarzinom</i>
8	47	m	NW große zentrale RF mit Größenregredienz Mediastinale Tumormassen Retentionsinfiltrate	<i>Rechts-zentrales Plattenepithelkarzinom der Lunge</i> m. Destruktion d. BWK 11 durch ossäre Metastase Stadium IV nach Mountain
9	64	m	verkalkter RH re. apikaler UL kleine neue RH (ca.5mm) re. basaler OL, kein NW malignomsuspekter LK-Vergrößerungen	<i>Ösophaguskarzinom des mittleren Drittels</i> m. V.a. Infiltration d. li. Hauptbronchus V.a. Lungenmetastase re. ML
10	75	m	re. OL ca. 84.mm RH (nicht verkalkend); RH re. ML ca. 5mm (nicht verkalkend) li. UL pleuraständig m. einer Größe v. ca. 12 mm	<i>Rektumkarzinom Adenokarzinom Colon transversum</i>
11	73	m	multiple bds. li. basal betonte RH; li. dorsale pleurale Verdickungen m. Größenregredienz; li. paraaortale pleurale Verdickung (12mm)	<i>Nierenzellkarzinom</i>

12	85	m	kleiner 5mm RH re. OL → malignomsuspekt; keine malignomsuspekten LK-Vergrößerungen axillär; keine weiteren pulmonalen RH	<i>muskel-invasives Urothelkarzinom der Blase</i>
13	49	w	multiple Weichteilmetastasen re. Mamma (10mm); Lungenparenchym narbige Veränderungen apical; li. UL RH (8,5cm) re. Lunge: ML RH kleiner 5mm keine vergrößerten LK	<i>metastasiertes noduläres malignes Melanom linker Fuß lateral pT3a, N1b, M1 St. IV mit cerebralen, pulmonalen u. hepatischen Filiae</i>
14	85	m	Pleruaerguss bds.; kleine unspez. RH (re. OL, apikaler UL re.) mit teilweise Kontakt zur Pleura	<i>Plasmozytom Typ IgA-Lambda Stadium IIA-ICD C90.0</i>
15	65	m	kleiner RH apikaler UL re. Belüftungsstörungen postero-basalen Lungenabschnitten bds.	<i>Hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom m. ZNS-Beteiligung</i>
16	76	w	thorakale Metastasierung li OL pleural; Rippen –und Wirbelkörperarrosionen Metastasen re OL, li UL u. re. hiliär mit Größenprogredienz	<i>metastasiertes Nierenzell CA</i>
17	41	w	Weichteilmetastase li. Höhe d. Clavikula; mediastinale RF 5,7 mal 5,5 cm; pleuraständige RF re. laterale Thoraxwand; knötchenartige Verdichtungen →Pleurametastasen	<i>metastasiertes Malignes Melanom der Mons pubis</i>
18	78	m	ausgeprägtes Lungenemphysem m. narbigen Veränderungen; RF subpleural li. post. OL 2,8 x 2,1 cm; RF re. OL m. Kontakt zur Pleura; re. hilär LK groß 12 mm	<i>Bronchialkarzinom Stadium IV nach Mountain m. Metastasen d. kontralateralen Lunge u. d. Leber V.a. periphere Bronchioneoplasie</i>
19	74	m	RF 4,2 x 2,7 cm post. Anteil d. re. OL m. Kontakt zur Pleura u.	<i>kleinzelliges BC des rechten Oberfeldes</i>

			angrenzendem Interlobium; post. UL RH rechtsseitig ca. 6mm	mittelschwere obstruktive Ventilationsstörungen
20	58	m	multiple Metastasen bds. progredient in Größe u. Anzahl RF auch re. u. li. zentral sowie progrediente LK subcarnial	<i>Parotiskarzinom</i> (Plattenepithelkarzinom) G2
21	74	m	Weichteildichter Tumor im apikalen UL li.; RH im re. ant. OL multiple RH bds.; größter RH bis 23 mm Ø	metastasiertes Nierenzellkarzinom
22	22	m	pulmonale Metastasierung; pleuraständige Metastase li. OL Infiltration d. venterolateralen Thoraxwand	<i>Gemischter maligner Keimzelltumor des Hodens</i> links T2N2M1b R1 Stadium IIIb nach Lugano IGCCCG bei Leber-, Lungen u. abdom. lymphonodulärer Metastasierung Kaudasymptomatik bei ossärer Metastasierung SWK 2
23	81	w	li. verkalkte Pleuraverdickungen; re. hilär LK am Abgang der OL- Arterie; Größenregredienz der pulmonalen Metastasierung; li. post UL Metastase wird kleiner	<i>Invasiv-duktales Mammakarzinom</i> links mit Leber- u. Milzmetastasen LK-Filiae V.a. Peritonealkarzinose
24	59	m	Metastasen größenprogredient (posterobasaler UL li. 17 mm) Pleurale Metastase dicker u. kompakter m. Rippenarrosionen	<i>metastasiertes Nierenzell-CA</i> (Ductus-Bellini-CA pT2, pN2) symptomatische Epilepsie bei cerebraler Metastasierung Lungenmetastasen rezidivierende Blasen Tumoren pTa Gs
25	6	m	Thymusrest vorderes Mediastinum → unauffällige Darstellung	CT-Thorax zur Abklärung bei <i>unklaren Fieberschüben</i>
26	66	m	pulmonale u. mediastinale Metastasierung hiläre RF 4,2 x 3,0 cm	<i>malignes Melanom</i> Stadium IV Filiae hepatisch u. pulmonal

27	44	w		Karzinom der Zervix uteri mit retroperitonealem Tumorrezidiv Metastasen in retrop. LK
28	62	m	multiple RH bds.; li. dorsaler UL 8mm; UL re. basal 8mm; keine pneumotischen Infiltrate	<i>metastasiertes malignes Melanom</i> u. Z.n. Colon-CA Filiae cerebral u. pulmonal
29	68	m	unklare Hilusverklumpung li.; unspez. RH < 5mm ML; keine malignomsuspekten pul. RF	<i>malignes Melanom</i>

5.3 Untersuchungsprotokoll

Die Untersuchung wurde bei allen Patienten an einem 64-Zeilen Mehrschicht-Spiral-CT (SOMATOM Sensation 64, Siemens Medical Solution, Forchheim, Deutschland) mit bzw. ohne Applikation von Kontrastmittel durchgeführt. Die folgende Tabelle zeigt das Screening Protokoll der Untersuchungen.

Tab.13: Untersuchungsprotokoll

Scanner	SOMATOM Sensation 64-slice Konfiguration
Untersuchungsgebiet	Lunge
Scanlänge	250-320 mm
Scandauer	10s
Scanorientierung	cranio-kaudal
Spannung	120 kV
Effektive mAs _{eff.}	10 (<80kg); 20 (>80kg) mAs
Rotationszeit	0,5s
Kollimation	64 X 0,6 mm
Schichtdicke	1,0 mm
Tischvorschub/ Rotation	18 mm
Pitch	1,2
Rekonstruktionsinkrement	0,5 mm
Kernel	B50f
Kontrastmittel	ja/nein

5.4 Durchführung der Bildauswertung

Als Patientenkollektiv wurden Datensätze aus dem Institut für Radiologische Diagnostik der Rheinisch-Westfälischen-Technischen-Hochschule Aachen zur retrospektiven statistischen Analyse verwendet. Das Patientenkollektiv wurde einer computertomographischen radiologischen Diagnostik unterzogen, um eine sensitivere Aussage über die im konventionellen Röntgen-Thorax erkennbaren pulmonalen Auffälligkeiten treffen zu können. Die CT-Thorax Aufnahmen wurden auf einem passwortgeschützten lokalen Netzwerk gespeichert. Anschließend wurden die Patientendaten in eine lokale Datenbank überführt, sodass direkt vom Computerprogramm auf die Datensätze zugegriffen werden konnte.

Für die weiterführende Analyse wurden die Patientendatensätze in das Computerprogramm CAD Siemens Medical Solution über die Button „Transfer“ und „Import from Off-Line“ transferiert. Auf der lokalen Datenbank C:temp sind alle bearbeiteten Datensätze abgespeichert. Durch Markieren eines bestimmten Patientennamens konnten alle Schnittbilder abgerufen und selektiv in das CAD-System importiert werden. Nach erfolgreichem Import („Import request accepted“) wurde der Browser geöffnet, der entsprechende Patient ausgewählt und die einzelnen CT-Schnittbilder in die LungCARE-Einstellung übertragen. Im Anschluss wurde über den Button „Applications“ über „CT“ das LungCARE-Programm gestartet. In Abhängigkeit von der Anzahl der von der Software gefundenen pulmonalen Auffälligkeiten dauerte dieser Vorgang 5-20 Minuten bis das CAD Screening erfolgreich abgeschlossen war. Für die Beurteilung der gefundenen Objekte wurde die Einstellung „Evaluation“ gewählt, in der die Software sämtliche „verdächtigen“ Raumforderungen als „rot“ markiert sowohl im Saggital – als auch im Transversalschnitt darstellte. Zur weiterführenden Analyse der markierten Strukturen wurde jede nummerierte Raumforderung durch Betätigen der rechten Maustaste und Auswahl des Buttons „Vol“ gleichermaßen bearbeitet. Nach Klicken des Buttons „Vol“ erschien die markierte Struktur in einem eigenen Fenster in 3D-Darstellung zur weiteren Beurteilung. Im darauf folgenden Schritt wurde erneut die rechte Maustaste gedrückt gehalten und die Einstellung „Evaluate nodule“ ausgewählt. Die Software errechnete für die markierte Struktur folgende Parameter:

1. Volumen [mm³]
2. X-Diameter [mm]
3. Y-Diameter [mm]
4. Z-Diameter[mm]

5. Min. Diameter [mm]
6. Max Diameter [mm]
7. Density average
8. Algorithm: SmallSizeNodule
9. VOL-Size [mm]

Diese Daten wurden durch wiederholtes Betätigen der rechten Maustaste und Klicken des Button „report nodule“ unter Angabe der Lokalisation der Struktur und Auswahl der Bild-Referenzen in der lokalen Datenbank abgespeichert. Aus Gründen des Datenschutzgesetzes wurden die Namen und Geburtsdaten der Patienten unkenntlich gemacht und durch die fortlaufende Kennung „Aachen 1“, „Aachen 2“ usw. anonymisiert. Erfolgreich evaluierte und abgespeicherte Objekte stellten sich auf der CT-Übersicht in grüner Farbe dar.

Nach Abschluss der Datenerhebung durch die CAD wurde jede identifizierte Läsion von einem Radiologen erneut evaluiert und dementsprechend als „richtig positiv“ oder „falsch positiv“ eingestuft.

5.5 Automatische Volumetrie durch das CAD-System

Durch die CAD ergibt sich, zusätzlich zu der sensitiveren Detektion von intrapulmonalen Auffälligkeiten, die Möglichkeit der exakten Evaluation von Lungenrundherden. Diese Analyse beinhaltet die Volumetrie [mm³] inklusive der Durchmesser- und Größenbestimmung [mm] und die Berechnung der Dichte in Hounsfield-Einheiten [HU] [Abb.10].

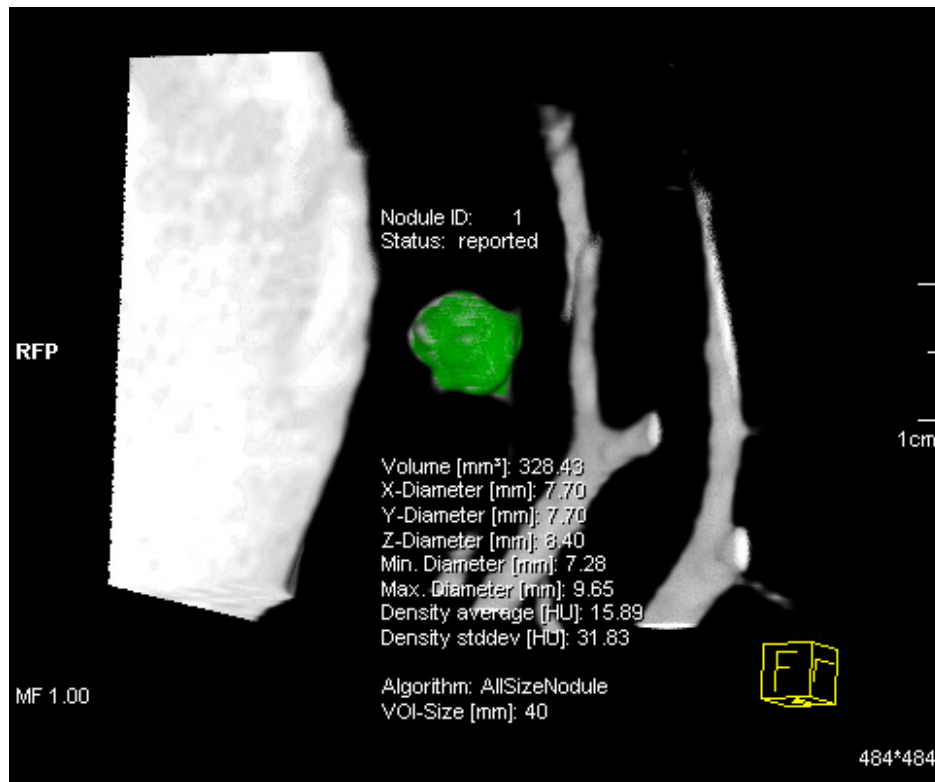


Abb.10: Volumetrie eines intrapulmonalen Rundherdes

Die Messung der Volumetrie erfordert eine Überführung des Datensatzes bzw. der zu evaluierenden Struktur von dem Dicom-Format (axiale Schnittaufnahme) in die 3D-Ansicht. Dieser Schritt erfolgt durch Anklicken der verdächtigen intrapulmonalen Läsion [siehe Abb.11]. Gewählt wird die Option „VOI“. Um die Vorgehensweise besser veranschaulichen zu können wurde ein großer intrapulmonaler Rundherd volumetriert.

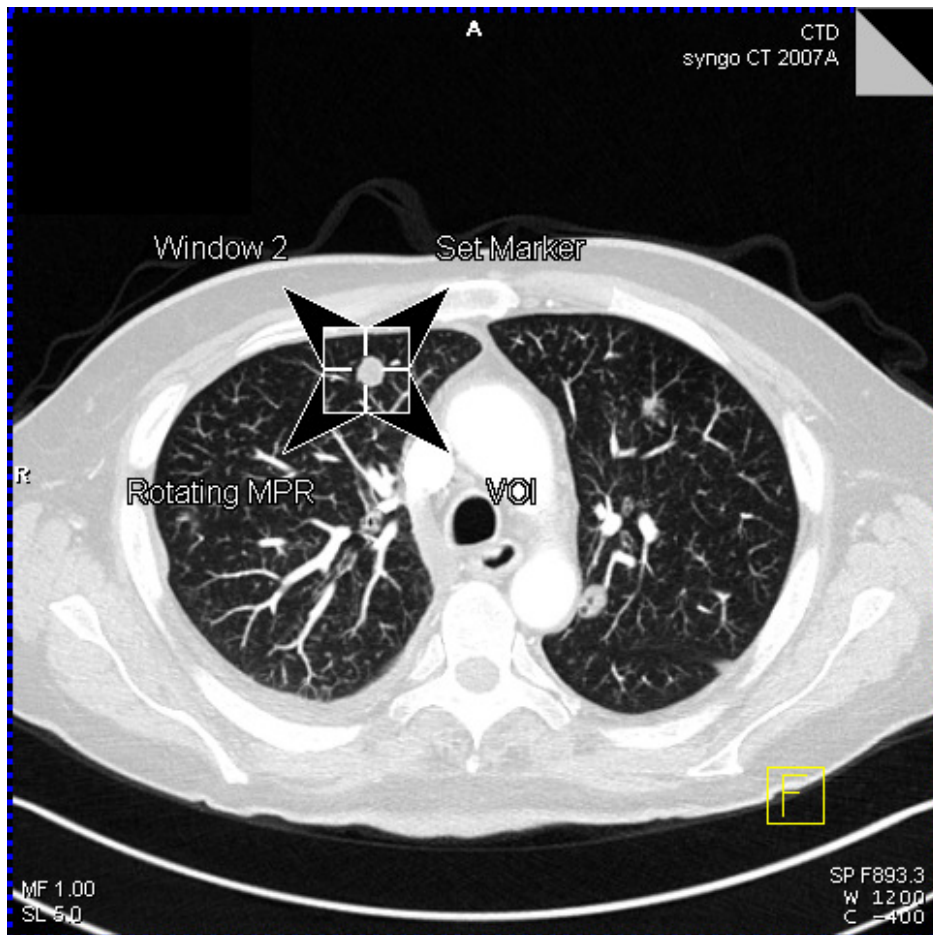


Abb.11: Anklicken des zu evaluierenden Rundherdes

Anschließend erstellt die CAD-Software eine 3D-Aufnahme des ausgewählten Rundherdes. Diese Aufnahme kann durch Drücken der linken Maustaste in unterschiedliche Richtungen rotiert und so in verschiedenen Positionen betrachtet werden, eine Zoom-Option ist ebenfalls verfügbar. Zur Messung der automatischen Volumetrie sucht die Software muss der Rundherd durch Betätigen der rechten Maustaste ausgewählt werden [Abb.12] und die Option „Evaluate Nodule“ erfolgen.

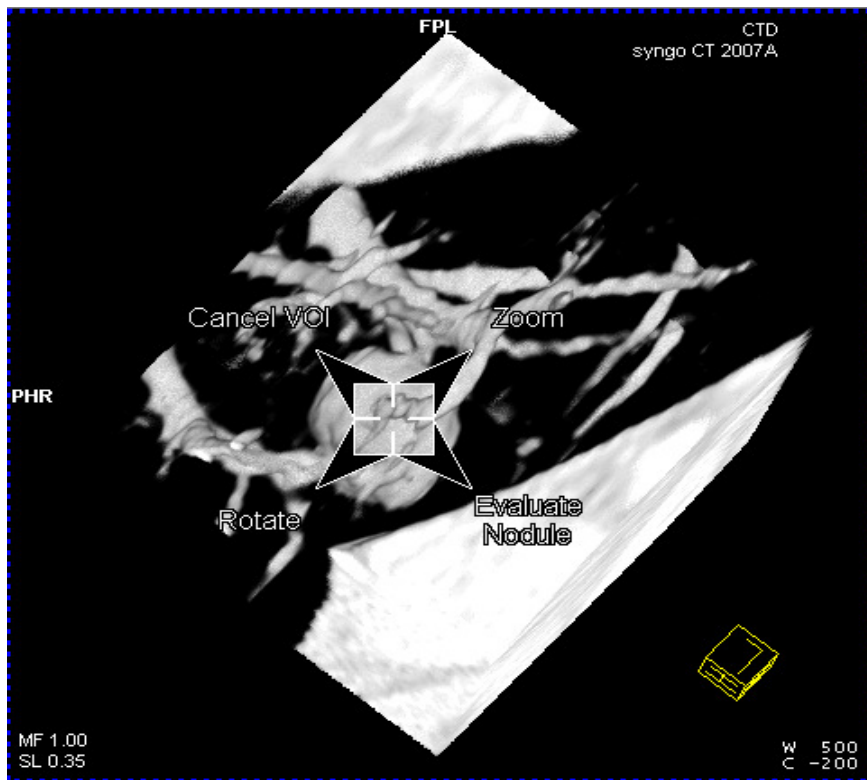


Abb.12: Rundherd in 3D-Fenster

Die Software errechnet anschließend die spezifischen Charaktereigenschaften (siehe oben) für den ausgewählten Rundherd [Abb.13].



