

Aus dem  
Institut für klinische Radiologie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor:  
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR

Genauigkeit und klinischer Nutzen eines CAD-Systems für die Detektion von  
Lungenrundherden auf CT-Bildern in verschiedenen Patientengruppen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Christiane Lochner

aus  
Essen  
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
Der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Konstantin Nikolaou

Mitberichterstatter: PD Dr. Silke Meiners

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Peter Herzog

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 13.06.2012

## **Gliederung**

<b>1 Einleitung und Zielsetzung</b> .....	5
<b>2 Grundlagen</b> .....	6
<b>2.1 Die CT des Thorax bei malignen Tumoren und Metastasen</b> .....	6
2.1.1 Lungenkarzinom.....	6
2.1.2 Thorakale Metastasen: Mammakarzinom.....	10
2.1.3 Thorakale Metastasen: Kolorektales Karzinom.....	13
2.1.4 Thorakale Metastasen: Pankreaskarzinom.....	15
2.1.5 Thorakale Metastasen: Malignes Lymphom.....	17
2.1.5.1 Morbus Hodgkin.....	17
2.1.5.2 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL).....	18
<b>2.2 Indikation zur Thorax-CT bei Nicht-Tumor-Patienten</b> .....	20
<b>2.3 Lungenrundherde</b> .....	22
2.3.1 Diagnostik von Lungenrundherden.....	23
2.3.2 Therapie von Lungenrundherden.....	26
<b>3 Material und Methoden</b> .....	28
<b>3.1 Computertomographie</b> .....	28
3.1.1 Spiral-CT.....	28
3.1.2 Mehrschicht-CT.....	29
3.1.3 Bildakquisition.....	32
3.1.4 Geräte.....	29
3.1.5 Anfertigung der CT-Aufnahmen.....	33
3.1.6 Auswertung der CT-Aufnahmen.....	34
<b>3.2 CAD und PACS</b> .....	34
<b>3.3. Patientengut</b> .....	35
<b>3.4 Datenauswertung</b> .....	36
<b>3.5 Statistische Auswertung</b> .....	47
3.5.1 Definition statistischer Begriffe.....	38
3.5.2 Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest.....	40
<b>4 Ergebnisse</b> .....	41
<b>4.1 Einteilung der untersuchten Patienten</b> .....	41

<b>4.2 Vergleich der richtig-positiven Trefferquote von CAD (Computer-assistierte Diagnostik) und dem Radiologen .....</b>	<b>43</b>
<b>4.3 Auswertung der CAD-Markierungen unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz.....</b>	<b>45</b>
<b>4.4 Einschätzung der klinischen Relevanz unter Berücksichtigung des Durchmessers.....</b>	<b>48</b>
<b>4.5 Einschätzung der klinischen Relevanz unter Berücksichtigung der Größenveränderung.....</b>	<b>51</b>
<b>4.6 Auswertung der ausschließlich von CAD entdeckten Lungenrundherde... ..</b>	<b>54</b>
<b>4.7 Anzahl der Lungenrundherde bezogen auf das Patientenalter.....</b>	<b>57</b>
<b>5. Kasuistiken.....</b>	<b>60</b>
<b>5.1 Tumorpatientin mit größenregredienten Lungenrundherden.....</b>	<b>60</b>
<b>5.2 Tumorpatient mit größenprogredienten Lungenrundherden.....</b>	<b>62</b>
<b>5.3 Patient mit Lungenrundherd, den CAD nicht erkannt hat.....</b>	<b>63</b>
<b>6. Diskussion.....</b>	<b>65</b>
<b>7. Zusammenfassung.....</b>	<b>72</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>79</b>
<b>10. Lebenslauf.....</b>	<b>80</b>

## **1. Einleitung und Zielsetzung**

Die Computertomographie (CT) ist heute eines der wichtigsten Instrumente zur überlagerungsfreien Darstellung und Diagnostik menschlicher Organe. Die Kombination der CT mit computerassistierter Diagnostik (CAD) kann helfen, auffällige Strukturen, wie z.B. Lungenrundherde unterschiedlicher Durchmesser, sensitiver zu erkennen. Die automatisierte Erkennungssoftware untersucht hierbei die digitalen Bilddaten aus CT-Aufnahmen auf typische Erkennungsmuster und hebt auffällige Bereiche durch Markierungen visuell hervor. Diese durch CAD gekennzeichneten Bereiche können vom radiologischen Betrachter nach Morphologie, Ausdehnung, Lage und Begrenzung beurteilt und weiter differenziert werden.

In dieser Arbeit soll der klinische Nutzen von computerassistierter Diagnostik unter Berücksichtigung der Strahlenbelastung für den Patienten durch die Computertomographie evaluiert werden. Dabei werden CT-Untersuchungen des Thorax verschiedener Patientengruppen sowohl von einem Radiologen sowie durch die CAD auf auffällige Strukturen hin untersucht und die Ergebnisse miteinander verglichen. Auf diese Weise sollen die möglichen Vor- und Nachteile der computerassistierten Diagnostik dargestellt werden.

## **2 Grundlagen**

### **2.1 Die CT des Thorax bei malignen Tumoren und Metastasen**

#### **2.1.1 Lungenkarzinom**

Als Lungenkarzinome bezeichnet man maligne Tumoren der Bronchien oder der Lunge, die sich vom Epithel ableiten.

Die Inzidenz beträgt in Deutschland 80,8/100.000 bei Männern und 29,6/100.000 bei Frauen<sup>1</sup>. Das entspricht der häufigsten Tumorerkrankung beim Mann und der dritthäufigsten bei der Frau<sup>1</sup>. Hauptursache sind inhalative Noxen, zu denen neben Tabakrauchen (85%) auch berufliche Karzinogene (8%) und Luftverschmutzung (5%) zählen<sup>2</sup>.

Histologisch lässt sich das Lungenkarzinom in verschiedene Arten unterteilen, von denen folgende drei für unsere Studie relevant sind:

- kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer, SCLC)
- nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non small cell lung cancer, NSCLC)
- Adenokarzinom

Das kleinzellige Lungenkarzinom (85% der Lungenkarzinome<sup>3</sup>) ist ein maligner epithelialer Tumor bestehend aus kleinen Zellen mit wenig Zytoplasma und schlecht definierten Zellgrenzen<sup>4</sup>. Es ist die aggressivste Form des Lungenkarzinoms<sup>5</sup>. Am häufigsten tritt es bei starken Rauchern auf. Makroskopisch stellt sich der meist zentral lokalisierte Tumor weißlich bröckelig dar. Nekrosen sowie eine Beteiligung der Lymphknoten treten sehr häufig auf.

Bis zu 20% der SCLC sind kombiniert kleinzellig mit undifferenzierten großzelligen Karzinomen oder differenzierten drüsigen oder plattenepithelialen Anteilen<sup>4</sup>.

Großzellige Lungenkarzinome (4,5% der Lungenkarzinome<sup>6</sup>) sind undifferenziert. Da sie nicht kleinzellig sind, erfolgt die Diagnose durch Ausschluss in der Mikroskopie<sup>4</sup>. NSCLC liegen meist als periphere Tumoren vor, die oft viszerale Pleura, Brustwand und Nachbarstrukturen infiltrieren und zum Teil die großen Bronchien mit

einbeziehen. Makroskopisch erscheint der Tumor typischerweise rosa-bräunlich mit Nekrosen.

Das Adenokarzinom (51% der Lungenkarzinome<sup>6</sup>) entsteht aus sekretorischen Zellen hauptsächlich im Narbengewebe einer vorangegangenen Lungentuberkulose. Histologisch stellt es sich als drüsiges Gewebe dar. Radiologisch zeigt es ähnliche Merkmale wie eine Pneumonie. Bei der Entstehung besteht kein eindeutiger Zusammenhang zu inhalativen Noxen.

Die Inzidenz beträgt in den USA 8,5 je 100.000, die Mortalität 7,1 je 100.000, wobei Frauen häufiger betroffen sind <sup>7</sup>.

Die Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine maligne tumoröse Erkrankung des Thorax besteht aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Laboruntersuchungen, bildgebenden Verfahren sowie der Histologie.

Ziel der Diagnostik ist die exakte Bestimmung des histologischen Typs des Tumors sowie der Tumorausdehnung, um eine adäquate Therapie gewährleisten und somit die Prognose verbessern zu können <sup>8</sup>.

Erste Hinweise auf einen Tumor erhält man durch die konventionelle Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen. Zur genaueren Beurteilung ist jedoch die Computertomographie (CT) unerlässlich, denn sie stellt Form, Lage und Größe pulmonaler Raumforderungen überlagerungsfrei dar. Dadurch kann deren Lagebeziehung zu weiteren Strukturen wie Bronchien, Blutgefäßen, Pleura, Lungenspitze oder Zwerchfell genau bestimmt werden.

Entscheidend für die definitive Diagnose ist die histologische Untersuchung durch Biopsie oder Resektion. Zur Gewinnung eines Resektats wird eine diagnostische Biopsie in Lokalanästhesie durchgeführt, wobei ein Endoskop durch Mund oder Nase in die Trachea eingeführt und bis zu den Bronchen vorgeschoben wird. Ist der Tumor auf diesem Weg nicht zu erreichen, was in ca. 15 % der Fälle vorkommt, erfolgt üblicherweise eine transthorakale CT-gesteuerte Nadelbiopsie <sup>9</sup>.

Um eine Therapie planen zu können, wird der Tumor in Stadien eingeteilt (Staging). Dabei werden Tumorgöße, -ausdehnung, Organüberschreitungen, Befall hilärer und mediastinaler Lymphknoten sowie mögliche Fernmetastasierung berücksichtigt. Das Staging dient außerdem der Verlaufsbeurteilung während der laufenden Therapie. Dabei werden die Untersuchungsergebnisse nach dem TNM-System der WHO

eingeteilt (Tabelle 1). T beschreibt hierbei die lokale Ausbreitung des Tumors sowie die Tumorgröße. N erfasst hiläre, mediastinale und supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen. M beschreibt die Fernmetastasen, die durch weitere organbezogene Diagnostik erfasst werden. Unter Berücksichtigung der TNM-Klassifikation lässt sich das Lungenkarzinom nach UICC in verschiedenen Stadien einteilen (Tabelle 2). Dabei werden die prognostischen Kriterien berücksichtigt.

Das kleinzellige Lungenkarzinom wird in „limited Disease“ und „extensive Disease“ unterteilt (Tabelle 3), wobei „limited Disease“ die Stadien I bis IIIB umfasst<sup>8</sup>. „Extensive Disease“ bedeutet immer eine Metastasierung in beide Thoraxhälften. Das Stadium I wird auch als „very limited Disease“ bezeichnet.

Tabelle 1: klinische TNM-Klassifikation nach IASLC 2007

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden, oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ
T1a	Tumor weniger als 2 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus
T1b	Tumor 2-3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus
T2a	Tumor 3-5 cm in größter Ausdehnung
T2b	Tumor 5-7 cm in größter Ausdehnung
	T2a und T2b: -Hauptbronchus bis 2 cm distal der Karina frei -kein Befall der Pleura -keine Atelektase der ganzen Lunge
T3	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung Tumorinfiltration weniger als 2 cm distal der Karina, aber Karina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiven Erkrankung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit zusätzlichem Herd im gleichen Lappen oder Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
Nx	regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen LK und/oder in ipsilateralen Hilus-LK (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen LK
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären LK
<b>M</b>	<b>Metastasen</b>
Mx	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Metastasen
M1	pleuraler Befall oder Lungenmetastase kontralateral
M2	Fernmetastasen extrapulmonal



Diese Einteilung zieht unterschiedliche therapeutische Konsequenzen nach sich. Bei Vorliegen eines Stadium I oder II mit peripher gelegenen Tumor erfolgen eine Operation sowie eine adjuvante Chemotherapie in 4-6 Zyklen. Bei einem N1-Befall wird zusätzlich eine Strahlentherapie angewendet. Handelt es sich um die Stadien I und II mit zentralem Tumorbefall oder die Stadien III mit fehlender Operabilität, erfolgt primär eine Chemotherapie über 4-6 Zyklen, die nach 1-2 Zyklen durch eine Strahlentherapie ergänzt wird. Im Stadium IV bzw. extensive Disease erfolgt eine Chemotherapie. Da aufgrund des meist schlechten Allgemeinzustandes der Patienten häufig Nebenwirkungen auftreten, werden die Zyklen der Chemotherapie individuell angepasst. Eine zusätzliche Bestrahlung des Primärtumors sowie der Metastasen wird ebenfalls individuell durchgeführt <sup>10</sup>. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist der Tumor bei 70% der Patienten großflächig ausgedehnt oder hat bereits metastasiert <sup>3</sup>.

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms unter Berücksichtigung von T,N,M (UICC 1997)

okkultes Karzinom		Tx	N0	M0
Stadium	0	Tis	N0	M0
Stadium	IA	T1	N0	M0
	IB	T2a,b	N0	M0
Stadium	IIA	T1	N1	M0
	IIB	T2a,b	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium	IIIA	T3	N1	M0
		T1	N2	M0
		T2a,b	N2	M0
		T3	N2	M0
	IIIB	jedes T	N3	M0
		T4	jedes N	M0
Stadium	IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 3: Stadieneinteilung des kleinzelligen Lungenkarzinoms <sup>1</sup>

<p><b>Very limited disease (Stadium I)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1 (bis 3 cm) oder T2 (3-7 cm) ohne ipsilaterale hiläre Lymphknotenmetastasen</li> </ul>
<p><b>Limited disease (Stadium I-III nach TNM)</b></p> <p>Befall eines Hemithorax mit oder ohne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipsilaterale hiläre Lymphknotenmetastasen</li> <li>• ipsi- oder kontralaterale mediastinale Lymphknotenmetastasen</li> <li>• Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen</li> <li>• Pleuraerguss (auch bei positiver Zytologie)</li> </ul>
<p><b>Extensive disease (Stadium IV nach TNM)</b></p> <p>alle Patienten, die nicht Limited disease sind</p>

Die Therapie bei SCLC und NSCLC ist wegen der verschiedenen Tumorzellbiologie sehr unterschiedlich.

SCLC metastasieren sehr früh lymphogen und hämatogen, so dass auch in niedrigen Tumorstadien schon von einer Metastasierung ausgegangen werden muss. Tritt ein solitärer Lungenrundherd auf, so wird er immer diagnostisch kurativ operiert<sup>10</sup>. Im Stadium „very limited Disease“ folgt eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 75%. Im Stadium „limited Disease“ folgt eine simultane Radiochemotherapie. Hierbei beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate 25-50%. Das Stadium „extensive Disease“ ohne Metastasen wird durch eine Chemotherapie gefolgt von einer Radiatio behandelt. Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt unter 20%<sup>10</sup>. Sind im Stadium „extensive Disease“ Fernmetastasen aufgetreten, erfolgt die Behandlung rein palliativ.

NSCLC wachsen sehr lange lokal bevor sie Fernmetastasen ausbilden. Daher werden sie abhängig vom Stadium meist operativ therapiert. In den Stadien IA – IIB erfolgt eine Segment- oder Lappenresektion mit mediastinaler Lymphadenektomie und adjuvanter Chemotherapie. Hierbei beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 50-70%. In Stadium IIIA ist die operative Entfernung des Tumors mit adjuvanter Radiochemotherapie Methode der Wahl. Hierbei beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 30-40%. In Stadium IIIB ohne maligne Ergüsse erfolgt eine Radiochemotherapie, wobei die 3-Jahres-Überlebensrate bei 25-30% liegt. Die Stadien IIIB mit malignem Perikarderguss sowie IV werden rein palliativ therapiert, um die Lebensqualität zu verbessern. Die Lebenserwartung in diesen Stadien beträgt 10-12 Monate.

Im Folgenden sollen Tumorarten mit hoher Inzidenz von thorakaler Metastasierung diskutiert werden. Bei allen Tumorpatienten aus dieser Studie konnte einer der nachfolgend behandelten Tumore diagnostisch gesichert werden.

### **2.1.2 Thorakale Metastasen: Mammakarzinom**

Ein Mammakarzinom trat bei 10% der von uns untersuchten Tumorpatienten auf. Die Anzahl der nachgewiesenen thorakalen Metastasen betrug zwischen 4 und 11.

Als Mammakarzinom bezeichnet man einen malignen, vom Epithel der Drüsenlobuli oder der Milchgänge ausgehenden Tumor.

Es ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau mit einer Inzidenz von 76,9/100.000 und einer Mortalität von 18,2/100.000 in Deutschland <sup>11</sup>. Es stellt die häufigste Todesursache für Frauen im Alter von 35 – 55 Jahren dar.

Klinisch lässt sich in der Mehrzahl der Fälle ein schmerzloser Knoten palpieren, der immobil erscheint und gegen das umliegende Gewebe fixiert ist. In 15% der Fälle erfolgt jedoch keine Knotenbildung, sondern eine diffuse Tumorausbreitung mit Verziehungen, Faltenbildungen und einem Schweregefühl in der Brust.

Diagnostisch wird mit der Palpation begonnen, gefolgt von Mammographie und Sonographie als primäre Suche von Abnormalitäten. Wird eine suspektae Läsion entdeckt, ist eine Biopsie zur histologischen Abklärung indiziert.

Verifiziert sich der Verdacht auf ein Mammakarzinom, erfolgt eine Staging-Diagnostik durch eine konventionelle Röntgenthoraxaufnahme sowie eine CT, wobei Tumorgröße, Befall der regionalen Lymphknoten sowie eine Metastasierung berücksichtigt werden (Tabelle 4). Die Metastasen sind hauptsächlich in Knochen, Leber und Lunge lokalisiert, lassen sich selten auch in Hirn, Haut und Peritoneum finden. Die TNM-Klassifikation lässt eine Einteilung in Stadien nach UICC zu (Tabelle 5), nach denen sich die jeweilige Therapie richtet.

Tabelle 4: Klinische TNM-Klassifikation nach IASLC 2005

<b>T Primärtumor</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ
T1mic	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1a	Tumor mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumor mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
T1c	Tumor mehr als 1,0 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2,0 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand einschließlich Rippen, Intercostalmuskeln und den vorderen Serratusmuskel oder Haut Ödem (einschließlich Apfelsinhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder
T4b	Satellitenknötchender Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
T4d	entzündliches inflammatorisches Karzinom
<b>N Regionäre Lymphknoten</b>	
Nx	regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären LK
N2a	Metastasen in ipsilateralen axillären LK, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastasen in klinisch erkennbaren ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3a	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären LK
N3b	Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären LK
<b>M Metastasen</b>	
Mx	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Metastasen
M1	Metastasen in Lunge, Leber oder Knochen

Tabelle 5: Stadiengruppierung des Mammakarzinoms unter Berücksichtigung von T,N,M <sup>12</sup>

okkultes Karzinom		Tx	N0	M0
Stadium	0	Tis	N0	M0
Stadium	I	T1	N0	M0
Stadium	IIA	T0, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	IIB	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium	IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
		N3	N1, N2	M0
	IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
	IIIC	jedes T	N3	M0
Stadium	IV	jedes T	jedes N	M1

Ist eine lokale Exzision bei nicht-invasiven Karzinomen ohne Fernmetastasierung möglich, erfolgt in der Regel eine operative Therapie. Lokalrezidive werden ebenfalls operativ entfernt. Da jedoch in 60% der Fälle bereits Metastasen vorliegen, erfolgt

eine Radiochemotherapie mit eventueller sich anschließender Operation, was vom jeweiligen Stadium abhängt und individuell beurteilt werden muss.

### **2.1.3 Thorakale Metastasen: Kolorektales Karzinom**

Das kolorektale Karzinom trat mit 33% am häufigsten bei denen von uns untersuchten Patienten auf. Die Anzahl der Lungenrundherde lag im Maximum in einem Fall bei 80 Herden.

Beim kolorektalen Karzinom handelt es sich um einen malignen Tumor, der von der Schleimhaut des Dickdarms ausgeht.

Als eines der häufigsten Malignome der westlichen Welt steht das kolorektale Karzinom bei Frauen nach Mamma- und Cervixkarzinom an dritter, bei Männern nach Lungen- und Magenkarzinom ebenfalls an dritter Stelle<sup>13</sup>. Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, liegt bei ca. 5% und steigt mit zunehmendem Lebensalter an<sup>14</sup>. So liegt die Inzidenz bei Patienten von 60-65 Jahren bei 15-20 je 100 000, bei Patienten über 75 Jahren hingegen bereits bei 40-50 je 100 000<sup>14</sup>.

Daher wird empfohlen, sich ab einem Lebensalter von 50 Jahren regelmäßig einem Screening zu unterziehen. Dieses sieht alle 5 Jahre eine Sigmoidoskopie und alle 10 Jahre eine Koloskopie vor. Die American Cancer Society empfiehlt sogar zusätzlich eine Doppelkontraströntgenaufnahme und eine Computertomographieaufnahme alle 5 Jahre<sup>14</sup>. Frühzeitige Erkennung ermöglicht ein zeitnahe therapeutisches Vorgehen und verbessert somit die Prognose<sup>15</sup>.

Der häufigste Typ des kolorektalen Karzinoms ist das Adenokarzinom mit ca. 80%. Seltener handelt es sich um ein muzinöses Karzinom, Siegelringkarzinom, adenosquamöses Karzinom, medulläres und undifferenziertes Karzinom.

Das kolorektale Karzinom ist meistens im Rektosigmoid zu finden (55%), davon 40% ausschließlich im Rektum. An zweiter Stelle steht das proximale Kolon mit Lokalisation im Zökum zu 13% und im Colon ascendens zu 9%. Zu 11% tritt das Kolonkarzinom im Colon transversum auf, sehr selten hingegen im Colon descendens (6%)<sup>16</sup>.

Das primäre Tumorwachstum des Kolonkarzinoms erfolgt polypoid in Richtung des Darmlumens, kann jedoch auch die Muscularis propria infiltrieren. Das

Rektumkarzinom kann sich auf lymphogenem Weg weiter ausbreiten in die paraaortalen Lymphknoten, die Beckenwand sowie die inguinalen Lymphknoten. Die hämatogene Metastasierung erfolgt primär in die Leber, danach in die Lunge, bevor es zu einer generalisierten Ausbreitung kommen kann.

Diagnostisch beginnt man mit der rektal-digitalen Austastung, durch die bereits 10% der kolorektalen Karzinome und 25% der rektalen Karzinome erkannt werden. Danach erfolgt die komplette Koloskopie mit Biopsie. Anschließend erfolgt das Staging mit Hilfe einer CT von Thorax und Abdomen um die lokale Ausbreitung sowie die Metastasen zu bestimmen (Tabelle 6). Beim kolorektalen Karzinom sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in ca. 25% der Fälle bereits Lebermetastasen aufgetreten<sup>17</sup>. Beim Rektumkarzinom finden sich in 5% der Fälle Lungenmetastasen<sup>18</sup>, die durch hämatogene Streuung entstehen. Die anfänglichen Mikrometastasen wachsen zu Lungenrundherden, die in der Regel in beiden Lungen liegen und multipel vorkommen.

