

Aus dem Marien-Hospital Düsseldorf
Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie
Chefarzt: Prof. Dr. med. S. Diederich

Bestimmung der Reproduzierbarkeit der Volumetrie von Lungenrundherden mit einer neuen Volumetrie-Software (LungVCAR™) an Patienten mit Lungenmetastasen: Simulation von Verlaufskontrollen durch zwei separat innerhalb weniger Minuten durchgeführten CT-Untersuchung.

INAUGURAL- DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der

Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Henrike Maria Brüggemann-Sensebat

geb. Brüggemann

aus Dülmen

2010

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz
1. Berichterstatter:	PD Dr. T. Allkemper
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. S. Diederich

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2010

Aus dem Marien-Hospital Düsseldorf
Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie

Chefarzt: Prof. Dr. med. S. Diederich

Dekan: Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz

1. Referent: PD Dr. T. Allkemper

2. Referent: Prof. Dr. S. Diederich

Zusammenfassung

Bestimmung der Reproduzierbarkeit der Volumetrie von Lungenrundherden mit einer neuen Volumetrie-Software (LungVCAR™) an Patienten mit Lungenmetastasen: Simulation von Verlaufskontrollen durch zwei separat innerhalb weniger Minuten durchgeführten CT-Untersuchung.

Henrike Maria Brüggemann-Sensebat

Zielsetzung war die Evaluierung der Reproduzierbarkeit von RH-Volumina einer computergestützten Volumetrie von Lungenrundherden mit einer neuen Volumetrie-Software (LungVCAR™) unter klinischen Bedingungen.

Hierzu wurde eine Verlaufskontrolle simuliert mit Hilfe einer low-dose CT-Untersuchung an 10 Patienten. Dabei verließ der Patient nach der ersten Untersuchung das CT-Gerät, so dass Lagerung, Scout view, Planung der Untersuchung und Atemstillstand separat erfolgten. Die 149 Rundherde wurden durch zwei Befunder nach ihrer Lagebeziehung zu Umgebungsstrukturen (Gefäße, Pleura) in 5 Rundherdklassen eingeteilt, um ggf. hierdurch bedingte Unterschiede in der Reproduzierbarkeit der Volumetrie zu erfassen. Anschließend erfolgte die computer-assistierte Volumetrie für jeden einzelnen Rundherd in beiden CT-Untersuchungen und die Ergebnisse EDV-gestützt protokolliert. Aufgrund von Segmentierungsfehlern ließ sich die automatische Volumetrie nur bei 68 von 149 (46%) der Rundherde in beiden Untersuchungen durchführen, wobei der Anteil der korrekten Segmentierung in den 5 Rundherdklassen zwischen 11% (3/29) und 64% (29/46) lag. Bei erfolgreicher Segmentierung lag der prozentuale Fehler bei insgesamt 8,12%, er schwankte in den 5 Rundherdklassen zwischen 2,0% und 26,4%. Diese Studie zeigt, dass die Reproduzierbarkeit der Volumetrie bei zwei separat durchgeführten CT-Untersuchungen selbst mit einem zeitlichen Abstand von nur wenigen Minuten sehr eingeschränkt ist. Es ist zu erwarten, dass sie bei tatsächlichen Verlaufskontrollen nach Wochen oder Monaten noch schlechter ist, z.B. aufgrund von größeren Unterschieden in der Inspirationstiefe. Insofern sollten die Ergebnisse der Volumetrie mit dieser Software bei Verlaufskontrollen mit Zurückhaltung bewertet werden, selbst wenn die visuelle Kontrolle des Segmentationsergebnisses plausibel erscheint. Vor einer breiten Anwendung in der klinischen Praxis muss einerseits die Zuverlässigkeit der Segmentierung und andererseits die Reproduzierbarkeit der Volumetrie unabhängig vom Rundherdtyp verbessert werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2010

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung</u>	11
1.1 Lungenrundherde	11
1.1.1 Häufigkeit in der Mehrschicht-Computertomographie (MSCT)	12
1.2 Methoden zur Klassifikation von Lungenrundherden	12
1.2.1 histologische und zytologische Untersuchung	12
1.2.1.1 perkutane Nadelbiopsie (FNA, Stanzbiopsie)	13
1.2.1.2 Bronchoskopie	14
1.2.1.3 Resektion durch videoassistierte Thorakoskopie und Thorakotomie	15
1.2.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	16
1.2.3 Kontrastmitteldynamik in CT und MRT	18
1.3 Zielsetzung:	19
Evaluierung einer computerassistierten Volumetrie-Software bei Lungenrundherden	
<u>2. Patienten und Methoden</u>	20
2.1. Datenmaterial	20
2.1.1 Patientenkollektiv	20
2.1.2 Klinische Angaben	21
2.2. Untersuchungstechnik	22
2.2.1 Geräteeinstellung	22
2.2.2 Volumetrie-Software	22
2.2.3 Durchführung	23

2.3. Befunderhebung	24
2.3.1 Methodik	24
2.3.2 Fünf Lokalisationen der Lungenrundherde	25
2.3.3 Bestimmung der Lungenrundherde	25
2.3.4 Volumenbestimmung	26
2.3.5 Aufteilung in fünf Lokalisationen	26
2.4. Auswertung	27
2.4.1 Einteilung in zwei Gruppen	27
2.4.1.1 Fehlmessungen	27
2.4.2 gesamte Messwerte	29
2.4.2.1 Aufteilung in fünf Lokalisationen	30
2.4.3 Entfernung der Messwerte mit Fehlmessungen	30
2.4.3.1 Aufteilung in fünf Lokalisationen	30
2.5 statistische Untersuchung	31
2.6 Nullhypothese und Alternativhypothese	32
2.7 verwendetes Statistikprogramm	32
<u>3. Ergebnisse</u>	33
3.1 Ergebnisse für alle Lungenrundherde	33
3.1.1 gesamte Lungenrundherde	33
3.1.2 Intrapulmonal gelegene Rundherde	34
3.1.3 Rundherde mit durchziehendem Gefäß	34
3.1.4 Rundherde neben Gefäß	34
3.1.5 Pleura adaptierte RH	35
3.1.6 an der Pleura tangential anliegende RH	35
3.2 Ergebnisse der LRH ohne Fehlsegmentierung	36
3.2.1 gesamte Lungenrundherde	36

3.2.2 Intrapulmonal gelegene Rundherde	37
3.2.3 Rundherde mit durchziehendem Gefäß	37
3.2.4 Rundherde neben Gefäß	38
3.2.5 Pleura adaptierte RH	38
3.2.6 tagential an der Pleura anliegende RH	39
3.3 Vergleich der Messwerte	40
3.3.1 Vergleich der Gesamtwerte	40
3.3.1.1 Vergleich der Reproduzierbarkeit	41
3.3.2 Vergleich der Messwerte ohne Fehlerangaben	43
3.3.2.1 Vergleich der Reproduzierbarkeit	43
3.3.2.2 Intrapulmonaler Lungenrundherde	43
3.3.2.3 Lungenrundherd mit durchziehendem Gefäß	45
3.3.2.4 Lungenrundherde neben einem Gefäß	46
3.3.2.5 Pleura adaptierte Lungenrundherde	47
3.3.2.6 tangential an der Pleura anliegende Lungenrundherde	47
3.4 Reproduzierbarkeit der Volumetrie ohne Fehlsegmentierung	49
3.5 Relative Volumendifferenz	50
3.6 Relative Abweichung im Vergleich zum Volumen	50
<u>4.Diskussion</u>	52
4.1 Lungenrundherde	52
4.2 Inzidenz von Lungenrundherden	52
4.3 Ätiologie von Lungenrundherden	53
4.3.1 Benigne Lungenrundherde	53
4.3.2 Maligne Lungenrundherde	54
4.4. Morphologie	55
4.4.1 Kalzifizierung	55

4.4.2 Fett	56
4.4.3 Randverhältnisse	56
4.4.4 Größe	57
4.4.5 Größenwachstum	57
4.5 Screening von Bronchialkarzinomen	59
4.6 Möglichkeiten der Größenbestimmung	63
4.6.1 RECIST	64
4.6.2 zweidimensionale Größenbestimmung nach WHO	64
4.6.3 dreidimensionale Größenbestimmung mit automatischer Volumetrie	64
4.6.4 Problem der Messgenauigkeit	65
4.7 Reproduzierbarkeit der Volumetrie	66
4.7.1 Reproduzierbarkeit der Volumetrie in vivo	68
4.7.2 Limitationen	73
4.8 Größenänderung als ein Kriterium für RH-Management	74
4.9 Schlussfolgerung	76
<u>5. Tabellen</u>	77
<u>6. Abbildungen</u>	82
6.1 Beispielmessung an einem intrapulmonalen LRH	82
6.2 intrapulmonaler LRH mit gelungener Reproduzierbarkeit	85
6.3 Fehlsegmentierung eines intrapulmonalen LRH	90
6.4 gelungene Volumetrie eines glattbegrenzten LRH und eines LRH mit corona radiata	91
6.5 misslungene Reproduzierbarkeit eines LRH mit	

durchziehendem Gefäß	95
6.6 gelungene Reproduzierbarkeit eines LRH neben einem Gefäß	97
6.7 Nullmessung eines pleuraadaptierten LRH	100
6.8 typische Fehlsegmentierung eines pleuraadaptierten LRH	103
6.8.1 gelungene Segmentierung in der zweiten Messung des LRH in 6.8	105
6.9 gelungene Reproduzierbarkeit eines LRH tangential an der Pleura anliegend	108
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	112
<u>8. Lebenslauf</u>	128
<u>9. Danksagung</u>	130

1. Einleitung

1.1 Lungenrundherde

Das Bronchialkarzinom ist die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen im Jahre 2002 gewesen. Bei Männern ist die Inzidenz einer Erkrankung zur Zeit stagnierend; bei Frauen ist sie steigend [109]. Als Manifestation eines Bronchialkarzinoms zeigt sich häufig der Lungenrundherd.

Ein Lungenrundherd ist eine runde oder ovale Verdichtung kleiner als 3 cm im Durchmesser, die allseits von belüfteten Lungengewebe umgeben ist, ohne Verbindung zu Lymphadenopathie, Atelektasen oder Pneumonie [60]. Größere Läsionen werden als Raumforderung bezeichnet, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit maligne sind [85, 81, 115]. Bei kleineren RH ist die Klassifikation schwieriger. Zur Beurteilung dieser wird neben der Größe auch die Morphologie, ein eventuelles Wachstum im Verlauf und zur Sicherung die feingewebliche Untersuchung herangezogen. Maligne Rundherde sind häufig Primärkarzinome der Lunge, aber auch Metastasen von Tumoren unterschiedlichster Primärlokalisationen. Zu den benignen RH zählen in den häufigsten Fällen Hamartome oder infektiöse Granulome [52, 80]. Aus der unterschiedlichen Dignität ergibt sich für die RH eine unterschiedliche Therapiekonsequenz. Diese reicht von völlig unnötiger Therapie bei sicher benignen LRH bis zur Resektion, Strahlen- oder Chemotherapie. Für die Strahlen- und Chemotherapie ist eine feingewebliche Bestimmung durch Resektion oder Biopsie erforderlich. Mehrere Studien zeigen allerdings den hohen Anteil resezierter benigner Rundherde von 40-80% [53, 112, 84, 91, 82, 76]. Um unnötige invasive Eingriffe mit den einhergehenden Komplikationen zu reduzieren, wurden etliche Neuerungen in der bildgebenden Diagnostik entwickelt.

1.1.1 Häufigkeit von LRH in der Mehrschicht- Computertomographie (MSCT)

Wurden in älteren Untersuchungen auf Röntgen-Thoraxaufnahmen in 0,2% ein Rundherd gefunden [42, 90], führte die Einführung der Computertomographie zu einem rasanten Anstieg in der Auffindung von RH [27]. Mit der steigenden Anzahl der RH, sank deren Größe. In Röntgenaufnahmen war die minimale Größe der gefundenen Rundherde ca. 1 cm im Durchmesser [51]. Mit der Einführung von Spiral-CT und Mehrschicht-CT gibt es die Möglichkeit RH von 1-2 mm im Durchmesser nachzuweisen [55]. Ein Problem der Untersuchungsmethode stellt allerdings die hohe Strahlenbelastung einer konventionellen CT-Untersuchung dar, da diese selbst mit einer Induktion von strahlenbedingten malignen Erkrankungen einhergeht. Daher wurden Studien mit dem Niedrigdosisprinzip (low-dose-CT) durchgeführt [20, 75], in denen sich zeigte, dass low-dose CT's keine wesentliche Änderung der Sensitivität für die Auffindung von Lungenrundherden besitzen. Es besteht daher die Möglichkeit, zahlreiche Screeningstudien für Bronchialkarzinome mit low-dose CT's durchzuführen [21, 22, 39, 93].

1.2 Methoden zur Klassifikation von Rundherden

1.2.1 Histologische und zytologische Untersuchungen

Ein in der Bildgebung malignitätsverdächtiger RH erfordert weitere Untersuchungen zur Diagnosesicherung. Darunter fällt als wichtiges Konzept für die Therapie eine histologische Untersuchung. Die Gewinnung von Gewebe kann mit Hilfe mehrerer Methoden erfolgen, auf die im weiteren eingegangen wird.

1.2.1.1 perkutane Nadelbiopsie (FNA und Stanzbiopsie)

Zunächst gibt es die CT- unterstützte Feinnadelaspiration oder Stanzbiopsie. Sie sind in der Radiologie gängige Methoden zur Materialgewinnung. Weitere Hilfsmittel zur Biopsiesteuerung bieten die Sonographie und die Röntgendurchleuchtung. Komorbide Patienten profitieren bei diesem Vorgehen besonders von der Umgehung einer Operation [51, 63, 102]. Der Erfolg der Gewebegewinnung ist u.a. von der Lokalisation und Größe abhängig. Besonders erfolgreich sind die perkutanen Nadelbiopsien im äußeren Drittel der Lunge und bei RH mit einem Durchmesser von >1cm [80]. Für die Sicherung der Malignität reicht die Spezifität von 64-100% [67, 78, 95], die Sensitivität kann allerdings geringer als 39% sein [67]. Dies ist z.B. bei Patienten mit Lymphomen der Fall. Hier kann die Sensitivität auf 12% herabsinken [34]. Bei verschiedenen Untersuchungen stellte sich heraus, dass für die Präzision der Diagnose die sofortige zytologische Untersuchung der perkutanen Nadelbiopsie einen enormen Gewinn darstellt [5, 100].

Als eine absolute Kontraindikation für die perkutane Nadelbiopsie gilt die mangelnde Compliance des Patienten. Relative Kontraindikationen sind Blutgerinnungsstörungen, vorhergehende Pneumektomien, schwerwiegende Emphyseme und Hypoxämien, pulmonale Hypertonie oder RH bei denen eine erfolgreiche Punktion aufgrund der Größe oder Lokalisation nicht gegeben ist. Die häufigsten Komplikationen sind ein Pneumothorax (25-30%) und postinvasive Blutungen (bis 10%) [52, 102]. Bei 5-10% der Patienten mit Pneumothorax sind weitere invasive Maßnahmen im Sinne einer Thoraxdrainage notwendig [49]. Blutungen limitieren meistens selbstständig und sind selten lebensbedrohlich [62]. Seltene Komplikationen sind Luftembolien und Tumorstreueung [67].

1.2.1.2 Bronchoskopie

Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel ist die Bronchoskopie. Neben der starren Bronchoskopie gibt es die flexible Bronchoskopie. Mit ihr gelingt es, weiter in den Bronchialbaum hineinzusehen. Neben der makroskopischen Begutachtung liegen die diagnostischen Methoden bei einer Bronchoskopie in der trans- oder endobronchialen Biopsie für die histologische Bestimmung und die bronchiale oder bronchoalveoläre Lavage sowie Bürstenbiopsie für eine aussagekräftige Zytologie. Von diesen hat die größte Aussagekraft für die Beurteilung eines RH die transbronchiale Biopsie. Es sollten im Rahmen einer Bronchoskopie bei Tumorverdacht generell alle Untersuchungen vorgenommen werden, da sie zusammengenommen die höchste diagnostische Aussagekraft besitzen. Die Bronchoskopie mit Biopsie ist sinnvoll bei größeren, zentral gelegenen RH. RH < 1,5 cm sind einer Bronchoskopie nur schwer zugänglich [90]. Nur in einigen geübten Zentren liegen die Erfolge auch peripherer RH bei 40-80% [3].

In mehreren Studien zeichnete sich ab, dass gute Ergebnisse im direkten Zusammenhang mit der Größe standen. Im Allgemeinen scheint die Aussagekraft der Dignität von RH bei ca. 3 cm im Durchmesser zu liegen (Sensitivität von 82% bzw. 53%) [12, 97]. Im CT lässt sich bei direkt an den Bronchien anliegenden RH das so genannte Bronchuszeichen darstellen. Bei einer bronchoskopischen Biopsie dieser RH liegt der diagnostische Gewinn bei 70-90% [1, 3, 6, 83, 96]

Eine weitere sinnvolle Anwendung für eine bronchoskopische Biopsie besteht im Staging für NSCLC in der Punktion von vergrößerten, mediastinalen Lymphknoten. Die Entdeckung von Metastasen ändert ggf. das Management der Erkrankung und führt evtl. zu einem weiterem chirurgischen Staging. Wie bei den Lungenrundherden spielt hier auch die Lokalisation der Lymphknoten eine Rolle.

Die Sensitivität der Bronchoskopie ist abhängig von der Größe der RH und der Nähe zum Bronchialbaum [14]. Die Anzahl der entnommenen Biopsien

[97] und die sofortige feingewebliche Untersuchung [114] erhöht weiterhin die Sensitivität.

Komplikationen sind in seltenen Fällen der Pneumothorax und Blutungen.

Zur besseren Beurteilung der Bronchialschleimhaut kann die Autofluoreszenzbronchoskopie angewandt werden. Mit ihr ist die Wahrscheinlichkeit der Erkennung einer Präneoplasie doppelt so hoch [79].

Ultradünne Bronchoskopie mit Fiberoptik, mit denen Bronchien der 8. Generation erreicht werden können, sind in Erprobung [94]. Bei Risikopatienten werden erste Untersuchungen mit einer Kombination von Spiralcomputertomographie und Autofluoreszenzbronchoskopie durchgeführt [79].

1.2.1.3 Resektion durch video-assistierte Thorakoskopie oder Thorakotomie

Die Resektion von RH ist diagnostisches und therapeutisches Mittel zugleich. Es gibt die Möglichkeit zur Thorakotomie oder zur video-assistierten Thorakoskopie. Beinahe alle solitären RH können mit Hilfe dieser Methoden reseziert werden.

Bei einem Vergleich mit der konventionellen Thorakotomie bietet die video-assistierte Thorakoskopie das Potential für eine geringere Morbidität und Mortalität mit einer verkürzten stationären Aufenthaltsdauer. Video-assistierte Thorakoskopische Operationen scheinen sehr erfolgreich sowohl bei peripheren RH als auch zentralen Läsionen im Unterlappen zu sein. Allerdings ist eine periphere Lage des LRH bei der video-assistierten Thorakoskopie wesentlich von Vorteil. Kann der LRH thorakoskopisch nicht erreicht werden, ist evtl. die Indikation für eine Thorakotomie gegeben. Beide Operationen eignen sich zu einer Erweiterung des Eingriffs. So kann ein intraoperativ durchgeführter, initialer Schnellschnitt sinnvoll sein, um über das weitere Vorgehen, wie eine komplette Lobektomie, zu entscheiden. Es

kann als Konsequenz bei der Verdachtsdiagnose Lungenkarzinom eine parenchymsparende Keilresektion oder auch eine Segmentresektion erfolgen. Bei einer Metastase ist das weitere Vorgehen von dem Primärtumor abhängig [10].

Mit dem Sinken von Morbidität und Mortalität wird die Thorakoskopie dadurch effektiver als andere diagnostische Mittel [70]. Das Risiko einer Lobektomie bei einer malignen Erkrankung geht mit einer operativen Mortalität von 7-9% einher [70, 7]

Eine Resektion von benignen RH ist mit einer Mortalität von weniger als 1% assoziiert, im Wesentlichen, weil nur eine atypische Resektion erforderlich ist. Ob eine Thorakoskopie allerdings die 5-Jahres-Überlebensrate senkt bleibt noch abzuwarten.

In Studien wird die Resektion von RH > 10mm mit evtl gegebener Erweiterung des Eingriffs bei funktioneller Operabilität als Goldstandard gesehen [9, 10, 35].

1.2.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET als nicht-invasives Verfahren hat einen hohen Stellenwert in der onkologischen Diagnostik allgemein und insbesondere der des Bronchialkarzinoms erlangt [13]. Mit Hilfe von Flour-Desoxyglukose (FDG), einem Glukoseanalogon, wird der ausgeprägte Glucosestoffwechsel von Tumorzellen ausgenutzt. Fluorodesoxyglukose wird von diesen Zellen vermehrt aufgenommen, nicht weiter verstoffwechselt und dort angereichert [26]. Nach einer Anreicherungsphase im Organismus erfolgt die bildgebende Diagnostik mit Hilfe eines, auf der Szintigraphie basierenden, Schnittbildverfahrens. Mit der PET lassen sich die Dignität, die hilären und mediastinalen Lymphknoten und die Fernmetastasierung beurteilen. Die Beurteilung der Dignität wird mit einer Sensitivität von 96%, Spezifität von 80% und eine diagnostische Genauigkeit von 91% angegeben. In einer

Meta-analyse wurden Werte mit einer Sensitivität von 96,8% und einer Spezifität von 77,8% erreicht [36]. Nicht sinnvoll ist eine Beurteilung von RH < 1cm. Hier sind die Ergebnisse schlechter [31] und liegen bei 60-92% [53]. Die Aufnahme von FDG kann zu falsch-positiven Befunden führen insbesondere durch granulomatöse Entzündungen, seltener durch andere benigne Prozesse.

Die folgende Tabelle gibt die Gründe für falsch-positve und falsch-negative Ergebnisse wieder:

Falsch-negativ	Falsch-positiv
-Tumore < 1cm	-Sarkoidose
-hochdifferenzierte Karzinome	-Bakterielle Pneumonie
-diabetische Stoffwechsellage	-Tuberkulose
-Lungenrundherde bei gleichzeitig silikotischer Lungenveränderung	-Mykobakteriose
	-Aspergillose
	-Chondrohamartom
	-Anthrakosilikose
	-Entzündlicher Pseudotumor

nach: Ukena et al 2001 [98]

Tabelle 1: Befunde nach Aufnahme von Flour-Desoxyglucose

Neben der Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden, dient die PET auch zur Beurteilung des hiliären und mediastinalen Lymphknotenstatus. Sie gewährleistet eine bessere Auffindung von LK-Metastasen als durch eine, nur auf die Größe der Lymphknoten beruhenden, CT-Diagnostik gegeben ist. LK die im CT nicht als tumorbefallene LK gewertet werden, können mit der PET als maligne klassifiziert werden [31, 24].

Eine Kombination von Spiral-CT und PET kann die Sensitivität und Spezifität auf 96% bez. 88%, und einer diagnostischen Genauigkeit von 93% steigern [113].

Zur Vermeidung invasiver Eingriffe bei benignen Tumoren lässt sich hier ein vielversprechendes diagnostisches Mittel erkennen.

1.2.3 Kontrastmitteldynamik im CT und MRT

Die Kontrastmittelanreicherung stellt ein Kriterium zur Dignitätsbeurteilung des Lungenrundherdes dar. Dabei wird dem Patienten intravenös Kontrastmittel appliziert und das Anfluten und Abfluten mit einer CT- oder MRT-Untersuchung beobachtet. Es wurde festgestellt, dass die Kontrastmittelaufnahme direkt korreliert mit der Durchblutung eines Knotens, und die Durchblutung eines malignen RH größer ist, als die eines benignen Knotens [86, 87]. Durch eine von mehreren Faktoren gewährleistete Neoangiogenese maligner Tumoren wird eine vermehrte Perfusion dieser Läsionen erreicht [16]. Dieses kann der Untersucher sich durch eine Kontrastmitteluntersuchung zunutze machen.

Bei einem Kontrastmittelenhancement größer oder gleich 15 HU (Hounsfield Units) lässt sich in Studien für maligne Herde eine Sensitivität von 98% bei einer Spezifität von 58% erreichen [92]. Die benignen, Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen sind durch akut entzündliche Erkrankungen bedingt, wie Granulome oder lokale Pneumonien [92, 110, 116].

Eine Aufnahme von Kontrastmittel ist also keineswegs spezifisch für Malignität. Eine Nichtanreicherung von Kontrastmittel macht aber einen benignen Prozess sehr wahrscheinlich.

In einer Studie von Lee und Jeong et al 2005 [44] wurde der Nutzen der aufeinanderfolgenden CT-Untersuchungen bei einer dynamischen KM-Untersuchung bestimmt. Hier konnte gezeigt werden, dass eine CT-Untersuchung zum Zeitpunkt der KM-Aufnahme (Anflutung) eines RH mit einer Dichte von $>$ oder gleich 25 HU zusammen mit der RH –Morphologie die besseren Ergebnisse lieferte als die Betrachtung der Anflutung und Abflutung von KM in einem RH und der damit verbundenen häufigeren CT-Untersuchungen mit der vermehrten Strahlenbelastung.

Auch das MRT bietet die Möglichkeit zur Detektion und Beurteilung von RH. In der MRT (Magnetsresonanztomographie) wird eine vermehrte Signalintensität nach Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels

gemessen. In Studien wurde eine gute Sensitivität erreicht von 100% bei einer Spezifität von 70% [69].

1.3 Zielsetzung: Evaluierung einer computerassistierten Volumetrie Software bei Lungenrundherden

Zur Beurteilung eines RH können viele Kriterien herangezogen werden. Ziel vieler Studien ist es, invasive Eingriffe dem Patienten zu ersparen und trotzdem eine möglichst genaue Dignitätsbeurteilung eines RH zu liefern. Die Bestimmung der Volumenverdopplungszeit scheint dafür eine geeignete Methode zu bieten.

Die hohe Bedeutung der Präzision und Reproduzierbarkeit des Volumens bei einem RH liegt in dem nachfolgenden Algorithmus, der den weiteren diagnostischen und therapeutischen Gang des Patienten bestimmt.

Es hat sich gezeigt, dass das Volumen und damit die Volumenverdopplungszeit am exaktesten mit der Volumetrie durch ein 3D-Computer unterstütztes Programm gewährleistet werden kann. In dieser Studie wurde mit einem CAD-Programm der Firma GE namens Lung VCARTM gearbeitet. Zur Zeit der Datenerhebung befand sich das Programm noch nicht im Handel.

Zur Evaluierung dieser Computer unterstützten Software wurde zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Datensatz von 150 RH von 10 Patienten herangezogen. Diese Patienten unterzogen sich zwei Untersuchungen durch eine Computertomographie des Thoraxes an zwei kurz hintereinander liegenden Zeitpunkten. Die RH wurden unter Berücksichtigung der umgebenden Strukturen analysiert. In einer Studie von Wiemker et al [103] hatte sich gezeigt, dass RH mit Kontakt zu Umgebungsstrukturen höhere Abweichungen von den realen Volumina aufwiesen. Aus diesem Grund erfolgte eine Aufteilung in Rundherdklassen, die die unterschiedlichen Umgebungsstrukturen einzelner RH berücksichtigt.

2. Patienten und Methoden

2.1 Datenmaterial

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Reproduzierbarkeit von Volumetrie an Lungenrundherden. Getestet wurde die Reproduzierbarkeit mit einer Volumetrie-Software für Lungen (LungVCAR™, siehe unten). Dieses System ist eine Software zur Verarbeitung von Bildern, die an medizinischen Bildgebungssystemen anhand unterschiedlicher Modalitäten, wie CT, aufgenommen wurden.

Entwickelt wurde dieses Programm zur Unterstützung des Untersuchers bei der Detektion und Volumetrie von Lungenrundherden.

Die Volumenverdopplungszeit in einem bestimmten Zeitraum kann Aufschluss über die Dignität des Lungenrundherdes geben. In dieser Studie wurde für die Reproduzierbarkeit von Volumina in vivo, zwei CT-Untersuchungen pro Patient zu einem annähernd gleichem Zeitpunkt durchgeführt.

2.1.1 Patientenkollektiv

In die Studie einbezogen wurden Patienten der Universitätsklinik Münster mit bekannten Lungenmetastasen, ausgehend von soliden Karzinomerkrankungen. Aufgrund klinischer Indikationen waren sie vorgesehen für eine CT des Thorax. Das Einverständnis der Ethikkommission der Universität für dieses Studiendesign war ebenso vorhanden wie die Einwilligung der Patienten, nachdem sie ausführlich über den Zweck der zwei aufeinander folgenden CT-Untersuchungen aufgeklärt wurden.

2.1.2 Klinische Angaben

Zehn Patienten beteiligten sich an dieser Studie. Darunter waren 8 Männer und 2 Frauen. Im Durchschnitt betrug das Alter $49,9 \pm 13,0$, reichend von 35,5-75,3 Jahren. Bei allen Patienten existierten vorhergehende CT-Untersuchungen, die bereits Lungenmetastasen aufwiesen.

Primärkarzinome waren Mammakarzinom (n=2), Nierenkarzinom (n=2), Hodenkarzinom (n=2), Harnblasenkarzinom (n=1) und ein Patient mit einem unbekanntem Primärtumor, „carcinoma of unknown primary“ (n= 1).

Patientenanzahl	Geschlecht	Karzinomerkrankung
2	W	Mamma-CA
2	M	Hoden-CA
2	M	Bronchial-CA
2	M	Nieren-CA
1	M	Harnblasen-CA
1	M	Carcinoma of unknown primary (CUP)

Tabelle2: Anzahl der Patienten mit Karzinomerkrankung und Geschlecht

2.2 Untersuchungstechnik

2.2.1 Geräteeinstellung

Verwendet wurde für die Untersuchung ein Vier-Zeilen-Computertomograph Siemens Somatom Volume Zoom von SiemensMedicalSolutions, Forchheim, Deutschland.