Abb.13: Start der Volumetrie und Berechnung der Parameter

Um die Daten verfügbar machen zu können wird jeder evaluierte Rundherd in einem Report abgespeichert. Durch Anklicken mit der rechten Maustaste erscheint die Option „Report Nodule“ [Abb.14].

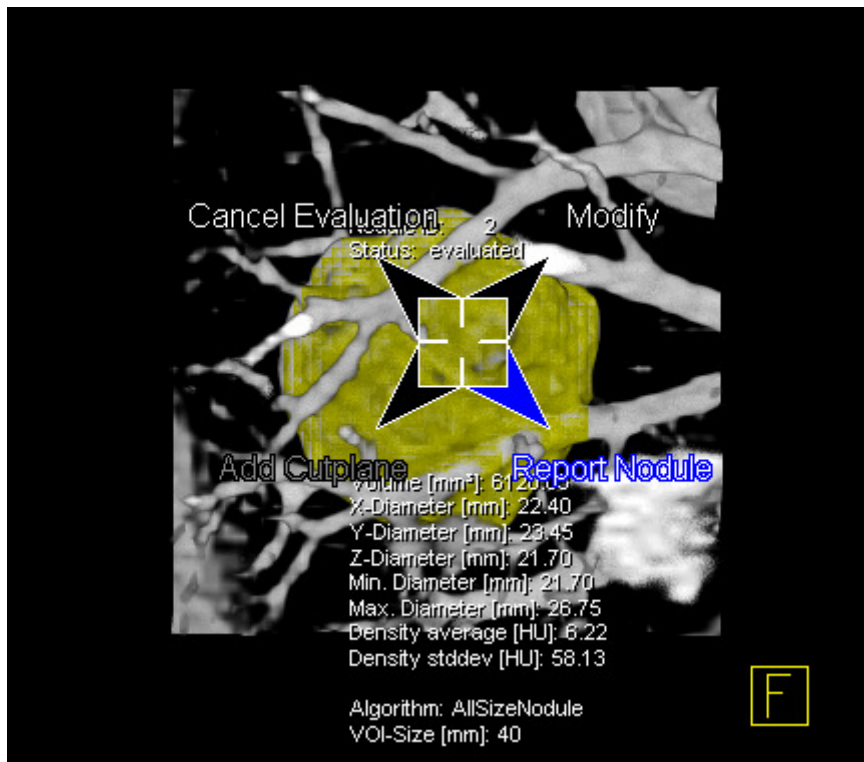


Abb.14: Report des Rundherdes

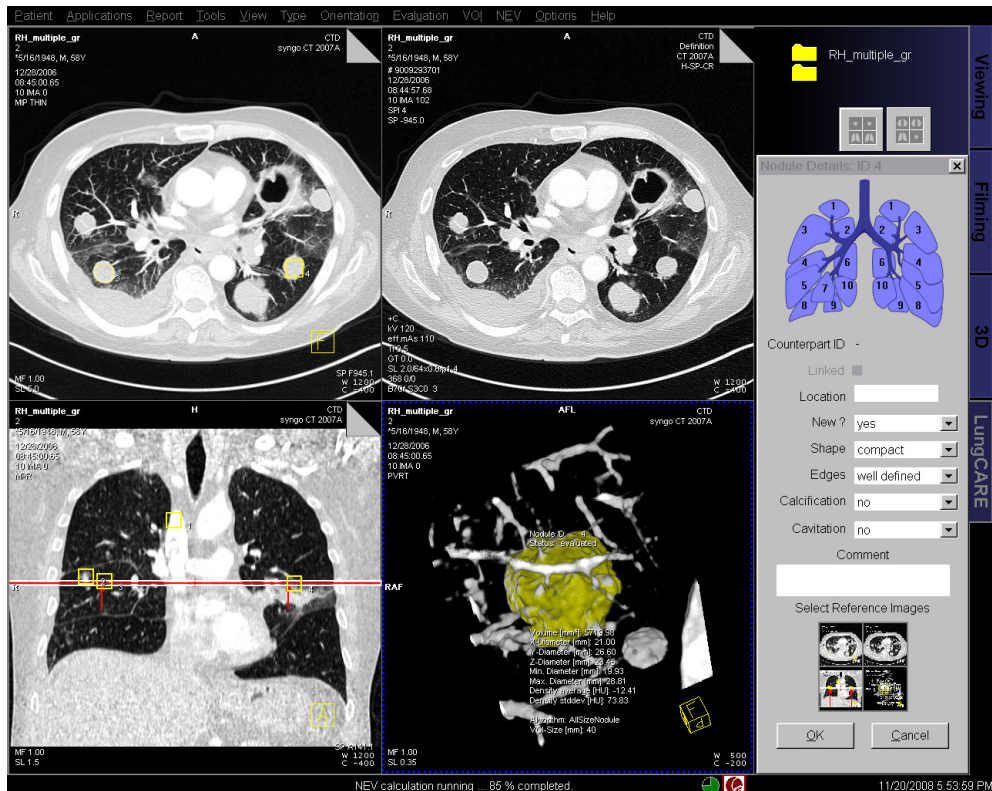


Abb.15: graphische Benutzeroberfläche mit Report-Option (rechts)

In den Report lassen sich verschiedene Informationen zu dem evaluierten Rundherd einfügen:

1. Lokalisation
2. neu aufgetreten?/ oder bekannter RH
3. Form
4. Seitenbegrenzung/ Kanten
5. Kalzifizierungen
6. Hohlräume

Zudem lässt sich das Fenster auswählen, indem der Rundherd analysiert wurde.

Anmerkung:

Um die Lokalisation genauer anzugeben besteht die Möglichkeit das Segment anzuklicken, indem sich der Rundherd befindet.

Im Normalfall wird sowohl der linke als auch der rechte Lungenflügel in 10 Segmente unterteilt. Des Öfteren kann es vorkommen, dass zu dem Segmentum basale mediale auf der linken Seite kein Äquivalent existiert. Nach der Nummerierung der Segmente von 1-10 fehlt dementsprechend das 7. Segment.

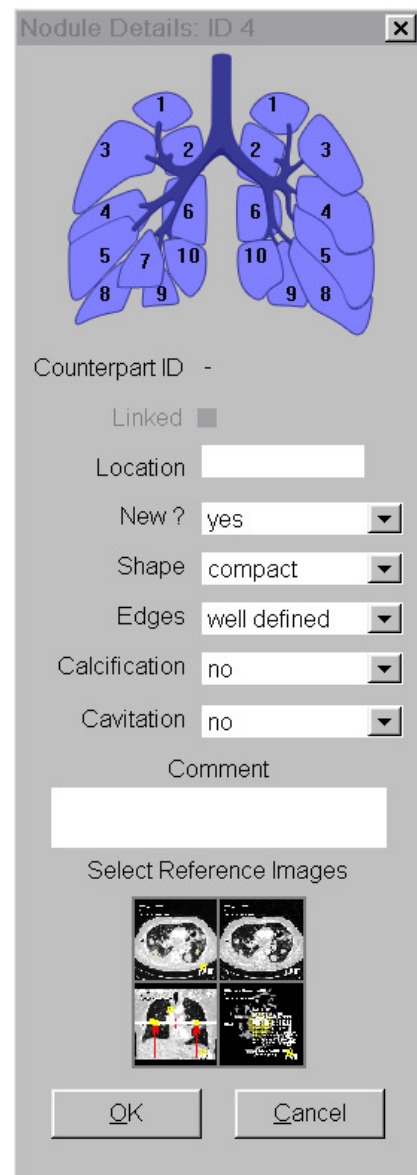


Abb.16: Rundherddetails

5.6 Methode der Volumetrie

Mit Hilfe des bereits beschriebenen Segmentierungsalgorithmus LungCare/NEV™ können von sämtlichen detektierten Rundherden das exakte Volumen bestimmt und die Oberflächenbeschaffenheiten in dreidimensionalem Format dargestellt werden.

Die Berechnung und Darstellung des Volumens eines intrapulmonalen Rundherdes oder einer Raumforderung ist sowohl für die aktuelle Diagnostik und weitere Verfahrensweise als auch für die Verlaufskontrolle bezüglich Größenprogredienz bzw. Größenregredienz von großer Bedeutung. Daher ist es wichtig die Volumenberechnung so genau wie möglich und reproduzierbar durchzuführen zu können. Voraussetzung für eine möglichst genaue

Volumenberechnung ist die Wahl eines Startpunktes innerhalb des zu volumetrierenden Rundherdes. Die Volumetrie basiert auf einem semiautomatischen und schwellenbasiertem Algorithmus, bei dem die Software aufgrund von Hounsfield-Schwellenwerten zwischen Rundherd und umgebenen Strukturen und Geweben unterscheidet. Generell wird im Bereich von -900 HE und 60 HE segmentiert, welche dem normalen Lungengewebe und intrapulmonalen Rundherden entsprechen. Durch den Algorithmus wird ein sog. „Volume of interest“ (VOI) festgelegt, in diesem sich der Rundherd befindet; sofern dieser Bereich größer ist als der Rundherd selbst werden alle Umgebungsparameter (Gefäße, Gewebe u.a.) durch definierte Berechnungen entfernt, sodass am Ende das definitive Volumen des Rundherdes berechnet werden kann. Die Abbildungen zeigen, dass die Software in einigen Fällen keine genaue Differenzierung zwischen Rundherd und Umgebung festlegen konnte, dieses Problem stellte sich häufig bei Rundherden, die sehr groß (> 8mm) waren und/ oder pleurale Ansätze aufwiesen oder mit Gefäßen verwachsen waren, dar.

5.7 Auswertung der Ergebnisse

Zu Beginn musste ein Referenzstandard ermittelt werden, um eine Beurteilung der Ergebnisse zu ermöglichen. Der Referenzstandard orientierte sich an der mehrjährigen Erfahrung eines Radiologen, der jede von der LungCare-Software gefundene intrapulmonale Läsion beurteilte und in „richtig positiv“ oder „falsch positiv“ einteilte. An diesem Referenzstandard orientierte sich die Evaluierung der Sensitivität der CAD.

Die deskriptive Statistik wurde mit Microsoft Office Excel 2007 angefertigt. Es wurden jeweils Mittelwert und Standardabweichung sowie die Sensitivität in Prozent angegeben. Die statistische Evaluierung der Daten wurde mit der Software MedCalc Version 8.1.1.0 (www.medcalc.be) angefertigt. Nachdem die Daten zunächst mittels des D´Agostino-Pearson test hinsichtlich Normalverteilung untersucht wurden, wurde die weiterführende statistische Evaluation mittels Wilcoxon-Test durchgeführt. Die Einflussgrößen Lokalisation und Größe/ Volumen wurden mittels ANOVA untersucht.

6 Ergebnisse

6.1 Gesamtzahl der Rundherde [Abb.17]

Zuerst wurde die Gesamtheit der detektierten intrapulmonalen Rundherde ermittelt. Bei den 29 Patientendatensätzen fand das CAD System LungCARE/ NEV™ insgesamt 403 intrapulmonale Auffälligkeiten, durchschnittlich 13,90 Rundherde pro Patient. Nach Überprüfen durch den Radiologen wurden 486 Läsionen als positiv befundet, demnach 16,76 Rundherde je Patient. Die Rundherde wurden in vier Größenkategorien < 4 mm, 4-6 mm, 6-8 mm und > 8 mm, entsprechend der Kriterien für die Verlaufsbeurteilung von Lungenrundherden der Fleischner Society, unterteilt (4). In der Größenkategorie < 4 mm wurden vom CAD-System 140 und vom Radiologen 163 Rundherde gefunden. Durch die CAD wurden in der zweiten Kategorie mit dem axialen Durchmesser von 4-6 mm 78 Rundherde gefunden, der Radiologe detektierte 92. In der Kategorie 3 mit dem Durchmesser von 6-8 mm fand die CAD 54 Rundherde, der Radiologe definierte 66 als positiv. Bei den Rundherden > 8 mm fanden sich durch die CAD 131 Rundherde und durch den Radiologen 165. Die mittlere Sensitivität der CAD betrug 0,83.

Tab.14: Gesamtzahl der Rundherde

	< 4 mm	4-6 mm	6-8 mm	>8 mm	Mittelwert	Summe
CAD	140	78	54	131		403
RS	163	92	66	165		486
Sens CAD	0,86	0,85	0,82	0,79	0,83	
p	0,003	0,004	0,0092	0,543		

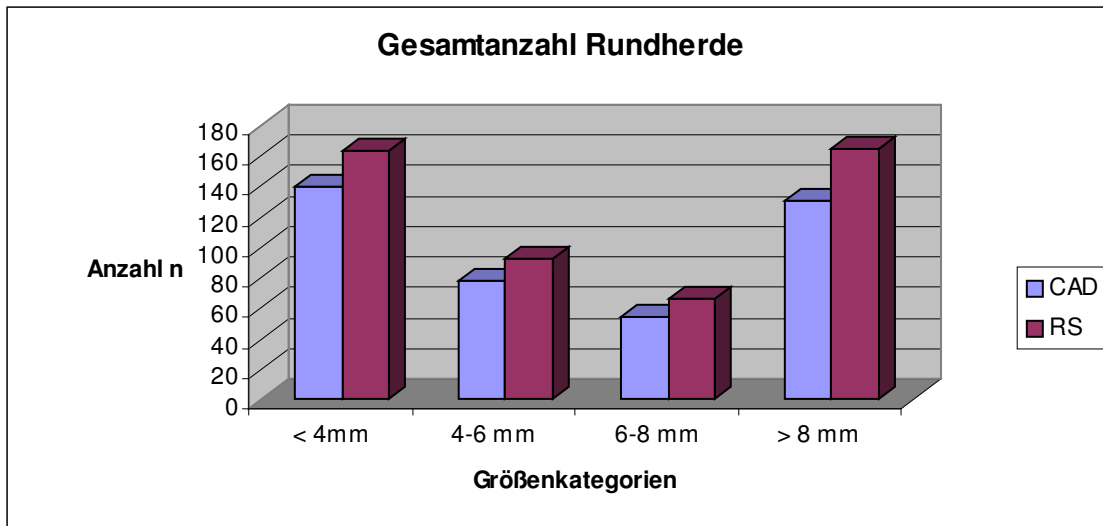


Abb.17: Anzahl der positiven Rundherde in vier Größenkategorien nach Bewertung durch den Radiologen und der CAD-Software

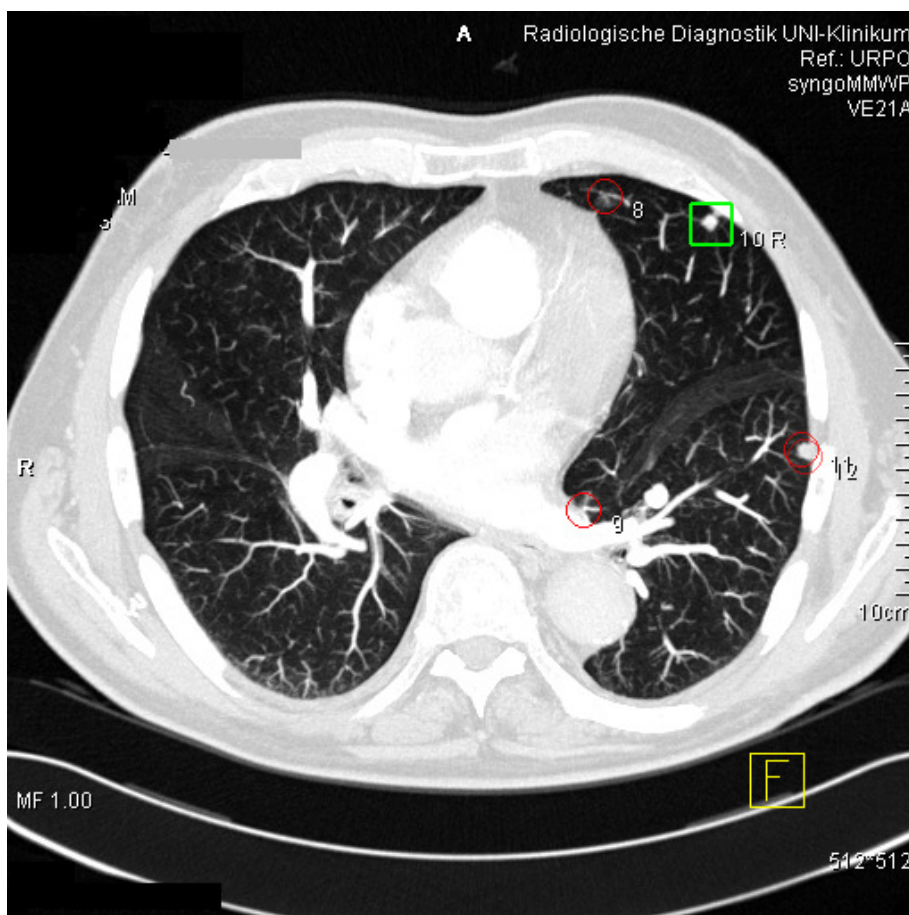


Abb.18: Darstellung mehrerer intrapulmonaler Rundherde in einer axialen Schichtaufnahme mit beendeter Evaluation [grüner Rahmen] und noch zu bewertenden Rundherden [rote Kreise]

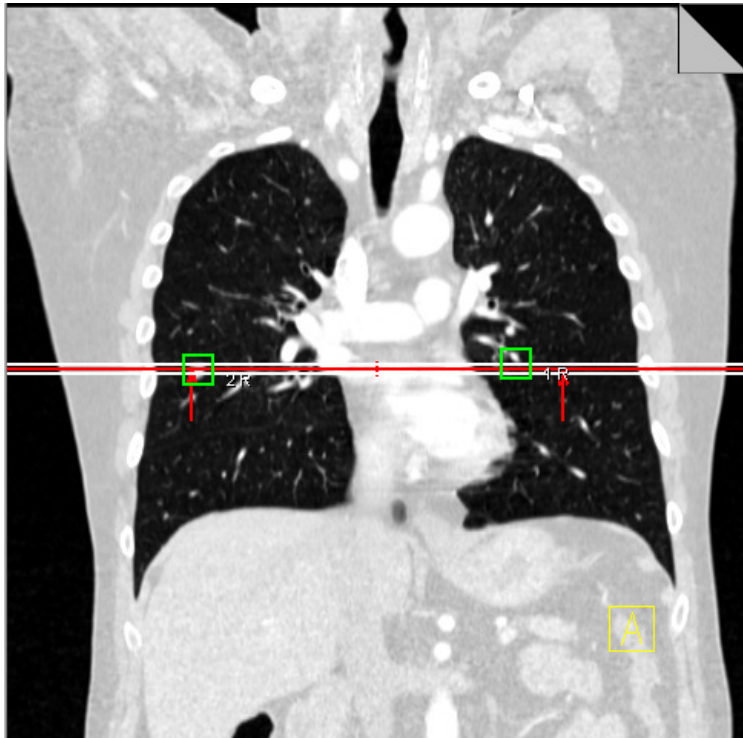


Abb.19: Coronare MIP-Ansicht als Übersichtsaufnahme der markierten Rundherde

6.2 Differenzierung nach Lokalisation

6.2.1 Zentrale Rundherde [Abb. 20]

Insgesamt wurden von der CAD-Software 131 zentral lokalisierte Rundherde gefunden, der Radiologe befundete 159. In der ersten Größenkategorie < 4mm fand die CAD 66 Rundherde, der Radiologe 80. In der zweiten Größenkategorie 4-6 mm wurden 25 Rundherde durch die CAD-Software, 30 Rundherde durch den Radiologen gefunden. Die CAD evaluierte 13 Rundherde in der Größenkategorie zwischen 6-8 mm, der Radiologe fand 15 Rundherde. 27 Rundherde, die durch die CAD-Software gefunden worden, waren größer 8 mm, der Radiologe fand in dieser Kategorie 34 Rundherde. Die mittlere Sensitivität der CAD-Software betrug 0,83.

