

Aus dem Institut für Klinische Radiologie - Großhadern
der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser

**Früherkennung des Bronchialkarzinoms
mit der Niedrig-Dosis-Spiral-CT:
Einfluss der Strahlendosisreduktion auf die
Volumetrie pulmonaler Rundherde**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anton Markus Schuster

aus

München

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. M.F. Reiser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. M. Huber
Prof. Dr. O. Thetter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Uwe Schöpf

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2004

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	4
1.1	Früherkennung des Bronchialkarzinoms	7
1.1.1	Epidemiologie des Bronchialkarzinoms	7
1.1.2	Histologische Typen des Bronchialkarzinoms	8
1.1.3	Therapie und Prognose des Bronchialkarzinoms	9
1.1.4	Symptome des Bronchialkarzinoms	10
1.1.5	Frühdiagnostik mit Röntgenthorax und Sputumzytologie	11
1.1.6	Frühdiagnostik mit der Niedrigdosis-Spiral-Computertomographie	12
1.1.7	Ätiologie und Dignitätsbeurteilung intrapulmonaler Rundherde	16
1.1.8	Wachstumsraten intrapulmonaler Läsionen	20
1.2	Technische Grundlagen der Computertomographie	24
1.2.1	Grundprinzip der Computertomographie	24
1.2.2	Konstruktiver Aufbau und Abtastprinzip	24
1.2.3	Sequentielle CT und Spiral-CT	25
1.2.4	Mehrschicht-Spiral-CT	26
1.2.5	Aufnahmeparameter bei der Spiral-CT	29
1.2.6	Vom Rohdatensatz zum Bild	30
1.2.7	Sekundäre Bildrekonstruktionsverfahren	31
1.3	Bildqualität bei der Spiral-CT	32
1.3.1	Ortsauflösung	32
1.3.2	Bildrauschen	34
1.3.3	Bildkontrast und Kontrastauflösung	36
1.3.4	Artefakte	38
1.4	Strahlendosis bei der Spiral-CT	39
1.4.1	Strahlenexposition und Risikoüberlegungen	39
1.4.2	Einfluss der Aufnahmeparameter auf die Strahlendosis	41
2	Material und Methoden	42
2.1	Thoraxphantom mit simulierten Rundherden	42
2.1.1	Herstellung isovolumetrischer Plastilmengen	44
2.1.2	Bestimmung der volumetrischen Reproduzierbarkeit	45

2.2	Reale pulmonale Rundherde	45
2.3	Bestimmung des lokalen Rauschwertes	46
2.4	CT-Daten und Bildrekonstruktionsparameter	47
2.5	Simulation der Strahlendosisreduktion	48
2.5.1	Prinzip und Methodik der Rohdaten-Verrauschung	48
2.5.2	Normierung der Verrauschungssoftware	49
2.6	Volumetrie-Methode	51
2.6.1	Hilfsmittel zur Detektion eines Rundherdes	51
2.6.2	Schwellenwertbasiertes Segmentationsverfahren	52
2.6.3	Festlegung der Rundherdgrenzen	54
2.6.4	Morphologischer Öffnungsfilter	55
2.6.5	Berechnung von Volumen, mittlerer Dichte und Abmessung	56
2.7	Begriffsdefinitionen	57
2.7.1	Definition der Volumetrierbarkeit	57
2.7.2	Definition statistischer Größen	58
3	Ergebnisse	59
3.1	Phantomuntersuchungen	59
3.1.1	Genauigkeit der Volumetrie bei Standarddosis	59
3.1.1.1	Übereinstimmung mit dem Sollvolumen	59
3.1.1.2	Genauigkeit der Oberflächenrekonstruktion	60
3.1.2	Reproduzierbarkeit der Volumetrie	61
3.1.2.1	Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von der Größe	61
3.1.2.2	Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von der Morphologie	61
3.1.2.3	Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von der Strahlendosis	63
3.1.3	Präzision der Volumetrie bei reduzierter Strahlendosis	63
3.1.4	Dosisempfindlichkeit der Volumetrie in Abhängigkeit von der Morphologie	65
3.2	In-vivo-Untersuchungen	66
3.2.1	Charakteristika der volumetrierten Rundherde	66
3.2.1.1	Durchmesser der volumetrierten Rundherde	66
3.2.1.2	Mittlere Dichte der volumetrierten Rundherde	66
3.2.1.3	Lokalisation der volumetrierten Rundherde	67

3.2.2	Variation des Bildrauschens innerhalb der Lunge	68
3.2.2.1	Variation des Bildrauschens innerhalb der Transversalebene	68
3.2.2.2	Variation des Bildrauschens entlang der Longitudinalachse	69
3.2.3	Einfluss der Röhrenstromreduktion auf die Volumetrie	70
3.2.3.1	Erkennbarkeit und Volumetrierbarkeit der Läsionen	70
3.2.3.2	Präzision der Oberflächenrekonstruktion	71
3.2.3.3	Präzision der Volumetrie	76
3.2.3.4	Abhängigkeit von der Herdgröße	81
3.2.3.5	Abhängigkeit von der Lokalisation der Läsionen	82
4	Diskussion	84
	Zusammenfassung	97
	Literaturverzeichnis	99
	Danksagung	106
	Lebenslauf	107

1 EINLEITUNG

Das Bronchialkarzinom ist der am häufigsten zum Tode führende maligne Tumor. Weltweit sterben daran mehr Menschen als an Krebserkrankungen der Brust, des Dickdarms, des Gebärmutterhalses und der Prostata zusammengenommen [43]. Während für alle diese Tumorerkrankungen Programme zur Früherkennung existieren und von den Krankenkassen auch mitfinanziert werden, hat sich ein allgemeines Lungenkrebs-Screening bislang noch nicht etablieren können [87].

Dabei sind im Vergleich zu den anderen malignen Tumoren die Risikopopulationen für das Bronchialkarzinom relativ gut charakterisiert. Über 90 Prozent der Lungenkrebspatienten waren starke Raucher oder Personen mit einer beruflichen Exposition gegenüber Kanzerogenen wie z.B. Asbest [80].

Der Großteil der Patienten mit einem Bronchialkarzinom wird erst in einem relativ weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung meist durch thorakale Symptome auffällig. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist der Tumor in über 50% der Fälle bereits metastasiert und somit nicht mehr operabel [30]. Dementsprechend schlecht ist auch die Prognose. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate hat sich in den letzten 25 Jahren nur um wenige Prozent verbessert und liegt derzeit bei etwa 13% [100]. Wird der Tumor in einem Frühstadium entdeckt, so steigt die Fünf-Jahres-Überlebensrate auf bis zu 70% an [63, 24, 61, 68, 84, 88].

Vor diesem Hintergrund erscheint es naheliegend, dass ein Screening-Programm durch Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts die Mortalität des Bronchialkarzinoms verbessern kann.

Der Grund, weshalb ein allgemeines Bronchialkarzinom-Screening allerdings bis heute immer noch nicht empfohlen wird [5], lässt sich auf die Ergebnisse einer Reihe großangelegter prospektiver, randomisierter Studien in den 60er und 70er Jahren zurückführen, in denen Risikopopulationen (Raucher) mit Hilfe von Thoraxröntgenaufnahmen und/oder Sputumzytologie gescreent wurden [8, 25, 26, 54, 62]. Damals konnte durch keines dieser Screening-Programme eine statistisch signifikante Senkung der Mortalität am Bronchialkarzinom erzielt werden, was mitunter auf die unzureichende Sensitivität dieser Methoden für den Nachweis von Frühstadien zurückgeführt wurde [5].

Mit der modernen hochauflösenden Mehrschicht-Spiral-Computertomographie steht heute ein Instrument zur Verfügung, mit dem bereits frühe Tumorstadien mit hoher Sensitivität entdeckt werden können [36, 95, 15]. Im Gegensatz zur konventionellen Röntgenthoraxaufnahme, bei der etwa ein Viertel des Lungenvolumens von Herz, Mediastinum und Zwerchfell überlagert sind, lässt sich mit Hilfe der Spiral-Computertomographie das gesamte Lungenvolumen lückenlos erfassen. Die Mehrschicht-Spiral-CT eignet sich aufgrund ihres hohen Orts- und Kontrastaufhebungsver-

mögens ideal zum Nachweis kleiner intrapulmonaler Rundherde. Sogar endobronchial wachsende Tumoren, die gewöhnlich im Röntgenthorax einem Nachweis entgehen, können damit detektiert werden [39].

In einer 1992 in den USA initiierten Studie konnte mit Hilfe der thorakalen Spiral-Computertomographie aus einer Kohorte von 1000 asymptomatischen Rauchern und Exrauchern, die mindestens 60 Jahre alt waren und über 10 Jahre lang mindestens eine Zigaretenschachtel pro Tag geraucht hatten, in 27 (2,7 %) Fällen ein Bronchialkarzinom nachgewiesen werden. In 23 (2,3%) Fällen handelte es sich dabei um ein Bronchialkarzinom im Stadium I. Mit der herkömmlichen Röntgenthorax-Aufnahme wurde dagegen in nur 7 Fällen ein Lungenkrebs entdeckt, wobei es sich lediglich in 4 (0,4 %) Fällen um ein frühes Tumorstadium handelte. Während bei den früheren Screening-Verfahren nur etwa 50% der erfassten Tumoren resektabel waren, stieg der Anteil mit dem neuen Verfahren auf über 95% an [37].

Als Hindernis für einen breiten Einsatz der CT als Screening-Methode wurde zunächst die bei Standarduntersuchungsprotokollen relativ hohe Strahlenbelastung für die Probanden angesehen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass sich die Sensitivität für kleine Lungenrundherde nicht wesentlich verschlechtert, wenn die verwendete Strahlendosis des CT-Gerätes stark herabgesetzt wird [29, 78]. Bei Anwendung der Niedrigdosis-CT liegt die Strahlenbelastung in der Größenordnung einer Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen, und trotzdem ist es möglich, Krebsfrühformen nachzuweisen, die im normalen Röntgenbild zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkennbar sind [16, 17, 55].

Die Niedrigdosis-Spiral-CT stellt damit ein vielversprechendes Instrument für die Frühdiagnostik des Bronchialkarzinoms dar.

Wie die Ergebnisse aus den ersten Screening-Serien zeigten, findet sich bei bis zu 66 % der Probanden mindestens ein kleiner pulmonaler Rundherd im CT [19, 37, 50, 66, 89, 93]. Aber auch in der klinischen Routine werden mit zunehmendem Einsatz und verbesserter räumlicher Auflösung der CT inzwischen immer häufiger kleine pulmonale Rundherde als Zufallsbefund festgestellt, die mit früheren CT-Generierungen nicht gesehen wurden. Bei der weitaus überwiegenden Anzahl solcher inzidentieller Lungenrundherde handelt es sich um harmlose Befunde, wie z.B. Granulome. Nur ein kleiner Teil repräsentiert ein Malignom.

Um unnötige, invasive und teure Folgeuntersuchungen wegen benigner Läsionen aber auch eine Prognoseverschlechterung von Patienten mit Malignomen durch Verzögerung des Therapiebeginns zu vermeiden, ist eine sichere und möglichst frühzeitige nicht-invasive Differenzierung von benignen und malignen Lungenrundherden von äußerster Wichtigkeit.

Ein entscheidendes, radiologisch erfassbares Malignitätskriterium stellt neben der Größe und Morphologie des Rundherdes sein Größenwachstum dar. Während sich das Volumen der meisten malignen intrapulmonalen Neoplasien innerhalb von etwa 30 bis

2000 Tagen verdoppelt, wachsen gutartige Prozesse in der Regel langsamer oder bilden sich zurück [106].

Voraussetzung für die sichere Erfassung einer Größenänderung ist allerdings die genaue und reproduzierbare Bestimmung des Tumorumfanges (Tumorvolumetrie). Mit Hilfe der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie mit einer Ortsauflösung von unter einem Millimeter lassen sich heute nicht nur die Abmessungen sondern auch das Volumen nodulärer intrapulmonaler Strukturen sehr präzise bestimmen. Die Mehrschicht-Spiral-CT ist somit ein ausgezeichnetes Werkzeug nicht nur für die Detektion sondern auch für die weitere Abklärung intrapulmonaler Rundherde.

Aus physikalischen Gründen führt eine Reduktion der Strahlendosis im Niedrig-Dosis-CT zu einem höheren Bildrauschen im Vergleich zum Standarddosis-CT [73]. Da eine präzise Volumetrie mit Hilfe der CT eine exakte Abbildung der zu volumetrierenden Struktur in einem dreidimensionalen CT-Bilddatensatz voraussetzt, stellt sich die Frage, ob die Genauigkeit der Tumorvolumetrie durch das erhöhte Bildrauschen negativ beeinflusst wird.

Ziel dieser Arbeit war, den Einfluss einer Strahlendosisreduktion auf die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Volumetrie kleiner intrapulmonaler Rundherde mit Hilfe der Mehrschicht-Spiral-CT zu untersuchen und abzuschätzen, welche Mindeststrahlendosis erforderlich ist, um anhand der computertomographisch bestimmten Volumenänderung eine zuverlässige Dignitätsaussage treffen zu können.

1.1 Früherkennung des Bronchialkarzinoms

1.1.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

Im Jahr 1997 verstarben in Deutschland 37.248 Menschen an einem Bronchialkarzinom, davon 76% Männer und 24% Frauen [90]. Das Bronchialkarzinom war damit bei Männern die häufigste, bei Frauen nach dem Mamma- und Kolonkarzinom die dritthäufigste Krebstodesursache. Die Neuerkrankungsrate im Jahr 1997 betrug etwa 28.000 bei Männern und 8.900 bei Frauen [103].

Während bei Männern in Europa seit 1988 ein leichter Rückgang der Sterberate beobachtet werden kann, ist bei Frauen ein kontinuierlicher Anstieg der Mortalität am Bronchialkarzinom zu verzeichnen [56]. Trotz Fortschritten in der Diagnostik und Therapie ist die Fünfjahresüberlebensrate in den letzten 25 Jahren nur um wenige Prozent auf derzeit etwa 13% angestiegen [100].

Hauptursache des Bronchialkarzinoms ist mit über 85% das Zigarettenrauchen [86]. Etwa 8% der Bronchialkarzinome sind durch eine überwiegend berufsbedingte Exposition gegenüber Karzinogenen bedingt. Dabei hat vor allem Asbest aufgrund der langen Latenzzeit von etwa 30-35 Jahren bis heute immer noch die größte Bedeutung, obwohl der industrielle Gebrauch von Asbest bereits vor Jahren eingestellt wurde [82]. Aber auch für andere pulmotrope Karzinogene wie z.B. Arsen, Chromate, Nickel, Haloether, Dichlordiäthylsulfid, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sowie den Alphastrahler Radon (v.a. bei Uranarbeitern) ist ein krebserzeugender Kausalzusammenhang gesichert worden. Für die Entstehung von etwa 5% der Bronchialkarzinome wird Luftverschmutzung, für die restlichen 2% der Fälle werden Röntgenstrahlen, Narben oder bislang noch unbekannte Faktoren verantwortlich gemacht [80].

Das Risiko eines Rauchers, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, ist bei Männern im Vergleich zu Normalpersonen etwa 22-fach, bei Frauen etwa 12-fach erhöht [86]. Dabei ist eine Abhängigkeit des Karzinomrisikos von der Expositionsdosis festzustellen: Eine Verdopplung der sogenannten Packungsjahre (engl.: packyears = Zahl der täglich gerauchten Zigarettschachteln \times Raucherjahre) geht mit einem etwa zwei bis vierfach erhöhtem Karzinomrisiko einher. Ein besonders hohes Risiko haben dabei Raucher, die bereits früh im Leben mit dem Rauchen begonnen haben. Wird das Rauchen aufgegeben, so verringert sich mit zunehmendem rauchfreien Intervall das Karzinomrisiko, erreicht jedoch nicht mehr das Niveau eines Nichtraucher [1].

Treffen mehrere Risikofaktoren zusammen, so multipliziert sich ihr relatives Risiko. Hierbei kommt insbesondere dem Rauchen eine potenzierende Wirkung zu. Bei einem langjährigen Raucher mit zusätzlicher Asbestexposition kann sich das Karzinomrisiko auf das 90-fache im Vergleich zur Normalpopulation erhöhen [77].

1.1.2 Histologische Typen des Bronchialkarzinoms

Das Bronchialkarzinom präsentiert sich histologisch in verschiedenen Formen, was für den weiteren Verlauf der Erkrankung und für die Wahl der Behandlungsformen große Bedeutung hat. Klinisch wird das *kleinzellige* Lungenkarzinom von den *nicht-kleinzelligen* Lungenkarzinomen unterschieden.

Das *kleinzellige Bronchialkarzinom* (engl.: SCLC = small cell lung cancer) macht etwa 25 % aller Bronchialkarzinome aus. Im klinischen Verlauf zeichnet es sich durch eine hohe Proliferationsrate und eine frühzeitige Tendenz zur Metastasierung (ca. 2/3 bei Primärdiagnose) über Blutweg und Lymphbahnen v.a. in Skelett, Gehirn, Leber und Nebennierenrinde aus. Das SCLC findet sich am häufigsten bei starken Rauchern mit frühem Beginn sowie bei Beschäftigten im Uranbergbau. 90% der kleinzelligen Karzinome entstehen zentral [100].

Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (engl.: NSCLC = non small cell lung cancer) bilden mit etwa 75% den größten Teil der Bronchialkarzinome. Sie wachsen im Vergleich zum kleinzelligen Bronchialkarzinom langsamer und metastasieren gewöhnlich später (meist initial lymphogen). Die NSCLC's bilden eine heterogene Gruppe aus verschiedenen histologischen Typen, die teilweise gemischt oder auch in Kombination mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom vorkommen können:

- Das *Plattenepithelkarzinom* (engl.: squamous cell carcinoma) geht aus den squamösen Zellen hervor. Es ist das häufigste durch Nikotin verursachte Bronchialkarzinom. In 90% der Fälle entsteht es zentral an den großen Lappen-, Segment- oder Subsegmentbronchien, in etwa 10% der Fälle ist es peripher lokalisiert.
- Das *Adenokarzinom* geht aus drüsenhaltigem Epithelgewebe hervor. Es weist im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom eine weniger strenge Beziehung zum Rauchen auf. Eine Sonderform stellt das diffus wachsende bronchioloalveoläre Karzinom (=Alveolarzellkarzinom) dar, bei dem radiologisch ein pneumonieähnliches Bild vorliegen kann. 75% der Adenokarzinome liegen peripher. Sie imponieren daher überwiegend als Rundherde.

In den letzten 15 Jahren ist ein Anstieg der Adenokarzinome (vor allem bei Frauen) zu verzeichnen. Dagegen ist die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms rückgängig (s. Bild 1).

- Das *großzellige Karzinom* umfasst diejenigen Bronchialkarzinome, die keine differenzierten Merkmale (squamös, drüsig) aufweisen und nicht kleinzellig sind. Die Zuordnung erfolgt daher per exclusionem.

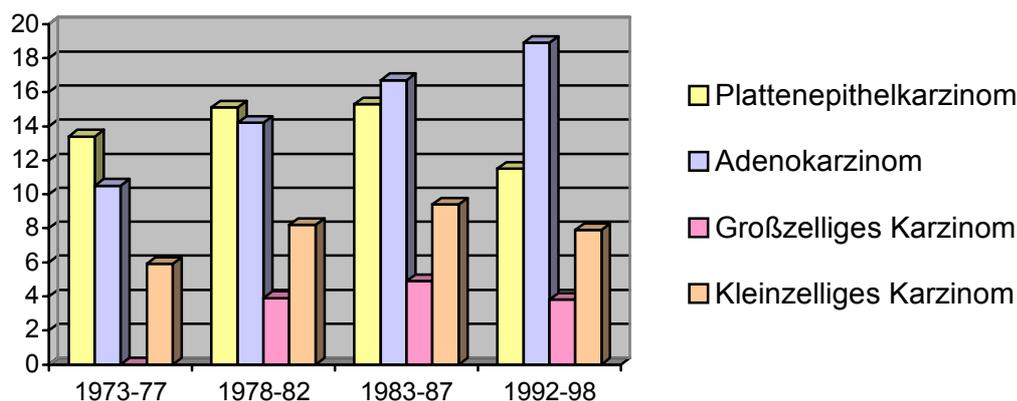


Bild 1: Inzidenz des Bronchialkarzinoms nach histologischem Subtyp (pro 100.000)

1.1.3 Therapie und Prognose des Bronchialkarzinoms

Das therapeutische Konzept und die Prognose hängen beim Bronchialkarzinom im wesentlichen vom histologischen Typ sowie der Tumorausdehnung ab.

Für das NSCLC wird vor der Therapieentscheidung die anatomische Tumorausdehnung (→ Tabelle 1) festgelegt, nach der sich das Stadium (Tabelle 2) richtet.

Die effektivste Therapie des NSCLC ist in den frühen Stadien I und II die radikale Operation mit kurativer Zielsetzung. Allerdings präsentieren sich gegenwärtig nur etwa 20-25% der Patienten in diesen Stadien [20]. Wird der Tumor im Stadium IA (Tumor < 3cm, vollständig von Lungengewebe umgeben, keine lymphogene oder hämatogene Metastasierung) diagnostiziert, so beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate fast 70% [63].

Im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen sowie im Stadium IIIB dominiert die Radiotherapie. Damit kann in günstigen Fällen eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von bis zu 25% erzielt werden. Im disseminierten Stadium IV besteht so gut wie keine Heilungschance mehr. Als palliative Behandlung dominiert hier die Chemotherapie, zum Teil ergänzt durch die Radiotherapie [20].

Das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) ist in etwa 2/3 der Fälle bei Diagnosestellung bereits metastasiert (Stadium „extended disease“). Daher steht im Vordergrund der Behandlung die sofortige Chemotherapie [100]. In der Regel reagiert das SCLC hierauf sehr empfindlich, allerdings ist die Rezidivrate sehr hoch. Im lokal begrenzten Stadium („limited disease“) kann die Rezidivrate durch eine konsolidierende Strahlentherapie verbessert werden. Nur bei sehr günstiger Konstellation („very limited disease“) wird in letzter Zeit ergänzend zur Chemotherapie auch eine primäre Operation angestrebt [20]. Es wird über Fünf-Jahres-Überlebensraten von bis zu 25% [85], neuerdings sogar bis zu 64% [100] mit diesem Vorgehen berichtet. Allerdings kann eine Operation nur bei weniger als 10% der Patienten mit einem SCLC erwogen werden. Für das unbehandelte kleinzellige Bronchialkarzinom beträgt die mittlere Überlebenszeit drei bis fünf Monate mit einer Einjahres-Überlebensrate von etwa 4 % [20].