Anhand der prognostischen Kriterien erfolgt eine Einteilung in Stadien nach UICC (Tabelle 7).

Tabelle 6: klinische TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms nach IASLC 2005

<b>T</b>		<b>Primärtumor</b>
	Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in Situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1		Tumor infiltriert Submukosa
T2		Tumor infiltriert Muscularis propria
T3		Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4		Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viscerale Peritoneum
<b>N</b>		<b>Regionäre Lymphknoten</b>
Nx		regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
N0		keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Metastasen in 1-3 regionären LK
N2		Metastasen in 4 oder mehr regionären LK
<b>M</b>		<b>Metastasen</b>
Mx		das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0		keine Metastasen
M1		Fernmetastasen

Tabelle 7: Stadiengruppierung des kolorektalen Karzinoms unter Berücksichtigung von T,N,M (UICC 2005)

okkultes Karzinom		Tx	N0	M0
Stadium	0	Tis	N0	M0
Stadium	I	T1, T2	N0	M0
Stadium	II	T3, T4	N1	M0
Stadium	III	jedes T	N1, N2	M0
Stadium	IV	jedes T	jedes N	M1

Therapeutisch ist eine radikale Tumorresektion mit Entfernung des regionalen Lymphabflussgebiets Mittel der Wahl.

Beim Rektumkarzinom erfolgt bei Lokalisation des Tumors im oberen oder mittleren Drittel eine anteriore Rektumresektion, wobei der Sphinkter erhalten wird. Ist der Tumor im unteren Drittel lokalisiert, wird eine abdominoperineale Rektumextirpation mit Anlage eines Kolostomas durchgeführt.

Beim Kolonkarzinom erfolgt je nach Lokalisation eine rechts- oder linksseitige Hemikolektomie- oder eine Transversumresektion. Weiterhin werden umschriebene Lebermetastasen entfernt.

Palliativ kommen Umgehungsanastomosen infrage.

Bei bereits aufgetretenen Metastasen erfolgt häufig eine adjuvante Chemo- bzw. Radiochemotherapie.

Patienten über 75 Jahre lehnen eine Chemo- bzw. Strahlentherapie jedoch meistens ab<sup>19,20</sup>.

Die Prognose ist abhängig vom jeweiligen Stadium. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in Stadium I nahezu 100%, in Stadium III 60%. In Stadium IV beträgt die maximale Lebenserwartung noch fünf Jahre.

#### **2.1.4 Thorakale Metastasen: Pankreaskarzinom**

Das Pankreaskarzinom ist ein maligner Tumor der Bauchspeicheldrüse. In unserer Studie waren 6 % der untersuchten Patienten betroffen.

Die Inzidenz in Deutschland beträgt bei Männern 12,5/100.000, bei Frauen 10,4/100.000<sup>16</sup>. Die Mehrzahl der betroffenen Patienten ist zwischen 60 und 80 Jahre alt. In 85-90% der Fälle handelt es sich beim Pankreaskarzinom um ein duktales Adenokarzinom.

70% der Tumoren sind im Pankreaskopf lokalisiert, 20% im Korpusbereich und 10% im Schwanzbereich. Der Tumor breitet sich sehr früh invasiv in das peripankreatische Gewebe aus und infiltriert häufig die V. mesenterica superior bzw. die V. portae. Die Metastasierung erfolgt früh auf lymphogenem Weg in die paraaortalen Lymphknoten sowie die Lymphknoten der Leberpforte. Fernmetastasen finden sich primär in der Leber und in den Lymphknoten und erst später in der Lunge.

Da typische Frühsymptome häufig fehlen, gerade bei Tumorlokalisierung im Pankreaskorpus und Pankreasschwanz mit fehlenden Zeichen einer Cholestase, wird die Diagnose oft erst spät gestellt. Dabei ist das primäre bildgebende Verfahren der Wahl die Sonographie, um die lokale Ausdehnung zu bestimmen und mögliche Lebermetastasen aufzuspüren. Zum weiteren Staging ist wiederum eine CT-Untersuchung von Thorax und Abdomen die Methode der Wahl (Tabelle 8). Das Pankreaskarzinom wird nach der TNM-Klassifikation unter prognostischem Aspekt in vier Stadien eingeteilt (Tabelle 9).

Tabelle 8: Klinische TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms nach IASLC 2005

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2,0 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
Nx	regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M</b>	<b>Metastasen</b>
Mx	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Metastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 9: Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms unter Berücksichtigung von T,N,M nach AJCC (AJCC 1997)

	Stadium	0	Tis	N0	M0
Stadium	I		T1, T2	N0	M0
Stadium	II		T3	N1	M0
Stadium	III		T1, T2, T3	N1	M0
Stadium	IVA		T4	jedes N	M0
Stadium	IVB		jedes T	jedes N	M1



Therapeutisch ist eine kurative chirurgische Behandlung wegen der wie oben beschrieben späten Diagnosestellung nur bei wenigen Patienten möglich. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt nach einer in kurativer Absicht durchgeführten Operation bei unter 5% <sup>20</sup>.

Palliativmaßnahmen wie eine endoskopische Cholangiodrainage führen zu einer mittleren Lebenserwartung von 6-9 Monaten nach Diagnosestellung. Auch die Strahlen- und Chemotherapie sprechen lediglich in 5-25% der Fälle an. Die Radiatio kann zur Schmerzlinderung bei nicht resezierbaren Tumoren eingesetzt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unter 1%.

### **2.1.5 Thorakale Metastasen: Malignes Lymphom**

Die Gruppe der malignen Lymphome bilden neoplastische Erkrankungen lymphatischer Zellen. Hierbei werden Hodgkin-Lymphome von Non-Hodgkin-Lymphomen unterschieden.

#### *2.1.5.1 Morbus Hodgkin*

Morbus Hodgkin trat bei 6% der von uns untersuchten Tumorpatienten auf.

Es handelt sich hierbei um ein monoklonales malignes B-Zell-Lymphom. Histologisch finden sich Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen.

Die Inzidenz liegt bei 2,9/100.000 im Jahr für Männer und bei 2,4/100.000 für Frauen<sup>21</sup>. Die Ursachen der Entstehung sind unbekannt, wobei ein Zusammenhang mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) angenommen wird. In ca. 50% der Fälle kann DNA des EBV in den malignen Zellen des Pankreaskarzinoms nachgewiesen werden <sup>22</sup>.

Das Lymphom entwickelt sich aus B-Lymphozyten des Keimzentrums in einem einzigen Lymphknoten und breitet sich von dort lymphogen aus. Erst in fortgeschrittenem Stadium erfolgt die Metastasierung auf hämatogenem Weg.

Klinisch lassen sich eine schmerzlose Lymphknotenschwellung sowie häufig eine typische B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) feststellen.

Das klinische Staging nach der Ann-Arbor-Klassifikation wird durchgeführt anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren, Blutuntersuchung sowie dem Ergebnis der Erstbiopsie (Tabelle 10). Die Lungenbeteiligung beschränkt sich meist auf einen Lungenlappen und wird dann als lokalisierte extralymphatische Erkrankung angesehen.

Tabelle 10: Ann-Arbor-Klassifikation<sup>9</sup>

Stadium	I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder eines einzigen extranodalen Herdes
Stadium	II	Befall von größer/gleich 2 Lymphknotenregionen Befall eines extralymphatischen Gewebes plus einer oder mehrer Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium	III	Befall von Lymphknotenregionen Befall von extralymphatischem Gewebe plus einer oder mehrer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells III1: subphrenischer Befall beschränkt auf Milz (IIIS), paraaortale und zeoliakale Lymphknoten II2: subphrenischer Befall paraaortaler, iliakaler und inguinaler LK
Stadium	IV	disseminierter Befall eines oder mehrer Organe (z.B. Leber, Knochenmark) mit oder ohne gleichzeitigem Lymphknotenbefall
	A	keine Allgemeinsymptome
	B	Fieber (>38 Grad C, nicht anderweitig erklärbar), Nachtschweiß (so stark, dass Wäsche gewechselt werden muss), Gewichtsverlust (> 10% des KG in 1/2 Jahr)
	E	extranodaler Befall (z.B. Befall der Lunge, Nieren, Haut)

Therapeutisch erfolgt eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Dabei beträgt die Heilungsrate in den Stadien I und II über 90%, im Stadium III und IV 70%. Zu beachten ist jedoch die hohe Rezidivrate von 10-20%.

#### 2.1.5.2 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

In unserer Gruppe der Tumorpatienten wurde in 9% der Fälle ein Non-Hodgkin-Lymphom festgestellt.

Es handelt sich dabei um eine Gruppe klonaler Neoplasien des lymphatischen Systems, die von Vorläuferzellen der B- und T-Lymphozyten ausgehen. Histologisch unterscheidet sich das Non-Hodgkin-Lymphom vom Morbus Hodgkin durch das Fehlen von Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen.

Die Inzidenz beträgt 10-15/100.000 in Deutschland pro Jahr <sup>22</sup>.

Das Lymphom entsteht pathologisch durch maligne Transformationen auf verschiedenen Stufen der Lymphozytenentwicklung. Dabei wird unterschieden zwischen B- und T-Zell-Lymphomen. Abhängig von der Stufe der Lymphozytenentwicklung entsteht entweder ein schnell proliferierendes, aggressives Lymphom aus unreifen, wachstumsaktiven Vorläuferzellen oder ein langsam-proliferierendes indolentes Lymphom aus ausgereiften Lymphozyten mit geringer Teilungsaktivität.

Klinisch lassen sich unspezifische Allgemeinsymptome feststellen wie Müdigkeit und B-Symptomatik. Weiterhin sind die Lymphknoten im Halsbereich tastbar geschwollen. Die Ausbreitung wird nach dem Ann-Arbor-Schema (Tabelle 10) klassifiziert, wobei nach primär nodaler (70%) und primär extranodaler (30%) Manifestation unterschieden wird <sup>21</sup>.

Weiterhin können Tumorerfiltrate in der Lunge auftreten, die sich als fleckige, konfluierende Infiltrate, als mikronoduläre Infiltrate oder als rundherdartige Infiltrate darstellen lassen. In unsere Studie wiesen alle Non-Hodgkin-Patienten mindestens ein rundherdartiges Infiltrat auf. Das Maximum betrug hierbei 50 Infiltrate.

Die Therapie erfolgt nach der Stadieneinteilung. Niedrigmaligne NHL werden in den Stadien I und II kurativ bestrahlt. In den Stadien III und IV erfolgt eine palliative Behandlung zur Linderung der Beschwerden. Der Therapieverlauf erstreckt sich über Jahre, wobei die Patienten oft an Infektionen oder Blutungen sterben. Hochmaligne NHL werden in allen Stadien umgehend mit Chemotherapeutika behandelt wobei eine kurative Therapie angestrebt wird <sup>21</sup>. Die Chemotherapie erfolgt meist nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon) in Kombination mit Rituximab. Dabei wird ein Therapieintervall von 14 Tagen eingehalten, was zu einer Verbesserung der Prognose führt und eine Remission von 68% erreicht.

## **2.2 Indikation zur Thorax-CT bei Nicht-Tumor-Patienten**

### **Lungenembolie**

Die Indikation zur CT wurde bei 24% unserer Nicht-Tumor-Patienten aufgrund des Verdachts auf das Vorliegen einer Lungenembolie gestellt.

Unter einer Lungenembolie versteht man die Verlegung von Pulmonalarterien oder deren Ästen durch eine venöse Embolie. Die Inzidenz in Deutschland beträgt bei Menschen unter 15 Jahren  $<5/100.000$  / Jahr, bei den über 80 jährigen  $450-600/100.000$  / Jahr, steigt also mit zunehmendem Alter deutlich an <sup>23</sup>.

Diagnostisch wird unter anderem eine thorakalen Angio-CT gefertigt, worauf man sehr gut die Emboli sichtbar machen kann. Als Nebenbefunde lassen sich ein Pleuraerguss, Lungenrundherde oder Tumoren in 50% der Fälle erkennen <sup>24</sup>. Alle unserer Patienten wiesen zwischen zwei und neun Lungenrundherden auf.

### **Lungenfibrose**

Als Lungenfibrose bezeichnet man den bindegewebig-narbigen Umbau des Lungengerüsts als Endzustand interstitieller chronisch-entzündlicher Lungenerkrankungen.

Bildgebende diagnostische Verfahren sind die Röntgenthoraxaufnahme, auf der sich zystische Umbauzonen des Lungengewebes erkennen lassen (Honigwabenstruktur), sowie die CT, auf der sich interstitielle Veränderungen, basale und periphere Verschattungen erkennen lassen. 16% unserer Patienten litten an einer Lungenfibrose, bei jedem wurden bis zu 5 Lungenrundherden gefunden.

### **Pneumonie**

Die Pneumonie trat in 6% der Fälle bei den Patienten der Studie auf. Hierbei handelt es sich um eine akute oder chronische Infektionserkrankung der Lunge durch Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen oder Parasiten.

Es ist die häufigste Infektionskrankheit mit einer Inzidenz von 450 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr weltweit <sup>25</sup>.

Zur genaueren Diagnosesicherung kann auch eine CT angefertigt werden. Die Pneumonie verursacht in seltenen Fällen benigne Lungenrundherde <sup>26</sup>. Unsere Patienten wiesen zwischen zwei und 10 Herde auf.

### **Zystische Fibrose (Mukoviszidose)**

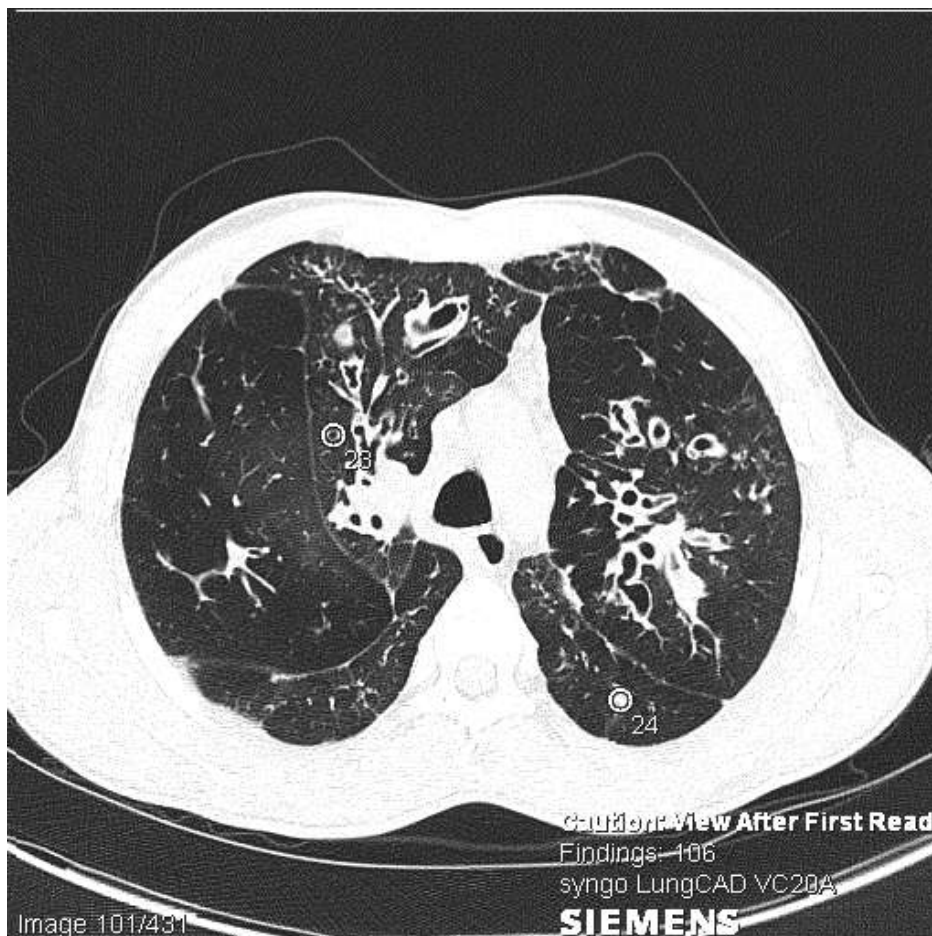
Die Zystische Fibrose ist eine hereditäre Stoffwechselstörung, die sich als Dysfunktion exokriner Drüsen äußert. Betroffen sind vor allem die Lunge und die Bauchspeicheldrüse.

Es handelt sich hierbei um die häufigste angeborene Stoffwechselstörung mit einer Inzidenz von 1 je 2500 Neugeborene in Europa <sup>27</sup>.

Von unseren Patienten waren 10% betroffen. Die Zahl der Lungenrundherde reichte von zwei bis zu 106 Herden in einer CT-Aufnahme (Bild 1).

Vor allem bei von der Lunge ausgehenden Beschwerden ist eine CT indiziert (Bild 1), in der man neben Lungenrundherden auch Bronchiektasien oder peribronchiale Wandverdickungen findet <sup>28</sup>. Weiterhin erhält man morphologische Informationen. Außerdem eignet sich die CT zu einer Follow-up Untersuchung, da die Lungeninsuffizienz als häufige Komplikation der zystischen Fibrose gilt <sup>29</sup>

*Bild 1: CT-Aufnahme von einem 23-jährigen Mann mit zystischer Fibrose. CAD hat insgesamt 106 Rundherde entdeckt. Laut Befund des Radiologen gibt es keinen Anhalt für einen malignen Tumor.*



### ***Chronische Bronchitis und COPD (chronic obstructive pulmonary disease)***

20% der von uns untersuchten Nicht-Tumor-Patienten litten an einer COPD. Darunter versteht man die Kombination aus chronischer Bronchitis und einem Lungenemphysem<sup>30</sup>.

In Deutschland leiden 15% der Männer und 8% der Frauen an chronischer Bronchitis, 10% davon an COPD<sup>30</sup>.

Bei Verdacht auf Vorliegen einer COPD werden eine Röntgen-Thorax-Aufnahme sowie eine CT gefertigt. Auf der CT wiesen alle unsere Patienten zwischen zwei und 24 Lungenrundherden auf.

### ***2.3 Lungenrundherde***

Ein Lungenrundherd ist definiert als annähernd kugelförmiger, in der Lunge gelegener Verdichtungsbezirk mit einem Durchmesser von maximal 3 cm<sup>31,32</sup>. Man unterscheidet zwischen solitären und multiplen, d.h. drei oder mehr, auftretenden Lungenrundherden.

Lungenrundherde sind die häufigsten radiologischen Befunde in der Lunge. Sie sind meist unspezifisch, da es viele verschiedene Entstehungsursachen gibt:

Neben dem Bronchialkarzinom und dem Sarkom als maligne Primärtumoren der Lunge, welche häufig initial als solitärer Lungenrundherd auftreten, lassen beidseits multipel und im Lungenmantel lokalisierte Lungenrundherde auf hämatogene Metastasen extrapulmonaler Tumoren schließen.

Weitere Tumoren wie das Adenom, Hamartom, das in 50% der Fälle kalzifiziert<sup>33</sup>, Mesotheliom oder Neurofibrom können ebenfalls Ursachen für Lungenrundherde sein.







Neben Neoplasien können sich neben entzündlichen Erkrankungen wie Tuberkulose oder atypische Pneumonien, Autoimmunerkrankungen wie Rheuma oder Morbus Wegener auch Lungeninfarkte, Hämatome oder bronchiogene Zysten radiologisch als Lungenrundherd darstellen. Auch Pneumokoniosen (z.B. die Silikose) oder Erkrankungen wie die Sarkoidose zeigen häufig den Befund von intrapulmonalen Rundherden bzw. Noduli im CT oder Röntgenbild.

### 2.3.1 Diagnostik von Lungenrundherden

Die Morphologie der Lungenrundherde ist ein wichtiges Kriterium zur Differenzierung zwischen Benignität und Malignität, was sich vor allem beim Auftreten solitärer Lungenrundherde als schwierig erweist. Darüber hinaus liefert diese Morphologie auch Hinweise für eine korrekte Indikationsstellung bezüglich der weiteren Abklärung (wie Anfertigen einer PET-CT oder Entnahme einer Biopsie) sowie eventuell folgende therapeutische Maßnahmen.

Ein glatter und scharf begrenzter Rand deutet auf Benignität hin, wogegen unscharfe Ränder, Corona radiata oder Pleurafinger, die vom Tumor zur Pleura viszeralis reichen, für Malignität sprechen (Bild 2). Das Kriterium der Randbegrenzung ist jedoch nicht immer eindeutig. Auch pulmonale Metastasen können z.T. einen scharf begrenzten Rand zeigen. Dies hängt u.a. vom Primarius ab.

Bild 2: verschiedene Strukturen von Lungenrundherden in der CT <sup>34</sup>

	Benignität: der Lungenrundherd ist rund und glatt und lässt sich von der Umgebung scharf abgrenzen		Malignität: lobuliert
	Malignität: Corona radiata viele strahlige Ausläufer		Malignität: Pleurafinger das Interlob ist strangartig verdichtet, meist pleuranahe Veränderungen
	Malignität: unscharfe Begrenzung		Malignität: Rigler-Nabelzeichen: befindet sich am Eintrittsort der Gefäße

Die Dignität kann ebenfalls anhand der Kontrastmittelaufnahme beurteilt werden, welche mit Werten über 15 HE (Differenz zwischen nativen und KM-verstärkten Bild) auf Malignität deutet <sup>35</sup>. Während der CT-Aufnahme wird der Absorptionsgrad der unterschiedlichen Gewebearten gemessen und auf den einzelnen Bildern in Graustufen dargestellt. Als Maß für die Auswertung dient die Hounsfield-Einheit (HE) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Dichtewerte in der CT <sup>36</sup>

<b>Gewebe</b>	<b>Hounsfield-Einheit (HE)</b>
Luft	-1000
Lunge	-500
Fett	-100-0
Wasser	0
Leber (nativ)	40-60
frische Blutung	70-90
Leber nach Kontrastmittelgabe	ca. 150
Spongiosa	300
Kompaktal	>1000

Ein guter Indikator für die Benignität sind der radiologische Nachweis von Fettgewebe sowie der Nachweis einer homogenen und randbetonten Verkalkung. Weist der Lungenrundherd eine exzentrische Verkalkung auf, ist das eher ein mögliches Kriterium für Malignität.