Tab.15: Zentral lokalisierte Rundherde

	< 4 mm	4-6 mm	6-8 mm	>8 mm	Mittelwert	Summe
CAD	66	25	13	27		131
RS	80	30	15	34		159
Sens CAD	0,83	0,83	0,87	0,79	0,83	
p	0,0079	0,0032	0,0075	0,034		

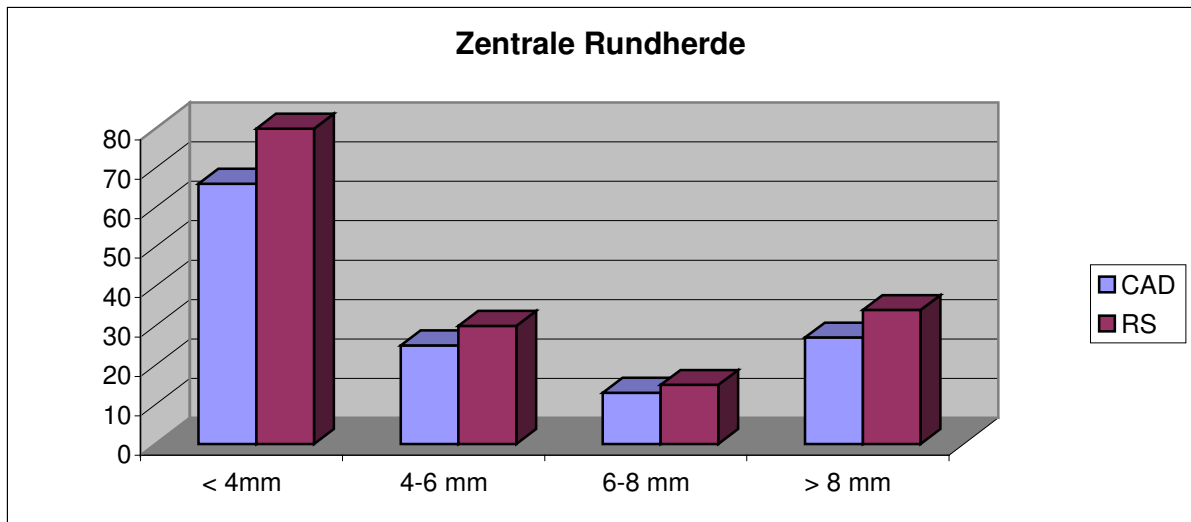


Abb.20: Anzahl der zentral lokalisierten Rundherde in vier Größenkategorien nach Detektion durch den Radiologen und der CAD-Software

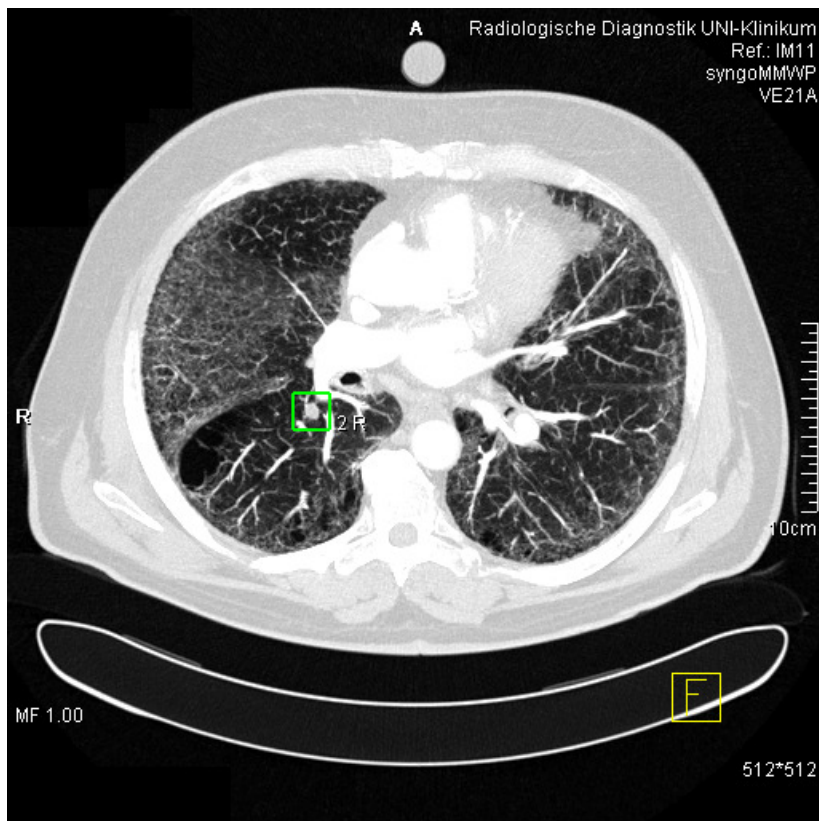


Abb.21: Zentraler Rundherd in axialer Ansicht im MPR-Format

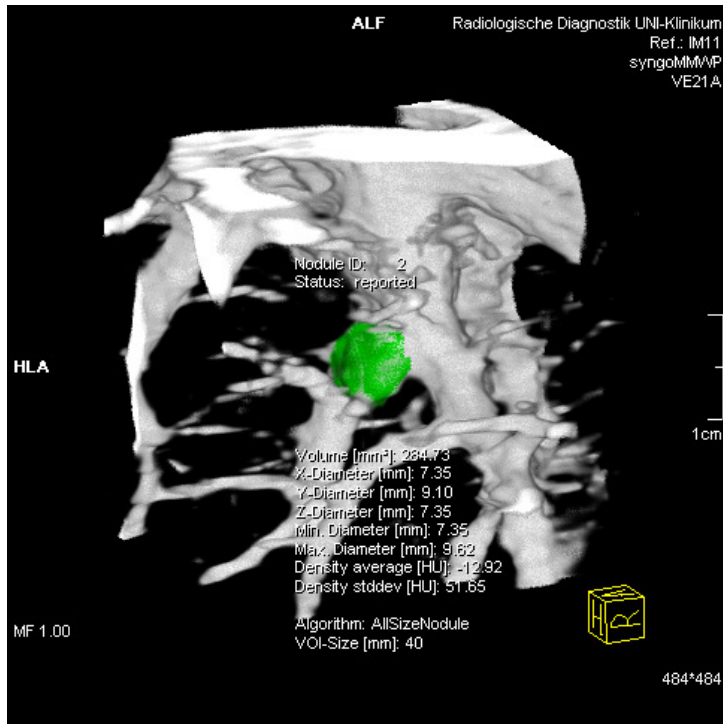


Abb.22: Entsprechende Volumetrie des in Abb.19 dargestellten zentralen Rundherdes in 3D-Ansicht

6.2.2 Periphere Rundherde [Abb. 23]

Die Gesamtzahl der peripheren Rundherde, die durch den Radiologen gefunden wurden betrug 236, die CAD-Software fand 194 Rundherde. Erneut wurden die Rundherde in die vier verschiedenen Größenkategorien unterteilt. In der Größenkategorie < 4 mm fand die CAD-Software 40 Rundherde, der Radiologe befundete 45 periphere Rundherde. 30 Rundherde waren nach CAD-Detektion 4-6 mm groß, der Radiologe fand 35. In Kategorie 6-8 mm wurden von der CAD-Software 24 Rundherde gefunden, durch den Radiologen wurden 29 Rundherde befundet. 100 Rundherde waren nach Angaben der CAD-Software größer 8 mm, der Radiologe fand 127. Die mittlere Sensitivität der CAD-Software über alle vier Größenkategorien betrug 0,84.

Tab.16: Periphere Rundherde

	< 4 mm	4-6 mm	6-8 mm	>8 mm	Mittelwert	Summe
CAD	40	30	24	100		194
RS	45	35	29	127		236
Sens CAD	0,89	0,86	0,83	0,79	0,84	
p	0,0056	0,0032	0,597	0,002		

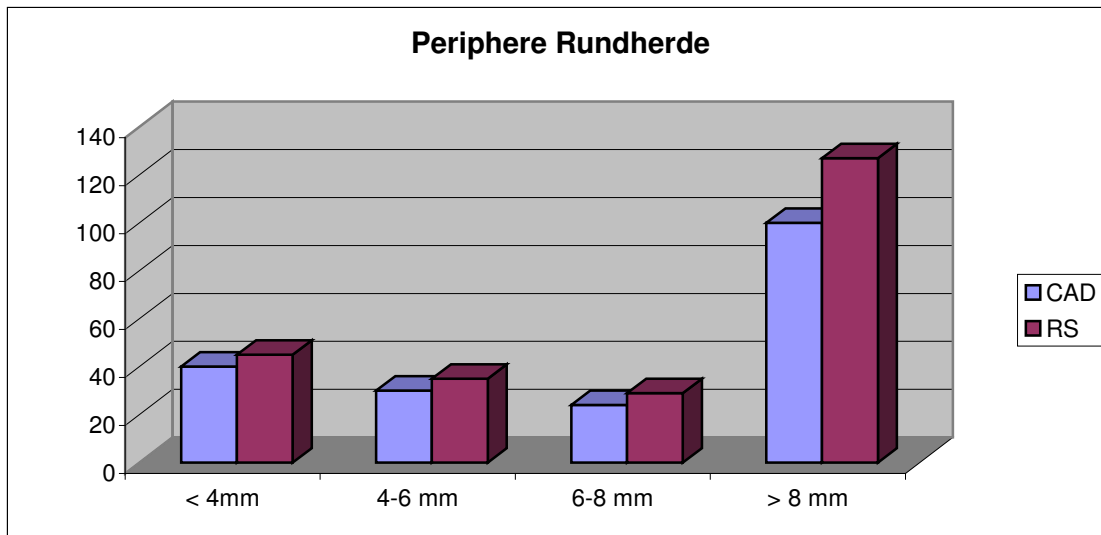


Abb.23: Anzahl der peripher lokalisierten Rundherde in vier Größenkategorien nach Detektion durch den Radiologen und der CAD-Software

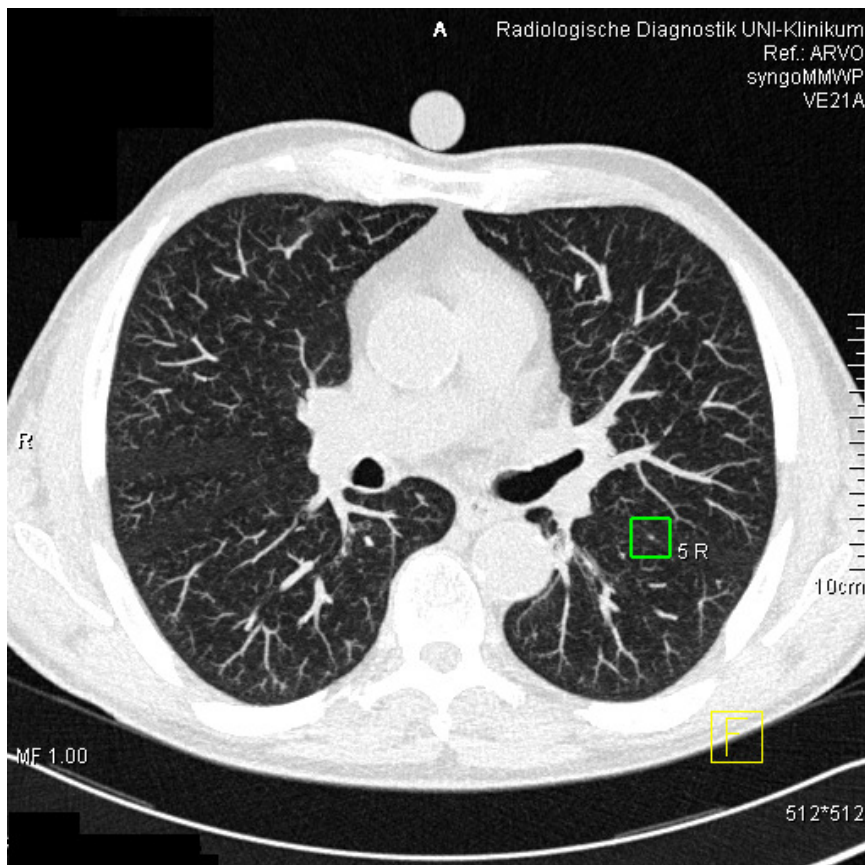


Abb.24: Peripherer Rundherd im axialen Schnittbild

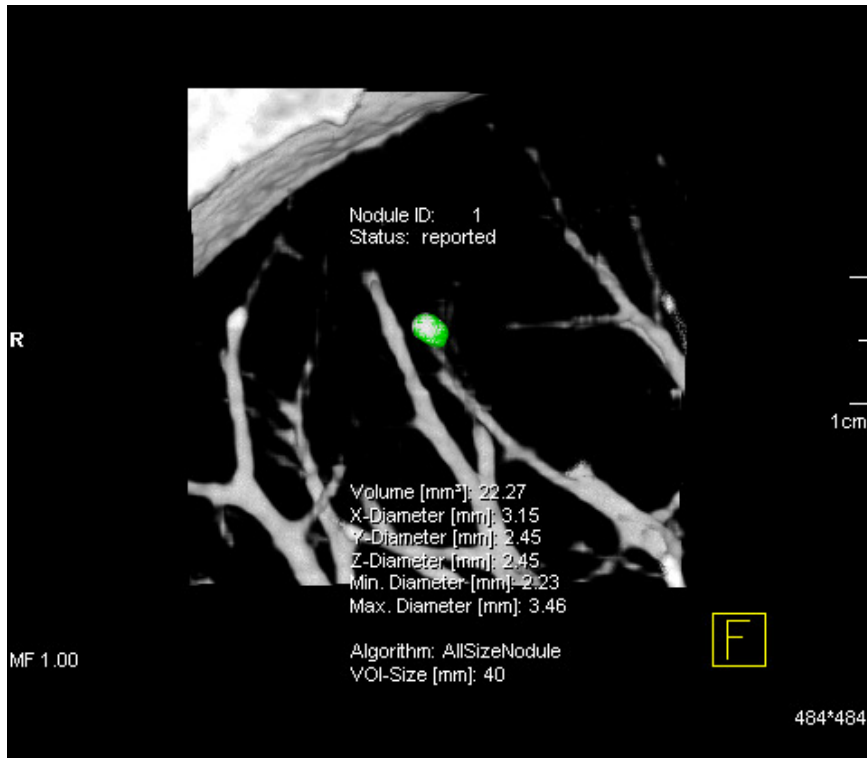


Abb.25: 3D-Format des peripheren Rundherdes mit Volumetrie

6.2.3 Pleurale Rundherde [Abb. 26]

Insgesamt detektierte die CAD-Software 78 pleural lokalisierte Rundherde, der Radiologe fand 91. In der Größenkategorie < 4 mm verifizierte die CAD-Software 34 Auffälligkeiten, der Radiologe fand 38 Rundherde. In der folgenden Größenkategorie von 4-6 mm wurden 23 Rundherde von der CAD-Software und 27 Rundherde von dem Radiologen befundet. In der Kategorie der 6-8 mm großen intrapulmonalen Auffälligkeiten detektierte die CAD-Software 17, der Radiologe fand 22 Rundherde. In der letzten Größenkategorie evaluierten sowohl die CAD-Software, als auch der Radiologe 4 intrapulmonale Rundherde. Die mittlere Sensitivität der CAD-Software über alle vier Größenkategorien der pleuralen Läsionen betrug 0,88.

Tab.17: pleurale Rundherde

	< 4 mm	4-6 mm	6-8 mm	> 8 mm	Mittelwert	Summe
CAD	34	23	17	4		78
RS	38	27	22	4		91
Sens CAD	0,89	0,85	0,77	1,00	0,88	
p	0,723	0,0439	0,0001	0,9		

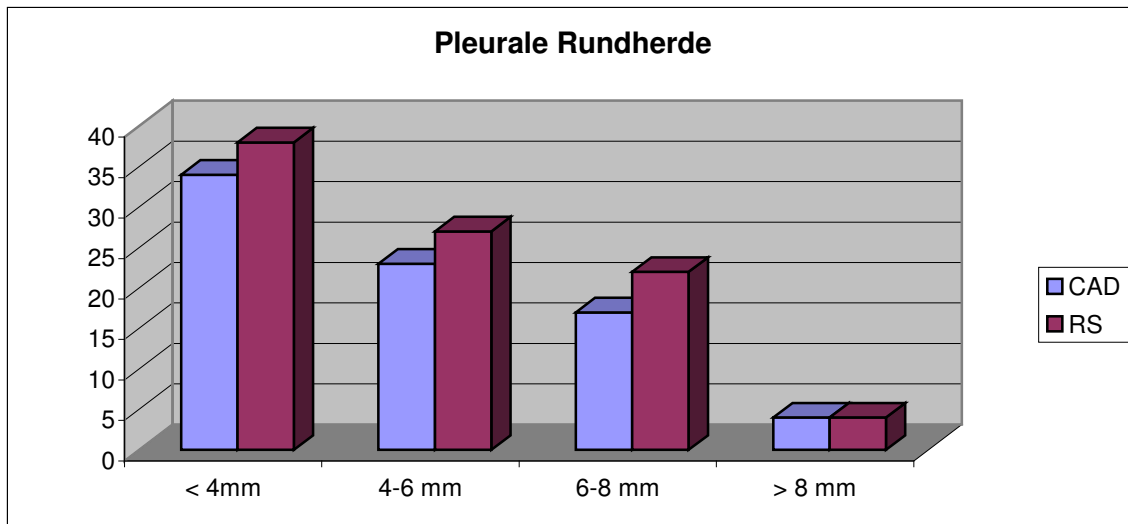


Abb.26: Anzahl der pleural lokalisierten Rundherde in vier Größenkategorien nach Detektion durch den Radiologen und der CAD-Software