Alle Computertomographien wurden nach dem Niedrigdosisprinzip (low-dose CT) durchgeführt mit identischer Geräteeinstellung: einer Röhrenspannung von 120 kVp und einem Röhrenstrom von 20 mAeff und einer Kollimation von 4x1mm. Der Tischvorschub betrug 7mm pro Rotation (normalized pitch 1,75). Die Rotationszeit betrug 0,5s, die rekonstruierte Schichtdicke 1,25 mm, das Rekonstruktionsinkrement 0,8 mm und es wurde der Standardfaltungskern für die Lungenrekonstruktion benutzt. Kontrastmittel wurde nicht verabreicht.

Für alle Untersuchungen wurde ein „Field of view“ eingerichtet, das die gesamte Lunge abdeckte (274-383mm). Dies korrespondiert mit einer „in-plane voxel Größe“ von ungefähr 0,55-0,75mm.

2.2.2 Volumetriesoftware

Verwendet wurde eine präkommerzielle Version der Software LungVCARTM Bildanalyse-Softwarepaket. Dieses ist eine Software für Advantage Workstations (AW-Systeme), die die Volume Viewer 2-Software(GE Medical Systems Europe, Frankreich) benutzt. Das verwendete Programm befand sich zur Zeit der Studie in der klinischen Erprobung. Entwickelt wurde dieses Programm zur Unterstützung des Untersuchers bei der Detektion und Volumetrie von Lungenrundherden.

Die Software besteht aus einem Detektionsalgorithmus und einer Benutzeroberfläche. Der Detektionsalgorithmus beinhaltet eine komplexe

Segmentation des Lungenparenchyms. Es erfolgt die Auslöschung des CT-Tisches und des Weichteilgewebes der Thoraxwand, sowie nachfolgend die Detektion von Strukturen mit der Dichte von Weichteilen im Lungenparenchym und einer Bezirksaufteilung zur Auswertung entdeckter Strukturen im 3D Datenbestand.

Die Benutzeroberfläche zeigt fünf Modalitäten auf zwei Monitoren:

Auf dem ersten Monitor erscheinen:

1. Das original axiale CT-Thoraxbild darunter
2. MIP's (Maximum Intensity Projektionen) mit frei wählbarer Schichtdicke,
3. ein 3D Lungenmodell mit automatischer roter Markierung der Lungenrundherde,
4. ein Volume rendering (VR)

Auf dem zweiten Monitor erscheinen:

5. zwei multiplanare Reformatierungen des Thorax in coronarer und sagittaler Raumbene.

2.2.3 Durchführung

Wichtig für die Studie war eine möglichst zeitnahe Durchführung von zwei CT - Untersuchung jeweils eines Patienten zum Vergleich der Daten. So sollte eine Größen- bzw. Volumenänderung von RH im Verlauf vermieden werden. Um dies zu erreichen, wurden pro Patient in möglichst kürzestem, zeitlichen (innerhalb von 10 Minuten) Abstand zwei low - dose CT's des Thorax hintereinander durchgeführt.

Nach der ersten Untersuchung wurde der Patient aufgefordert das CT-Gerät zu verlassen, um sich direkt anschließend wieder auf den CT-Tisch zu legen. Das zweite low-dose-CT wurde dann unabhängig von dem Ersten in einer neuen Liegeposition, neuem Atemstillstand des Patienten und einem neuen

Übersichtsbild durchgeführt. Dieses mit dem Gedanken, so real wie möglich, zu einer Basisuntersuchung eine nachfolgende Kontrolluntersuchung (follow-up) zu simulieren.

Mit diesem Vorgehen erhielt man, von jeweils einem Patienten, zwei CT-Untersuchungen des Thorax.

2.3 Befunderhebung

2.3.1 Methodik

Als Rundherd wurde jede zumindest mäßig deutlich abgrenzbare umschriebene rundliche Verdichtung gewählt. Nach der Identifizierung eines jeden Rundherdes wurde dieser einem von 5 Rundherdtypen zugeordnet. Diese Typen waren bereits im Vorfeld festgelegt worden. Es hatte sich in vorhergehenden Studien gezeigt, dass die Qualität und Quantität der Volumenbestimmung und Detektion von einzelnen Lungenrundherden durch ein computerunterstütztes Analyseprogramm von den umgebenden Strukturen der Rundherde abhängig war.

Somit wurden 5 Typen beschrieben, die im weiteren Verlauf auch die Grundlage für die 5 Rundherdklassen bildeten.

2.3.2 Fünf Lokalisationen der Lungenrundherde

1. Als **intrapulmonale Lage** wurde die Position eines Rundherdes ohne Kontakt zu Lungengewebe, Gefäßen, Hilusnähe oder Pleura bezeichnet (siehe Abb. 1).
2. Die zweite Kategorie beschrieb einen **Rundherd mit einem durchziehenden Gefäß**. Hier war auf mehreren, minimal zwei, axialen Schichten der Verlauf des Gefäßes durch den Rundherd nachvollziehbar (siehe Abb. 24).
3. In diese Gruppe wurden die **Lungenrundherde mit Kontakt zu einem Gefäß** eingeteilt. Die Rundherde waren zwar intrapulmonal gelegen, es zeigte sich aber ein Gefäß, das nicht durch lufthaltiges Lungenparenchym vom Rundherd getrennt war (siehe Abb. 29).
4. In diese Kategorie wurden Lungenrundherde eingeteilt, die **breitbasig** meistens über mehrere Schichten (je nach Größe) **der Pleura auflagen** (siehe Abb. 34).
5. Zu dieser Gruppe zählten Lungenrundherde, die auf einer Schicht **tangential die Pleura** berührten (siehe Abb. 48).

2.3.3 Bestimmung der Lungenrundherde

Unter Durchsicht der axialen Schichtbilder der Thoraxes wurden die Lungenrundherde bestimmt. Die Lungenrundherde wurden von zwei Radiologen unabhängig und innerhalb eines größeren Zeitraums bestimmt. Die erste Befundsicherung erfolgte von einem erfahrenen langjährigen Facharzt der Radiologie des Instituts für Radiologie des Universitätsklinikums Münster. Die beiden low-dose CT's jedes Patienten wurden hierbei unabhängig voneinander bewertet und die Lungenrundherde bis zu einem

visuellen Durchmesser von 2 cm bestimmt. Die Position der einzelnen Lungenrundherde wurde in einem Protokoll festgehalten.

Die Bilder der Patienten wurden als DICOM-Daten auf einer mobilen HD-Festplatte in das Marienhospital Düsseldorf in das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie sowie Nuklearmedizin zu weiteren Untersuchungen transferiert. Die Arbeitsstation enthielt die bereits oben erwähnte Software. Mit dieser wurden die Daten als axiale Schichtbilder des Thorax aufgerufen. Mit der gleichen Vorgehensweise wie in der Universitätsklinik Münster wurden hier die Lungenrundherde nochmals durch einen Facharzt für Diagnostische Radiologie bestimmt. Dabei gelang es, jeden Lungenrundherd in der zweiten nachfolgenden Untersuchung wieder zu finden.

2.3.4 Volumenbestimmung

Mit Hilfe einer Software (siehe oben) wurden diese Lungenherde dann automatisch volumetriert. Die Herde wurden mit einem Mausklick markiert und die Software errechnete das Volumen. Nach diesem Vorgehen wurden alle Lungenrundherde, sowohl der ersten als auch der zweiten Untersuchung volumetriert.

2.3.5 Aufteilung in fünf Lokalisationen

Die Gesamtheit der Lungenrundherde wurde für die weiteren Untersuchungen in 5 Rundherdklassen entsprechend ihrer Lokalisation innerhalb der Lunge aufgeteilt.

Wie in den Punkten 2.4.1 und 2.4.2 bereits angesprochen, unterscheiden wir:

- 1= intrapulmonale Herde ohne Gefäß- oder Wandkontakt,
- 2= Lungenrundherde mit einem durchziehendem Gefäß,
- 3= Lungenrundherde neben einem Gefäß,
- 4= Pleura adaptierte Lungenrundherde
- 5= tangential an der Pleura anliegende Lungenrundherde.

2.4 Auswertung

Es wurden insgesamt 150 Lungenrundherde tabellarisch erfasst, die bei zehn verschiedenen Patienten gemessen wurden. Entfernt wurde allerdings eine Messung aus der Auswertung, da diese einen sehr hohen Ausreißer ausmachte und somit eine statistische Auswertung unmöglich gemacht hätte. Zu diesen wurde die jeweilige Lokalisation aufgezeichnet und gegebenenfalls vermerkt, ob die Software einen Fehler angegeben hat. Jeder Lungenrundherd wurde zwei Mal volumetriert, wobei keine von beiden Messungen ausgezeichnet ist, was sie gleichwertig macht.

2.4.1 Einteilung in zwei Gruppen

2.4.1.1 Fehlmessungen

Wirft man einen Blick auf die Tabelle, die die Messdaten enthält, so wird sofort deutlich, dass die Software manchmal ein Volumen von 0 mm³ misst (Nullmessung). Diese Schwäche des Messverfahrens wurde in diesem Experiment bei den meisten Wiederholungsmessungen nicht reproduziert. Auch ohne die Falsifizierung der Nullmessungen durch die jeweiligen Wiederholungsmessungen, wie zum Beispiel in den Fällen, in denen die Software beide Male ein Volumen V von 0 mm³ misst, kann mit dem Auge erkannt werden, dass es sich nicht etwa um einen sehr kleinen

Lungenrundherd handelt, der zum Beispiel nur einen Bruchteil eines mm^3 groß ist, sondern die Software in diesen Fällen falsch misst.

In den meisten Fällen erkennt die Software jedoch Fehlmessungen dieser Art und alarmiert den Benutzer mit einer entsprechenden Fehlermeldung. Man wird ebenfalls alarmiert, wenn eine grobe Fehlmessung wahrscheinlich ist. Ein Vergleich der beiden Messungen in den Fällen einer groben Fehlmessung lässt vermuten, dass der Lungenherd zu groß vermessen wird. Auch hier ist bei manchen Messungen eindeutig mit dem Auge zu erkennen, dass das Messergebnis nicht der Wahrheit entsprechen kann, da es nun viel zu groß ist.

Die Software unterscheidet zwischen zwei Arten von Fehlern:

- 1. a)** Es erschien bei der Berechnung dieser Volumina eine Bemerkung auf dem Bildschirm, dass die Segmentation dieser RH fehlerhaft sei („segmentation failed“)
oder
- b)** Die Software war nicht in der Lage das zu berechnende Volumen einzugrenzen („connecting to the box“).

Diese Messungen wurden für eine weitere statistische Auswertung entfernt. Ebenso Ergebnisse bei denen

- 2.** Volumina in der ersten oder zweiten Messung $\text{Volumen Vol} = 0\text{mm}^3$ waren ohne Bemerkung der Software.

Und ebenfalls

- 3.** ein RH bei dem in der visuellen Kontrolle der Wert des Volumens in einer von 2 Messungen nicht real sein konnte.

Fazit: Damit fielen unter die erste Eingrenzung 77 RH, unter die zweite Eingrenzung 4 Rundherde und unter die dritte Eingrenzung 1 Rundherd. Damit verblieben in der zweiten Hauptgruppe 68 Rundherde von ursprünglich 149 Rundherden.

Die Abbildungen 1-6 geben die standardmäßigen Darstellungen der Software wieder. Hier ist die Berechnung eines LRH mit den möglichen axialen und sagittalen und dreidimensionalen Abbildungen wiederzufinden. Bei Volumina die in der ersten und zweiten Messung exakt berechnet wurden, stimmen die Bilder der Software visuell überein, wie in den Abbildungen 7-11 oder 18-23 eines intrapulmonal liegenden LRH zu sehen ist, oder auch in den Abb. 29-33 mit einem LRH neben einem Gefäß. Bei Nullmessungen war eine dreidimensionelle Darstellung und eine Zoomdarstellung eines LRH nicht möglich, aufgrund einer fehlenden Detektion in der Zoomtechnik (Abb.12-17). Gelungene Messungen geben die Abbildungen 18-23 wieder. Hier wurde eine glatt begrenzter LRH und eine LRH mit Corona radiata volumetriert. Eine Nullmessung an der Lokalisation 2 mit durchziehendem Gefäß in Abb. 28 zeigt, dass eine dreidimensionale Darstellung nicht möglich ist. Eine andere Fehlsegmentierung liegt in Abb. 37 vor. Hier ist bereits aus der Darstellung der Software zu erkennen, dass bei Berechnung des RH die Pleura mit eingegrenzt wird in der ersten Messung. In der zweiten Messung (Abb. 45) nicht der Fall. Hier scheint dafür eine sehr willkürliche Eingrenzung vorzuliegen. Die Präzision erscheint bei diesem LRH daher fraglich.

Im Folgenden werden zunächst die gesamten Werte betrachtet und im folgenden Werte ohne Fehlermeldung.

2.4.2 Gesamte Messwerten

In der ersten Gruppe wurden alle Lungenrundherde mit den errechneten Volumina ausgewertet. Von dieser Gesamtheit wurden dann 5 Untergruppen, entsprechend der 5 Rundherdklassen, in denen die Lungenrundherde nach ihrer Lokalisation aufgeteilt wurden, gebildet.

Tabellarisch wurden die Lungenrundherde jeder Gruppe mit den zwei errechneten Volumina pro Rundherd aufgelistet.

In der Befundsicherung wurden 150 Lungenrundherde bestimmt. Für die weitere Auswertung wurde allerdings ein Rundherd mit den entsprechenden Daten aufgrund eines extremen Ausreißers entfernt. Also enthielt die Gesamtheit der Werte 149 Lungenrundherde mit den dazugehörigen Daten.

2.4.2.1 Aufteilung in fünf Lokalisationen

Aufgeteilt in fünf Lokalisationen waren

in der ersten Lokalisation:

1= 46 intrapulmonal gelegene Lungenrundherde;

In der zweiten Lokalisation:

2= 29 Lungenrundherde mit durchziehendem Gefäß;

In der dritten Lokalisation:

3= 23 Lungenrundherde neben einem Gefäß gelegen;

In der vierten Lokalisation:

4= 29 an der Pleura adaptierte Lungenrundherde;

In der fünften Lokalisation:

5= 22 tangential an der Pleura liegende Lungenrundherde.

2.4.3 Entfernung der Messwerte mit Fehlsegmentierung

Für die zweite Gruppe wurden die Lungenrundherde mit ihren Werten entsprechend der Fehlerangaben unter Punkt 2.5.1 entfernt.

2.4.3.1 Aufteilung in fünf Lokalisationen

In der ersten Lokalisation:

1= 29 intrapulmonal gelegene Lungenrundherde;

In der zweiten Lokalisation:

2= 16 Lungenrundherde mit durchziehendem Gefäß;

In der dritten Lokalisation:

3= 16 Lungenrundherde neben einem Gefäß gelegen;

In der vierten Lokalisation:

4= 3 an der Pleura adaptierte Lungenrundherde;

In der fünften Lokalisation:

5= 4 tangential an der Pleura liegende Lungenrund herde.

Zur Veranschaulichung gibt die folgende Tabelle einen Überblick:

Lokalisation	Anzahl gesamt	Anzahl bereinigt
1	46	29
2	29	16
3	23	16
4	29	3
5	22	4
Gesamt	149	68

Tabelle 3: Überblick über die Anzahl der Lokalisationen in den beiden Gruppen

2. 5 statistische Untersuchung

Bestimmt wurde pro Gruppe und Untergruppe:

1. die Anzahl der Lungenrundherde,
 2. das maximale und minimale Volumen,
 3. der Mittelwert mit Standardabweichung
 4. der Median
 5. die relative Standardabweichung : $\text{Standardabweichung} / \text{mittlerem Volumen}$ mit Berechnung der Unsicherheit.
- und
6. die relative Volumendifferenz.

Für die LRH der Volumina ohne Fehlermeldung wird zudem die Fehleranfälligkeit beschrieben, d.h. der Prozentsatz der Fehlmessungen, welche in der bereinigten Messreihe nicht mehr auftauchen.

2.6 Nullhypothese und Alternativhypothese

Die **Nullhypothese** lautete im vorliegenden Fall:

„Das Volumen von Lungenrundherden gemessen mit einer Software lässt sich reproduzieren.“

Die **Alternativhypothese** lautete:

„Das Volumen von Lungenrundherden gemessen mit einer Software lässt sich nicht reproduzieren.“

Damit wurde aufgrund der unvorhersehbaren Tendenz eine zweiseitige Fragestellung gewählt.

2.7 verwendetes Statistikprogramm

Für die Auswertung wurde Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft, Redmond, Wash.) verwendet.

3. Ergebnisse

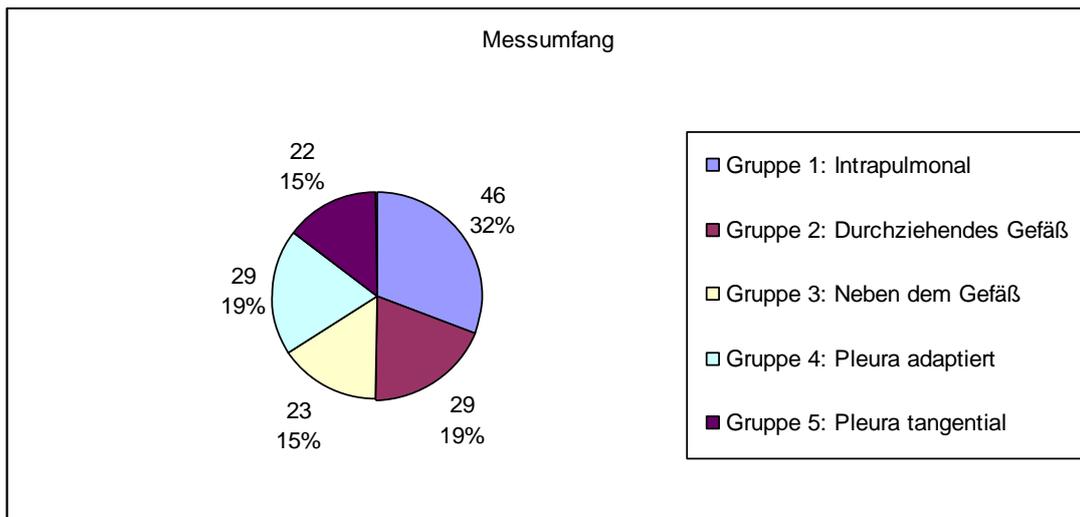
3.1 Ergebnisse für alle Lungenrundherde

3.1.1 gesamte Lungenrundherde

Bei allen 10 Patienten wurden insgesamt 150 Lungenrundherde bestimmt. Entfernt wurde allerdings ein Lungenrundherd aus der Auswertung, da dieser mit einem hohen Ausreißer eine statistische Auswertung unmöglich gemacht hätte.

In der ersten Volumenmessung war bei der Gesamtzahl der Lungenrundherde das niedrigste gemessene Volumen 0 mm^3 , das höchste gemessene Volumen 1597400 mm^3 . Der Mittelwert betrug 18916 mm^3 mit einer Standardabweichung von 148733. Eine Nullmessung erfolgte bei 48 RH.

In der zweiten Volumenmessung der 149 Lungenrundherde betrug der niedrigste Wert 0 mm^3 , der höchste Wert 635900 mm^3 . Der Mittelwert betrug 28175 mm^3 mit einer Standardabweichung von 107934. Eine Nullmessung erfolgte bei 29 RH.



Graphik 1: Darstellung des Messumfangs mit Zuordnung zu den einzelnen Lokalisationen

3.1.2 Intrapulmonale Lungenrundherde

In der Rundherdklasse mit den intrapulmonal gelegenen Herden zeigten sich 46 Lungenrundherde. Das sind 32% der gesamten Lungenrundherde. In der ersten Messung war das niedrigste gemessene Volumen 0 mm^3 und das höchste gemessene Volumen 1597400 mm^3 . Der Mittelwert betrug 54767 mm^3 mit einer Standardabweichung von 258987 mm^3 . Eine Nullmessung erfolgte bei sechs RH.

In der zweiten Messung war das niedrigste gemessene Volumen 0 mm^3 , das höchste gemessene Volumen 635900 mm^3 . Der Mittelwert betrug 29585 mm^3 mit einer Standardabweichung von 115401 mm^3 .

Eine Nullmessung erfolgte bei elf RH.

3.1.3 Rundherde mit durchziehendem Gefäß

In der Rundherdklasse mit den durchziehenden Gefäßen zeigten sich 29 (19%) Lungenrundherde.

In der ersten Messung war das niedrigste gemessene Volumen 0 mm^3 und das höchste gemessene Volumen 441900 mm^3 . Der Mittelwert betrug 15482 mm^3 mit einer Standardabweichung von 82012 mm^3 . Eine Nullmessung erfolgte bei vier Messungen.

In der zweiten Messung war das niedrigste gemessene Volumen 0 mm^3 , das höchste gemessene Volumen 429800 mm^3 . Der Mittelwert betrug 15181 mm^3 mit einer Standardabweichung von 79743 mm^3 . Eine Nullmessung erfolgte bei einer Messung.

3.1.4 Rundherde neben Gefäß

23 (15%) Lungenrundherde zeigten sich in der Rundherdklasse, die neben einem Gefäß lagen.

In der ersten Messung war das niedrigste gemessene Volumen 0 mm^3 und das höchste gemessene Volumen 236 mm^3 . Der Mittelwert betrug 84 mm^3 mit einer Standardabweichung von 6 mm^3 . Eine Nullmessung erfolgte bei vier Messungen.

In der zweiten Messung war das niedrigste gemessene Volumen 0 mm^3 , das höchste gemessene Volumen 225300 mm^3 . Der Mittelwert betrug 9966 mm^3 mit einer Standardabweichung von 46942 mm^3 . Eine Nullmessung erfolgte bei einem RH.

3.1.5 Pleura adaptierte Lungenrundherde

In der Rundherdklasse mit den Pleura adaptierten Lungenrundherden zeigten sich 29 (19 %) Lungenrundherde.

In der ersten Messung war das niedrigste gemessene Volumen 0 mm^3 und das höchste gemessene Volumen 1743 mm^3 . Der Mittelwert betrug 94 mm^3 mit einer Standardabweichung von 337. Eine Nullmessung erfolgte bei 23 RH.

In der zweiten Messung war das niedrigste gemessene Volumen 0 mm^3 , das höchste gemessene Volumen 463500 mm^3 . Der Mittelwert betrug 30858 mm^3 mit einer Standardabweichung von 107211. Eine Nullmessung erfolgte bei neun RH.

3.1.6 an der Pleura tangential anliegende Lungenrundherde

In der Rundherdklasse mit an der Pleura tangential anliegenden Lungenrundherden zeigten sich 22 (22 %) Lungenrundherde.

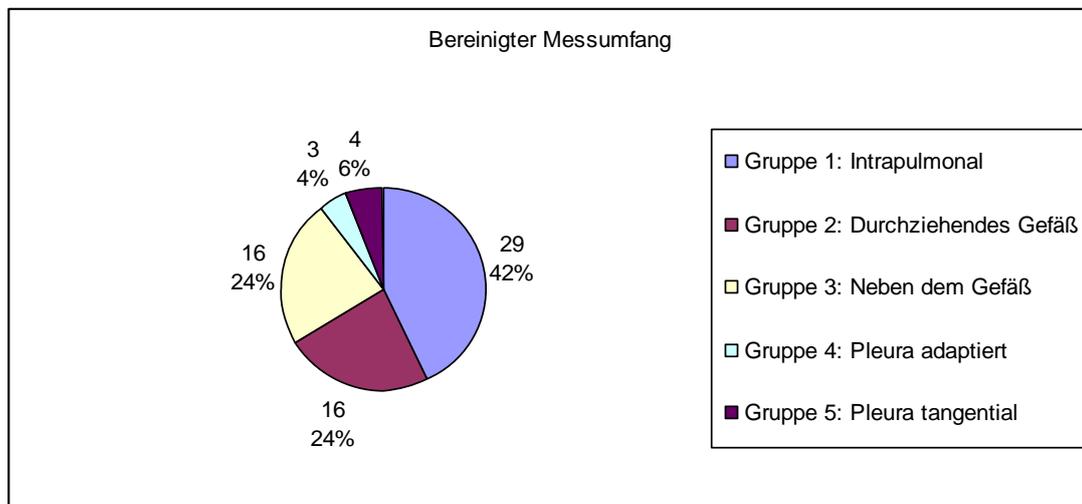
In der ersten Messung war das niedrigste gemessene Volumen 0 mm^3 und das höchste gemessene Volumen 345 mm^3 . Der Mittelwert betrug 51 mm^3 mit einer Standardabweichung von 92 mm^3 . Eine Nullmessung erfolgte bei elf RH.

In der zweiten Messung war das niedrigste gemessene Volumen 0 mm^3 , das höchste gemessene Volumen 522000 mm^3 . Der Mittelwert betrug 67485 mm^3 mit einer Standardabweichung von 160980 mm^3 . Eine Nullmessung erfolgte bei sieben RH.

3.2 Ergebnisse der Lungenrundherde ohne Fehlsegmentierung

3.2.1 gesamte Messwerte

Von ursprünglich 149 Lungenrundherden verbleiben noch 68 Lungenrundherde für eine weitere sinnvolle Auswertung. Diese teilen sich wie folgt in die einzelnen Lokalisationen auf:



Graphik 2: Darstellung des bereinigten Messumfangs mit Volumina ohne Fehlermessung

Es blieben nach Abzug der fehlerhaften Daten noch 68 RH. Das entspricht 44,97%. Das niedrigste gemessene Volumen war 9 mm^3 , das höchste 175300 mm^3 . Der Mittelwert betrug 4577 mm^3 , die Standardabweichung 25946.

In der zweiten Messung war das niedrigste gemessene Volumen 6 mm^3 , das höchste 201100 mm^3 . Der Mittelwert betrug 5100 mm^3 .

3.2.2. intrapulmonal gelegene Lungenrundherde

Die bereinigte Messreihe umfasst nun noch 29 Lungenrundherde in dieser Lokalisation. Die Volumina reichen von 8 mm^3 bis 273 mm^3 und betragen 73 mm^3 im Schnitt.

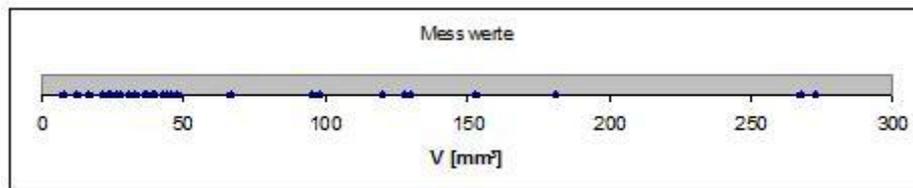


Diagramm 1: Darstellung der Messwerte Lokalisation 1

In der ersten Messung von 9 mm^3 bis 275 mm^3 . Der Mittelwert ist 74 mm^3 , die Standardabweichung beträgt 73 mm^3 .

In der zweiten Messung von 6 mm^3 bis 271 mm^3 . Der Mittelwert ist 71 mm^3 , die Standardabweichung beträgt 68 mm^3 .

3.2.3. Rundherde mit durchziehendem Gefäß

Die bereinigte Messreihe umfasst nun noch 16 Lungenrundherde in dieser Lokalisation. Die Volumina reichen von 20 mm^3 bis 738 mm^3 und betragen 282 mm^3 im Schnitt.

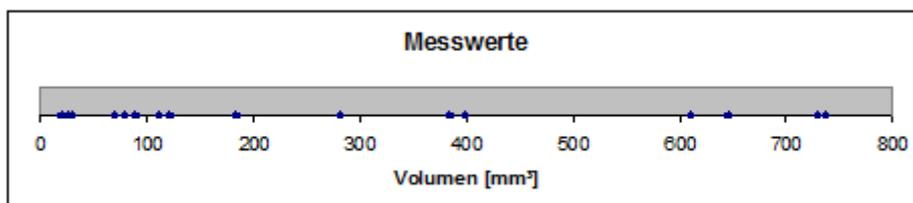


Diagramm 2: Darstellung der Messwerte Lokalisation 2

In der ersten Messung von 21 mm³ bis 744 mm³. Der Mittelwert ist 284 mm³, die Standardabweichung beträgt 270 mm³.

In der zweiten Messung von 19 mm³ bis 731 mm³. Der Mittelwert ist 280 mm³, die Standardabweichung beträgt 261 mm³.

3.2.4. Rundherde neben einem Gefäß

Die bereinigte Messreihe umfasst nun noch 16 Lungenrundherde in dieser Lokalisation. Die Volumina reichen von 39 mm³ bis 238 mm³ und betragen 96 mm³ im Schnitt.

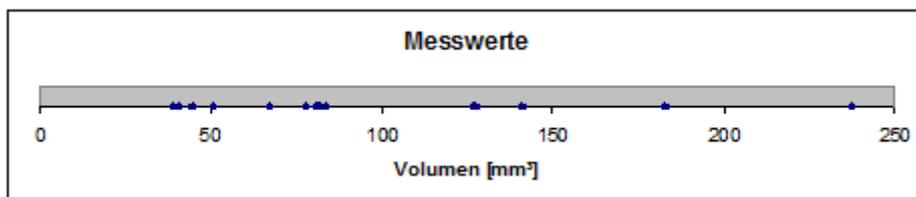


Diagramm 3: Darstellung der Messwerte Lokalisation 3

In der ersten Messung von 43 mm³ bis 236 mm³. Der Mittelwert ist 96 mm³, die Standardabweichung beträgt 53 mm³.

In der zweiten Messung von 26 mm³ bis 239 mm³. Der Mittelwert ist 97 mm³, die Standardabweichung beträgt 57 mm³.

3.2.5 Pleura adaptierte Lungenrundherde

Die bereinigte Messreihe umfasst nun noch 3 Lungenrundherde in dieser Lokalisation. Die Volumina betragen 38 mm³, 69 mm³ und 141 mm³ (83 mm³ im Schnitt).