Ein weiteres Kriterium zur Dignitätsbeurteilung ist die Tumorgöße. Ist der Tumor im maximalen Durchmesser größer als 3mm, weist das auf Malignität hin (Bild 4). Oftmals werden auch die Nachbarstrukturen verdrängt.

Das Auftreten eines solitären Lungenrundherdes deutet eher auf Benignität hin. Die Zunahme der Anzahl und Größe lässt eine maligne Neoplasie vermuten (Bild 3).

Weitere Verfahren zur Abklärung wie beispielsweise eine Biopsie richten sich nach Größe und Lage des Lungenrundherdes. 40% der Malignome sind in der Lungenperipherie lokalisiert, und zwar mind. 2 cm distal der Karina <sup>35</sup>.

Weiterhin zu berücksichtigen ist bei der Indikationsstellung der weiteren therapeutischen Maßnahmen neben dem zu erwartenden therapeutischen Erfolg das individuelle Risikoprofil des Patienten. Malignome treten häufig ab einem Alter von über 50 Jahren auf. Ein wichtiger Faktor zur Begünstigung der Entstehung von Malignomen ist der Konsum von Zigaretten. Ein Raucher von mehr als 20 Zigaretten pro Tag hat ein deutlich erhöhtes Risiko, ein Malignom zu entwickeln.



Bild 3: CT-Aufnahme einer 78 Jahre alten Patientin mit kleinzelligem Bronchialkarzinom. Das Metastasenwachstum ist im Vergleich zur Voruntersuchung deutlich zu erkennen.

- a) Zwei Lungenrundherde wurden von CAD markiert. Der Durchmesser von Finding 19 beträgt 0,36 cm.
- b) Das gleiche CT-Bild ohne CAD-Markierungen. Der Radiologe entdeckte die Lungenrundherde.
- c) Der gleiche Rundherd wurde von CAD in einer CT-Aufnahme drei Monate später markiert. Mittlerweile beträgt der Durchmesser 1,46 cm.
- d) Das gleiche Bild ohne CAD-Markierungen.

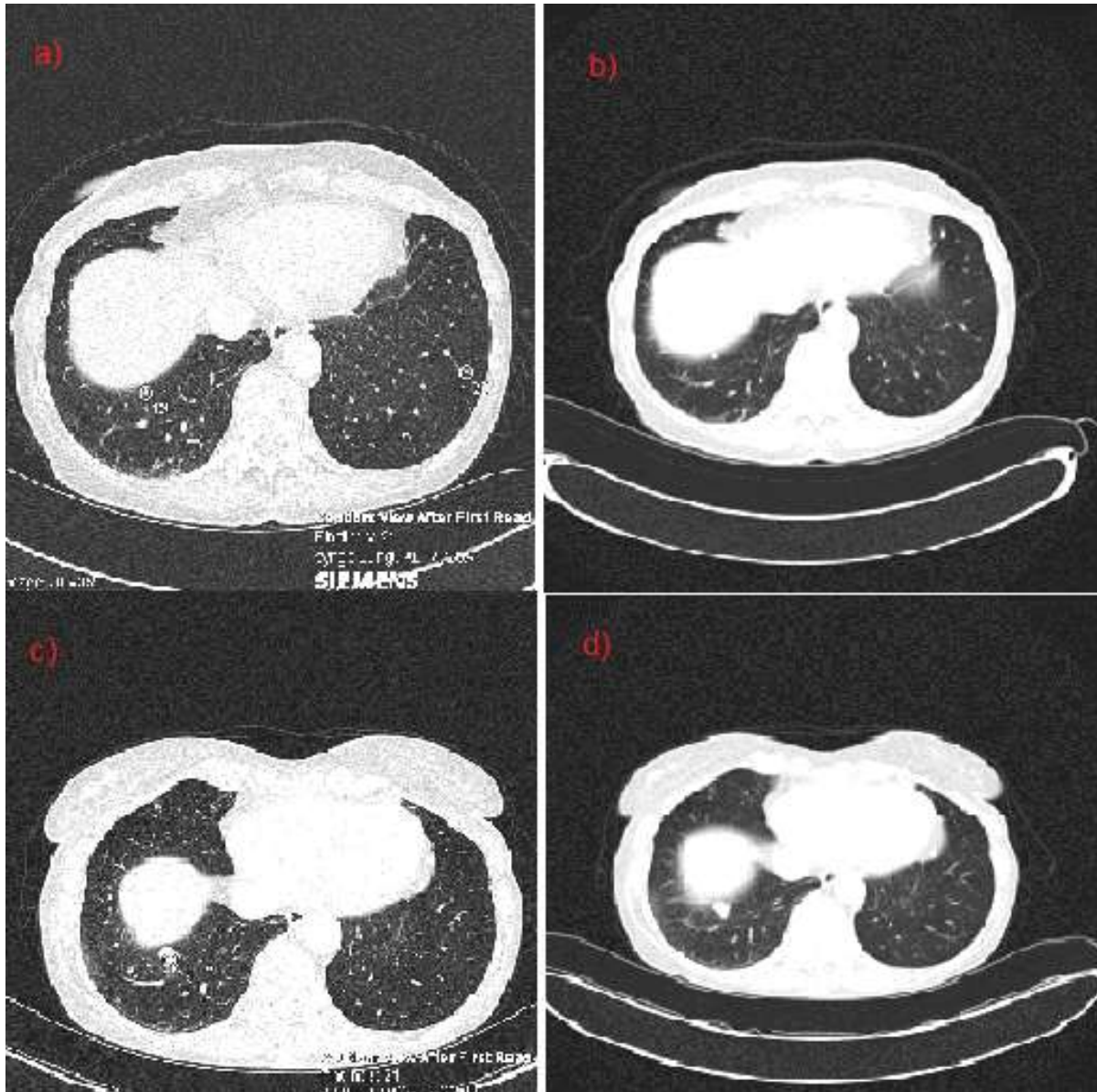


Bild 4: Lungenrundherd mit einem maximalen Durchmesser von 2,54 cm.



### **2.3.2 Therapie von Lungenrundherden**

Die Therapie von Lungenrundherden richtet sich primär nach ihrer Dignität. Der Verdacht auf Malignität bleibt bis zum Beweis des Gegenteils bestehen<sup>37</sup>. Eine häufige Ursache für Lungenrundherde stellt das periphere Lungenkarzinom dar, was 40% aller Malignome in der Lunge ausmacht<sup>37</sup>. Dabei liegen diese Herde mindestens zwei cm distal der Karina<sup>8</sup>. Obwohl viele kleine entzündlich bedingte Granulome ebenfalls in der Lungenperipherie liegen, ist eine Resektion bei bestehender Operabilität indiziert<sup>37</sup>. Die Herde werden dabei thorakoskopisch reseziert. Während der Operation wird dann eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt. Sollte sich hierbei der Verdacht auf Malignität bestätigen, erfolgt die definitive Entfernung des gesamten Tumors in derselben Sitzung. Ist der Lungenrundherd inoperabel, sind

weitere diagnostische Maßnahmen wie die transthorakale Nadelstanzbiopsie, die Fluoreszenzbronchoskopie oder die PET-CT indiziert.

Die Indikation zum operativen Vorgehen ist nicht gegeben, wenn radiologisch die Benignität des Lungenrundherdes nachgewiesen werden kann. Ein Kriterium für Benignität liegt dann vor, wenn der Lungenrundherd ausgeprägte Verkalkungen aufweist oder sich über einen Beobachtungszeitraum von mindestens zwei Jahren als größenkonstant erweist bzw. der Durchmesser kleiner als 5 mm ist. Dann erfolgt die Kontrolle durch eine weitere CT-Untersuchung nach 12 Monaten.

Für den Zeitpunkt der Verlaufsbeobachtung ausschlaggebend ist die Größenzunahme bei unklaren Lungenrundherden mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm<sup>1</sup> : (Tabelle 12)

Tabelle 12: Verlaufskontrolle von LRH<sup>31</sup>

LRH < 4mm Durchmesser	Kontrolle nach 12 Monaten
LRH 4-8 mm Durchmesser	Kontrolle alle 3 Monate bei Größenzunahme Resektion
LRH 8-20 mm Durchmesser	weitere Abklärung durch PET-CT
LRH > 20 mm Durchmesser	Biopsie/Resektion

Bleibt die Größe im Rahmen der Messtoleranz über einen Zeitraum von 2 Jahren konstant, gilt der Lungenrundherd als benigne<sup>33</sup>, da ein Malignom sein Volumen meist innerhalb der ersten 18 Monate verdoppelt.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Computertomographie**

Die Computertomographie (CT) fand im Jahre 1972 erstmalige Anwendung in der klinischen Praxis. Es handelt sich hierbei um ein Röntgenschnittverfahren, das zum Bildaufbau einen Computer verwendet.<sup>38</sup> Ein Rohdatensatz wird erstellt, aus dem sich ein Schnittbild errechnen lässt, das eine überlagerungsfreie Darstellung der Organe des menschlichen Körpers liefert.

#### **3.1.1 Spiral-CT**

1989 wurde das Spiral-CT von W. Kalender in die Radiologie eingeführt<sup>39</sup>. Hierbei bediente man sich der Schleifringtechnik zur Spannungszuführung, wodurch eine Dauerrotation der Röhre, d.h. ohne nach einer Umdrehung von 360° eine Pause einlegen zu müssen, ermöglicht wurde. Die Röhre beschreibt eine spiralförmige Bahn um den Patienten, während sich der Patiententisch gleichzeitig kontinuierlich vorwärts bewegt<sup>40</sup>. Dadurch konnte die Scanzeit erheblich reduziert werden. Statt der bis dahin nur möglichen Einzelaufnahme konnten nun kontinuierliche Datenvolumina erfasst werden.

#### **3.1.2 Mehrschicht-CT**

Die Technik des Mehrschicht-CT (MSCT) oder Multidetektor-CT (MDCT) begann 1993 mit der Einführung eines Zweischicht-Spiral-Scanners. Seit 2001 fanden 16-Zeilen-Geräte ihre Anwendung in der Radiologie, die simultan 16 Schichten aufnehmen können. Heute benutzt man Geräte mit bis zu 320 Zeilen und einer Detektorbreite von z.T. mehr als 15 cm.

So sind kleinste Kollimationen (Schichtdicken unter 0,5 mm) und eine Röhrenrotationszeit von weniger als 0,5 Sekunden möglich geworden, was zu einer dramatischen Verbesserung der räumlichen und zeitlichen Auflösung führt.

Das primär zweidimensionale Bild kann nun – bei entsprechend hohen Auflösungen in z-Achsen Richtung - in ein dreidimensionales Bild umgewandelt werden.

### **3.1.3 Bildakquisition**

Die Bildakquisition erfolgt während der Spiral-CT-Aufnahme kontinuierlich. Die Rotation der Detektoren und der Röhre erfolgt spiralförmig kontinuierlich um den Patienten, der gleichzeitig auf seinem Tisch vorgeschoben wird. So kann innerhalb des Scanvolumens an jeder beliebigen Position ein axiales CT-Bild errechnet werden. Durch diese lückenlose Darstellung lässt sich jede Struktur im Scanbereich rekonstruieren, auch wenn deren Durchmesser unterhalb der Schichtdicke liegt.

Die Bewegungsartefakte werden reduziert, indem man sich der linearen Interpolation bedient. Rotiert die Röhre einmal um den Patienten, beschreibt also eine Bahn von 360 °, sind die Daten von Anfangs- und Endpunkt unterschiedlich. Die lineare Interpolation liefert die gewünschten Daten unter Verwendung der Messdaten an den identischen Winkelpositionen aus jeweils zwei aufeinanderfolgenden Rotationen.

### **3.1.4 Geräte**

Wir benutzten zur Erstellung der CT-Daten für diese Promotion folgende MSCT-Geräte:

#### *- 64-Zeilen-CT*

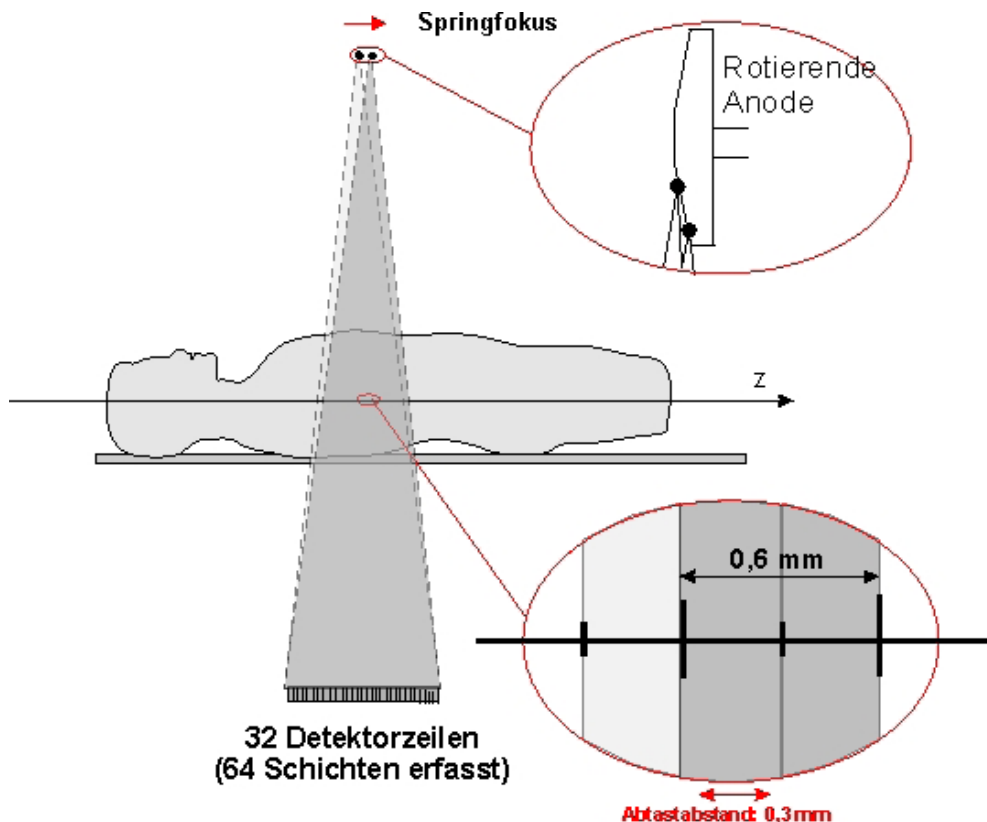
Dieses Gerät gewährleistet mit seiner räumlichen Auflösung - von 0,4 mm - und seiner hohen Rotationsgeschwindigkeit der Röntgenröhre in <1s eine hohe Detailgenauigkeit.

In der Gantry liegt eine Stratonröntgenröhre genau gegenüber dem Detektor, der aus einer Spezialkeramik besteht, die für eine effektive Umwandlung der Röntgenstrahlen in Lichtsignale sorgt. Um die Auflösung zu verfeinern, bedient man sich der z-Sharp-Technologie<sup>41</sup>. Sie ermöglicht Zeilendicken von 0,6-1,2 mm durch feine Rasterung der Detektorkeramik sowie durch Nutzung einer 64-Kanal-Detektorelektronik. Weiterhin verfügt das Gerät über einen neu entwickelten Springfokus, der den Fokus des Röntgenstrahls entlang der Patientenachse 4600 mal pro Sekunde um eine halbe Zeilenbreite verschiebt, so dass dieser aus zwei minimal verschiedenen Winkeln auf den Patienten trifft. Daraus entstehen zwei mal 32 Schnittbilder, also insgesamt 64 Schnittbilder pro Akquisition, wodurch eine

isotrope räumliche Auflösung von 0,4 mm in allen Raumrichtungen ermöglicht wird (Bild 5).

*Bild 5: Springfokustechnologie.*

*Durch die periodische Bewegung des Brennflecks werden die Röntgenstrahlen im Drehzentrum um eine halbe Zeilenbreite versetzt, wodurch eine Kollimation von  $64 \times 0.3$  mm erreicht werden kann.*



[Abb. aus Kalender 2006: Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen]<sup>40</sup>

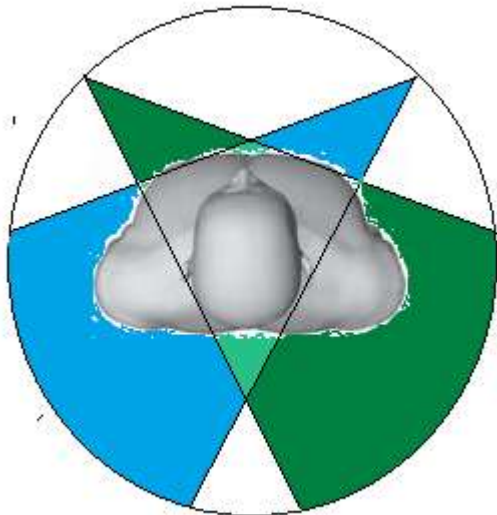
Die hohe Bildqualität entsteht unter anderem durch Steigerung der Rotationsgeschwindigkeit der Röntgenröhre, durch eine Verringerung von Größe und Gewicht dieser Röhre. Diese rotiert in 0,33 Sekunden einmal um den Patienten. Somit ist es möglich, eine Thoraxaufnahme eines Untersuchungsgebietes von 40 cm Länge mit einer Auflösung von 0,4 mm in einer Untersuchungszeit von 6 sec zu

fertigen, so dass Probleme mit der Atemanhaltezeit und Bewegungsartefakten praktisch nicht mehr auftreten <sup>41</sup>.

#### *- Dual Source CT*

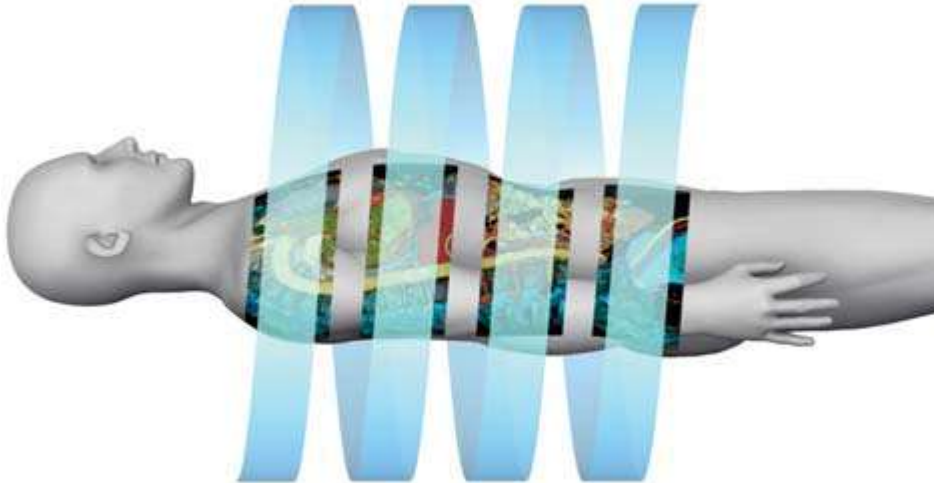
Dieses Gerät zeichnet sich durch seine Zweiröhren-Technik, eine hohe Akquisitionsgeschwindigkeit bei gleichzeitig deutlicher Strahlendosisreduktion aus. Es handelt sich hierbei um ein Dual-Source-CT, bei dem zwei Röntgenröhren mit variablen Spannungen von jeweils 80-140 kV mit je einem gegenüberliegenden Detektor simultan um den Patienten rotieren (Bild 6). Die Gantry rotiert in 0,28 ms einmal um die eigene Achse. Gleichzeitig kann ein höherer Tischvorschub als bei einem Single-Source-CT erfolgen, was zu einer Geschwindigkeit (Tischvorschub) von bis zu 458 mm / sec führt (Bild 7). Somit ist die Fertigung einer kompletten Thoraxaufnahme in 0,6 sec möglich.

*Bild 6: Dual-Source-CT <sup>42</sup>*



*Zwei Röntgenstrahler mit in unserem Fall gleicher Röhrenspannung (kV) ermöglichen die gleichzeitige Akquisition von zwei unterschiedlichen Datensätzen*

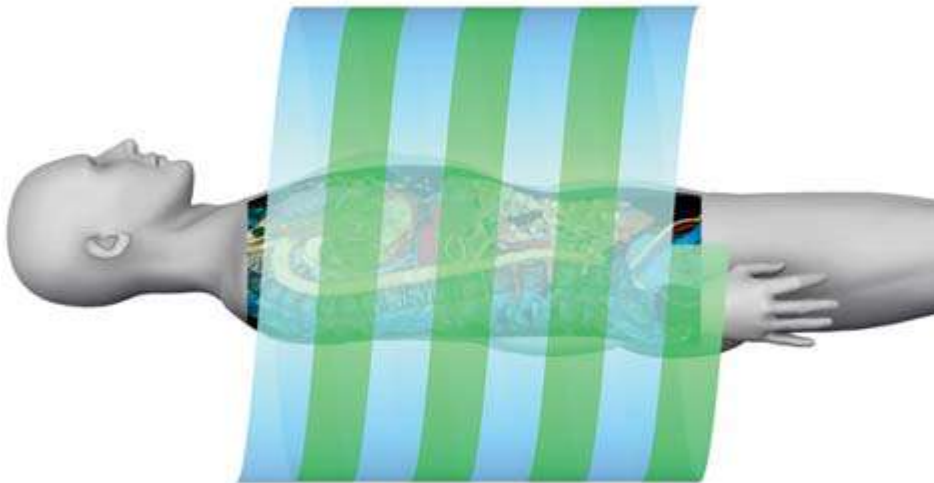
Bild 7: Single-Source-CT<sup>42</sup>:



----->

Bei der gleichen Tischvorschubgeschwindigkeit wie bei einem Dual-Source-CT entstehen Lücken im Volumendatensatz. Die Vorschubgeschwindigkeit müsste verringert werden, um Daten des gesamten Thorax zu gewinnen.

Bild 8: Dual-Source-CT<sup>42</sup>:



----->

Beim Dual-Source-CT lässt sich die Geschwindigkeit erhöhen: Die Datengewinnung aus zwei verschiedenen Röntgenröhren deckt den Thorax vollständig ab.



Weiterhin wird der Kontrast durch Nutzen eines selektiven Photonenschildes erhöht. Es blockiert unnötige Photonen des Energiespektrums und sorgt somit für eine bessere Abgrenzung der beiden simultanen Aufnahmen, die im Dual-Energy-Modus z.B. mit 80 bzw. 140 kV erstellt werden.

Die Strahlenbelastung ist des Weiteren verringert durch die sogenannte X-Care-Applikation<sup>42</sup>. Hierbei werden die Strahlen während der Rotationsphase über empfindliche Organe (z.B. Mamma) ausgeschaltet, wodurch die Strahlenexposition dieser Körperregionen um bis zu 40% verringert wird.