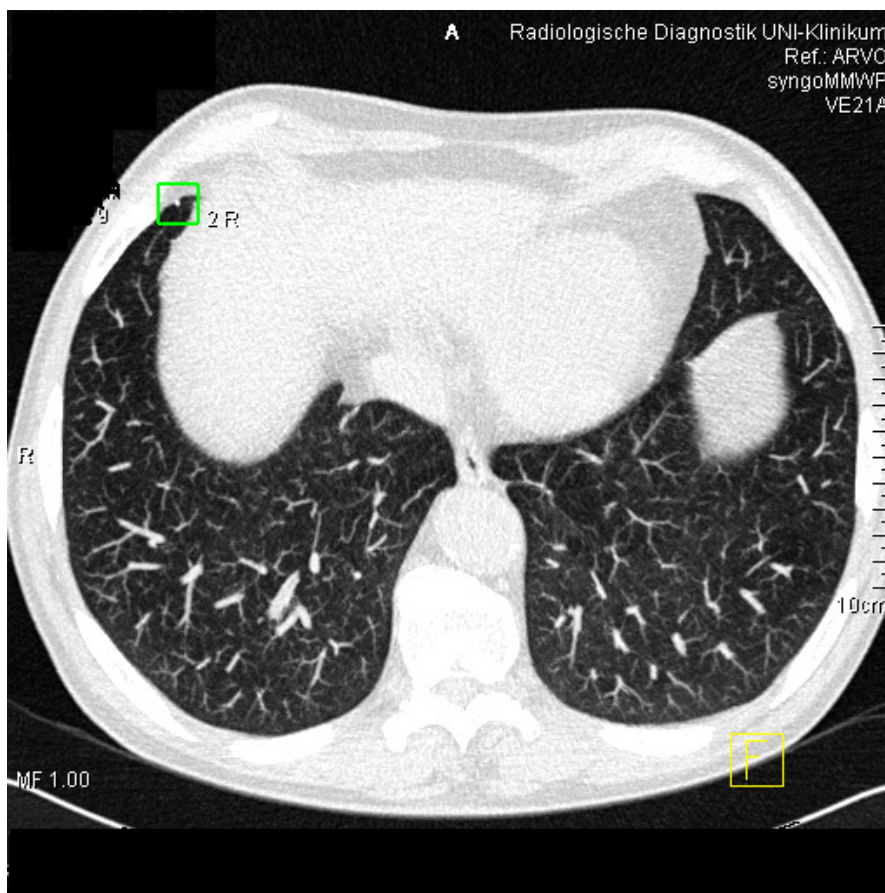


Abb.27: pleural lokalisierter Rundherd in axialer Ansicht in MIP-Format

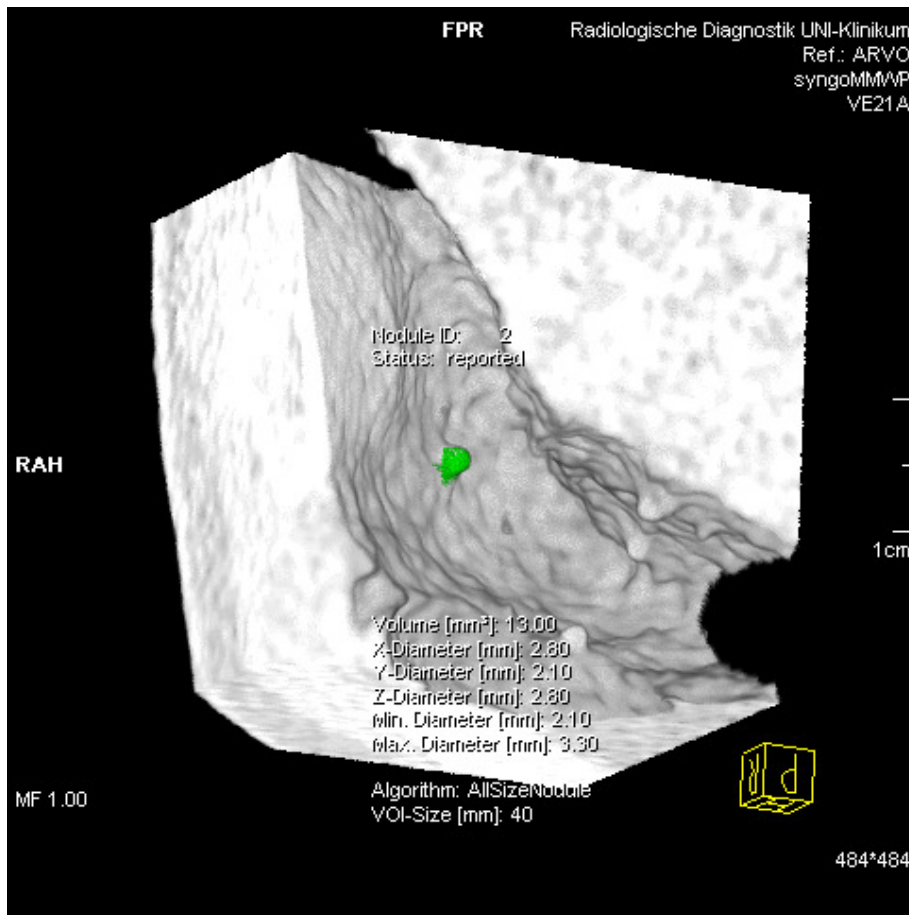


Abb.28: Darstellung der Volumetrie des pleuralen Rundherdes

6.3 Sensitivität nach vier Größenkategorien und Lokalisation

In der Größenkategorie < 4 mm betrug die Sensitivität insgesamt 0,86. Die Sensitivität unterschied sich je nach Lokalisation der Rundherde; demnach betrug die Sensitivität der zentralen Rundherde 0,83, der peripheren 0,89 und der pleuralen Rundherde 0,89. Bei den Rundherden, die eine Größe von 4-6 mm hatten errechnete sich eine Sensitivität über alle Lokalisationen von 0,85. Wobei die Sensitivität der zentral lokalisierten Rundherde 0,83, die der peripheren Rundherde 0,86 und die der pleuralen Rundherde 0,85 betrug. Bei den Rundherden mit einer Größe von 6-8 mm betrug die Gesamtsensitivität 0,82. Die Sensitivität der zentralen Rundherde in dieser Größenkategorie betrug 0,87, die der peripheren 0,83 und die Sensitivität der pleuralen Rundherde 0,77. In der letzten Kategorie mit intrapulmonalen Rundherden > 8mm betrug die gesamte Sensitivität 0,86. Sowohl bei den zentral als auch bei den peripher lokalisierten Rundherden betrug die Sensitivität 0,79. Bei den pleuralen Rundherden lag diese bei 1.

Tab.18: Sensitivität nach Größenkategorie und Lokalisation

	< 4 mm	4-6 mm	6-8 mm	> 8 mm
gesamt	0,86	0,85	0,82	0,86
zentral	0,83	0,83	0,87	0,79
peripher	0,89	0,86	0,83	0,79
pleural	0,89	0,85	0,77	1,00

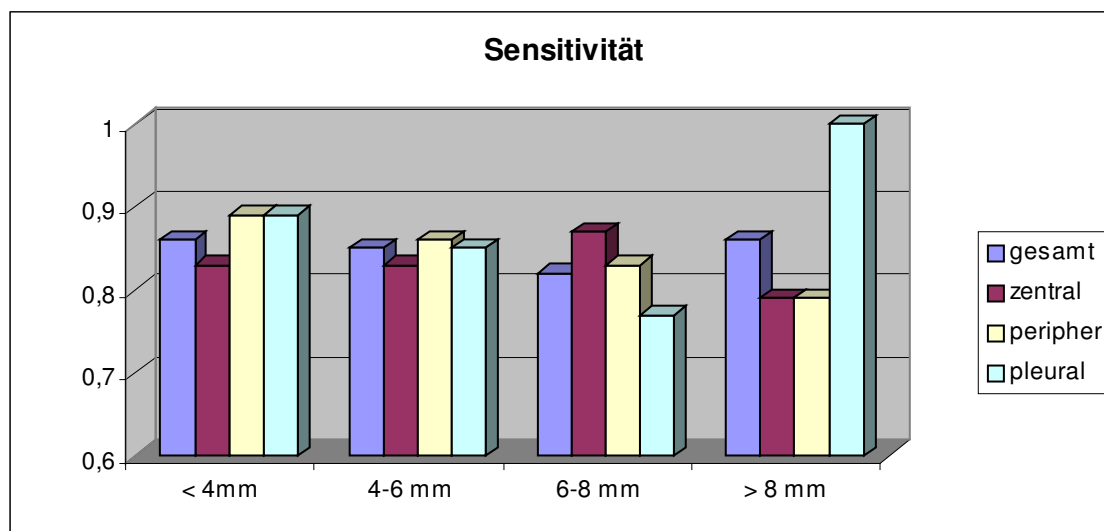


Abb.29: Sensitivität im Bezug zur Lokalisation und der vier Größenkategorien

In der folgenden Tabelle werden die Sensitivitäten von Rundherden mit einem mittleren Durchmesser < 4 mm und > 4 mm miteinander verglichen. In die Kategorie > 4 mm werden alle Rundherde der Größenkategorien < 4-6 mm, < 6-8 mm und > 8 mm zusammengefasst und ihre Sensitivität errechnet. Zum einen wurden die Gesamtsensitivität und zum anderen die Sensitivität in Abhängigkeit von der Lokalisation ermittelt.

Die anschließenden Graphiken stellen eine Übersicht der Sensitivität der CAD im Bezug zu den verschiedenen Größenkategorien dar und zeigen direkt die Unterschiede in Abhängigkeit von der Größe der Rundherde an.

Die Gesamtsensitivität aller Rundherde unabhängig von ihrer Lokalisation [Abb.30] waren in der Größenkategorien < 4 mm und > 8 mm gleich und im Vergleich zu den Kategorien 4-6 mm und 6-8 mm höher. Die Größenkategorie 6-8 mm wies die niedrigste Gesamtsensitivität auf.

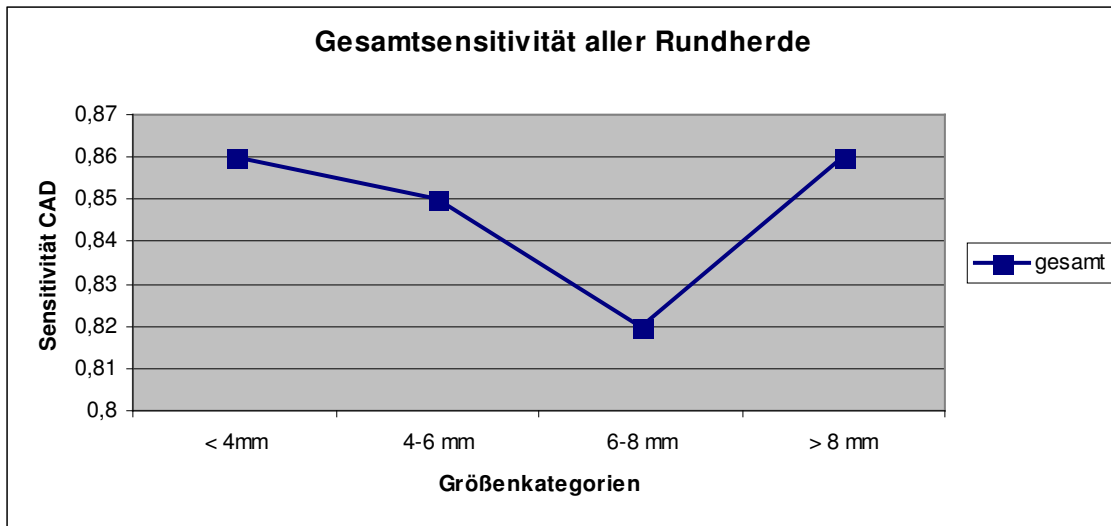


Abb. 30: Gesamtsensitivität aller Rundherde unabhängig von der Lokalisation

Die Sensitivität in Abhängigkeit von der Lokalisation zeigt deutliche Differenzen. Bei den zentral lokalisierten Rundherden [Abb.31] hat die Größenkategorie > 8 mm die geringste Sensitivität, während die Kategorie 6-8 mm die höchste aufweist. Die Sensitivität für die Kategorien < 4 mm und 4-6 mm ist gleich.

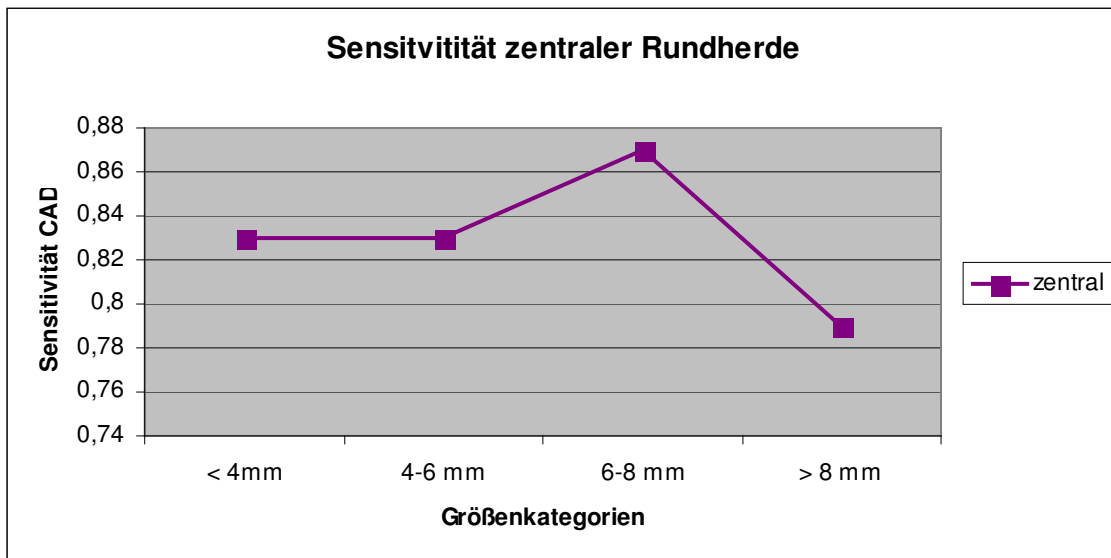


Abb. 31: Sensitivität zentraler Rundherde

Die Sensitivität peripherer Rundherde zeigt eine signifikante Abnahme in Abhängigkeit von der Größe der Rundherde. Je größer die Rundherde sind, desto niedriger stellt sich die Sensitivität der CAD dar [Abb.32].

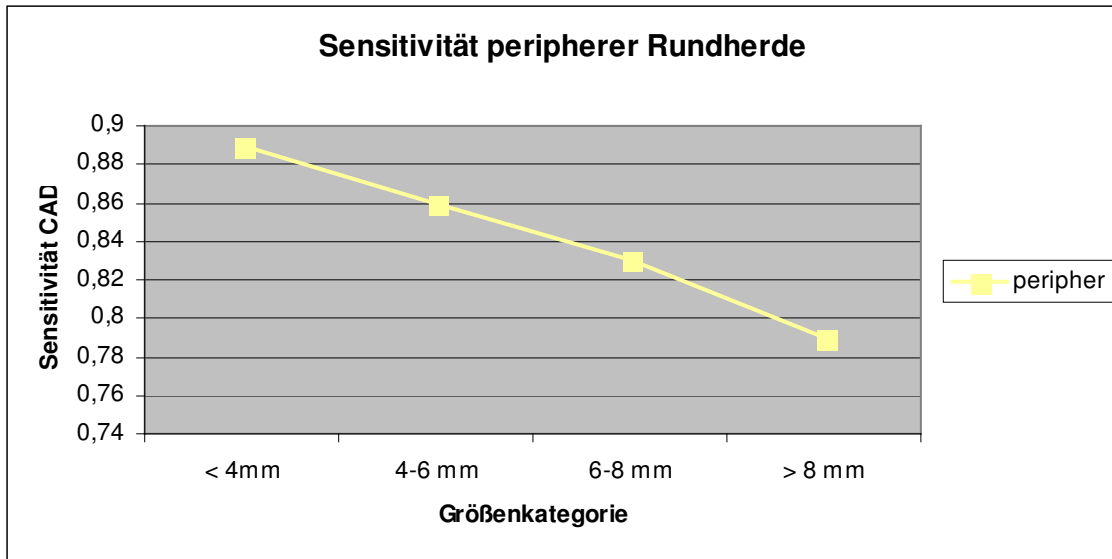


Abb.

32: Sensitivität peripherer Rundherde

Die Sensitivität der pleuralen Rundherde zeigt ebenfalls größere Abweichungen in den unterschiedlichen Größenkategorien [Abb.33]. So ist sie in der Kategorie > 8 mm deutlich höher als in der Kategorie 6-8 mm.

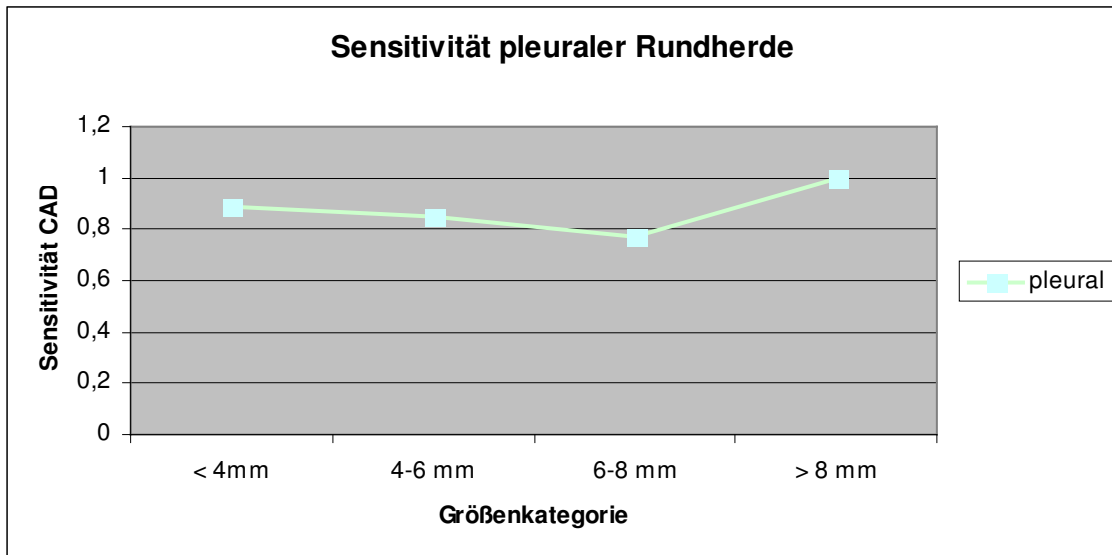


Abb. 33: Sensitivität pleuraler Rundherde

6.4 Vergleich der Sensitivitäten von Rundherden < 4 mm und > 4 mm

Tab.19: Vergleich der Sensitivitäten von Rundherden < 4 mm und > 4 mm

	< 4 mm	> 4 mm
gesamt	0,86	0,84
zentral	0,83	0,83
peripher	0,89	0,83
pleural	0,89	0,87

In Abbildung 34 wird dieser Vergleich graphisch präsentiert. Die Gesamtsensitivität ist in der Größenkategorie < 4 mm höher im Vergleich zu der Größenkategorie > 4 mm. Bei den zentral lokalisierten Rundherden ist die Sensitivität mit 83 % in beiden Größenkategorien gleich hoch. Die peripher lokalisierten Rundherde < 4 mm weisen mit 89 % eine höhere Sensitivität auf als die Rundherde > 4 mm mit 83 %. Die Sensitivität bei den pleuralen Rundherden < 4 mm ist mit 89 % verglichen zu den Rundherden > 4 mm mit 87 % nicht signifikant erhöht. Insgesamt konnte ein signifikanter Einfluss der Lokalisation auf die Sensitivität festgestellt werden ($p=0,0032$), sowie ein signifikanter Einfluss der Rundherdgröße ($p=0,002$).