Tabelle 1: TNM-Einteilung des Bronchialkarzinoms (Kurzfassung nach [20])

Stadium	Beschreibung
TX	Positive Zytologie
T1	Tumor \leq 3 cm
T2	Tumor > 3 cm, Hauptbronchus \geq 2 cm von der Carina, Invasion von viszeraler Pleura, partielle Atelektase
T3	Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinale Pleura, Hauptbronchus < 2 cm von der Carina, totale Atelektase
T4	Mediastinum, Herz, große Gefäße, Carina, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, getrennte Tumorherde im selben Lappen, maligner Erguss
N1	Ipsilaterale peribronchiale/hiläre Lymphknoten
N2	Ipsilaterale mediastinale/subcarinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale, hiläre, ipsi- oder kontralaterale Skalenus- oder supraclaviculäre Lymphknoten
M1	Fernmetastasen, einschließlich getrennter Tumorherde in einem anderen Lappen

Tabelle 2: Stadienabhängige Prognose des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (nach [63])

Stadium	TNM-Klassifikation			5-JÜR (nach pathologischem pT,pN,pM)
Stadium I A	T1	N0	M0	67%
Stadium I B	T2	N0	M0	57%
Stadium II A	T1	N1	M0	55%
Stadium II B	T2	N1	M0	39%
	T3	N0	M0	38%
Stadium III A	T3	N1	M0	25%
	T1-3	N2	M0	23%
Stadium III B	T4	N0-2	M0	7%
	T1-4	N3	M0	3%
Stadium IV	T1-4	N1-3	M1	1%

Tabelle 3: Stadienabhängige Prognose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Stadium	5-JÜR
Very limited disease (Stadium I nach TNM)	< 25% (nach [85]) < 64% (nach [100])
Limited disease (Stadium I bis III nach TNM)	8% (nach [85])
Befall eines Hemithorax incl. kontralat. Lymphknotenbefall	
Extended disease (Stadium IV nach TNM)	3% (nach [85])

1.1.4 Symptome des Bronchialkarzinoms

Es gibt für das Bronchialkarzinom keine spezifische Symptomatik, welche eine frühzeitige Diagnose ermöglicht. Insbesondere peripher gelegene Bronchialkarzinome verursachen gewöhnlich keine Symptome, solange sie von Lungenparenchym umgeben sind. In Abhängigkeit vom Ausmaß der endobronchialen Ausbreitung können *Heiserkeit* ein *persistierender Reizhusten* oder eine *Hämoptysis* hinweisend auf ein Bronchialkarzinom sein. Bei den zentral gelegenen Bronchialkarzinomen können durch eine tumorbedingte Okklusion eines Lappen- oder Hauptbronchus eine *Dyspnoe* oder eine *Retentionspneumonie* entstehen [99].

Die meisten Patienten präsentieren sich erst, wenn der Tumor benachbarte Strukturen (Ösophagus, Trachea, mediastinale Gefäße, N. rekurrens, Thoraxwand etc.) infiltriert oder wenn Beschwerden durch Fernmetastasen (Gehirn, Skelett, Leber, etc.) auftreten (Stadien III und IV). Die Tumorinvasion kann zu Symptomen wie z.B. Dysphagie, obe-

rer Einflusstauung, Horner-Syndrom, Rekurrensparese, Affektion des Plexus brachialis, Thoraxschmerzen u.a. führen. Eine extrathorakale Tumorausbreitung kann durch eine supraklavikuläre oder zervikale Lymphadenopathie (etwa 30% bei Diagnosestellung) oder als Folge von Skelettmetastasen (etwa 20% bei Diagnosestellung) durch Knochenschmerzen manifest werden. Schwindel, Kopfschmerzen oder andere neurologische Symptome weisen auf ZNS-Metastasen (bis zu 10% bei Diagnosestellung) hin.

Vor allem beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom können darüber hinaus *paraneoplastische Syndrome* (z.B. ektopisches Cushingsyndrom, Hyperkalzämie, SIADH, Lambert-Eaton-Syndrom, Thrombosen) auftreten. Allerdings findet sich nur bei einem kleinen Teil der Patienten eine entsprechende Klinik [99].

1.1.5 Frühdiagnostik mit Röntgenthorax und Sputumzytologie

In den 60er und 70er Jahren wurden in England, den USA und in der ehemaligen Tschechoslowakei eine Reihe prospektiver, randomisierter Studien durchgeführt, die zum Ziel hatten, einen möglichen Rückgang der Sterberate durch eine Bronchialkarzinomfrüherkennung mittels Röntgenthoraxuntersuchungen und/oder zytologischer Untersuchung exporiertem Sputums nachzuweisen [8, 25, 26, 54, 62]. Die Hoffnungen der Sputumzytologie basierten auf der Erfahrung, dass bei vielen Lungenkrebspatienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung maligne Zellen im Sputum nachweisbar sind.

Insgesamt wurden mehr als 90.000 Probanden in diese Studien eingeschlossen. Doch obwohl innerhalb der gescreenten Populationen mehr resezierbare Tumoren als in der Kontrollgruppe detektiert wurden, konnte kein signifikanter Unterschied in der Mortalitätsrate am Bronchialkarzinom nachgewiesen werden [5].

Aus diesem Grund wurde damals von offizieller Seite keine Empfehlung für eine allgemeine Lungenkrebsvorsorge weder mit Röntgenthoraxuntersuchungen noch mit Sputumzytologie gegeben [21, 5].

Eine spätere Analyse ergab, dass durch Sputumzytologie nur ein kleiner Teil der insgesamt diagnostizierten Bronchialkarzinome entdeckt wurde. Da die Sputumzytologie vor allem die in den proximalen Anteilen des Bronchialbaums wachsenden Plattenepithelkarzinome nachweist, vermutete man, dass der in den letzten Jahren zu beobachtende Rückgang an Plattenepithelkarzinomen zugunsten von Adenokarzinomen (→ Bild 1) für die geringe Sensitivität der Sputumzytologie mit verantwortlich ist [5].

Außerdem ergab die Analyse einer Studie, dass nur 27% der mit Hilfe der konventionellen Röntgenthoraxuntersuchung detektierten Bronchialkarzinome kleiner als 2 cm waren [64].

1.1.6 Frühdiagnostik mit der Niedrigdosis-Spiral-Computertomographie

Nach Einführung der Spiral-Computertomographie Anfang der 90er Jahre wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Spiral-CT sowohl im Vergleich zur konventionellen Röntgenthoraxuntersuchung [59] als auch im Vergleich zur konventionellen CT (ohne Spiral-Technik → Kap. 1.2.3) [12, 76] eine höhere Sensitivität ($> 95\%$) zum Nachweis kleiner intrapulmonaler Rundherde hat, selbst dann, wenn die Strahlendosis stark reduziert wird [29, 78].

Daraufhin wurden an mehreren Zentren, u.a. in den USA, Japan und Deutschland, Studien zur Bronchialkarzinomfrüherkennung mit Hilfe der Spiral-Computertomographie initiiert [37, 88, 89, 95, 15]. Es handelte sich in allen Fällen um prospektive, nicht-randomisierte Kohortenstudien, in denen asymptomatische Personen aus einer Risikopopulation (Raucher) rekrutiert wurden. In Tabelle 4 sind das Design und die Ergebnisse der Basis-Screeninguntersuchungen von drei Studien, in denen die Niedrig-Dosis-CT-Technik angewendet wurde, zusammengefasst.

Prävalenz und Inzidenz detektierter Bronchialkarzinome

In der von Henschke et al. 1992 initiierten ELCAP-Studie (ELCAP = early lung cancer action project) nahmen 1000 Probanden mit einem Mindestalter von 60 Jahren teil [37]. Zusätzlich zur Spiral-CT wurden konventionelle Röntgenthoraxuntersuchungen (CXR) durchgeführt. Mit Hilfe der Spiral-CT wurden 27 (2,7%) asymptomatische Bronchialkarzinome nachgewiesen, wovon 23 (85%) im Stadium I waren. Im Röntgenthorax wurden dagegen nur 7 (0,7%) Bronchialkarzinome entdeckt, wovon 4 (57%) im Stadium I waren. Die meisten detektierten Bronchialkarzinome waren kleiner als 2 cm. Etwa die Hälfte hatte eine Größe von 5-10 mm.

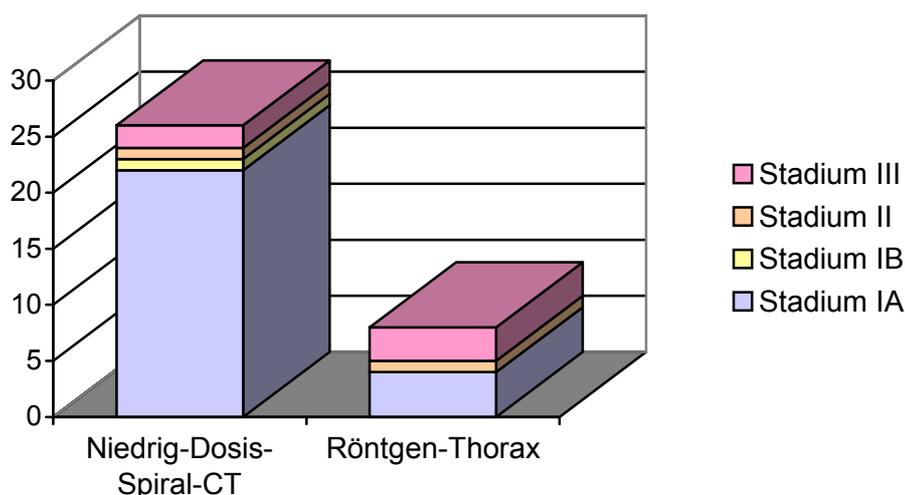


Bild 2: Prävalenz und Stadienverteilung detektierter Bronchialkarzinome: Vergleich von Niedrigdosis-Spiral-CT und konventionellem Röntgenthorax (Werte entnommen aus der ELCAP-Studie [36])

In den Studien von Swensen et al. [95] und Diederich et al. [15] lag die Prävalenz detektierter Bronchialkarzinome etwas niedriger als in der ELCAP-Studie. In diese Studien wurden allerdings auch jüngere Probanden eingeschlossen. Die altersabhängige Prävalenz betrug in der Studie von Diederich et al. bei einem Alter über 40 Jahre 1,3%, über 50 Jahre 2,1% und über 60 Jahre 3,9% [19].

Tabelle 4: Studiendesign, Prävalenz und Inzidenz detektierter Bronchialkarzinome bei drei Studien zur Bronchialkarzinomfrüherkennung mit Hilfe der Niedrigdosis-Spiral-CT

Studie	Henschke et al. 1999 [37] und 2001 [36] „ELCAP-Studie“	Swensen et al. 2002 [95] und 2003 [93]	Diederich et al. 2002 [15] und 2003 [19]
Studienort	Cornell Universität, USA	Mayo Clinic, USA	Univ. Münster, Deutschland
Zeitraum	1993-1998	1999-2002	1995-1999
CT-Technik	140 kV, 40 mAs, 10 mm Kollimation	120, 40 mAs, 5 mm Kollimation	120 kV, 50 mAs, 5 mm Kollimation
CT-Intervall	12 Monate	12 Monate	12 Monate
Alter der Teilnehmer	> 60 J.	> 50 J.	> 40 J.
Packyears	> 10	> 20	> 20
Teilnehmer an der Basis- Untersuchung	1000	1520	817
Teilnehmer mit mind. 1 nicht-kalzifizierten RH	233 (23%)	782 (51%)	350 (44%)
Prävalenz detektierter Bronchialkarzinome	27 (2,7%) CT 7 (0,7%) CXR	23 (1,5%) CT	11 (1,3%) CT
→ davon Stadium I	23 (85%) CT 4 (57%) CXR	14 (59%)	7 (64%)
→ davon resektabel	26 (96%)	22 (96%)	11 (100%)
Teilnehmer an der jährl. Kontrolluntersuchung	1184	1464	817
Inzidenz (neu aufgetre- tene BC's)	9 (0,7%)	3 (0,2%)	15 (1,8%)
→ davon mit CT detektiert	7 (78%)	2 (67%)	10 (67%)
→ davon im Intervall diag- nostiziert	2 (22%)	1 (33%)	5 (33%)

Insgesamt waren über 96% der im Rahmen der Basis-Screeninguntersuchungen diagnostizierten Bronchialkarzinome resektabel. Die histologische Untersuchung ergab in allen Studien einen hohen Anteil an Adenokarzinomen. In der Studie von Swensen et al. [95] waren 60 % (n=15) der Tumoren Adenokarzinome (incl. 4 bronchioloalveoläre Karzinome), 24 % (n=6) Plattenepithelkarzinome, 12 % (n=3) kleinzellige Karzinome und 4 % (n=1) großzellige Karzinome.

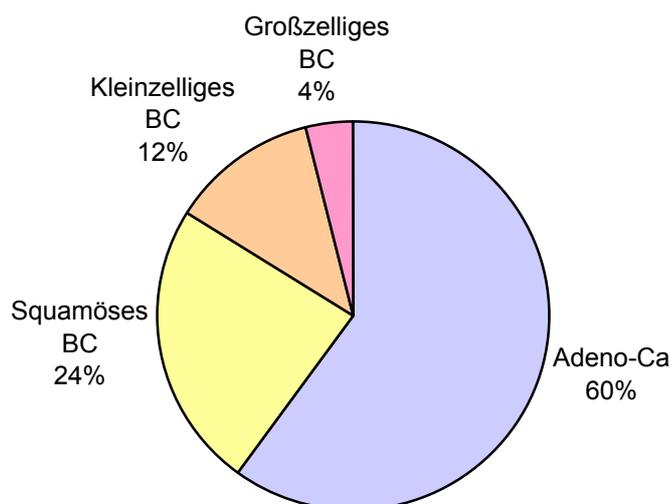


Bild 3: Verteilung histologischer Typen von Bronchialkarzinomen, die mit Hilfe der Niedrigdosis-Spiral-CT beim Basis-Screening detektiert wurden (Werte entnommen aus [95]).

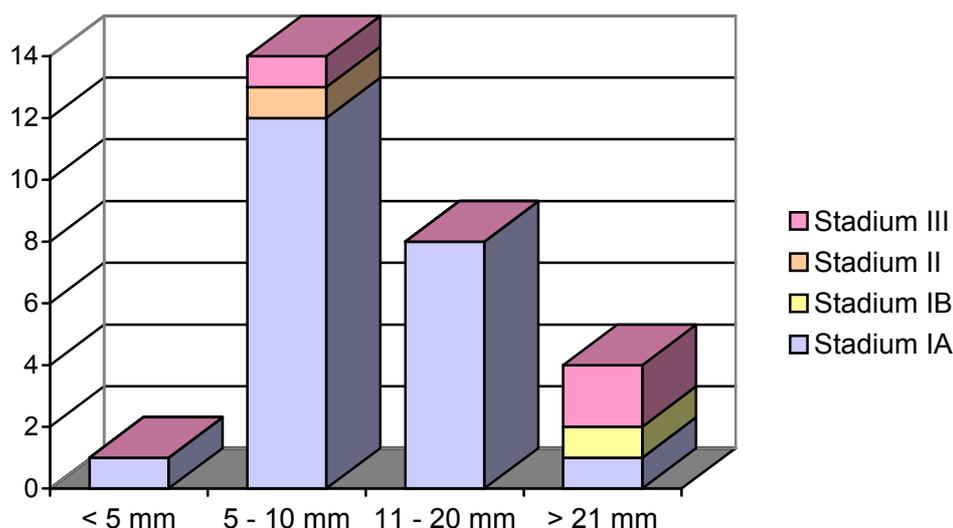


Bild 4: Größen- und Stadienverteilung der Bronchialkarzinome, die mit Hilfe der Niedrigdosis-Spiral-CT beim Basis-Screening detektiert wurden (Werte entnommen aus [36]).

In allen drei Studien wurden im Intervall von 12 (\pm 6) Monaten CT-Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Die Inzidenz, d.h. die Anzahl der nach dem Intervall neu aufgetretenen Bronchialkarzinome, war bei den beiden amerikanischen Studien (ELCAP und Mayo-Clinic) mit 0,2 – 0,7% weit geringer als die Prävalenz (1,5 – 2,7%). Der Großteil der neu diagnostizierten Tumoren wurde durch das CT nachgewiesen. Allerdings wurde auch ein kleinerer Teil (< 33%) im Intervall zwischen zwei CT-Untersuchungen aufgrund von Symptomen diagnostiziert.

Mortalitätsreduktion durch Bronchialkarzinom-Screening ?

Die Ergebnisse der bislang veröffentlichten Screening-Studien zeigten, dass durch eine Bronchialkarzinomfrüherkennung mit Hilfe der Niedrigdosis-Spiral-CT

- 1) eine hohe Rate kleiner, asymptomatischer und potentiell kurabler Bronchialkarzinome entdeckt werden kann,
- 2) der Diagnosezeitpunkt vorverlegt werden kann (Tumorstadien-Shift) und
- 3) eine entsprechende Verlängerung der 5-Jahres-Überlebensrate erreicht werden kann (aufgrund der Korrelation von Tumorstadium und Prognose).

Bislang wurde jedoch noch nicht geklärt, ob der durch das Niedrigdosis-CT-Screening erzielte Tumorstadien-Shift auch zu einem Rückgang der Gesamtmortalität am Bronchialkarzinom führt [22].

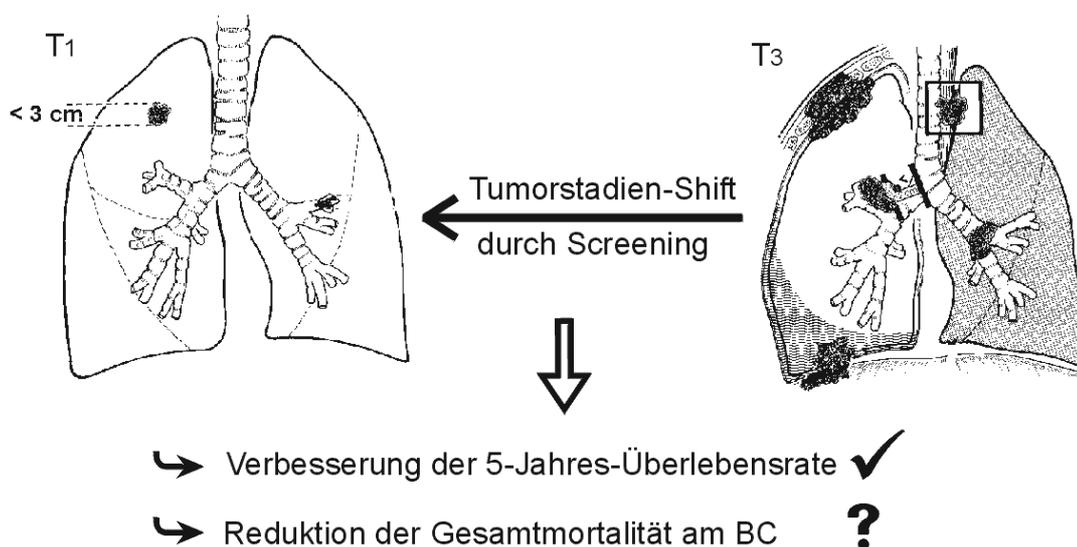


Bild 5

Von mehreren Autoren wurde die These aufgestellt, dass durch einarmige, nicht-randomisierte Studien, wie sie bislang durchgeführt wurden, die Effizienz des Bronchialkarzinom-Screenings nicht eindeutig nachgewiesen werden kann [70, 22]. Als Begründung für die These wurden verschiedene Einflussgrößen (Bias) angegeben, welche die Ergebnisse der Studien verzerren können:

- *Overdiagnosis-Bias*: Man entdeckt im Rahmen des Screenings Tumoren, die klinisch gar nicht relevant werden, da die Patienten vorher an Begleiterkrankungen sterben. Der Nachweis solcher *indolenter* Tumoren führt also zu keiner Prognoseverbesserung.
- *Length-Time-Bias*: Resultate werden dadurch verzerrt, dass sehr langsam wachsende Tumoren eher gefunden werden als aggressive Karzinome, die zu einem raschen Tod des Patienten führen.

- *Lead-Time-Bias*: Es wird der Anschein erweckt, dass sich die Überlebenszeit durch das Screening verlängert. In Wirklichkeit wird jedoch nur die Diagnose früher gestellt.

Dass es solche Einflussfaktoren wirklich gibt, wurde beispielsweise damit begründet, dass eine auffallend hohe Rate an langsam wachsenden Adenokarzinomen (ca. 60% detektierte vs. 45% erwartete), dagegen vergleichsweise wenig aggressive Tumoren mit Hilfe der Niedrigdosis-CT nachgewiesen wurden (vgl. Bild 1 und Bild 3) [5].

Für die Existenz *indolenter* Tumoren, d.h. Tumoren, die zu Lebzeiten klinisch inapparent bleiben (in Analogie z.B. zum latenten Prostatakarzinom), spricht das Ergebnis einer Autopsiestudie, bei der 28% der post mortem nachgewiesenen Lungenkarzinome zu Lebzeiten des Patienten nie diagnostiziert wurden [60].

Da die Fünf-Jahres-Überlebensrate vom Diagnosezeitpunkt und somit von den genannten Einflussgrößen abhängt, ist man sich heute einig, dass sie keine geeignete Größe ist, um die Effektivität des Screeningprogramms zu belegen.

Um die Einflussgrößen zu kompensieren, werden seit Anfang des Jahres 2002 in mehreren Ländern prospektive, kontrollierte, randomisierte Studien durchgeführt, in denen die Mortalität innerhalb einer gescreenten Population (Screeningarm) mit der Mortalität innerhalb einer Population ohne Screening (Kontrollarm) verglichen werden soll. Nach statistischen Berechnungen, müssen etwa 30.000 – 50.000 Individuen randomisiert werden, um eine statistisch signifikante Mortalitätsreduktion von 20% nachzuweisen. Ergebnisse werden daher erst nach einigen Jahren erwartet [19].

1.1.7 Ätiologie und Dignitätsbeurteilung intrapulmonaler Rundherde

Wie aus den Ergebnissen bisheriger Screening-Studien bekannt ist, wird abhängig vom Patientengut sowie der Scanparameter bei 9 bis 66% der Probanden mit Hilfe der Spiral-Computertomographie mindestens ein kleiner intrapulmonaler Rundherd nachgewiesen [19, 37, 50, 66, 89, 93].

Aus der klinischen Anwendung der CT ist bekannt, dass die meisten inzidentiell entdeckten, solitären Lungenrundherde (Durchmesser < 3 cm) benigne Veränderungen sind. Dabei handelt es sich am häufigsten um Granulome (ca. 80%) oder Hamartome (ca. 10%). In seltenen Fällen finden sich andere intrapulmonale Läsionen, z.B. intrapulmonale Lymphknoten, AV-Malformationen, verheilte Infarktareale oder die Manifestationen einer rheumatoiden Arthritis, Wegener-Granulomatose oder Sarkoidose [69, 98].

Zu den malignen Ursachen des pulmonalen Rundherdes zählen neben dem Bronchialkarzinom auch solitäre Metastasen extrapulmonaler Malignome. Am häufigsten liegt der Primärtumor pulmonaler Metastasen in Mamma, Niere, Kopf und Hals, Kolon oder Rektum .