Zusätzlich blockiert ein adaptives Dosischild irrelevante prä- und postspirale Strahlung mit dynamischen Blenden. Somit beschränkt sich die Strahlenexposition auf den für die klinische Diagnose relevanten Bereich, was zu einer zusätzlichen Dosisreduktion um bis zu 25% führt<sup>42</sup>.

### **3.1.5 Anfertigung der CT-Aufnahmen**

Die genaue Interpretation der CT-Aufnahmen bedarf der vorherigen intravenösen Gabe eines Kontrastmittels zur besseren Abgrenzung von normalem zu pathologisch verändertem Parenchym sowie zur Darstellung von Gefäßen. Bei der CT werden nicht-ionische Kontrastmittel verwendet, die leicht hyperosmolar oder iso-osmolar sind. Für unsere Untersuchungen verwendeten wir Imeron® 300 mg/ml (Iomeprol, Bracco Imaging Deutschland, Konstanz) als Kontrastmittel. Die Gabe erfolgt in Form einer Bolusinjektion mit einer Injektionsrate von 2,8 ml/sec gefolgt von einem Bolus Kochsalzlösung mit 40 ml bei gleicher Injektionsrate. Die Menge ist adaptiert auf das Körpergewicht und liegt zwischen 80 und 110 ml.

Unserer CT-Geräte werden mit einer Röhrenspannung von 120 kVp betrieben. Die verwendete Stromstärke wird an die Körperregion angepasst und beträgt bei der Thorax-CT zwischen 80 und 200 mA. Das Strom-Zeit-Produkt liegt bei 160-280 mAs bei einer Rotationszeit von 0,4-0,75 sec.

Die Rekonstruktion der Lungenrundherde erfolgt im B60 Kern (B=Body) entsprechend einer Filterfrequenz von 60 MHz. Diese sorgt für eine Reduktion des Bildrauschens. In der Thorax-CT ist das Rauschen z.B. zur abdominalen CT mit einer Filterfrequenz von 30 MHz vergleichsweise hoch, dafür ist die Auflösung der Thorax-CT aber höher.

### **3.1.6 Auswertung der CT-Aufnahmen**

Das Bildmaterial wurde auf die morphologischen Kriterien wie in Bild 2 beschrieben, untersucht. Weiterhin wurde die Dichte der Lungenrundherde gemessen und anhand der Hounsfieldskala bewertet. Zusammen mit der Beurteilung der Morphologie wie beispielsweise glatte oder unglatte Randbegrenzung (s.o.) wurden die Lungenrundherde in benigne oder maligne eingeteilt. Dabei wurde eine Lungenfenstereinstellung mit einer Fensterlage um -700 HE gewählt. Jeder Herd wurde zusätzlich im Weichteilfenster mit einer Fensterlage um 0 HE betrachtet, um den Rand besser abgrenzen zu können.

### **3.2 CAD und PACS**

Die computerassistierte Diagnostik (computer aided diagnosis = CAD) beschreibt ein Verfahren zur Interpretation von Lungenbildern. In unserer Studie wurde es zur Erkennung von potentiellen Lungenrundherden ab einem Durchmesser von 1 mm aufwärts genutzt.

Es handelt sich bei dem von uns verwendeten Gerät um das „*Syngo CAD manager lung CT*“ der Firma Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland. Die automatisierte Erkennungssoftware der 2. Generation sucht die aus der CT-Thoraxuntersuchung gelieferten digitalen Bilddaten nach typischen Erkennungsmustern ab und hebt auffällige Bereiche durch kreisförmige Markierungen visuell hervor.

Anschließend erfolgt die Darstellung der gelieferten Ergebnisse auf dem „*Picture Archiving and Communication System*“ (PACS). Wir verwendeten das „*Sienet Magic View 1000*“, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland, um die digitalen Röntgenaufnahmen auf dem Bildschirm sichtbar zu machen.

### 3.3 Patientengut

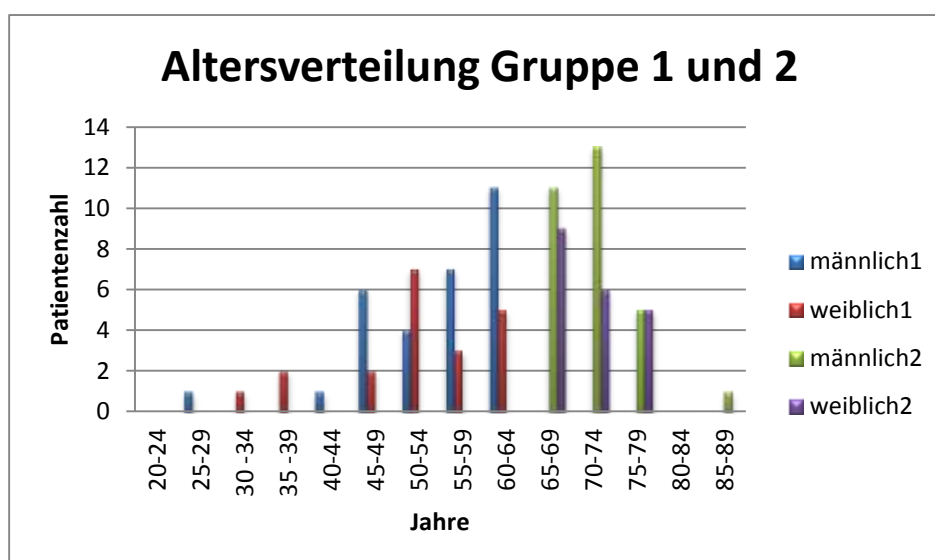
Für diese Studie wurden insgesamt 200 Patienten ausgewählt, die in folgende vier Gruppen mit jeweils 50 Patienten eingeteilt wurden.

Die ersten beiden Gruppen beinhalten Patienten nach Diagnosestellung eines Malignoms. Dabei handelt es sich hauptsächlich um ein kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Pankreaskarzinom oder malignes Lymphom. Bei allen betrachteten Patienten war die Diagnose gesichert. Die ersten ausgewerteten CT-Aufnahmen erfolgten zur Diagnose, die weiteren zur Verlaufskontrolle während der laufenden Therapie.

In Gruppe 1 wurden 30 Männer und 20 Frauen bis 65 Jahre betrachtet (28 – 64 Jahre, Mittelwert 52 Jahre). Zu der 2. Gruppe zählen 30 Männer und 20 Frauen ab 65 Jahren (65 – 85 Jahre, Mittelwert 71 Jahre) (Diagramm 1).

Die in den Gruppen 3 und 4 betrachteten Patienten litten an einer der in Kapitel 2.2 aufgeführten Krankheiten: Lungenembolie, Lungenfibrose, Pneumonie, zystische Fibrose, chronische Bronchitis, Sarkoidose oder Aspergillose. Dabei handelt es sich in Gruppe 3 um 25 Männer und 25 Frauen unter 65 Jahren (20 – 64 Jahre, Mittelwert 51 Jahre), in der Gruppe 4 um 25 Männer und 25 Frauen ab einem Alter von 65 Jahren (65 – 89 Jahren, Mittelwert 71 Jahre). (Diagramm 2)

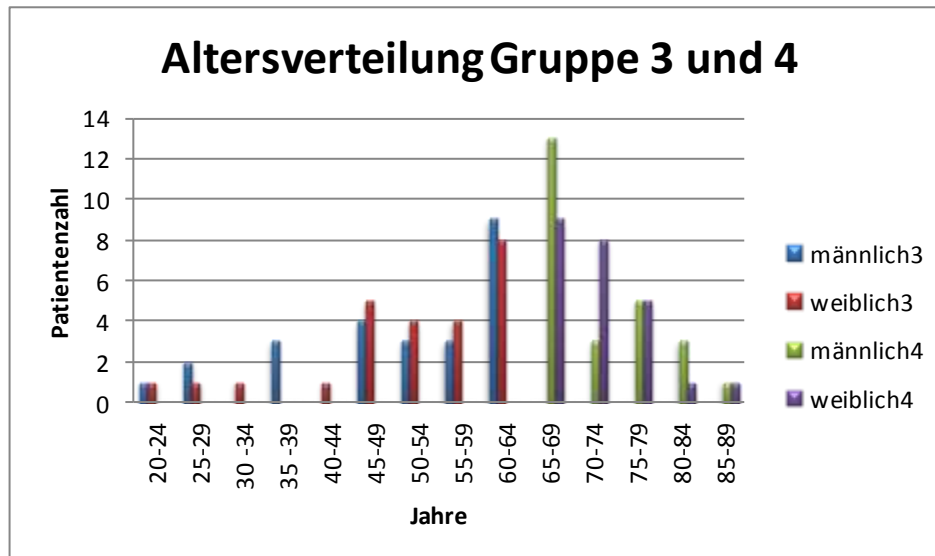
Diagramm 1: stellt die Verteilung der Tumorpatienten in Altersgruppen dar



Gruppe 1: Patienten < 65 Jahre mit Tumor

Gruppe 2: Patienten  $\geq$  65 Jahre mit Tumor

Diagramm 2: Stellt die Altersverteilung in der Gruppe der Nicht-Tumor-Patienten dar



Gruppe 3: Patienten < 65 Jahre ohne Tumor

Gruppe 4: Patienten  $\geq$  65 Jahre ohne Tumor

Es wurden insgesamt 300 CT-Aufnahmen aus einem Zeitraum von Juni 2008 bis Juli 2009 ausgewertet. Dabei wurden pro Patient aus Gruppe 1 und 2 zwei in einem Abstand von 1 – 6 Monaten gefertigte CT-Aufnahmen sowohl von einem CAD-Programm als auch von einem behandelnden Radiologen betrachtet und ausgewertet.

### 3.4 Datenauswertung

Die CT-Aufnahmen der Patientengruppen 1 und 2 (Patienten, die zuvor die Diagnose eines Malignoms erhielten) wurden vom behandelnden Radiologen u.a. auf Lungenrundherde untersucht. Diese wurden daraufhin vermessen und auf ihre klinische Relevanz beurteilt. Anschließend untersuchte ein CAD-Programm das CT auf die Anwesenheit von Lungenrundherden, markierte und nummerierte diese und speicherte eine Kopie der CT-Bilder mit den Markierungen ab. In dieser Studie wurden beide CT-Aufnahmen der jeweiligen Patienten darauf untersucht, inwieweit die Ergebnisse von CAD und dem Radiologen übereinstimmen. Dabei wurde notiert,

ob die Zahl der gefundenen Lungenrundherde übereinstimmt, ob diese deckungsgleich sind und wie viele der gefundenen Herde falsch positiv bzw. falsch negativ sind. Weiterhin wurde der größte Durchmesser der Herde in mm gemessen sowie der darauf senkrecht stehende größte Durchmesser, um daraus ein Produkt zu bilden, was einen besseren Vergleich der einzelnen Herde bezüglich ihrer Größe zulässt. Schließlich wurden die Lungenrundherde auf klinische Relevanz hin beurteilt und die Ergebnisse von CAD und dem Radiologen bezüglich dieser klinischen Signifikanz bewertet.

Die Folge-CTs der einzelnen Patienten wurden ebenfalls auf die oben beschriebene Weise untersucht. Zusätzlich wurde jeder einzelne Lungenrundherd auf seine Größenveränderung, eventuelles Verschwinden oder Neuauftreten hin beurteilt. Dafür wurde das Produkt der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser zum Maßstab genommen. Anschließend wurden die Lungenrundherde bezüglich ihrer Größenveränderung in Gruppen eingeteilt und mit einem Wert von „0“ bis „7“ versehen nach folgender Einteilung:

- 0: Patienten der Gruppen 3 und 4 (ohne Vergleichsbild)
- 1: LRH (Lungenrundherd) gleich im Rahmen der Messtoleranz (+/- 10%)
- 2: Größenzunahme des LRH (10-50%)
- 3: Größenzunahme des LRH (50-100%)
- 4: Größenzunahme des LRH (>100%)
- 5: Größenabnahme des LRH (10-50%)
- 6: Größenabnahme des LRH (50-100%)
- 7: Neuauftreten des LRH im Folge-CT

Die Patientengruppe wurde hierbei außer Acht gelassen. Da in den Patientengruppen 3 und 4 nur jeweils eine CT-Aufnahme pro Patient zugrunde lag, gab es kein Vergleichsbild, so dass keine Änderung der Größe ermittelt werden konnte. Daher wurden alle Herde dieser beiden Patientengruppen mit dem Wert „0“ versehen.

In die Statistik wurden die 10 größten Lungenrundherde bzw. diejenigen mit dem größten Wachstum aufgenommen. Betrug die Anzahl der gefundenen Rundherde lediglich 10 oder weniger, wurden alle Rundherde aus dieser Untersuchung aufgenommen.

Die CT-Aufnahmen der Patientengruppen 3 und 4 wurden im Rahmen einer Untersuchung auf eine der unter 2.2 beschriebenen Erkrankungen gefertigt. Sie wurden vom Radiologen unter anderem auf das Vorhandensein von Lungenrundherden untersucht, welche wie oben beschrieben vermessen wurden. Nach der Untersuchung durch CAD wurden die CT-Aufnahmen ebenfalls auf Abweichungen hin begutachtet, die Herde vermessen und bezüglich der klinischen Signifikanz eingestuft. Hier wurden die jeweils 10 größten Herde in die Statistik aufgenommen.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die Datenerfassung erfolgte in dem Tabellenkalkulationsprogramm „Excel 2003“ der Firma Microsoft, Redmond, USA. Für die statistische Auswertung wurden die Daten in SPSS (Version 12.0 für Windows, Chicago, USA) übertragen.

#### **3.5.1 Definition statistischer Begriffe**

##### *Arithmetisches Mittel*

Das arithmetische Mittel oder Mittelwert ist der Durchschnittswert und stellt den Schwerpunkt der Verteilung dar.

##### *Signifikanz*

Unterschiede gelten als signifikant, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass sie durch Zufall entstehen, in bestimmtem Maß als gering eingestuft wird. Auf das Datenmaterial abgestimmte Signifikanztests erlauben eine Abschätzung der Irrtumswahrscheinlichkeit.

In der medizinischen Forschung wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von <5% ( $p < 0,05$ ) als signifikant und von <0,1% ( $p < 0,001$ ) als hoch signifikant bezeichnet (s. Tabelle 13). Je geringer der p-Wert, desto höher ist die Informationsqualität.

Tabelle 13: Festlegung der Signifikanz

Irrtumswahrscheinlichkeit	Signifikanz	Darstellung
> 5%	nicht signifikant	$p > 0,05$
< 5%	signifikant	$p < 0,05$
< 1%	deutlich signifikant	$p < 0,01$
< 0,1 %	hoch signifikant	$p < 0,001$

### Standardabweichung

Die Standardabweichung ist ein Maß für die Streuung der Werte einer Zufallsvariablen um ihren Mittelwert. Per definitionem ist die Zufallsvariable X die positive Quadratwurzel aus deren Varianz.

$$\sigma_X := \sqrt{\text{Var}(X)} = \sqrt{E((X - E(X))^2)},$$

E gibt hierbei den Erwartungswert an: der Wert, der sich als Mittelwert ergibt, wenn man das zugrundeliegende Experiment oft wiederholt.

### Sensitivität

Die Sensitivität oder auch Richtig-positiv-Rate gibt den Anteil der als korrekt positiv erkannten Lungenrundherde an der Gesamtheit an. Sie wird wie folgt berechnet:

Anzahl richtig positiv / (Anzahl richtig positiv + Anzahl falsch negativ)

### Spezifität

Die Spezifität oder auch Richtig-negativ-Rate gibt den Anteil der als richtig negativ erkannten Objekte an der Gesamtheit an. Sie wird wie folgt berechnet:

Anzahl falsch positiv / (Anzahl falsch positiv + Anzahl richtig negativ)

In unserer Studie konnten wir ausschließlich die Sensitivität berechnen, da wir nur CT-Bilder mit Lungenrundherden ausgewertet haben. Als richtig negativ hätte man das Bild eines Gesunden ohne jegliche Herde als gesund einstufen müssen. Doch

diese Bilder haben wir nicht herangezogen. Die Spezifität sei aber der Form halber erwähnt.

### **3.5.2 Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest**

Als statistischer Test wurde der Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest angewendet. Dies ist ein Test auf die Übereinstimmung zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen, wobei entweder die Verteilungen von zwei Stichproben miteinander verglichen werden oder getestet wird, ob die Stichprobe einer zuvor angenommenen Wahrscheinlichkeitsverteilung folgt. Dieser Test testet eine empirische Verteilungsfunktion gegen eine beliebige Verteilung, deren Parameter vollständig bekannt sein müssen. Meistens wird als beliebige Verteilung die Normalverteilung angenommen.

Als nachteilig ist die geringe Sensitivität in den Randbereichen der Verteilungsfunktion anzusehen, das heißt, Ergebnisse können nur dann berücksichtigt werden, wenn sie ausreichend eindeutig sind.



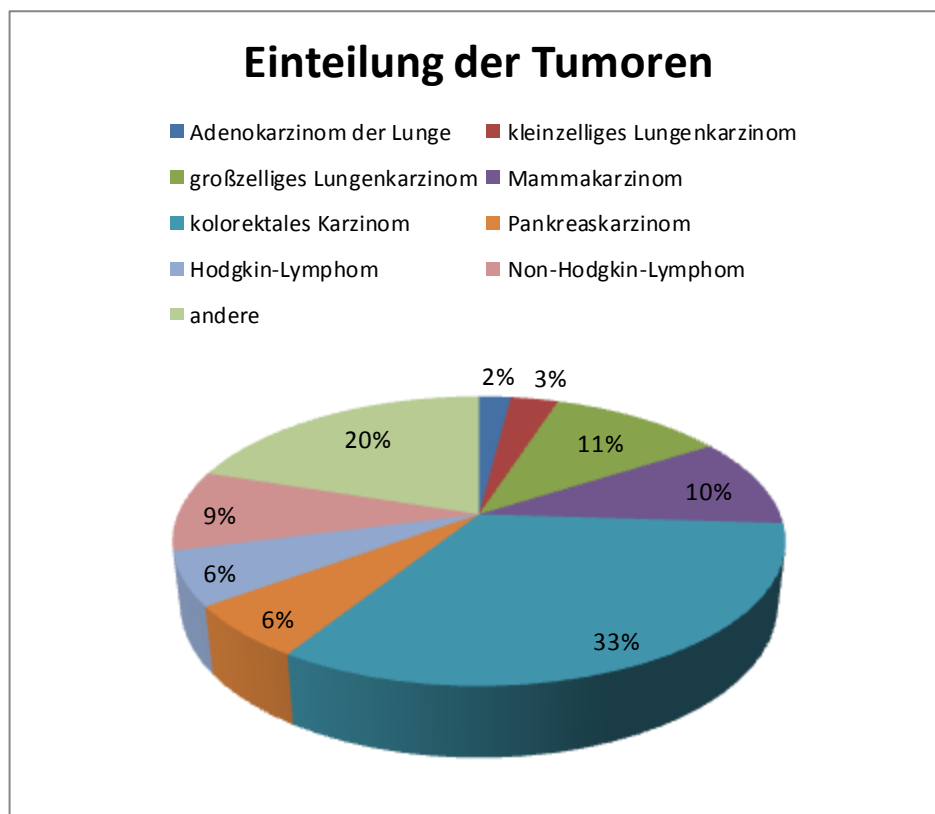
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Einteilung der untersuchten Patienten

In unserer Studie wurden in den Patientengruppen 1 und 2 insgesamt 1125 Lungenrundherde diagnostiziert. Bei den Patienten der Gruppen 3 und 4 wurden im Rahmen ihrer Erkrankung CT-Aufnahmen gefertigt, die ebenfalls sowohl von einem Radiologen als auch von CAD-Programm ausgewertet. Dabei wurden 566 Lungenrundherde gefunden, so dass sich eine Gesamtzahl von 1691 Lungenrundherden ergibt.

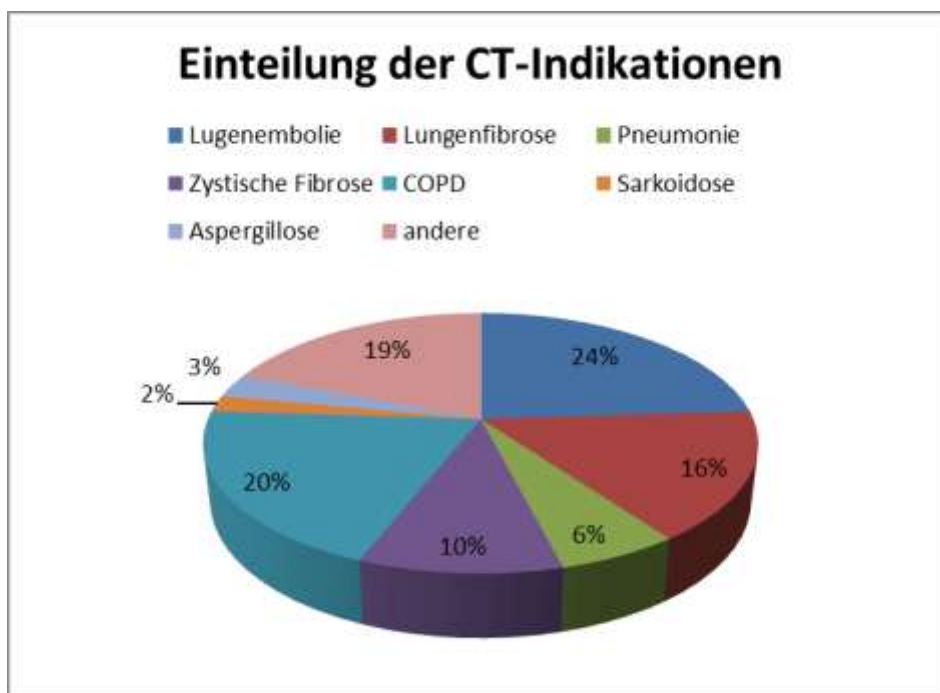
Von den 200 untersuchten Patienten bestand bei 100 aufgrund eines diagnostizierten und pathohistologisch gesicherten Malignoms die Indikation für die CT-Untersuchung (Diagramm 3). Die restlichen 100 Patienten litten an einer der nachfolgend geschilderten Krankheiten, welche einer CT-Untersuchung zur Abklärung und Diagnosesicherung bedurften (Diagramm 4).