In der ersten Messung von 33 mm³ bis 85 mm³. Der Mittelwert ist 63 mm³, die Standardabweichung beträgt 27 mm³.

In der zweiten Messung von 42 mm³ bis 197 mm³. Der Mittelwert ist 102 mm³, die Standardabweichung beträgt 83 mm³.

3.2.6 Pleura tangential anliegende Lungenrundherde

Die bereinigte Messreihe umfasst nun noch 4 Lungenrundherde in dieser Lokalisation. Die Volumina reichen von 64 mm³ bis 152 mm³ bei 87 mm³ im Schnitt.

In der ersten Messung von 64 mm³ bis 147 mm³. Der Mittelwert ist 86 mm³, die Standardabweichung beträgt 40 mm³.

In der zweiten Messung von 64 mm³ bis 157 mm³. Der Mittelwert ist 88 mm³, die Standardabweichung beträgt 46 mm³.

3.3 Vergleich der Messwerte

3.3.1 Vergleich der Gesamtwerte

Im Scatter-Plot werden die Gesamtwerte visualisiert.

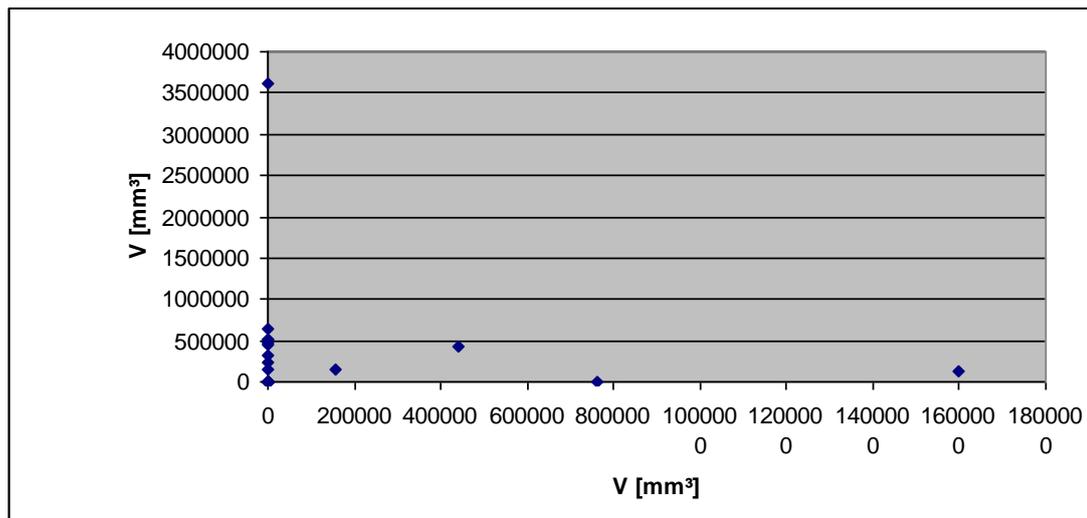


Diagramm 4: Darstellung der einzelnen Messwerte in der ersten und zweiten Messung

Hier fällt die Messwertgröße einiger Volumina auf, die eine Darstellung in einem Diagramm unmöglich machen. Zudem sind sie in der Realität als wahrhaftig gemessene Volumina der LRH nicht möglich mit einem Volumen über teils mehrere Liter.

Es wird weiterhin deutlich, dass man ein Volumen von 3.5 m^3 oder 0.16 m^3 , wie es in dieser Messreihe vorkommt, nicht mit einem Volumen von 11 mm^3 vergleichen kann. Der Faktor $3\,000\,000$ macht eine Darstellung in einem Diagramm unmöglich. Aus diesem Grund wird so weit herangezogen, bis alle Messungen, die ein Volumen ergaben, das größer als ein Liter ist, aus dem Histogramm herausfallen:

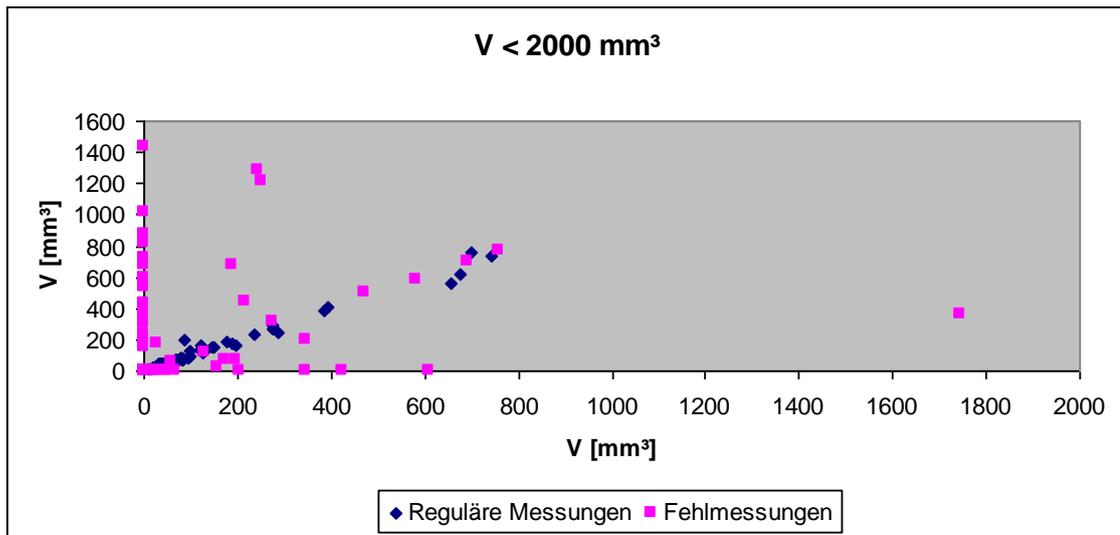


Diagramm 5: erste und zweite Messwerte der gefilterten Werte bis zu einem Liter

3.3.1.1 Vergleich der Reproduzierbarkeit

Um die Reproduzierbarkeit darzustellen wurde in dieser Arbeit die relative Standardabweichung verwendet. Da hierfür der Mittelwert errechnet werden muss, er bei den doppelten Nullmessungen jedoch Null beträgt entfallen für diese Gruppe 18 von 149 Messungen (= 12%).

Für jeden Lungenrundherd, lässt sich eine

Mittlere relative Standardabweichung = (57.73 ± 5.50) %

zusammenfassen. Mit einer 95% Sicherheit ist die relative Standardabweichung ist im Mittel nicht unter 46.73 % und nicht über 68.73 %. Bei einer Stichprobe von mehr als 131 LRH ließe sich dieses Intervall verkleinern. Eine Reproduzierbarkeit ist bei einer Stichprobe mit 57% nicht sinnvoll für eine Volumetrie von LRH. Bei einer Betrachtung der einzelnen Lokalisationen, mit der Hoffnung trotz Fehlermeldungen hier reproduzierbare

Messungen durchführen zu können, ist auch hier eine sichere Reproduzierbarkeit nicht gegeben.

Ergebnisse der **einzelnen Lokalisationen** der gesamten Messwerte geben die folgende Tabelle wieder:

Lokalisation	Mittlere relative Abweichung [%]
1	41.83
2	33.34
3	32.56
4	110.03
5	102.89

Tabelle 4: Wiedergabe der relativen Abweichung der einzelnen Lokalisationen der gesamten Werte

3.3.2 Vergleich der Messwerte ohne Fehlsegmentierung

Zur Veranschaulichung erfolgt hier auch eine Darstellung im Scatter-Plot.

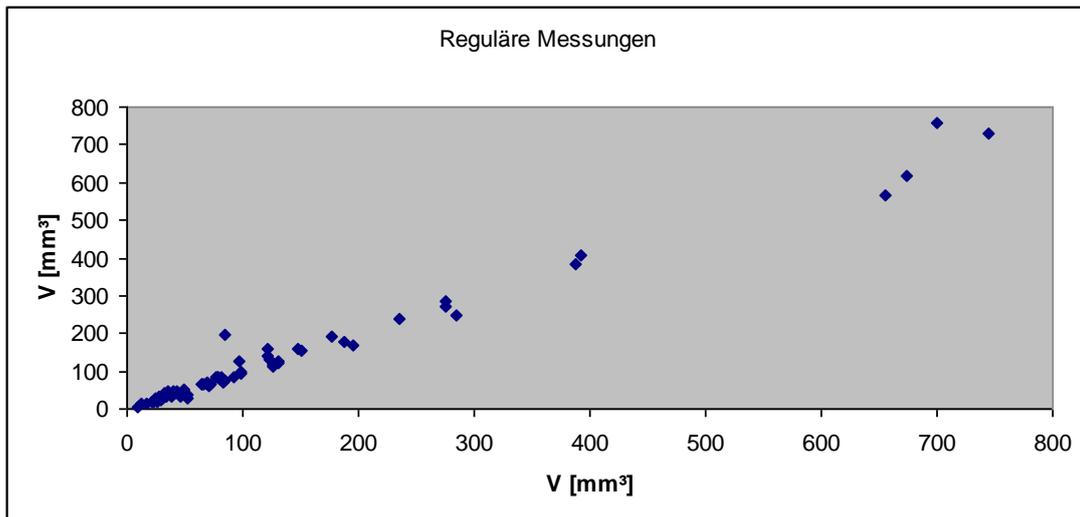


Diagramm 6: Ergebnisse jedes LRH ohne Fehlermessung: erste Messung (x -Achse) versus zweite Messung (y -Achse)

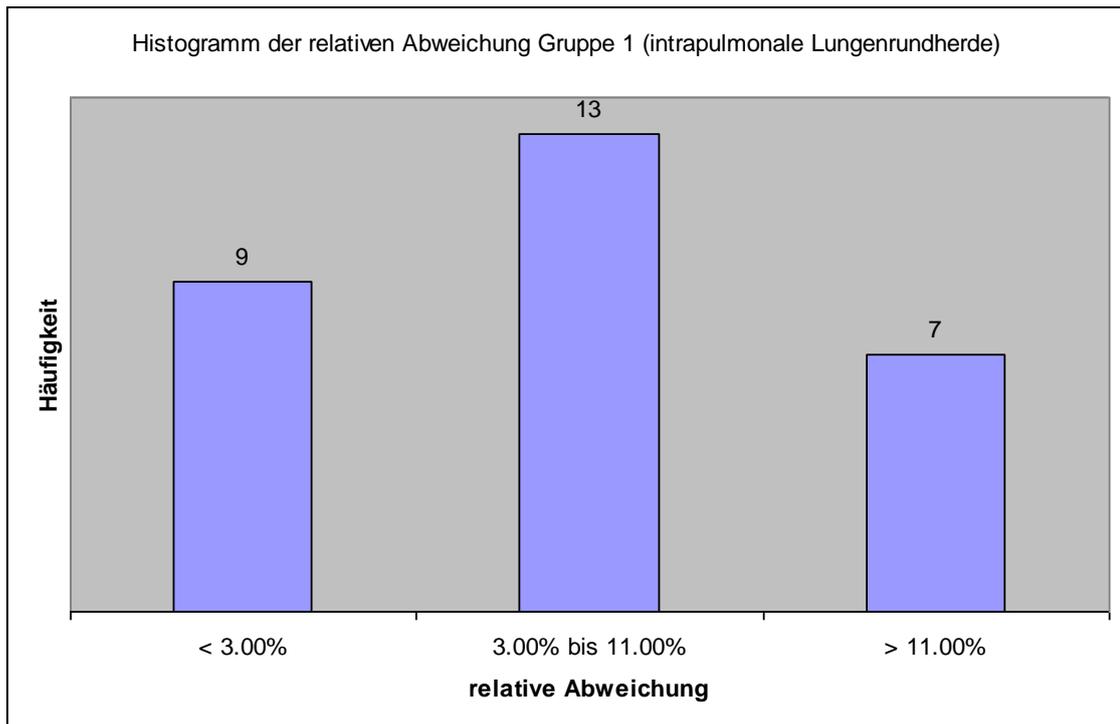
Hier scheint eine qualitative Analyse möglich zu sein.

Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt wird die relative Standardabweichung und die Häufigkeitsverteilung der einzelnen relativen Standardabweichungen zur Reproduzierbarkeit errechnet. Die anschauliche Darstellung erfolgt in Form eines Histogramms.

3.3.2.1 Vergleich der Reproduzierbarkeit

3.3.2.2 Intrapulmonal gelegene Lungenrundherde

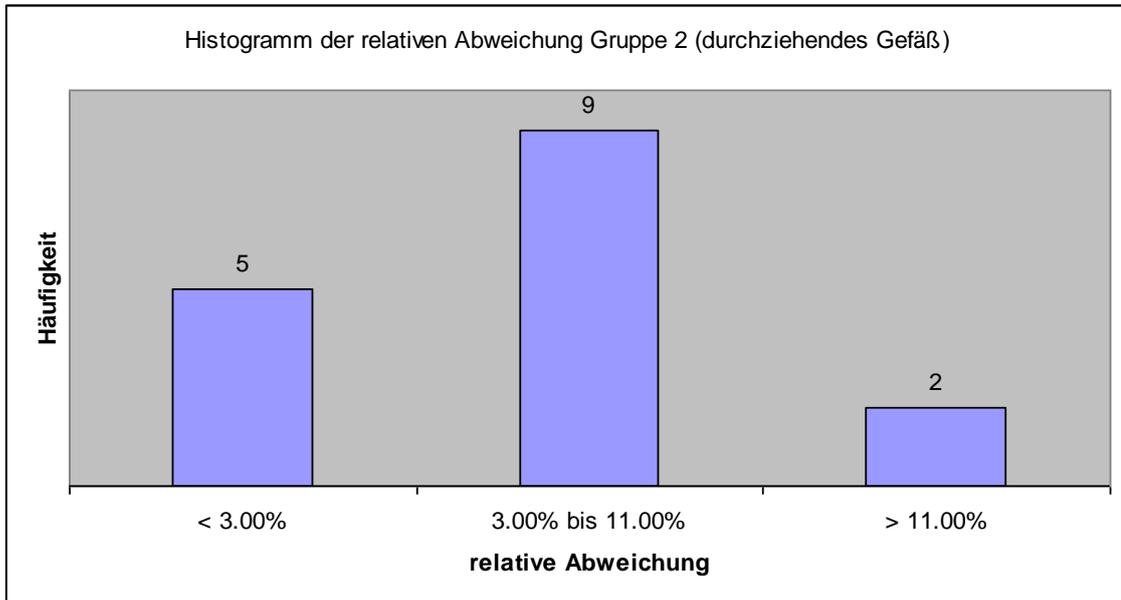
Wie bereits einleitend erwähnt, soll nun die Häufigkeitsverteilung der relativen Abweichungen in einem Histogramm dargestellt werden.



Graphik 3: Histogramm der relativen Abweichung der intrapulmonal gelegenen LRH

Die relative Abweichung beträgt in dieser Lokalisation im Schnitt 7.56%. Dieser Wert hat aber eine Unsicherheit von 1.29% (relativ: 17.08%). Damit kann man die wahre mittlere relative Abweichung an in dieser Lokalisation nur schätzen. Wie bereits im Histogramm zu sehen, schwankt die relative Abweichung von Messpaar zu Messpaar sehr deutlich, vor allem existieren einige Ausreißer mit sehr hohen relativen Abweichungen. Dies äußert sich in einer großen Standardabweichung von 6.96%. Die Fehleranfälligkeit (siehe Abschnitt 2.6) in dieser Lokalisation beträgt 36.96% und ist somit verhältnismäßig klein.

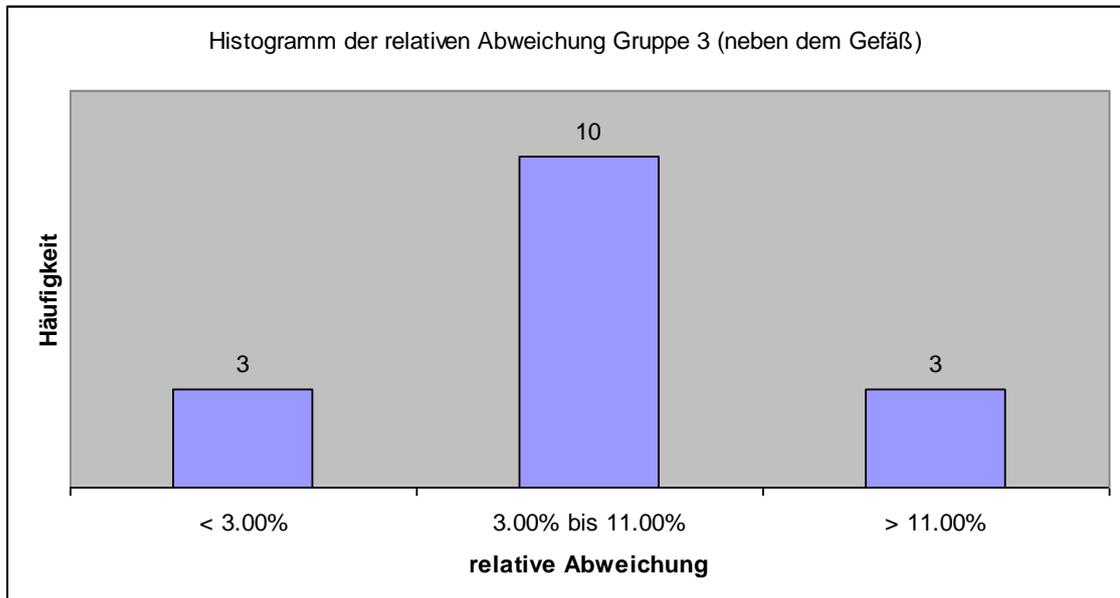
3.3.2.3 Lungenrundherde mit durchziehendem Gefäß



Graphik 4: Histogramm der relativen Abweichung der LRH mit durchziehendem Gefäß

Die relative Abweichung beträgt in dieser Lokalisation im Schnitt 6.14%. Dieser Wert hat aber eine Unsicherheit von 1.20% (relativ: 19.60%), also können wir die wahre mittlere relative Abweichung auch in dieser Lokalisation nur schätzen. Wie bereits im Histogramm zu sehen, schwankt die relative Abweichung von Messpaar zu Messpaar sehr deutlich, vor allem existieren einige Ausreißer mit sehr hohen relativen Abweichungen. Dies äußert sich in einer großen Standardabweichung von 4.81%. Die Fehleranfälligkeit in dieser Lokalisation beträgt 44.83%.

3.3.2.4 Lungenrundherde neben dem Gefäß



Graphik 5: Histogramm der relativen Abweichung der intrapulmonal gelegenen LRH

Die relative Abweichung beträgt in dieser Lokalisation im Schnitt 9.22%. Dieser Wert hat aber eine Unsicherheit von 2.89% (relativ: 31.35%), also können wir die wahre mittlere relative Abweichung auch in dieser Lokalisation nur schätzen. Wie bereits im Histogramm zu sehen, schwankt die relative Abweichung von Messpaar zu Messpaar sehr deutlich, vor allem existieren einige Ausreißer mit sehr hohen relativen Abweichungen. Dies äußert sich in einer sehr großen Standardabweichung von 11.56%. Die Fehleranfälligkeit in dieser Lokalisation beträgt 30.43% und ist verhältnismäßig gegenüber den anderen Lokalisationen sehr klein.

3.3.2.5 Pleura adaptierte Lungenrundherde

Bei dieser kleinen Stichprobe ist eine Darstellung in einem Histogramm nicht aussagekräftig. Stattdessen tragen wir die einzelnen relativen Abweichungen in einer Tabelle auf:

Volumen [mm ³]	38	69	141
Relative Abweichung	16.97%	6.15%	56.17%

Tabelle 5: Darstellung der rel. Abweichung der Lokalisation 4 der drei Messwerte

Die relative Abweichung beträgt in dieser Lokalisation im Schnitt 26.43%. Dieser Wert hat aber eine verhältnismäßig große Unsicherheit von 15.19% (relativ: 57.49%), also können wir die wahre mittlere relative Abweichung auch in dieser Lokalisation nur schätzen.

Die relative Abweichung des größten Lungenrundherdes weicht von allen relativen Abweichungen, die bisher in der bereinigten Messreihe bestimmt wurden, stark ab. Dies lässt eine Fehlmessung vermuten, die sich aber auf Grund der kleinen Stichprobe nicht stützen lässt. Dies reißt die sonst kleine Standardabweichung hoch auf 26.32%. Da die Stichprobe nur drei Messwerte umfasst, kann aber nicht auf eine größere Schwankung der Reproduzierbarkeit in dieser Lokalisation geschlossen werden; erst weitere Messungen können diese Vorahnung verifizieren oder falsifizieren. Diese Tatsache wird auch durch die große relative Unsicherheit der mittleren relativen Abweichung von über 50% gestützt. Nichtsdestotrotz ist auch die Fehleranfälligkeit in dieser Lokalisation weit größer. Sie beträgt 89.66%, was sogar für dieses Programm sehr groß ist.

3.3.2.6 tangential an der Pleura adaptierte Lungenrundherde

Auch bei dieser Lokalisation ist auf Grund der kleinen Stichprobe eine Darstellung in einem Histogramm nicht aussagekräftig. Stattdessen tragen wir die einzelnen relativen Abweichungen in einer Tabelle auf:

Volumen [mm ³]	64	65	68	152
Relative Abweichung	0.00%	0.00%	3.14%	4.65%

Tabelle 6: Darstellung der rel. Abweichung der Lokalisation 5 der drei Messwerte

Die relative Abweichung beträgt in dieser Lokalisation im Schnitt nur 1.95%. Dieser Wert hat aber eine Unsicherheit von 1.17% (relativ: 59.86%), also können wir die wahre mittlere relative Abweichung auch in dieser Lokalisation nur schätzen.

Die Standardabweichung der relativen Abweichung beträgt 2.33%. Die Fehleranfälligkeit in dieser Lokalisation beträgt 81.82%, was sogar für dieses Programm sehr groß ist.

In der folgenden Tabelle werden die mittleren relativen Abweichungen der einzelnen Lokalisationen und die Fehleranfälligkeit aufgetragen, damit sie auf Kompatibilität geprüft werden können:

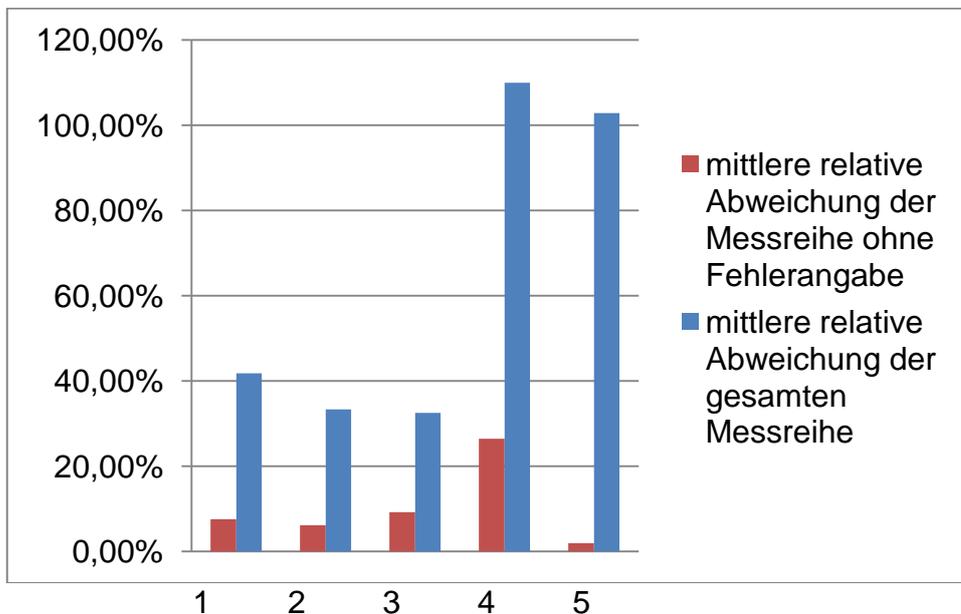
Lokalisation	Mittlere relative Abweichung ± Unsicherheit	Fehleranfälligkeit
Intrapulmonal	7.56 ± 1.29 %	36.96%
Durchziehendes Gefäß	6.14 ± 1.20 %	44.83%
Neben dem Gefäß	9.22 ± 2.89 %	30.43%

Pleura adaptiert	26.43 ± 15.19 %	89.66%
Pleura tangential	1.95 ± 1.17 %	81.82%

Tabelle 7: Darstellung der mittlere rel. Abweichung und Fehleranfälligkeit der Messwerte ohne Fehlerangabe unter Angabe der Lokalisation

3.4 Reproduzierbarkeit der Volumina ohne Fehlsegmentierung

Der Vergleich der relativen Abweichung innerhalb der Lokalisationen der Gesamtdaten und der Messwerte ohne Fehlsegmentierung macht die schlechte Reproduzierbarkeit nochmal deutlich:



Graphik 6: Darstellung der mittleren relativen Abweichung in % (Y-Achse) der einzelnen Lokalisationen (X-Achse)

3.5 Relative Volumendifferenz

Bei den gesamten Werten aus der zweiten Hauptgruppe lag die relative Volumendifferenz bei $10,75\% \pm 11,17$ mit einem Max = 56,47% und einem Minimum min= 0%. In den einzelnen Rundherdgruppen stellt sich dies folgendermaßen dar:

Lokalisation 1: $10,66\% \pm 9,82$; Max= 40 %, Min= 0 %.

Lokalisation 2: $8,65\% \pm 6,85\%$; Max = 25,23 %, min= 1,04%.

Lokalisation 3: $13,03\% \pm 16,35\%$; Max = 66 %,min= 1,24%.

Lokalisation 5: $2,75\% \pm 3,3\%$; Max= 6,58 %,min = 0%.

Für die RH-Gruppe 4 wird bei einem Verbleib von 3 RH keine Differenz berechnet. Die Aussage der mittleren relativen Abweichung unterstützt die relative Volumendifferenz.

3.6 Relative Abweichung im Vergleich zum Volumen

Bei der Darstellung der relativen Abweichung im Vergleich zum Volumen wurden auch hier wie in Absatz 3.x.x. die Volumina nur unterhalb einem Liter gewählt. Die höchsten relativen Abweichungen waren bei Volumina von 180 mm die geringsten bei kleineren zwischen 0 und 100mm. An dieser Lokalisation waren aber auch die hohen Abweichungen zu sehen. Insgesamt lässt sich keine Tendenz wiedererkennen.

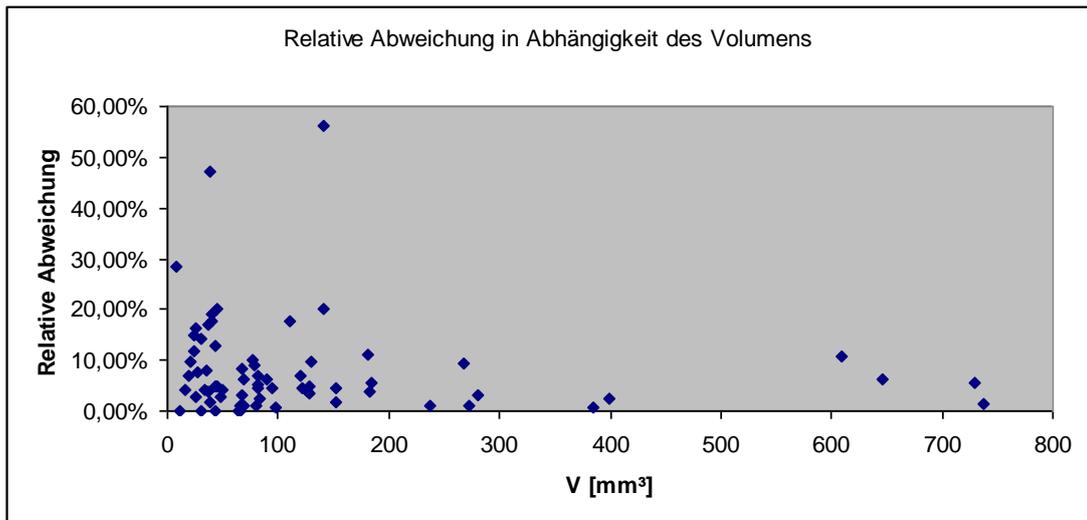


Diagramm 7: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen relativer Abweichung und Größe des LRH

4.Diskussion

4.1 Lungenrundherde

Ein Lungenrundherd ist radiologisch definiert, als eine solitäre, intrapulmonale Raumforderung von maximal 3cm im Durchmesser, ohne Assoziation zu Adenopathie oder Atelektasen [98].

4.2 Inzidenz von Lungenrundherden

In Röntgenthoraxaufnahmen zeigt eine von 500 einen Lungenrundherd. Dabei liegt Erstdiagnose von Lungenrundherden bei 90%. Die meisten dieser Herde sind Zufallsbefunde, da die Aufnahmen im Rahmen von Screeninguntersuchungen oder Untersuchungen anderer Indikationen angefertigt wurden [94].

Selten sind die gefundenen Herde auf den Röntgenthoraxaufnahmen allerdings kleiner als 1cm [48]. Außerdem bleiben sie dann häufig unentdeckt durch Überlagerung von anderen Strukturen, fehlenden Vergleich von Voraufnahmen oder einem falschen Suchmuster [4]. 90% der Rundherde können retrospektiv im Vergleich mit Voraufnahmen bestimmt werden [65].

Mit der Entwicklung von der Computertomographie und deren Weiterentwicklung zu Spiral-CT und Mehrschicht-CT stieg die Anzahl diagnostizierter Lungenrundherde [58, 50]. Besonders kleine Lungenrundherde von < 1cm werden gefunden [20]. Die CT-Thorax-Untersuchungen beweisen damit eine große Überlegenheit gegenüber den Röntgenaufnahmen [39, 40]. In CT-Screeningstudien für Lungenkarzinom werden bei 23- 66% der starken Raucher wenigstens ein Lungenrundherd gefunden [39, 93].

Die Inzidenz für Lungenkarzinom in diesen RH beträgt 10 bis 70% [81, 46].