Quint et al. [75] zeigten, daß bei Patienten mit Melanomen, Sarkomen und Hodentumoren ein solitärer Rundherd häufiger eine einzelne Metastase (23/38) als ein primäres Bronchialkarzinom darstellt (9/38). Dagegen war bei Patienten mit Karzinomen aus dem Bereich von Kopf und Hals, Blase, Brust, Harnblase, Gallenwegen, Ösophagus, Ovar, Prostata oder Magen häufiger ein primäres Bronchialkarzinom (51/134) als eine Lungenmetastase (11/134) Ursache für den solitären Rundherd. Neben der Histologie der extrapulmonalen Neoplasie hing die Häufigkeitsverteilung auch von den Rauchgewohnheiten sowie vom Alter des Patienten ab.

Zur Klärung der Dignität eines neu aufgetretenen Lungenrundherdes werden in der klinischen Routine oftmals Biopsien entnommen (z.B. transthorakale bzw. bronchoskopische Biopsie) oder eine Resektion vorgenommen.

Der Nutzen des Screeningprogramms wäre gering, würden bei einem Großteil der mutmaßlich gesunden Probanden mit einem kleinen pulmonalen Rundherd invasive Maßnahmen durchgeführt werden, da diese mit einem hohen Aufwand und Risiken (z.B. Pneumothorax) verbunden sind. Davon abgesehen führt die Gewebeentnahme insbesondere bei kleinen Rundherden nicht immer zur endgültigen Klärung der Dignität. In einer japanischen Studie wurde gezeigt, dass die CT-gesteuerte perkutane Feinnadelbiopsie bei kleinen Rundherden (<1,5 cm) in nur 74% der Fälle zur richtigen Diagnose führt. Bei Rundherden >1,5 cm lag die Trefferquote bei 96% [57].

In Anbetracht der großen Anzahl kleiner Rundherde, die im Rahmen des Screenings mit Hilfe der CT nachgewiesen werden, sind geeignete diagnostische Algorithmen erforderlich, die eine einfache, schnelle und sichere Dignitätsbeurteilung ermöglichen und unnötige invasive Eingriffe vermeiden [97].

Am Beginn der radiologischen Dignitätsbeurteilung eines Rundherdes steht in der Regel die Charakterisierung der *Herdmorphologie*. Wichtige Indikatoren für die Dignität eines Rundherdes, die bereits im Röntgenthorax beurteilt werden können, sind der *Verkalkungsgrad* sowie die *Randbegrenzung*.

Kalzifikationen innerhalb eines Rundherdes sowie eine glatte Begrenzung sind Zeichen benigner Läsionen. Der Nachweis von Kalk alleine ist allerdings kein Garant für Benignität, da Kalk sowohl bei etwa 6-14% aller primären Lungenkarzinome [92] als auch in Filiae kalziumproduzierender Primärtumoren (z.B. Sarkome, papilläres Schilddrüsenkarzinom, muzinöses Adenokarzinom) [83] nachgewiesen werden kann.

Benigne Kalzifikationen sind bei Granulomen meist zentral gelegen oder peripher geschichtet, bei Hamartomen haben sie typischerweise ein sog. „Popcornmuster“ [98]. Ein exzentrisches Kalzifikationsmuster spricht dagegen für eine maligne Läsion.

Ein peripheres Bronchialkarzinom stellt sich im Nativ-CT typischerweise als nicht-verkalkter Rundherd dar. Zu 85-95% ist das Bronchialkarzinom unscharf begrenzt. Als typisches Zeichen gilt die *Corona radiata*, deren feine 2-8 mm lange Ausläufer (*Spiculae*) kranzförmig von der Peripherie des Rundherdes in die Lunge einstrahlen. Bei pleuranah gelegenen Rundherden können diese interstitiellen Verdichtungen als strangför-

mige *Pleurafinger* imponieren. An der Einmündung von Gefäßen entstehen oft einseitige exzentrische Einkerbungen der Außenkontur des Rundherdes (*Rigler-Nabel-Zeichen*). Im Gegensatz zu benignen Läsionen besitzen Bronchialkarzinome außerdem häufig eine gelappte Konfiguration [69].

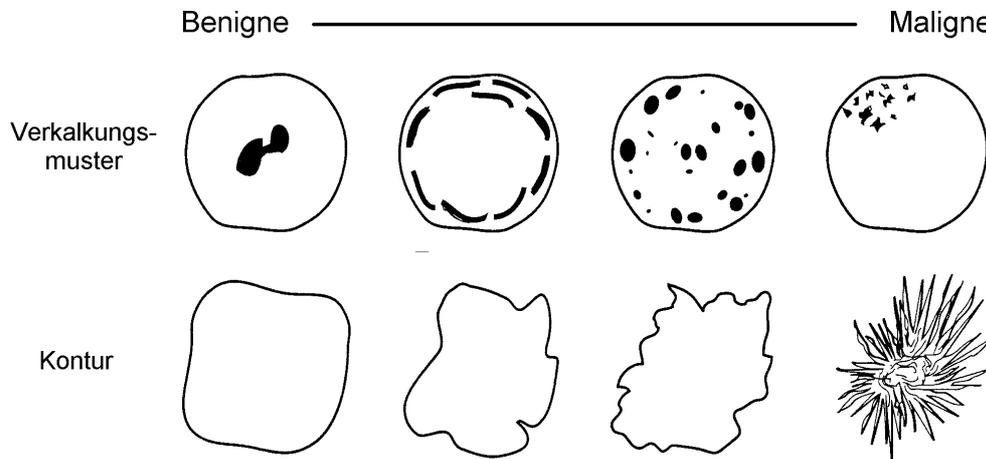


Bild 6: Dignitätsbeurteilung eines solitären Rundherdes anhand der Herdmorphologie

Tabelle 5: Wichtige radiologische Indizien zur Dignitätsbeurteilung eines solitären intrapulmonalen Rundherdes

	wahrscheinlich benigne	wahrscheinlich maligne
Randbegrenzung	Glatt	unscharf, strahlenförmig (Spiculae) Rigaer-Nabelzeichen Gefäßkonvergenz Pleurafinger
Größe	< 3 cm	> 3 cm
Größenänderung	über 2 Jahre konstant	
Gefäßbezug	Zuführende Arterie Septische Embolien	Zuführende Arterie Drainierende Pulmonalvene
Verkalkungen	Zentral Hantelförmig Peripher geschichtet Verkalkung > 10% des Volumens	Exzentrisch Sternförmig Disseminiert Verkalkung < 10% des Volumens
Dichte	> 150 HE	< 100 HE
Kontrastmittelverhalten	Langsamer Dichteanstieg (< 15 HE)	Schneller Dichteanstieg (>15 HE)
Einschmelzungen (Kavitäten)	Konzentrisch, dünne Wand	Exzentrisch, dicke Wand
Begleitbefunde		Lymphadenopathie

Größe und Größenänderung

Als Malignitätskriterium gilt allgemein eine Größe von über 3 cm. Aber auch für Rundherde unter 3 cm korreliert die Wahrscheinlichkeit für Malignität mit der *Rundherdgröße*. In der Studie von Henschke [37] waren nur 1% der Rundherde mit einer Größe < 5 mm maligne. Bei einer Größe zwischen 5 und 10 mm betrug die Wahrscheinlichkeit für

Malignität 24%, bei einer Größe zwischen 11 und 20 mm 33% und bei einer Größe zwischen 21 und 45 mm 80%.

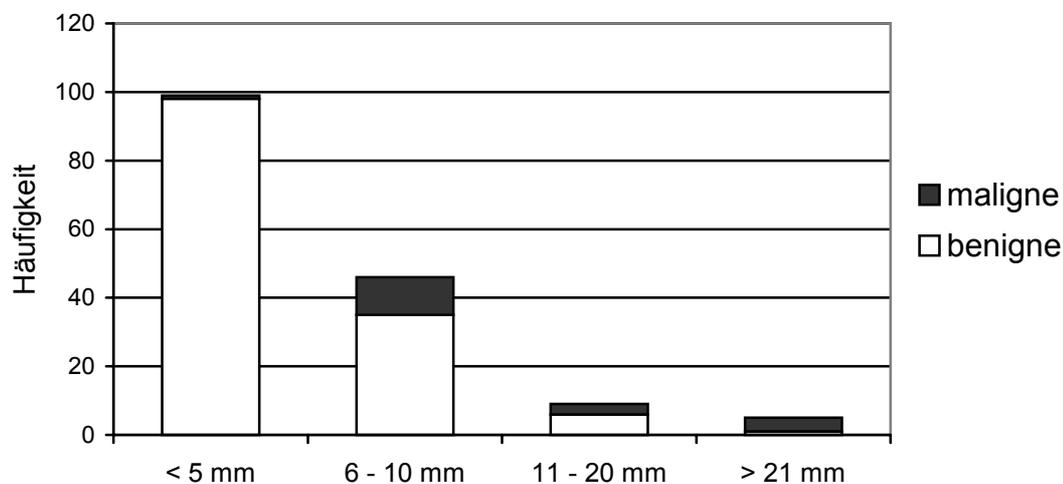


Bild 7: Häufigkeit maligner und benigner Herde, die im Rahmen einer Früherkennungsstudie mit Hilfe der Spiral-CT entdeckt wurden, in Abhängigkeit von der Herdgröße (Werte entnommen aus [37])

Neben der Größe ist vor allem auch die *Größenänderung* des Rundherdes ein wichtiges Dignitätskriterium. Als Regel gilt, dass ein Prozess, der über 2 Jahre stabil ist (also eine Volumenverdopplungszeit mindestens 732 Tagen hat) mit hoher Wahrscheinlichkeit benigne ist.

Dünnschicht-CT (HR-CT)

Die Beurteilung der Herdmorphologie sehr kleiner Rundherde erfordert eine hohe Orts- und Kontrastauflösung des CT-Bildes. Im Standard-CT mit einer Kollimation von 5 – 10 mm können kleine Kalzifikationen aufgrund des Teilvolumeneffektes (s. Kap. 1.3) übersehen werden. Im Niedrig-Dosis-CT ist die Beurteilung subtiler Befunde zudem aufgrund des erhöhten Bildrauschens erschwert.

In unklaren Fällen empfiehlt sich daher zur Charakterisierung von Rundherden mit einer Größe < 1cm die Durchführung einer hochauflösenden *Dünnschicht-CT* (engl. HRCT = high resolution CT) mit Standarddosis. Mit dieser Methode lassen sich charakteristische Merkmale, wie z.B. Verkalkungsmuster, zuverlässiger beurteilen [96].

Kontrastmittel-CT

Maligne Noduli zeigen im Vergleich zu Granulomen und gutartigen Herden eine signifikant stärkere Kontrastanreicherung (medianes Enhancement: 38,1 HU vs. 10,0 HU). Mit einem Schwellenwert von 15 HE Enhancement als Malignitätsmarker besitzt die Kontrastmittel-CT eine Sensitivität von etwa 98% sowie eine Spezifität von etwa 58% zum Nachweis maligner intrapulmonaler Rundherde [94].

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist zur Dignitätsbeurteilung peripherer Lungenrundherde mit einem Durchmesser $> 1\text{cm}$ eine sehr zuverlässige Methode. Die Sensitivität der Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET zum Nachweis von Lungenkrebs beträgt 95%, die Spezifität 85% [10]. Bei Tumoren $< 1\text{cm}$ treten dagegen aufgrund der begrenzten Ortsauflösung gehäuft falsch-negative Resultate auf. Falsch-positive Resultate ergeben sich gewöhnlich im Rahmen entzündlicher Prozesse.

Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit sowie der hohen Kosten kommt die PET im Rahmen einer Screening-Untersuchung allerdings nur für einen kleinen Teil selektierter Teilnehmer mit unklarem Rundherd in Frage. Die Bedeutung der PET liegt bislang vor allem im Staging sowie der Nachsorge des Bronchialkarzinoms.

1.1.8 Wachstumsraten intrapulmonaler Läsionen

Um anhand der Größenänderung eines intrapulmonalen Tumors seine Dignität verlässlich beurteilen zu können, ist die Festlegung von Dignitätskriterien erforderlich. Bisher liegen nur wenige Studien vor, in denen sowohl die Wachstumsgeschwindigkeit als auch die Dignität kleiner pulmonaler Rundherde bestimmt wurden. Vor allem über benigne Wachstumsraten liegen aufgrund der geringeren Rate an Biopsien wegen benignen Läsionen bislang nur wenige Daten vor.

Als Maß für die Wachstumsgeschwindigkeit wird häufig die *Tumorverdopplungszeit* (TVZ) angegeben. Zu ihrer Berechnung wird von einem exponentiellen Tumorstadium ausgegangen. Dabei wird vorausgesetzt, dass die Zellteilungsrate bzw. die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors zu jedem Zeitpunkt proportional zur Anzahl vorhandener Zellen bzw. zum Tumolvolumen ist. Das Volumen $V(t)$ nach der Zeit t beträgt somit

$$V(t) = V_0 \cdot \exp(\lambda t) = V_0 \cdot \exp(t \cdot \ln 2 / TVZ)$$

Dabei ist V_0 das initiale Volumen. Über diese Gleichung kann aus der Volumenänderung nach der Zeit t die Tumorverdopplungszeit

$$TVZ = \frac{t \cdot \ln 2}{\ln(V(t) / V_0)}$$

bzw. die Wachstumsrate $\lambda = \ln 2 / TVZ$ berechnet werden.

In den meisten veröffentlichten Arbeiten wurden die Wachstumsgeschwindigkeiten anhand von Serien-Thoraxröntgenaufnahmen bestimmt [91, 102, 28]. Dabei wurde meist der mittlere Durchmesser der Läsionen gemessen. Für die Volumenberechnung wurde in grober Näherung angenommen, dass die Läsionen Kugelform haben, weshalb die bestimmten Wachstumsgeschwindigkeiten mit einer großen Unsicherheit behaftet waren.

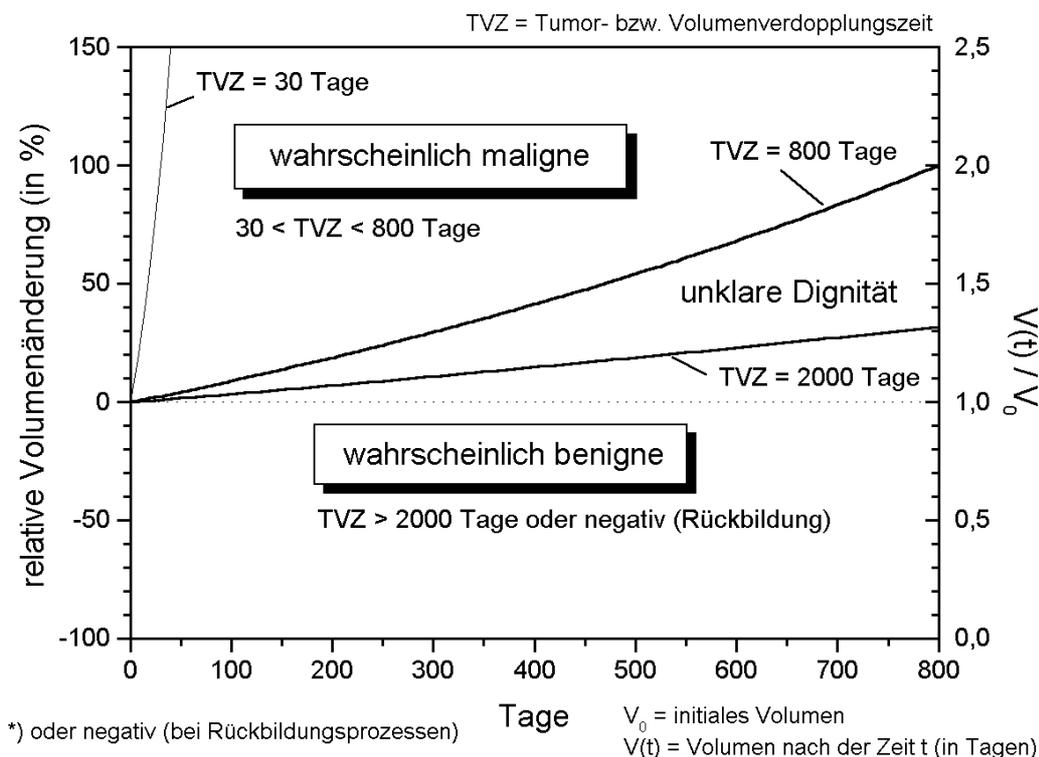


Bild 8: Wachstumsdynamik pulmonaler Läsionen. Die Tumorverdopplungszeit der meisten malignen Läsionen liegt unter 2000 Tagen. Benigne Läsionen hingegen wachsen erheblich langsamer ($TVZ > 800$ Tage) oder bilden sich auch zurück (negative TVZ). Keine sichere Aussage über die Dignität lässt sich treffen, falls die TVZ zwischen etwa 800 und 2000 Tagen beträgt.

Für einen kugelförmigen Rundherd geht eine Volumenverdopplung (100% Volumenzuwachs) mit einer Vergrößerung des Durchmessers um lediglich 26% einher (vgl. Bild 9). Kleine Volumenänderungen lassen sich daher sensitiver durch dreidimensionale Volumetrie als durch Bestimmung des Durchmessers oder des Querschnitts erfassen. Der Vorteil der 3-D-Volumetrie besteht außerdem darin, dass das bestimmte Tumolvolumen weniger empfindlich von der Ausrichtung des Patienten im CT abhängt. Außerdem kann damit auch anisotropes Tumorstadium erfasst werden.

Yankelevitz et al. bestimmten mit Hilfe der Computertomographie volumetrisch die Wachstumsraten kleiner pulmonaler Rundherde [106]. Hierzu wurden bei 13 Patienten mit einem pulmonalen Rundherd (initialer Durchmesser < 10 mm) jeweils zwei Thorax-CT-Untersuchungen im Abstand von 20 bis 745 Tagen durchgeführt und aus den Volumenveränderungen die Tumor- bzw. Volumenverdopplungszeiten (TVZ) ermittelt. Die Dignität wurde bei 11 der 13 untersuchten Rundherde bioptisch gesichert. Die TVZ maligner Läsionen ($n=5$) betrug zwischen 51 und 177 Tagen. Bei den benignen Läsionen ($n=6$) lag die Volumenverdopplungszeit über 798 Tagen oder aber es kam zur Rückbildung (negative Volumenverdopplungszeit). Zwei Rundherde, deren Dignität nicht gesichert wurde, hatten eine TVZ von 396 bzw. 731 Tagen. Diese beiden Läsionen blieben jedoch über 2 Jahre unverändert.

Tumorverdopplungen	0	1	2	3	4	5	6	7
Durchmesser (mm)	2	2,5	3,2	4,0	5,0	6,3	8,0	10,1
Volumen (mm ³)	4,2	8,4	16,8	33,5	67,0	134,0	268,1	536,2
								

Bild 9: Veranschaulichung des Größenwachstums einer 2 mm großen kugelförmigen Läsion mit zunehmender Anzahl der Tumorverdopplungen

Winer-Muram et al. bestimmten die Tumorverdopplungszeiten von Bronchialkarzinomfrühstadien aus mindestens zwei Serien-CTs vor Therapiebeginn für verschiedene histologische Subtypen [104]. Für Plattenepithelkarzinome (n=16) wurde eine TVZ zwischen 33 und 1004 Tagen (Median 119 Tage) gemessen. Bei den Adenokarzinomen (n=15) betrug die TVZ zwischen 64 und 2179 Tagen (Median 157 Tage), wobei sich in einem Fall das Volumen im Verlauf sogar verringerte (TVZ = -26711 Tage). Für die bronchioloalveolären Karzinome (n=9) lag die TVZ zwischen 40 und 6960 Tagen (Median 370 Tage). Insgesamt hatten 22% der untersuchten Rundherde eine TVZ von über 465 Tagen.

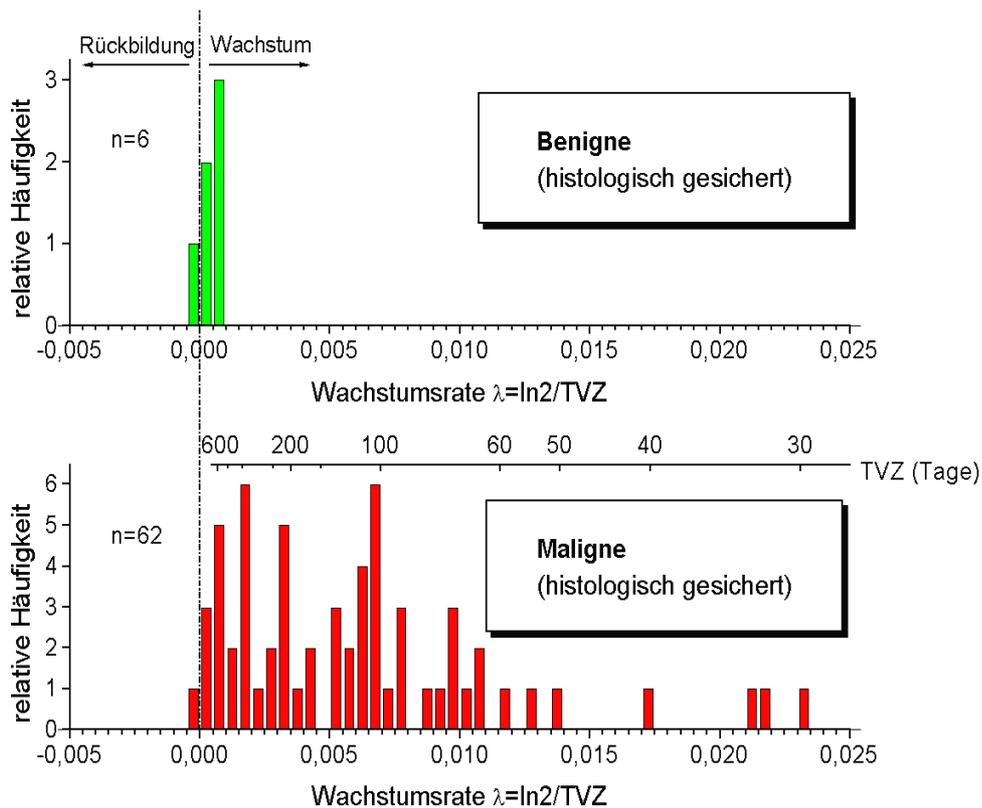


Bild 10: Häufigkeitsverteilung der Wachstumsraten intrapulmonaler Rundherde mit bioptisch gesicherter Dignität

Henschke et al. ermittelten ebenfalls volumetrisch mit Hilfe der CT die Tumorverdopplungszeiten verschiedener histologischer Typen von Bronchialkarzinomfrühstadien [36]. Die größte Wachstumsgeschwindigkeit (TVZ ca. 30 Tage) hatte das kleinzellige Bronchialkarzinom (n=1). Bei den Adenokarzinomen (n=5) lag die TVZ zwischen 60 und 170 Tagen. In Bild 10 sind die Häufigkeitsverteilungen benigner und maligner Wachstumsraten, die aus den Daten der drei oben aufgeführten Studien gesammelt wurden, graphisch dargestellt.