Diagramm3: Einteilung der Tumoren in den Patientengruppen 1 und 2



Mit 33 % stellt das kolorektale Karzinom den größten Anteil der Malignome aus unserem Patientenkontingent dar. Den zweitgrößten Anteil bildet das großzellige Lungenkarzinom mit 11%, gefolgt vom Mammakarzinom mit 10% und dem Non-Hodgkin-Lymphom mit 9%. Das Pankreaskarzinom sowie das Hodgkin-Lymphom haben jeweils einen Anteil von 6%. Das kleinzellige Bronchialkarzinom und das Adenokarzinom der Lunge kommen mit 3% bzw. 2% in unserem Patientenpool selten vor. Zu den übrigen Tumoren, die die Indikation für die CT lieferten, zählen das Melanom (2%), das Histiozytom (1%), das Ovarialkarzinom (1%), das Prostatakarzinom (1%), das Nierenzellkarzinom (2%), das neuroendokrine Karzinom (2%), das Schilddrüsenkarzinom (1%), das Larynxkarzinom (1%), das Chondrosarkom (1%), das adenoidzystische Karzinom (2%), das Weichteilsarkom (2%) sowie Tumoren oder Malignome unklarer Genese (3%).

*Diagramm 4: Verteilung der verschiedenen Erkrankungen mit Indikation Zur Thorax-CT-Untersuchung in der Gruppe der Nicht-Malignome*



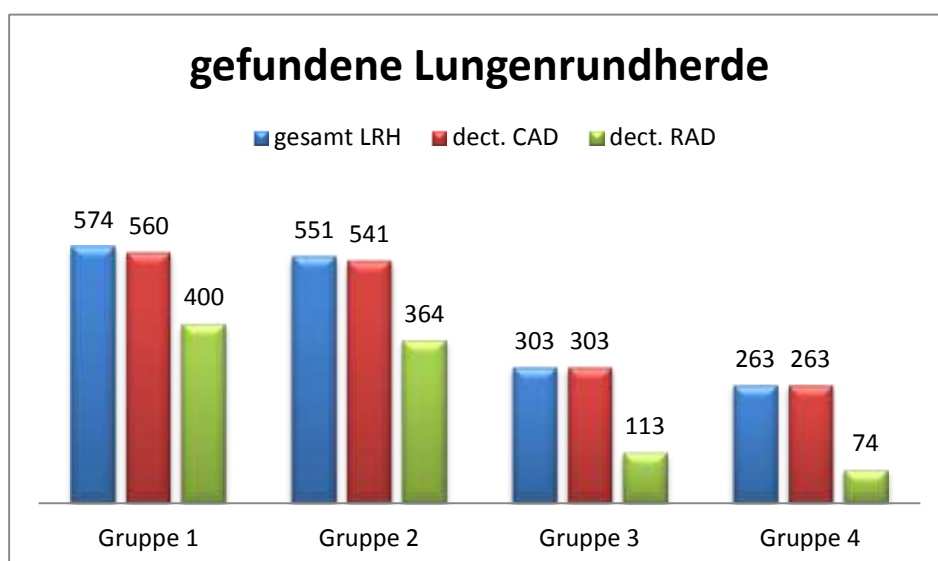
In der Gruppe der Nicht-Tumor-Patienten litten die Untersuchten an unterschiedlichen Krankheiten, welche jeweils für sich die Indikation zur CT-Aufnahme stellten. Am häufigsten ist die Lungenembolie mit 24% vertreten. Die Chronisch obstruktive Lungengerüsterkrankung (COPD) gehört mit 20% zur

zweithäufigsten Indikationstellung, gefolgt von der Lungenfibrose mit 16%. Die zystische Fibrose stellt in unserer Verteilung zu 10% eine Indikation dar. Die Aspergillose ist mit 3% ähnlich wie die Sarkoidose mit 2% selten vertreten. Die übrigen Indikationen zur CT wurden aufgrund anderer Ursachen gestellt wie z.B. zur Kontrolle nach thorakalen Operationen.

#### **4.2 Vergleich der richtig-positiven Trefferquote von CAD (Computer-assistierte Diagnostik) und dem Radiologen**

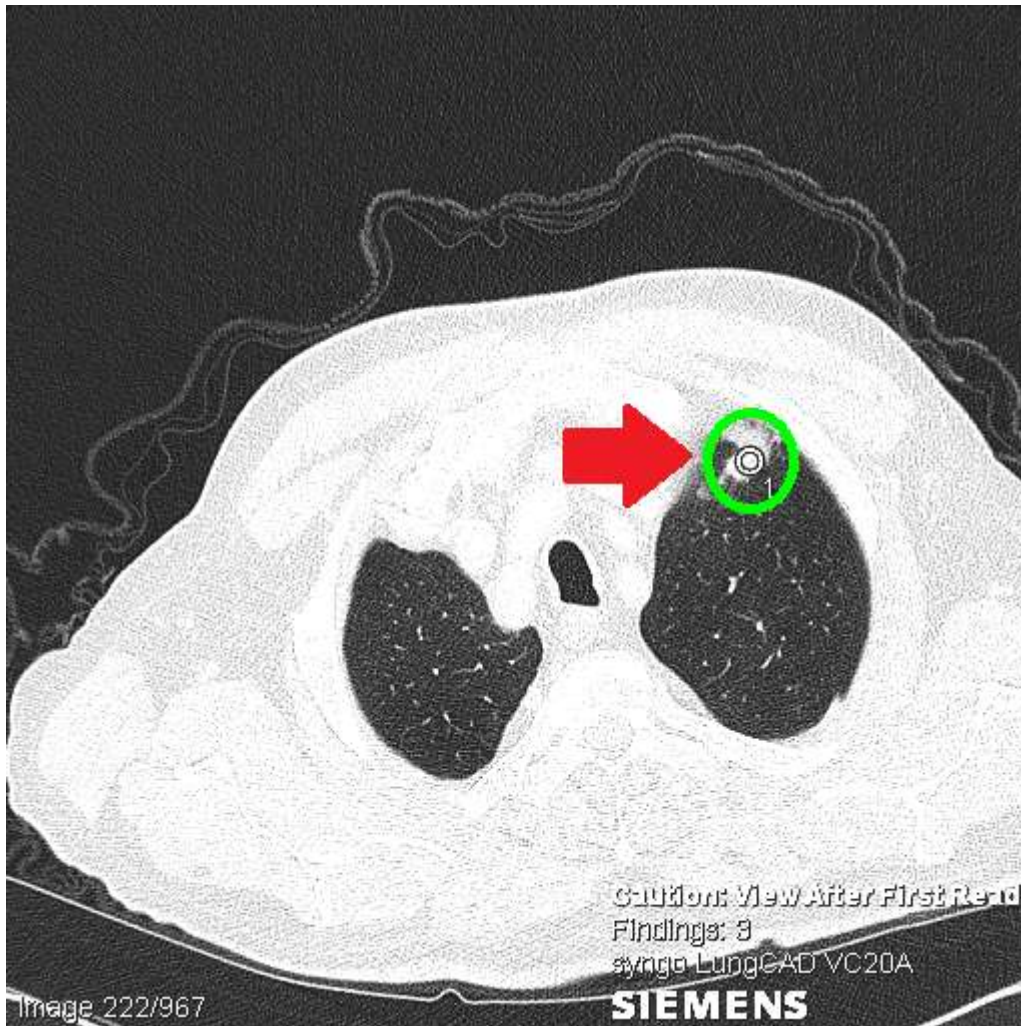
In allen CT-Untersuchungen waren Lungenrundherde vorhanden. Pro CT-Untersuchung trat immer mindestens ein Lungenrundherd auf, das Maximum an Herden betrug 189 Stück. Der Mittelwert beträgt 8,455 Lungenrundherde pro Patient. Insgesamt wurde für diese Studie in der Gruppe 1 (Tumorpatienten < 65 Jahren) eine Gesamtheit von 574 Lungenrundherden (Mittelwert: 11,68; Standardabweichung: 13,03) ausgewertet. In der Gruppe 2 (Tumorpatienten ab 65 Jahren) betrug die Anzahl 551 (Mittelwert: 11,02; Standardabweichung: 27,74). In den anderen beiden Gruppen 3 (Tumorfremie Patienten < 65 Jahren) und 4 (Tumorfremie Patienten ab 65 Jahren) wurden 303 (Mittelwert: 6,06, Standardabweichung: 3,43) bzw. 263 (Mittelwert: 5,36; Standardabweichung: 2,98) Lungenrundherde ausgewertet.

*Diagramm 5: Anteil der gefundenen Lungenrundherde (LRH) im direkten Vergleich von CAD (Computerassistierte Diagnostik) mit RAD (Radiologe)*



Insgesamt wurden 1691 Lungenrundherde identifiziert. Davon entdeckte der betrachtende Radiologe 951 und erzielte eine Richtig-positiv-Rate von 65,2%. Der Radiologe diagnostizierte keinen Herd falsch positiv. Das CAD-Programm entdeckte 1667 Herde und erzielte somit eine Sensitivität von 98,6%. 23 Lungenrundherde wurden falsch positiv identifiziert (Bild 9), was eine Spezifität von 1,36% ergibt.

*Bild 9: MDCT-Aufnahme bei einem 71 Jahre alten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom. Die Struktur wurde von CAD entdeckt und falsch positiv markiert (Kreis).*



In der Gruppe 1 entdeckte der Radiologe 69,7% der vorhandenen Lungenrundherde. CAD identifizierte mit 97,6% detektierten Herden deutlich mehr. In Gruppe 2 stellt sich diese Relation ähnlich dar. CAD entdeckte 98,2% der vorhandenen Lungenrundherde, der Radiologe hingegen nur 66,1%. Dieser Unterschied ist hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

In den Patientengruppen 3 und 4 ist der Unterschied noch eklatanter. Während der Radiologe in Gruppe 3 lediglich 37,3% und in Gruppe 4 sogar nur 28,1% der Lungenrundherde entdeckte, findet CAD jeweils 100%. Dieser Sachverhalt ist naheliegend zu erklären. Die Lungenrundherde bei den Patienten ohne Tumor haben meist einen sehr kleinen Durchmesser (im Durchschnitt 0,44 mm in Gruppe 3 und 0,40 mm in Gruppe 4) und werden vom Radiologen nicht so leicht gesichtet.

### ***4.3 Auswertung der CAD-Markierungen unter Berücksichtigung der klinischen Signifikanz***

Als klinisch signifikant gelten alle Befunde, die das Potenzial haben, die individuelle Behandlungsstrategie beim Patienten zu ändern. Im Gegensatz dazu steht die klinische Relevanz, die angibt, ob eben diese Befunde tatsächlich Einfluss auf die Therapiestrategie nehmen können.

Wir haben nur die klinische Signifikanz beurteilt, indem wir die Befunde zu einem bestimmten Zeitpunkt beurteilt haben, um eine Aussage über die Genauigkeit von CAD zu treffen. Die weitere Therapie wurde nicht verfolgt.

Zur Beurteilung der klinischen Signifikanz wurden die gefundenen Lungenrundherde auf ihre Morphologie beurteilt und einzeln für CAD sowie den Radiologen bewertet (Diagramm 5). Jeder Lungenrundherd wurde mit „0“ für klinisch nicht signifikant oder mit „1“ für klinisch signifikant und somit weiter beobachtungsbedürftig, da er eventuell zur Veränderung der Therapie führen könnte, versehen.

Aus der Gesamtheit von 1097 Lungenrundherden, die mit „0“ bewertet wurden, also als klinisch nicht signifikant, hat CAD 100% der Herde erkannt. Aus den 594 klinisch relevanten Herden hat CAD mit 96% ebenfalls eine sehr hohe Trefferquote erzielt.

Diagramm 5: Häufigkeiten für die von CAD gefundenen Lungenrundherde unter Berücksichtigung der klinischen Signifikanz.

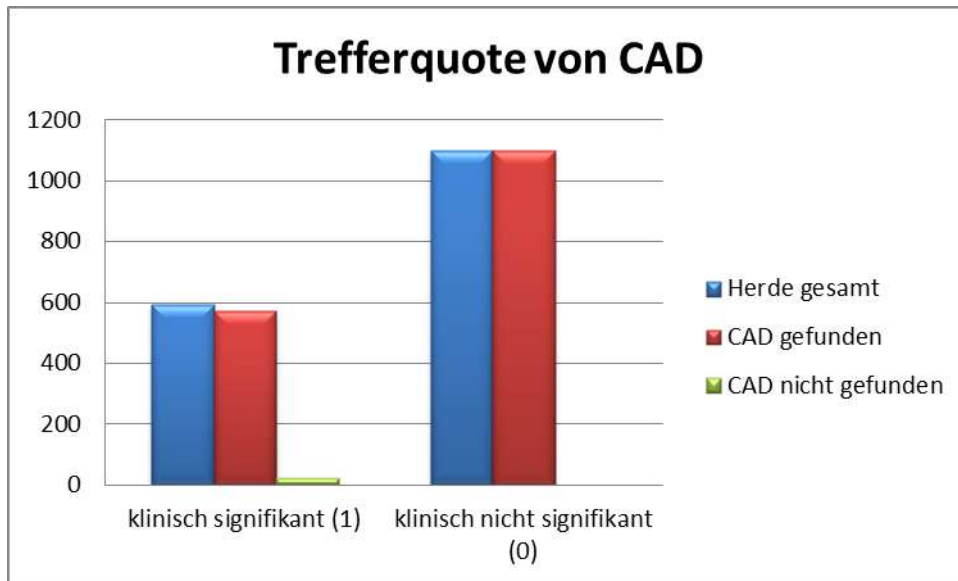
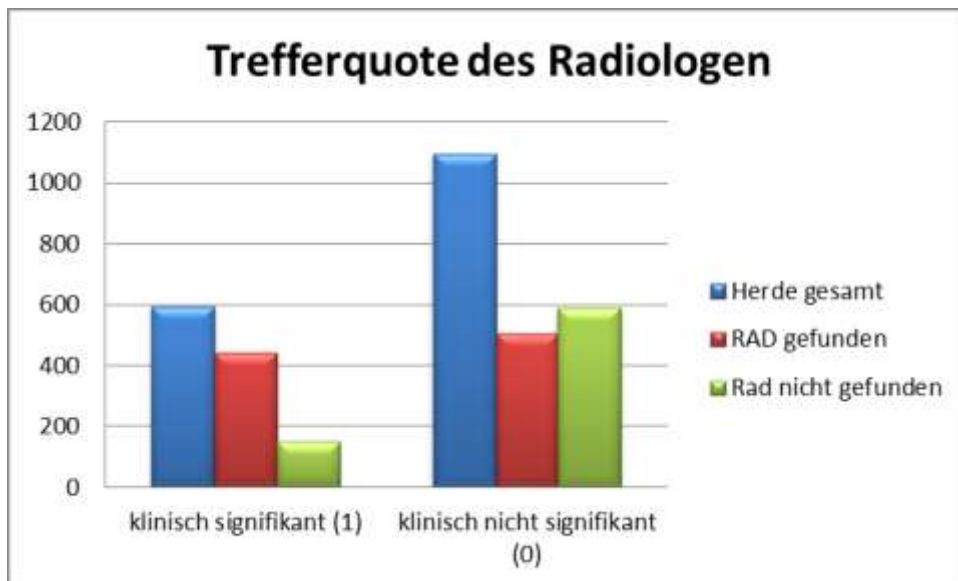
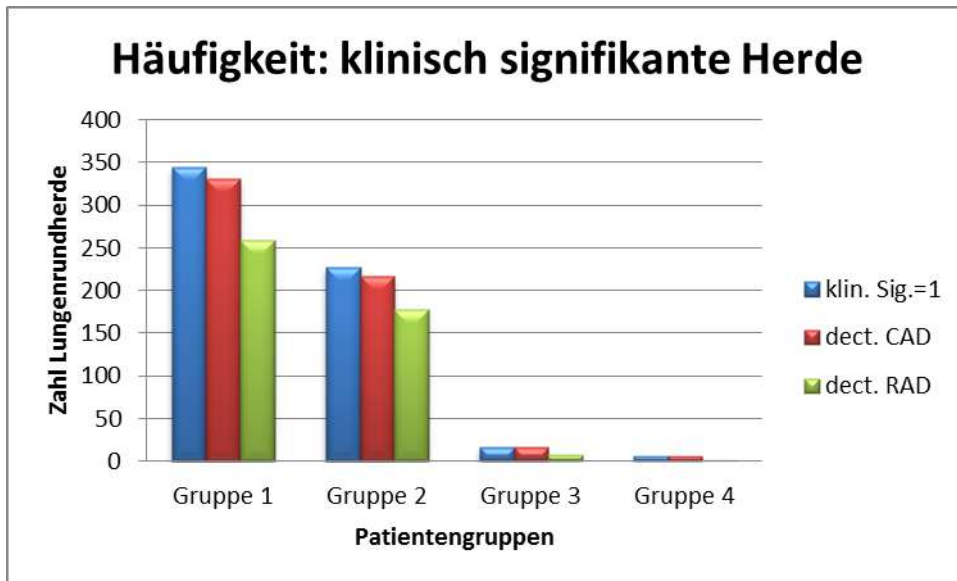


Diagramm 6: Häufigkeiten für die vom Radiologen gefundenen Lungenrundherde unter Berücksichtigung der klinischen Signifikanz.

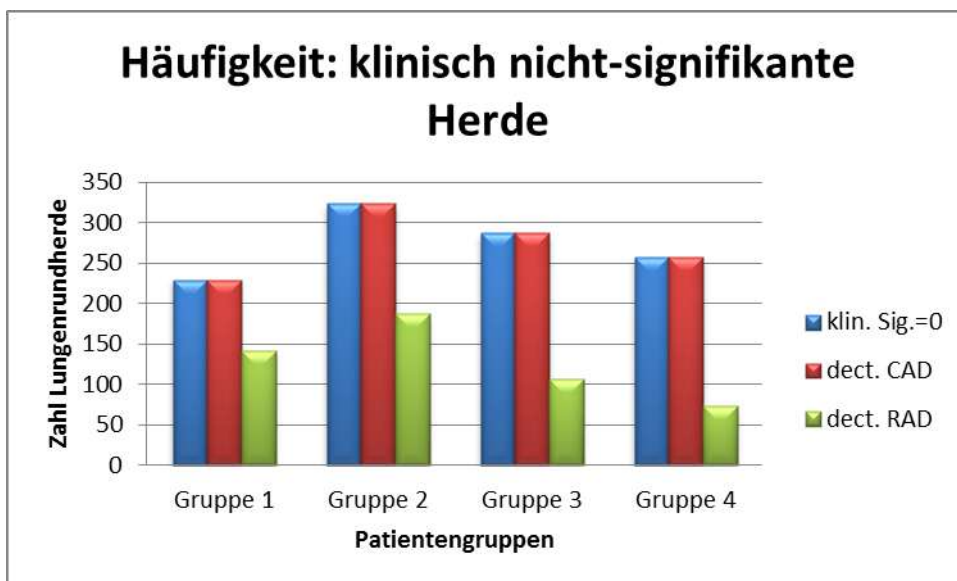


Von den 1097 Rundherden mit einer geringen klinischen Signifikanz hat der Radiologe 46,2% korrekt erkannt. Bei den klinisch relevanten Herden lag die Prozentzahl mit 74,7% deutlich höher, erreicht aber nicht das Ergebnis von CAD.

Diagramm 7: Häufigkeiten für die von CAD und dem Radiologen gefundenen Lungenrundherde an unter Berücksichtigung der klinischen Signifikanz und Unterteilung in die verschiedenen Patientengruppen  
a) Häufigkeit nach klinischer Signifikanz



b) Häufigkeit der klinisch nicht-signifikanten Herde



Unter Berücksichtigung der einzelnen Patientengruppen zeigt sich, dass der Anteil an klinisch signifikanten Lungenrundherden in der Gruppe 1 mit 60,1% an der Gesamtheit am größten ist. Davon hat der Radiologe 75,1% korrekt erkannt und als therapiebedürftig bzw. als weiter zu beobachten eingestuft. In der Patientengruppe 2

beträgt der Anteil der klinisch signifikanten Lungenrundherde 41,2%, von denen der Radiologe mit 78,0% korrekt erkannten Herden sogar noch etwas höher liegt als in der Gruppe 1. Dennoch hat CAD mit 95,9% bzw. 95,6% eine deutlich höhere Trefferquote erzielt. In der Patientengruppe 3 hingegen ist der Anteil an klinisch signifikanten Lungenrundherden mit 5,3% sehr gering. Davon hat der Radiologe noch 43,8% korrekt erkannt. In der Gruppe 4 gelten lediglich 2,3% der Lungenrundherde als klinisch auffällig. Von diesen diagnostizierte der Radiologe 16,7%. Das CAD hat in den Gruppen 3 und 4 jeweils 100% der Lungenrundherde als solche erkannt. Von den Lungenrundherden mit geringer klinischer Signifikanz entdeckte der Radiologe 61,6% in Gruppe 1, 57,7% in Gruppe 2, 36,9% in Gruppe 3 und 28,4% in Gruppe 4. Auffällig ist, dass CAD in allen vier Gruppen von den klinisch nicht relevanten Herden jeweils 100% erkannt hat.

#### **4.4 Einschätzung der klinischen Relevanz unter Berücksichtigung des Durchmessers**

Zur Auswertung der Anzahl der gefundenen Herde unter Berücksichtigung des Durchmessers wurde die Bedingung gestellt, dass das Produkt aus dem größten Durchmesser mit dem darauf senkrecht stehenden größten Durchmesser größer als  $1,0 \text{ cm}^2$  ist. Das führte zu nachfolgenden Ergebnissen (Diagramm 8).

In der Studie war das Produkt der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser bei 83 Lungenrundherden größer als  $1,0 \text{ cm}^2$ . Davon wurden 71 (85,5%) als klinisch relevant eingestuft. Davon entdeckte der Radiologe 65 Herde (91,5%). CAD hat mit einer Trefferquote von 59 (83,1%) Herden schlechter abgeschnitten. Von den 12 als klinisch nicht relevant eingestuften Herden entdeckte der Radiologe 5 Herde (41,7%), CAD entdeckte alle 12 (100%). Dieses Ergebnis ist schwach signifikant ( $p = 0,05$ ).