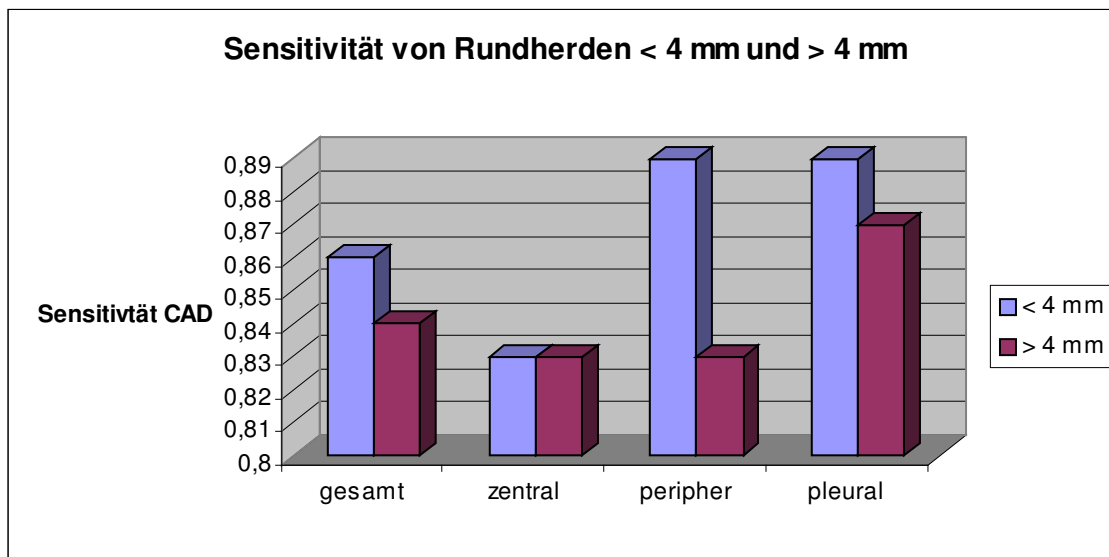


Abb.34: Gegenüberstellung der Sensitivität von Rundherden in den Größenkategorien < 4 mm und > 4 mm

6.5 Volumendaten nach Größenkategorie

Im Anschluss an die Bestimmung der Sensitivitäten wurden spezifische Volumendaten der einzelnen Größenkategorien erhoben. Es wurden die Rundherde betrachtet, die von der CAD Software detektiert und anschließend nach dem Referenzstandard als „richtig positiv“ eingestuft wurden. Unterschieden wurde in den einzelnen Größenkategorien nach den jeweiligen Lokalisationen der Rundherde. Berechnet wurden das maximale Volumen, der Mittelwert der einzelnen Volumina und das minimale Volumen einer Rundherdgruppe in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation. Abbildung 35 zeigt diese Volumendaten aller Rundherde unabhängig von ihrer Größenkategorie. Die maximalen Volumina unterscheiden sich signifikant in Abhängigkeit ihrer Lokalisation, wogegen Mittelwert und minimales Volumen keine deutlichen Differenzen aufzeigen.

Tab.20: Volumendaten der Rundherde aller Größenkategorien

	zentral	peripher	pleural
maximales VOL	1106,85	1852,67	2247,18
mittleres VOL	509,91	430,24	470,07
minimales VOL	60,64	54,79	62,00
Mittelabweichung	212,21	412,84	454,55
Standardabweichung	277,93	537,92	584,09

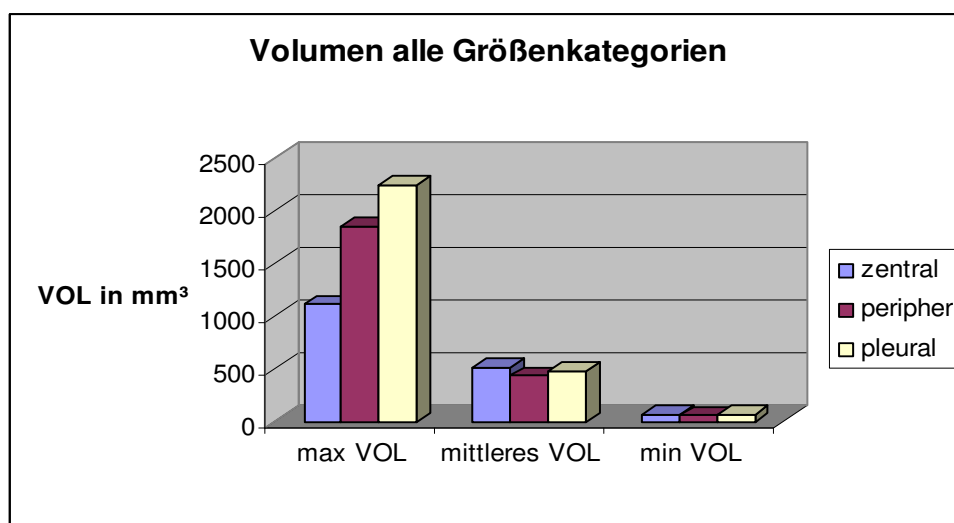


Abb.35: Volumendaten der Rundherde unabhängig von der Größenkategorie

Um genauer differenzieren zu können, inwieweit sich die verschiedenen Volumendaten in Korrespondenz zu ihren Lokalisationen von einander unterscheiden, wurden diese nach den vier Größenkategorien < 4 mm, < 4-6 mm, < 6-8 mm und > 8 mm aufgeteilt.

6.5.1 Größenkategorie < 4 mm

In der kleinsten Größenkategorie < 4 mm [Abb.36] zeigte sich, dass den peripheren Rundherden sowohl der kleinste als auch der größte Rundherd detektiert wurde. Dass aber der Mittelwert der peripheren Rundherde deutlich über dem Mittelwert der pleuralen Rundherde lag.

Tab.21: Volumendaten der Rundherde in der Größenkategorie < 4 mm

	zentral	peripher	pleural
maximales VOL	37,49	57,73	32,46
mittleres VOL	26,83	25,34	18,49
minimales VOL	13,02	5,01	8,06
Mittelabweichung	3,96	9,28	7,72
Standardabweichung	6,21	11,25	8,91

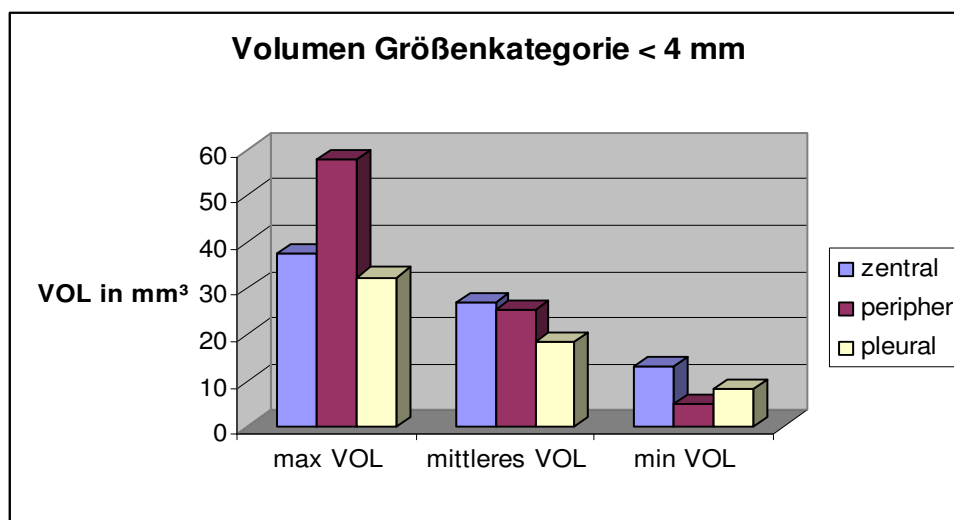


Abb.36: Volumendaten der Rundherde in der Größenkategorie < 4 mm

6.5.2 Größenkategorie < 4-6 mm

In der zweiten Größenkategorie < 4-6 mm [Abb.37] zeigte sich ebenfalls, dass das mittlere Volumen der pleuralen Rundherde signifikant unterhalb der beiden anderen Gruppierungen lag. Das maximale Volumen wurde erneut bei den peripheren Rundherden errechnet.

Tab.22: Volumendaten der Rundherde in der Größenkategorie < 4-6 mm

	zentral	peripher	pleural
maximales VOL	101,71	138,36	74,74
mittleres VOL	62,62	65,35	44,34
minimales VOL	33,03	34,88	22,75
Mittelabweichung	15,57	17,22	10,06
Standardabweichung	20,01	21,97	13,74

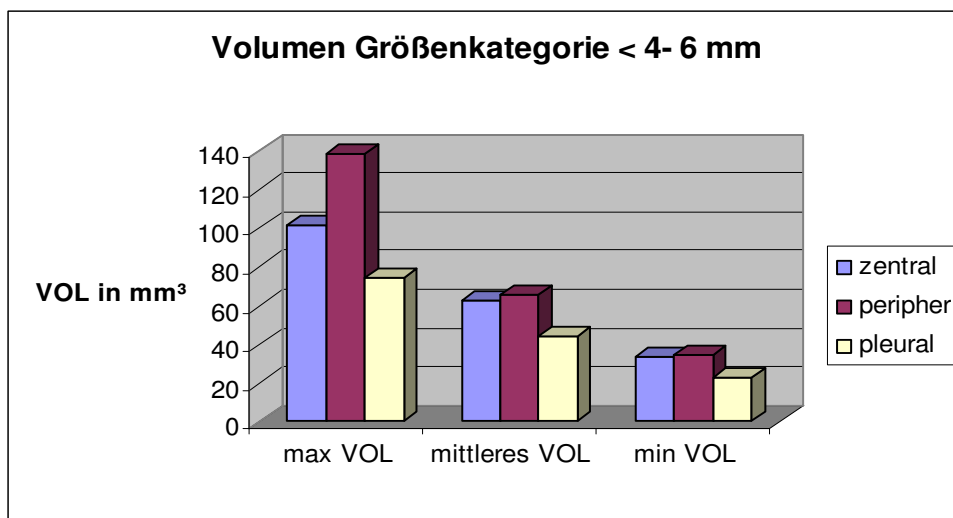


Abb.37: Volumendaten der Rundherde in der Größenkategorie < 4-6 mm

6.5.3 Größenkategorie < 6-8 mm

In der Größekategorie < 6-8 mm wies die Gruppe der pleuralen Rundherde wie zuvor auch den kleinsten Mittelwert auf.

Tab.23: Volumendaten der Rundherde in der Größenkategorie < 6-8 mm

	zentral	peripher	pleural
maximales VOL	178,29	248,56	248,56
mittleres VOL	130,53	143,41	112,51
minimales VOL	85,99	68,25	47,56
Mittelabweichung	29,56	37,74	38,42
Standardabweichung	34,99	45,93	52,47

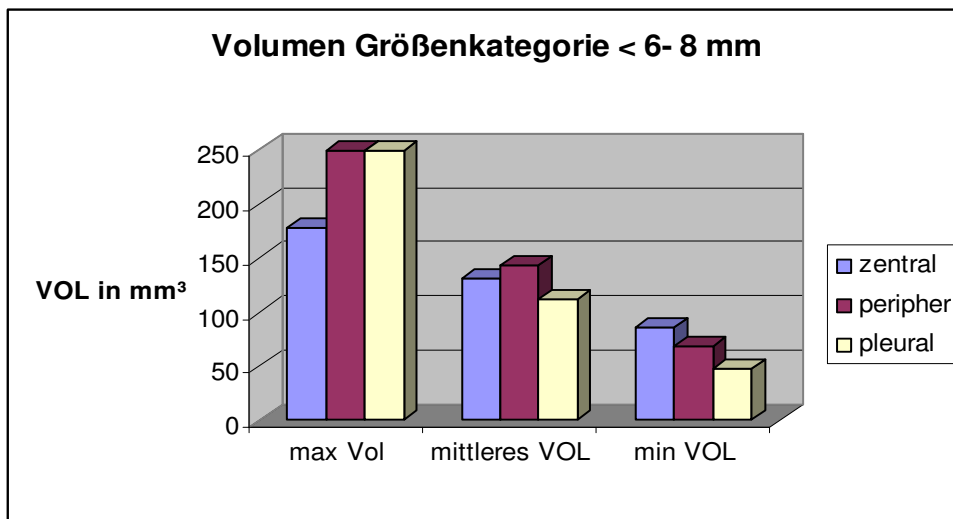


Abb.38: Volumendaten der Rundherde in der Größenkategorie < 6-8 mm

6.5.4 Größenkategorie > 8 mm

Im Gegensatz zu den Größenkategorien < 4 mm, < 4-6 mm und < 6-8 mm, zeigt die Größenordnung > 8 mm bei den pleuralen Rundherden den größten Mittelwert und das größte maximale Volumen.

Tab.24: Volumendaten der Rundherde in der Größenkategorie > 8 mm

	zentral	peripher	pleural
maximales VOL	4109,92	6962,03	8632,95
mittleres VOL	1159,73	1486,84	1704,93
minimales VOL	110,55	111,05	169,61
Mittelabweichung	799,77	1587,33	1762,01
Standardabweichung	1050,50	2070,93	2261,25

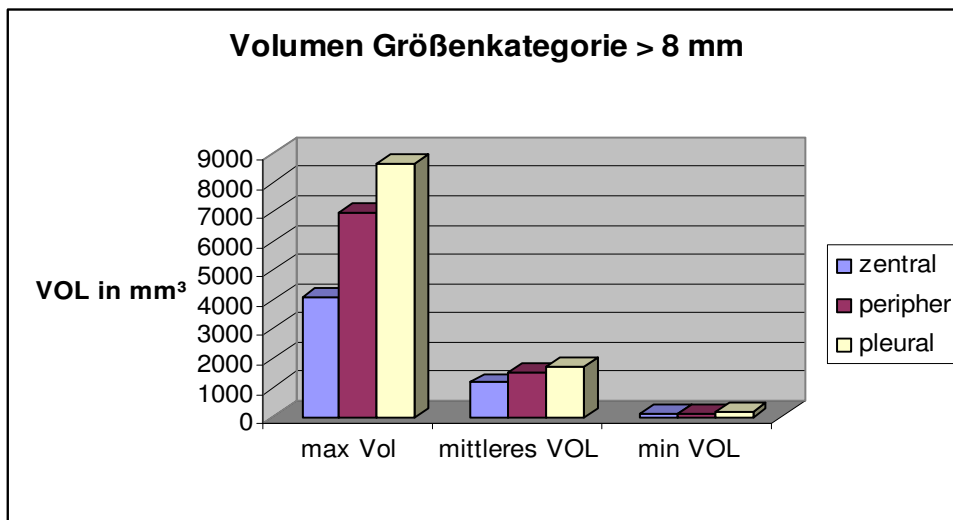


Abb.39: Volumendaten der Rundherde in der Größenkategorie >8 mm

Von der Berechnung der dargestellten Volumendaten kann nicht unmittelbar auf die für die einzelnen Größenkategorien angegebene Sensitivität geschlossen werden, da die Grenzen zwischen den Rundherdvolumina nicht so eindeutig gezogen werden können wie bei der Einteilung in die Größenkategorien unter Berücksichtigung des mittleren Durchmessers. So kann es zum Beispiel vorkommen, dass ein Rundherd mit einem Volumen von 78,08 mm³ der Größenkategorie < 4-6 mm eingeordnet wird, und ein anderer Rundherd mit einem kleineren Volumen von 68,25 mm³, aber einem größeren mittlerem Durchmesser zu der Größenkategorie < 6-8 mm zählt.

Die Aufzeichnung der verschiedenen Volumendaten soll eine Übersicht über die Größendimensionen der verschiedenen Rundherdkategorien in den einzelnen Lokalisationen geben.

7 Diskussion

Bedingt durch die rasante Entwicklung der Computertomographie nimmt die Anzahl der durchgeführten computertomographischen Untersuchungen stetig zu. Demnach ist sowohl ein vermehrtes Datenaufkommen als auch ein signifikanter Anstieg der detektierten intrapulmonalen Rundherde zu verzeichnen.

Insbesondere die Weiterentwicklung der Technologie der MSCT zeigt eine deutliche Verbesserung in der Sensitivität der Detektion von intrapulmonalen Rundherden, durch eine signifikant verbesserte örtliche Auflösung und die Möglichkeit größere Untersuchungsbereiche in einer kürzeren Zeitspanne abbilden zu können und damit eine Reduzierung der Artefakte durch Bewegung zu bewirken (62-64).

Nicht nur durch den Fortschritt der Untersuchungsmethoden in der MSCT, sondern auch durch die Kombination mit einer CAD wurde es möglich intrapulmonale Rundherde in kleinsten Millimeterbereichen ($< 1-2$ mm) darzustellen (7,91-96).

Aufgrund der örtlich höheren Auflösung werden Datensätze mit dünnen Schichten erzeugt, welche die Detektion dieser kleinen Rundherde erlauben. Diese Tatsache hat sowohl Vorteile für die frühere Diagnosestellung und die daraus resultierende vorzeitige Therapieeinleitung als auch für die Möglichkeit der Verlaufskontrolle in Bezug auf die Wachstumsrate. Da kleinste Rundherde schnell übersehen werden können sollen die Algorithmen der CAD den Radiologen als Unterstützungsfunktion zur Verfügung stehen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Sensitivität der CAD untersucht. Dabei wurde der Fokus auf die Rundherdgröße gelegt. Weiter wurden die unterschiedlichen Größenkategorien nach ihren Lokalisationen unterschieden. Zudem wurde mit Hilfe der automatisierten Volumetrie jeder intrapulmonale Rundherd volumetriert und quantifiziert. Die Darstellung der Sensitivität der CAD-Software ist zwingend notwendig, um überprüfen zu können, ob die Detektion von Rundherden durch den Radiologen mit Hilfe des Einsatzes der CAD grundsätzlich verbessert werden kann. Daher sind hohe Sensitivitäten erforderlich, bei gleichzeitig niedriger falsch positiver Rate, um in Zukunft in der Klinik routinemäßig als Unterstützungsfunktion eingesetzt werden zu können.

7.1 Computerassistierte Diagnosestellung

In den letzten Jahren wurden immer mehr Algorithmen zur Unterstützung des Radiologen in der Diagnostik entwickelt. Derzeit befinden sich unterschiedliche Software-Prototypen in der Entwicklung und in der klinischen Erprobung. Aufgrund dessen finden sich in der Literatur vermehrt Studien, die sich mit dem Thema „Computer-assistierte Diagnostik“ befassen und die verschiedenen verfügbaren Algorithmen gegenüberstellen, analysieren und auswerten.

Mit dem Einsatz der CAD soll den Radiologen die Identifizierung von möglichen intrapulmonalen Läsionen erleichtert und ihre Sensitivität erhöht werden. Zudem soll die CAD in klinischen Screening-Anwendungen (z.B. Bronchialkarzinom-Screening) den Radiologen als zweite Meinung zur Verfügung stehen können. Daher muss gewährleistet sein, dass die CAD eine möglichst hohe Sensitivität und eine relativ hohe Spezifität aufweisen. Demnach sollten Rundherde mit einer möglichst geringen Rate falsch-positiver Ergebnisse von der CAD detektiert werden.