Fasst man die Ergebnisse aus allen Studien zusammen, so lassen sich folgende Aussagen über das Wachstum intrapulmonaler Läsionen treffen:

- die Wachstumsraten maligner Tumoren erstrecken sich über einen weiten Bereich
- die Häufigkeitsverteilung der Wachstumsraten von malignen und benignen Läsionen überlappen sich
- die meisten malignen Tumoren haben eine TVZ zwischen 30 und 2000 Tagen (mehr als 13% Volumenzuwachs pro Jahr)
- die benigne Läsion mit der größten Größenprogredienz hatte eine TVZ von etwa 800 Tagen (etwa 37% Volumenzuwachs pro Jahr, Volumenverdopplung nach etwa zwei Jahren)
- der maligne Tumor mit der geringsten Größenprogredienz war ein bronchioloalveoläres Karzinom mit einer TVZ von 6960 Tagen (entspricht ca. 4% Volumenzuwachs pro Jahr)
- Selbst eine Volumenabnahme ist bei malignen Tumoren nicht auszuschließen
- beim Bronchialkarzinom besteht ein Zusammenhang zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit und dem histologischen Subtyp
- die Wachstumsraten von T2-Tumoren sind im Durchschnitt kleiner als die von T1-Tumoren

1.2 Technische Grundlagen der Computertomographie

1.2.1 Grundprinzip der Computertomographie

Das Grundprinzip der Computertomographie (CT) besteht darin, dass ein engbegrenztes Röntgenstrahlenbündel die zu untersuchende Körperschicht aus unterschiedlichen Winkeln abtastet. Dies wird zum einen durch Rotation der Röntgenröhre um den Patienten, zum anderen durch eine fächerförmige Strahlengeometrie ermöglicht. Die transmittierte Strahlung wird kontinuierlich von einem Detektorsystem registriert, die Messwerte werden in digitale Werte umgewandelt und als sogenannter *Rohdatensatz* (Projektionsbild) gespeichert. Aus dem Rohdatensatz wird anschließend über einen Rekonstruktionsalgorithmus die Ortsverteilung der Schwächungswerte in Form transversaler Schichten berechnet.

Die Schwächungswerte werden in der sog. *Hounsfield-Skala* angegeben. Dabei handelt es sich um eine Dichteskala, auf der Wasser definitionsgemäß den Wert von 0 HE (Hounsfield-Einheiten) und Luft den Wert von -1000 HE hat. Der gesamte Skalenumfang beträgt bei modernen Computertomographen etwa 4000 HE (von -1024 HE bis $+3024$ HE). Die meisten Organe des menschlichen Körpers sind dichter als Wasser und haben einen positiven Dichtewert, Strukturen mit geringerer Dichte als Wasser, z.B. die Brustdrüse und Fettgewebe, haben negative Werte. Die Lunge hat aufgrund ihres hohen Luftanteils einen Wert um etwa -900 HE.

Zur bildlichen Wiedergabe werden den Schwächungswerten Grautöne zugeordnet (Grauwertskalierung). Dabei entspricht der Grauton jedes Bildpunktes (Pixel) dem Schwächungswert des zugehörigen Volumenelements im Körper (Voxel).

Da das menschliche Auge nur etwa 20 Graustufen unterscheiden kann, würde eine Darstellung der gesamten Hounsfield-Skala mit abgestuften Grauwerten ein sehr kontrastarmes Bild ergeben. Um einen höheren Bildkontrast zu erzielen, werden die Grauwerte nur einem Ausschnitt der Hounsfield-Skala zugeordnet (Fensterung). Der Umfang dieses Dichtebereichs (= Fensterbreite; engl.: „window“) sowie der mittlere Grauwert (= Fensterlage, engl. „center“) kann dem jeweils diagnostisch interessierenden Dichtebereich angepasst werden.

1.2.2 Konstruktiver Aufbau und Abtastprinzip

Aus historischer Sicht werden vier Generationen von CT-Scannern unterschieden. Bei den Geräten der 1. und 2. Generation erfolgte die Bewegung von Röntgenröhre und Detektor in der Schichtebene noch abwechselnd translatorisch und rotatorisch. Bei den Geräten der 3. Generation rotieren Röntgenröhre und Detektorsystem kontinuierlich. Geräte der 4. Generation haben einen stationären Detektorring, bei ihnen rotiert nur die Röntgenröhre. Da die Detektorelemente bei stationärem Detektorring konstruktionsbe-

dingt nicht auf den Strahlenfokus ausgerichtet und daher streustrahlenanfälliger sind, haben sich die Geräte der 3. Generation mit rotierendem Detektorring durchgesetzt.

In Bild 11 ist der konstruktive Aufbau eines CT-Scanners der 3. Generation dargestellt. Die rotierenden Teile, Röntgenröhre und Detektorsystem, sind innerhalb der Abtasteinheit (Gantry) verborgen.

Die Patientenliege wird während des Scanvorgangs über ein exaktes Positioniersystem durch die Gantry geschoben. Dabei kann die Gantry für bestimmte Fragestellungen gegenüber der Patientenliege gekippt werden. Die Stromversorgung der Röntgenröhre sowie die Messwertübertragung erfolgt über Schleifringe.

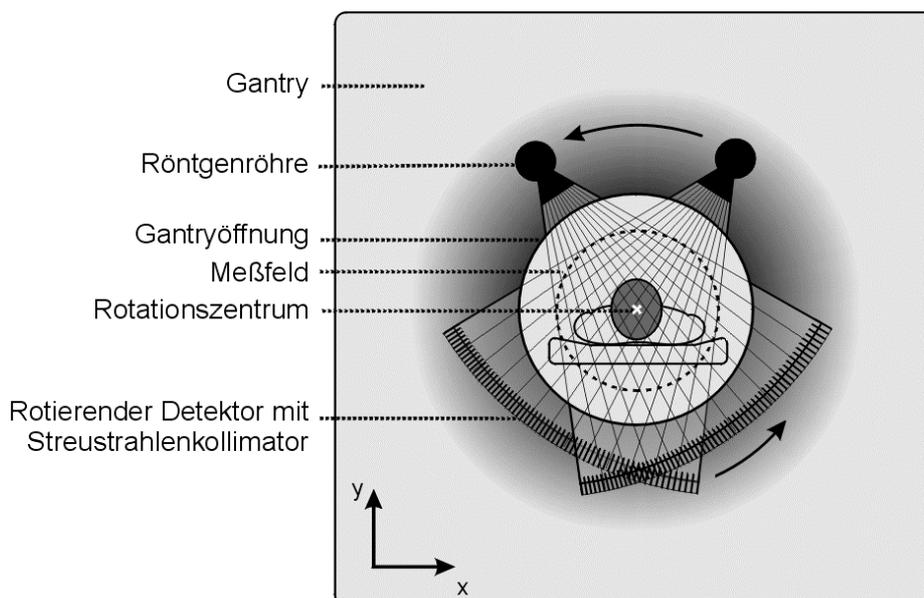


Bild 11: Aufbau eines Computertomographen der 3. Generation mit rotierendem Detektorring

1.2.3 Sequentielle CT und Spiral-CT

Die Computertomographie bestand über viele Jahre in der Aufnahme einzelner axialer Schichten, weshalb sie in vielen Lehrbüchern auch als „Schnittbildverfahren“ bezeichnet wird. Bei dieser Technik, auch *sequentielle* oder *konventionelle* CT genannt, wird der Patient Schicht für Schicht (sequentiell) abgetastet. Während des Scanvorgangs bleibt die Tischposition unverändert. Nach jeder Aufnahme einer Einzelschicht wird der Tisch um eine vorgegebene Länge weitergeschoben.

Bei der Spiral-Technik, die Anfang der 90er Jahre eingeführt wurde, erfolgt hingegen ein *kontinuierlicher* Tischvorschub bei gleichzeitiger Rotation des Röntgenröhre-Detektor-Systems. Damit gleicht die Bahn, die Röntgenröhre und Detektor im Bezugssystem des bewegten Patienten durchlaufen, einer Spirale.

Heutzutage werden bis auf wenige Ausnahmen nur noch Spiral-CT-Scanner bzw. spiralfähige Scanner eingesetzt. Dies liegt an den entscheidenden Vorteilen der Spiral-CT gegenüber der konventionellen CT:

- Kürzere Scanzeiten, da Scanvorgang und Tischvorschub nicht abwechselnd sondern gleichzeitig erfolgen
- Lückenlose Erfassung des Untersuchungsvolumens (kein Schnittbild- sondern Volumenaufnahmeverfahren)
- Möglichkeit, aus dem gewonnenen Rohdatensatz nachträglich Schichten beliebiger Schichtdicke, beliebiger Position und in beliebiger Projektion zu rekonstruieren

Gerade für die Thoraxradiologie war die Einführung der Spiral-Technik ein großer Fortschritt. Durch die Verkürzung der Scanzeiten kann eine Thoraxaufnahme während einer einzigen Atemhaltephase (ca. 20-30 Sekunden) durchgeführt werden. Dadurch entfallen Zeiten für Atemkommandos zwischen Einzelschichtaufnahmen, die bei der konventionellen Technik zur Vermeidung von Atemartefakten notwendig sind.

Die Spiral-CT-Technik hat außerdem entscheidende Vorteile für die Suche nach kleinen Läsionen. Bei der konventionellen Technik können kleine Läsionen, die zwischen zwei benachbarten Schichten liegen, übersehen werden. Selbst dann, wenn der Tischvorschub genauso groß wie die Schichtdicke gewählt wird, verlieren Strukturen an den Schichträndern aufgrund des Partialvolumeneffektes (s. Kap. 1.3.1) an Kontrast und können daher einem Nachweis entgehen. Im Spiral-CT können aufgrund der lückenlosen Volumenerfassung kleine Läsionen dagegen unabhängig von ihrer Lage sicher erfasst werden [46].

Allerdings hat die Spiral-Technik auch Nachteile gegenüber der konventionellen Technik. Zum einen stellt die Spiral-Technik höhere Anforderungen an die Röhrenleistung, da die Röhrentemperatur aufgrund des kontinuierlichen Betriebs während des Scanvorgangs ansteigt. Um eine Überhitzung der Röntgenröhre zu vermeiden, muss die Röhrenleistung daher gegenüber der konventionellen Technik reduziert werden. Zum anderen erfordert die Spiral-Technik spezielle Rekonstruktionsverfahren, um Artefakte durch die Tischbewegung zu eliminieren (vgl. Kap. 1.2.6).

1.2.4 Mehrschicht-Spiral-CT

Seit Ende der 90er Jahre findet zunehmend die Mehrschicht-Spiral-CT Einzug in die radiologischen Abteilungen. Hierbei handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Spiral-CT, bei der die Scangeschwindigkeit durch parallele Akquisition mehrerer Schichten pro Rotation erhöht wurde. Bei einer Anzahl von beispielsweise 4 parallelen Schichten bedeutet dies, dass die Untersuchung entweder bis zu 4 mal schneller durchgeführt werden kann oder aber in der gleichen Zeit die Länge der zu untersuchenden Körperregion 4 mal größer sein kann. Moderne CT-Scanner erlauben die parallele Akquisition von bis zu 4 (Siemens SOMATOM Volume Zoom) oder bis zu 16 Schichten (Siemens SOMATOM Sensation 16).

Zur Realisierung dieser Technik wurden neue Detektorelemente, sog. Detektorarrays entwickelt, die nicht nur in der Rotationsebene (x-y-Ebene) sondern auch in Richtung der Rotationsachse (z-Richtung) unterteilt sind (vgl. Bild 12). Die Detektorelemente

sind dabei in parallel verlaufenden Detektorzeilen angeordnet, weshalb häufig anstelle von „Mehrschicht-CT“ auch der Ausdruck „Mehrzeilen-CT“ synonym verwendet wird.

Die Anzahl der Zeilen variiert je nach Gerät (z.B. 8 Zeilen beim Siemens SOMATOM Volume Zoom, 24 Zeilen beim Siemens SOMATOM Sensation 16).

Die Anzahl sowie die Breite der Schichten wird zum einen durch die röhrenseitige Kollimation festgelegt. Zum anderen können einzelne oder mehrere Detektorzeilen durch elektronische Zuordnung zu Schichten zusammengefasst werden und auf diese Weise unterschiedliche „virtuelle“ Schichten definiert werden.

In Bild 13 wird das Zustandekommen verschiedener Schichtdicken am Beispiel eines sog. adaptiven Arrays veranschaulicht. Dieser Detektortyp besteht aus Detektorzeilen, deren Breite von innen nach außen zunimmt. Gegenüber einem gleichmäßig strukturiertem Detektordesign hat dieses Detektordesign den Vorteil, dass die 0,1 bis 0,2 mm dicken Septen zwischen den einzelnen Detektorelementen weniger Totraumfläche¹ beanspruchen, sodass Strahlendosis eingespart werden kann.

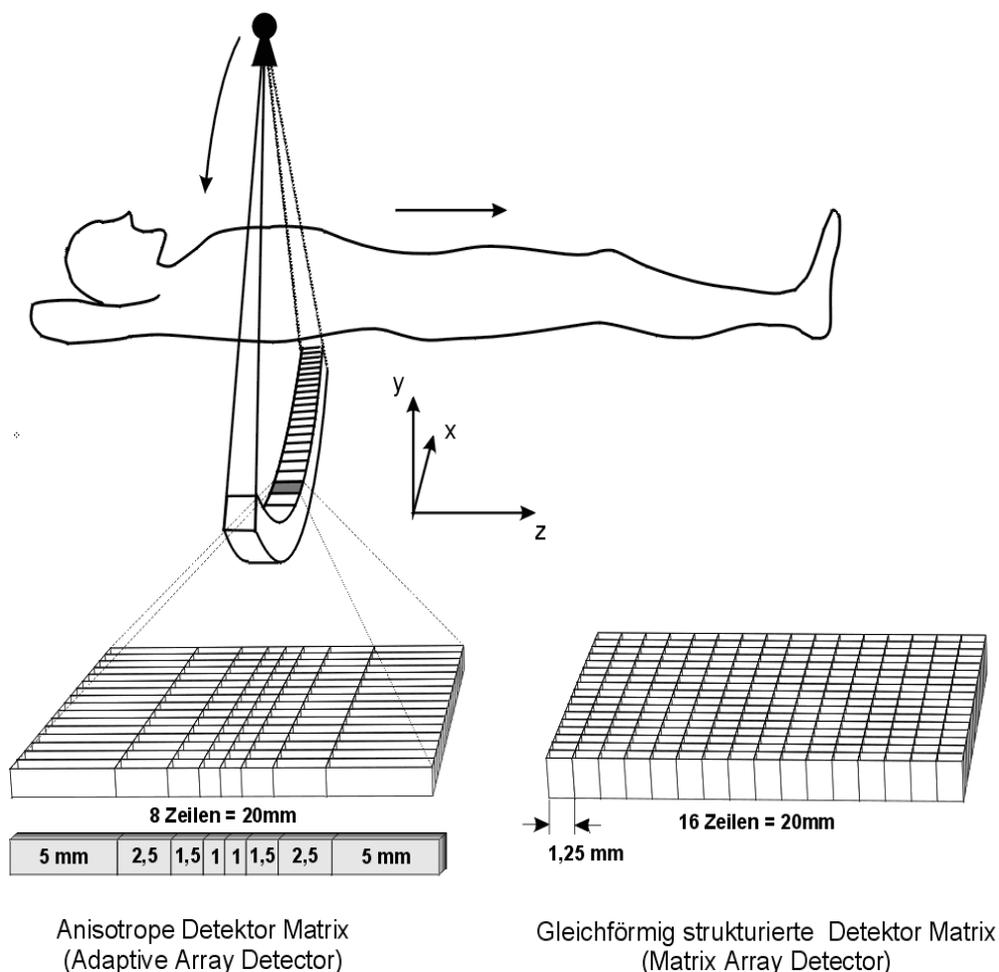


Bild 12: Unterschiedliche Detektordesigns bei der Mehrzeilen-Spiral-CT

¹ nicht wirksame Detektorfläche, die zwar zur Dosis aber nicht zum Detektorsignal beiträgt

1.2.5 Aufnahmeparameter bei der Spiral-CT

Die Aufnahmeparameter regulieren die Strahlendosis und beeinflussen die Bildqualität. Sie werden der jeweiligen Untersuchung und Fragestellung angepasst. Viele der Aufnahmeparameter bei der Spiral-CT entsprechen denen der konventionellen (sequentiellen) Technik.

Die *Röhrenspannung* (Einheit: keV) bestimmt die maximale Energie der von der Röntgenröhre emittierten Röntgenquanten und somit die Härte (Durchdringungsfähigkeit) der Röntgenstrahlung. Sie wird in der Regel nur dem Körpergewicht bzw. Körperumfang angepasst. Für einen normalgewichtigen Erwachsenen wird gewöhnlich eine Röhrenspannung von 120 kV gewählt. Bei adipösen Erwachsenen wird sie meist auf 140 kV erhöht, bei Kindern auf 80 kV erniedrigt.

Der *Röhrenstrom* (Einheit: mA) regelt die Anzahl der pro Sekunde von der Röntgenröhre emittierten Röntgenquanten. Das Produkt aus Röhrenstrom und Röhrenrotationszeit (s), der sog. *mAs-Wert*, ist proportional zu der während einer Rotation applizierten Strahlendosis. Bei der Spiral-CT wird üblicherweise ein *effektiver mAs-Wert* angegeben, der unabhängig vom Tischvorschub und ein Maß für die pro Schicht applizierte Strahlendosis ist.

Die *Schichtkollimation* bestimmt die Breite des Fächerstrahls und somit die Ortsauflösung in der Patientenlängsachse (vgl. Kap. 1.3.1).

Der *Tischvorschub pro Röhrenrotation* (Tischvorschubgeschwindigkeit) richtet sich nach dem gewünschten Scanvolumen, der Scandauer sowie der Dauer einer Röhrenumdrehung (Rotationszeit). Die Rotationszeit beträgt bei modernen Scannern unter 1 Sekunde. Um beispielsweise eine Thoraxaufnahme (ca. 32 cm Scanlänge) während einer Atemanhaltephase (ca. 20 Sekunden) durchzuführen, ist bei einer Rotationszeit von einer Sekunde ein Tischvorschub von 1,6 cm pro Röhrenumdrehung notwendig.

Aus dem Verhältnis zwischen Tischvorschub pro Röhrenrotation und Schichtkollimation ergibt sich der *Pitch-Faktor* (oder: „*Pitch*“). Dieser ist bei der Spiral-CT ein Maß dafür, wie stark die Spiralkurve, welche die Bahn von Röntgenröhre und Detektor beschreibt, auseinandergezogen ist (s. Bild 14). Ein $\text{Pitch} < 1$ führt zu einer überlappenden Abtastung des Patienten und damit zu einer unnötig hohen Strahlenexposition. Ein Pitch von 0 (kein Tischvorschub während der Röhrenumdrehung) entspricht der konventionellen Technik. Durch eine Erhöhung des Pitch auf über 1 und Verringerung der Kollimation lässt sich in gleicher Zeit ein identisches Volumen mit höherer Ortsauflösung abbilden.

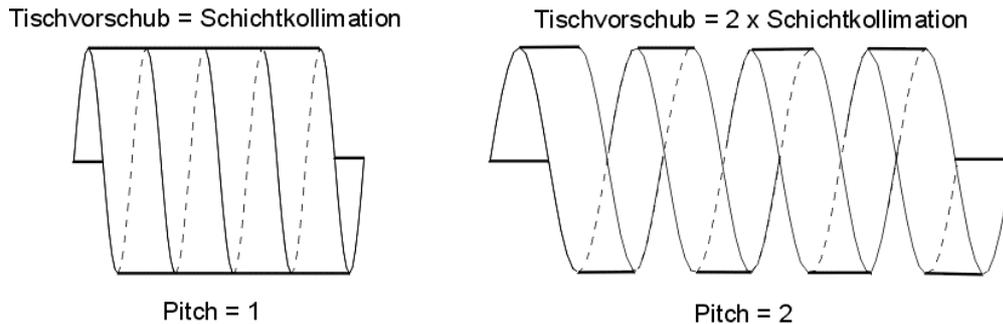


Bild 14: Veranschaulichung des Pitch-Faktors. Bei Erhöhung des Pitch-Faktors wird die Spirale, welche die Bahn von Röntgenröhre und Detektorsystem beschreibt, auseinandergezogen.

1.2.6 Vom Rohdatensatz zum Bild

Am Ende der CT-Untersuchung steht ein Rohdatensatz zur Verfügung, der die von jedem einzelnen Detektorelement während der Rotation des Röhren-Detektor-Systems kontinuierlich gemessenen Schwächungswerte enthält. Um aus dem Rohdatensatz planare Schichtbilder zu rekonstruieren, stehen eine Reihe mathematischer Algorithmen zur Verfügung. Die Auswahl des Algorithmus richtet sich nach dem gewünschten Orts- und Kontrastaufklärungsvermögen.

Der klassische Rekonstruktionsalgorithmus verwendet das Prinzip der sog. *gefilterten Rückprojektion*. Dabei wird für jeden Detektor der zugehörige Messwert gleichmäßig über den vom Strahl zurückgelegten Weg verteilt, die Überlagerung aller Wege ergibt ein Schichtbild. Da eine einfache Rückprojektion zu "Verschmierungen" von Kanten führen würde, wird nicht das Originalsignal rückprojiziert, sondern ein gefiltertes (gefaltetes) Signal. Dies führt zu einer korrekten Wiedergabe im Schnittbild. Durch den Einsatz unterschiedlicher Filteralgorithmen (Faltungskerne) kann der Bildcharakter verändert werden. Dadurch können beispielsweise verrauschte Bilder geglättet oder aber Objektkanten stärker hervorgehoben werden.

Der *Faltungskern* bestimmt dabei das Verhältnis von Ortsauflösung zu Bildrauschen. Hochauflösende (kantenbetonende) Faltungskerne (Hochpassfilter) verbessern zwar die Ortsauflösung, erhöhen aber gleichzeitig stark das Bildrauschen. Umgekehrt verringern glättende Faltungskerne (Tiefpassfilter) nicht nur das Rauschen sondern auch die Ortsauflösung (vgl. Bild 15).

Würden die bei der Spiral-CT während einer 360°-Umdrehung aufgenommenen Rohdaten direkt für die Rekonstruktion von CT-Bildern herangezogen werden, würde es zu Bewegungsartefakten durch die Tischbewegung kommen, da die erste (0°) und die letzte (360°)-Projektion unterschiedliche Daten liefern. Um diese Artefakte zu vermeiden, wird vor der eigentlichen Bildrekonstruktion ein Zwischenschritt die sogenannte *z-Interpolation* (Rohdateninterpolation entlang der z-Achse), vorgeschaltet.