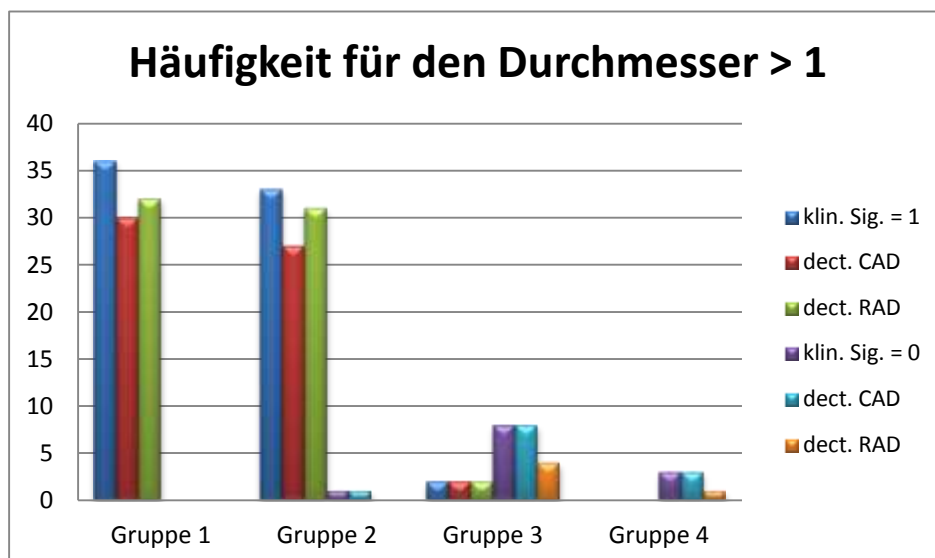


Diagramm 8: Häufigkeit für die Bedingung, dass das Produkt der beiden Größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser  $> 1,0 \text{ cm}^2$  ist



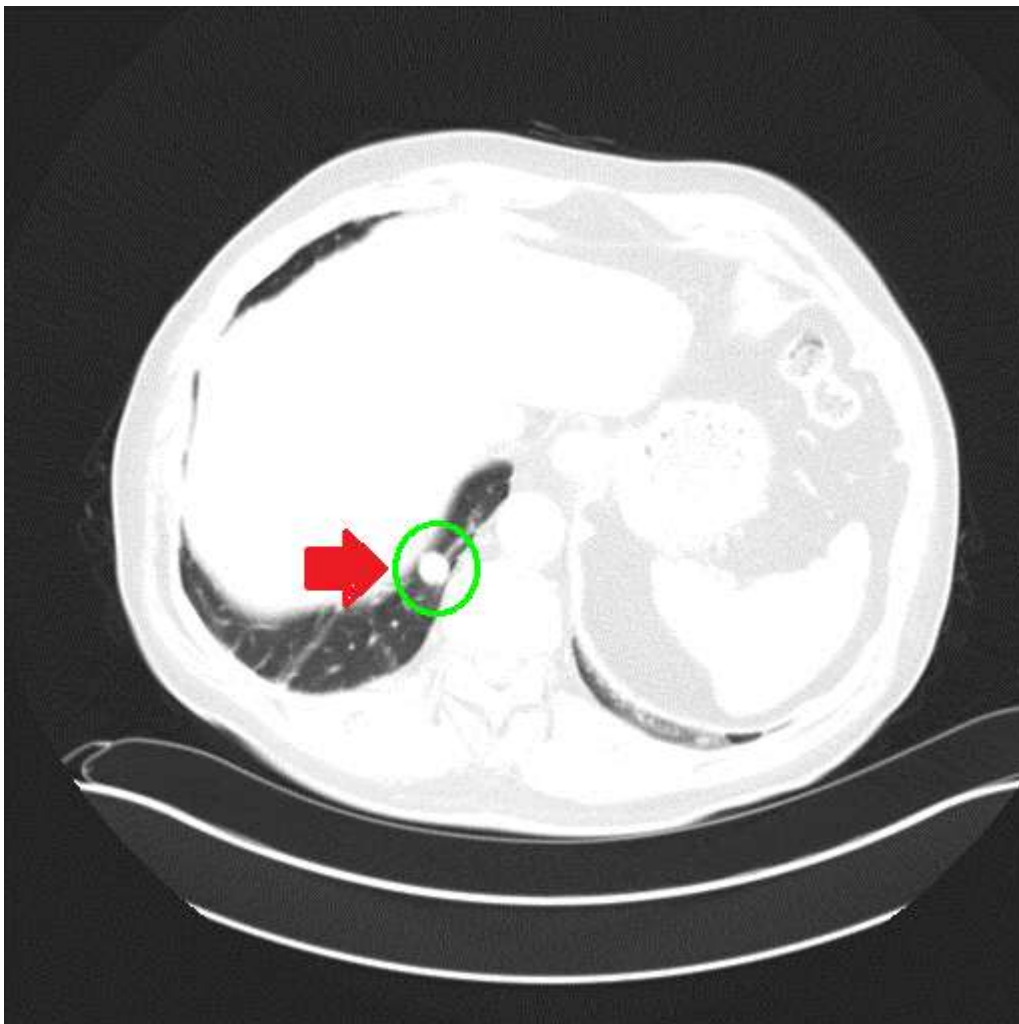
Betrachtet man die markierten Rundherde separat für die einzelnen Patientengruppen, stellt sich folgendes Ergebnis dar:

Diagramm 9: gibt die Verteilung auf die einzelnen Patientengruppen an für die Bedingung, dass das Produkt der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser  $> 1,0 \text{ cm}^2$  ist



In der Patientengruppe 1 sind 36 Lungenrundherde klinisch signifikant. Davon hat der Radiologe 32 (88,9%) gefunden. CAD hat mit einer Anzahl von 30 Herden 83,3% richtig entdeckt. In der Gruppe 1 gab es keine klinisch wenig relevanten Herde. In der Gruppe 2 lag die Prozentzahl der signifikanten Herde mit 33 von 34 Herden insgesamt bei 97,1%. Hier entdeckte CAD mit 27 Herden 79,4%. Den einzelnen nicht-relevanten Herd entdeckte es ebenfalls, also entsprach die Trefferquote in Gruppe 2 für die klinisch nicht-relevanten Herde 100%. Der Radiologe entdeckte mit 31 Treffern 91,2% (Bild 10). Von den nicht-relevanten Herden entdeckte er keinen.

*Bild 10: MDCT-Bild eines 69 Jahre alten Patienten mit Nierenzellkarzinom. Einer 1,24 cm großer Lungenrundherd wurde vom Radiologen korrekt als Metastase diagnostiziert jedoch von CAD nicht entdeckt.*

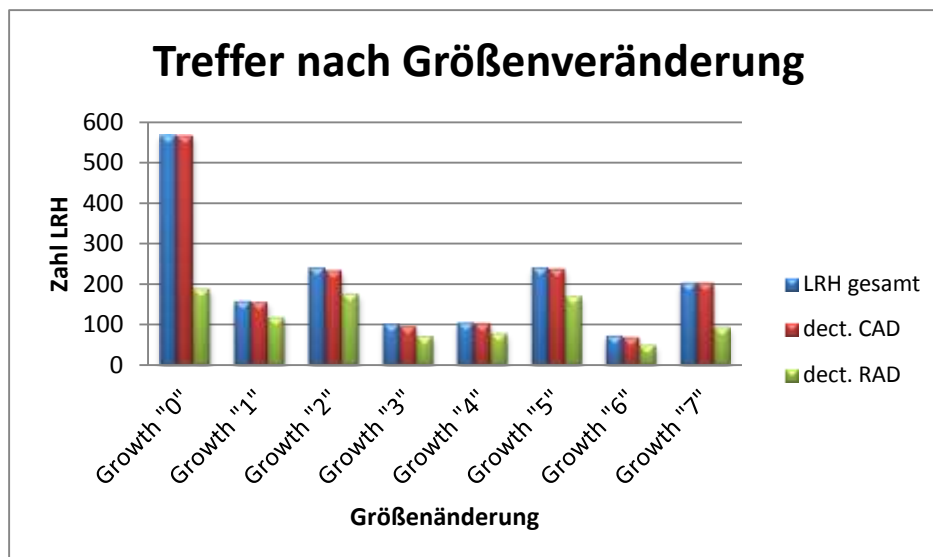


In den Gruppen 3 und 4 überwiegt die Anzahl der nicht-relevanten Herde. Von den zwei relevanten Herden entdeckten sowohl der Radiologe als auch CAD beide (100%). Von den klinisch nicht-relevanten Herden entdeckte der Radiologe 4 (40%) und CAD 8 (80%). Die Patientengruppe 4 beinhaltet nur klinisch nicht-relevante Herde, insgesamt 3. Davon entdeckte CAD alle 3 (100%), der Radiologe nur einen (33,3%). Für die signifikanten Lungenrundherde ist das Ergebnis des Radiologen in den Gruppen 1 und 2 besser, in der Gruppe 3 entspricht es dem Ergebnis von CAD. In Gruppe 4 traten keine klinisch relevanten Herde auf.

#### 4.5 Einschätzung der klinischen Relevanz unter Berücksichtigung der Größenveränderung

Es wurde sowohl für CAD als auch für den Radiologen ermittelt, wie viele Herde in den einzelnen Wachstumsgruppen gefunden wurden (Diagramm 10).

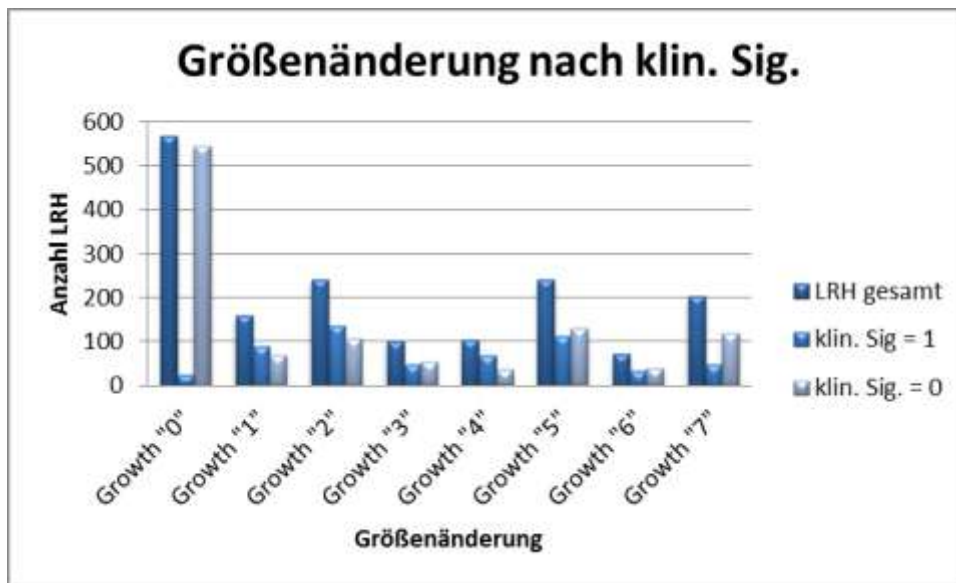
Diagramm 10: stellt einen Vergleich der Treffer von CAD und dem Radiologen dar bezüglich der Größenveränderung



Die größte Gruppe ist diejenige mit dem Wert „0“, da sie die beiden Patientengruppen 3 und 4 komplett enthält und somit 100 der 300 ausgewerteten CT-Aufnahmen repräsentiert. In dieser Gruppe hat CAD mit 566 aus 568 Herden eine Trefferquote von 99,6% erzielt. Der Radiologe hat nur 33,3% (189) der Rundherde diagnostiziert. Die meisten dieser Herde sind allerdings von geringer klinischer Signifikanz (siehe Diagramm 10). Die Gruppen 1-7 entsprechen den Patientengruppen 1 und 2. 158 der Lungenrundherde in der ersten Gruppe sind gleichgeblieben im Rahmen der Messtoleranz, d.h., eine Abweichung von 10% nach oben sowie nach unten wurde toleriert. Von diesen entdeckte CAD 156 (98,7%), der Radiologe 119 (75,3%). Die 2. Gruppe enthält Lungenrundherde, die in der Folgeuntersuchung eine Größenzunahme von 10-50% aufwiesen. Von den insgesamt 241 Herden entdeckte CAD 234 (97,1%), der Radiologe 177 (73,4%). In der Gruppe 3 zeigen sich ähnliche Ergebnisse: CAD findet 97 Herde aus 102 (95,1%), der Radiologe erzielt mit 72 Findings eine Trefferquote von 70,6%. Die Gruppe 4 umfasst die 105 Herde, die eine Größenzunahme von mehr als 100% aufweisen. Hier findet CAD 104 Herde (99,0%), der Radiologe entdeckt 79 (75,2%). Die Gruppen 5 und 6 beinhalten die Herde, die in der Verlaufsuntersuchung kleinere Durchmesser aufwiesen, sich also während der laufenden Therapie zurückbildeten. Gruppe 5 beschreibt einen Rückgang der Größe um 10-50%, Gruppe 6 einen Rückgang von mehr als 50%. Gruppe 5 beinhaltet 241 Herde, von denen CAD 238 (98,8%) entdeckte. Der Radiologe erkannte 171 (71,0%). Die 6. Gruppe umfasst 73 Herde, von denen CAD mit 69 diagnostizierten Herden eine Trefferquote von 94,5% erzielte. Der Radiologe fand 50 Herde, was einem Ergebnis von 68,5% entspricht. Die 7. Gruppe beinhaltet die Herde, die erst in der Folge-CT aufgetreten sind, also während des Beobachtungszeitraumes entstanden sind. Aus dieser Gesamtheit von 203 Herden entdeckte CAD 100%, der Radiologe erzielte mit 94 erkannten Herden ein Ergebnis von 46,3%. Diese Aussagen haben ein Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  und sind somit hoch signifikant.

Unterteilt man die einzelnen Gruppen nach ihrer klinischen Signifikanz, stellt sich folgendes dar (Diagramm 11):

Diagramm 11: Verhältnis der klinisch relevanten zu den klinisch nicht relevanten Lungenrundherden in den einzelnen Gruppen der Größenänderung dar.

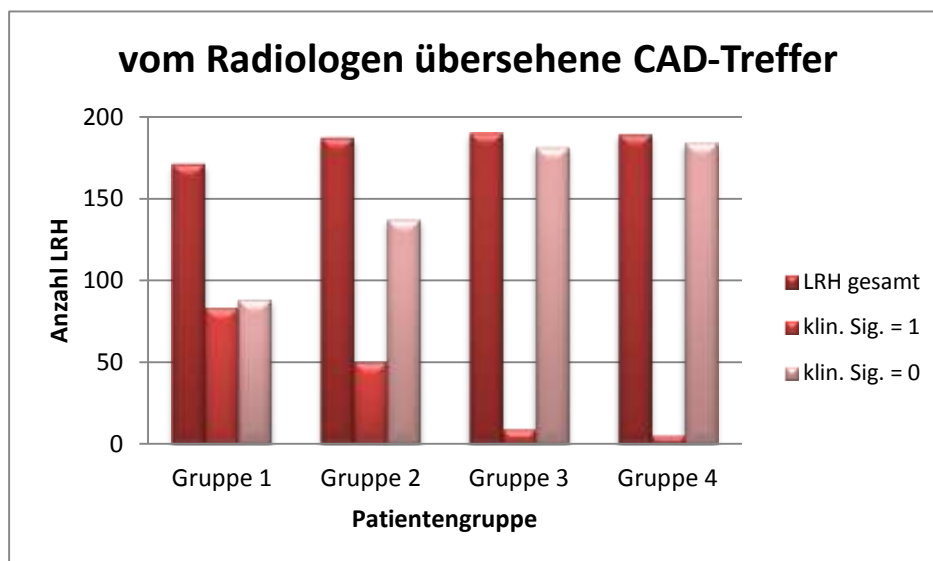


In der Gruppe „0“ beträgt die Anzahl der klinisch signifikanten Lungenrundherde lediglich 4,2% (24 aus 568 Herden). In diese Gruppe gehören die Patienten, die nicht an einem Tumor erkrankt sind. Die Patienten mit einem Malignom teilen sich auf die übrigen Gruppen auf. In Gruppe 2 und 3 ist der Anteil der klinisch signifikant erscheinenden Rundherde mit 56,3% bzw. 56,0% ähnlich hoch. In Gruppe 4 sind 64,8% der Herde klinisch signifikant. Zu dieser Gruppe zählen die Herde mit eklatantem Größenwachstum. Die Gruppen 5 und 6 weisen mit 46,5% bzw. 46,6% wiederum einen ähnlichen Anteil an klinisch relevanten Herden auf. In Gruppe 7, die neu aufgetretenen Herden, liegt der Anteil an klinisch signifikanten Herden bei 41,4%. Diese Aussagen sind hoch signifikant mit  $p < 0,001$ .

#### 4.6 Auswertung der ausschließlich von CAD entdeckten Lungenrundherde

Im Folgenden werden die Lungenrundherde dargestellt, die von CAD entdeckt wurden, vom Radiologen jedoch nicht identifiziert wurden und nach ihrer klinischen Signifikanz unterteilt. Dabei wurden die einzelnen Patientengruppen berücksichtigt (Diagramm 12).

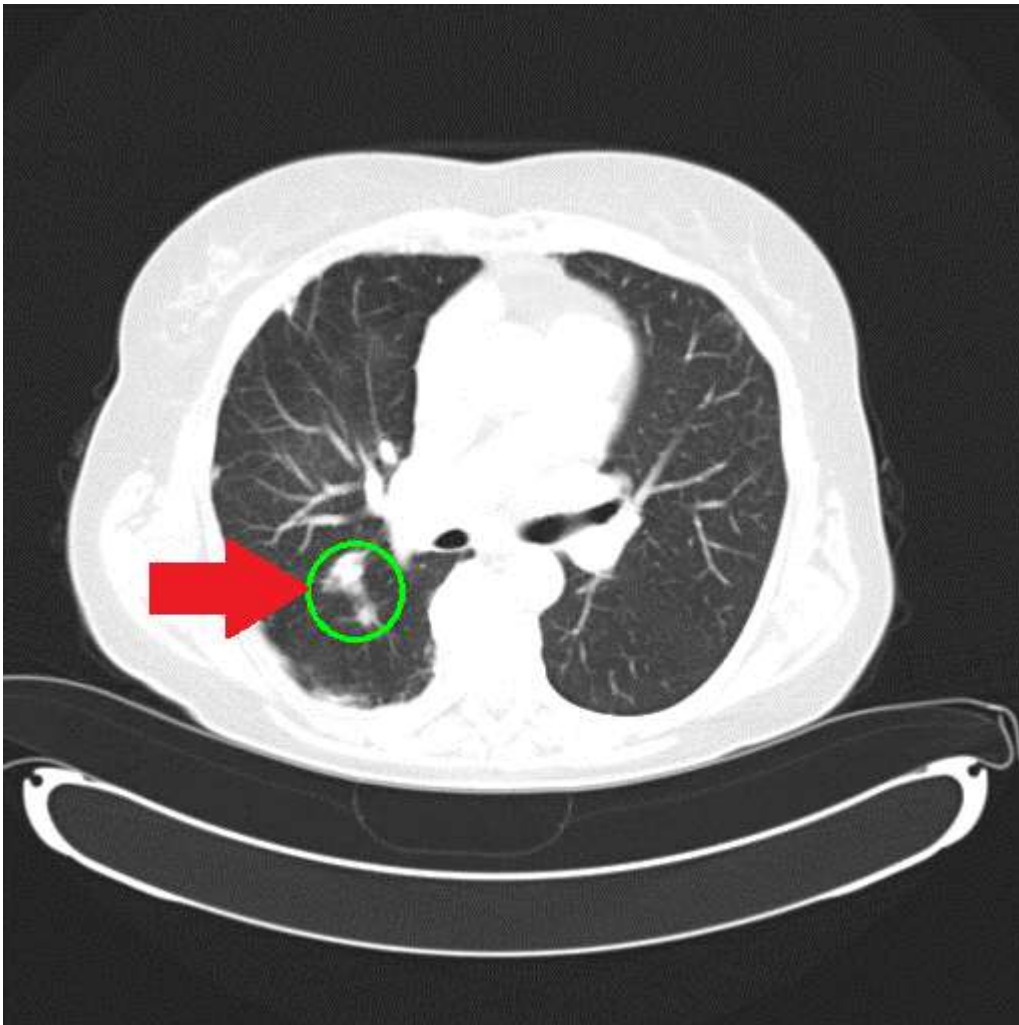
Diagramm 12: Anteil der klinisch signifikanten LRH im Vergleich zu den klinisch nicht relevanten LRH unter der Bedingung, dass das Finding positiv für CAD und negativ für RAD war



Bei Betrachtung des oben stehenden Diagramms, ergibt sich eine Gesamtheit von 737 Lungenrundherden in allen 4 Patientengruppen, von denen 147 klinisch signifikant sind. Das entspricht einem Anteil von 19,9% klinisch signifikanter Lungenrundherde, die CAD entdeckt und der Radiologe nicht identifiziert hat (Bild 11).

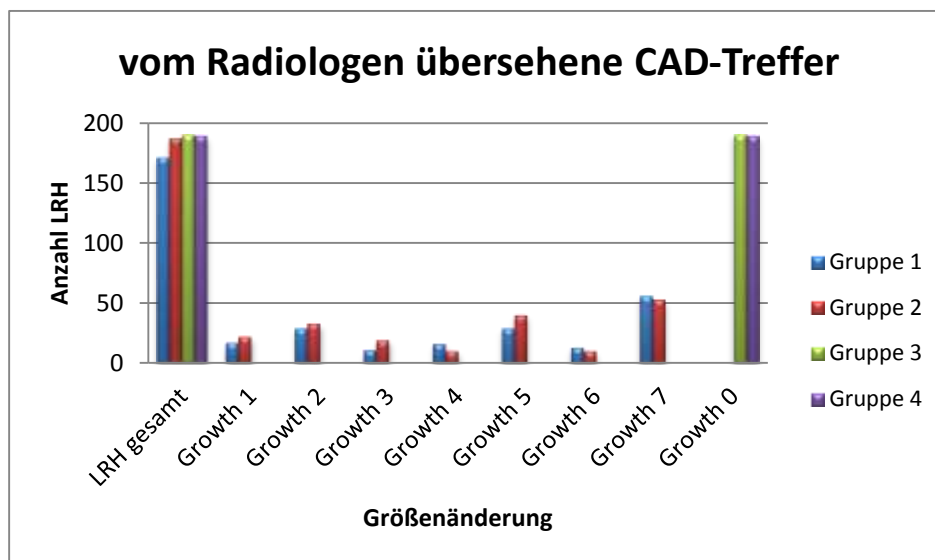
In Gruppe 1 war der Anteil der klinisch signifikanten Rundherde mit 48,5% am höchsten von allen 4 Patientengruppen. In Gruppe 2 betrug der Anteil 26,7%. In den Gruppen 3 und 4 war der Anteil nur noch sehr gering mit 4,7% bzw. 2,6% klinisch relevanter Herde. Diese Aussagen sind hoch signifikant mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ .

Bild 11: MDCT-Aufnahme einer 70 Jahre alten Patientin mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Eine 5,9 cm große und als Lokalrezidiv eingestufte Lungenläsion (Kreis) wurde bei der klinischen Betrachtung übersehen aber von CAD entdeckt und markiert.