Bei dem in dieser Arbeit untersuchten CAD-System besteht die Option erst eine Evaluierung und Detektion durch den CAD-Algorithmus LungCAD™ durchführen und im Anschluss die Resultate durch den Betrachter beurteilen und quantifizieren zu lassen. Dies lässt die Möglichkeit zu, dass die CAD-Software als Erstbefunder fungiert, was dazu führen kann, dass der Radiologe dazu verleitet wird, die Ergebnisse der Software als seine Diagnose in die Bewertung einzubeziehen. Sofern die eingesetzten Algorithmen keine 100 % Sensitivität im Bezug auf die Detektion von intrapulmonalen Rundherden gewährleisten können, dürfen sie in keinem Fall eine Beurteilung und Durchsicht des Radiologen ersetzen. Aus diesem Grund wird nach heutigen Erkenntnissen der Einsatz der CAD-Algorithmen ausschließlich als Zweitbefunder (engl. second reader) empfohlen.

In dieser Studie wurde so verfahren, dass ein Patientendatensatz zuerst von der Software LungCare™ auf intrapulmonale Rundherde durchsucht wurde. Nach Abschluss der Detektion wurden dem Radiologen sämtliche von der CAD als positiv evaluierte Kandidaten graphisch präsentiert. Da es sich in dieser Studie um die Evaluierung der Sensitivität der CAD handelte, war diese Wahl der Abfolge des Untersuchungsvorganges gerechtfertigt. Im klinischen Einsatz hat die Durchsicht des Radiologen zuerst zu erfolgen.

Einige Patienten zeigten sehr viele Rundherde, die durch die CAD dementsprechend mit roten Umrandungen markiert wurden. Hier stellte sich bei der Durchsicht durch den Radiologen das Problem der Doppelmarkierung der Läsion durch die CAD dar. Dies bedeutet, dass einem

Rundherd zwei oder mehrere Markierungen zugeordnet wurden (siehe Abb.40). Diese Doppel- oder Mehrfachmarkierungen können zu einer Verwirrung des Betrachters führen.

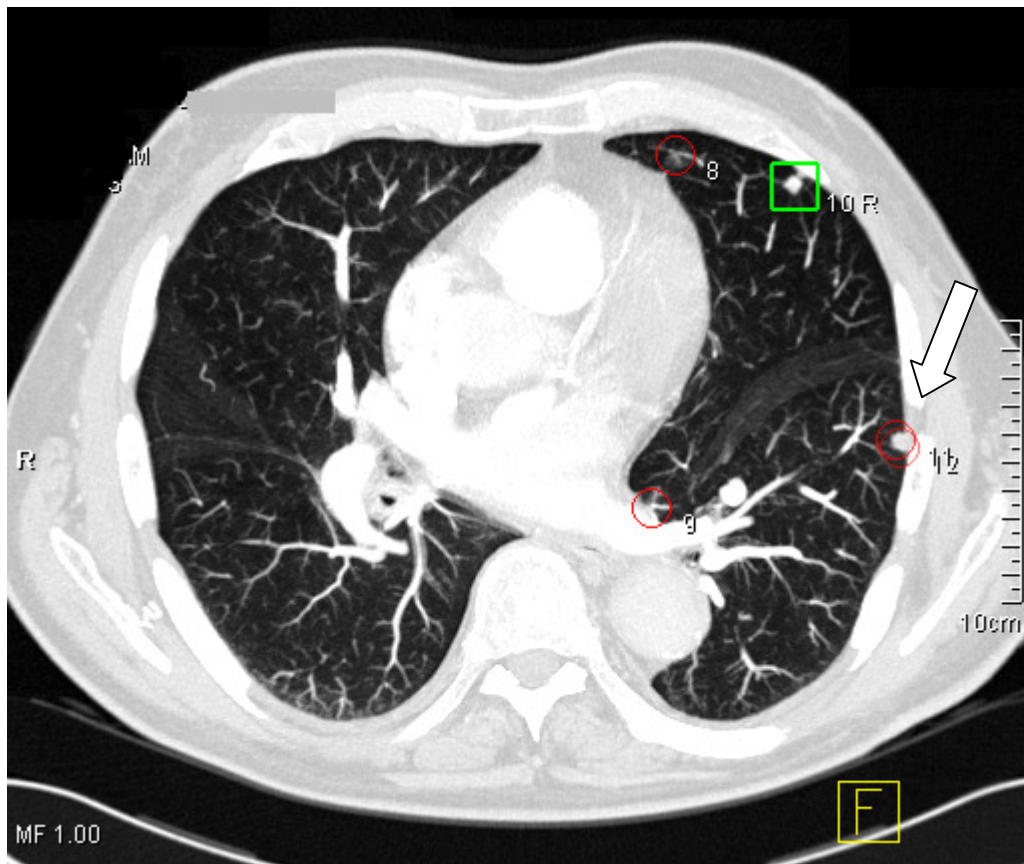


Abb.40: Zweifache Markierung eines Rundherdes durch die CAD (11 + 12) (Pfeil)

Eine weitere wichtige Fragestellung war, welche Rundherde von der CAD detektiert und welche übersehen wurden. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein heterogenes Bild von Rundherden, die von der CAD nicht detektiert und dementsprechend von dem Radiologen als „falsch-negativ“ eingestuft wurden. Die Mehrzahl dieser Rundherde wurden in die Größenkategorie > 8 mm eingeordnet. In Abhängigkeit von der Lokalisation wurden in dieser Studie zentrale und periphere Rundherde häufiger nicht detektiert als pleural lokalisierte Rundherde. Generell zeigte der angewandte Algorithmus über alle Größenkategorien und Lokalisationen hohe Sensitivitäten.

7.2 Beurteilung der Sensitivität

In der Literatur werden sehr unterschiedliche Resultate im Bezug auf die Sensitivität angegeben. Dies ist wahrscheinlich durch die Anwendung unterschiedlicher Rekonstruktions- und Akquisitionsparameter, verschiedener CT-Geräte unterschiedlicher Hersteller und Verwendung von verschiedenen Systemen der CAD bedingt. Des Weiteren sind die Ergebnisse der Studien durch ein unterschiedliches Patientenkollektiv bezüglich Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen u.a. schwierig miteinander zu vergleichen. Daher werden deutliche Schwankungen der Sensitivität und der Angabe der falsch-positiv Resultate der CAD in der Literatur gefunden. Goo et al. (96) evaluierten eine Sensitivität von 80 % und 2,96 falsch-positive Ergebnisse pro Fall. Die Sensitivität der CAD in einer Studie von Armato et al. (83) lag ebenfalls in der Größenordnung von 84 %. Auch die Studie von Zhao et al. (97) zeigte eine Sensitivität von 84,2 %. In einer Studie von Das et al. (55) wurde bei der Ermittlung der Sensitivität zwischen Niedrigdosis und Standarddosis unterschieden; demnach errechnete sich bei der Niedrig-Dosis CT eine Sensitivität von 66,7 % und bei der Standarddosis eine Sensitivität von 73,5 %. Weiterhin wurde in dieser Studie die Sensitivität von Rundherden mit einem mittleren Durchmesser > 4 mm mit 77,4 % angegeben. Eine Studie von Yuan et al. (98) zeigte eine Sensitivität von 73 %. Auch die Studien von Giger et al. und Awai et al. berichteten von einer Sensitivität von 72 % und 80 % (99, 81). In einer Studie von Lee et al. (100) wurden intrapulmonale Rundherde sogar mit einer Sensitivität von 94 % detektiert. Wohingegen, verglichen mit den oben genannten Studien eine Studie von Wormanns et al. lediglich eine Sensitivität von 38 % zeigte (80).

Die in dieser Arbeit ermittelte Gesamtsensitivität des CAD-Algorithmus LungCareTM liegt mit 83 % im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen Sensitivitäten. Für alle pulmonalen Rundherde mit einem mittleren Durchmesser > 4 mm wurde eine Sensitivität von 84 % errechnet. Die Sensitivität für Rundherde < 4 mm lag mit 86 % geringfügig höher, wobei die Lokalisationen „peripher“ und „pleural“ mit 89 % hervorzuheben sind. Demnach zeigte die Detektion durch die CAD in Bezug auf die Größe der Rundherde in Abhängigkeit von der Lokalisation der Läsionen Unterschiede in der Sensitivität.

7.3 Einteilung nach Rundherdgröße

Die Größe eines Rundherdes ist der wichtigste Parameter zur Evaluierung der Dignität und Beurteilung von Größenprogredienz, Größenregredienz und Größenkonstanz in Verlaufskontrollen. In dieser Studie wurden die Rundherde in vier Größenkategorien eingestuft: < 4 mm, < 4-6 mm, < 6-8 mm und > 8 mm. Diese Einteilung wurde gewählt, da die Möglichkeit besteht anhand der Größe auf den Dignitätsgrad schließen zu können. Des Weiteren hängt das interdisziplinäre Management von der Rundherdgröße ab, da das weitere Vorgehen zwar individuell an jeden Patienten angepasst werden muss, es jedoch etablierte definierte diagnostische Algorithmen gibt auf denen das Management basiert. Wichtig ist dennoch, dass sie detektiert und evaluiert werden, um bei Verlaufsuntersuchungen mögliche Veränderungen darstellen zu können.

7.4 Lokalisation der Rundherde

Für die CAD stellen die unterschiedlichen Lokalisationen der Rundherde eine besondere Herausforderung dar. Daher wurden in dieser Studie zusätzlich zu der Unterteilung in vier verschiedene Größenkategorien auch drei Lokalisationen unterschieden. Analysiert wurden zentral, peripher und pleural gelegene Rundherde. Insbesondere sind paravaskuläre und parapleurale Rundherde schwer für die CAD zu identifizieren und quantifizieren, da die Abgrenzung zu umgebenen Strukturen Schwierigkeiten darzustellen scheint. Die unten gezeigten Abbildungen 41 bis 43 sollen die Problematik verdeutlichen.

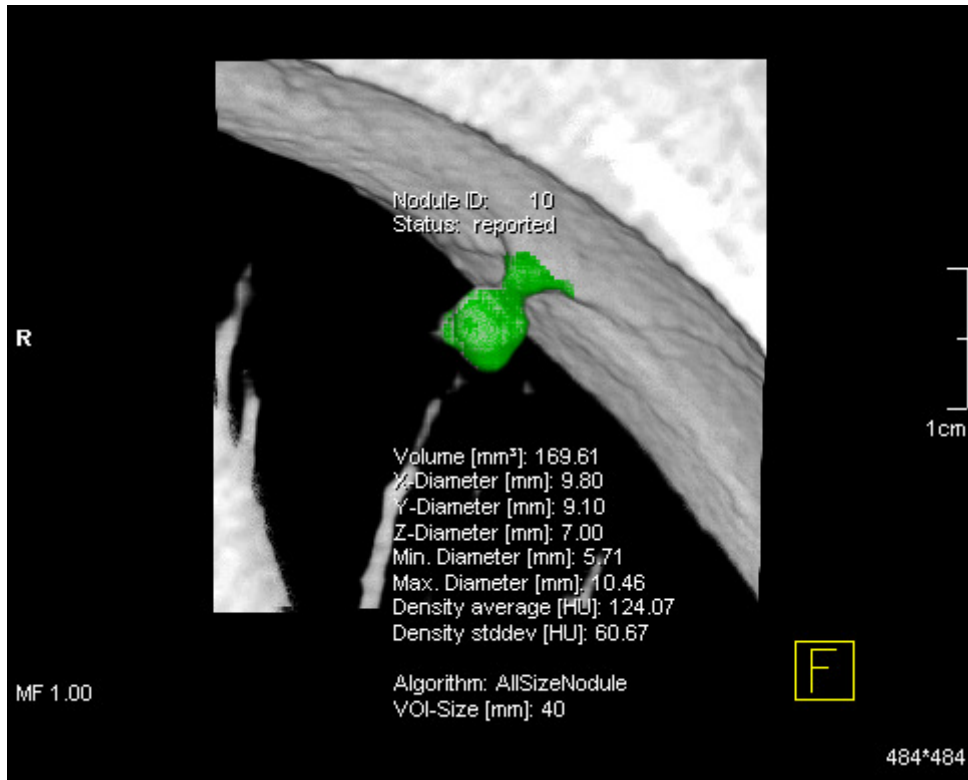


Abb.41: Anteilige Volumetrie von Pleura und des pleural anhaftendes Rundherdes

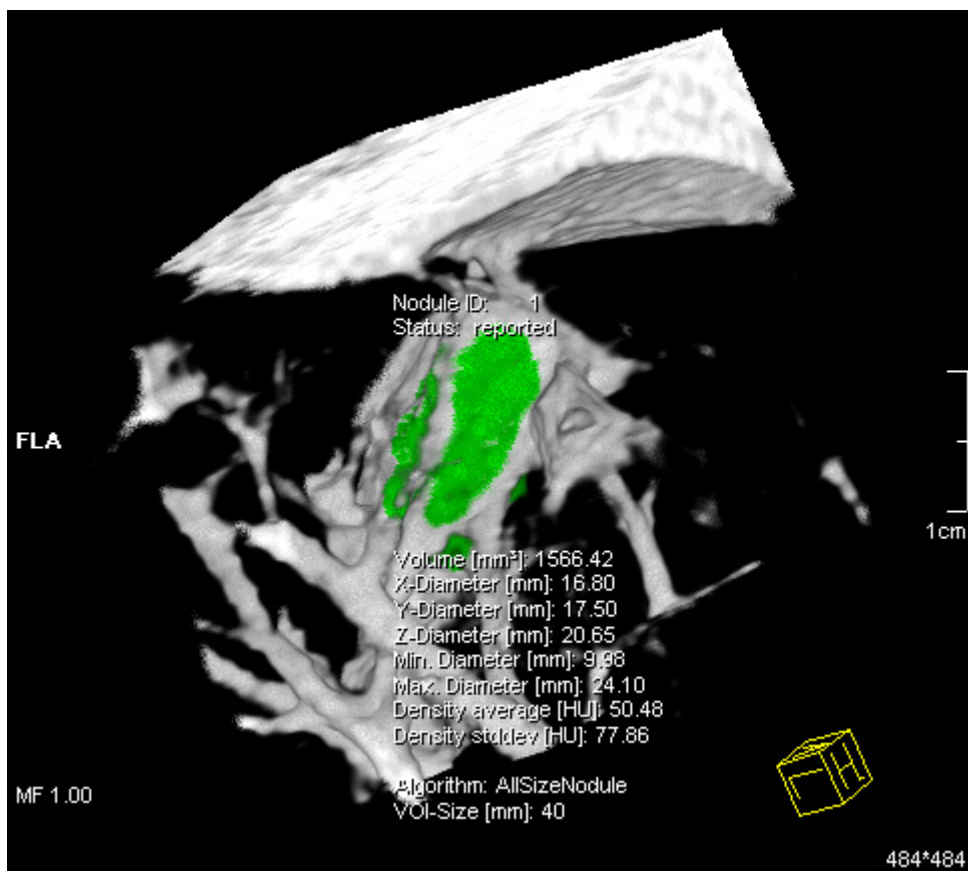


Abb.42: Problematik der Unvollständigen Volumetrie eines infiltrativ wachsenden peripheren Rundherdes

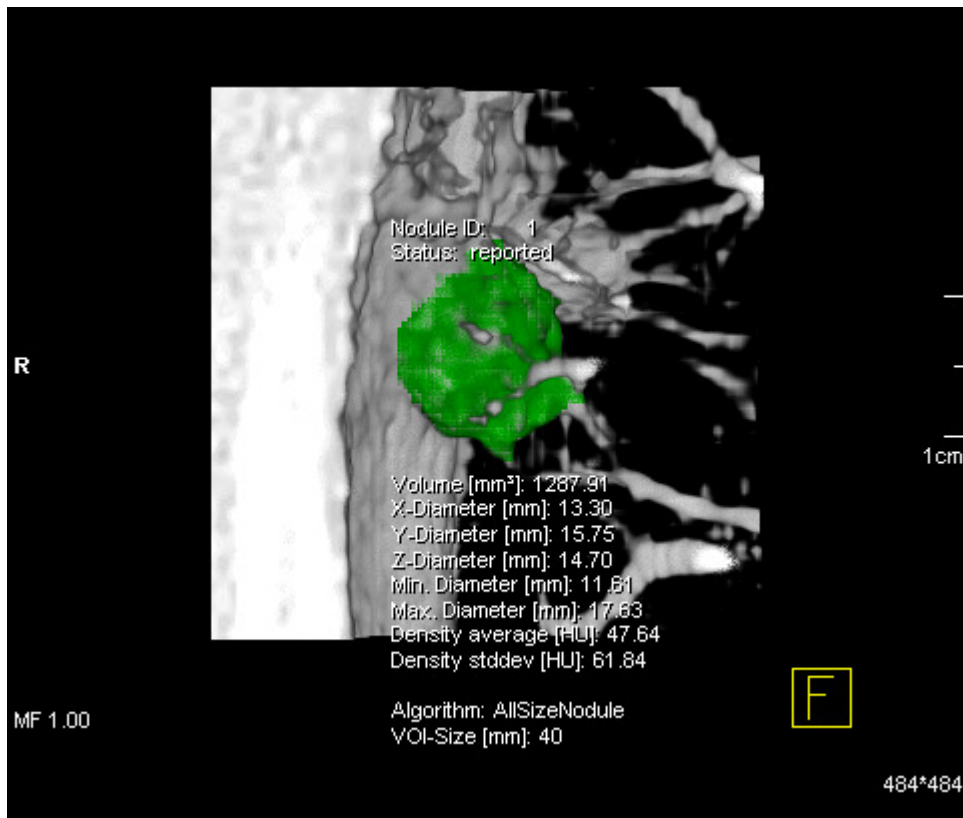


Abb.43: Volumen des pleural lokalisierten Rundherdes wird nicht vollständig erfasst

7.5 Falsch-positiv Befunde

Als falsch-positiv werden alle Befunde der CAD zusammengefasst, die zwar von der CAD-Software dem Radiologen als positiv präsentiert werden, sich jedoch nach Durchsicht durch den Radiologen als negativ herausstellen. Typische Markierung der CAD als „falsch-positiv“ sind Narben im Parenchym, Artefakte bei kardialen und/ oder respiratorischen Bewegungen, vergrößerte Gefäße, prominente Hili, Dysatelektasen, Pleuraerhebungen und knöcherne Strukturen.

Die CAD-Software LungCare™, die in dieser Arbeit untersucht wurde, zeigte ebenfalls einige „falsch-positive“ Befunde. Sehr häufig markierte die Software große Venen (V, azygos, V. cava superior) und hilusnahe Gefäße, auch das infiltrative Wachstum eines Rundherdes in angrenzende Strukturen (Abb.42 und Abb.43) stellte für die Software eine Schwierigkeit dar. Weiter wurden Dysatelektasen und einzelne Wirbelkörper als mögliche Kandidaten präsentiert. Ein besonderes Problem schien die Detektion und Volumetrie von pleural lokalisierten Rundherden für die CAD-Software darzustellen. Größtenteils konnte bei diesen

Rundherden nicht zwischen Rundherd und beginnender Pleura differenziert werden, sodass in die Berechnung der Volumetrie Anteile der Pleura mit eingerechnet wurden oder das Volumen des Rundherdes nicht komplett dargestellt wurde (siehe Abb.41), was dementsprechend das Ergebnis der Volumetrie verfälschte. Ein Problem der falsch-positiven Ergebnisse ist das dem Radiologen sehr große Datenmengen präsentiert werden, welche alle befundet und interpretiert werden müssen, dadurch steigt der Zeit- und Arbeitsaufwand pro Datensatz. Der wichtigste Aspekt warum die Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen möglichst gering gehalten werden sollte ist, dass sie ein besonderes Problem in Bezug auf das weitere Vorgehen mit dem Patienten darstellen. Man muss bedenken, dass jede verdächtige Läsion einer Verlaufkontrolle bedarf. Präsentiert die CAD-Software sehr viele falsch-positive Ergebnisse, ist die Folge, dass unter Umständen gesunde Patienten diagnostischen Maßnahmen unterzogen werden, welche diese stark belasten und zur Überdiagnostizierung der Patienten führen.