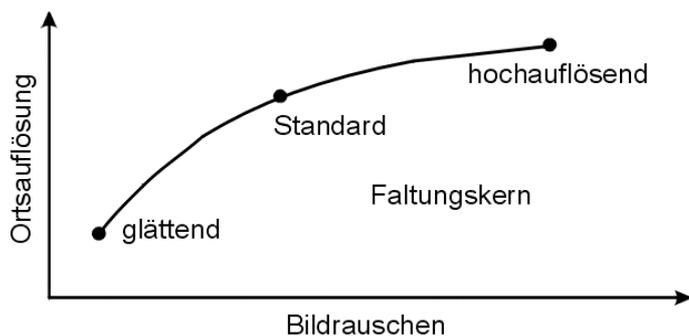


Bild 15: Einfluss des Faltungskerns auf Ortsauflösung und Bildrauschen

Im einfachsten Fall wird hierzu zwischen zwei aufeinanderfolgenden Rotationen linear interpoliert (360° LI). Dies führt zwar zu einer weitgehenden Unterdrückung der Bewegungsartefakte, allerdings entsteht dadurch ein Schichtprofil (s. Kap. 1.3.1), das gegenüber dem Rechteckprofil eines Standard-CTs abgeflacht und verbreitert ist (vgl. Bild 17 auf Seite 33). Daneben existieren fortgeschrittenere Interpolationsalgorithmen (z.B. 180° LI), die zu günstigeren Schichtprofilen führen.

Für die Bildrekonstruktion sind außerdem die Angabe der Start- und Endposition auf der Patientenlängsachse sowie des Rekonstruktionsintervalls erforderlich.

Das *Rekonstruktionsintervall (Inkrement)* gibt den Abstand aufeinanderfolgender rekonstruierter Schnittbilder an. Um eine maximale Ortsauflösung zu erreichen, sollte das Inkrement so gewählt werden, dass überlappende Schichten rekonstruiert werden. Als Richtwert für eine optimale Ortsauflösung gilt eine Überlappung von 67% [9]. Eine stärkere Überlappung ist in der Routinediagnostik aufgrund der großen Datenmengen unpraktikabel und bringt kaum Vorteile für die Ortsauflösung.

1.2.7 Sekundäre Bildrekonstruktionsverfahren

Für bestimmte Fragestellungen stehen heute eine Reihe von 3D-Visualisierungsmethoden zur Verfügung, die es gestatten, einen plastischen Eindruck von der Morphologie interessierender Strukturen zu gewinnen. Von den vielen Möglichkeiten sollen an dieser Stelle nur zwei Verfahren beschrieben werden, die sich besonders zur Darstellung intrapulmonaler Rundherde eignen.

Bei den *Multiplanaren Reformationen (MPR)* handelt es sich um Schnitte in beliebigen Richtungen, die aus einem Stapel axialer Bilddaten sekundär rekonstruiert werden. Durch Aufsummieren der Dichtewerte aufeinanderfolgender Schichten entstehen Projektionsbilder, die mehr Information über die räumliche Ausbreitung von Strukturen enthalten. Dies bietet beispielsweise Vorteile bei der Differenzierung nodulärer Strukturen (z.B. pulmonale Rundherde) von tubulären Strukturen (z.B. Gefäße).

Bei den *Maximale-Intensitäts-Projektionen (MIP)* wird zunächst ein plattenförmiges Darstellungsvolumen (VOI) definiert, welches entlang einer frei wählbaren Projektionsrichtung (Blickrichtung) auf eine Betrachtungsebene projiziert wird. Dabei kommen nur diejenigen Bildpunkte zur Darstellung, die entlang der Projektionsgerade die höchsten

Dichtewerte haben. Bei der Dünnschicht-MIP beträgt die Schichtbreite des Darstellungsvolumens nur wenige Millimeter. Dabei kommen besonders kleine Hochkontraststrukturen gut zur Darstellung, weshalb sich diese Rekonstruktionsmethode besonders gut Darstellung kleiner intrapulmonaler Rundherde eignet. Je mehr auf anatomische Orientierung Wert gelegt wird, umso dicker sollte die Schicht gewählt werden (Beispiel einer MIP-Rekonstruktion des Thorax in Bild 25 auf Seite 46).

1.3 Bildqualität bei der Spiral-CT

Eine gute Bildqualität ist nicht nur Voraussetzung dafür, dass diagnostisch wichtige Details erkannt werden können, sondern auch Bedingung für eine exakte Volumetrie. Im folgenden werden die wesentlichen Faktoren, welche die Bildqualität bestimmen, beschrieben. Hierzu zählen die Ortsauflösung, der Kontrast, das Bildrauschen sowie Artefakte.

1.3.1 Ortsauflösung

Die *Ortsauflösung* beschreibt die Fähigkeit eines bildgebenden Systems, feine Details räumlich getrennt wiederzugeben. Es ist die Ortsauflösung in der Bildebene (x-y-Ebene) von der Ortsauflösung entlang der Rotationsachse bzw. Patientenzachse (z-Richtung) zu unterscheiden.

a) Ortsauflösung in der Bildebene (x-y-Ebene)

Die Ortsauflösung in der Bildebene (x-y-Ebene) hängt zum einen von geometrischen Faktoren wie der Fokusgröße, dem Fokus-Detektor-Abstand oder der Detektorapertur² ab, wobei die Ortsauflösung umso höher ist, je kleiner das zur Bildgebung beitragende Strahlenbündel ist.

Zum anderen wird die Ortsauflösung in der x-y-Ebene durch den Rekonstruktionsalgorithmus bestimmt. Maximale Auflösung wird durch Verwendung hochauflösender Faltungskerne erreicht (→ Kap. 1.2.6).

Zusätzlich kann die Ortsauflösung in der x-y-Ebene durch eine zu grob gewählte Rekonstruktionsmatrix (d.h. zu große Pixelgrößen) begrenzt sein. Der Einfluss der Bildmatrix auf die Ortsauflösung hängt dabei vom Zoomfaktor ab, der das Verhältnis der Messfeldfläche (FOM = field of measurement) zur rekonstruierten Bildausschnittsfläche (FOV = field of view) angibt. Um feine Strukturen mit einem Durchmesser von d aufzulösen, sollte der Pixeldurchmesser kleiner als $d/2$ sein. Für eine Bildmatrix von typischerweise 512×512 Bildpunkten und einem FOM von $51,2 \times 51,2$ cm bedeutet dies, dass zur Auflösung von Strukturen kleiner als 1 mm ein Zoomfaktor von mindestens 2

² Die Detektorapertur gibt die Fläche eines Detektorelements an, die für das Strahlenbündel offen liegt, also nicht durch durch Blenden, Kollimatoren und Streustrahlenraster verdeckt ist.

(entspricht einem FOV= 256×256 Bildpunkten) notwendig ist, da erst ab einem Zoomfaktor von 2 die Bildpunktgröße kleiner $0,5 \times 0,5$ mm ist.

b) Ortsauflösung entlang der Patientenlängsachse (z-Achse)

Die Ortsauflösung in z-Richtung (Richtung der Rotations-/Patientenlängsachse) hängt vom Schichtempfindlichkeitsprofil (vgl. Bild 17) sowie vom Rekonstruktionsinkrement (s. Kap. 1.2.6) ab.

Das *Schichtempfindlichkeitsprofil* (SSP = engl.: slice sensity profile) beschreibt den Beitrag einer Struktur zum Signal in Abhängigkeit seiner Position auf der z-Achse. Das Schichtprofil bei der konventionellen CT hat idealerweise eine Rechteckform, d.h. der Beitrag einer Struktur innerhalb der Schicht beträgt 100%, außerhalb der Schicht 0%. In der Realität führen jedoch die Divergenz des Strahlenbündels sowie die endliche Ausdehnung des Brennflecks (Fokus) zur Bildung von Halbschattenbereichen, wodurch die Kanten des SSP abgeschrägt und abgerundet werden. Demgegenüber ist das SSP bei der Spiral-CT aufgrund des kontinuierlichen Tischvorschubs glockenförmig (→ Bild 16).

Kenngröße für die Ortsauflösung in z-Richtung ist die Halbwertsbreite FWHM (engl.: full width of half maximum), d.h. die Breite des Schichtprofils bei 50% des Maximalwertes. Diese wird bei der Spiral-CT auch als *effektive Schichtdicke* bezeichnet.

Die FWHM entspricht beim konventionellen CT der Breite der Kollimation. Bei der Spiral-CT hängt das Schichtprofil zusätzlich vom z-Interpolationsalgorithmus ab (vgl. Bild 17).

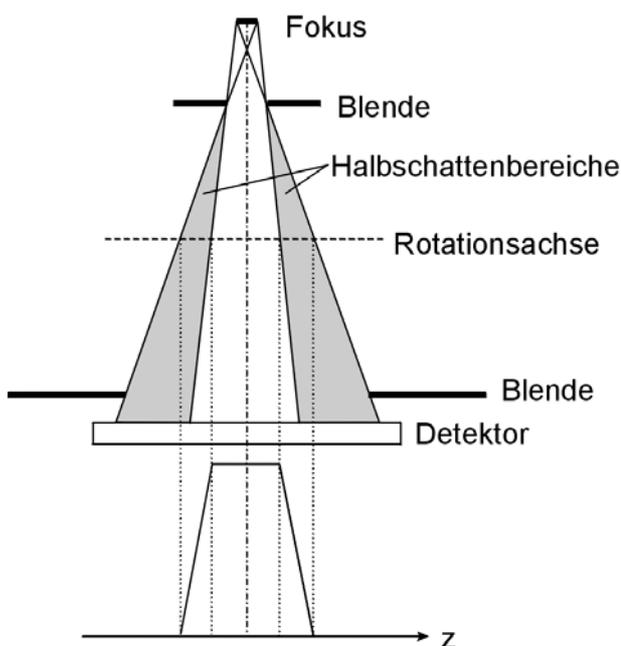


Bild 16: Strahlengeometrie und Entstehung von Halbschattenbereichen

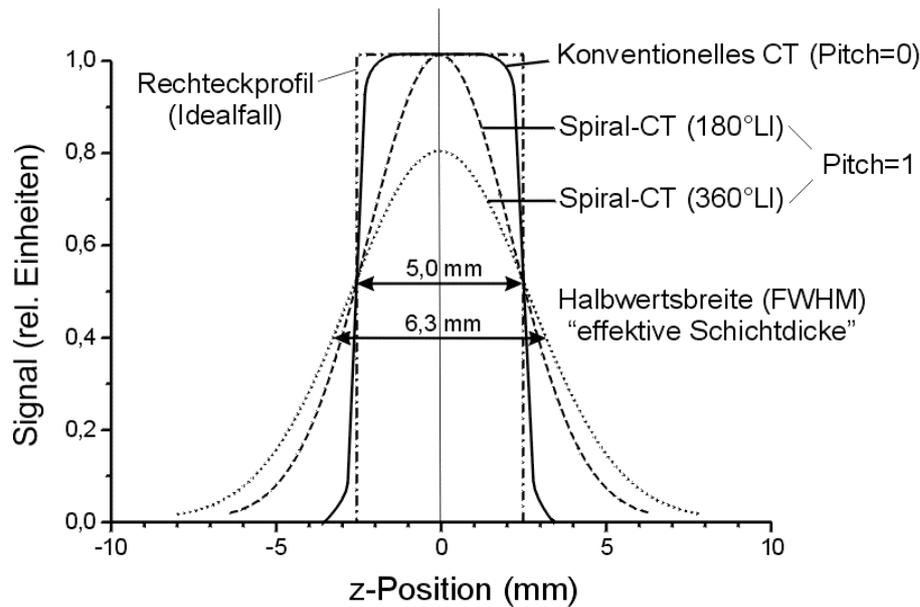


Bild 17: Schichtempfindlichkeitsprofile (SSP) am Beispiel einer 5mm-Kollimation

Bei der Einschicht-Spiral-CT führt eine Erhöhung des Pitch-Faktors zu einer Vergrößerung der effektiven Schichtdicke. Bei der Mehrschicht-Spiral-CT ist die Breite des Schichtprofils bei Verwendung geeigneter Rekonstruktionsalgorithmen über einen weiten Bereich unabhängig vom Pitch-Faktor [44, 81]. Somit bleibt beim Mehrschicht-Spiral-CT auch die Voxelgeometrie unverändert, wenn sich die Tischvorschubgeschwindigkeit vergrößert.

1.3.2 Bildrauschen

Das Bildrauschen bei der CT ist ein Maß für die statistischen Schwankungen der gemessenen Dichtewerte. Es hat mehrere Ursachen:

- Hauptursache ist das *Quantenrauschen*. Dabei handelt es sich um physikalisch bedingte Schwankungen in der Zahl emittierter Röntgenquanten. Die Messung der Schwächungswerte ist hierdurch stets mit einem Fehler behaftet (Projektionsrauschen), der sich über die Bildrekonstruktion bis in das Bild fortpflanzt (Bildpunktrauschen). Das Bildpunktrauschen ist umso größer, je weniger Röntgenquanten auf die Detektorfläche treffen.
- Ein weiterer Teil des Rauschens wird durch *Streustrahlung* verursacht. Dieser Anteil kann durch Verwendung von Streustrahlenrastern deutlich reduziert werden.
- Ein geringerer Teil des Rauschens ist auf *elektronisches Rauschen* durch den Verstärker des Detektorsystems zurückzuführen. Bei leistungsfähigen Detektorsystemen beträgt dieser Anteil weniger als 0,5 Prozent [48]. Bei Untersuchungen mit sehr dünnen Schichten und gleichzeitiger starker Dosis-Reduktion kann das elektronische Rauschen jedoch in etwa der gleichen Größenordnung wie das Quantenrauschen liegen und somit den limitierenden Faktor darstellen [71].

Die Messung des Bildpunktrauschens erfolgt durch Berechnung der Standardabweichung σ der Dichtewerte (in Hounsfield-Einheiten) innerhalb eines Bereichs (ROI – region of interest) homogener Dichte. Üblicherweise wird hierzu eine Messung an einem Wasserphantom durchgeführt (vgl. Bild 27).

Die Zahl registrierter Röntgenquanten ist umso kleiner, je niedriger das Röhrenstrom-Scanzeit-Produkt (mAs), je kleiner die Schichtdicke (S) und je höher die Schwächung I/I_0 durch stark absorbierende Medien ist [48, Kap. 4.1.2]. Der Rauschwert σ verändert sich dabei über die Quadratwurzel mit diesen Parametern:

$$\sigma = f_R \cdot \sqrt{\frac{I_0 / I}{\varepsilon \cdot mAs \cdot S}}$$

Der Faktor ε ist ein Maß für die Dosiseffizienz des Gesamtsystems. Der Faktor f_R berücksichtigt den relativen Einfluss des Rekonstruktionsalgorithmus zum Bildrauschen. Er ist vom verwendeten Faltungskern sowie vom verwendeten z-Interpolationsalgorithmus abhängig (vgl. Tabelle 6). Im Vergleich zum Standard-CT ist das Bildrauschen bei Verwendung des 360°LI-Algorithmus um 18% geringer, dagegen bei Verwendung des 180°LI-Algorithmus um 15% höher [72].

Aus obiger Gleichung lässt sich ableiten:

- eine Halbierung des Bildrauschens erfordert eine Vervierfachung des mAs-Wertes
- Eine Verringerung der Schichtkollimation um den Faktor 4 führt bei gleichem mAs-Wert zu einer Verdopplung des Bildrauschens

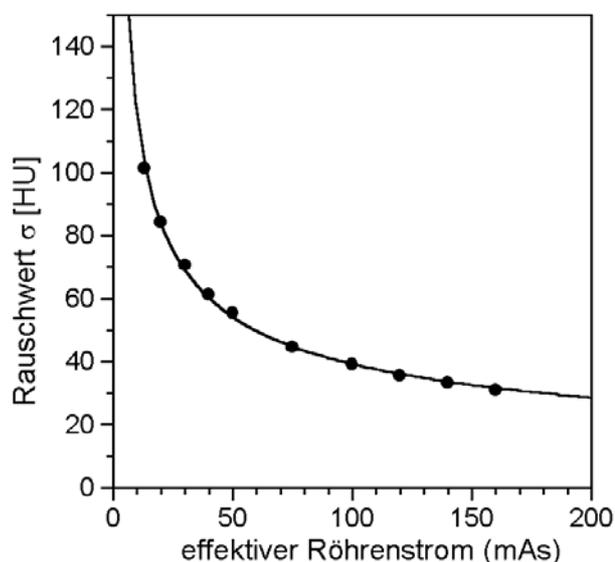


Bild 18: Abhängigkeit des Bildrauschens vom mAs-Wert (Die Rauschwerte wurden an einem Wasserphantom gemessen)

Tabelle 6: Einfluss der Rekonstruktionsparameter auf das Bildrauschen (f_R = relative Veränderung) nach [72]

Faltungskern	relative Veränderung des Bildrauschens (f_R)
hochauflösend	+ 200% bis + 300% (2-3)
Standard	$\pm 0\%$ (1)
glättend	- 20% bis - 60% (0,4-0,8)
z-Interpolationsalgorithmus	relative Veränderung des Bildrauschens (f_R)
Konventionelles CT	$\pm 0\%$ (1)
360° LI	-18% (0,82)
180° LI	+15% (1,15)

1.3.3 Bildkontrast und Kontrastauflösung

Der *Kontrast* wird in der CT üblicherweise definiert als die Differenz der Dichtewerte I_1 und I_2 (in Hounsfield-Einheiten) zweier benachbarter Bildareale [48]:

$$\text{Kontrast} = I_1 - I_2$$

Je kleiner der Dichtewertunterschied benachbarter Strukturen ist, umso geringer ist der Kontrast und umso schwerer sind beide auf dem CT-Bild voneinander zu unterscheiden. Der Kontrast ist bei konstanter Röhrenspannung dosisunabhängig und kann lediglich durch Kontrastmittelinjektion verstärkt werden.

Ähnlich wie für die Ortsauflösung kann auch für den Kontrast ein *Kontrastauflösungsvermögen* definiert werden. Es beschreibt die Fähigkeit des bildgebenden Systems Details mit niedrigem Kontrast für den Betrachter erkennbar darzustellen.

Die Erkennbarkeit von Details hängt vom sog. *Signal-Rausch-Verhältnis (SRV)* ab, d.h. vom Verhältnis des Kontrastes (Signal) und dem Rauschniveau im Bild. Damit ein Detail gerade noch erkannt werden kann, muss sein Kontrast (Dichteunterschied) zur Umgebung mindestens so groß wie das Bildrauschen sein, d.h. das SRV muss größer als 1 sein. Im allgemeinen gilt die Regel: Je größer das Signal-Rausch-Verhältnis ist, desto kleinere Objekte können wahrgenommen werden [2].

Eine Dosisreduktion hat eine Erhöhung des Bildrauschens und somit eine Verminderung des SRV zur Folge. Dies erschwert vor allem die Differenzierung von Strukturen mit geringen Dichteunterschieden (niedrigem Kontrast). Je höher der Kontrast ist, umso geringeren Einfluss hat eine Dosisreduktion auf die Bildqualität. Aufgrund des hohen Luftgehaltes in der Lunge sind die Kontraste hier besonders hoch. Die Lunge ist daher ein ideales Organ für die Anwendung der Niedrig-Dosis-Computertomographie.

In Bild 19 wird der Zusammenhang zwischen Kontrastauflösung und Bildrauschen veranschaulicht. Es handelt sich um das Kontrastmittel-CT einer Patientin mit multiplen hepatischen und pulmonalen Metastasen eines Mammakarzinoms. Die Läsion in der Lunge (Hochkontrast-Organ) ist im Niedrig-Dosis-CT trotz erhöhten Bildrauschens genauso gut erkennbar wie im Standarddosis-CT. Die Läsionen in der Leber (Niedrig-Kontrast-Organ) kommen dagegen aufgrund des geringeren Signal-Rausch-Verhältnisses im Niedrig-Dosis-CT deutlich schlechter zur Darstellung als im Standard-

dosis-CT. Besonders die medial gelegene kleine Läsion geht fast völlig im Rauschen unter. Ohne Kontrastmittelgabe wäre sie überhaupt nicht mehr zu erkennen.



Bild 19: Vergleich von Standard-Dosis- (links) und Niedrigdosis-Kontrastmittel-CT (rechts) einer Patientin mit multiplen hepatischen und pulmonalen Filiae eines Mammakarzinoms. Aufgrund des hohen Kontrastes in der Lunge bleibt die pulmonale Läsion auch im Niedrig-Dosis-CT trotz erhöhtem Bildrauschen gut erkennbar. Die hepatischen Filiae kommen aufgrund des geringen Kontrastes in der Leber im Niedrig-Dosis-CT schlechter zur Darstellung. Besonders die kleine medial gelegene Läsion geht fast völlig im Rauschen unter. Im Nativ-Scan wären die Leberläsionen noch schlechter zu erkennen (Anmerkung: Das Niedrig-Dosis-CT wurde durch Rohdaten-Verrauschung [→ Kap. 2.5.1] simuliert)

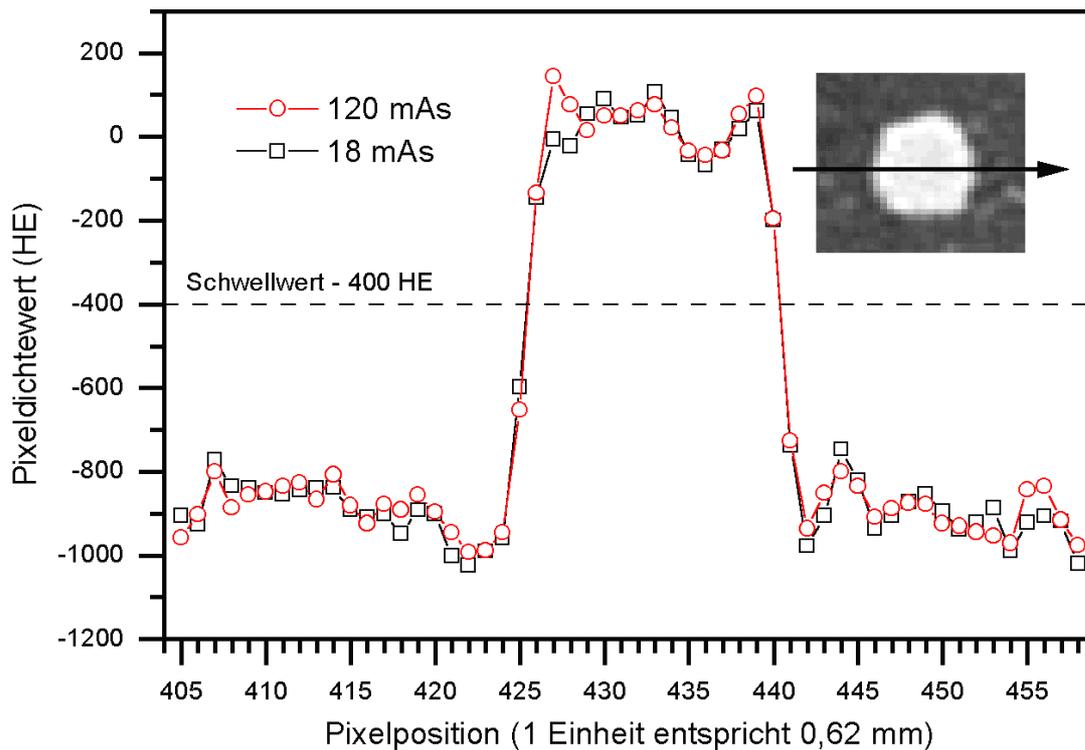


Bild 20: Örtliche Dichtewertverteilung entlang einer Achse durch die Mitte einer ca. 10 mm großen Läsion bei 120 mAs und 18 mAs. Das Signal-Rausch-Verhältnis bleibt durch die Röhrenstromreduktion aufgrund des hohen Kontrastes nahezu unverändert.