4.3 Ätiologie von Rundherden

4.3.1 Benigne Rundherde

Die häufigsten Ursachen für benigne Rundherde sind Hamartome und infektiöse Granulome [41, 72]. Hamartome sind oft gekennzeichnet die popkornartige Verkalkung. Sie können neben Anteilen von Bindegewebe, Knorpel, Muskelgewebe auch Fettanteile beinhalten. Ihre Lokalisation ist bevorzugt in den peripheren Lungenanteilen.

Zentrale, lamellenförmige oder diffuse Kalzifizierungsmuster sind häufiger bei infektiösen Granulomen durch Tuberkulose oder Histiozytose.

Seltener sind nichtinfektiöse, congenitale und sonstige Veränderungen.

Benigne Neoplasie	Hamartom , Chondrom Arteriovenöse Malformation Fibrom Neurinom (Schwannom, Neurofibrom) Sklerosierendes Hämangiom
Infektiöse RH	Granulom Mykobacterium tuberculosis, Histioplasmose, Kokkidiomykose, Blastomykose, Kryptokokkus, Aspergillose Bakteriell Masern Abszess Septischer Embolus
Nichtinfektiöse RH	Sarkoidose Pneumonie Amyloidose Subpleurale Lymphknoten

	Rheumatoide Arthritis Wegner Granulomatose Vernarbungen Infarkt
Congenitale RH	Bronchogene Zyste Bronchusartresie mit Mukuseinschluss Sequesterbildung
Pseudo-RH	Hautknoten Rippenfraktur Pleurale Verdickung

Aus : Winer-Muram 2006 [104]

Tabelle 8: Differentialdiagnosen von solitären intrapulmonalen Rundherden

4.3.2 Maligne Rundherde

10 bis 70% der größeren Rundherde sind maligne Neoplasien [81, 46]. Das häufigste primäre Malignom stellt das Bronchialkarzinom dar. Histologisch wird das Bronchialkarzinom unterteilt in ein kleinzelliges BC (SCLC= small cell lung cancer) (25%) und ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC= non-small cell lung cancer) (75%). Bei diesem unterscheidet man das Plattenepithelkarzinom (30%), das Adenokarzinom (40%) und das großzellige Bronchialkarzinom (10%).

Andere epitheliale Lungentumore sind Karzinoide, das adenoid-zystische Karzinom, selten Sarkome.

Die häufigsten malignen Lungenrundherden sind hämatogene Lungenmetastasen. Sie zählen zu den sekundären Lungentumoren. Seltener handelt es sich bei den sekundären Lungentumoren um eine Lymphangiosis carcinomatosa. Bei verschiedenen Malignomen manifestieren sie sich in der Lunge. Es ist 2,5-mal wahrscheinlicher, dass ein Rundherd eine Metastase ist als ein Bronchialkarzinom bei den folgenden Primärkarzinomen: Melanom, Sarkom und Hodencarcinom.

Weitere Primärtumore mit hämatogener, intrapulmonaler Metastasierung sind der Tabelle zu entnehmen. Diese sind auch die Diagnosen unserer Teilnehmer an dieser Studie.

Lungenmetastasen bei:
Kolon-/ Rektumkarzinom
Nierenzellkarzinom
Hodenkarzinom
Hauttumore
Knochentumore
Tumore des HNO-Bereichs
Mammakarzinom

Tabelle 9: Angabe von Primärtumoren bei Lungenmetastasen

4.4 Morphologie

Bestimmte morphologische Charakteristika eines RH spielen eine große Rolle bei der Beurteilung der Dignität.

4.4.1 Kalzifizierung

In der Computertomographie kann eine Verkalkung schalenförmig, diffus, grob gefleckt, popkornähnlich oder zentral erscheinen. Malignität ist bei Verkalkungen eher selten [81, 104]. Dennoch kann eine exzentrische Verkalkung evtl. bei einem Narbenkarzinom auftreten, und auch eine diffuse, stippchenförmige Verkalkung für Malignität sprechen. Nach Henschke sind Kriterien einer Verkalkung bei gutartigen Tumoren abhängig von der RH-Größe im Dünnschicht-CT. Bei 5mm bis 20mm großen Herden sollte eine mindestens 50% Verkalkung zentral, lamelliert oder popkornartig bestehen. Ein Herd von > 20mm sollte vollständig verkalkt sein. Benigne Läsionen haben ein zentrales, diffuses, laminäres oder popkornartiges

Kalzifizierungsmuster. Wenn dieses zutrifft, handelt es sich mit einer großen Wahrscheinlichkeit um eine benigne Läsion [81, 115].

Bei allen anderen Mustern, wie exzentrisch oder stippchenförmig kann es sich sowohl um benigne als auch um maligne Strukturen handeln [56]. Sie werden als indeterminante RH angesehen und bedürfen weiterer Aufklärung.

Eine Kalzifizierung kann in CT-Thorax-Untersuchungen sicherer bestimmt werden als in der Röntgenthoraxaufnahme [8].

4.4.2 Fett

Der computertomographische Nachweis von Fett in den RH spricht für eine benigne Genese [117]. Fetteinschlüsse sind bei 50% der Hamartome charakteristisch. Findet sich Fett in einem Rundherd handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um ein Hamartom. Allerdings kann es sich auch um eine Metastase handeln mit einem Liposarkom oder Nierenzellkarzinom als Primärtumor [117].

4.4.3 Randverhältnisse

Unzuverlässigere Kriterien sind die Randbegrenzung (glatt, lobuliert, unscharf), die Corona radiata, Pleurafinger oder das Rigler-Nabelzeichen. RH können kugelig sein mit glatter, scharfer Begrenzung (siehe Abbildung x). In dieser Form werden sie meistens als benigne angesehen, obwohl 20-34% mit diesem Erscheinungsbild Metastasen sind [117, 115].

In häufigen Fällen haben maligne RH eine unscharfe, unregelmäßige Begrenzung und/oder Ausziehungen. Das maligne Erscheinungsbild kann auch eine Corona radiata (multiple strahlenförmige Ausläufer), Pleurafinger (bei pleuranahen RH), oder das Rigler-Nabel (Gefäßeintritt) zeigen. Diese Befunde kommen aber auch bei benignen LRH vor.

Eine sichere Diagnose ist also alleine mit diesen morphologischen Kriterien nicht zu stellen.

4.4.4 Größe

Ein weiteres Kriterium zur Beurteilung von RH ist die Größe.

Sie wird an der breitesten Stelle des RH im Durchmesser gemessen.

Ein solitärer RH sollte 3cm nicht überschreiten. Bei größeren Läsionen spricht man von Lungenraumforderungen. Sie sind in die Definition nicht miteinbezogen, da sie in der Regel maligne sind [85]. Auch RH > 2cm sind meistens maligne. Die RH < 2cm sind aber in 90% benigne [37, 88].

Schwieriger sind die Aussagen über RH < 1cm.

Auf Röntgenübersichtsaufnahmen sind sie leicht zu übersehen, und aufgrund ihrer Größe ist keine klare Aussage über ihre Dignität zu treffen. In einer Screening –Studie zeigte sich das nur 8% von ihnen maligne waren [39]. Aber auch schon sehr kleine RH < 5mm zeigten bereits schon Malignität [66]. In einer anderen Studie zeigten RH zwischen 5-10 mm mit 23% Malignität [39].

Es lässt sich sagen, je größer ein RH, desto größer auch die Wahrscheinlichkeit für Malignität. Die Größe ist ein wichtiges Kriterium für das Staging von Bronchialkarzinomen [64] und eine Bestimmung des Größenwachstum über 2 Jahre ist wichtig für das weitere Management von RH. Die Größe allein besitzt jedoch keinen zuverlässigen Vorhersagewert. Dieses führt uns zu einem weiteren Kriterium: das Größenwachstum

4.4.5 Größenwachstum

Zu weiteren Differenzierung ist auch das Wachstum eines RH heranzuziehen. Die Tumorverdopplungszeit (TVZ) gibt dabei das Maß der Wachstumsgeschwindigkeit wieder. Diese beträgt bei benignen Tumoren weniger als 7 Tage oder mehr als 465 Tage [68]. Wobei Tumore mit einer sehr kurzen Verdopplungszeit meist akute inflammatorische Prozesse darstellen und RH mit langer TVZ bei benignen Raumforderungen wie

Granulomen und Hamartomen zu finden sind. Bei malignen Tumoren beträgt die TVZ zwischen 25 und 450 Tagen mit einer mittleren TVZ von 120 Tagen. Einschränkend muss erwähnt werden, dass es auch TVZ von 1000 Tagen bei malignen Tumoren gibt [104].

Die traditionelle Meinung der sogenannten „2-Jahres-Stabilität“ für benigne Prozesse [33] wurde von Yankelevitz et al [111] kritisch hinterfragt. Die Sensitivität und Spezifität für die Voraussage der Benignität eines RH anhand der Originaldaten betrug nur 65% bzw. 40%. Dennoch zeigt eine Größenkonstanz eines Rundherdes über 2 Jahre oder mehr meist die Benignität des Prozesses an.

Zur Berechnung der Tumorverdopplungszeit wird das Volumen der RH ermittelt. Mittels spezieller Programme im Spiral-CT kann das Volumen manuell, semiautomatisch oder automatisiert bestimmt werden.

Zur Berechnung der Tumorverdopplungszeit oder auch der Volumenverdopplungszeit in einem bestimmten Zeitraum wird das Volumen der RH, ausgehend von einer kugeligen Form, gemessen:

$$V_{\text{Kugel}} = \frac{4}{3} \times \pi r^3.$$

Für die Bemessung des Radius = r existieren mehrere Möglichkeiten. Es kann in unterschiedlichen Dimensionen, manuell oder automatisch berechnet werden (siehe 4.4). Errechnet wird aus zwei Volumenmessungen über einen bestimmten Zeitraum hinweg, die Volumenverdopplungszeit. Diese wird mit der folgenden Formel berechnet:

$$T_d = T_i \times \log \frac{2}{3} \times \log(D_i/D_o),$$

wobei T_i die Intervallzeit, D_i das initiale Volumen und D_o das endgültige Volumen angibt. Aus der Berechnung des Volumens mit der dritten Potenz des Radius ergibt sich bei kleiner Änderung des Radius eine größere Änderung des Volumens. Dieses macht es bei Messungenauigkeiten

besonders schwer die korrekte Volumenverdopplungszeit besonders bei kleinen RH zu bestimmen.

Bleibt die VVZ über einen Zeitraum von 2 Jahren stabil, wird sie als ein zuverlässiger Indikator für ein benignes Geschehen angesehen [36, 93]. Bei einer VVZ von 7 bis 465 Tagen liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Malignität des RH nahe [68]. Messungen an RH in CT –Untersuchungen zeigen sogar eine VVZ von 32 Tagen bis nicht zu ermittelbaren VVZ bei sehr langsam wachsenden Tumoren [2, 38]. Kürzere VVZ findet man bei nicht-malignen, inflammatorischen Prozessen, längere z.B. bei Hamartomen.

Schwierigkeiten bei der VVZ bereitet die Bestimmung des Durchmessers ($2 \times r$). Der Durchmesser wird üblicherweise zweidimensional manuell bestimmt, kann aber auch mit neueren Softwareprogrammen dreidimensional semiautomatisch oder automatisch bestimmt werden (siehe 4.4). Durch enge Lagebeziehungen zu Atelektasen, Infiltraten oder Narben kann eine Begrenzung des RH bei der Messung unbeabsichtigt verfälscht werden. Ebenso kann eine Tumornekrose,- hämorrhagie oder – kavitation zu einer Verkleinerung des Durchmessers führen [105], wodurch eine Aussage ebenso verfälscht werden kann.

4.5 Screening von Bronchialkarzinomen

Als Screening wird die Verfolgung von frühen Diagnosen einer Erkrankung bei vorsymptomatische Patienten bezeichnet. Ein Screening ist eine als Reihenuntersuchung angelegte Untersuchung bei möglichst vielen Menschen, die eine möglichst frühe Angabe zur Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von bestimmten Krankheiten oder Risikofaktoren ermöglichen soll. Auffällige Werte werden durch nachfolgende diagnostische

Untersuchungen weiterverfolgt und anschließend kann die Früherkennung von Krankheiten möglich sein.

Das Ziel eines Screeningprogramms ist es, die Lebenserwartung der Untersuchten bei lebensbedrohenden Krankheiten zu erhöhen, die Lebensqualität zu verbessern oder Kosten bei frühzeitiger Behandlung zu sparen. Im Rahmen exakter Fragestellungen sollen möglichst viele symptomlos erkrankte Menschen mit bestehenden Problemen, die vor der Behandlung nichts von diesen Problemen wussten, erkannt werden und einer Behandlung zugeführt oder zu einer Änderung des Lebensstils angehalten werden.

Bei Screeningprogrammen für Bronchialkarzinome (BC) liegt das Ziel in der frühen Entdeckung und der damit einhergehenden Senkung der Mortalität. In den 70-er Jahren erfolgten Screeninguntersuchungen mit Röntgen-Thoraxbildern und Zytologieuntersuchungen von Sputum [29, 28, 59, 47]. Die Mortalität von Lungenkarzinomen konnte damit allerdings nicht gesenkt werden [25].

Es konnte gezeigt werden, dass die Computertomographie des Thorax dem Röntgenbild in der Bildgebung von RH, besonders kleinen RH, überlegen ist und somit viele neue RH gefunden werden [15, 73]. Um eine hohe Bestrahlungsbelastung für die Patienten zu vermeiden, können low-dose CT's zur Auffindung von RH eingesetzt werden. Sie weisen keine herabgesetzte Sensitivität für die Entdeckung von kleinen RH auf [77, 20].

CT-Screening für Bronchialkarzinome wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Es zeigte sich, dass low-dose-CT Untersuchungen zu einer Entdeckung von frühen Stadien des Bronchialkarzinoms führen [23, 40]. In mehreren Studien mit ähnlichem Design erfolgten Verlaufskontrollen der RH mit low-dose CT. Mittels mehrerer Faktoren kann eine Klassifikation der kleinen RH über die Dichte, Größe und Wachstum mit Verringerung der invasive Diagnostik bei benignen RH erfolgen [45, 40, 93, 23]. In den Screeninguntersuchungen erfolgte zunächst ein erstes low-dose CT mit einer Erfassung von RH. Patienten mit negativen Ergebnissen (ohne

Auffindung von RH) wurden zu einer jährlichen Kontrolle einbestellt. In unterschiedlichen Studien (s.o.) werden die RH ihrer Größe und Kalzifizierung entsprechend aufgeteilt und es erfolgt eine computertomographische Verlaufskontrolle nach 3, 6, 12 und 24 Monaten. Nach Henschke et al [40] ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Herd von weniger als 5mm innerhalb eines Jahres an Größe zunimmt (also als maligne einzuschätzen wäre) sehr gering. Wenn nach 6 Monaten der Herd gleich groß geblieben ist (Mittel aus zwei Durchmessern), ist die Untersuchung abgeschlossen. 5-9mm große Noduli werden 2x in 3-monatigem Abstand untersucht und bei Größenzunahme punktiert. 10mm oder größere Herde werden sofort mittels Feinnadel punktiert. Bei nur teilweise soliden RH muss die Aspiration aus dem soliden Zentrum erfolgen. Weitere Diagnosekriterien bei hochmalignitäts verdächtigen Herden sind neben den invasiven Untersuchungen wie Biopsie und Resektion, die nichtinvasiven Maßnahmen wie PET und CT-Untersuchungen mit Kontrastmittel. In diesen Studien bei Risikopatienten zeigte sich die Entdeckung von vielen asyptomatischen, kleinen, resektablen NSCLC im frühen Stadien mit einem geringen Anteil von invasiver Diagnostik für benigne RH.

Für Zufallsbefunde von kleinen Lungenrundherden bei Patienten, die nicht in Screeningprogrammen teilnehmen, empfiehlt die Fleischner Society einen diagnostischen Algorithmus wie der Tabelle zu entnehmen ist.

RH-Größe (mm) ¹	Patient mit geringem Risiko ²	Patient mit hohem Risiko ³
≤ 4mm	Keine Nachfolgeuntersuchung ⁴	Nachfolgeuntersuchung in 12 Monaten, bei stabiler Größe keine weiteren

		Untersuchungen ⁵
>4-6 mm	Nachfolgeuntersuchung in 12 Monaten, bei stabiler Größe keine weiteren Untersuchungen ⁵	Initiale Nachfolgeuntersuchung in 6-12 Monaten, dann nach 18-24, wenn vorher keine Änderung ⁵
>6-8mm	Initiale Nachfolgeuntersuchung in 6-12 Monaten, dann nach 18-24 ohne Änderung	Initiale Nachfolgeuntersuchung in 3-6 Monaten, bei keiner Änderung dann nach 9-12 und 24 Mo.
> 8mm	Nachfolgeuntersuchung nach 3,9 und 24 Monaten, KM-CT,PET und/oder Biopsie	Wie Patient mit niedrigem Risiko

Tabelle 10: Diagnostischer Algorithmus nach Fleischner Society; aus: Mac Mahon et al Radiology 2005 [55]

Bei neu entdeckten interdeterminierten RH bei Patienten von 35 Jahren oder älter.

- 1- durchschnittliche Länge und Breite
- 2- keine oder geringe Raucheranamnese oder andere bekannte Risikofaktoren
- 3- Raucheranamnese oder andere RF
- 4- Das Malignitätsrisiko in dieser Kategorie (<1%) ist wesentlich geringer als das einer baseline CT-Untersuchung von einem asymptomatischen Raucher
- 5- Nichtsolide (ground-glas) oder teilweise solide RH könnten ein längeres Follow-up benötigen, um ein Adenokarzinom auszuschließen

4.6 Möglichkeiten der Größenbestimmung

4.6.1 RECIST

1994 wurde zur Beurteilung von Therapieerfolgen von Chemotherapie und Strahlentherapie von malignen Lungentumoren die RECIST-Kriterien („ Response Evaluation Criteria in Solid Tumours“) eingeführt. Mit Hilfe dieser Kriterien wird die Tumorgöße vor und nach der Behandlung bestimmt und damit auf ein Ansprechen auf die Therapie geschlossen. Gemessen wird unidimensional der längste Durchmesser einer Läsion [95] von den fünf bis max. 10 größten Läsionen eines Organs.

Mit dieser Methode zeigt sich allerdings durch die manuelle Bestimmung des Durchmessers eine hohe intra- und interindividuelle Abweichung. Gerade auch im Vergleich mit neueren, automatischen Methoden der Größenbestimmung sind diese den RECIST-Kriterien prinzipiell bei der Kontrolle eines Therapieerfolges vorzuziehen [57]. Kleine Messfehler im Durchmesser können allerdings zu größeren Volumenabweichungen führen und damit dem Patienten eine andere Behandlungsstrategie zukommen lassen.

Behandlungserfolg	Relative Änderung des Durchmessers	Relative Änderung des Volumens
Komplette Remission	Kein Tumor nachweisbar	Kein Tumor nachweisbar
Partielle Remission	Verkleinerung >	Verkleinerung

	30%	>65%
Stabile Erkrankungsverhältnisse	Verkleinerung <20%, Vergrößerung< 30%	Verkleinerung <73%, Vergrößerung < 65%
Progressive Erkrankung	Vergrößerung >20%	Vergrößerung > 73%

Tabelle 6: Kategorien des Behandlungserfolgs nach RECIST (Therasse et al 2000) [95]

4.6.2 zweidimensionale Größenbestimmung nach WHO

In den 70-er Jahren schlug die WHO einheitliche Richtlinien vor zur Größenbestimmung und Kontrolle einer Tumorantwort auf eine Therapie. Es erfolgt eine manuelle 2-dimensionale Bestimmung durch Multiplikation des längsten axialen Durchmessers mit dem dazu senkrecht verlaufenden Durchmesser eines Tumors.

Es konnte gezeigt werden, dass auch die so gewonnenen Messungen nicht zuverlässig sind [74], da eine hohe intra –und interindividuelle Variabilität besteht [74, 106].

4.6.3 Dreidimensionale Größenbestimmung mit automatischer Volumetrie

Seit Ende der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts existieren Software-Programme zur Bestimmung von Volumen von RH in der

Lunge. Die RH werden selektiert und über bestimmte Algorithmen wird deren Volumen berechnet.

Mehrere Studien zeigten eine bessere intra -und interindividuelle Variabilität mit einer automatischen Volumetrie als mit den oben beschriebenen Verfahren [57, 75, 112]. Wichtig ist auch eine hohe Reproduzierbarkeit mit dieser Methode nachzuweisen. In einigen Studien ist dieses bereits gelungen [112]. In einer Studie zeigten sich signifikante Abweichungen der Reproduzierbarkeit in vivo [108].

In einer Studie von Bolte et al [11] erfolgten aufeinander folgende CT-Untersuchungen zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit von RH mit einer hohen Reproduzierbarkeit durch eine Software. Die Untersuchung wurde allerdings mit künstlichen Rundherden durchgeführt. In einer anderen Studie von Das et al [19] wurde demonstriert, dass die computerunterstützte Volumetrie in allen CT-Typen akkurate Messungen liefert.

Wichtig scheint für die korrekte Volumenbemessung auch die Wahl der Schichtdicke und die Segmentationsschwelle zu sein [32]. Auch laut Das et al [19] sollte eine dünnere Schichtdicke bevorzugt werden. Insgesamt zeigt aber eine automatische Berechnung zuverlässigere Werte, als die manuelle Bestimmung des Volumens.

4.6.4 Problem der Messgenauigkeit bei 1D, 2D, und 3D-Computer unterstützten Messungen

Zur Bestimmung des Wachstums können Messungen auf eindimensionaler, zweidimensionaler und dreidimensionaler Ebene herangezogen werden. Bei der eindimensionalen Messung wird der längste Durchmesser einer Läsion gemessen [57].

Bei den zweidimensionalen Messungen wird der größte axiale Durchmesser mit dem hierzu senkrecht stehendem Durchmesser multipliziert.

Bei diesem Prinzip kann es leicht zu Ungenauigkeiten, besonders bei kleinen RH in der Messung kommen. Diese Messfehler führen zu Änderungen des Radius und damit einhergehend zu einer deutlichen Änderung des Volumens. So entspricht eine TVZ einer Zunahme des Querdurchmessers von 25%. Dies ist besonders ausschlaggebend bei kleineren RH. Einen weiteren Fehler bedingt die Formel zur Volumenberechnung. Es wird die Formel zur Berechnung eines Kugelvolumen herangezogen. Damit werden RH mit Ausläufern oder unregelmäßiger Randbegrenzung idealisiert. Ein exaktes Volumen kann nicht berechnet werden. Ein weiteres Problem ist die inter- und intraindividuelle Variabilität der Vermessung eines RH. Da das Festlegen des maximalen Durchmessers nicht objektivierbar ist, zeigte sich in Studien eine reduzierte Reproduzierbarkeit [106].

Bei den neueren Verfahren mit einer dreidimensionalen, Computer unterstützten Software zeigten sich genauere Messungen als in der manuellen Bestimmung von Durchmessern [43]. Es ist möglich, ein Volumen in 3 Ebenen zu bestimmen. Dies kommt den unregelmäßig geformten RH zugute, deren Form durch eine 3D-Messung präzise erfaßt werden kann, wodurch eine exaktere Messung vorgenommen werden kann. In einer Studie von Yankelevitz [112] konnte eine hohe Präzision bei CT-Volumetrie für Volumenbestimmung, Wachstum und Verdopplungszeit bestimmt werden. Ein Problem dieser Meßmethode liegt aber in der Reproduzierbarkeit von RH-Messungen durch Bewegungsartefakte, Atembewegung und Herzbewegung.

4.7 Reproduzierbarkeit der Volumetrie

In dieser Studie wurde die Reproduzierbarkeit der Volumetrie von LRH an kurz hintereinander folgenden CT –Untersuchungen von RH bei Patienten mit bekannten Lungenmetastasen untersucht. Eine exakte Reproduzierbarkeit des Volumens ist Voraussetzung für die Beurteilung der

Größenveränderung eines RH und damit auch seiner VVZ. Die korrekte Bestimmung der VVZ ist wiederum wichtig für das weitere Procedere und Management des RH. Dieses erfordert evtl. nachfolgende, invasive, diagnostische Untersuchungen (61, 66, 104, 112, 116).

In dieser Studie wurde eine eigens für Lungenrundherde erstellte Software mit dreidimensionaler Bearbeitung benutzt. Das Volumen pro RH wurde automatisch errechnet.

In anderen Studien hatte sich gezeigt, dass eine zweidimensionale Größenbestimmung Ungenauigkeiten in der Volumetrie geführt hat [74, 112]. RH, die manuell vermessen wurden zeigten hohe intraindividuelle und interindividuelle Unterschiede. In Anlehnung an die Arbeiten von Diederich et al [21] und Das et al [19] wurden die Untersuchungen mit einer low-dose Strahlendosis durchgeführt. Eine Reduktion der Strahlendosis hatte keine Verminderung der Sensitivität ergeben.

Zur Durchführung dieser Studie wurden 10 Patienten mit bekannten Lungenmetastasen, ausgehend von einem Primärcarcinom, eingeschlossen. Es wurden 2 CT-Untersuchungen des Thorax eines Patienten innerhalb von wenigen Minuten durchgeführt. Es sollte ein annähernd gleicher Zeitpunkt imitiert werden. Die RH sind in der ersten Untersuchung bestimmt worden und auch in der zweiten Untersuchung komplett durch einen Radiologen wieder gefunden worden. Automatisch wurde von jedem RH das Volumen in beiden Untersuchungen bestimmt und das erste mit dem zweiten Ergebnis verglichen. Zur besseren Beurteilbarkeit der RH wurden diese in Rundherdgruppen aufgeteilt, die ihre Lokalisation wiedergaben.

4.7.1 Reproduzierbarkeit der Volumetrie in vivo

Eingeschlossen für die erste Auswertung wurden die Werte aller RH. Dazu zählen auch die Fehlermessungen. Dies bedeutet sowohl die RH bei denen ein Volumen von 0mm³ ausgemessen wurde, die Software einen Fehler angab als auch ein gemessenes Volumen nicht real sein konnte, flossen in die Auswertung mit ein. Der Einbezug dieser Werte erscheint sinnvoll, da mit ihnen eine realistische Arbeitsweise mit dem Softwareprogramm verdeutlicht werden kann.

In der Gesamtmenge wurde eine relative Abweichung von 58% ausgemessen. Die Fehleranfälligkeit betrug 54%, 51% durch das Programm selbstständig erkannt und den Untersucher gewarnt. Die relative Abweichung in der bereinigten zweiten Gruppe betrug 8,12%.

Wie schon aus Graphik 5 zu vermuten ist, ist eine akzeptable Reproduzierbarkeit in den Fehlermessungen (rosa) nicht zu vermuten, wohingegen die Korrelation der Erst- und Wiederholungsmessung in den Messungen ohne Fehlermeldungen (blau) (siehe Graphik 2 Abschnitt 3.3) bis auf kontrollierbare Schwankungen statistischer Natur zu bestehen scheint.

In den Ergebnissen zeigt sich eine Standardabweichung von 63% der Mittelwerte der Volumina. Diese ist noch größer als die mittlere relative Abweichung 58% als solche. Hier zeigt sich anschaulich, dass die Schätzwerte für die Präzision und somit die von uns erwartete Reproduzierbarkeit der Messung von LRH zu LRH sehr schwanken. Dies rührt daher, dass die Reproduzierbarkeit ohnehin nur durch zwei Einzelmessungen bestimmt wurde. Auch wenn beide Messungen sehr nahe beieinander liegen, ist die Reproduzierbarkeit der Messungen an diesen LRH nicht sehr viel besser.

Eine wie oben erwähnte relative Standardabweichung von 58% zeigt, dass eine Reproduzierbarkeit nicht gegeben ist. Auch Untersuchungen mit einer anderen Software von Siemens wie bei Wormanns [108] und zeigen ähnliches.

Bei einer Betrachtung der innerhalb der verschiedenen Lokalisationen fallen große Unterschiede auf.

Reproduzierbarkeit der intrapulmonalen LRH:

Lokalisation 1

Es überrascht die große relative Abweichung der intrapulmonal gelegenen LRH und die hohe Fehleranfälligkeit. In der Gesamtmenge zeigte sich hier eine relative Abweichung von 41% mit einer Fehlerquote von 36%. In der bereinigten Gruppe betrug die mittlere Abweichung 7,56%. Hier waren aufgrund vorhergehender Studien [75] ein besseres Ergebnis zu erwarten gewesen. In dieser Studie wurden trotz fehlendem Kontakt zu einer Umgebungsstruktur Fehlermessungen angegeben und der Software war eine korrekte Berechnung nicht möglich (siehe Abb. 12-17). Bei einer Studie von Czech et al [17] mit der gleichen Software von GE waren am Phantom bei dieser Lokalisation ebenfalls die stärksten Schwächen aufgefallen. Bei anderen Studien hatten sich bessere Ergebnisse an dieser Lokalisation gezeigt im Vergleich zu RH mit Kontakt zu Umgebungsstrukturen [19,75, 108]. Hier wurden Volumetrien mit einer Software von Siemens durchgeführt.

Lokalisation 2 und 3

Nur wenig bessere Ergebnisse zeigen sich in der Lokalisation 2 mit den LRH mit durchziehendem Gefäß und den LRH neben einem Gefäß. In der Gesamtmenge zeigte sich hier eine relative Abweichung von 33,34% mit einer Fehleranfälligkeit von 44,83%. In der bereinigten Menge betrug die Mittlere Abweichung noch 6,14%. In der Gruppe mit den LRH neben einem Gefäß, Lokalisation 3, beträgt die mittlere Abweichung 32,56% mit einer Fehleranfälligkeit von 30,43%. In der bereinigten Gruppe ist die mittlere Abweichung 9,22%. In dieser Gruppe ist die Fehleranfälligkeit verhältnismäßig klein. Überraschenderweise sind in der Volumetrie der RH mit durchziehendem Gefäß bessere Ergebnisse als in der Studie von Wormanns et al [108]. Hier zeigte die RH mit Kontakt zu Gefäße und Pleura die schlechtesten Ergebnisse. Auch in den Studien mit Phantomen

bei Wiemker et al waren hier schlechtere Ergebnisse erzielt worden als bei RH ohne Kontakt zu Umgebungsstrukturen.