7.6 Morphologische Kriterien der Dignitätsgrade

Ob ein intrapulmonaler Rundherd mit einer definitiven Wahrscheinlichkeit als maligne einzustufen ist, korreliert mit der Größe des Rundherdes. Rundherde mit einem mittleren Durchmesser von < 5 mm sind mit einer Wahrscheinlichkeit von > 99 % benigne. Wohingegen Rundherde, die einen mittleren Durchmesser von > 20 mm aufweisen zu 80-85 % maligne sind (7,14). In Rahmen von Screening-Untersuchungen werden CT-basierte Methoden am häufigsten eingesetzt, um sowohl Charakteristika und Morphologie von Lungenrundherden als auch ihr Wachstum zu analysieren (14). Mit Hilfe des in dieser Arbeit eingesetzten CAD-Algorithmus LungCADTM zur Detektion und der Option des LungCareTM zur Bestimmung der Volumetrie von Lungenrundherden können Rundherde anhand ihrer Oberflächenmorphologie und typischen Charakteristika bereits oft frühzeitig einem Dignitätsgrad zugeordnet werden. Lungenrundherde, die unregelmäßig begrenzt sind, Spiculae (sog. Corona radiata-Zeichen), Ausziehungen und ein asymmetrisches Wachstum zeigen sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 88-94 % maligne (36). Auch kann anhand des Musters der Kalzifikationen oft zwischen benigne und maligne differenziert werden. So weisen exzentrische und getüpfelte Muster auf Malignität hin, wohingegen eine diffuse, popcorn-ähnliche, zentrale oder lamelläre Verkalkung eher für einen benignen Rundherd, Hamartome oder eine Tuberkulose sprechen. Die Abgrenzung der Muster ist des Öfteren

schwierig. Durch das 3D-Rendering, welches mit der LungCare™ Applikation möglich ist, kann durch die Segmentierung des Lungenrundherdes die Oberfläche dementsprechend dargestellt werden, dass sich die verschiedenen Muster und Charakteristika voneinander differenzieren lassen. Diese Funktion hilft dem Radiologen bei der Diagnosefindung, da nur für die wenigsten pulmonalen Rundherde die Indikation zur histologischen Sicherung durch eine Biopsie gegeben und überhaupt durchführbar ist.

7.7 Wachstums- und Verlaufskontrolle mit Hilfe der CT

Bei der Mehrzahl der Rundherde handelt es sich um unklare Lungenrundherde, die nicht in die Kategorien „wahrscheinlich maligne“ oder „wahrscheinlich benigne“ eingeordnet werden können. Die computertomographische Verlaufuntersuchung stellt eine Möglichkeit zur Charakterisierung von unklaren Lungenrundherden dar. Indiziert ist sie bei Rundherden mit einem mittleren Durchmesser < 1 mm, da hier keine anderen Verfahren zur Beurteilung der Dignität routinemäßig eingesetzt werden können. Zur relativ sicheren Differenzierung zwischen benignen und malignen unklaren Rundherden wird die Volumenverdopplungszeit angegeben. Rundherde, die ein Wachstumsintervall von < 500 Tagen (ca. zwei Jahren) mit einer signifikanten Verdoppelung (geschätzte Volumenverdoppelung) aufweisen, sind mit hoher Wahrscheinlichkeit maligne. Dagegen ist eine Größenkonstanz über > 500 Tagen ein deutlicher Hinweis für Benignität. Zu beachten sind jedoch Ausnahmen. Beispielsweise können einige histologische Subtypen, das Adenokarzinom oder das Bronchialkarzinom beim älteren Patienten trotz Malignität mit einer längeren Volumenverdopplungszeit einhergehen (40).

In der vorliegenden Arbeit wurden einige Patienten untersucht, welche sich nach Erstdiagnose pulmonaler Metastasen oder einem Primärtumor der Lunge Verlaufskontrollen unterzogen wurden. Bei diesen Patienten wurde der Fragestellung nachgegangen, ob sich die bekannten Lungenrundherde größenkonstant, größenregredient oder größenprogredient darstellten und ob neue Rundherde detektiert werden konnten. Für die Evaluierung der Sensitivität hatte dieser Aspekt keine Bedeutung, da es sich um die Untersuchung der Software handelte und der Fokus auf die Detektion von Rundherden gelegt wurde. Wichtig ist zu nennen, dass diese Aufnahmen mit Niedrig-Dosis-CT-Verfahren durchgeführt wurden, und die Wahl der Dosis unter Umständen einen Einfluss auf die Detektion von pulmonalen Rundherden haben kann. Zudem ist zu beachten, dass die computertomographischen Verlaufskontrollen von

Lungenrundherden in der klinischen Routine mehrheitlich auf ein- oder zweidimensionalen Messungen basieren (14). Daher wurde die automatische Volumetrie mit Segmentierungs- und Rekonstruktionsalgorithmen entwickelt. Diese Methode wurde auch in dieser Studie angewendet, um einen dreidimensionalen und plastischen Eindruck der Oberflächenmorphologie der Lungenrundherde zu erhalten.

7.8 Automatische Volumetrie durch die CAD-Software

Die automatische Volumetrie von intrapulmonalen Rundherden ist äußerst wichtig für die Beurteilung des Therapieverlaufs bzw. des Therapieerfolgs. Verglichen mit ein- oder zweidimensionalen CT-Datensätzen, die derzeit standardmäßig nach Empfehlungen der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) oder der World Health Organization (WHO) zur Verlaufsbeurteilung bei Tumorpatienten eingesetzt werden, ist die softwaregestützte automatische Volumetrie das sensitivere Verfahren, da eine Volumenberechnung erfolgt, welche exakter als die Bestimmung des Durchmessers ist (101-104). Bisher konnte die softwaregestützte Volumenbestimmung die ein- bzw. zweidimensionale Wachstumskontrolle in der klinischen Routine nicht ersetzen. Dieses ist durch die erforderlichen dünnen Rekonstruktionsschichtdicken und den größeren Zeitaufwand durch vermehrtes Datenaufkommen bedingt. Ebenso fehlt als wichtigster Aspekt die Etablierung in den klinischen Guidelines, welche die Basis für den routinemäßigen Einsatz der softwaregestützten automatischen Volumetrie darstellt. Wichtig ist, dass die dreidimensionale Herdvolumenbestimmung, wie in mehreren in-vivo - und Phantomstudien nachgewiesen, reproduzierbar und signifikant sensitiver für kleinste Volumenänderungen ist (105-108). Zudem ist zu beachten, dass in 2D-Datensätzen Rundherde, die sphärische oder longitudinale Wachstumsmuster aufweisen, die Volumina nicht exakt dargestellt werden können, da eine Veränderung des Durchmessers ausschließlich ein Drittel der Volumenänderung anzeigt (14). Aufgrund dieser Vorteile gegenüber der 2D-Volumenbestimmung sollte die automatische Volumetrie in weiteren Studien untersucht und verbessert werden, um sich in naher Zukunft als Goldstandard zur Größen- und Wachstumsbestimmung von intrapulmonalen Rundherden etablieren zu können.

7.9 Limitationen

Als Limitation ist die relativ geringe Patientenanzahl anzusehen. Wobei die Heterogenität des Patientenkollektives, die durch die Auswahl der Patientendaten ohne Rücksicht auf Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen bedingt ist, als weitere Limitation zu erwähnen gilt. Zudem handelt es sich um Patienten mit zum Teil gesicherten pulmonalen Metastasen und Patienten, bei denen lediglich eine computertomographische Untersuchung zur Diagnosesicherung erfolgte. Die Untersuchungen wurden je nach Indikation mit oder ohne Kontrastmittelapplikation durchgeführt. Diese Arbeit wurde als in-vivo-Studie durchgeführt, sodass potentielle Artefaktneigungen durch Patientenbewegungen und anatomischer- und/oder pathologischer Begebenheiten, die CT-Aufnahmen beeinflussen konnten, nicht auszuschließen waren. Da die Biopsie von Lungenrundherden bislang die einzige Möglichkeit ist, eine exakte Darstellung der Volumina zu erreichen, bleiben die wahren Rundherdvolumina in dieser Studie unbekannt. Unter den insgesamt 29 untersuchten Patienten fanden sich lediglich 2 Patienten, die keine Rundherde aufwiesen. Demnach weisen in dieser Studie 6,9 % der Patienten keine Rundherde auf, dies entspricht nicht den Angaben aus dem klinischen Alltag, wo ca. 30-40 % der Patienten keine Rundherde zeigen (37). Dies liegt daran, dass in dieser Arbeit Patienten untersucht wurden, bei denen sich aus dem klinischen Verdacht heraus intrapulmonale Rundherde vermuten ließen. Trotz der geringen Anzahl Patienten wurden von der CAD-Software 403 intrapulmonale Rundherde detektiert, was bereits einen großen Aufwand für den Untersucher darstellte jeden Rundherd zu quantifizieren. Ein größeres Patientenkollektiv wäre für die Evaluierung der Sensitivität unter Umständen repräsentativer gewesen, jedoch muss dem zeitlichen und personellen Einsatz zur Beurteilung und Durchsicht der Ergebnisse ein realistischer Rahmen gegeben sein.

Eine weitere Limitation ist bezüglich des in dieser Arbeit erhobenen Referenzstandard zu erwähnen. Derzeit gibt es noch keine Software, die mit einer Sensitivität von 100 % intrapulmonale Läsionen detektiert und korrekt zuordnet. Daher erhoben bisher alle in der Literatur veröffentlichten Studien ihren Referenzstandard mit Hilfe von Radiologen. So wurde auch in dieser Arbeit der Referenzstandard aus der mehrjährigen Erfahrung eines Radiologen gebildet. Bislang sind der Wissensgrad der Radiologen und die mehrfache unabhängige Durchsicht die einzigen Möglichkeiten zur Erhebung eines Referenzstandard.

7.10 Zukunft der Computertomographie

Im Rahmen dieser Studie diente die Computertomographie als Basis zur Anwendung der CAD. Daher liegt es nahe der Frage nachzugehen inwieweit die Computertomographie in Zukunft Bestand haben wird und weiterentwickelt werden kann, um die radiologische Diagnostik zu optimieren.

Betrachtet werden diese Aspekte aus radiologischer, klinischer und wirtschaftlicher Sichtweise. Durch die Entwicklung der Mehrschicht-Spiral-CT wird eine hohe Volumen-Scan-Geschwindigkeit erreicht, sodass dynamische Untersuchungen (z.B. von Lunge, Herz) in kürzester Zeit (in wenigen Sekunden) durchzuführen sind.

In den letzten Jahren, bedingt durch neue Gesundheitsreformen und Einführung der DRG's (Diagnosis Related Groups) im Jahr 2003, traten die Wirtschaftlichkeit und das positive Kosten-Nutzen-Verhältnis der CT immer weiter in den Vordergrund. Im unmittelbarem Vergleich zu PET und MRT zeigt die CT deutlich niedrigere Geräte-, - Anschaffungs- -und Instandhaltungskosten, sodass die CT eine sehr hohe und flächendeckende Verfügbarkeit aufweist.

Durch die stetige Entwicklung der Technik der Computertomographie werden neue Anwendungsbereiche ermöglicht (z.B. interventionelle computergestützte Chirurgie), wodurch der Anspruch wächst, weitere diagnostische und klinische Indikationen mit Hilfe der CT darstellen zu können. Die Computertomographie kann auf dem Gebiet der Identifikation und Analyse von intrapulmonalen Rundherden nach heutigem Stand der Wissenschaft nicht durch andere Verfahren aus der radiologischen Diagnostik ersetzt werden.

7.11 Einsatz der Computer-assistierten Diagnostik

Die CAD wird derzeit in vielen unterschiedlichen Studien diskutiert. In dieser Studie sollte die Erfassung der Sensitivität erfolgen, zudem sollte auf Aspekte geachtet werden, in denen die untersuchte CAD-Software LungCareTM Probleme und/ oder Fehler aufweist. Wünschenswert wäre eine Verbesserung des Algorithmus, sodass eine genaue Differenzierung bzw. Abgrenzung zwischen Rundherd und umgebenen Strukturen (z.B. Pleura, Gefäße, Hili) möglich ist. Dies würde unmittelbar mit einer weiteren Reduktion der

„falsch-positiven“ Befunde einhergehen. Durch eine exakte Abgrenzung würde auch die automatische Volumetrie verbessert werden. Ein weiteres Problem stellte die Doppel – oder Mehrfachmarkierung einzelner Rundherde durch die CAD dar. Hier sollte die Software eingehend verbessert werden, bereits markierte Rundherde zu registrieren, um diese Markierungen zu vermeiden.

Wünschenswert wäre insbesondere eine Erhöhung der Sensitivität. Obgleich die in dieser Studie erfasste Sensitivität bereits hoch ist, besteht hier weiter die Notwendigkeit der Verbesserung.

In vielen Studien wurde bereits ein positiver Einfluss der CAD auf den Radiologen erwiesen. Demnach wurde untersucht inwieweit eine Verbesserung der Detektion von pulmonalen Rundherden mit Hilfe der CAD erreicht werden konnte. Alle diese Studien kamen zum dem Resultat, dass die CAD dem Radiologen als Unterstützungsfunktion zur Verfügung stehen kann. Einen Gebrauch der CAD als Erstbefunder für den Radiologen wurde in allen Studien ausgeschlossen, da der Radiologe durch die Erstpräsentation der Ergebnisse vor seiner eigenen Durchsicht abgelenkt werden kann und unter Umständen gegebene Ergebnisse der CAD als richtig befundet ohne sich näher damit auseinander zu setzen. Zudem besteht die Gefahr, dass der Fokus bei der Durchsicht auf die bereits detektierten Läsionen gesetzt wird und so, die nicht von der CAD dargestellten Ergebnisse übersehen werden können. Hervorzuheben ist, dass die CAD bis heute keine 100 % - ige Sensitivität aufweisen kann, und daher die Durchsicht des Radiologen nicht ersetzen kann. Eine Möglichkeit der Anwendung besteht aus diesen Gründen ausschließlich als Zweitbefunder.

Bisher konnte sich die CAD noch nicht im klinischen Alltag etablieren. Dies ist bedingt durch die niedrige Verfügbarkeit der Software, die bisher Nicht-Etablierung in klinischen Guidelines und durch die fehlende gute Datenlage auf diesem Gebiet, die einen klinischen Einsatz unterstützt. Daher sind weitere Studien, die sich mit der Analyse, der Präzision und Sensitivität der Computer-assistierten Diagnostik befassen für weitere Fortschritte auf diesem Gebiet unabdingbar.

8 Zusammenfassung

Die Mehrzeilen Spiral-Computertomographie (MSCT) ist derzeit die sensitivste Methode zur Detektion von intrapulmonalen Rundherden. Verglichen mit den konventionellen Röntgenaufnahmen des Thorax werden Rundherde signifikant früher und in einer höheren Anzahl erkannt. Dem zu Folge wird die MSCT immer häufiger als Screening-Verfahren bei Bronchialkarzinom oder Abklärung intrapulmonaler Metastasierung angewendet. Dieser Aspekt setzt voraus, dass sich mit Hilfe der MSCT mit einer sehr hohen Sensitivität intrapulmonale Rundherde detektieren lassen. Durch die immer häufiger durchgeführten Untersuchungen mit Hilfe der MSCT ist der Befund eines intrapulmonalen Rundherdes keine Seltenheit mehr, sondern die häufigste pathologische Auffälligkeit in der Lunge. Für das diagnostische Verfahren in der Klinik bzw. Praxis stellt die Masse an intrapulmonalen Auffälligkeiten die Radiologen vor eine große Herausforderung. Sämtliche Auffälligkeiten müssen abgeklärt werden, d.h. nach Dignität, Größe, Infiltrationsgrad und Form beurteilt werden. Zudem sollten anschließend in definierten Abständen Verlaufskontrollen durchgeführt werden, um eine eventuelle Größenprogredienz bzw. Größenregredienz evaluieren zu können. Um die Radiologen bei der Diagnosefindung und der richtigen Einordnung der intrapulmonalen Rundherde zu unterstützen, wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Software-Systeme entwickelt. Die so genannte Computer-assistierte Diagnose (CAD) soll den Radiologen bei der Detektion und Evaluation von intrapulmonalen Auffälligkeiten helfen. Mit der CAD sollen intrapulmonale Auffälligkeiten automatisch detektiert werden und dem Radiologen eine hilfreiche zweite Meinung dargestellt werden.

In dieser Arbeit wurde die Sensitivität der CAD untersucht. Insbesondere wurde diese im Bezug zu der Rundherdgröße evaluiert. Die Größe eines intrapulmonalen Rundherdes ist bedeutend für das weitere diagnostische Verfahren und die Therapieeinleitung und Auswahl einer geeigneten therapeutischen Vorgehensweise. Die einzelnen Rundherde wurden in Abhängigkeit ihrer Größe in vier verschiedene Größenkategorien eingestuft (< 4 mm, < 4-6 mm, < 6-8 mm und > 8 mm). Weiter wurden die Rundherde nach ihrer Lokalisation unterschieden in zentral, peripher oder pleural gelegene Rundherde. Es konnte gezeigt werden, dass die CAD-Software im Vergleich zu anderen Studien eine hohe Sensitivität für die Detektion von intrapulmonalen Rundherden aufwies. Insbesondere in der kleinsten Größenkategorie (< 4 mm) wurde eine sehr hohe Sensitivität von 86 % erzielt.

In Abhängigkeit von der Lokalisation der einzelnen Rundherde variierte die Sensitivität und zeigt bei den pleuralen Rundherden eine höhere Sensitivität als bei den zentralen Rundherden.

Eine weitere Möglichkeit zur genaueren Quantifizierung der intrapulmonalen Rundherde besteht in der automatischen Volumetrie durch die CAD-Software. Die Volumetrie ist ein wichtiger Aspekt für die Beurteilung bei Verlaufuntersuchungen und zum Ausschluss einer Größenzunahme und Feststellung einer Größenabnahme. Mit Hilfe der CAD wurde in der vorliegenden Arbeit an jedem intrapulmonalen Rundherd eine automatische Volumetrie durchgeführt. Diese diente sowohl zur Beurteilung des Gesamtvolumens und der Lage zu anatomischen Strukturen, als auch der genaueren Betrachtung in dreidimensionaler Ebene mit der Möglichkeit der Rotation um die eigene Achse zur Darstellung der Oberflächenmorphologie des einzelnen Rundherdes. Anhand dieser Oberflächenbeschaffenheiten lassen sich bereits ggf. Merkmale maligner Rundherde von benignen Rundherden unterscheiden, was für die Behandlungsindikation und die weiteren diagnostischen Verfahren wegweisend ist.