Zur Veranschaulichung des Signal-Rausch-Verhältnisses ist in Bild 20 die örtliche Verteilung der Pixeldichtewerte, entlang einer Achse durch den Mittelpunkt der pulmonalen Läsion aus dargestellt. Das Bildrauschen ist selbst im Niedrigdosis-CT relativ gering im Vergleich zum Kontrast weichteildichter Strukturen in der Lunge (ca. 1000 HE).

1.3.4 Artefakte

Bildartefakte sind alle künstlich vom bildgebendem System erzeugten Bildinformationen, die nicht mit der Wirklichkeit übereinstimmen. Da Artefakte zu einer verzerrten Abbildung des tatsächlichen Volumens führen, können sie auch negative Auswirkungen auf die Präzision der Volumetrie haben. Häufige Ursachen für Artefakte im CT sind Patientenbewegung, Strahlauhärtung oder Partialvolumenartefakte.

Bewegungsartefakte entstehen, wenn sich das gescannte Objekt (z.B. durch Patientenbewegung, Atmung, Herzschlag, etc.) während des Scanvorgangs bewegt. Sie können zum einen durch Erhöhung der Scangeschwindigkeit, zum anderen durch artefaktreduzierende Rekonstruktionsalgorithmen reduziert werden.

Strahlauhärtungsartefakte entstehen vor allem bei Durchstrahlung knöcherner Strukturen. Da die niederenergetischen (weichen) Strahlenanteile beim Durchgang durch ein Objekt stärker als die höherenergetischen (harten) Strahlenanteile geschwächt werden, verschiebt sich das transmittierte Energiespektrum mit zunehmender Dicke der durch-

strahlten Schicht hin zu höheren Energien (Strahlaufhärtung). Aufgrund der Energieabhängigkeit der Detektorempfindlichkeit hat dies zur Folge, dass für ein homogenes Medium keine gleichmäßigen sondern ortsabhängige Dichtewerte gemessen werden.

Um das Problem der Strahlaufhärtung zu umgehen, werden zum einen Filter verwendet, welche die Strahlung bereits vor dem Durchtritt durch das Objekt aufhärten. Dadurch wird gleichzeitig die applizierte Strahlendosis verringert. Zum anderen können Aufhärtungsartefakte rechnerisch bei der Bildrekonstruktion eliminiert werden [44].

Partialvolumenartefakte treten auf, wenn Strukturen mit hohem Kontrast nur teilweise in die Schicht des Strahlenbündels hineinragen. Hierdurch werden zwei Volumina mit unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten in einem Voxel zusammengefasst und ein gemittelter Koeffizient berechnet. Optisch stellen sich dann fließende Konturen anstatt von den tatsächlich harten Übergängen dar.

Partialvolumenartefakte können effektiv nur durch Verringerung der Schichtdicke reduziert werden, was allerdings zu einer Erhöhung des Bildrauschens führt. Um dies zu vermeiden, können nachträglich mehrere Bilder wieder aufaddiert werden [48, Kap. 4.1.5].

1.4 Strahlendosis bei der Spiral-CT

1.4.1 Strahlenexposition und Risikoüberlegungen

Die Computertomographie (CT) ist nach Schätzungen aus dem Jahre 2001 mit rund 40% an der radiologischen Strahlenexposition der Bevölkerung in Deutschland beteiligt [27]. Dagegen beläuft sich ihr Anteil am gesamten Untersuchungsaufkommen auf etwa 4% [6]. Aufgrund zunehmender Verfügbarkeit, Verbesserungen in der diagnostischen Aussagekraft und damit verbundenen zunehmenden CT-Indikationsstellungen ist in den nächsten Jahren mit weiter steigenden Untersuchungszahlen zu rechnen.

Neben der Angiographie, interventionellen Eingriffen oder Doppelkontrastdarstellungen des Gastrointestinaltraktes zählt die Computertomographie zu den besonders dosisträchtigen radiologischen Modalitäten. Eine mit Standardparametern durchgeführte Spiral-CT-Untersuchung des Thorax weist eine um mehr als eine Zehnerpotenz höhere Strahlenbelastung als eine Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen auf [16]. Durch die Exposition der weiblichen Brust ist die Strahlenbelastung bei Frauen durchschnittlich etwa 25% höher als bei Männern. In einer EU-Richtlinie wurde die Computertomographie daher nicht zu unrecht als „Hochdosisverfahren“ in der Radiologie eingestuft [11].

Vor dem Hintergrund dieser Tatsache bedarf der Einsatz der Computertomographie einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Analyse. Dies gilt in besonderer Weise für den Einsatz als Screeninginstrument bei mehrheitlich gesunden Personen.

Das Risiko der Nativ-CT besteht aus medizinischer Sicht in einem Anstieg der Mortalität an einem strahleninduzierten Malignom. Zu den wichtigsten strahleninduzierten Ma-

lignomen gehört neben dem Mammakarzinoms und den Leukämien auch das Bronchialkarzinom selbst [58].

Nach einer 1990 veröffentlichten Erhebung an ca. 100.000 überlebenden Atombombenopfern von Hiroshima und Nagasaki beträgt die Wahrscheinlichkeit an einem strahleninduzierten Malignom zu versterben etwa 5 % pro Sv effektive Dosis [41].

Überträgt man diese Zahl auf ein Niedrigdosis-CT mit einer effektiven Dosis von etwa 0,4 mSv, so ergibt sich ein Risiko von etwa 2/100.000 Untersuchungen.

Geht man davon aus, dass das Niedrigdosis-CT-Screening jährlich durchgeführt wird und die Detektionsrate maligner Bronchialkarzinome innerhalb der Risikopopulationen im Bereich von etwa 1% (=1.000/100.000) liegt, so stünden etwa 500 neuentdeckten Bronchialkarzinomen ein strahleninduziertes Malignom pro Jahr gegenüber. Nach einem Screening-Zeitraum von 10 Jahren würde das Verhältnis neuentdeckter zu induzierter Karzinome 50:1, nach einem Zeitraum von 20 Jahren 25:1 betragen.

Zur richtigen Einordnung dieser Zahlen ist allerdings folgendes zu berücksichtigen:

1. Strahleninduzierte Malignome treten erst nach einer Latenzzeit von ca. 5-15 Jahren (für hämatopoetische Malignome) bzw. 20-30 Jahren (für solide Malignome) auf [74]. Viele der älteren Screening-Teilnehmer werden das strahleninduzierte Malignom daher nicht mehr erleben.
2. Innerhalb der Risikogruppen ist neben dem Lungenkrebsrisiko auch das Risiko anderer nikotin-assoziiierter Erkrankungen, wie z.B. kardiovaskulärer Erkrankungen oder COPD, gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Screening-Teilnehmer letztlich infolge eines strahleninduzierten Malignoms verstirbt, ist daher gering.
3. Die Strahlenempfindlichkeit nimmt mit dem Alter ab. Bei den bisherigen Screening-Studien lag das Alter der gescreenten Personen etwa zwischen 40 und 75 Jahren. Für diese Altersgruppe reduziert sich das Risiko eines strahleninduzierten Malignoms um 56% (41 bis 65 Jahre) bis 81% (Altersgruppe > 65 Jahre) im Vergleich zum Altersmedian [41].
4. Die oben angeführte Zahl für das Strahlenrisiko wurde an Personen erhoben, die sehr hohen Strahlendosen (bis ~ 100Sv) ausgesetzt waren. Ob sich das Strahlenrisiko durch einfache Extrapolation auch auf den Niedrig-Dosis-Bereich übertragen lässt, ist fraglich, da über die genauen Dosiswirkungsbeziehungen bei niedrigen Dosen (< 1 Sv) bislang nur wenig bekannt ist. Es wird heute davon ausgegangen, dass es keinen Schwellenwert für die Induktion von Strahlenschäden gibt. Neuere strahlenbiologische Untersuchungen sprechen sogar dafür, dass im Bereich niedriger Dosis (< 0,5 mSv) Zellschutzfaktoren aktiviert werden, welche die negativen Effekte der Strahlung teilweise ausgleichen oder überkompensieren können [23].

1.4.2 Einfluss der Aufnahmeparameter auf die Strahlendosis

Die Strahlendosis hängt bei der Spiral-Computertomographie im wesentlichen von folgenden Aufnahmeparametern ab:

1. Röhrenstrom-Zeit-Produkt (effektiver mAs-Wert)

Der effektive mAs-Wert ist proportional zu der innerhalb einer Schicht applizierten Strahlendosis. Bei einer Reduktion des mAs-Wertes verringern sich Patientendosis und Detektordosis in gleichem Maße.

In Bild 21 sind die Strahlendosen (in mSv) für ein Thorax-CT bei unterschiedlichen mAs-Werten dargestellt.

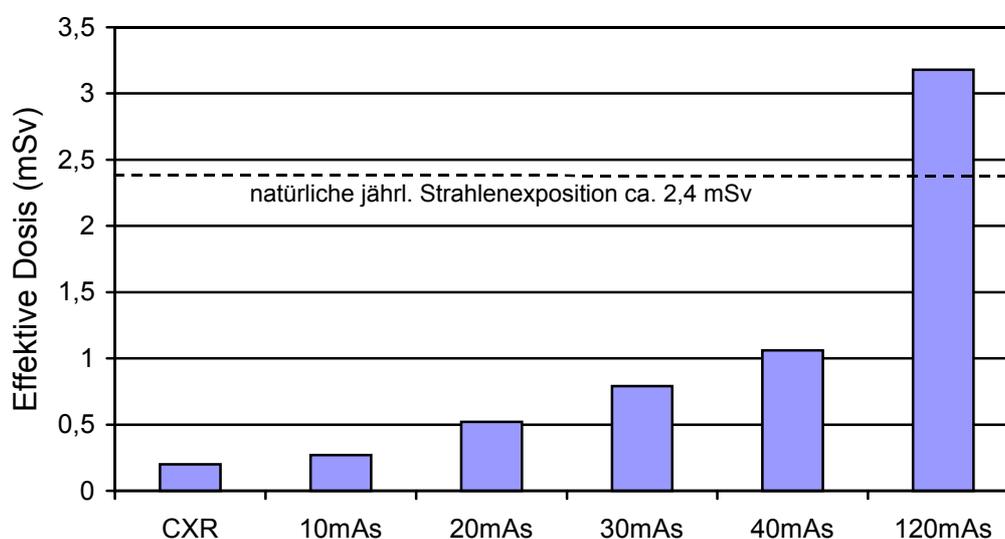


Bild 21: Effektive Strahlendosis konventioneller Röntgenthoraxaufnahmen in 2 Ebenen (CXR) im Vergleich zu der von Thorax-CTs (durchgeführt bei unterschiedlichen mAs-Werten)

2. Röhrenspannung

Eine Erhöhung der Röhrenspannung von 120 auf 140 kV führt bei unverändertem mAs-Wert zu einer Erhöhung der effektiven Dosis um etwa 50%. Gleichzeitig nimmt aufgrund der geringeren Absorption höherenergetischer Strahlung die Detektordosis um etwa 70% zu [65], sodass sich das Bildrauschen entsprechend reduziert. Dieser Effekt ist umso stärker, je größer der Körperquerschnitt ist. Daher wird die Röhrenspannung üblicherweise bei Patienten mit größerem Körpergewicht erhöht.

3. Schichtkollimation

Durch Verringerung der Schichtkollimation reduziert sich bei ansonsten gleichen Parametern die auf den Detektor auftreffende Dosis, was wiederum zu einer Erhöhung des Bildrauschens führt. Bei gleichen Anforderungen an die Bildqualität ist daher eine entsprechende Erhöhung des mAs-Wertes erforderlich, wodurch sich die Strahlendosis indirekt erhöht.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Thoraxphantom mit simulierten Rundherden

Die Präzision, Reproduzierbarkeit und Strahlendosisabhängigkeit der Volumetrie wurde zunächst an einem anthropomorphen Thoraxphantom (Bild 22) mit simulierten Rundherden getestet. Gegenüber Untersuchungen in vivo hatte die Messung am Phantom den Vorteil, dass eine Mehrfachexposition des Patienten vermieden wurde, keine Bewegungsartefakte auftraten, die Messung beliebig oft wiederholt und die Ergebnisse der Volumetrie direkt am Phantom überprüft werden konnten.

Thoraxwand, Mediastinum und Wirbelsäule des Phantoms waren aus Kunststoff, das Lungenparenchym wurde durch zerkleinerten Kork nachgebildet. Zur Simulation von Rundherden wurden Kugeln und andere Formen aus Silikon bzw. Plastilin in den Kork eingebettet (Bild 23).



Bild 22: Thoraxphantom, an dem die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Volumetrie getestet wurde. Das „Lungenparenchym“ bestand aus zerkleinertem Kork (< 900 HE). Zur Simulation von „Rundherden“ wurden darin Kugeln und andere Formen aus Silikon bzw. Plastilin unterschiedlicher Größe eingebettet.

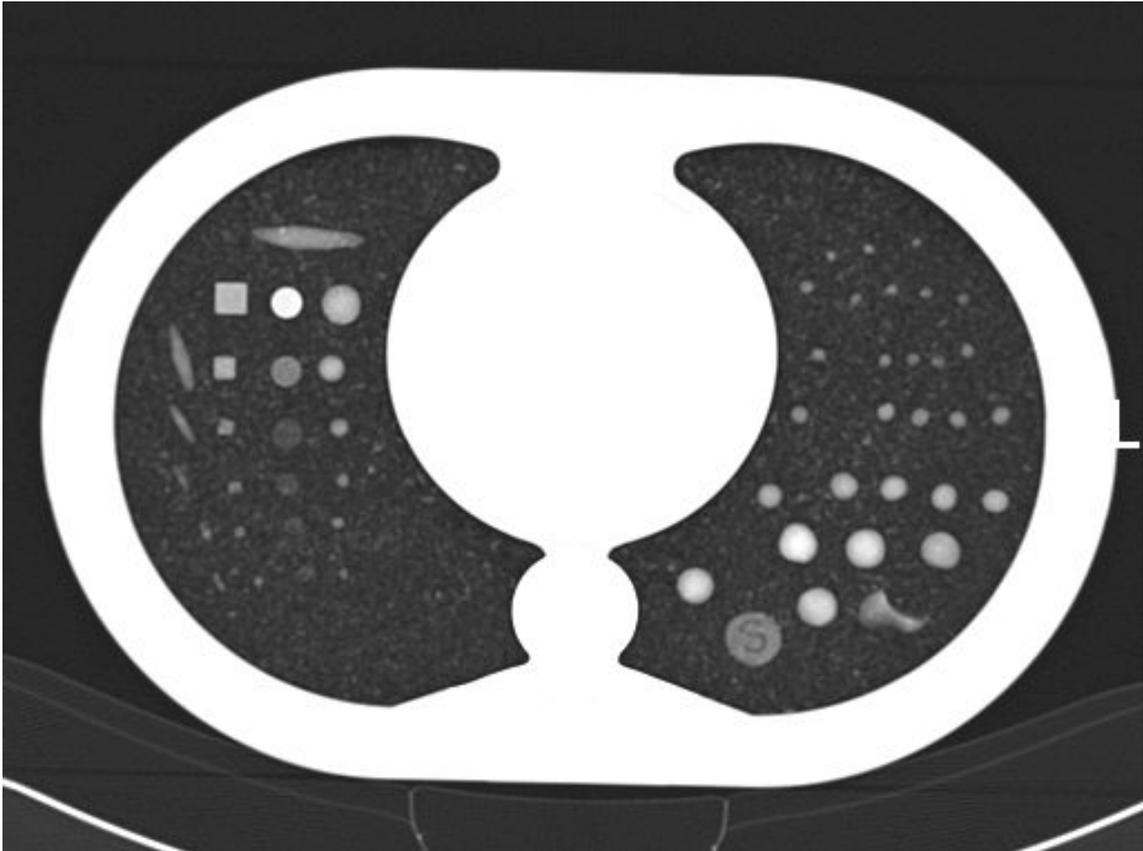


Bild 23: CT des Thoraxphantoms, in das Kugeln und andere Formen aus Silikon bzw. Plastilin eingebettet wurden. Die Dichte der simulierten Rundherde lag im Bereich um etwa 35 HE.

Das Thoraxphantom hatte ähnliche Schwächungswerte wie die menschliche Lunge. Die Dichte der simulierten Rundherde betrug etwa 25 - 35 HE.

Die Kugeln aus Silikon waren nicht verformbar und hatten exakt sphärische Gestalt. Es wurden Kugeln mit fünf unterschiedlichen Durchmessern (3 mm, 4 mm, 5 mm, 7 mm und 10 mm) eingebettet.

Aus jeweils gleichen Mengen Plastilin wurden isovolumetrische Kugeln, Würfel, Ellipsoide und andere Strukturen unterschiedlicher Größe geformt und in den Kork eingebettet (Herstellung isovolumetrischer Plastilinmengen → Kap. 2.1.1).

Die Kugeln aus Plastilin hatten nur annähernd sphärische Gestalt. Beim Einbetten der Plastilinformen wurde darauf geachtet, dass kein Druck ausgeübt wurde. Aufgrund der Verformbarkeit des Plastilins ließ jedoch nicht verhindern, dass kleine Korkstücke in das Plastilin eingedrückt wurden.

Die Volumina der Plastilinformen stimmten in etwa mit denen der Silikonkugeln überein. Es wurden jeweils mehrere Plastilinkugeln gleichen Volumens (Kugel A, B und C) an verschiedenen Stellen des Phantoms eingebettet.

2.1.1 Herstellung isovolumetrischer Plastilinnengen

Um die absolute Präzision der Volumetrie mit Hilfe der CT bestimmen zu können, wurden Plastilinnengen mit jeweils gleichem Volumen (isovolumetrische Plastilinnengen) hergestellt.

Zur Herstellung isovolumetrischer Plastilinnengen wurde das zylinderförmige Loch einer ca. 1 mm dicken Beilagscheibe mit Plastilin aufgefüllt und der Überstand auf beiden Seiten mit einem scharfen Messer abgeschnitten. Der verbleibende Plastilinzylinder wurde anschließend rückstandslos aus der Beilagscheibe herausgedrückt. Auf diese Weise konnte eine beliebige Anzahl isovolumetrischer Plastilinzylinder reproduziert werden (s. Bild 24).

Das Zylindervolumen berechnete sich aus dem Lochdurchmesser D und der Tiefe h der Beilagscheiben ($V = \frac{1}{4}\pi \times D^2 \times h$). D und h wurden mit Hilfe einer Schiebelehre (Genauigkeit: $\pm 0,05$ mm) vermessen. Aufgrund der begrenzten Messgenauigkeit der Schiebelehre betrug der Messfehler der Volumenbestimmung etwa 2,7 - 3,7% (vgl. Tabelle 7).

Durch Wahl unterschiedlich großer Beilagscheiben wurden isovolumetrische Plastilinzylinder mit einem Volumen von $15,9 \text{ mm}^3$, $33,2 \text{ mm}^3$ und $68,1 \text{ mm}^3$ hergestellt. Dies entspricht jeweils etwa einer Volumenverdopplung.

Um größere Volumina zu erhalten, wurden 3 bzw. 9 Plastilinzylinder mit einem Volumen von je $68,1 \text{ mm}^3$ zu einem Gesamtvolumen von $204,3 \text{ mm}^3$ ($= 3 \times 68,1 \text{ mm}^3$) bzw. $612,8 \text{ mm}^3$ ($= 9 \times 68,1 \text{ mm}^3$) vermengt. Dadurch vergrößerte sich der absolute Volumenmessfehler um den Faktor 3 bzw. 9, der relative Messfehler blieb unverändert.

Aus einem Teil der isovolumetrischen Plastilinzylinder wurden Kugeln mit annähernd sphärischer Form und einem Durchmesser von etwa 3, 4, 5, 7 und 10,5 mm geformt (bei exakter Kugelform ergäben sich die in Tabelle 7 angegebenen Durchmesser). Ein weiterer Teil wurde zu Würfeln, Ellipsoiden oder anderen geometrischen Strukturen verformt.

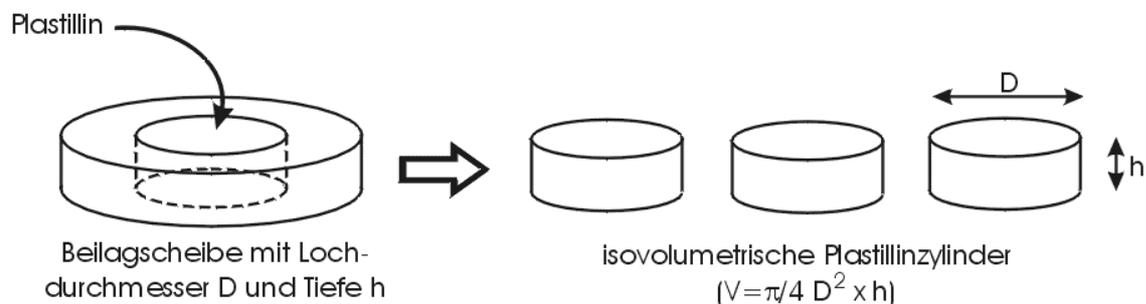


Bild 24: Herstellung isovolumetrischer Plastilinzylinder

Tabelle 7: Durchmesser D, Tiefe h und daraus berechnetes Volumen V der Plastilinzylinder, sowie der sich nach Verformung zu einer sphärischen Form ergebende Kugeldurchmesser (\varnothing). Die Volumina von 204,3 bzw. 612,8 mm³ entstanden durch Vermengen von 3 bzw. 9 Plastilinzylindern zu jeweils 68,1mm³.

D ($\pm 0,05$ mm)	4,5 mm	6,5 mm	8,5 mm	8,5 mm	8,5 mm
h ($\pm 0,05$ mm)	1 mm	1 mm	1,2 mm	3 \times 1,2 mm	9 \times 1,2 mm
Volumen V (mm ³)	15,9 \pm 0,8	33,2 \pm 2,2	68,1 \pm 3,7	204,3 \pm 11	612,8 \pm 33
maximale Abweichung	3,7%	3,3%	2,7%	2,7%	2,7%
ergibt Kugel- \varnothing von	3,1 mm	4,0 mm	5,1 mm	7,3 mm	10,5 mm

2.1.2 Bestimmung der volumetrischen Reproduzierbarkeit

Um die Reproduzierbarkeit der Volumetrie zu bestimmen, wurden von dem Thoraxphantom vier voneinander unabhängige CT-Untersuchungen durchgeführt. Nach jeder Untersuchung wurde das Thoraxphantom neu auf der Patientenliege positioniert und der Bildausschnitt (FoV = field of view) in etwa dem Phantomquerdurchmesser (ca. 30 cm) angepasst. Pro Untersuchung wurden drei Scans mit unterschiedlichen Strahlendosen (Röhrenströme: 120 mAs, 50 mAs, 20 mAs) durchgeführt. Ansonsten blieben alle Scan- und Rekonstruktionsparameter unverändert.