Lokalisation 4

Besonders groß war die mittlere relative Abweichung in den LRH, die Kontakt zur Pleura aufwiesen. In den Pleura adaptierten LRH betrug die mittlere relative Abweichung 110,03% mit einer Fehleranfälligkeit von 89,66 % und einer mittlere Abweichung in der bereinigten Gruppe von 26%. Dem Programm fällt es schwer diese LHR zu segmentieren. Was aufgrund vorhergehender Untersuchungen z. B. von Wiemker et al und Wormanns et al [108, 103] nicht überrascht. Auch in der Studie von Das et al [18] zeigte sich im Phantom bei pleuraadaptierten RH die größte Schwäche des Programms, allerdings mit einer Software von Siemens. Allerdings sind in der bereinigten Messreihe nur noch drei Messwerte vorhanden. Es kann daher nicht prinzipiell auf größere Schwankungen der Reproduzierbarkeit in dieser Lokalisation geschlossen werden. Notwendigerweise müssten hier noch weitere Untersuchungen stattfinden, um den den Verdacht einer Falschmessung zu unterstützen. Nichtsdestotrotz besteht eine hohe Fehleranfälligkeit, die besonders bei diesem Programm und dieser Lokalisation auffällt.

Betrachtet man hier die Eingrenzung eines solchen Lungenrundherdes durch die Software, fällt auf, dass es den Anschein gibt, sie versuche willkürlich den RH zum umgebenden Gewebe (siehe Abbildung 37) herauszufiltern. Daher ist generell auch eine Präzision der berechneten Volumina an solchen Lokalisationen in Frage zu stellen. Wobei eine genaue Übereinstimmung zwischen gemessenen und realem Volumen nur am Phantom zu untersuchen ist [32, 107]. Insgesamt überrascht das Ergebnis hier nicht, auch bei Wiemker et al [103] war schon veröffentlicht worden, dass schon die Präzision des gemessenen Volumens von RH, die Kontakt zu benachbarten Strukturen hatten, deutlich von dem realen Volumen abwichen.

Zum Vergleich kann eine Studie von Wormanns et al [108] hinzugezogen werden. Dieser Studie lag derselbe Datensatz zugrunde. Mit einer ähnlichen

Fragestellung wurden die RH mit einer vergleichbaren Software eines anderen Anbieters untersucht. Übereinstimmend sind die schlechten Ergebnisse bei RH, die an der Pleura adaptiert waren.

Lokalisation 5

Bei den tangential an die Pleura anliegenden LHR zeigte sich eine mittlere relative Abweichung von 102,89% mit einer Fehleranfälligkeit von 81,82%. In der bereinigten Messreihe betrug die mittlere Abweichung 1,95%. Hier scheint die Software reproduzierbare Ergebnisse zu liefern, die mittlere Abweichung ist in dieser Gruppe abweichend von den anderen Lokalisationen. Auch diese Abweichung von der bisherigen Norm kann auf zwei vermeintlich zufällig identische Wiederholungsmessungen zurückgeführt werden, die auch Grund der kleinen Stichprobe den so großen Ausschlag verursachen. Wahrscheinlicher ist aufgrund der hohen Fehleranfälligkeit dass das Programm hier Probleme mit der Messung hat. Diese Ergebnisse stimmen mit der Studie von Czech et al [17] überein, Hier zeigte sich in dieser Lokalisation wie auch bei den RH neben einem Gefäß die größte Fehlerrate aber auch der geringste prozentuale Fehler. Zur Sicherheit lohnt sich eine weitere Untersuchung an dieser Lokalisation.

Eine Abhängigkeit der relativen Abweichung vom Volumen der RH wie in den Studien von Czech et al und Das et al [17, 18] konnte nicht bestätigt werden (siehe Diagramm 8).

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, fällt auf, dass sich die mittlere relative Abweichung mit ihren Unsicherheiten zumindest in den ersten vier Lokalisationen überlappen. Fragwürdig erscheinen die an der Pleura adaptierten LRH, denn dort fällt die mittlere relative Abweichung ein wenig höher aus. Dieses ist aber unter anderen an dem Ausreißer begründet, als auch an dem kleinen Stichprobenumfang.

Bei den Lungenrundherden, die tangential an der Pleura adaptiert sind scheint die Software reproduzierbare Ergebnisse zu liefern, die mittlere Abweichung ist in dieser Gruppe abweichend von den anderen

Lokalisationen. Auch diese Abweichung von der bisherigen Norm kann auf zwei vermeintlich zufällig identische Wiederholungsmessungen zurückgeführt werden, die auf Grund der kleinen Stichprobe den so großen Ausschlag verursachen. Das Programm scheint Probleme zu haben, hier Lungenrundherde zu vermessen, wenn es jedoch gelingt, scheint die Messung reproduzierbar zu sein. Nichtsdestotrotz kann der Software allein durch diese vier Messungen keine Kapazität zu besser reproduzierbareren Messungen in dieser Lokalisation unterstellt werden, jedoch lohnt sich mit Sicherheit eine weitere Untersuchung gerade in dieser Lokalisation.

Somit scheint es keine großen Unterschiede in der Reproduzierbarkeit zwischen den einzelnen Lokalisationen zu geben. Zumindest nicht in einem Umfang, bei dem diese Stichprobe eine Analyse ermöglicht und vermutlich nicht ein Mal im Rahmen der Genauigkeit der Messapparatur.

Neben der recht hohen mittleren relativen Abweichung, die sich in einer schlechten Reproduzierbarkeit äußert, kommt die große Standardabweichung der relativen Abweichungen hinzu. Sie beträgt 9.74% und drückt aus, dass die relativen Abweichungen teilweise großen Schwankungen unterliegen können.

Eine konkrete Ableitung aus diesen Zahlen könnte ergeben, dass bei RH mit tangentialem Gefäßkontakt, die geringsten Segmentierungsfehler auftreten und RH aus der Gruppe 5 mit tangentialen Pleurakontakt die exakteste Reproduzierbarkeit des Volumens aufweisen. In anderen Studien mit der gleichen Software, und auch Programme von anderen Anbietern, wiesen gerade die RH mit Gewebekontakt eine höhere Fehlerquote auf (Wormann, Revel). In dieser Studie scheint es sich genau anders zu verhalten.

Erstaunlicherweise zeigten in unserer Studie die intrapulmonalen, glattbegrenzten RH (Gruppe 1) schlechtere Ergebnisse. Untersuchungen über die Reproduzierbarkeit an RH an Phantomen hatten überwiegend gute Ergebnisse gezeigt [112]. Die intrapulmonalen RH sind von der Form und Abgrenzbarkeit künstlicher RH in Phantomen am ähnlichsten, weshalb dieses Ergebnis erstaunt.

Insgesamt lässt sich vermerken, dass eine exakte Reproduzierbarkeit mit gleichem Volumen, wie es die Voraussetzung zu einem (annähernd) gleichen Zeitpunkt die RH auszumessen ergab, mit einer relativen Abweichung von 58% bei den Gesamtwerten und 8% bei den bereinigten Werten nicht gegeben ist. Es bestehend teilweise noch gravierende Unterschiede in den einzelnen Lokalisationen. Darüberhinaus muss man dem Programm allerdings zugestehen, dass in über 50% die Fehlsegmentierung erkennt. In ca. 5% war dies nicht der Fall, was aber durch eine visuelle Kontrolle erkannt werden konnte. Mehrfachmessungen hätte sicher die Präzision erhöht. Dafür hätten aber mehrere Untersuchungen durchgeführt werden müssen. Bei Abweichungen die teilweise aber um 20% und höher waren, sollte man aber noch andere Quellen als Fehlerverursacher untersuchen.

Im Vergleich scheinen nicht nur Unterschiede innerhalb der Lokalisationen bei der Berechnung (Segmentierung) der RH zu geben, sondern auch Unterschiede der Segmentierung bei den unterschiedlichen Softwareprogrammen der verschiedenen Firmen.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass es nach Abzug der Fehlermeldungen der Software und der visuellen Kontrolle durch den Untersucher kaum die Hälfte der Ergebnisse (51%) zu verwenden ist. Die schlechte Reproduzierbarkeit des Volumens bedeutet eine Änderung des Rundherdmanagements.

4.7.2 Limitationen

In erster Linie ist hier sicherlich die geringe Anzahl der RH bei kleinem Patientenkollektiv zu vermerken, die besonders durch die Fehlermeldungen noch weiter eingeschränkt wurde.

Auch das Untersuchungsobjekt in dieser Studie: die unterschiedliche Liegeposition und der unterschiedliche Atemstillstand erschwerten in den

beiden Messungen die Berechnung von den Ergebnissen. Durch den unterschiedlichen Atemstillstand werden RH in der Form verändert, wie gestaucht oder auseinander gezogen. Wie in Phantomuntersuchungen ist hier ein Goldstandard nicht gegeben.

Bei einer in vivo Untersuchung müssen Unterschiede der Lungenparenchymstruktur durch Narben, Infiltrate, Emphyseblasen und Interlobium berücksichtigt werden. Dies und auch die physiologischen Strukturen, wie Pleurawand, Gefäße und die Herzbewegung sind für die Segmentierung der RH durch die Software schwierig.

Trotz automatischer Segmentierung müsste hier dann wieder auf die manuelle Vermessung zurückgegriffen werden mit ihren schon vermerkten inter- und intraindividuellen Variabilitäten und damit einhergehenden Ungenauigkeiten. Mehrfachmessungen zur genaueren Präzision der Reproduzierbarkeit lassen sich bei in vivo Messungen nicht durchführen.

Die Frage stellt sich, ob eine CT –Untersuchung mit Kontrastmittel bessere Ergebnisse geliefert hätte.

4.8 Größenveränderungen als ein Kriterium für RH-Management

An die Entdeckung eines Lungenrundherdes im konventionellen Röntgen-Thorax oder im CT, ist immer eine Kaskade an weiteren Fragen und damit Untersuchungen verbunden. Zur Beurteilung der Dignität ist u.a. auch die Größenveränderung in nachfolgenden CT- Untersuchungen von Bedeutung [61, 66, 104, 112, 115]. Mit einer Veränderung der Größe eines Lungenrundherdes kann das weitere Procedere festgelegt werden.

Mit den vorliegenden Daten aus unserer Studie wurde die Reproduzierbarkeit der Volumetrie von Lungenrundherden bestimmt. Letztendlich konnte eine relative Volumendifferenz von ca. 10% bestimmt werden.

Wenn man von einer relativen Volumendifferenz von beinahe 10% ausgeht, ändert sich der Radius um 2,15 %. Das bedeutet eine Änderung des Durchmessers von z.B. 10mm auf 10,215mm. Scheinbar große Volumenänderungen gehen mit nur geringer Änderung des Durchmessers einher. Wohingegen Änderungen des Durchmessers besonders bei kleinen RH mit einer hohen Volumenänderung einhergehen.

Dieses sollte berücksichtigt werden bei der Betrachtung der inter- und intraindividuellen Variabilität bei manuellen Messungen mit schlechteren [106, 108] und besseren Ergebnissen [11, 19, 18, 57].

Wichtig ist die Reproduzierbarkeit für das weitere Vorgehen und den weiteren Umgang mit Rundherden. Eine exakte Volumenmessung durch die Software ist sinnvoll um über die Berechnung der Volumenverdopplungszeit eine Aussage bezüglich der Dignität des RH treffen zu können. Besonders bei inzidentiellen RH könnte auf invasive Diagnostik und deren Komplikationen verzichtet werden. Patienten und ihren Therapeuten könnte bei einer Karzinombehandlung Auskunft über deren Verlauf gegeben werden.

Wenn von einer Strahlenbelastung einer CT-Untersuchung des Thorax abgesehen wird, ist es dringend sinnvoll, die Software weiterzuentwickeln und in den klinischen Alltag zu integrieren. Als Diagnostikum bei dem Management von den RH ist es gerade aufgrund der geringen Komorbidität, Komortalität und periinvasive Komplikationen erstrebenswert. Darüber hinaus ist bei dieser schmerzlosen Methode bei dem Patienten eine hohe Compliance in den Vorsorge- und Nachsorgeuntersuchungen zu erwarten. Auch bei der Nachsorge oder Staginguntersuchung z.B. bei Leberundherden o.ä. wäre dies von Vorteil.

4.9 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde eine Volumetrie-Software verwendet, die in der Lage ist, Lungenrundherde zu segmentieren und Volumenangaben zu machen. Allerdings ist eine Segmentierung nur in weniger als der Hälfte der Lungenrundherde gelungen. Weiterhin war die Reproduzierbarkeit in den volumetrierten Lungenrundherden deutlich eingeschränkt, besonders bei Lungenrundherden mit Kontakt zu anderen Strukturen wie Pleura oder Gefäß. Obwohl die Untersuchungen in kürzestem zeitlichen Zusammenhang standen und bessere Ergebnisse zu erwarten gewesen wären, ist bei tatsächlichen Verlaufskontrollen die Volumetrie mit Zurückhaltung zu bewerten, auch wenn die visuelle Kontrolle des Segmentationsergebnisses plausibel erscheint.

Vor einer breiten Anwendung in der klinischen Praxis muss einerseits die Zuverlässigkeit der Segmentierung und andererseits die Reproduzierbarkeit der Volumetrie unabhängig vom Rundherdtyp verbessert werden.

5. Tabellen

1. Messung	2. Messung	MW	Abs. Δ	Stabw.	Rel. Stabw.	Fehlermessung
195	167	181	28	19,8	10,94%	n
275	271	273	4	2,8	1,04%	n
49	47	48	2	1,4	2,95%	n
9	6	8	3	2,1	28,28%	n
121	139	130	-18	12,7	9,79%	n
29	26	28	3	2,1	7,71%	n
52	39	46	13	9,2	20,20%	n
40	48	44	-8	5,7	12,86%	n
41	44	43	-3	2,1	4,99%	n
23	20	22	3	2,1	9,87%	n
26	21	24	5	3,5	15,04%	n
29	23	26	6	4,2	16,32%	n
39	38	39	1	0,7	1,84%	n
66	67	67	-1	0,7	1,06%	n
98	92	95	6	4,2	4,47%	n
26	22	24	4	2,8	11,79%	n
126	114	120	12	8,5	7,07%	n
285	250	268	35	24,7	9,25%	n
44	44	44	0	0,0	0,00%	n
98	97	98	1	0,7	0,73%	n
30	30	30	0	0,0	0,00%	n
151	155	153	-4	2,8	1,85%	n
38	36	37	2	1,4	3,82%	n
131	125	128	6	4,2	3,31%	n
17	16	17	1	0,7	4,29%	n
38	34	36	4	2,8	7,86%	n
34	32	33	2	1,4	4,29%	n
35	45	40	-10	7,1	17,68%	n
12	12	12	0	0,0	0,00%	n
155900	151000	153450	4900	3464,8	2,26%	j
690	699	695	-9	6,4	0,92%	j
1597400	128400	862900	1469000	1038739,9	120,38%	j
761800	279	381040	761521	538476,7	141,32%	j
0	635900	317950	-635900	449649,2	141,42%	j
24	0	12	24	17,0	141,42%	j
26	0	13	26	18,4	141,42%	j
24	0	12	24	17,0	141,42%	j
49	0	25	49	34,6	141,42%	j
608	0	304	608	429,9	141,42%	j
205	0	103	205	145,0	141,42%	j

426	0	213	426	301,2	141,42%	j
0	442600	221300	-442600	312965,5	141,42%	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j

Tabelle 12 : Messwerte in mm³ der intrapulmonalen RH **Lokalisation 1**
n= nein; j= ja

1. Messung	2. Messung	MW	Abs. Δ	Stabw.	Rel. Stabw.	Fehlermessung
93	85	89	8	5,7	6,36%	n
69	70	70	-1	0,7	1,02%	n
674	617	646	57	40,3	6,24%	n
84	74	79	10	7,1	8,95%	n
387	383	385	4	2,8	0,73%	n
744	731	738	13	9,2	1,25%	n
700	758	729	-58	41,0	5,63%	n
97	125	111	-28	19,8	17,84%	n
25	26	26	-1	0,7	2,77%	n
275	287	281	-12	8,5	3,02%	n
177	191	184	-14	9,9	5,38%	n
21	19	20	2	1,4	7,07%	n
27	33	30	-6	4,2	14,14%	n
126	118	122	8	5,7	4,64%	n
656	564	610	92	65,1	10,66%	n
392	406	399	-14	9,9	2,48%	n
198	72	135	126	89,1	66,00%	j
344	202	273	142	100,4	36,78%	j
473	498	486	-25	17,7	3,64%	j
131	121	126	10	7,1	5,61%	j
245	1282	764	-1037	733,3	96,04%	j
252	1210	731	-958	677,4	92,67%	j
758	775	767	-17	12,0	1,57%	j
158	22	90	136	96,2	106,85%	j
441900	429800	435850	12100	8556,0	1,96%	j
0	199	100	-199	140,7	141,42%	j
0	1013	507	-1013	716,3	141,42%	j
0	594	297	-594	420,0	141,42%	j
0	0	0	0	0,0	0	j

Tabelle 13: Messwerte in mm³ der RH der **Lokalisation 2** mit durchziehendem Gefäß
n= nein; j= ja

1. Messung	2. Messung	MW	abs. Δ	Stabw.	rel. Stabw.	Fehlermessung
123	132	128	-9	6,4	4,99%	n
43	46	45	-3	2,1	4,77%	n
188	178	183	10	7,1	3,86%	n
83	72	78	11	7,8	10,04%	n
52	26	39	26	18,4	47,14%	n
236	239	238	-3	2,1	0,89%	n
130	123	127	7	4,9	3,91%	n
82	85	84	-3	2,1	2,54%	n
77	85	81	-8	5,7	6,98%	n
49	52	51	-3	2,1	4,20%	n
78	84	81	-6	4,2	5,24%	n
71	63	67	8	5,7	8,44%	n
121	161	141	-40	28,3	20,06%	n
46	35	41	11	7,8	19,21%	n
79	84	82	-5	3,5	4,34%	n
80	81	81	-1	0,7	0,88%	n
187	672	430	-485	342,9	79,85%	j
173	70	122	103	72,8	59,94%	j
57	61	59	-4	2,8	4,79%	j
0	699	350	-699	494,3	141,42%	j
0	875	438	-875	618,7	141,42%	j
0	225300	112650	-225300	159311,2	141,42%	j
0	0	0	0	0,0	0	j

Tabelle 14: Messwerte in mm³ der RH der **Lokalisation 3** neben einem Gefäß

n= nein; j= ja

1. Messung	2. Messung	MW	abs. Δ	Stabw.	rel. Stabw.	Fehlermessung
85	197	141	-112	79,2	56,17%	n
33	42	38	-9	6,4	16,97%	n
72	66	69	6	4,2	6,15%	n
1743	361	1052	1382	977,2	92,89%	j
215	439	327	-224	158,4	48,44%	j
583	583	583	0	0,0	0,00%	j
0	682	341	-682	482,2	141,42%	j
0	1	1	-1	0,7	141,42%	j
0	427	214	-427	301,9	141,42%	j
0	1437	719	-1437	1016,1	141,42%	j
0	436	218	-436	308,3	141,42%	j
0	719	360	-719	508,4	141,42%	j
0	233	117	-233	164,8	141,42%	j
0	541	271	-541	382,5	141,42%	j
0	557	279	-557	393,9	141,42%	j
0	540	270	-540	381,8	141,42%	j
0	718	359	-718	507,7	141,42%	j
0	347	174	-347	245,4	141,42%	j
0	3619000	1809500	-3619000	2559019,4	141,42%	j
0	463500	231750	-463500	327744,0	141,42%	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j

Tabelle 15: Messwerte in mm³ der RH der **Lokalisation 4** pleuraadaptiert
n= nein; j= ja

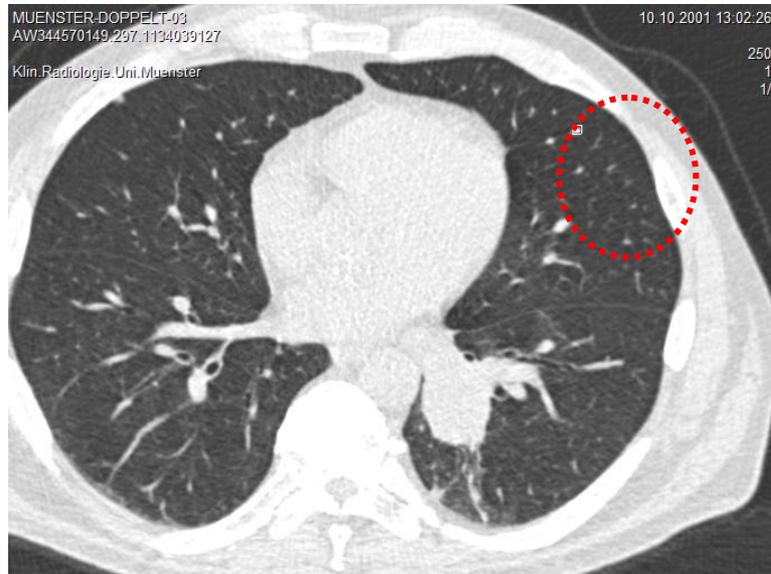
1. Messung	2. Messung	MW	abs. Δ	Stabw.	rel. Stabw.	Fehlermessung
65	65	65	0	0,0	0,00%	n
64	64	64	0	0,0	0,00%	n
69	66	68	3	2,1	3,14%	n
147	157	152	-10	7,1	4,65%	n
276	310	293	-34	24,0	8,21%	j
29	171	100	-142	100,4	100,41%	j
0	305	153	-305	215,7	141,42%	j
48	0	24	48	33,9	141,42%	j
68	0	34	68	48,1	141,42%	j
0	815	408	-815	576,3	141,42%	j
0	152	76	-152	107,5	141,42%	j
0	398	199	-398	281,4	141,42%	j
11	0	6	11	7,8	141,42%	j
0	181	91	-181	128,0	141,42%	j
345	0	173	345	244,0	141,42%	j
0	503100	251550	-503100	355745,4	141,42%	j
0	143500	71750	-143500	101469,8	141,42%	j
0	522000	261000	-522000	369109,7	141,42%	j
0	313400	156700	-313400	221607,3	141,42%	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j
0	0	0	0	0,0	0	j

Tabelle 16: Messwerte in mm³ der RH der **Lokalisation 5** tangential der Pleura

n= nein; j= ja

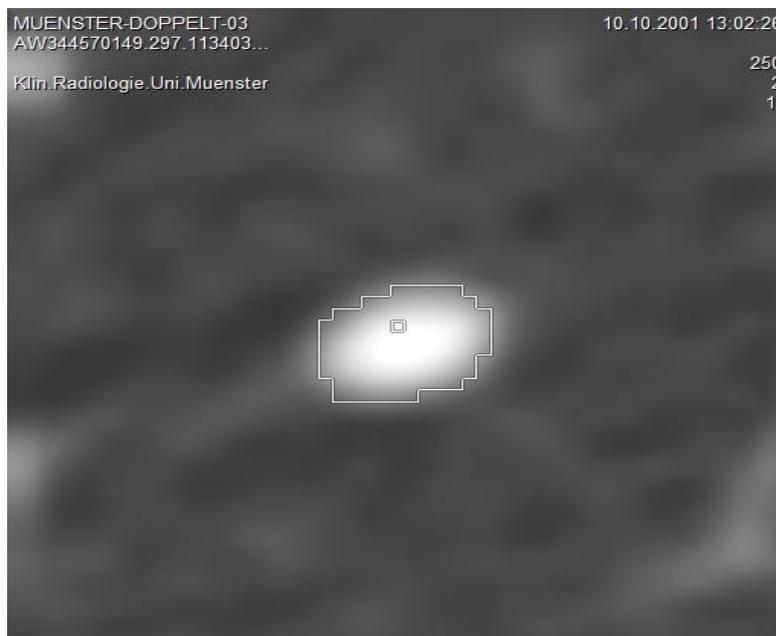
6. Abbildungen

6.1 Beispielmessung an einem intrapulmonalen RH



lok 1 3/182/1 1

(Abb. 1; Beispiel des Auffindens eines Rundherds in axialer Schnittebene)



lok 1 3/182/1 2

(Abb. 2; Isolierte Darstellung des Rundherds in Abb. 1 in axialer Ebene)



lok 1 3/182/1 3

(Abb. 3; Isolierte Darstellung des Rundherds in Abb. 2 in sagittaler Ebene)



Abb. 4

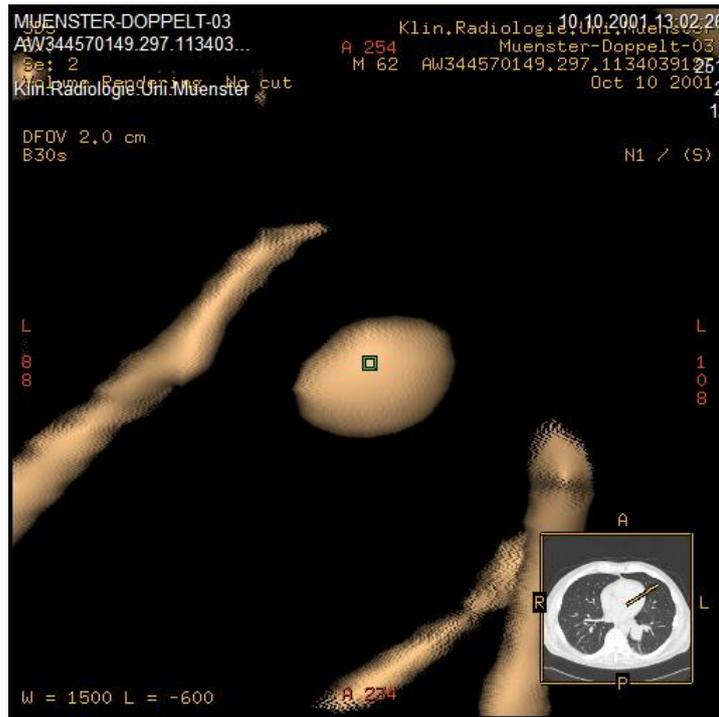


Abb. 5

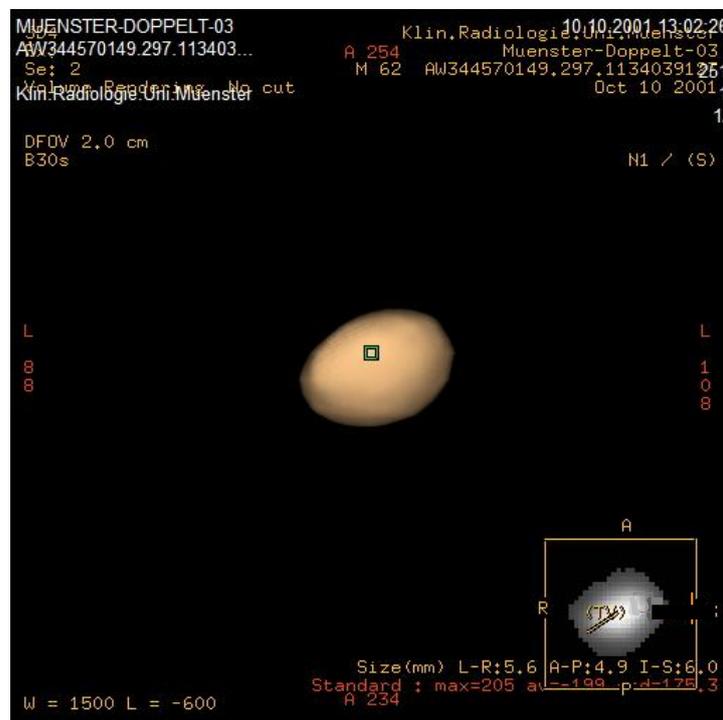


Abb. 6

(Abb. 4, 5 und 6; Mögliche dreidimensionale Darstellungen des Rundherds in Abb. 2)

6.2 intrapulmonaler LRH mit gelungener Reproduzierbarkeit in der Volumetrie

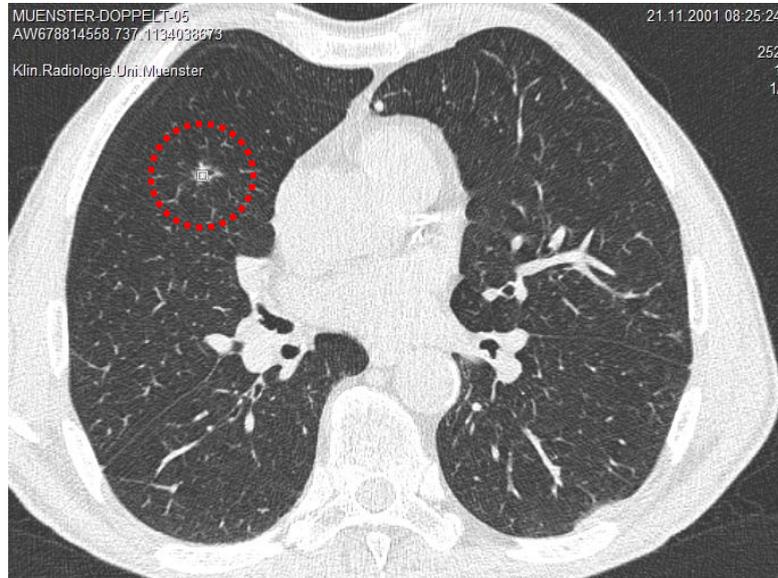


Abb. 7

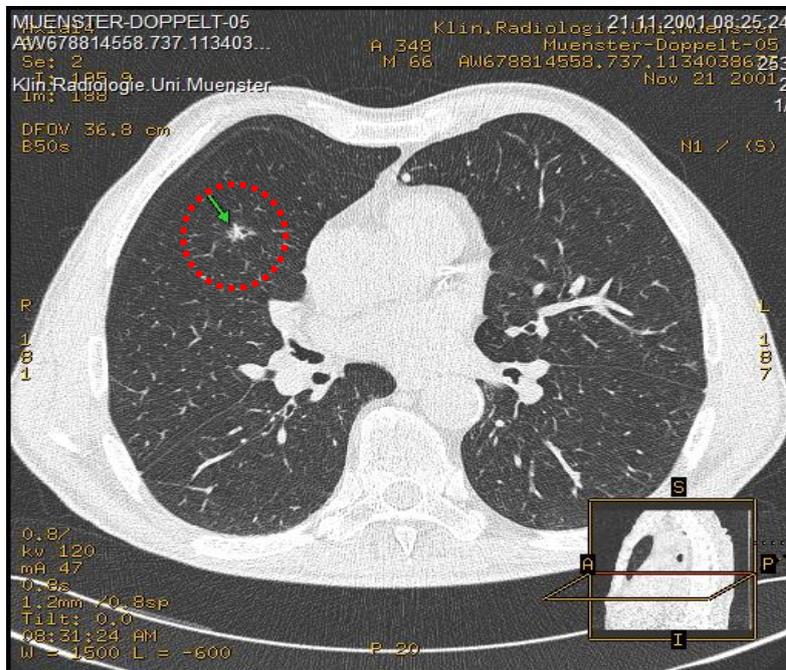


Abb. 8

(Abb. 7 und 8; Erste und zweite Messung eines intrapulmonalen Rundherds rechter Unterlappen)