Diese Herde, die von CAD gefunden und vom Radiologen nicht identifiziert wurden, lassen sich ungeachtet der klinischen Signifikanz auch nach Patientengruppen und Größenveränderung sortieren. Dabei ergibt sich folgendes Diagramm:

Diagramm 13: Gesamtheit der Herde an, die CAD gefunden und der Radiologe nicht identifiziert hat, unterteilt in Patientengruppen sowie in Größenwachstum



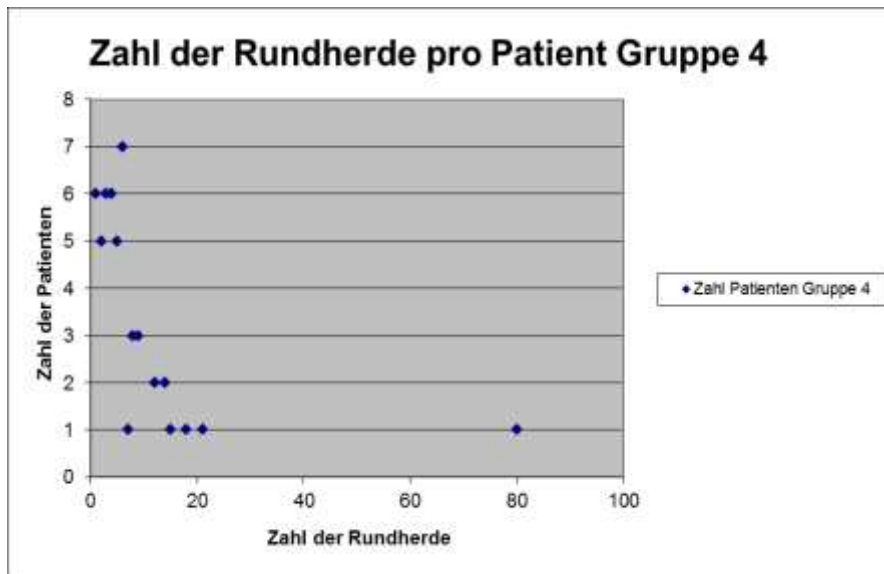
Vergleicht man lediglich die Anzahl der einzelnen Patientengruppen, liegen die Zahlenwerte mit 171 in Gruppe 1, 187 in Gruppe 2, 190 in Gruppe 3 und 189 in Gruppe 4 in ähnlichem Bereich. Unterscheidet man jedoch zusätzlich nach Größenveränderung, zeigt sich, dass CAD vor allem im Bereich der neu aufgetretenen Herde Erfolge zu verbuchen hat. In der Patientengruppe 1 gehören 56 der 171 Herde zu den neu aufgetretenen. Das entspricht einem Anteil von 32,7%. In der Patientengruppe 3 beträgt der Anteil 28,3% (35 Herde aus einer Gesamtheit von 187 Herden). In den Wachstumsgruppen mit einer starken Veränderung der Größe ist der Anteil der Herde, die CAD gefunden aber der Radiologe nicht diagnostiziert hat, gering. So entspricht der Anteil an der Gesamtheit in der Wachstumsgruppe 3 (Größenzunahme von 50-100%) in der Patientengruppe 1 mit 11 Herden 6,4%, in der Patientengruppe 2 mit 19 Herden 10,2%. In der Wachstumsgruppe 4 (Größenzunahme > 100%) sind die Werte mit 16 Herden (9,4%) in Gruppe 1 und 10 Herden (5,3%) in Gruppe 2 ähnlich gering. Die Wachstumsgruppe 6 (Größenabnahme von 50-99%) verzeichnet ähnlich niedrige Werte: In der Patientengruppe 1 liegt der Anteil bei 7,6%, in der Gruppe 2 bei 5,3% an der







Diagramm 17: Anzahl der gefundenen Lungenrundherde je Patient in Gruppe 4 (Kein Tumor > 65Jahre)



## 5. Kasuistiken

Hier werden einige Fälle aus der Studie exemplarisch vorgestellt.

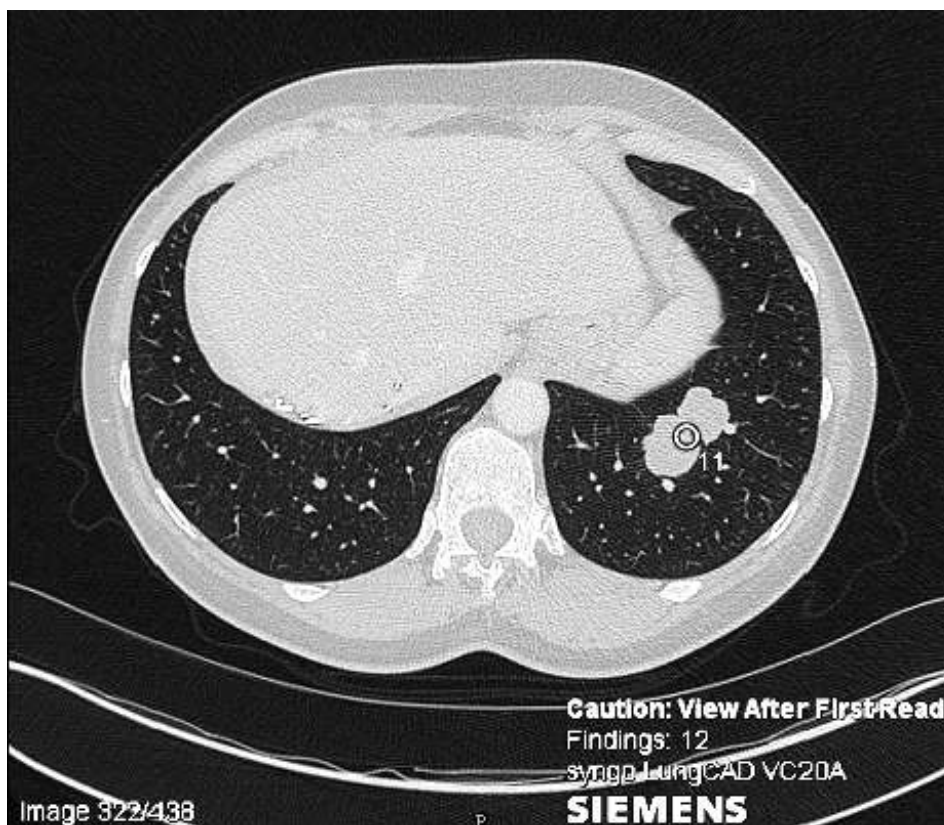
### 5.1 Tumorpatientin mit Größenregredienten Lungenrundherden

Eine Patientin mit Zustand nach Kolonkarzinom und Hemikolektomie wies auf der Thorax-CT mehrere intrapulmonale Lungenrundherde auf. Der größte wies einen maximalen Durchmesser von 3,7 cm auf. Ein weiterer Lungenrundherd konnte mit einer Größe von 2,4 cm ausgemessen werden.

Die Patientin wurde einer Chemotherapie unterzogen. Die nächste CT-Untersuchung erfolgte drei Monate später. Hier konnte eine Größenregredienz der oben beschriebenen Lungenrundherde auf 2,6 cm bzw. 1,8 cm im maximalen Durchmesser ermittelt werden.

*Bild 12: Lungenrundherd mit einem maximalen Durchmesser von 3,7 cm in der ersten CT-Aufnahme.*

*a) markiert durch CAD.*



b) ohne CAD-Markierung

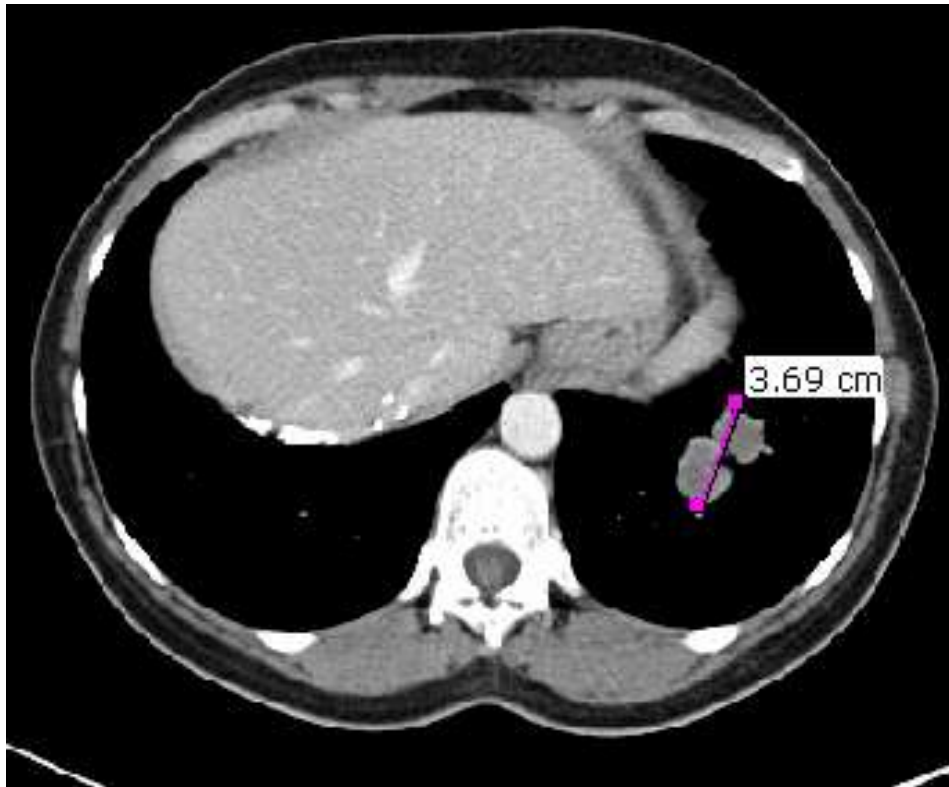
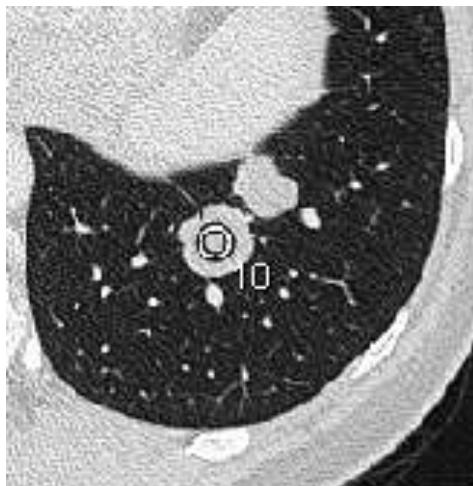
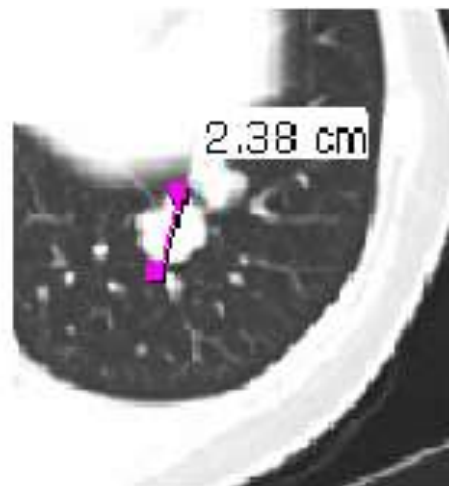


Bild 13: derselbe Lungenrundherd in einer drei Monate späteren CT-Aufnahme nach erfolgter Chemotherapie. Mit einem maximalen Durchmesser von 2,6 cm ist eine Größenregredienz durch die erfolgreich angeschlagene Chemotherapie zu verzeichnen.

a) Mit CAD-Markierung



b) ohne CAD-Markierung



Dieses Fallbeispiel zeigt, dass sich CAD gut für Tumorstaging eignet, da die bekannten Lungenrundherde markiert werden, was das Vermessen sowie die Beurteilung für den Radiologen erleichtert.

### **5.2 Tumorpatient mit größenprogredienten Lungenrundherden**

Der Patient weist ein Larynxkarzinom mit pulmonalen und hepatischen Metastasen auf. Hierbei geht es um einen Lungenrundherd, der in der Voruntersuchung einen maximalen Durchmesser von 3,2 cm aufweist. Im Vergleich zur Voruntersuchung mit einem Durchmesser von 2,2 cm ist er stark größenprogredient. Die zweite Aufnahme erfolgte zur Kontrolle, ob die Chemotherapie erfolgreich war.

*Bild 14: Der Lungenrundherd weist in der Voraufnahme einen maximalen Durchmesser von 2,2 cm auf.*



*Bild 15: Derselbe Lungenrundherd in der aktuellen Aufnahme.  
Der maximale Durchmesser beträgt 3,2 cm.*

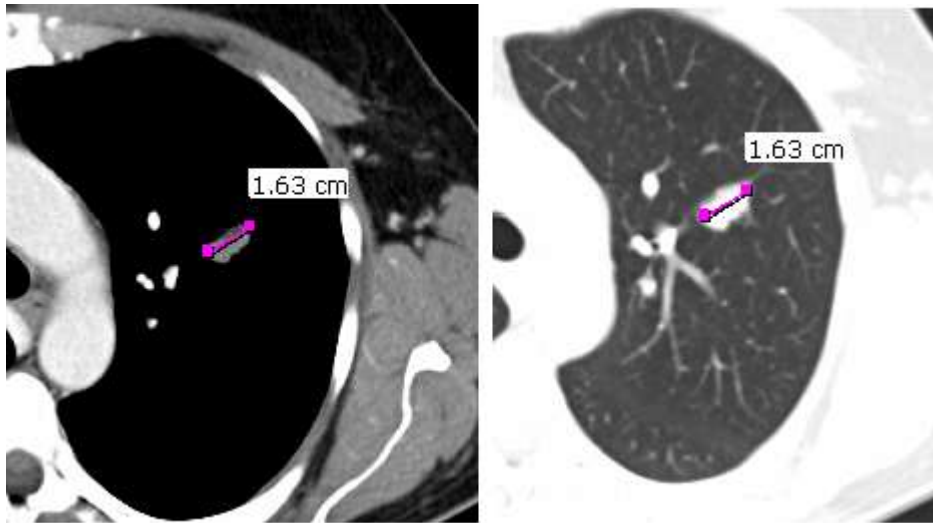


Dieses Beispiel zeigt wieder, dass CAD gut zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden kann. In diesem Fall lässt die Größenprogredienz der Lungenrundherde darauf schließen, dass die Chemotherapie eventuell geändert werden sollte.

### **5.3 Patient mit Lungenrundherd, den CAD nicht erkannt hat**

Der Patient litt an einem pulmonal metastasierten Weichteilsarkom. Die Folgeuntersuchung fand nach sechs Zyklen der Chemotherapie statt. Der Lungenrundherd wurde auf beiden CT-Aufnahmen nicht von CAD erkannt. Der Radiologe entdeckte diesen Herd und stufte ihn als klinisch signifikant ein.

*Bild 16: Lungenrundherd mit einem maximalen Durchmesser von 1,63 cm. CAD markierte diesen Herd nicht, der Radiologe diagnostizierte ihn als klinisch signifikant.*



Dieses Fallbeispiel zeigt, dass sich die von CAD erkannten Lungenrundherde von denen des Radiologen unterscheiden. Auch wenn CAD dazu beiträgt, die Trefferquote wesentlich zu erhöhen, ist die alleinige Anwendung undenkbar. Die unterstützende Anwendung zur Untersuchung durch den Radiologen erzielt das beste Ergebnis.



## 6. Diskussion

Die Computertomographie wurde in den letzten Jahren sehr stark weiterentwickelt. Die CT-Geräte wurden immer schneller und leistungsfähiger, die Bildqualität immer höher <sup>41-43</sup>. Die Bedeutung der CT-Diagnostik in der Medizin stieg rasant an. CT-Aufnahmen wurden häufig für die Untersuchung der Lunge auf Tumoren, Rundherde oder andere Veränderungen herangezogen <sup>44</sup>.

Für diese Diagnosestellungen ist die CT besser geeignet als konventionelle Röntgenaufnahmen, da durch gute Auflösung und detaillierte Darstellung Lungentumoren in einem frühen Stadium erkannt werden können <sup>45,46</sup>.

Diese Arbeit dient der Evaluation des klinischen Nutzens eines CAD-Systems zur Detektion von Lungenrundherden in CT-Bildern. Hierbei wurden die Aufnahmen verschiedener Patientengruppen verglichen.

In unserer Studie erzielte CAD quantitativ gute Ergebnisse. Es entdeckte wesentlich mehr Lungenrundherde als der befundende Radiologe bei einer geringen Falschpositiv-Rate. Diese ist zwar höher als die des Radiologen, aber angesichts der Tatsache, dass CAD eine wesentlich höhere Trefferquote erzielte, liefert es wie schon in vorherigen Studien beschrieben <sup>47,48</sup> ein besseres Ergebnis ab.

Allerdings entdeckt CAD zahlreiche Lungenrundherde von geringer klinischer Signifikanz, die häufig mit postentzündlichen Veränderungen zu vereinbaren sind, welche der Radiologe nicht diagnostizierte. Gleichzeitig übersieht CAD relevante Herde, die vom Radiologen entdeckt wurden. CAD entdeckt also quantitativ mehr Lungenrundherde als der Radiologe, die „Qualität“ der Befunde ist aber hinsichtlich der klinischen Relevanz unterlegen.

Der Radiologe hat in der Patientengruppe 1 lediglich eine Trefferquote von 75,1% der klinisch signifikanten Lungenrundherde erreicht im Gegensatz zu CAD mit 95,9%. Die Ursache ist darin zu sehen, dass der Radiologe den kleinen Herden keine Bedeutung mehr beigemessen hat, sobald der Primärtumor oder die großen Metastasen sicher diagnostiziert worden sind. Die einzelnen Herde sind zwar klinisch signifikant, das heißt, sie könnten theoretisch die Therapie verändern, aber da ohnehin der Nachweis des Tumors erbracht worden und eine dementsprechende Therapie eingeleitet worden ist, sind die kleinen Herde für die nachfolgende Behandlung unerheblich. Denn durch deren Fund ändert sich nichts an der Therapie und auch nichts an der Prognose.

Die höchste klinische Signifikanz weisen Lungenrundherde mit einem großen Durchmesser auf. In unserer Studie war ein Durchmesser größer als 1,0 cm der Schwellenwert. Bei Betrachtung dieser Herde erzielte der Radiologe eine höhere Trefferquote als CAD. Als Ursache dafür kann angenommen werden, dass Lungenveränderungen mit zunehmender Größe leichter durch den Menschen erkannt werden können. In der Literatur wurde CAD als eine Unterstützung für den Radiologen beschrieben <sup>49-52</sup>. Der Radiologe betrachtet wie gewohnt die CT-Bilder auf der Suche nach Lungenveränderungen. Die CT-Bilder werden dann zusätzlich von CAD untersucht, so dass der Radiologe sein eigenes und das Ergebnis von CAD auf Deckungsgleichheit hin überprüfen kann. Die falsch positiven oder für Tumoren untypischen Herde kann er hierbei ausschließen.

Ein weiteres Kriterium für die klinische Signifikanz ist die Größenveränderung der Lungenrundherde. Viele klinisch relevanten Herde wiesen eine Zunahme der Größe auf. Hierbei war die Trefferquote von CAD ebenfalls höher als die des Radiologen. Ebenfalls wichtiges Kriterium ist die Größenregredienz, da diese Rückschlüsse auf den Erfolg der bislang erfolgten Therapie zulässt und somit die therapeutischen Maßnahmen entsprechend angepasst werden können, wie z.B. die Änderung der Chemotherapeutika. Auch in dieser Gruppe erzielte CAD ein deutlich höheres Ergebnis als der Radiologe, so dass die durch CAD erzielten Resultate eine Verbesserung der Therapie bewirken können.

Weiterhin relevant ist die Lage eines Herdbefundes. So wird beispielsweise bei einem Lungenkarzinom keine operative Tumorentfernung erfolgen, wenn sich die Metastasen auf der gegenüberliegenden Seite des Primärtumors befinden. Über die Lage gibt CAD keine Auskunft. Hier muss der Radiologe die Herde betrachten um die klinische Relevanz nach Lokalisation einschätzen zu können. Dabei ist das vorherige Herausfiltern durch CAD eine Unterstützung für den Radiologen, da es Anhaltspunkte liefert und zusätzlich zu einer Zeitersparnis führt.

Bei einem Mammakarzinom erfolgt eine brusterhaltende Operation mit einer adjuvanten Chemotherapie. Sind noch keine Metastasen aufgetreten, ist die Chemotherapie hormonell und damit schonender. Liegen jedoch bereits Metastasen vor, erfolgt eine zytotoxische Chemotherapie welche mehr Nebenwirkungen mit sich bringt. Hier kann ein Herd, den CAD entdeckt, das Therapieschehen beeinflussen. Metastasen werden leichter entdeckt, so dass eine optimale Therapie gewählt werden kann.

Bei einem kolorektalen Karzinom erfolgt immer eine operative Therapie mit adjuvanter Chemotherapie sobald Metastasen nachgewiesen werden. Auch hier unterstützt CAD den Radiologen bei der Diagnose der Metastasen, so dass die Therapie möglichst schnell erfolgen kann.

Betrachtet man nur die Lungenrundherde, die CAD gefunden, der Radiologe hingegen nicht entdeckt hat, handelt es sich in der Mehrzahl um nicht signifikante Herde in der Gruppe der Nicht-Tumor-Patienten, in der CAD auch alle Rundherde gefunden hat. Die Entdeckung dieser Herde kann ebenfalls von klinischer Bedeutung sein, da auch bei Vorliegen anderer Krankheitsbilder Lungenrundherde erste Hinweise auf das Vorliegen eines Malignoms liefern können. Die Lungenembolie kann erstes Anzeichen für Nierenzell- oder Prostatakarzinom sein, so dass die Lungenrundherde eine klinische Relevanz haben können, da es sich eventuell um Metastasen handelt. Liegt ein Lungenemphysem vor, ist das Risiko erhöht, ein Lungenkarzinom zu entwickeln. CAD hat also auch bei Nicht-Tumor-Patienten eine gewisse Relevanz.

Weiterhin werden bei der klinischen Untersuchung häufig die kleinen Lungenrundherde übersehen<sup>33</sup>. Bei diesen handelt es sich zwar meist um benigne Herde<sup>53</sup>, doch kann das Vorliegen einer Neoplasie nicht völlig ausgeschlossen werden. Erkennt man ein Malignom bereits in einem frühen Stadium, kann eine sofortige Therapie die Chancen auf eine kurative Heilung erhöhen.

Es stellt sich also die Frage, ob CAD routinemäßig in CT-Untersuchungen angewendet werden sollte. Erfolgt eine CT-Untersuchung beispielsweise bei Verdacht auf Malignome, kann CAD die Aufnahmen zusätzlich zum Radiologen auf das Vorliegen von Lungenrundherden untersuchen. Werden hierbei Lungenrundherde mit einem geringen Durchmesser entdeckt, ist eine Folgeuntersuchung nötig, um diesen Herd auf Veränderungen wie vor allem Größenzunahme zu untersuchen. Herde mit einem größeren Durchmesser erwecken den Verdacht auf Malignität und bedürfen sofortiger weiterer Abklärung.