Aus jeweils vier volumetrischen Messwerten wurden der Mittelwert sowie die relativen Abweichungen vom Mittelwert berechnet. Als Maß für die Reproduzierbarkeit wurde die Standardabweichung der relativen volumetrischen Abweichung bestimmt. Um die Stichprobengröße zu erhöhen wurden die Messergebnisse von drei an unterschiedlichen Orten des Phantoms eingebetteten isovolumetrischen Kugeln (Kugel A, B und C) gepoolt und die Standardabweichung aus insgesamt 12 unabhängigen Messwerten berechnet.

2.2 Reale pulmonale Rundherde

Eine alleinige Evaluation der Volumetrie an Phantomen wäre nicht ausreichend, da einerseits die Kontrastverhältnisse der menschlichen Lunge im Vergleich zum Phantom wesentlich komplexer, andererseits die Oberflächenstrukturen von Malignomen in der Regel nicht gleichmäßig sind. Um die anatomischen Einflüsse auf die Volumetrie zu berücksichtigen, wurden daher zusätzlich volumetrische Messungen an einem Patienten mit realen pulmonalen Rundherden durchgeführt.

Die in dieser Arbeit volumetrierten Lungenrundherde stammen von einem 20-jährigen Mann mit multiplen pulmonalen Metastasen eines Seminoms, bei dem vor geplanter Chemotherapie ein Thorax-Nativ-CT durchgeführt wurde.

In dem Thorax-CT waren etwa 50-60 Läsionen mit einem Durchmesser von etwa 0,3 bis 3 cm und einer Vielfalt unterschiedlicher Morphologien erkennbar. Viele der Rundherde hatten Bezug zu Gefäßen, der Pleura oder anderen Rundherden. Die Läsionen waren in etwa gleichmäßig auf beide Lungenflügel verteilt. In Bild 25 ist eine MIP-Rekonstruktion des Thorax-CTs dargestellt.

Es wurden insgesamt 39 Rundherde volumetriert. Rundherde, die breitbasig mit der thoraxwandständigen Pleura verbunden oder größer als zwei Zentimeter waren, konnten nicht volumetriert werden, da der zur Verfügung stehende Softwareprototyp hierfür nicht ausgelegt war. Ebenfalls nicht volumetriert wurden Rundherde, die aufgrund von Bewegungsartefakten ein stark verzerrtes Aussehen hatten.

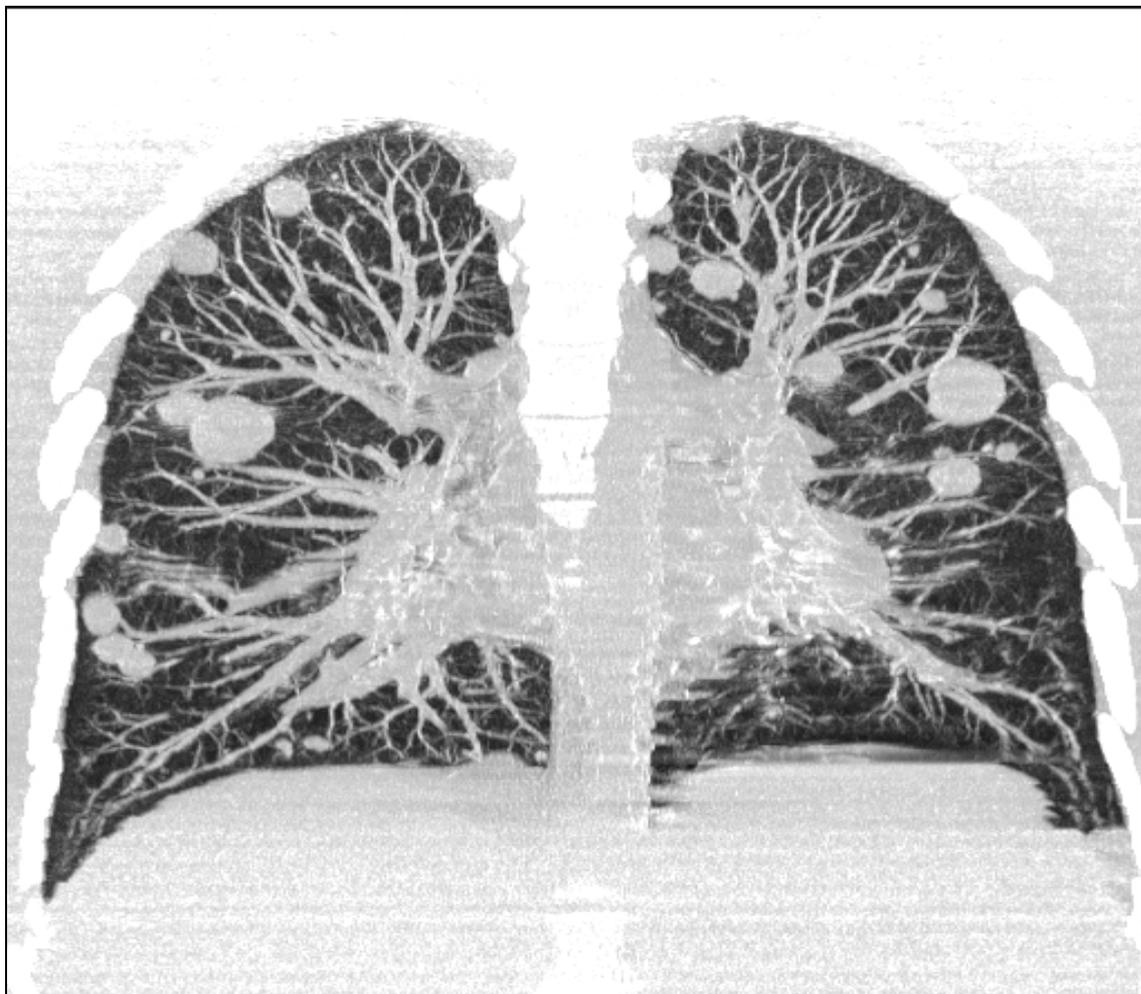


Bild 25: MIP-Rekonstruktion des Thorax-CTs eines Patienten mit metastasiertem Seminom. Es fanden sich etwa 50 - 60 Lungenrundherde mit einem mittleren Durchmesser zwischen 2 und 25 mm, von denen 39 volumetriert wurden.

2.3 Bestimmung des lokalen Rauschwertes

Aufgrund der inhomogenen Strahlenabsorption innerhalb der Lunge ist davon auszugehen, dass die Präzision der Volumetrie nicht nur von der kumulativen Strahlendosis (mAs-Wert), sondern auch vom Bildrauschen am Ort der Läsion abhängt.

Um die Variation des Bildrauschens innerhalb des untersuchten Thorax-CTs zu ermitteln, wurde jeder Lungenflügel in mehrere Sektoren aufgeteilt: Entlang der Longitudinalachse wurde zwischen dem Lungenapex (kranial der Sternumoberkante), der Lungen-

basis (kaudal der Zwerchfellobergrenze) und dem Bereich dazwischen unterschieden. Innerhalb der Transversalebene wurde die Lunge in ein anteriores, mittleres und posteriores Drittel aufgeteilt, wobei sich das mittlere Drittel in einen zentralen und einen peripheren Sektor (Trennlinie etwa halber Lungenquerschnitt) untergliederte. Jede volumetrierte Läsion wurde anschließend entsprechend ihrer Lokalisation einem dieser Sektoren zugeordnet.

Zur Bestimmung des Rauschwertes wurde an drei unterschiedlichen Orten innerhalb eines Sektors die Standardabweichung der Pixeldichtewerte innerhalb eines ellipsoiden ROIs (region of interest) gemessen und der Mittelwert aus jeweils drei Messwerten gebildet. Die ROIs wurden möglichst in Bereiche homogener Dichte platziert, um zu verhindern, dass die Rauschwertmessung durch größere anatomische Strukturen verfälscht wird.

2.4 CT-Daten und Bildrekonstruktionsparameter

Sowohl die Phantom- als auch die In-Vivo-Untersuchungen wurden an einem SOMATOM Plus 4 Volume Zoom Ganzkörper-Computertomographen der Fa. Siemens durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein Mehrschicht-Spiral-CT, das mit einem Adaptive-Array-Detektor (vgl. Bild 13 auf Seite 28) ausgestattet ist. Die Rotationszeit betrug bei diesem Gerätetyp 500 Millisekunden.

Alle CT-Untersuchungen wurden bei einer Röhrenspannung von 120 keV sowie einer Kollimation 4×1 mm durchgeführt. Als Referenz wurde ein Röhrenstrom von 120 mAs gewählt. Die Strahlendosis für ein Thorax-CT beträgt bei 120 mAs damit ca. 3 mSv. Das entspricht etwa der 15-fachen Strahlendosis einer Röntgenthoraxaufnahme in 2 Ebenen (vgl. Bild 21).

Die Dosisreduktion erfolgte bei den Phantomuntersuchungen durch Reduktion des Röhrenstroms am CT-Gerät. Es wurden Röhrenströme von 120 mAs, 50 mAs sowie 20 mAs gewählt.

Für die In-Vivo-Untersuchung wurde die Strahlendosisreduktion durch Rohdatenverrauschung (\rightarrow Kap. 2.5) simuliert, um eine Mehrfachexposition des Patienten zu vermeiden. Es wurden insgesamt acht verschiedene Röhrenströme simuliert: 77, 61, 41, 36, 26, 18, 13 und 3 mAs.

Die Rekonstruktionsdicke betrug 1,25 mm bei einem Inkrement von 0,7 mm, sodass überlappende Bilder rekonstruiert wurden. Der Bildausschnitt (FOV = field of view) wurde in etwa dem Thoraxquerschnitt angepasst (FOV = 312×312 mm), sodass bei einer Matrix von 512×512 Bildpunkten die Pixelgröße $0,62 \times 0,62$ mm betrug. Die Voxelgeometrie war somit annähernd isotrop.

Für die Bildrekonstruktion wurde ein Standard-Faltungskern (Kernel B50f) gewählt, der einen guten Kompromiss aus Bildrauschen und Ortsauflösung darstellt (vgl. Bild 15 auf Seite 31).

2.5 Simulation der Strahlendosisreduktion

Eine Mehrfachexposition des Patienten mit unterschiedlichen Strahlendosen wäre medizinisch nicht vertretbar und zu Studienzwecken ohne Einwilligung des Patienten und Genehmigung durch die Ethikkommission auch nicht zulässig gewesen. Daher wurde in dieser Arbeit die Strahlendosisreduktion für die In-Vivo-Untersuchungen durch Verrauschung des CT-Rohdatensatzes (siehe folgendes Kapitel) simuliert.

Die Simulation der Strahlendosisreduktion hatte neben der Dosisersparung den Vorteil, dass der Einfluss der Strahlendosis auf die Volumetrie *unabhängig* von aufnahmetechnisch bedingten Einflussfaktoren (z.B. nie exakt reproduzierbare Patientenpositionierung, Atemtiefe) untersucht werden konnte.

2.5.1 Prinzip und Methodik der Rohdaten-Verrauschung

Das Prinzip der Rohdaten-Verrauschung beruht auf der Tatsache, dass das Bildrauschen (messbar durch den Rauschwert $\sigma \rightarrow$ Kap. 1.3.2) mit abnehmender Strahlendosis (bzw. abnehmendem mAs-Wert) gemäß einer Wurzelfunktion zunimmt.

$$\sigma \propto \frac{1}{\sqrt{mAs}}$$

Durch rechnerisches Hinzufügen von artifiziellem Rauschen lässt sich das Bildrauschen nachträglich erhöhen und so auf einfache Weise eine Strahlendosisreduktion simulieren. Mathematisch formuliert bedeutet dies, dass sich der Rauschwert σ aus einem Ausgangswert σ_o und einem artifiziiellen Rauschwertanteil σ_{artif} zusammensetzt:

$$\sigma = \sigma_o + \sigma_{artif}$$

Da das Bildrauschen auch durch den Rekonstruktionsalgorithmus beeinflusst wird, wurden nicht die rekonstruierten Bilddaten, sondern die gemessenen Schwächungswerte (Rohdaten) verrauscht. Hierdurch wurde das physikalische Phänomen des Quantenrauschens realitätsgetreu simuliert, und der spezielle Einfluss des Rekonstruktionsalgorithmus auf das Bildrauschen blieb erhalten.

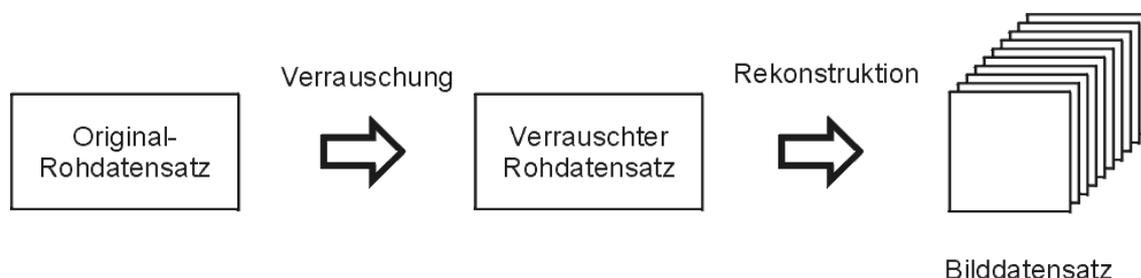


Bild 26: Methodik der Rohdatenverrauschung: Mit Hilfe eines Verrauschungsprogramms wird der Rauschanteil des Originalrohdatensatzes erhöht. Der modifizierte Rohdatensatz wird anschließend auf die gleiche Weise wie der Originalrohdatensatz rekonstruiert.

Im Anschluss an die Verrauschung stand ein modifizierter Rohdatensatz zur Verfügung, der auf die gleiche Weise wie der Originalrohdatensatz zu einem Satz von Schichtbildern rekonstruiert werden konnte (vgl. Bild 26).

Auf diese Weise konnten aus einem einzigen Originalrohdatensatz beliebig viele Rohdatensätze mit unterschiedlichen simulierten Strahlendosen berechnet werden, ohne dass eine erneute CT-Untersuchung notwendig war.

2.5.2 Normierung der Verrauschungssoftware

Zur Verrauschung der Rohdatensätze stand eine Software (Fa. Siemens Medical Systems, Forchheim) zur Verfügung, mit deren Hilfe den Rohdatensätzen artifizielles Rauschen hinzugefügt werden konnte.

Nach dem Einlesen des Rohdatensatzes wurde jeder einzelne Schwächungswert mit einem Zufallswert multipliziert, wobei die statistische Verteilung der Zufallswerte einer Gauß-Verteilung entsprach. Auf diese Weise wurde das Quantenrauschen simuliert.

Die Stärke der Verrauschung (Verrauschungsgrad) wurde in der Einheit des Röhrenstromzeitproduktes (mAs-Wert) eingegeben. Aus der Differenz dieses Wertes und dem mAs-Wert des unverrauschten Rohdatensatzes, berechnete das Verrauschungsprogramm die Höhe des artifiziiellen Rauschanteils.

Um zu überprüfen, ob die eingegebenen mAs-Werte auch mit realen mAs-Werten übereinstimmen, wurden die Rauschwerte simulierter CT-Bilder mit denen real gemessener CT-Bilder verglichen.

Hierzu wurden von einem Wasserphantom zunächst zehn CT-Scans mit Röhrenströmen von 160, 140, 120, 100, 75, 50, 40, 30, 20 und 13 mAs durchgeführt. Aus dem Rohdatensatz bei 160 mAs wurden mit Hilfe der Verrauschungssoftware insgesamt 12 verrauschte Rohdatensätze erzeugt, wobei als Verrauschungsgrad die gleichen mAs-Werte wie für die Real-Messungen gewählt wurden. Darüber hinaus wurden auch kleinere mAs-Werte (1, 3 und 5 mAs) simuliert.

Aus den 10 unverrauschten und 13 verrauschten Rohdatensätze wurden Bilddatensätze (à 5 Schichten) rekonstruiert (Rekonstruktionsparameter → Kap. 2.4). Aus jeweils der mittleren von fünf Schichten wurde als Maß für den Rauschwert die Standardabweichung der Dichtewerte innerhalb eines kreisförmigen ROIs bestimmt (vgl. Bild 27), wobei Position (konzentrisch) und Größe des ROIs (\varnothing 16 cm) waren in allen Fällen identisch waren.

In Bild 28 sind die gemessenen Rauschwerte in Abhängigkeit des Röhrenstromes in einer doppelt-logarithmischen Skala dargestellt.

Sowohl die realen als auch die simulierten Rauschwerte hingen vom mAs-Wert annähernd gemäß der zu erwartenden Wurzelfunktion (Gerade mit Steigung $b \approx -0,5$ im doppeltlogarithmischen Maßstab) ab, wobei die maximale Abweichung voneinander etwa 10 HE betrug.

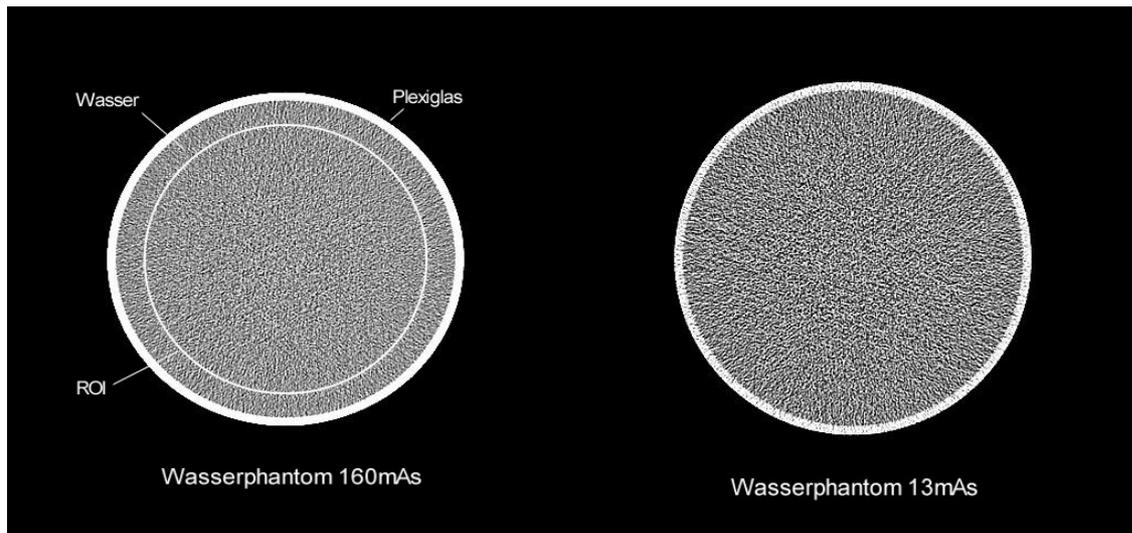


Bild 27: CTs des Wasserphantoms (\varnothing 20 cm), das zur Normierung der Verrauschungssoftware verwendet wurde. Um den Rauschwert zu ermitteln, wurde die Standardabweichung innerhalb eines kreisförmigen ROIs (\varnothing 16 cm) berechnet.

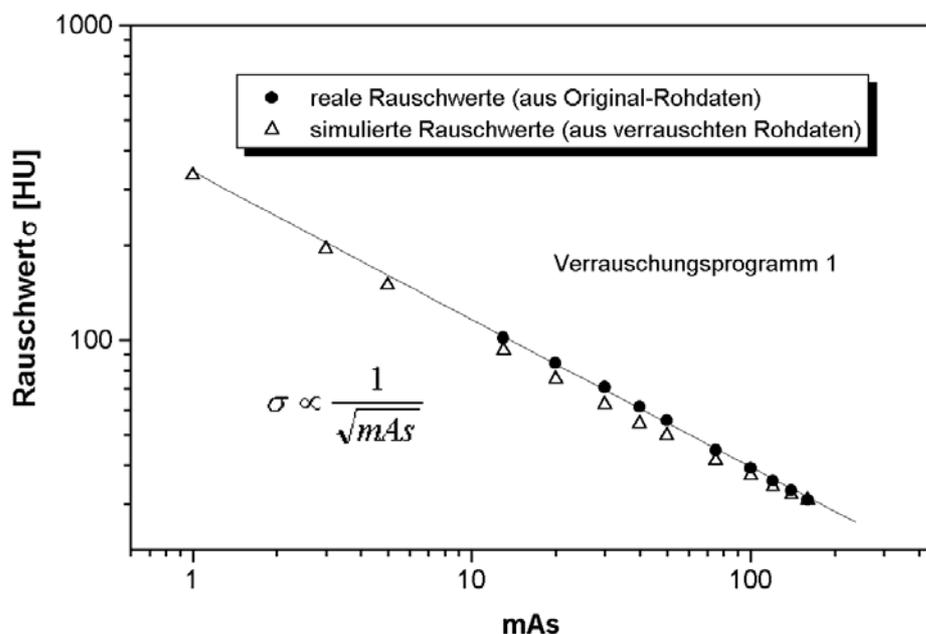


Bild 28: Vergleich realer (\bullet) und simulierter (\blacktriangle) Rauschwerte, die am Wasserphantom gemessen wurden. Sowohl reale als auch simulierte Rauschwerte hingen gemäß einer Wurzelfunktion (Gerade mit Steigung $\approx -0,5$ im doppellogarithmischen Maßstab) voneinander ab.

Um die mAs-Skala der Verrauschungssoftware zu normieren, wurde sie in eine reale mAs-Skala transformiert. Hierzu wurden die gemessenen Rauschwerte zunächst jeweils durch eine Fitfunktion $\sigma = a \cdot (mAs)^b + c$ in Anlehnung an den theoretischen Rauschwert (vgl. Kap. 1.3.2) angenähert. Der Parameter c berücksichtigte den Offset in der mAs-Skalierung der verwendeten Verrauschungssoftware.

Tabelle 8: Parameter a, b und c der Näherungsformel $\sigma = a \cdot (mAs)^b + c$, mit der reale bzw. simulierte Rauschwerte approximiert wurden.

	a	b	c
unverrauscht (real)	341,6	-0,47	0
verrauscht (simuliert)	327,0	-0,52	6,3

Durch Gleichsetzen realer und simulierter Rauschwerte ($\sigma_{real} = \sigma_{simuliert}$) konnte aus den Fitparametern a, b und c (vgl. Tabelle 8) folgende Gleichung zur Transformation der eingegebenen mAs-Werte in reale (normierte) mAs-Werte berechnet werden:

$$mAs_{norm} \approx 1,07 \cdot (mAs)^{1,04}$$

Bei den im Ergebnisteil dieser Arbeit angegebenen mAs-Werten handelt es sich ausschließlich um normierte Werte.

2.6 Volumetrie-Methode

Für die Volumetrie von Lungenrundherden im CT stand für diese Arbeit ein Softwareprototyp (LungCare) zur Verfügung, der von der Fa. Siemens Medical Solutions, Forchheim entwickelt wurde.

LungCare ermöglichte wie eine gewöhnliche Bildbetrachtungssoftware das Einlesen und Betrachten von CT-Bilddatensätzen. Zusätzlich waren spezielle Funktionen integriert, die das Auffinden eines Rundherdes erleichterten, sein Volumen berechneten und ihn anschließend dreidimensional visualisierten. Zur Volumetrie kam eine semiautomatische Segmentationsmethode mit Schwellenwertverfahren zur Anwendung.