Um in der Zukunft den Einsatz der CAD routinemäßig gewährleisten zu können, müssen durch die unterschiedlichen Software-Prototypen sehr hohe Sensitivitäten und eine möglichst geringe Rate falsch-positiver Ergebnisse erzielt werden. Dies setzt voraus, dass das Gebiet der CAD weiter untersucht wird und eine hohe Sensitivität in vielen unterschiedlichen unabhängigen Studien aufgezeigt werden kann.

Durch den stetigen Prozess der Weiterentwicklung in der Radiologische Diagnostik, nicht nur im Bezug auf die Computertomographie und die angewandten Algorithmen, ist eine Verbesserung und Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten in naher Zukunft anzunehmen.

9 Literaturangaben

- (1) <http://www.umweltbundesamt-daten-zur-umwelt.de/umweltdaten/public/theme.do;jsessionid=DD71DE28E8CACE4832325F892017477E?nodeIdent=2662>
- (2) Waldeyer, Anatomie des Menschen, 17. Auflage, 2003, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin, New York
- (3) <http://www.rad.rwth-aachen.de/lernprogramm/rh.htm>
- (4) MacMahon et al., Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society, Department of Radiology, University of Chicago, Radiology 2005; 237: 395-400
- (5) Brüning R, Küttner A, Flohr T, Mehrschicht-CT, Springer Verlag, Heidelberg, 2008
- (6) Yankelevitz DF et al. Small Pulmonary Nodules: Evaluation with Repeat CT-Preliminary Experience, Radiology 1999; 212: 561-566
- (7) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354:99-105
- (8) Munden RF, Pugatch RD, Liptay MJ, Sugarbaker DJ, Le LU. Small pulmonary lesions detected on CT: clinical importance. Radiology 1997; 202: 105-110
- (9) Ko JP, et al., Small Pulmonary Nodules: Volume Measurement at Chest CT-Phantom Study, Radiology 2003; 228: 864-870
- (10) A. Breitenbücher, Der pulmonale Rundherd, 2005 Schweiz Med Forum, S. 80- 86
- (11) M. Zühlsdorf, Solitärer Rundherd: Diagnose & Management, 2005 Medizinische Kliniken des UKM, München
- (12) W. de Gruyter, Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 2002, de Gruyter, Berlin
- (13) <http://www.mevis-research.de/~hhj/Lunge/DD3.html#Multiple>
- (14) Knollman, Coakley. Mehrzeilen-CT – Klinische Anwendung und Protokolle, 2006, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München
- (15) Reiser, Kuhn, Debus. Radiologie, 2006, Thieme Verlag, Stuttgart
- (16) Statistisches Bundesamt, Fachserie 12 Reihe 4, Todesursachen in Deutschland: Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen, Wiesbaden 2010
- (17) <http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/download/kuchen.pdf>
- (18) <http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/download/h20d.pdf>

- (19) Pressemitteilung Nr. 217 vom 25.5.2007, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2007;
http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/05/PD07__217__232.psml
- (20) http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/organe/download/162_2.pdf
- (21) G. Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin, 2010 Gerd Herold, Köln
- (22) W. Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz, Pathologie, 2004, Urban & Fischer, München, Jena
- (23) K. Häußlinger, M. Kohlhäufl, Fort- und Weiterbildung: Epidemiologie und Diagnostik des Lungenkarzinoms-Teil 1, Georg Thieme Verlag KG, 2005, Stuttgart, New York
- (24) Jemal A, Thomas A, Murray T et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47
- (25) S. Diederich et al. Lung cancer screening with low-dose CT, 2002; *European Journal of Radiology* 45 (2003) 2-7
- (26) Mountain CF et al. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:178-23.
- (27) Fontana RS et al. Screening for lung cancer: critique of the Mayo lung project. *Cancer* 1991;67:1155-64
- (28) Shields TW, Higgings GA, Jr., Mathews MJ, et al. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Cardioverse Surg* 1982;84:481-8
- (29) <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/010-001.htm>
- (30) Spira A, Ettinger DS, Multidisziplinäre Management of Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-92
- (31) Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1217-22
- (32) Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM, Moghissi K, Yosef HM, Machin D. The role of post-operative radiotherapy in non-small lung cancer: a multicentre randomized trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease. *Br J Cancer* 1996;74:632-9
- (33) Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al. Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer: results of a randomized prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:703-8
- (34) The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60

- (35) Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-60
- (36) Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspicious of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004; 231(1): 164-168
- (37) Swensen SJ, Jett JR, Hartmann T, et al. Screening for lung cancer with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; 226(3): 756-761
- (38) Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, Hartmann TE. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2003; 41 (suppl 2):S40
- (39) Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000; 73: 1252-1259
- (40) Usuda K, Sato Y, Sagawa M, et al. Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer* 1994; 74(8): 2239-2244
- (41) Winer-Muram HAT, Jennings SG, Tarver RD, et al. Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning. *Radiology* 2002; 223(3): 798-805
- (42) Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich D. Familial cancer history and lung cancer risk in United States nonsmoking men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 1065-1069
- (43) Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q2325. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 460-474
- (44) Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000; 214: 73-80
- (45) Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 2004; 231(2): 305-332
- (46) Yamagami T, Iida S, Kato T, Tanaka O, Nishimura T. Combining fine-needle aspiration and core biopsy under CT fluoroscopy guidance: a better way to treat patients with lung nodules? *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 811-815
- (47) Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Videoassisted thoracoscopic surgery for small indeterminate pulmonary nodules. *Chest* 1999; 115: 563-568

- (48) Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules. I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *RadioGraphics* 2000; 20: 43-58
- (49) Byers TE, Vena JE, Rzepka TF. Predilection of lung cancer for the upper lobes: an epidemiologic inquiry. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 1271-1275
- (50) Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasm. *Radiology* 2000; 217: 257-261
- (51) Read WL, Tierney RM, Page NC, et al. Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3099-310
- (52) Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 1053-1057
- (53) Das M, Mühlenbruch G, Mahnken AH., Flohr TG et al. Small pulmonary nodules: Effect of Two Computer-aided Detection Systems on Radiologist Performance. *Radiology* 2006; 241: 564-571
- (54) Rubin GD, Lyo JK, Paik DS, et al. Pulmonary nodules on multi-detector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology* 2005; 234: 274-283
- (55) Das M, Mühlenbruch G, Heinen S, Mahnken AH, Salganicoff M, Stanzel S, Günther RW, Wildberger JE. Performance evaluation of a computer-aided detection algorithm for solid pulmonary nodules in low-dose and standard-dose MDCT chest examinations and its influence on radiologists. *Br J of Radiology*, 81 (2008), 841-847
- (56) Kauffmann/Moser/Sauer, *Radiologie*. 2. erweiterte Auflage, Urban & Fischer, München, Jena, Okt. 2001
- (57) Lörcher U, Schmidt H, *HR-CT der Lunge*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996
- (58) Kalender WA, *Computertomographie*, Publics Corporate Publishing, Erlangen, 2006
- (59) Kalender W, Seissler W, Klotz E, Vock P (1990), Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport and continuous scanner rotation. *Radiology* 176: 181-183
- (60) Napel S, Rubin GD, Jeffrey RB (1993) STS-MIP: a new reconstruction technique for CT of the Chest. *JCAT* 17(5): 832-8
- (61) Kalender W (1995) Thin-section three-dimensional spiral CT: is isotropic imaging possible? *Radiology* 197: 578-580

- (62) Liang Y, Kruger RA (1993), Dual-slice spiral versus single-slice spiral scanning: comparison of the physical performance of two computed tomography scanners. *Med Phys* 23: 205-220
- (63) B. Ohnesorge, T. Flohr, S. Schaller, Technische Grundlagen und Anwendungen der Mehrschicht-CT, *Radiologe*, 1999, 39: 923-931, Springer-Verlag 1999
- (64) Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Knez A, Kopp A, Fukuda K, Reiser MF (2001) Herzbildgebung mit schneller, retrospektiv EKG-synchronisierter Mehrschichtspiral-CT. *Radiologe* 40:111-117
- (65) Brüning R, Küttner A, Flohr T, Mehrschicht-CT, Springer Verlag, Heidelberg, 2008
- (66) Schwarzmüller G., Silberstein E. Angewandte Computertomographie, Facultas Verlags- und Buchhandels AG, Wien, 2008
- (67) Prokop M, Strahlendosis in der Computertomographie: Risiko und Herausforderung, *Radiologe* 2008; 48:229-242
- (68) IMV (2006) IMV 2006 CT Market Summary Report. IMV Medical Information Division; Des Plaines, IL, USA
- (69) Council of the European Union (1997) Council directive 97/43/Euratom of 30 June 1997 on health protection against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure, and repealing directive 84/466/Euratom. Document 397L0043. Official journal no. L 180, 09/07/1997, p0022-0027
- (70) UNSCEAR (2000) Report: sources and effects of ionizing radiation. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Volume I: Sources, United Nations, New York
- (71) Van der Molen AJ, Geleijns J (2007), Overranging in multisection CT: quantification and relative contribution to dose – comparison of four 16-section CT scanners. *Radiology* 242:208-216
- (72) Prokop M, Überblick über Strahlendosis und Bildqualität in der Computertomographie. In: *Fortschr Röntgenstr* 174 (2002), Nr.5, S. 631-636
- (73) Loose R, Wucherer M, Berufliche Strahlenexposition, *Radiologe*, 2007; 47[Suppl 1]; S.27-S40
- (74) Kurt Russmann Laboratories for Radiologic Image Research. Current status and future potential of computer-aided diagnosis in medical imaging, Department of Radiology. The University of Chicago, *The British Journal of Radiology*, 78(2005), S3-19

- (75) Giger ML, Huo Z, Kupinski MA, Vyborny CJ. Computer-aided diagnosis in mammography. In: Fitzpatrick JM, Sonka M, editors. The handbook of medical imaging, Vol.2. Medical imaging processing and analysis. Bellingham, WA: SPIE, 2000; 915-1004
- (76) Huo Z, Giger ML, Vyborny CJ, Wolverton DE, Schmidt RA, Doi K. Automated computerized classification of malignant and benign mass lesions on digitized mammograms. *Acad Radiol* 1998; 15: 155-68
- (77) Warren-Burhenne LJ, Wood SA, D'Orsi CJ, et al. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology* 2000; 215: 554-62
- (78) Shiraishi J, Abe H, Engelmann R, Aoyama M, MacMahon H, Doi K. Computer-aided diagnosis for distinction between benign and malignant solitary pulmonary nodules in chest radiography: ROC analysis of radiologist's performance. *Radiology* 2003; 227: 469-74
- (79) Giger ML, Doi K, MacMahon H. Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography. 3, Automated detection of nodules in peripheral lung fields. *Med Phys* 1988; 15: 158-66
- (80) Wormanns D, Fiebich M, Saldi M, et al. Automatic detection of pulmonary nodules at spiral CT: clinical application of a computer-aided diagnosis system. *Eur. Radiol* 2002; 12:1052-7
- (81) Awai K, Murao K, Ozawa A, et al. Pulmonary nodules at chest CT: effect of computer aided diagnosis on radiologist's detection performance. *Radiology* 2004; 230: 347-52
- (82) Feng Li, et al. Computer-aided Detection of Periperal Lung Cancers missed at CT: ROC Analyses without and with Localization. *Radiology* 2005; 237: 684-690
- (83) Armato SG III, Li F, Giger ML, MacMahon H, Sone S, Doi K. Lung cancer: performance of automated lung nodule detection applied to cancers missed in a CT screening programm. *Radiology* 2002; 225: 685-692
- (84) Wormanns D, Ludwig K, Beyer F, Heindel W, Diederich S. Detection of pulmonary nodules at multirow-detector CT: effectiveness of double reading to improve sensitivity at standard-dose and low-dose chest CT. *Eur Radiol* 2005; 15: 14-22
- (85) Thurfjell E. Mammography screening: one versus two views and independent double reading. *Acta Radiol* 1994; 35: 345-350

- (86) Karssemeijer N, Otten JD, Verbeek AL, et al. Computer-aided detection versus independent double reading of masses on mammograms. *Radiology* 2003; 227: 192-200
- (87) Armato SG, 3rd, Giger ML, Moran CJ, Blackburn JT, Doi K, MacMahon H (1999) Computerized detection of pulmonary nodules on CT scans. *Radiographics* 19: 1303-1311
- (88) Zhou B, Gamsu G, Ginsber MS, Jiang L, Schwartz LH (2003) Automatic detection of small lung nodules on CT utilizing a local density maximum algorithm. *J Appl Clin Medi Phys* 4: 248-260
- (89) Wormanns D, Diederich S (2004). Characterization of small pulmonary nodules by CT. *Eur Radiol*; 14: 1380-1391
- (90) Marten K, Engelke C, Computer-aided detection and automated CT volumetry of pulmonary nodules. *Eur Radiol* (2007) 17: 888-901
- (91) Diederich S, Wormanns D, Semik M et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002;222:773-781
- (92) Pastorino U, Bellomi M, Landoni C et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362:593-597
- (93) Wormanns D, Beyer F, Diederich S et al. Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit eines kommerziellen CAD-Systems zur automatischen Detektion von Lungenrundherden mit ärztlicher Einzel- und Doppelbefundung. *Fortschr Röntgenstr* 2004; 176:953-958
- (94) Gergely I, Neumann C, Reiger F et al. Detektion pulmonaler Rundherde mit der Ultra-low-dose-Ct im Rahmen der onkologischen Nachsorge. *Fortschr Röntgenstr* 2005; 177:1077-1083
- (95) Gurung J, Maataoui A, Khan M et al. Automatisierte Detektion von Lungenrundherden mittels Mehrzeilen-Detektor-Spiral-CT: Einfluss unterschiedlicher Rekonstruktionsprotokolle auf die Leistung eines Softwareprototyps. *Fortschr Röntgenstr* 2006; 178:71-77

- (96) Jin Mo Goo, Hyae Young Kim, Jeong Won Lee et al. Is the Computer-Aided Detection Scheme for Lung Nodule also useful in detection Lung cancer? *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32:570-575
- (97) Zhao B, Gamsu G, Ginsber MS, Jiang L, Schwartz LH (2003) Automatic detection of small lung nodules on CT utilizing a local density maximum algorithm. *J Appl Clin Medi Phys* 4: 248-260
- (98) Yuan R, Vos PM, Cooperberg PL. Computer-aided detection in screening CT for pulmonary nodules. *AJR* 2006; 186:1280-1287
- (99) Giger M, MacMahon H. Image processing and computer-aided diagnosis. *Radiol Clin North Am* 1996; 34:565-596
- (100) Lee Y, Hara T, Fujita H, Itoh S, Ishigaki T. Automated detection of pulmonary nodules in helical CT images based on an improved implated matching technique. *IEEE Trans Med Imaging* 2001; 20:595-604
- (101) Marten K, Auer F, Schmidt S et al. Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assesment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. *European Radiology* 2006; 16:781-790
- (102) Marten K, Auer F, Schmidt S et al. Automated CT volumetry of pulmonary metastases: the effect of a reduced growth threshold and target lesion number on the reliability of therapy response assessment using RECIST criteria. *European Radiology* 2007;17:2561-2571
- (103) Bolte H, Riedel C, Knöß N et al. Computed Tomography-Based Lung Nodule Volumetry – Do Optimized Reconstructions of Routine Protocols Achive Similar Accuracy, Reproducibility and interobserver Variability to that of Special Volumetry Protocols? *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179:276-281
- (104) Revel MP, Lefort C, Bissery A et al. Pulmonary nodules: Preliminary Experience with Three-dimensional Evaluation. *Radiology* 2004; 231:459-466
- (105) Wormanns D, Kohl G, Klotz E et al. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. *Eur Radiol* 2004; 14:86-92
- (106) Das M, Ley-Zaporozhan J, Gietema H et al. Accuracy of automated volumetry nodules across different multislice CT scanners. *European Radiology* 2007; 17:1979-1984
- (107) Das M, Mühlenbruch G, Katoh M et al. Automated Volumetry of solid pulmonary nodules in a phantom: accuracy across different CT scanner technoligies. *Inverstigative Radiology* 2007; 42:297-302

- (108) Ko JP, Marcus R, Bomszyk E et al. Effect of blood vessels on measurements of nodule volume in a chest phantom. *Radiology* 2006; 239:10-11
- (109) Udupa JK, Leblank VR, Zhuge Y et al. A framework for evaluating image segmentaion algorithms. *Comput Med Imaging Graph* 2006; 30:75-87
- (110) Jaffe CC, Measures of Response: RECIST, WHO, and Nex Alternatives, *J Clin Oncol* 2006;24:3245-3251
- (111) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), *European Journal of Cancer* 2009;45:228-247

10 Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Günther danke ich für die Möglichkeit in seiner Klinik meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Marco Das, der mir ermöglichte meine Dissertationsschrift in dem Themenbereich der Computer-assistierten Diagnostik durchzuführen. Zudem danke ich ihm für seinen fachlichen Rat und persönliche Unterstützungen zu jeglichen Fragestellungen.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Marco Das für seine Hilfsbereitschaft bei der statistischen Datenauswertung und der Korrektur meiner Dissertation.

Für die Durchsicht meiner Promotionsschrift und die tatkräftige Unterstützung danke ich meinen Freunden Sebastian Koch, Elke Schlingloff, Sarah Happ, Philip Kirchner, Victoria Jakobson, Heike Preibsch, Julia und Alexander Sichwardt, Julia Mink und Thomas Risse.

Bei Walid Ayas bedanke ich mich für die hilfreichen Ratschläge und tollen Gespräche auf langen Spaziergängen. Meinen Freunden Susanne Schilling, Stefanie Rau, Katharina Schweer, Stephanie Friedrichs und Stefanie Jungheim danke ich für ihren Rückhalt und ihre Freundschaft seit vielen Jahren.

Ganz persönlich möchte ich mich bei meinen Eltern, Großeltern und meinen beiden Schwestern Simona und Verena bedanken, die mir das Studium überhaupt ermöglichten und mich jederzeit in allen Phasen meines Lebens unterstützen.

Mein Dank gilt ganz besonders Franziska Klein, ohne deren moralische Unterstützung und Geduld ich meine Dissertation niemals hätte zu Ende bringen können.

11 Erklärung zur Datenaufbewahrung

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten in der **Klinik für Radiologische Diagnostik** des Universitätsklinikums Aachen hinterlegt sind.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Vorname: Dinah Maria
Nachname: Hartmann
Geburtsdatum: 04.10.1984
Geburtsort: Bergisch Gladbach

Ausbildung

Schule

1992–95 GGS Grundschule Peter-Griß-Str.
Köln-Flittard
1995-2004 Rheingymnasium Köln-Mülheim

Studium

10/2004 Beginn Medizinstudium an der Rheinisch-Westfälischen Technischen
Hochschule Aachen
03/2008 1. Ärztliche Basisprüfung
10/2010 2. Ärztliche Prüfung

Praktisches Jahr

08/09 - 12/09 Innere Medizin (Medizinisches Zentrum Städteregion Aachen)
12/09 – 04/10 Radiologie (Medizinisches Zentrum Städteregion Aachen)
04/10 – 07/10 Chirurgie (Medizinisches Zentrum Städteregion Aachen)