Zur Erkennung vor allem der kleinen Lungenrundherde bietet CAD eine gute Unterstützung für den Radiologen und sollte routinemäßig eingesetzt werden.

Wir haben in der vorliegenden Studie CT-Aufnahmen von Nicht-Tumor-Patienten auf das Vorhandensein von Lungenrundherden untersucht. In diesen Patientengruppen erzielte CAD sehr gute Ergebnisse. Zum einen könnte das daran liegen, dass der Radiologe bei diesen Patienten nicht speziell auf der Suche nach Lungenrundherden

war, da keinerlei Verdacht auf ein Malignom bestand. Die Suche beschränkte sich auf andere Symptome. Zum anderen waren die meisten Lungenrundherde sehr klein und somit schlecht zu erkennen. In diesen Patientengruppen bietet es sich also an, wenn ohnehin ein CT angefertigt werden muss, dass CAD zusätzlich das CT auf das Vorhandensein von Lungenrundherden untersucht und diese markiert. Später hat der Radiologe die Möglichkeit, die CAD-Markierungen zusätzlich zu beurteilen ohne jede einzelne Schicht ohne Befund erneut ganz genau zu betrachten. So lässt sich immer noch entscheiden, ob es sich um harmlose Veränderungen oder klinisch relevante Strukturen handelt. In unserer Untersuchung waren die meisten Herde zwar klinisch nicht auffällig, einige wenige erschienen aber doch suspekt und bedürfen weiterer diagnostischer Abklärung. So trägt CAD dazu bei, bei Patienten, bei denen ohnehin eine CT-Untersuchung durchgeführt wird, eventuelle Neoplasien zu erkennen und therapieren zu können.

Bei der CT stellt sich immer die Frage nach der Strahlenbelastung. Bevor weiter auf das strahleninduzierte Risiko eingegangen wird, gilt es noch die unterschiedlichen Strahlenexpositionen zu erläutern.

Nach heutiger Einteilung unterscheidet man zwischen natürlicher (z.B. kosmischer oder terrestrischer) und zivilisatorisch bedingter (z.B. medizinischer oder in der Forschung entstehender) Strahlenexposition.

Laut dem Münchener Jahresbericht der Strahlenschutzkommission von 1999 beträgt die Strahlenbelastung des deutschen Bundesbürgers statistisch gesehen 4 mSv pro Jahr. Davon sind ca. 37,5% medizinisch induziert<sup>54</sup>.

Die quantitative Erfassung der Strahlenbelastung erfolgt im Hinblick auf das Risiko, das durch Exposition entsteht.

Dabei wird unterschieden zwischen deterministischen und stochastischen Strahlenschäden.

Die deterministischen Strahlenschäden treten ab einem Schwellenwert von 0,5-1 Sievert auf, indem sie den Zelltod einer größeren Gruppe von Zellen verursachen. Steigt die Expositions-dosis an, nimmt das Ausmaß der Schädigung zu. Es bilden sich beispielsweise Erytheme oder Katarakte. In der radiologischen Diagnostik werden diese Dosen jedoch nicht erreicht<sup>55,56</sup>.

Daher bezieht sich das bei der Computertomographie entstehende Risiko ausschließlich auf stochastische Strahlenschäden. Diese bezeichnen eine Schädigung des Erbgutes. Es gibt keine Schwellendosis, d.h. geringe Strahlendosen

können Schäden hervorrufen, da die Schädigung einer einzelnen Zelle ausreicht, um zu kanzerogenen oder teratogenen Veränderungen zu führen. Das Risiko von fetalen Missbildungen oder neoplastischen Veränderungen steigt proportional mit zunehmender Expositionsdosis an<sup>57</sup>.

Einigen Hypothesen zufolge beträgt das Risiko, ein Malignom aufgrund diagnostischer Strahlung zu entwickeln, ca. 4% pro Sievert<sup>58</sup>.

Die effektive Dosis (ED) einer Thorax-CT wird in der Literatur mit 5-16 mSv bei einer Aufnahme von 25 Schichten angegeben. Sie liegt zwar weit unterhalb des Schwellenwertes von 1 Sv, wäre dennoch aber 20-70 mal höher als bei einer konventionellen Röntgenthoraxaufnahme<sup>59</sup>. Bei unserer Untersuchung traten abhängig von Körpergröße und Geschlecht Expositionen von 2,0-2,5 mSv auf.

Das Gesamtrisiko für Frauen für CT-Untersuchungen liegt laut Faulkner bei  $0,16 \times 10^{-3}$  bis  $0,4 \times 10^{-3}$ . Dabei stellt die Thorax-CT durch die hohe Exposition der Mammae das höchste Risiko dar<sup>60</sup>.

Laut ICRP (International Commission on Radiological Protection) liegt das Risiko für die Gesamtbevölkerung, an einem Malignom zu versterben, bei 0,5/10.000 exponierten Personen pro mSv<sup>61</sup>.

Da mit zunehmender Exposition auch das Risiko steigt, an einem Malignom zu erkranken, kann durch Dosisoptimierung dieses Risiko verringert werden. Weiterhin bedarf es einer strengen Indikationsstellung für eine CT-Untersuchung, um unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden. Es muss klar entschieden werden, ob der therapeutische Nutzen das gesundheitliche Risiko rechtfertigt<sup>62</sup>. Ziel der diagnostischen Radiologie ist somit, die medizinische Strahlenexposition unter Berücksichtigung der Strahlenschutzgrundsätze der Röntgenverordnung soweit einzuschränken, wie es sich mit der medizinischen Wissenschaft vereinbaren lässt.

Eine Gefahr stellt die Übertherapie dar. Durch CAD werden zahlreiche Lungenrundherde erkannt, so dass man leicht dazu neigt, jeden gefundenen Herd zu biopsieren oder operativ zu entfernen. Es sind jedoch nur sehr wenige Herde maligne<sup>63,64</sup>. Daher sollte der Radiologe die von CAD dargestellten Ergebnisse sehr gründlich kontrollieren und bewerten.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die alleinige Betrachtung der Zahlen zu einer Überbewertung des klinischen Nutzens von CAD führt. Denn einige relevante Herde übersieht es doch, die der Radiologe diagnostizierte. Ein alleiniger Betrieb von

CAD wäre also undenkbar. Allerdings bietet es für den Radiologen eine gute Unterstützung bei der Suche nach Lungenrundherden.

## 7. Zusammenfassung

Die Computertomographie (CT) ist heute eines der wichtigsten Instrumente zur überlagerungsfreien Darstellung menschlicher Organe und gewinnt in der onkologischen Diagnostik immer mehr an Bedeutung. Die computerassistierte Diagnostik (CAD) kann zur Erkennung auffälliger Strukturen wie beispielsweise Lungenrundherden eingesetzt werden. Dabei werden die digitalen Bilddaten aus den CT-Aufnahmen von einer automatisierten Erkennungssoftware auf typische Strukturen hin untersucht, die anschließend durch eine kreisförmige Markierung visuell hervorgehoben werden. Diese markierten Bereiche können nun vom radiologischen Betrachter nach morphologischen Kriterien beurteilt und zur eigenen Diagnosestellung herangezogen werden.

Ziel dieser Arbeit war es, die Sensitivität von computerassistierter Diagnostik bei der Suche nach Lungenrundherden zu evaluieren und herauszufinden, inwieweit der radiologische Betrachter in der onkologischen Diagnostik daraus einen klinischen Nutzen ziehen kann.

Für diese Studie wurden insgesamt 200 Patienten mit Lungenrundherden ausgewählt, die in vier Gruppen mit jeweils 50 Patienten nach den folgenden Kriterien eingeteilt wurden: Vorliegen oder Nicht-Vorliegen eines Malignoms sowie Patientenalter über oder unter 65 Lebensjahren.

Ein Radiologe ohne Kenntnisse der Ergebnisse sowie das CAD-Tool untersuchten die CT-Bilder auf das Vorliegen von Lungenrundherden. Anschließend wurden die Ergebnisse verglichen. Der Radiologe beurteilte die Herde nach Lage, Größe sowie Größenveränderung während der Folgeaufnahmen.

Betrachtet man allein die Zahlen, erzielt das CAD-Programm eine höhere Sensitivität in der Detektion von Lungenrundherden im Vergleich zum befundenden Radiologen. Aus der Gesamtheit von 1691 Lungenrundherden fand das CAD Tool 1667 Herde und erzielte somit eine Trefferquote (Sensitivität) von 98,6%. Der Radiologe diagnostizierte 951 Lungenrundherde und kam somit auf ein Ergebnis von 56,2 %. Allerdings erkannte das CAD-Tool einige klinisch signifikante Lungenrundherde nicht, die der Radiologe jedoch diagnostizieren konnte. Außerdem war die Rate der durch das CAD Tool fälschlicherweise als positiv erkannten Herde höher als beim Radiologen, der weniger Herde falsch-positiv diagnostizierte und somit eine deutlich höhere Spezifität erzielte.

Daraus ergibt sich, dass der klinische Nutzen von CAD bei alleiniger Betrachtung der Zahlen stark überbewertet wird. Die Anwendung eines CAD-Tools kann jedoch dem Radiologen zu einer verbesserten Diagnosequalität vor allem hinsichtlich einer gesteigerten Sensitivität dienen.

Ein weiterer interessanter Gedanke ist die Anwendung des CAD Tools bei Thorax-CT-Aufnahmen ohne primären Verdacht auf das Vorliegen eines Malignoms. Auch auf diesen Aufnahmen von Patienten ohne primäre tumoröse Grunderkrankung entdeckte das CAD-Tool bei allen Patienten mindestens einen Lungenrundherd, der anschließend auf seine Morphologie hin untersucht und nach klinischer Relevanz klassifiziert werden konnte.

Daraus ergibt sich die Idee, das CAD Tool routinemäßig in der Diagnostik von Thorax-CT-Aufnahmen einzusetzen, um nach dem Vorhandensein von Lungenrundherden zu suchen. Bei eventuellem



positiven Befund durch das CAD Tool bedarf es jedoch unbedingt einer anschließenden Begutachtung der Herde durch den Radiologen. Möglicherweise kann somit ein routinemäßig eingesetztes CAD Programm helfen, Tumoren frühzeitig zu erkennen und eine frühzeitige Therapie in die Wege zu leiten.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die alleinige Betrachtung der Zahlen aus der vorliegenden Arbeit zu einer Überbewertung des klinischen Nutzens eines CAD Tools führt. Trotz hoher Sensitivität für Lungenrundherde leidet das CAD Programm unter einer geringen Spezifität (viele falsch positive Befunde). Zudem wurden einige als klinisch relevant diagnostizierte Herde, die der Radiologe sämtlich korrekt als solche diagnostizierte, durch das CAD Tool nicht markiert.

Ein alleiniger Einsatz von CAD für die systematische Suche nach Lungenrundherden in einer CT Thorax Aufnahme ist also keinesfalls empfehlenswert, allerdings bietet ein solches Tool dem Radiologen potentiell eine Unterstützung bzw. Hilfestellung bei der sensitiven Suche nach Lungenrundherden.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Huber RM. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 2009.
2. Schmidt M. Innere Medizin. 2009;2. Auflage:S. 407-8.
3. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584-94.
4. Wagner K, Kremer, M. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 2009:S. 63-9 Pathomorphologie der Lungenkarzinome.
5. Liu H, Kho AT, Kohane IS, Sun Y. Predicting survival within the lung cancer histopathological hierarchy using a multi-scale genomic model of development. *PLoS Med* 2006;3:e232.
6. Gao Y, Goldstein AM, Consonni D, et al. Family history of cancer and nonmalignant lung diseases as risk factors for lung cancer. *Int J Cancer* 2009;125:146-52.
7. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med* 2008;5:e185.
8. Behr J, Buck, A.K., Gallenberger, S., hauck, R. W., Häußinger, K., Huber, R. M., Mueller-Lisse, U. G. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Diagnostik des Lungenkarzinoms. 2009:S. 11-22.
9. Aresteh K. BH-W, Bieber Chr. Innere Medizin. 2009.
10. Huber RM, Schalhorn, A. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Therapieplan für des Lungenkarzinom. 2009:S. 82-5.
11. Bauerfeind I. Manual Mammakarzinome. 2009.
12. Ch. Wittekind H-JM, F. Bootz. UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 2002.
13. Rahman GA. Rectal cancer: pattern and outcome of management in University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin, Nigeria. *Ann Afr Med* 2010;9:164-9.
14. Wilson JA. Colon cancer screening in the elderly: when do we stop? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2010;121:94-103.
15. Vergara-Fernandez O, Swallow CJ, Victor JC, et al. Assessing outcomes following surgery for colorectal cancer using quality of care indicators. *Can J Surg* 2010;53:232-40.
16. Sendler A. Manual Gastrointestinale Tumoren. 2006.
17. Dimitroulis D, Nikiteas N, Troupis T, Patsouras D, Skandalakis P, Kouraklis G. Role of surgery in colorectal liver metastases: too early or too late? *World J Gastroenterol* 2010;16:3484-90.
18. Rösch W. Innere Medizin: Kapitel 5.8 Kolorektales Karzinom. 2009:S. 555-9.
19. Sankaranarayanan J, Watanabe-Galloway S, Sun J, Qiu F, Boilesen EC, Thorson AG. Age and rural residence effects on accessing colorectal cancer treatments: a registry study. *Am J Manag Care* 2010;16:265-73.
20. Pausch J, Rösch, W. Innere Medizin: Kapitel 3.4.2 Pankreastumoren. 2009:S. 656-8.
21. Dreyling M. Manual Maligne Lymphome. 2008;8. Auflage.
22. Matzdorff A, Fritze, D. Innere Medizin: Kapitel 4.5 Maligne Lymphome. 2009:S. 1224-35.

23. Hach-Wunderle V, Dux M, Zegelman M, Hoffmann A, Prave F, Hach W. The treatment of deep vein thrombosis in the pelvis and leg. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:25-34.
24. Enden T, Klow NE. CT pulmonary angiography and suspected acute pulmonary embolism. *Acta Radiol* 2003;44:310-5.
25. Chowdhary S, Puliye J. Incidence of pneumonia is not reduced by pneumococcal conjugate vaccine. *Bull World Health Organ* 2008;86:A; author reply A-C.
26. Ferretti G, Felix L, Serra-Tosio G, et al. [Non-solid and part-solid pulmonary nodules on CT scanning]. *Rev Mal Respir* 2007;24:1265-76.
27. Portes KP, Marone SA, Goto EY, Palma C, Jorge MR, Szkudlarek DA. Cystic fibrosis-associated bilateral pseudomucocele: case Report. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:852-6.
28. Dorlochter L, Roksund OD, Fluge G, Rosendahl K. [High-resolution computer tomography in cystic fibrosis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122:1549-51.
29. Cademartiri F, Luccichenti G, Palumbo AA, et al. Predictive value of chest CT in patients with cystic fibrosis: a single-center 10-year experience. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1475-80.
30. Schmidt M. *Innere Medizin Kapitel 5: Krankheiten der unteren Atemwege*. 2009;2. Auflage:S. 354-9.
31. Alzahouri K, Velten M, Arveux P, Woronoff-Lemsi MC, Jolly D, Guillemin F. Management of SPN in France. Pathways for definitive diagnosis of solitary pulmonary nodule: a multicentre study in 18 French districts. *BMC Cancer* 2008;8:93.
32. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003;123:89S-96S.
33. Jeong YJ, Yi CA, Lee KS. [Solitary pulmonary nodules: detection, characterization, and guidance for further diagnostic workup and treatment]. *Radiologia* 2008;50:183-95.
34. Reiser M, Fritz-Peter Kuhn und Jürgen Debus. *Radiologie. Duale Reihe MLP*. 2006;2. Auflage.
35. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214:73-80.
36. Hünerbein R. *Radiologie: Kapitel 4.4: Computertomographie*. 2003:S. 79-84.
37. Bergmann T, Bolukbas S, Beqiri S, Trainer S, Schirren J. [Solitary pulmonary nodule. Assessment and therapy]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2007;78:687-97.
38. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol* 1973;46:1016-22.
39. Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology* 1990;176:181-3.
40. Kalender W. *Computertomographie, Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen*. 2006.
41. [http://www.medical.siemens.com/siemens/de\\_DE/rg\\_marcom\\_FBAs/files/brochures/magazin\\_2\\_2004/D\\_P10-13\\_CoverStory\\_CT-Sensation64.pdf](http://www.medical.siemens.com/siemens/de_DE/rg_marcom_FBAs/files/brochures/magazin_2_2004/D_P10-13_CoverStory_CT-Sensation64.pdf).
42. [http://www.medical.siemens.com/webapp/wcs/stores/servlet/ProductDisplay~q\\_catalogId~e\\_-3~a\\_catTree~e\\_100010,12752,1008408~a\\_langId~e\\_-3~a\\_productId~e\\_187741~a\\_storeId~e\\_10001.htm](http://www.medical.siemens.com/webapp/wcs/stores/servlet/ProductDisplay~q_catalogId~e_-3~a_catTree~e_100010,12752,1008408~a_langId~e_-3~a_productId~e_187741~a_storeId~e_10001.htm).

43.

[http://www.medical.siemens.com/webapp/wcs/stores/servlet/ProductDisplay~q\\_catalogId~e\\_-11~a\\_catTree~e\\_100010,12752,1008406~a\\_langId~e\\_-11~a\\_productId~e\\_182491~a\\_storeId~e\\_10001.htm](http://www.medical.siemens.com/webapp/wcs/stores/servlet/ProductDisplay~q_catalogId~e_-11~a_catTree~e_100010,12752,1008406~a_langId~e_-11~a_productId~e_182491~a_storeId~e_10001.htm).

44. Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H, Armato SG, 3rd, Doi K. Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathologic, and imaging findings. *Radiology* 2002;225:673-83.

45. Kim JS, Kim JH, Cho G, Bae KT. Automated detection of pulmonary nodules on CT images: effect of section thickness and reconstruction interval--initial results. *Radiology* 2005;236:295-9.

46. Bae KT, Kim JS, Na YH, Kim KG, Kim JH. Pulmonary nodules: automated detection on CT images with morphologic matching algorithm--preliminary results. *Radiology* 2005;236:286-93.

47. Roos JE, Paik D, Olsen D, et al. Computer-aided detection (CAD) of lung nodules in CT scans: radiologist performance and reading time with incremental CAD assistance. *Eur Radiol* 2009.

48. Peldschus K, Herzog P, Wood SA, Cheema JI, Costello P, Schoepf UJ. Computer-aided diagnosis as a second reader: spectrum of findings in CT studies of the chest interpreted as normal. *Chest* 2005;128:1517-23.

49. Bley TA, Baumann T, Saueressig U, et al. Comparison of radiologist and CAD performance in the detection of CT-confirmed subtle pulmonary nodules on digital chest radiographs. *Invest Radiol* 2008;43:343-8.

50. 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;12:1052-7.

51. Armato SG, 3rd, Li F, Giger ML, MacMahon H, Sone S, Doi K. Lung cancer: performance of automated lung nodule detection applied to cancers missed in a CT screening program. *Radiology* 2002;225:685-92.

52. Reeves AP, Kostis WJ. Computer-aided diagnosis of small pulmonary nodules. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21:116-28.

53. Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer: a review of the current literature. *Chest* 2003;123:72S-82S.

54. Jahresbericht der Strahlenschutzkommission. 1999:S. 23-4.

55. Kalra MK, Maher MM, Toth TL, et al. Strategies for CT radiation dose optimization. *Radiology* 2004;230:619-28.

56. Ravenel JG, Scalzetti EM, Huda W, Garrisi W. Radiation exposure and image quality in chest CT examinations. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:279-84.

57. Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950-1990. *Radiat Res* 1999;152:374-89.

58. Hall EJ. Scientific view of low-level radiation risks. *Radiographics* 1991;11:509-18.

59. Brenner DJ, Hall EJ. Risk of cancer from diagnostic X-rays. *Lancet* 2004;363:2192; author reply -3.

60. Faulkner K, Moores BM. Radiation dose and somatic risk from computed tomography. *Acta Radiol* 1987;28:483-8.

61. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. 1991;ICRP publication no. 60.

62. Röntgenverordnung.

<http://www.bmu.de/strahlenschutz/downloads/doc/6395.php>.

63. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002;122:15-20.
64. Li Q. Recent progress in computer-aided diagnosis of lung nodules on thin-section CT. *Comput Med Imaging Graph* 2007;31:248-57.

## 9. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die nicht nur den Grundstein für meine Entwicklung gelegt haben, sondern mich auch bei der Entstehung dieser Doktorarbeit mit großem Aufwand unterstütz haben.

Dann möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, Direktor des Instituts für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens in der Radiologie in Großhadern bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Konstantin Nikolaou für die Überlassung des Themas, für die Bereitstellung von für die Auswertung benötigten Unterlagen und für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Ein besonders herzlicher Dank geht an meinen Betreuer, Herrn Dr. med. Peter Herzog, der mir mit seinem kompetenten Rat während der Entstehung dieser Arbeit zur Seite stand und oft seine Freizeit geopfert hat, um mich beim Fortführen dieser Arbeit zu unterstützen.

Darüber hinaus danke ich den technischen Assistentinnen und allen Mitarbeitern der betreuenden Abteilung, die mir dabei behilflich waren, sämtliche Datenmaterialien in einem angenehmen Arbeitsklima auswerten zu können.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Christiane Sibylle Lochner  
Geburtsdatum: 01.04.1983  
Geburtsort: Essen  
Nationalität: deutsch

### Familiäre Daten:

Eltern: Dr. med. dent. Albert Lochner, Zahnarzt  
Dr. med. dent. Sibylle Lochner, Zahnärztin  
Geschwister: Stefanie Lochner  
Felix Lochner

### Schulischer Werdegang:

01.08.1989- 31.07.1993: Besuch der städtischen Gemeinschaftsgrundschule Schulstraße in Heiligenhaus

01.08.1993- 29.06.2002: Besuch des Immanuel-Kant-Gymnasiums in Heiligenhaus

### Beruflicher Werdegang:

01.08.2002- 31.03.2003: Auszubildende zur Zahntechnikerin in der Firma Zahntechnik Erdmann GmbH, Heiligenhaus

Mai 2003 bis 11.02.2009: Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität München

11.02.2009: Approbation als Zahnärztin

März 2009 bis

Dezember 2009: Promotionsstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München

01.03.2010 bis heute: Assistenz Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dres. Lochner,  
Heiligenhaus