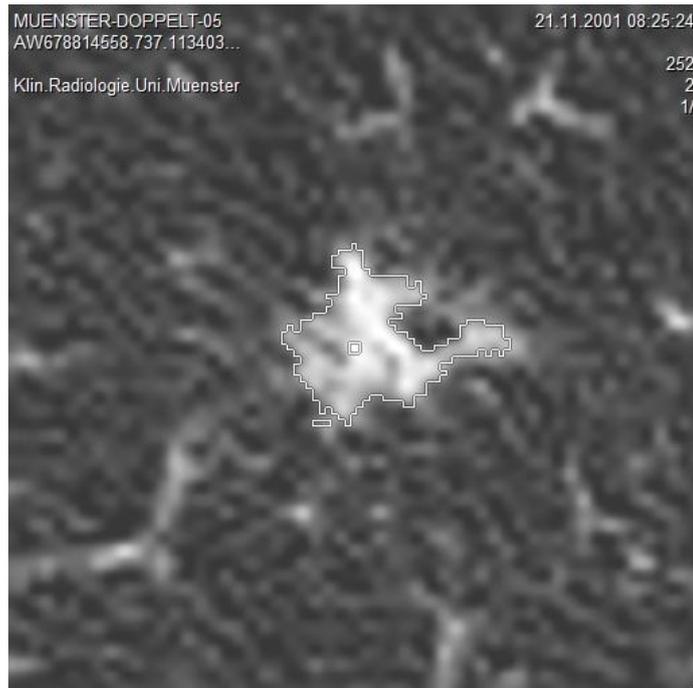


Abb. 9

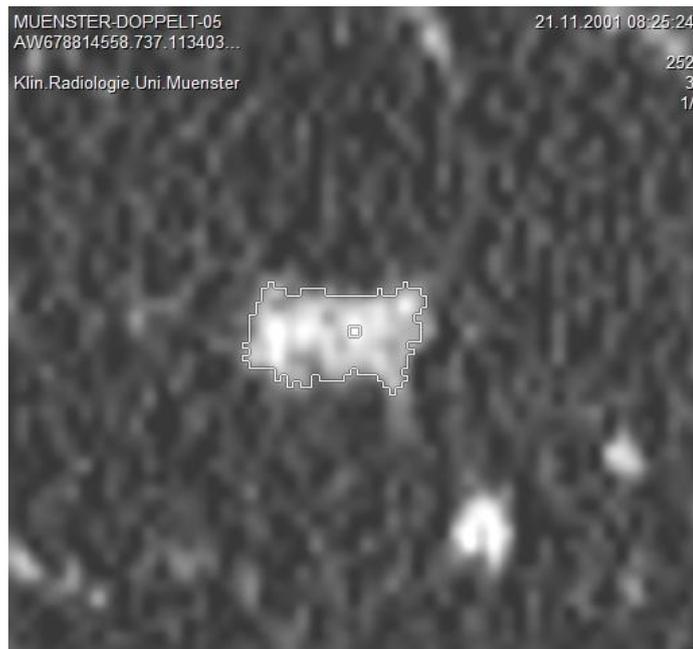
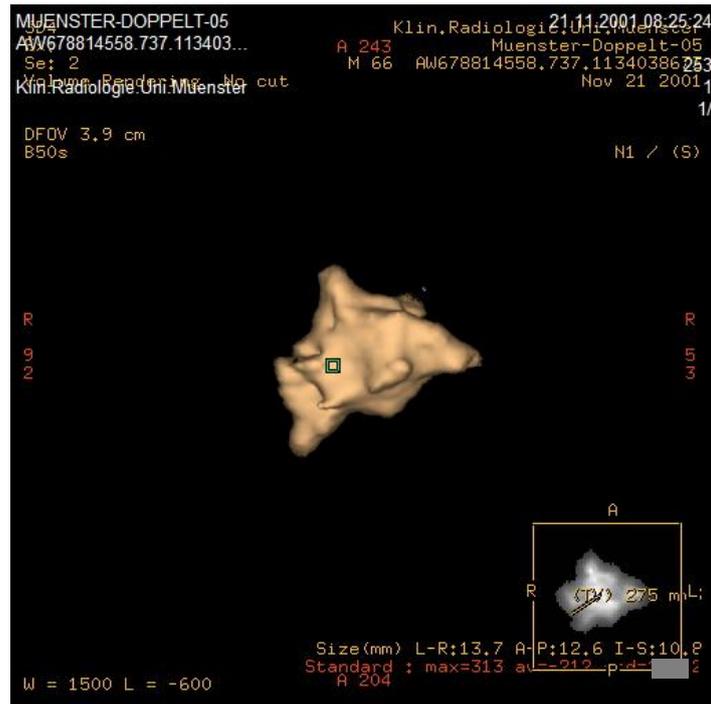


Abb.10

(Abb. 9 und 10; Isolierte Darstellung des Rundherdes in Abb. 7 und 8 in axialer und sagittaler Ebene)



lok 1 5/189/1 1

(Abb. 11 Dreidimensionale Darstellung des Rundherdes in Abb. 7 und 8)

6.3 Fehlsegmentierung eines intrapulmonalen LRH

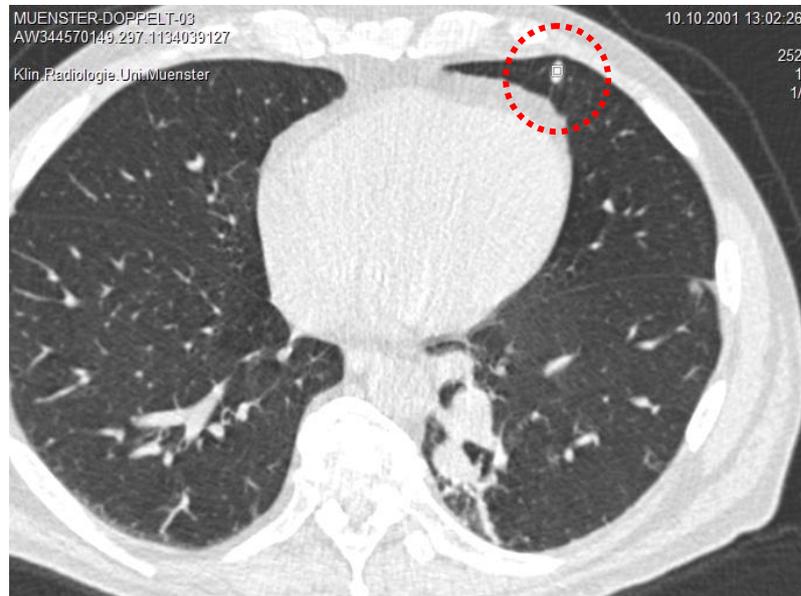


Abb. 12

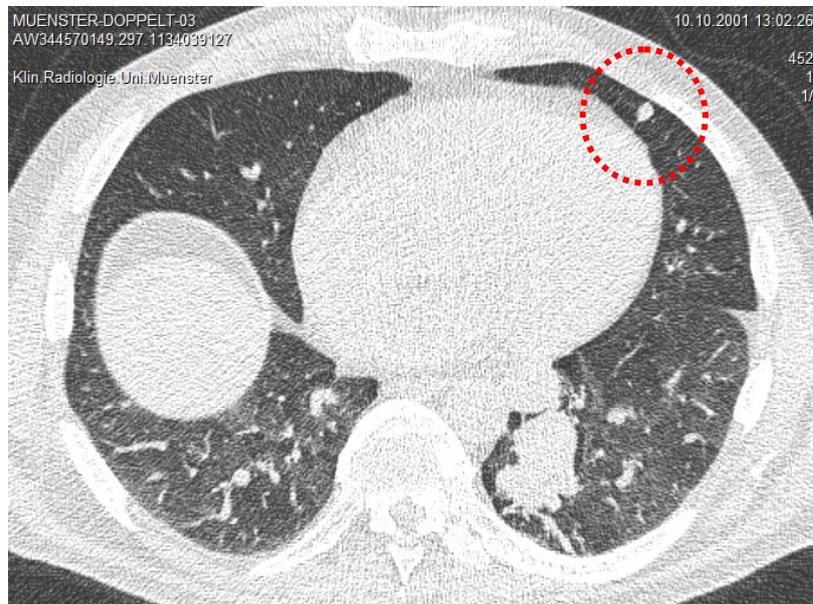


Abb. 13

(Abb. 12 und 13; Fehlmessung eines intrapulmonalen Rundherdes linker Unterlappen)

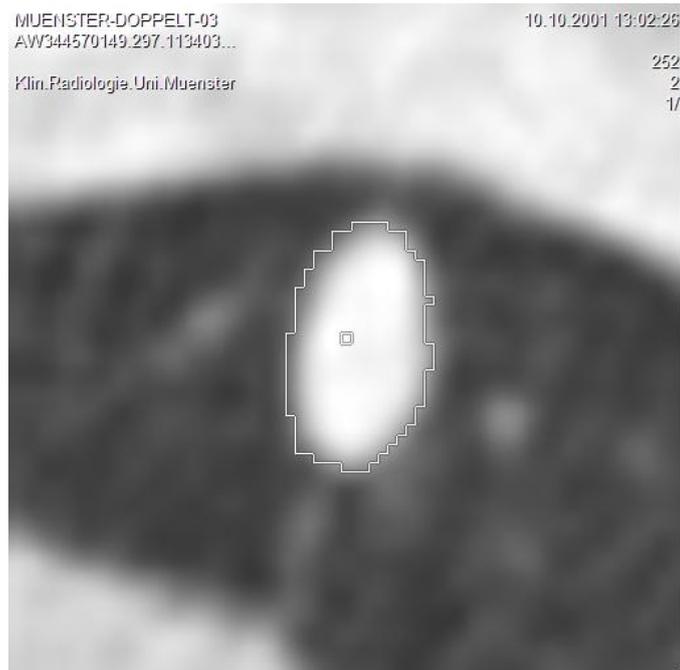


Abb. 14

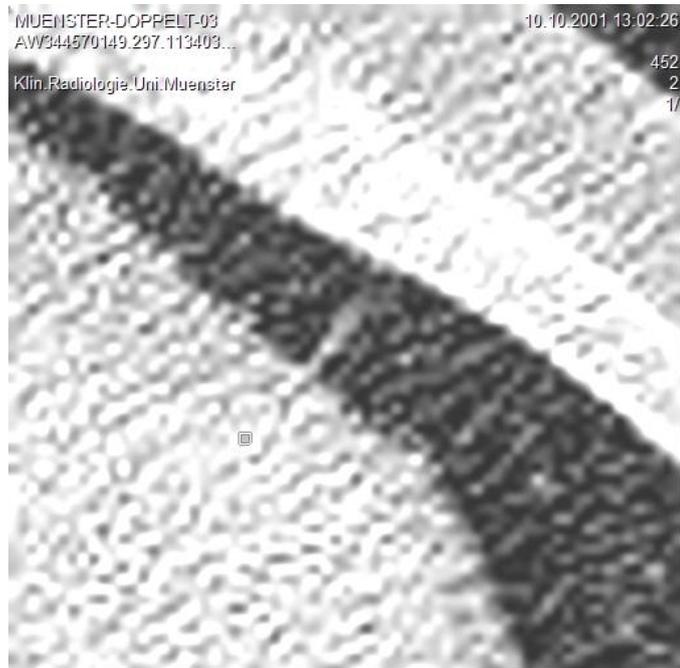


Abb. 15

(Abb. 14 und 15; Konsekutive, fehlerhaft errechnete „Zoom-Darstellung“ des Rundherdes in Abb. 12 und 13)

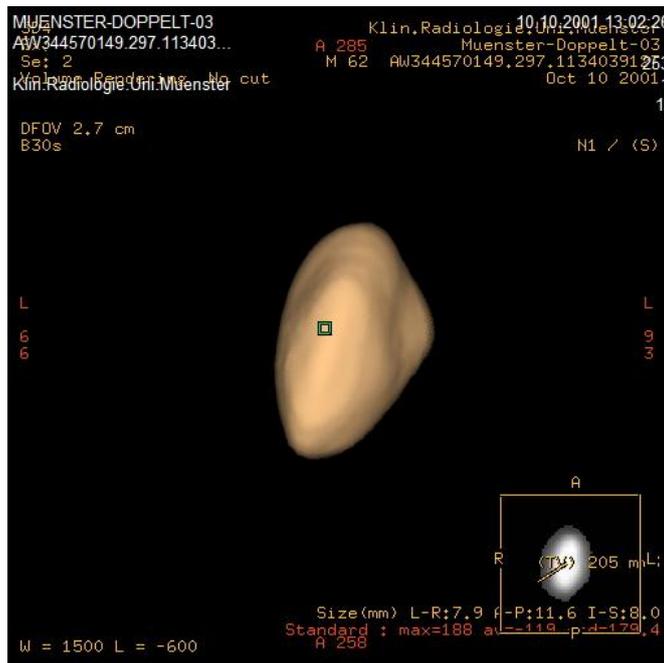


Abb. 16

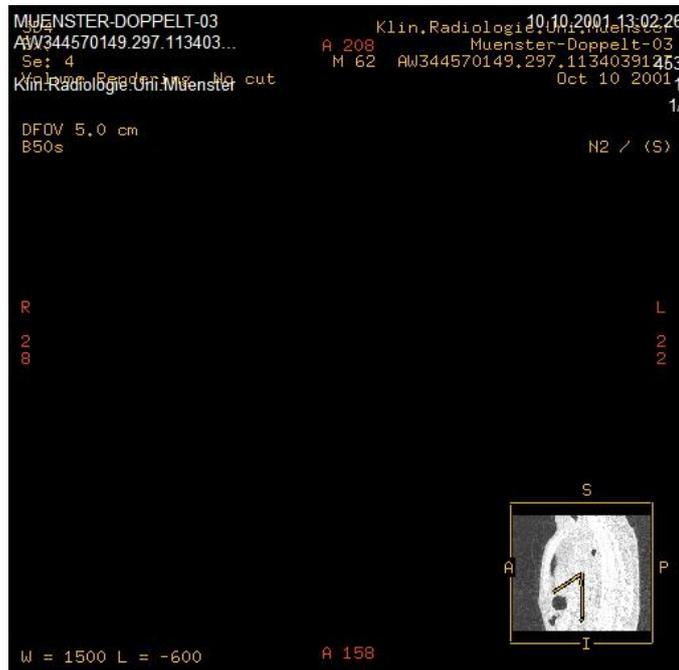


Abb. 17

(Abb. 16 und 17; Konsekutiv fehlerhafte dreidimensionale Darstellung des Rundherdes in Abb. 12 und 13)

6.4 gelungene Volumetrie bei einem glattbegrenzten intrapulmonalen LRH und einem LRH mit Corona radiata

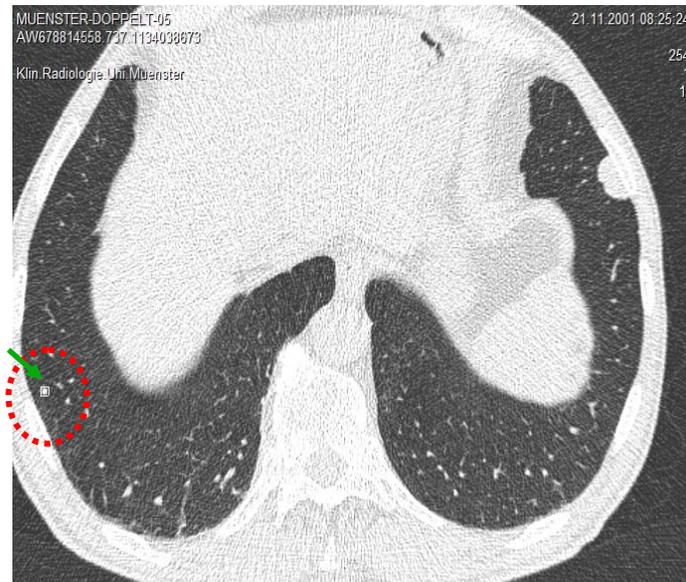


Abb. 18

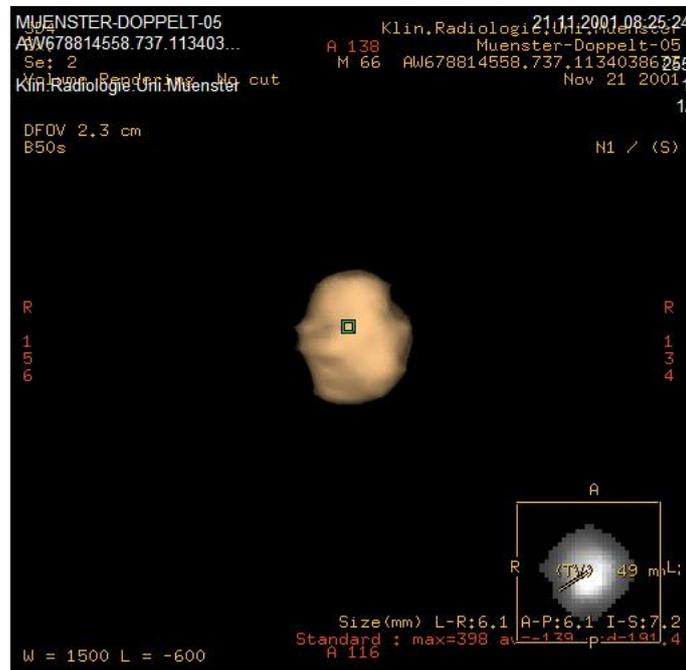


Abb. 19

(Abb. 18 und 19: Messung und dreidimensionale Darstellung eines glattbegrenzten Rundherdes im rechten Mittellappen)

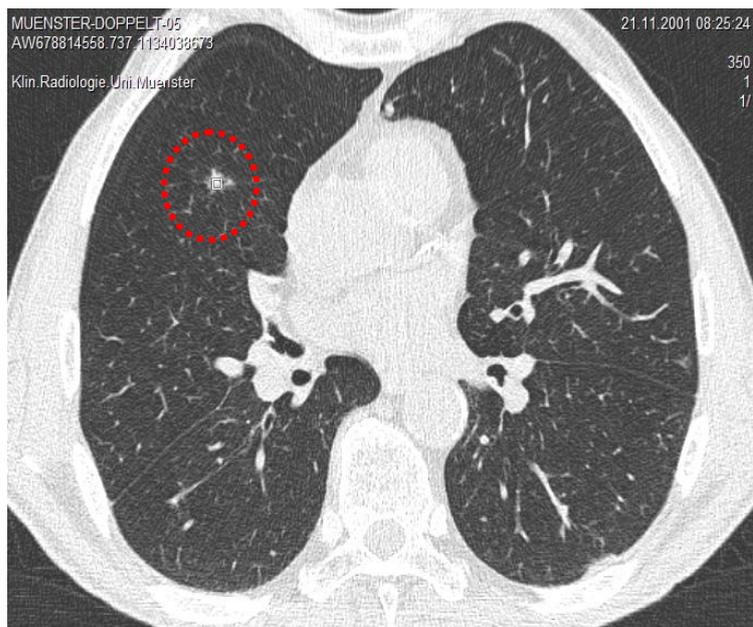


Abb. 20

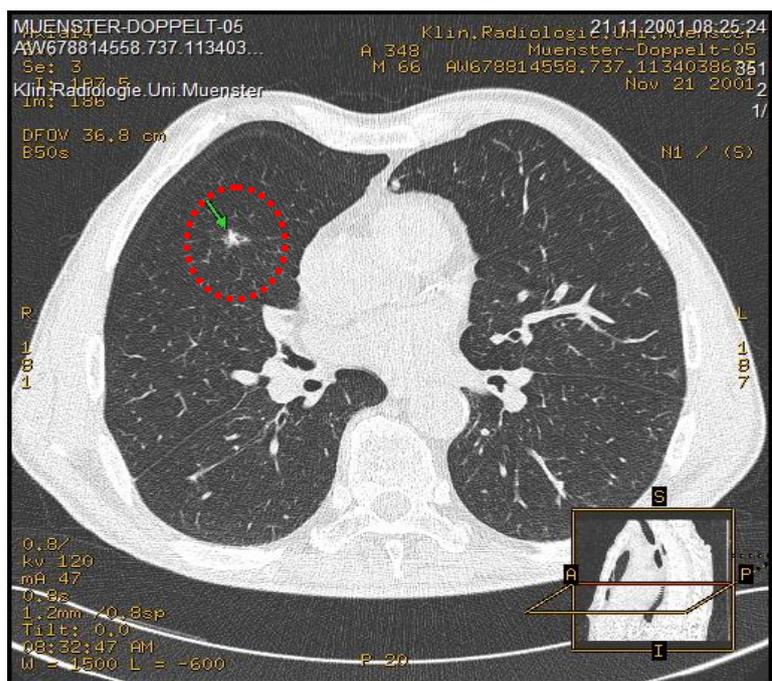


Abb. 21

(Abb. 20 und 21; Erste und zweite Messung eines intrapulmonalen RH rechter Unterlappen)

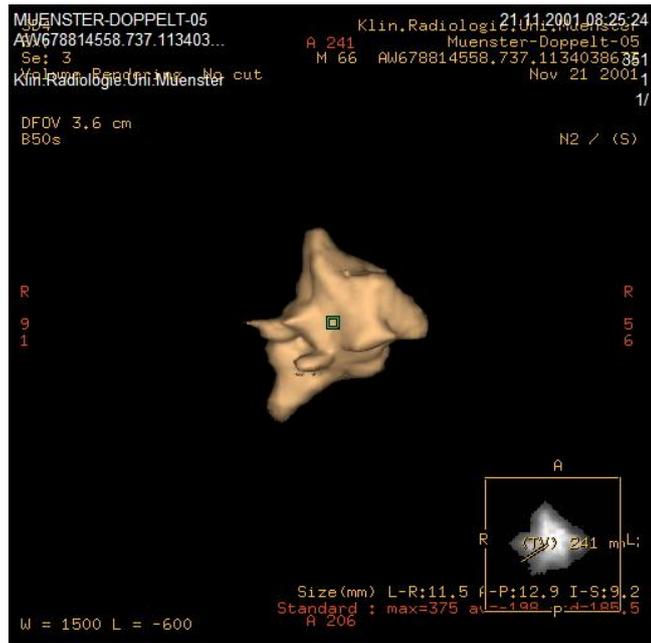


Abb. 22

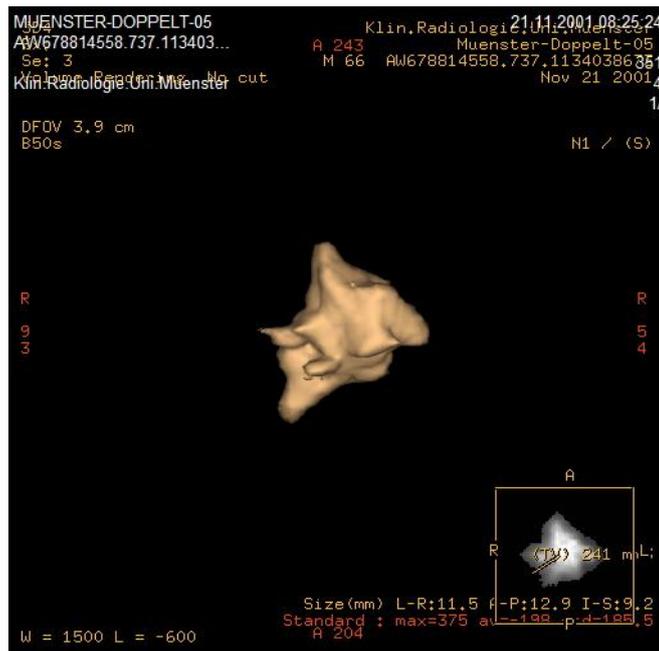


Abb. 23

(Abb. 22 und 23; dreidimensionale Darstellung des RH in Abb. 20 und 21)

6.5 misslungene Reproduzierbarkeit eines LRH mit durchziehendem Gefäß
(Abb. 24-28)

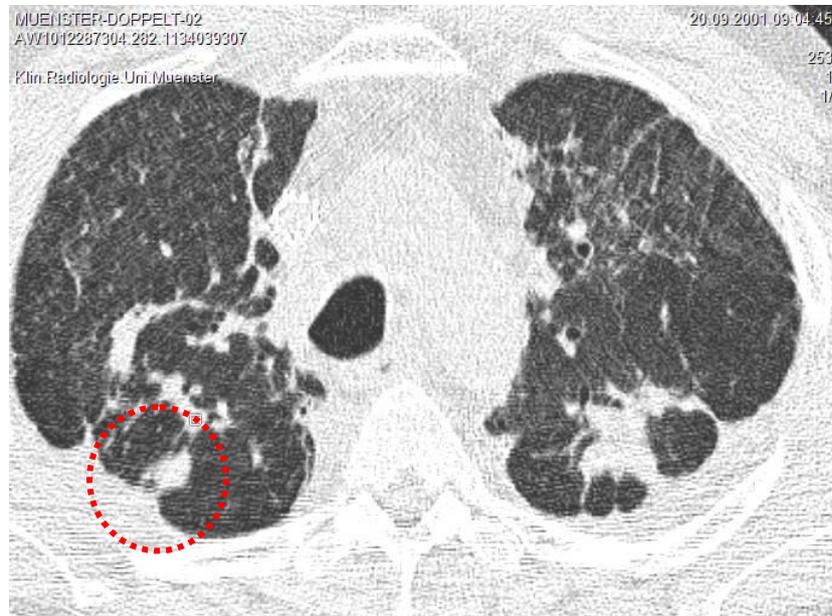


Abb. 24

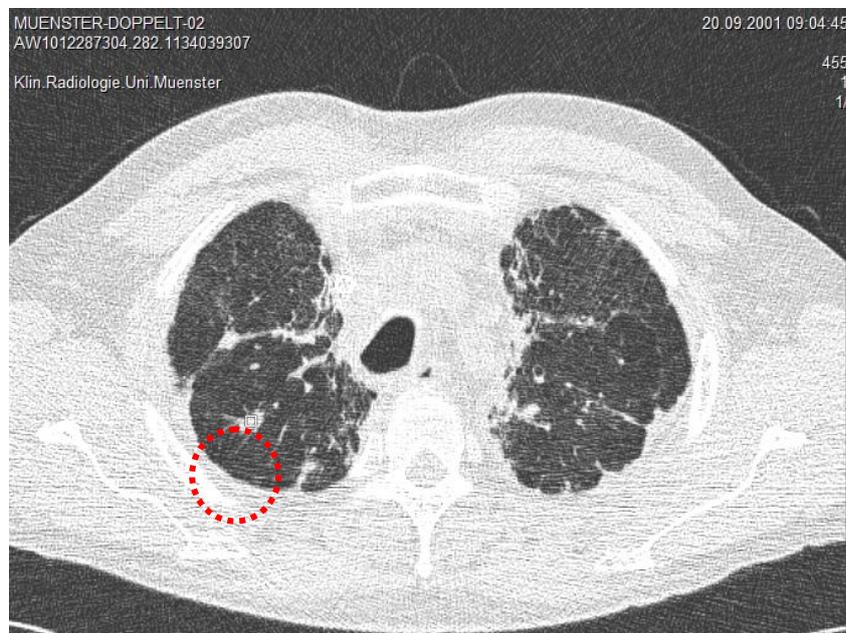


Abb. 25

(Abb. 24 und 25; Erste und zweite Messung eines RH mit durchziehendem Gefäß rechter Oberlappen)



Abb. 26

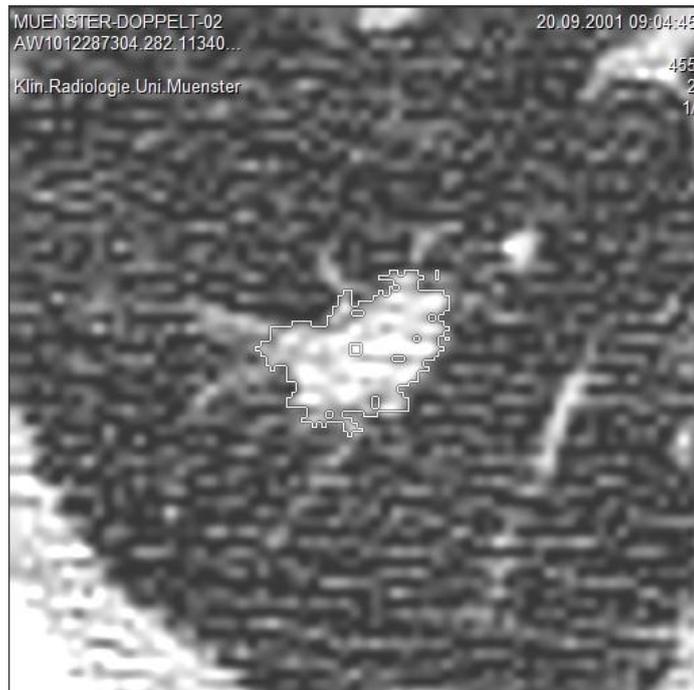
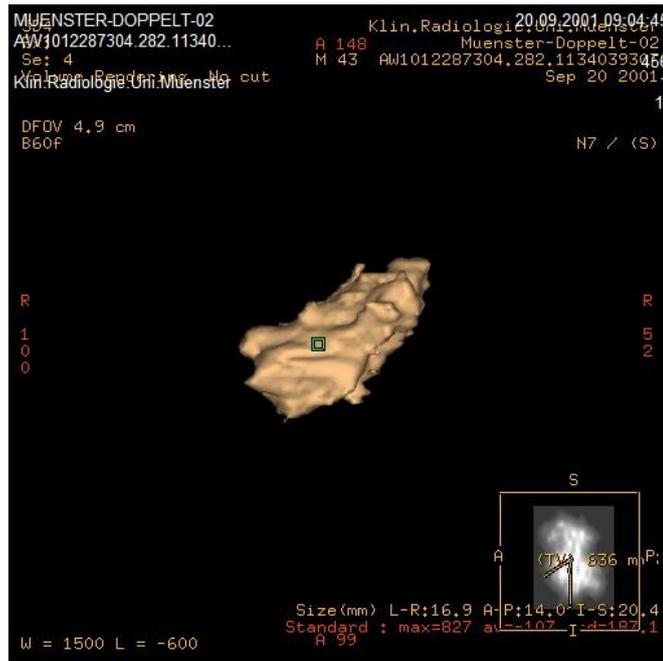


Abb. 27

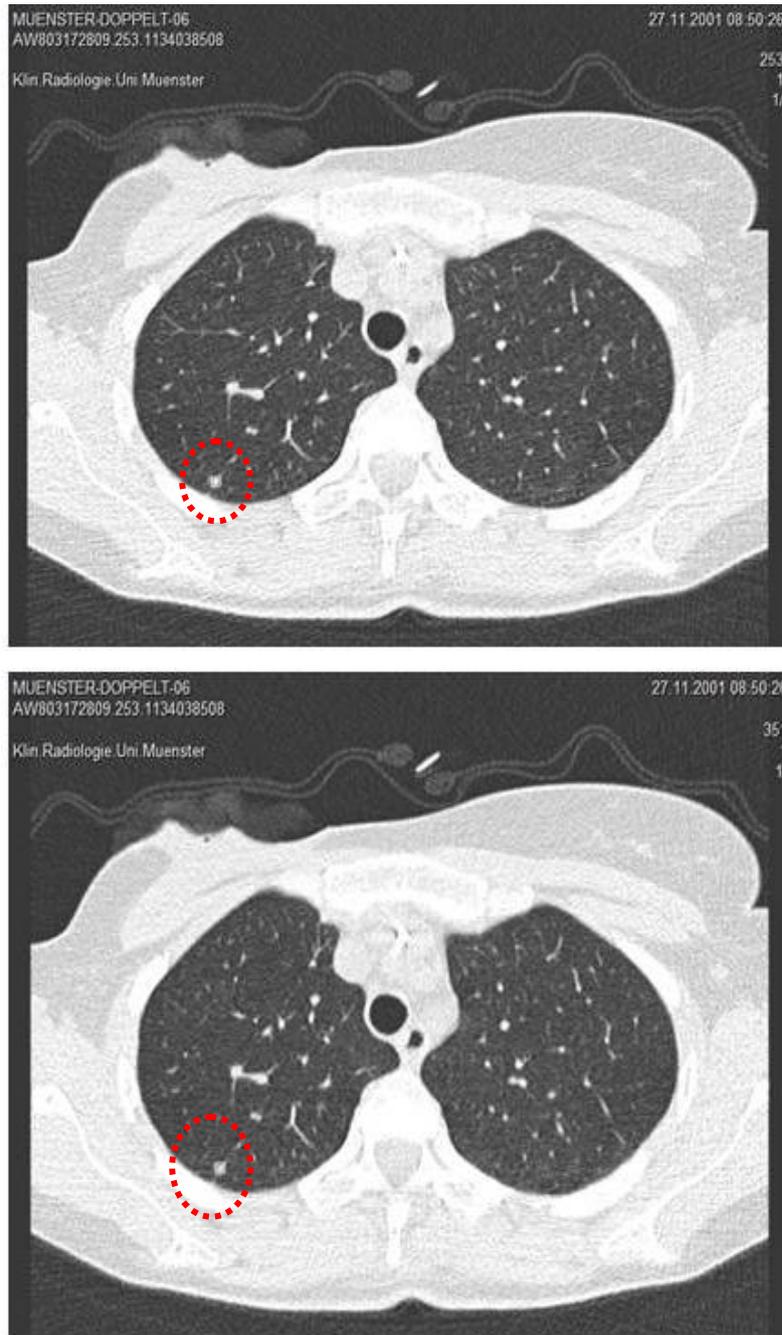
(Abb. 26 und 27; „Zoom-Darstellung“ des RH in Abb. 24 und 25)



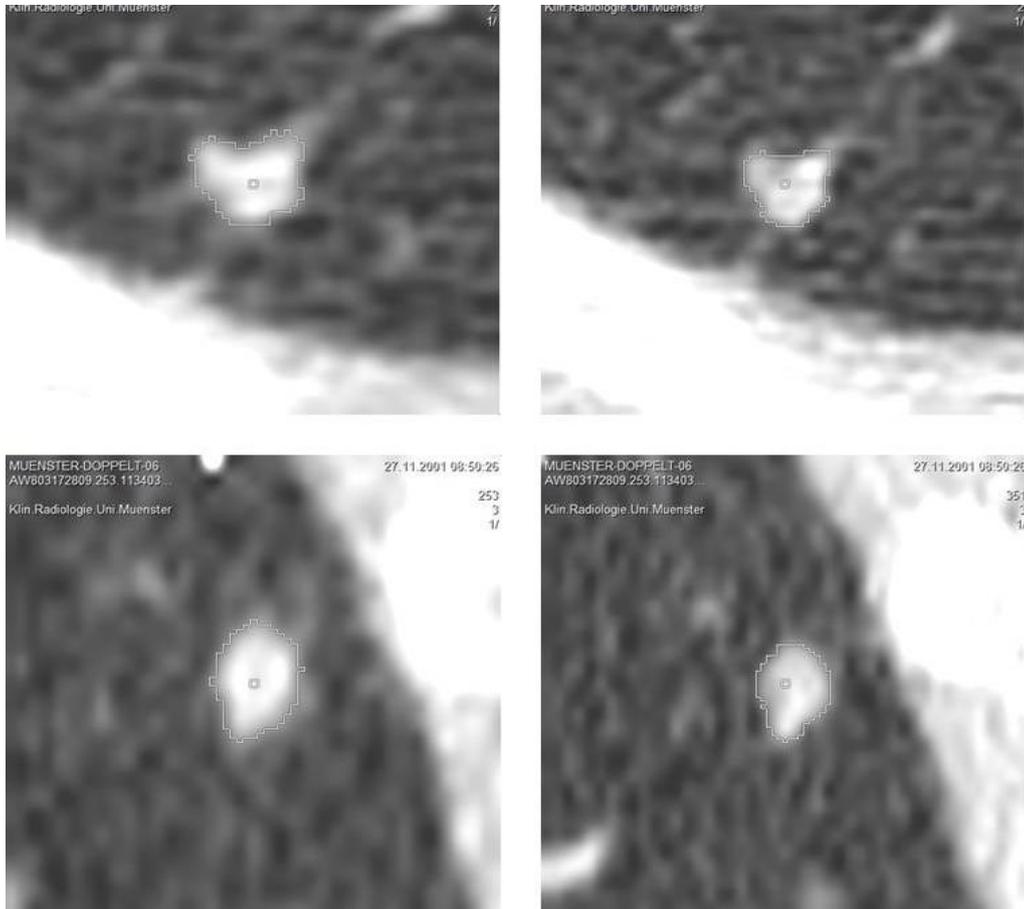
lok 2 2/317/2 1

(Abb. 28; Dreidimensionale Darstellung aus Abb. 27 in der zweiten Messung – eine 3D-Darstellung in der ersten Messung gelang nicht)

6.6 gelungene Reproduzierbarkeit eines LRH neben einem Gefäß



(Abb. 29 und 30; Erste und zweite Messung eines RH re. Oberlappen)



(Abb. 31; "Zoom-Darstellung" der ersten Messung in Abb. 29 in linker Bildhälfte, der zweiten Messung in Abb. 30 in rechter Bildhälfte)

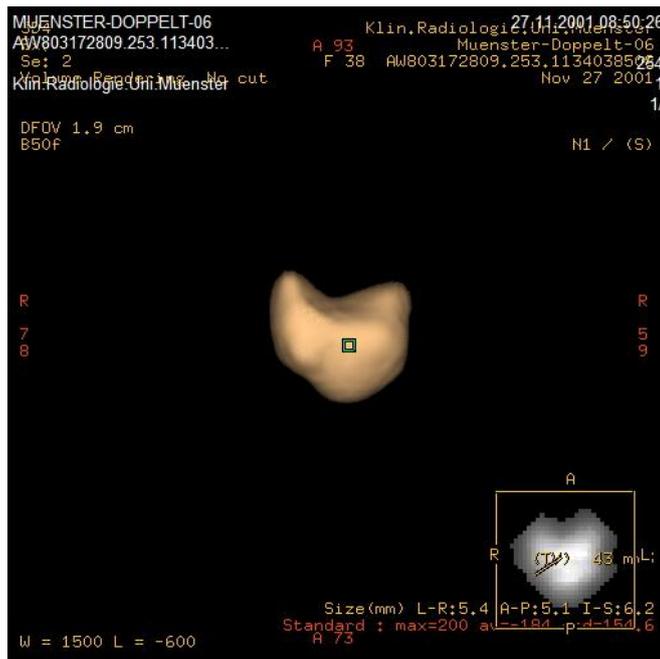


Abb. 32

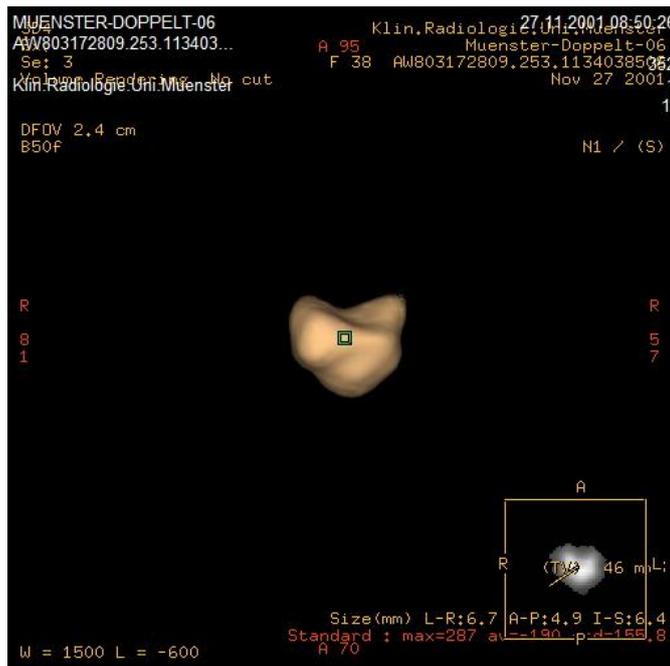


Abb.33

(Abb. 32 und 33; 3D-Darstellungen der RH in Abb. 29 und 30)

6.7 Nullmessung eines pleuraadaptierten Lungenrundherdes

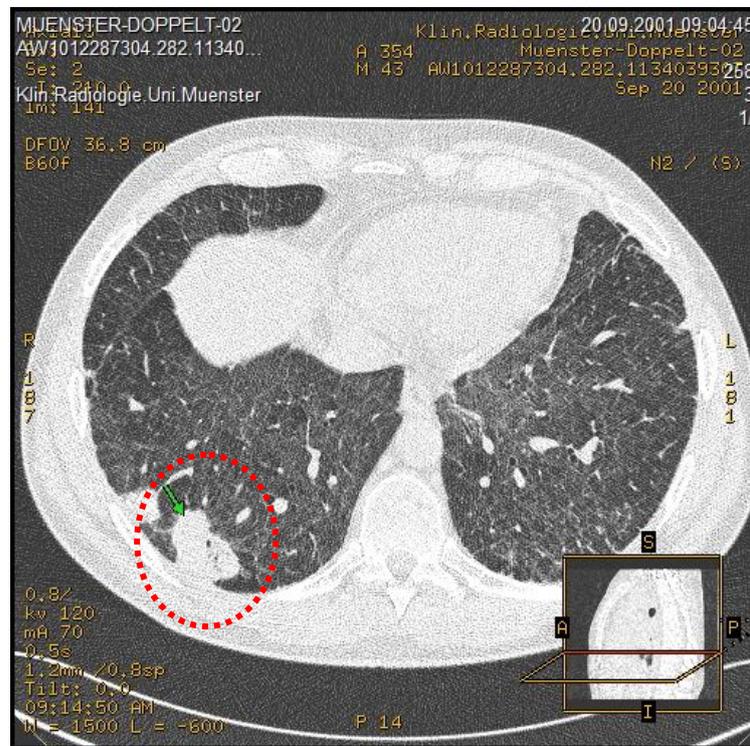


Abb. 34

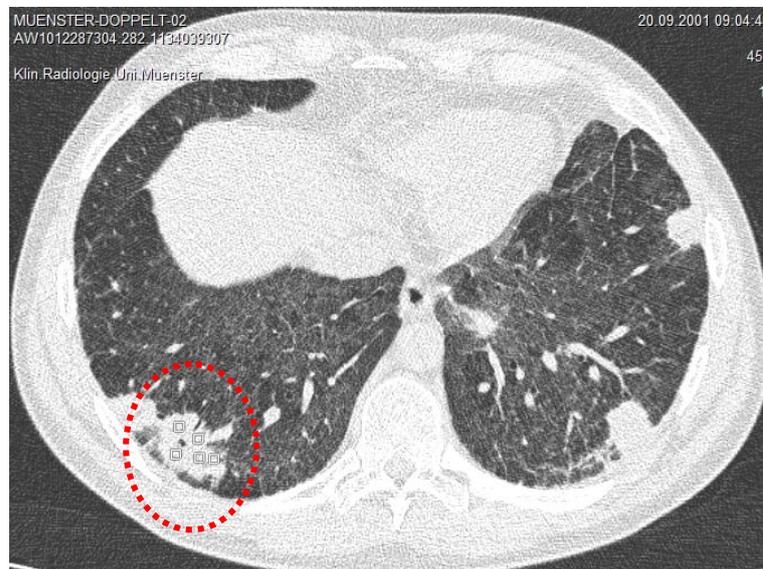


Abb. 35

(Abb. 34 und 35; Erste und zweite Messung eines RH re. Mittellappen, tangential an die Pleura adaptierend)

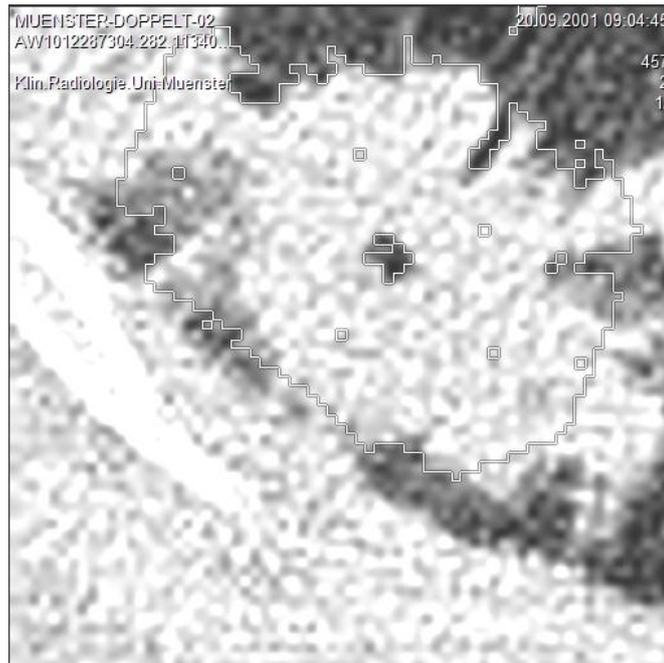


Abb. 36

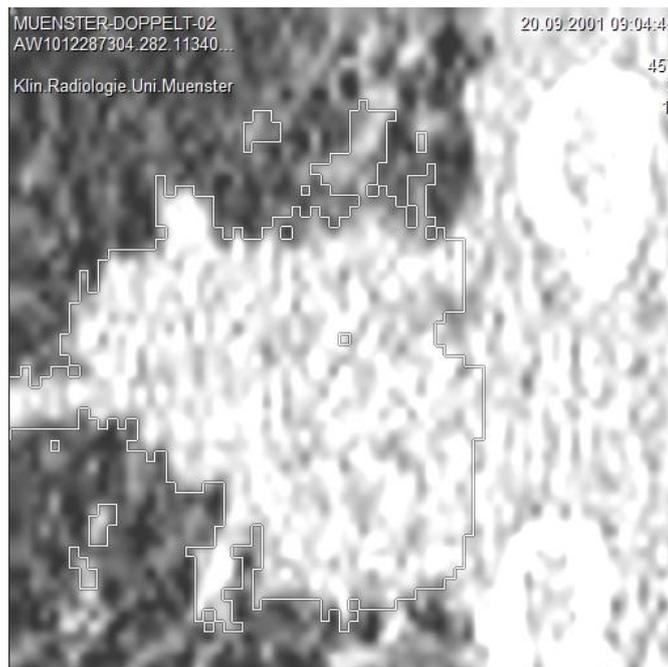
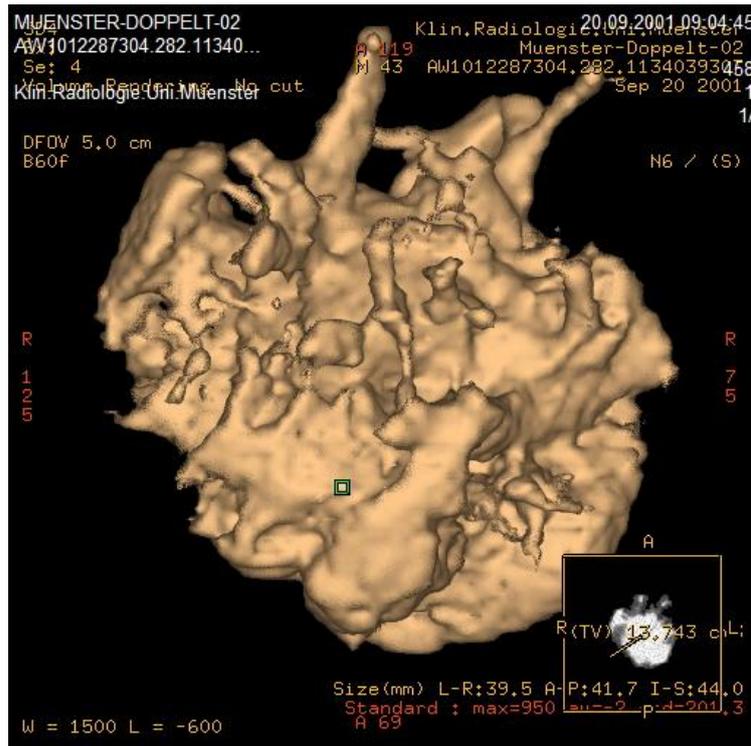


Abb. 37

(Abb. 36 und 37; sagittale und axiale „Zoom-Darstellung“ des RH aus Abb. 35)



(Abb. 38; 3D-Darstellung des RH aus Abb. 35 – gelang nur in der 2. Messung)

6.8 typische Fehlsegmentierung eines pleuraadaptierten Lungenrundherdes



Abb. 39



Abb. 40

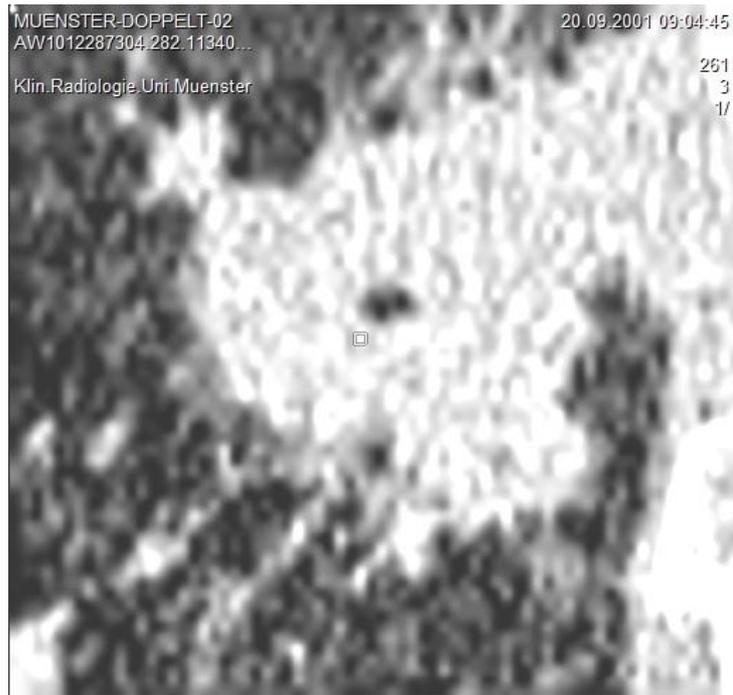


Abb. 41

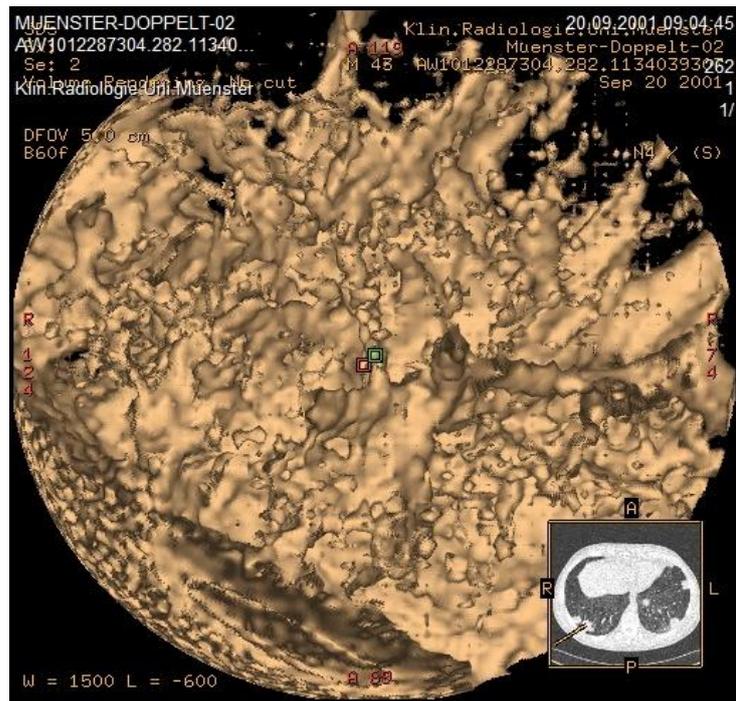


Abb. 42

(Abb. 39 bis 42; Beispielhafte Fehlmessung eines pleuraadaptierten RH re. Unterlappen)

6.8.1 gelungene Segmentierung in der zweiten Messung des LRH aus Abb. 39

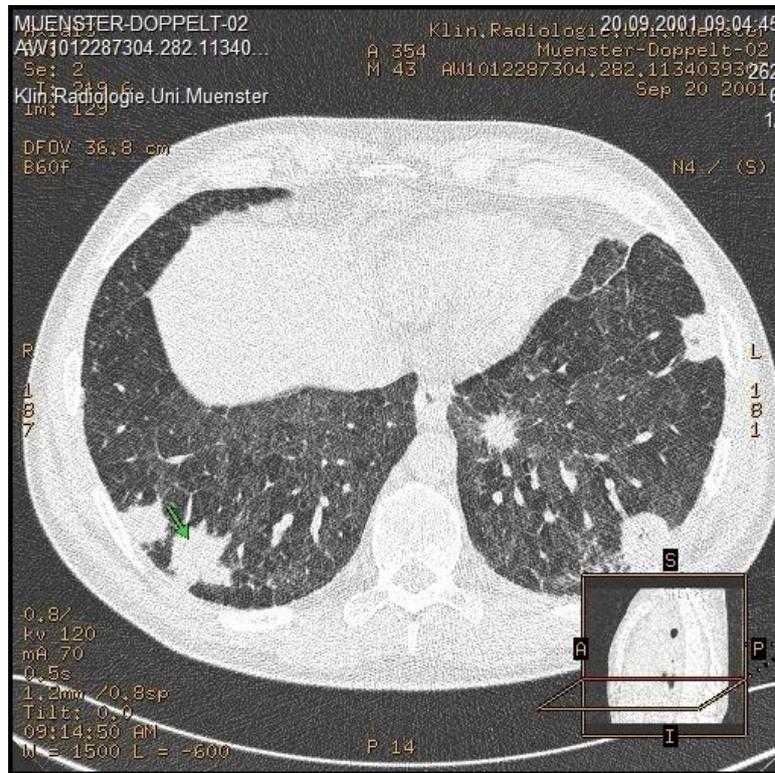


Abb. 43

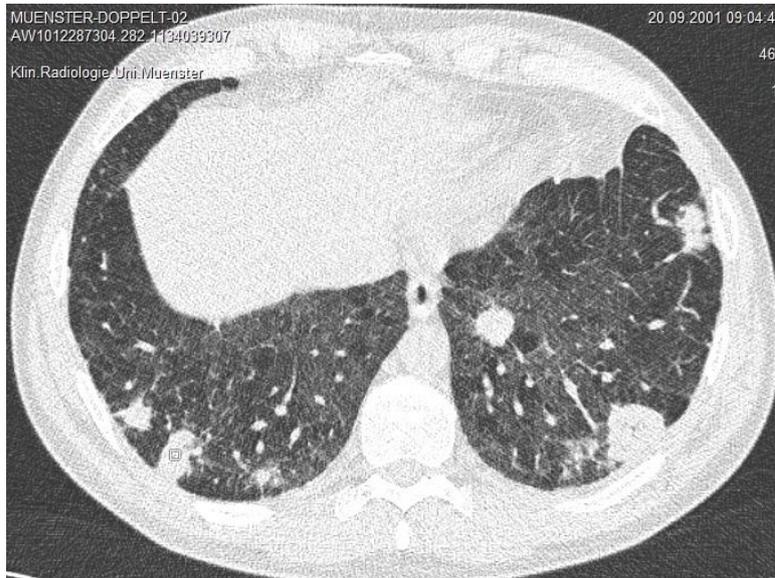


Abb. 44

(Abb. 43 und 44; Darstellung des RH aus Abb. 39 in der zweiten Messung ohne Fehlmeldung)

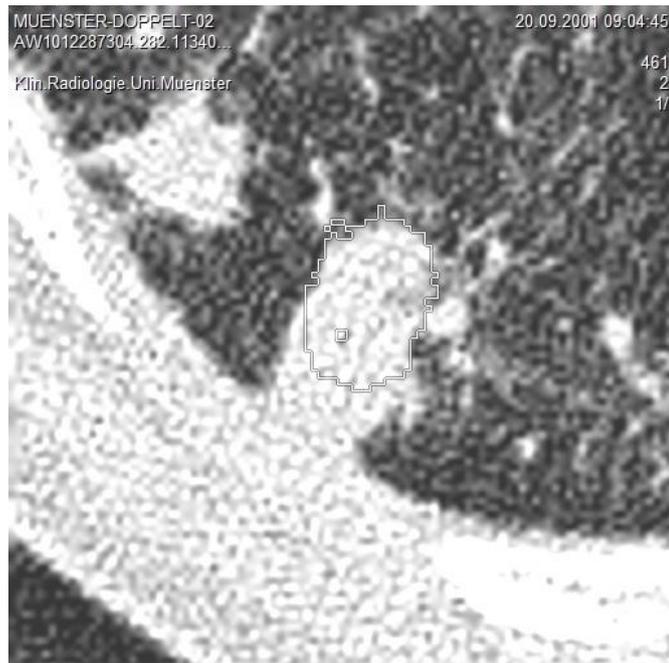


Abb. 45

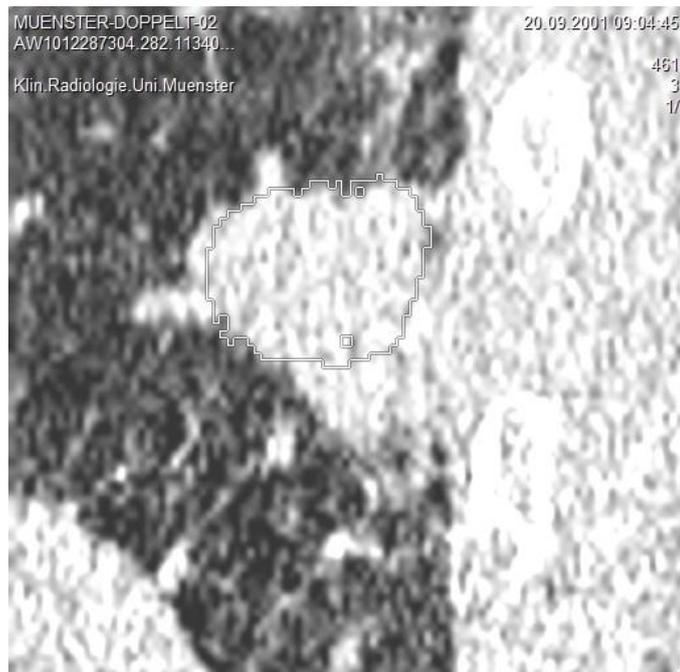
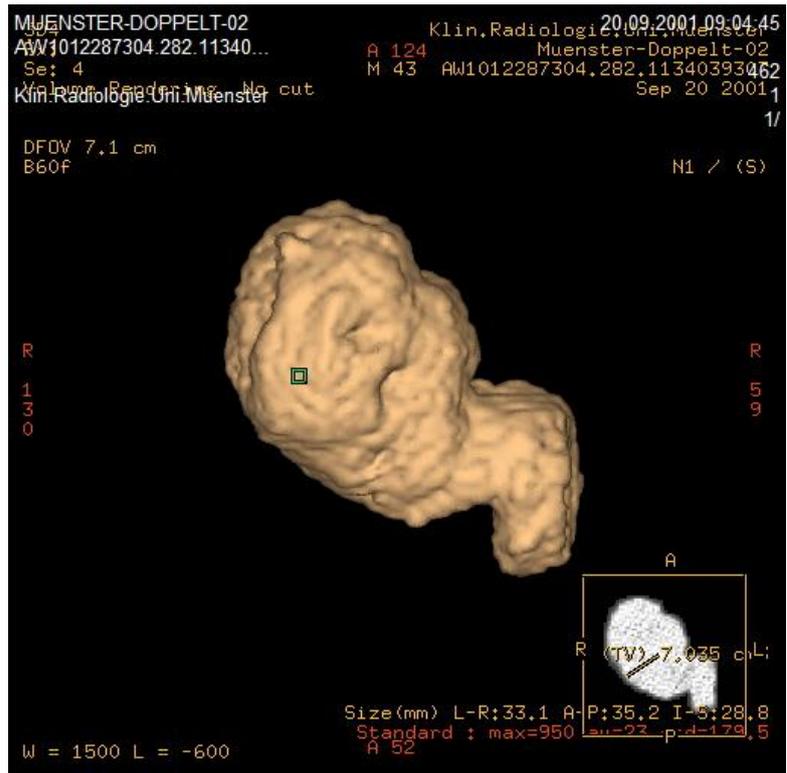


Abb. 46

(Abb. 45 und 46; „Zoom-Darstellung“ des RH in axialer und sagittaler Ebene aus Abb. 43)



lok 4 2/128/2 1

(Abb. 47; 3D-Darstellung des RH aus Abb. 46)

6.9 gelungen Reproduzierbarkeit eines tangential an die Pleura adaptierten LRH



Abb. 48

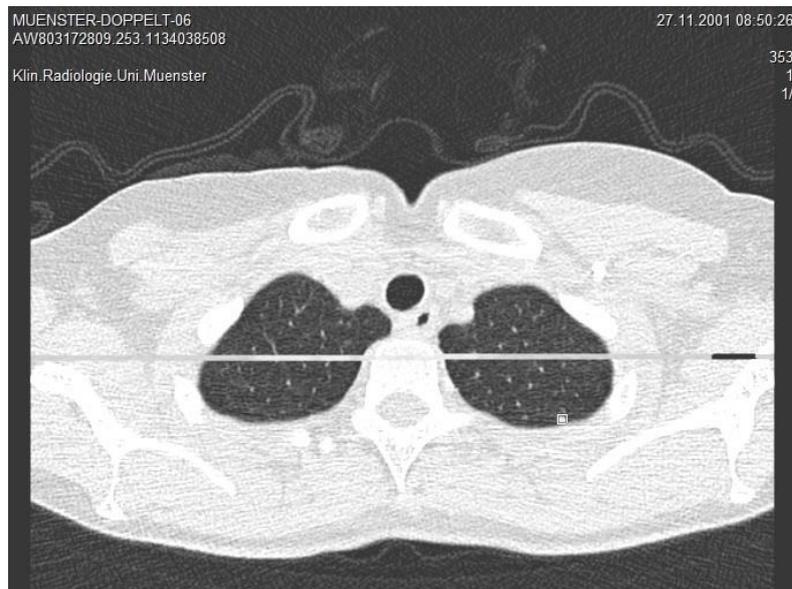


Abb. 49

(Abb. 48 und 49; Erste und zweite Messung eines pleuraadaptierten RH rechten Oberlappen)

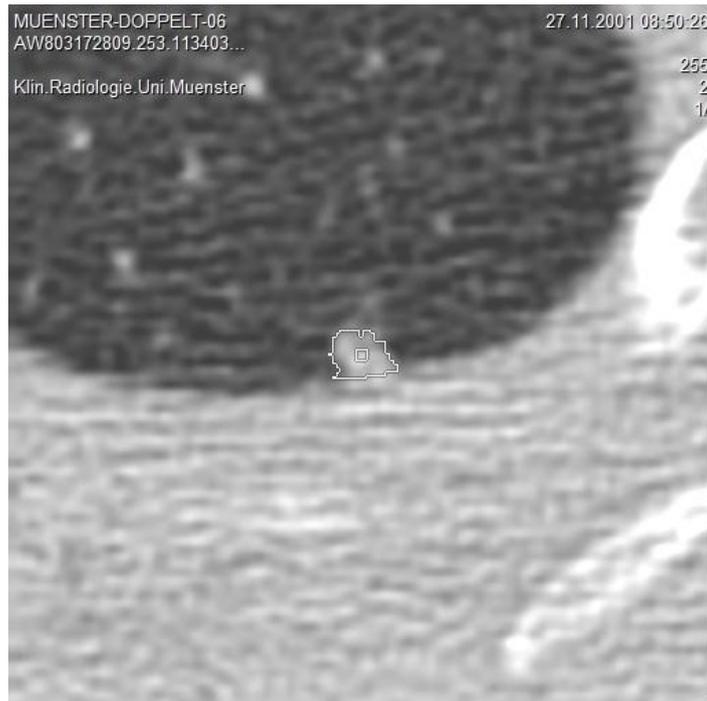


Abb. 50



Abb. 51

(Abb. 50 und 51; Axiale und sagittale Messung der ersten Messung des RH in Abb. 48)

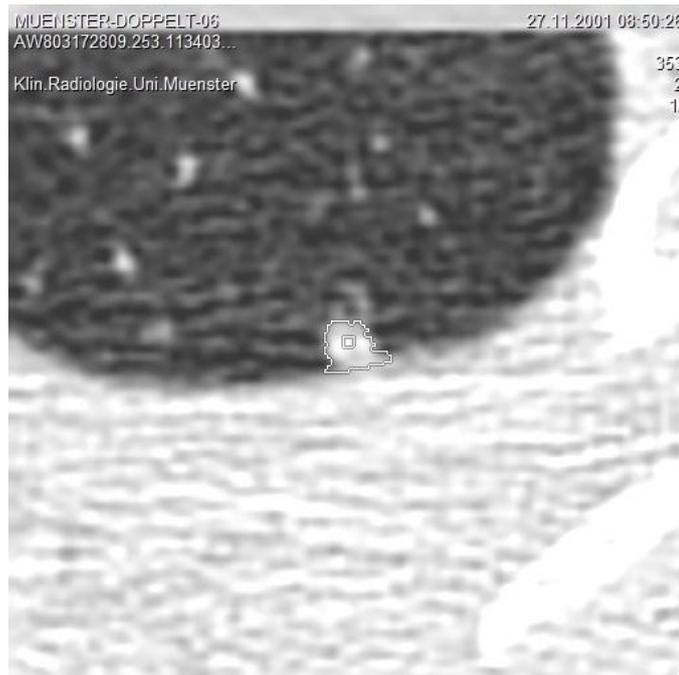


Abb. 52

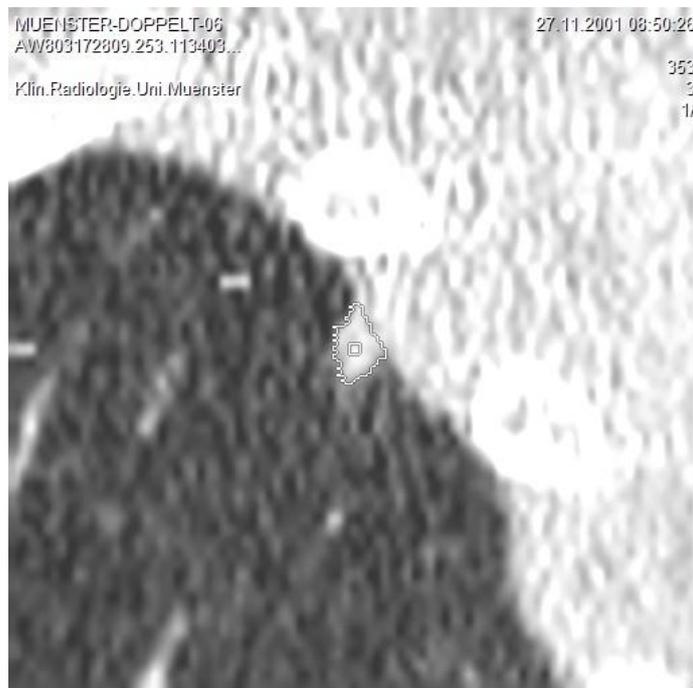


Abb. 53

(Abb. 52 und 53; Axiale und sagittale Messung der zweiten Messung des RH in Abb. 49)

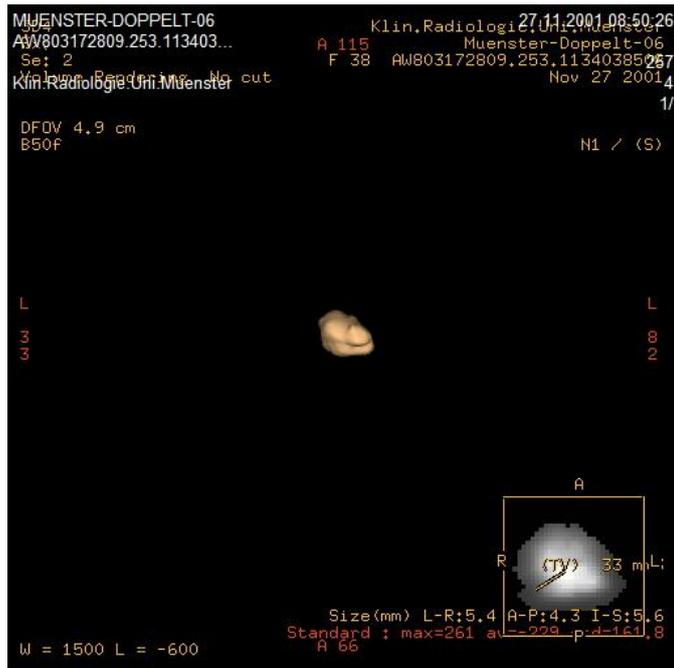


Abb.54

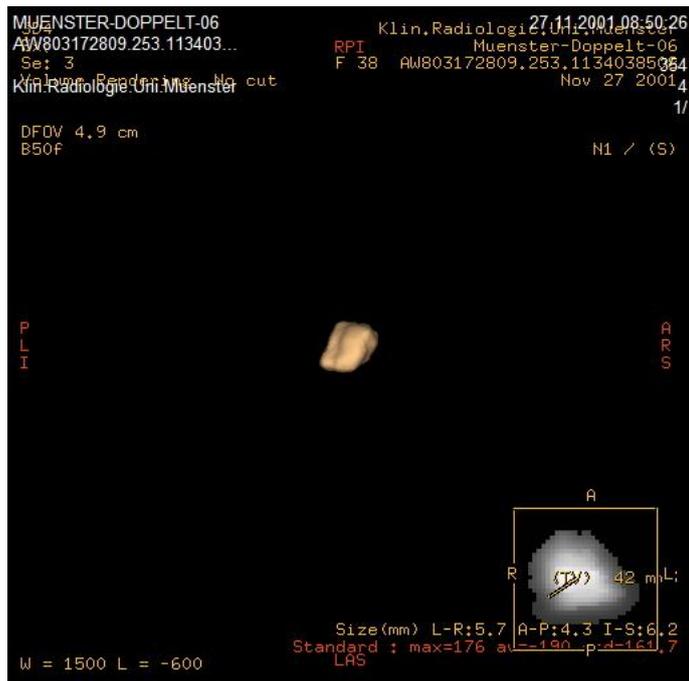


Abb. 55

(Abb. 54 und 55; 3D-Darstellung des RH in Abb. 49)

7. Literaturverzeichnis

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 117; 156:320–332
2. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, Yasumoto K, Kido M. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Mar;174(3):763-8.
3. Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14:87–98
4. Austin JH, Cohen MB. Value of having a cytopathologist present during percutaneous fine-needle aspiration biopsy of lung: report of 55 cancer patients and metaanalysis of the literature. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Jan;160(1):175-7.
5. Austin JH, Romney BM, Goldsmith LS. Missed bronchogenic carcinoma: radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident in retrospect. *Radiology.* 1992 Jan;182(1):115-22
6. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000; 117:1049–1054
7. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 2001;345:181-8

8. Berger WG, Erly WK, Krupinski EA, Standen JR, Stern RG. The solitary pulmonary nodule on chest radiography: can we really tell if the nodule is calcified? *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Jan;176(1):201-4.
9. Bergmann T, Bolukbas S, Beqiri S, Schirren J. Video-assisted diagnostic thoracoscopy *Chirurg.* 2006 Nov;77(11):998-1006
10. Bergmann T, Bolukbas S, Beqiri S, Trainer S, Schirren J. Der solitäre Lungenrundherd. Bewertung und Therapie *Chirurg.* 2007 Aug;78(8):687-697.
11. Bolte H, Riedel C, Jahnke T, Inan N, Freitag S, Kohl G, Heller M, Biederer J. Reproducibility of computer-aided volumetry of artificial small pulmonary nodules in ex vivo porcine lungs. *Invest Radiol.* 2006 Jan;41(1):28-35.
12. Chechani V. Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest.* 1996 Mar; 109(3):620-5.
13. Coleman RE. PET in lung cancer. *J Nucl Med.* 1999 May;40(5):814-20.
14. Cortese DA, McDougall JC. Bronchoscopic biopsy and brushing with fluoroscopic guidance in nodular metastatic lung cancer. *Chest.* 1981 May;79(5):610-1.
15. Costello S, Macbeth F. Management of lung cancer. *BMJ.* 1991 Feb 2;302(6771):293
16. Cudkowski L, Armstrong JB. The blood supply of malignant pulmonary neoplasms. *Thorax* 1953; 8: 152-156

17. Czech A., Computerassistierte Volumetrie von Lungenrundherden: Experimentelle und klinische Untersuchung mit zwei Volumetrieprogrammen. 2007
18. Das M, Ley-Zaporozhan J, Gietema HA, Czech A, Muhlenbruch G, Mahnken AH, Katoh M, Bakai A, Salganicoff M, Diederich S, Prokop M, Kauczor HU, Gunther RW, Wildberger JE. Accuracy of automated volumetry of pulmonary nodules across different multislice CT scanners. *Eur Radiol.* 2007 Aug;17(8):1979-84. Epub 2007 Jan 6.
19. Das M, Muhlenbruch G, Katoh M, Bakai A, Salganicoff M, Stanzel S, Mahnken AH, Gunther RW, Wildberger JE. Automated volumetry of solid pulmonary nodules in a phantom: accuracy across different CT scanner technologies. *Invest Radiol.* 2007 May;42(5):297-302.
20. Diederich S, Lenzen H, Windmann R, Puskas Z, Yelbuz TM, Henneken S, Klaiber T, Eameri M, Roos N, Peters PE. Pulmonary nodules: experimental and clinical studies at low-dose CT. *Radiology.* 1999 Oct;213(1):289-98.
21. Diederich S, Wormanns D, Heindel W. [Early lung cancer detection with low-dose CT: an update] *Radiologe.* 2002 Aug;42(8):608-11. German
22. Diederich S, Wormanns D, Heindel W. Lung cancer screening with low-dose CT. *Eur J Radiol.* 2003 Jan;45(1):2-7.
23. Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, Heindel W. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology.* 2002 Mar;222(3):773-81.

24. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999 Nov;213(2):530-6
25. Eddy DM. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med*. 1989 Aug 1;111(3):232-7.
26. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr. Non-small cell lung cancer: FDG-PET imaging. *J Thorac Imaging*. 1999 Oct;14(4):247-56
27. Fischbach F, Knollmann F, Griesshaber V, Freund T, Akkol E, Felix R. Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: improved detection rate with reduced slice thickness. *Eur Radiol*. 2003 Oct;13(10):2378-83. Epub 2003 May 13.
28. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, Uhlenhopp MA. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Oct;130(4):561-5.
29. Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, Eggleston JC, Erozan YS, Gupta PK, Khouri NF, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Oct;130(4):549-54
30. Goldberg SK, Walkenstein MD, Steinbach A, Aranson R. The role of staging bronchoscopy in the preoperative assessment of a solitary pulmonary nodule. *Chest*. 1993 Jul;104(1):94-7

31. Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radiol Clin North Am.* 2000 May;38(3):511-24
32. Goo JM, Tongdee T, Tongdee R, Yeo K, Hildebolt CF, Bae KT. Volumetric measurement of synthetic lung nodules with multi-detector row CT: effect of various image reconstruction parameters and segmentation thresholds on measurement accuracy. *Radiology.* 2005 Jun;235(3):850-6.
33. Good CA, Wilson TW. The solitary circumscribed pulmonary nodule; study of seven hundred five cases encountered roentgenologically in a period of three and one-half years. *J Am Med Assoc.* 1958 Jan 18;166(3):210-5
34. Goralnik CH, O'Connell DM, el Yousef SJ, Haaga JR. CT-guided cutting-needle biopsies of selected chest lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1988 Nov;151(5):903-7.
35. Gould MK, Lillington GA. Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules. *Thorax.* 1998 Aug;53 Suppl 2:S32-7.
36. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA.* 2001 Feb 21;285(7):914-24.
37. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology.* 1993 Feb;186(2):405-13.

38. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y, Watanabe T. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol.* 2000 Dec;73(876):1252-9
39. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999 Jul 10;354(9173):99-105.
40. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, McCauley D, Pasmantier M, Altorki NK, Smith JP, Miettinen OS. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec;952:124-34
41. Higgins GA, Shields TW, Keehn RJ. The solitary pulmonary nodule. Ten-year follow-up of veterans administration-armed forces cooperative study. *Arch Surg.* 1975 May;110(5):570-5
42. Holin SM, Dwork RE, Glaser S, Rikli AE, Stocklen JB. Solitary pulmonary nodules found in a community-wide chest roentgenographic survey; a five-year follow-up study. *Am Rev Tuberc.* 1959 Apr;79(4):427-39.
43. Jennings SG. Lung tumor growth: assessment with CT-comparison of diameter and cross-sectional area with volume measurement. *Radiology.* 2004. 231(3): 866-71
44. Jeong YJ, Lee KS, Jeong SY, Chung MJ, Shim SS, Kim H, Kwon OJ, Kim S. Solitary pulmonary nodule: characterization with combined wash-in and washout features at dynamic multi-detector row CT. *Radiology.* 2005 Nov;237(2):675-83.

45. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography .Radiology. 1996 Dec;201(3):798-802
46. Khouri NF, Meziane MA, Zerhouni EA, Fishman EK, Siegelman SS. The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis, and management.Chest. 1987 Jan;91(1):128-33.
47. Kubik A, Polak J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia.Cancer. 1986 Jun 15;57(12):2427-37.
48. Kundel HL. Predictive value and threshold detectability of lung tumors.Radiology. 1981 Apr;139(1):25-9.
49. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis.Thorax. 1999 Oct;54(10):884-93.
50. Leef JL 3rd, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am. 2002 Jan;40(1):123-43
51. Li H, Boiselle PM, Shepard JO, Trotman-Dickenson B, McLoud TC. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules.AJR Am J Roentgenol. 1996 Jul;167(1):105-9.
52. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules.Dis Mon. 1991 May;37(5):271-318. Review.

53. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. How to decide when resection is required. *Postgrad Med.* 1997 Mar;101(3):145-50
54. Lowe VJ, Naunheim KS. Positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1998 Jun;65(6):1821-9. Review
55. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF Jr, Swensen SJ; Fleischner Society. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2005 Nov;237(2):395-400
56. Mahoney MC, Shipley RT, Corcoran HL, Dickson BA. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *AJR Am J Roentgenol.* 1990 Feb;154(2):255-8.
57. Marten K, Auer F, Schmidt S, Kohl G, Rummeny EJ, Engelke C. Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. *Eur Radiol.* 2006 Apr;16(4):781-90. Epub 2005 Dec 6
58. Marten K, Engelke C, Seyfarth T, Grillhosl A, Obenauer S, Rummeny EJ. Computer-aided detection of pulmonary nodules: influence of nodule characteristics on detection performance *Clin Radiol.* 2005 Feb;60(2):196-206
59. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest.* 1984 Jul;86(1):44-53.

60. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc.* 1993 Apr; 68 (4) : 378-85
61. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981 Jan 1;47(1):207-14
62. Milner LB, Ryan K, Gullo J. Fatal intrathoracic hemorrhage after percutaneous aspiration lung biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 1979 Feb;132(2):280-1.
63. Moore EH. Needle-aspiration lung biopsy: a comprehensive approach to complication reduction. *J Thorac Imaging.* 1997 Oct;12(4):259-71.
64. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997 Jun;111(6):1710-7.
65. Muhm JR, Miller WE, Fontana RS, Sanderson DR, Uhlenhopp MA. Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs. *Radiology.* 1983 Sep;148(3):609-15
66. Munden RF, Pugatch RD, Liptay MJ, Sugarbaker DJ, Le LU. Small pulmonary lesions detected at CT: clinical importance. *Radiology.* 1997 Jan;202(1):105-10
67. Murphy JM, Gleeson FV, Flower CD. Percutaneous needle biopsy of the lung and its impact on patient management. *World J Surg.* 2001 Mar;25(3):373-9; discussion 379-80. Epub 2001 Apr 11. Review
68. NATHAN MH, COLLINS VP, ADAMS RA Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiology.* 1962 Aug;79:221-32

69. Ohno Y, Sugimura K, Hatabu H. MR imaging of lung cancer. *Eur J Radiol.* 2002 Dec;44(3):172-81.
70. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:782-7.
71. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19;348(25):2535-42.
72. Ray JF 3rd, Lawton BR, Magnin GE, Dovenbarger WV, Smullen WA, Reyes CN, Myers WO, Wenzel FJ, Sautter RD. The coin lesion story: update 1976. Twenty years' experience with thoracotomy for 179 suspected malignant coin lesions. *Chest.* 1976 Sep;70(03):332-6.
73. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. *Radiology.* 1993 May;187(2):513-20.
74. Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Lefort C, Frija G. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology.* 2004 May;231(2):453-8.
75. Revel MP, Lefort C, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Chatellier G, Frija G. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology.* 2004 May;231(2):459-66
76. Rubins JB, Rubins HB. Temporal trends in the prevalence of malignancy in resected solitary pulmonary lesions. *Chest.* 1996 Jan;109(1):100-3.

77. Rusinek H, Naidich DP, McGuinness G, Leitman BS, McCauley DI, Krinsky GA, Clayton K, Cohen H. Pulmonary nodule detection: low-dose versus conventional CT. *Radiology*. 1998 Oct;209(1):243-9.
78. Sanders C. Transthoracic needle aspiration. *Clin Chest Med*. 1992 Mar;13(1):11-6. Review
79. Schweisfurth H , Kurbjuhn H. Diagnostik des Lungenkarzinoms. *Brandenburgisches Ärzteblatt* 2004/10:319-320
80. Shaffer K. Role of radiology for imaging and biopsy of solitary pulmonary nodules. *Chest*. 1999 Dec;116(6 Suppl):519S-522S
81. Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW Jr, Leo FP, Hamper UM, Fishman EK, Zerhouni EA. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology*. 1986 Aug; 160 (2): 307-12.
82. Steele JD. The Solitary Pulmonary Nodule. Report of a cooperative study of resected asymptomatic solitary pulmonary nodules in males. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1963 Jul;46:21-39.
83. Stringfield JT, Markowitz DJ, Bentz RR, et al. The effect of tumor size and location on diagnosis by fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1977; 72:474-476
84. Swanson SJ, Jaklitsch MT, Mentzer SJ, Bueno R, Lukanich JM, Sugarbaker DJ. Management of the solitary pulmonary nodule: role of thoracoscopy in diagnosis and therapy. *Chest*. 1999 Dec;116(6 Suppl):523S-524S.

85. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Douglas WW, Myers JL. High-resolution CT of the lungs: findings in various pulmonary diseases. *AJR Am J Roentgenol.* 1992 May;158(5):971-9
86. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL, Midthun DE. Lung nodule enhancement at CT: prospective findings. *Radiology.* 1996 Nov;201(2):447-55.
87. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology.* 1995 Feb;194(2):393-8.
88. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, Sykes AM, Aughenbaugh GL, Bungum AO, Allen KL. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology.* 2005 Apr;235(1):259-65. Epub 2005 Feb 4.
89. Swensen SJ, Morin RL, Schueler BA, Brown LR, Cortese DA, Pairolo PC, Brutinel WM. Solitary pulmonary nodule: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material—a preliminary report. *Radiology.* 1992 Feb; 34 (1) : 67-77.
90. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, Trastek VF, Aughenbaugh GL, Ilstrup DM, Schleck CD. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc.* 1999 Apr;74(4):319-29.
91. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med.* 1997 Apr 28;157(8):849-55.

92. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Muller NL, Sherrick A, Yamashita K, Naidich DP, Patz EF, Hartman TE, Muhm JR, Weaver AL. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*. 2000 Jan;214(1):73-80.
93. Swensen SJ. CT screening for lung cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Oct;179(4):833-6.
94. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD; American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):89S-96S
95. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer*. 2006 May 42(8) 1031-9. Epub 2006 Apr 17.
96. Torrington KG, Kern JD. The utility of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* 1993; 104:1021–1024).
97. Trkanjec JT, Peros-Golubicic T, Grozdek D, Ivcevic A, Alilovic M. The role of transbronchial lung biopsy in the diagnosis of solitary pulmonary nodule. *Coll Antropol*, 2003 Dec; 27(2):669-75
98. Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *AJR Am J Roentgenol*. 1984 Sep;143(3):509-17.
99. Ukena D, Hellwig D. Isolated cavitary pulmonary nodule and positron emission tomography *Pneumologie*. 2001 Jul;55(7):357-9

100. Vazquez MF, Yankelevitz DF. The radiologic appearance of solitary pulmonary nodules and their cytologic-histologic correlation. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000 Apr;21(2):149-62. Review.
101. Weisbrod GL. Transthoracic needle biopsy. *World J Surg*. 1993 Nov-Dec;17(6):705-11. Review.
102. Westcott JL, Rao N, Colley DP. Transthoracic needle biopsy of small pulmonary nodules. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):97-103
103. Wiemker R, Rogalla P, Blaffert T, Sifri D, Hay O, Shah E, Truyen R, Fleiter T. Aspects of computer-aided detection (CAD) and volumetry of pulmonary nodules using multislice CT. *Br J Radiol*. 2005;78 Spec No 1:S46-56
104. Winer-Muram HT, Jennings SG, Tarver RD, Aisen AM, Tann M, Conces DJ, Meyer CA. Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning. *Radiology*. 2002 Jun;223(3):798-805
105. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology*. 2006 Apr;239(1):34-49
106. Wormanns D, Diederich S, Lentschig MG, Winter F, Heindel W. Spiral CT of pulmonary nodules: interobserver variation in assessment of lesion size. *Eur Radiol*. 2000;10(5):710-3
107. Wormanns D, Fiebich M, Saidi M, Diederich S, Heindel W. Automatic detection of pulmonary nodules at spiral CT: clinical application of a computer-aided diagnosis system. *Eur Radiol*. 2002 May;12(5):1052-7. Epub 2001 Sep 29.

108. Wormanns D, Kohl G, Klotz E, Marheine A, Beyer F, Heindel W, Diederich S. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. *Eur Radiol.* 2004 Jan;14(1):86-92. Epub 2003 Nov 13
109. www.krebsgesellschaft.de
110. Yamashita K, Matsunobe S, Tsuda T, Nemoto T, Matsumoto K, Miki H, Konishi J. Solitary pulmonary nodule: preliminary study of evaluation with incremental dynamic CT. *Radiology.* 1995 Feb;194(2):399-405
111. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol.* 1997 Feb;168(2):325-8
112. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology.* 2000 Oct;217(1):251-6.
113. Yi CA, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Kwon OJ, Kim H, Shim YM, Chung MJ. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med.* 2006 Mar;47(3):443-50.
114. Yung RC. Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy. *Respir Care Clin N Am,* 2003 Mar; 9(1):51-76
115. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, Naidich DP, Sagel SS, Proto AV, Muhm JR, Walsh JW, Martinez CR, Heelan RT, et al. CT of

the pulmonary nodule: a cooperative study. Radiology. 1986 Aug;160(2):319-27

116. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, Naidich DP, Sagel SS, Proto AV, Muhm JR, Walsh JW, Martinez CR, Heelan RT, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. Radiology. 1986 Aug;160(2):319-27.

117. Zhang M, Kono M. Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT. Radiology. 1997 Nov;205(2):471-8.

118. Zwirerich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. Radiology. 1991 May;179(2):469-76

9. Danksagung

Ich bedanke mich in erster Linie bei Prof. Dr. Diederich, der mir diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat. Durch unermüdlichen Zuspruch hat er mich immer wieder ermutigt und mir in scheinbar ausweglosen Situationen mit wenigen Worten den richtigen Weg gezeigt.

Weiterhin danke ich meinem Mann Özgün Sensebat. Bei computertechnischen und medizinischen Fragen war er stets ansprechbar und kompetent in der Beantwortung dieser.

Auch danke ich meinem Schwager Orkun Sensebat, der mein mathematisch-statistisches Wissen mit Engagement wieder aufgefrischt hat.

Zuletzt bedanke ich mich bei Antje Könecke, meiner Leidensgenossin, die mit beherzter positiver Unterstützung und aufbauenden Worten mir immer wieder Motivation und Zuversicht verlieh.

Danke-