2.6.1 Hilfsmittel zur Detektion eines Rundherdes

Zur Suche nach einem Rundherd standen zwei Fenster zur Verfügung. In dem einen Fenster konnte durch jede einzelne Schicht des Originaldatensatzes geblättert werden. In einem zweiten Fenster konnten wahlweise MPR- oder MIP-Rekonstruktionen (s. Kap. 1.2.7) betrachten werden, wobei sich die Schichtdicke („slice“) und die Schichtweite („step“), über die rekonstruiert wurde, manuell konfigurieren ließen (Bild 29). Die MPR- bzw. MIP-Ansichten hatten gegenüber der Einzelschichtansicht den Vorteil, dass sich kleine Lungenrundherde beim Durchblättern besser gegenüber dem Gefäßbaum abgrenzten und dadurch leichter auffindbar waren. Zusätzlich ließ sich auch die Fensterung modifizieren und der interessierende Bereich mit Hilfe der Lupenfunktion vergrößern.

Als Besonderheit wurde in LungCare[®] ein spezielles Hilfsmittel integriert, das die Unterscheidung nodulärer Strukturen (z.B. eines pulmonalen Rundherdes) von orthogonal angeschnittenen tubulären Strukturen (z.B. Gefäßen) erleichterte. Durch Anklicken der verdächtigen Struktur mit der rechten Maustaste wurde ein kurzer Film innerhalb eines kleinen quadratischen Bildausschnitts gestartet. Dabei rotierte – ähnlich einem Wasserrad – die Schnittebene aus der Horizontalebene heraus einmal vollständig von 0° bis

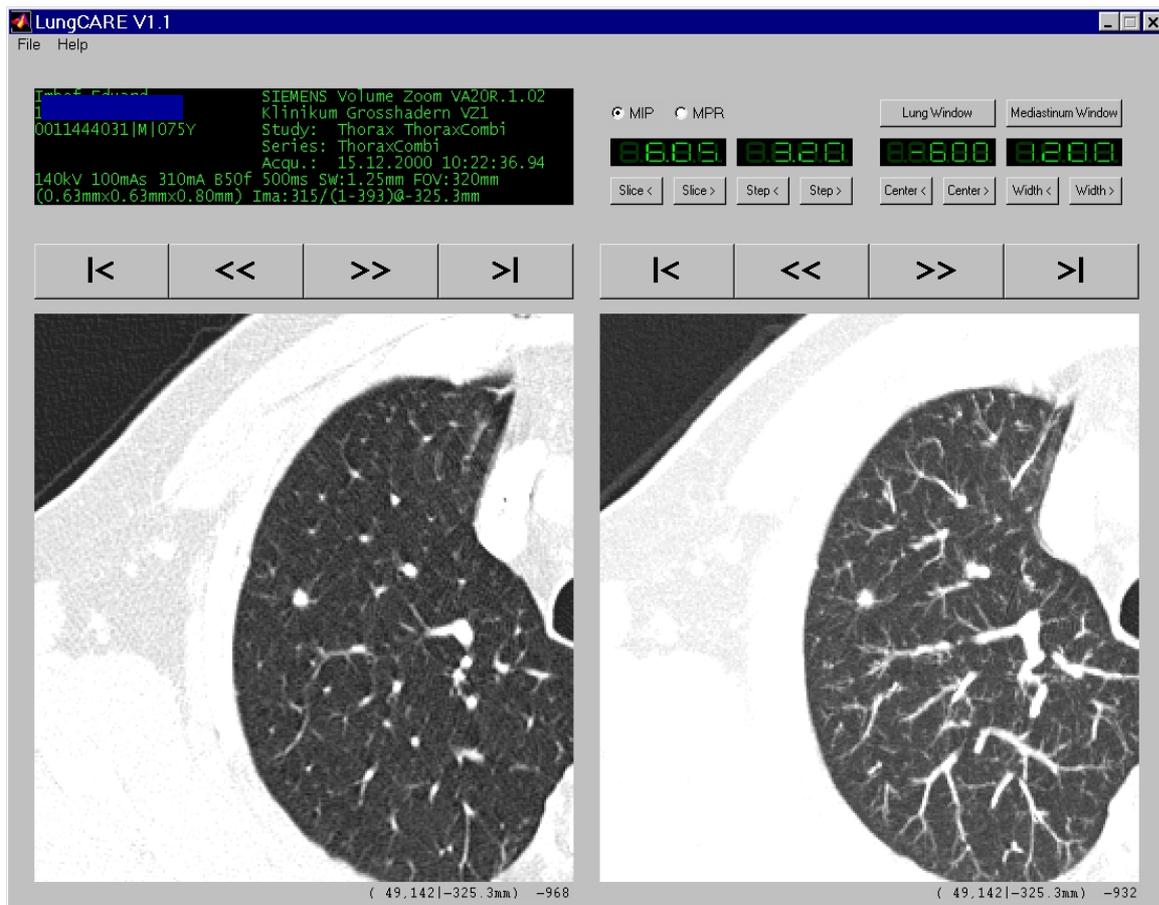


Bild 29: Screenshot der verwendeten Volumetrie-Software (Siemens LungCare, Prototyp). Zum Auffinden kleiner pulmonaler Rundherde ließen sich die eingelesenen CT-Bilder entweder als Einzelschichten (linkes Fenster) oder als MIP- (wahlweise auch MPR-) Rekonstruktionen (rechtes Fenster) betrachten.

360° um die Horizontale (engl.: „cardwheel-projection“). Der Betrachter konnte dadurch einen Eindruck von der Ausdehnung der Struktur in der dritten Dimension gewinnen. Während eine noduläre Struktur während der Rotation in jeder Ebene gegenüber der Umgebung abgrenzbar blieb, waren nicht-noduläre Strukturen daran zu erkennen, dass sie sich während des Umlaufs bei longitudinalem Anschnitt verlängerten und bei orthogradem Anschnitt wieder zusammenzogen.

2.6.2 Schwellenwertbasiertes Segmentationsverfahren

Zunächst wurde der zu volumetrierende Rundherd markiert, indem durch Anklicken eines Bereichs innerhalb der Läsion ein Startpunkt (engl. „seed-point“) gesetzt wurde. Hierdurch wurde gleichzeitig ein sog. *schwelenwertbasierter Segmentations-Algorithmus* gestartet, mit dessen Hilfe die Grenze zwischen Rundherd und Umgebung festgelegt wurde.

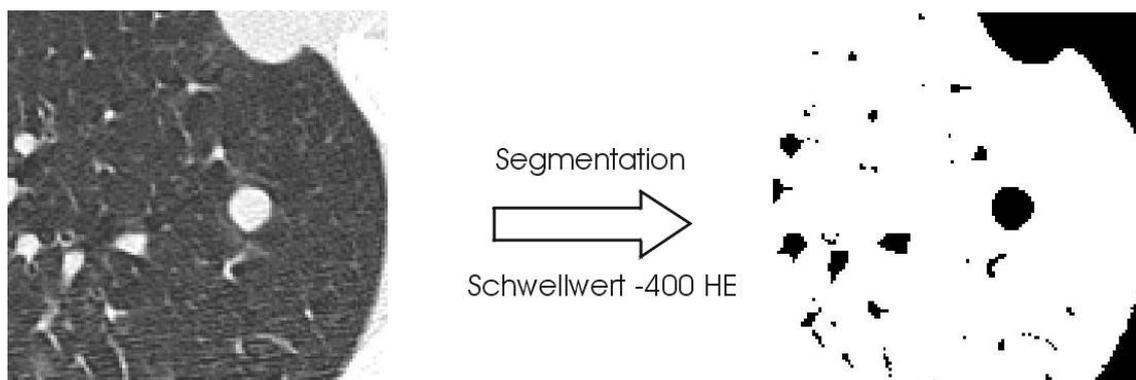


Bild 30: Bei der Segmentierung wird das Grauwertbild in ein logisches Zweiwertbild umgewandelt. Durch Definition eines Schwellwertes für die Dichte wird die Grenze zwischen Rundherd (Dichte > 400 HE) und seiner Umgebung (Dichte < 400 HE) festgelegt.

Durch die Segmentierung wird der dreidimensionale Bilddatensatz in Bereiche (Segmente) gleicher Merkmale aufteilt (man sagt auch: „segmentiert“). Jeder Bildpunkt wird einem von zwei Bereichen zugeordnet. Auf diese Weise wird das *Grauwertbild* in ein *logisches Zweiwertbild* umgewandelt (vgl. Bild 30). Als Merkmal für die Segmentierung von Lungenrundherden wurde ein Dichte-Schwellenwert von – 400 HE festgelegt. Dieser Wert liegt auf der Dichtewertskala etwa in der Mitte zwischen der Dichte des Lungengewebes (etwa – 900 HE) und der Dichte eines typischen intrapulmonalen Rundherdes (ca. 100 HE).

Zunächst wurde von der Software geprüft, ob der Dichtewert des Startpunktes über dem Schwellenwert – 400 HU lag. War dies nicht der Fall oder wurde fälschlicherweise eine tubuläre Struktur, z.B. ein Gefäß, angeklickt, meldete das Programm einen Fehler.

Ausgehend vom Startpunkt wurde zunächst ein initiales kubisches Volumen (VOI = volume of interest) von 3 cm × 3 cm × 3 cm definiert, das den Rundherd vollständig enthielt. Alle Strukturen, die sich innerhalb des Volumens befanden und keine direkte Verbindung mit dem Rundherd hatten, wurden mit Hilfe einer mathematischen Operation entfernt.

Aufgrund der limitierten Ausdehnung des initialen VOIs konnten Rundherde mit einer Ausdehnung von mehr als 30 mm mit Hilfe des Software-Prototypen nicht volumetriert werden. Dies traf z.B. auch für Rundherde mit breitbasiger Verbindung zur Thoraxwand zu (Bild 31).



Bild 31:

Probleme bei der Volumetrie ergaben sich bei Läsionen, die nicht vollständig von Lungenparenchym umgeben waren, wie z.B. dieser breitbasig an der Thoraxwand anliegende Rundherd. Solche Rundherde konnten mit Hilfe des Software-Prototypen nicht volumetriert werden.

2.6.3 Festlegung der Rundherdgrenzen

Ein besonderes Problem für die Volumetrie stellt die Festlegung der Grenze zwischen Rundherd und seiner Umgebung dar. Dies trifft insbesondere für Rundherde zu, die nicht allseits scharf begrenzt sind, sondern Verbindung zu störenden Strukturen, wie z.B. Gefäßen haben.

Um solche Strukturen zu entfernen, ließen sich die Grenzen des VOIs in einer Axial- und Koronarprojektion interaktiv modifizieren, sodass alle relevanten Anteile des Rundherdes innerhalb, dagegen störende Strukturen außerhalb des VOIs zu liegen kamen (Bild 32). Für die Volumenberechnung wurden nur Voxel innerhalb des VOIs berücksichtigt.

Die Festlegung der Grenze zwischen relevanten und irrelevanten Strukturen konnte – insbesondere bei schlechtem Kontrast – sehr willkürlich sein. Für unscharf begrenzte Läsionen ergaben sich hierdurch Volumenschwankungen von bis zu 25%.

Um den untersucherabhängigen Einfluss auf die Volumetrie möglichst zu minimieren, wurde in dieser Arbeit so weit wie möglich auf die Modifikation der VOI-Grenzen verzichtet.

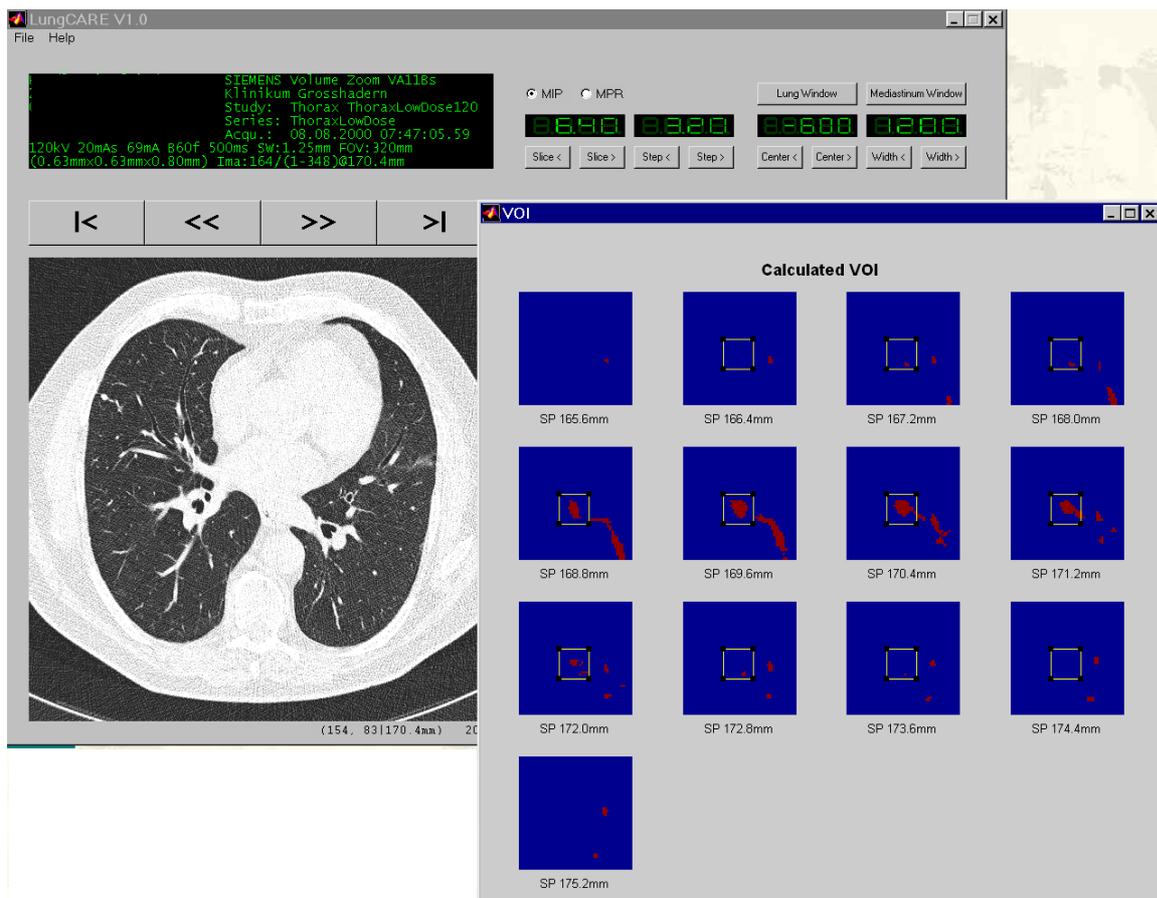


Bild 32: Interaktive Festlegung der Grenze zwischen Rundherd und Umgebung. Die Grenzen des VOIs ließen sich in der Axial- und Koronarprojektion manuell verändern. Hierdurch konnten z.B. kleine angrenzende Gefäße entfernt werden. In die Volumenberechnung ging nur der Bereich innerhalb des VOIs ein (Screenshot von Siemens LungCare, Prototyp).

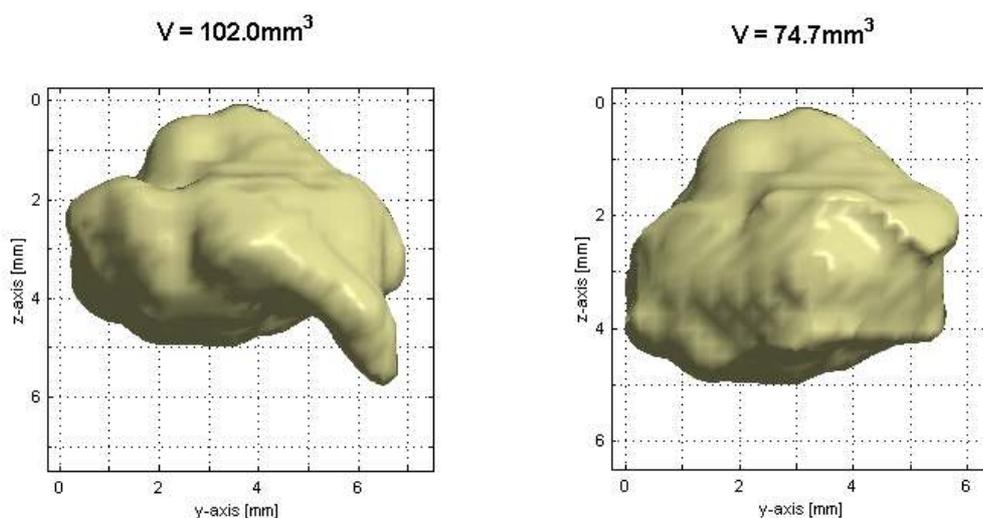


Bild 33: Interaktive Modifikation der Rundherdgrenzen durch den Untersucher. Im linken Bild wurde das Volumen ohne Interaktion durch den Untersucher berechnet. Ein kleines einsprossendes Gefäß ging mit in die Volumenberechnung ein. Im rechten Bild wurde das Gefäß interaktiv entfernt. Dies hatte eine Volumenreduktion von etwa 25% zur Folge. Um den untersucherbedingten Einfluss auf die Volumetrie möglichst klein zu halten, wurde in dieser Arbeit weitgehend darauf verzichtet, die von der Volumetrie-Software vorgegebenen Grenzen zwischen Rundherd und Umgebung zu modifizieren.

Auch ohne die Interaktion durch den Untersucher gelang es der Software in den meisten Fällen die Oberfläche des Rundherdes zu rekonstruieren und sein Volumen zu berechnen. Allerdings gingen dabei unter Umständen Strukturen, die offensichtlich nicht zum Tumor gehörten (z.B. kleine einsprossende Gefäße) teilweise mit in die Volumenberechnung ein (vgl. Bild 33).

2.6.4 Morphologischer Öffnungsfilter

Um die Reproduzierbarkeit der Volumetrie zu verbessern, wurden vor der Berechnung des Volumens mit Hilfe eines sog. *morphologischen Öffnungsfilters (MOF)* Oberflächenunregelmäßigkeiten sowie angrenzende Strukturen beseitigt.

Bei dem MOF handelt es sich um ein gängiges Verfahren der digitalen Bildverarbeitung, das beispielsweise zur Kantenglättung zweidimensionaler Bilder eingesetzt werden kann [33]. Das Prinzip des MOF wird in Bild 34 am Beispiel einer zweidimensionalen Matrix veranschaulicht.

Mit Hilfe eines mathematischen Operators wird zunächst von der Oberfläche der zu glättenden Struktur eine Schicht definierter Dicke abgetragen (Erosion). Dabei werden Konturunregelmäßigkeiten bzw. dünne angrenzende Strukturen mit beseitigt. Anschließend wird die ursprüngliche Größe durch Hinzufügen einer Oberflächenschicht gleicher Dicke wiederhergestellt (Dilatation).

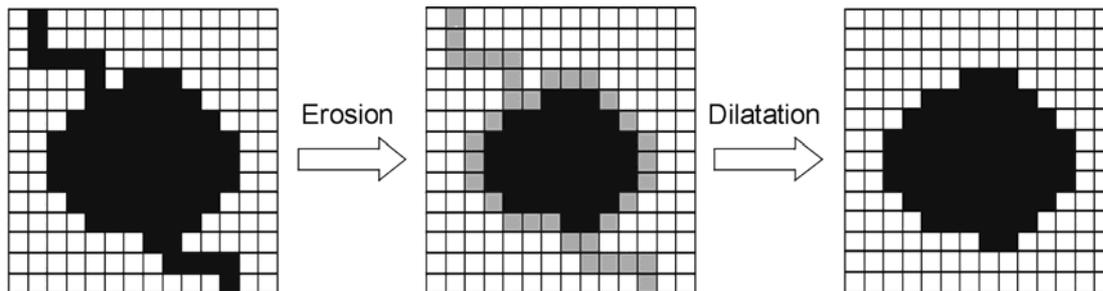


Bild 34: Morphologischer Öffnungsfilter zur Glättung der Oberflächenkontur: Zunächst wird eine Schicht (graue Pixel) der Struktur abgetragen (Erosion). Dadurch werden dünne Strukturen an der Oberfläche beseitigt. Anschließend wird wieder eine Schicht angefügt und so die ursprüngliche Größe der Struktur wiederhergestellt (Dilatation). Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis der Rundherd eine kompakte Form annimmt.

Auf diese Weise wird die Oberfläche in einem Iterativverfahren so lange moduliert, bis sie eine kompakte Struktur annimmt. Zur Messung des Kompaktheitsgrades wurde von der verwendeten Volumetrie-Software der Kompaktheitsfaktor

$$CF = 6\pi^{0,5} \times V \times A^{-1,5}$$

nach jedem Iterativschritt aus dem Volumen V und der Oberfläche A der Struktur neu berechnet. Zum Beispiel beträgt CF für eine Kugel 100%, für einen Würfel 47% und für eine Fläche 0%.

Das Iterativverfahren wurde beendet, sobald CF einen Wert von 52% überschritt. Je größer das initiale Verhältnis von Oberfläche zu Volumen war, desto größer war die Anzahl der Iterationsschritte und umso stärker wurde die Oberfläche geglättet.

2.6.5 Berechnung von Volumen, mittlerer Dichte und Abmessung

Die Volumenberechnung erfolgte durch numerische Integration über die rekonstruierte Oberfläche. Um eine möglichst hohe volumetrische Präzision zu ermöglichen, wurde hierzu der dreidimensionale CT-Bilddatensatz in ein feineres Raster mit einer isotropen Auflösung von 0,25 mm zerlegt und jedes Voxel mit einer Größe von $0,25 \times 0,25 \times 0,25$ mm, das innerhalb der rekonstruierten Oberfläche lag, dem zu ermittelnden Volumen zugerechnet. Das Ergebnis der Volumetrie wurde auf $0,1 \text{ mm}^3$ gerundet ausgegeben.

Neben dem Volumen wurden auch die Koordinaten, die mittlere Dichte (incl. Standardabweichung), die Abmessungen in x-, y- und z-Richtung, sowie der maximale Durchmesser der volumetrierten Struktur berechnet.

Zur Bestimmung der durchschnittlichen Dichte wurde der arithmetische Mittelwert aller Dichtewerte, die innerhalb der rekonstruierten Oberfläche lagen, berechnet. Um eine Verfälschung der Dichte durch Partialvolumeneffekte (s. Kap. 1.3.4) an den Rändern zu vermeiden, wurde von dem Volumen vor der Dichteberechnung rechnerisch eine oberflächliche Schicht mit der Dicke von 0,5 mm entfernt.

Das berechnete Volumen wurde schließlich in drei orthogonalen Schattenprojektionen dargestellt. In einer vierten Ansicht ließ sich die berechnete Struktur in allen Raumrichtungen drehen und somit aus verschiedenen Blickwinkeln beobachten. Hierdurch erhielt der Betrachter einen sehr plastischen Eindruck von der Oberflächenmorphologie.

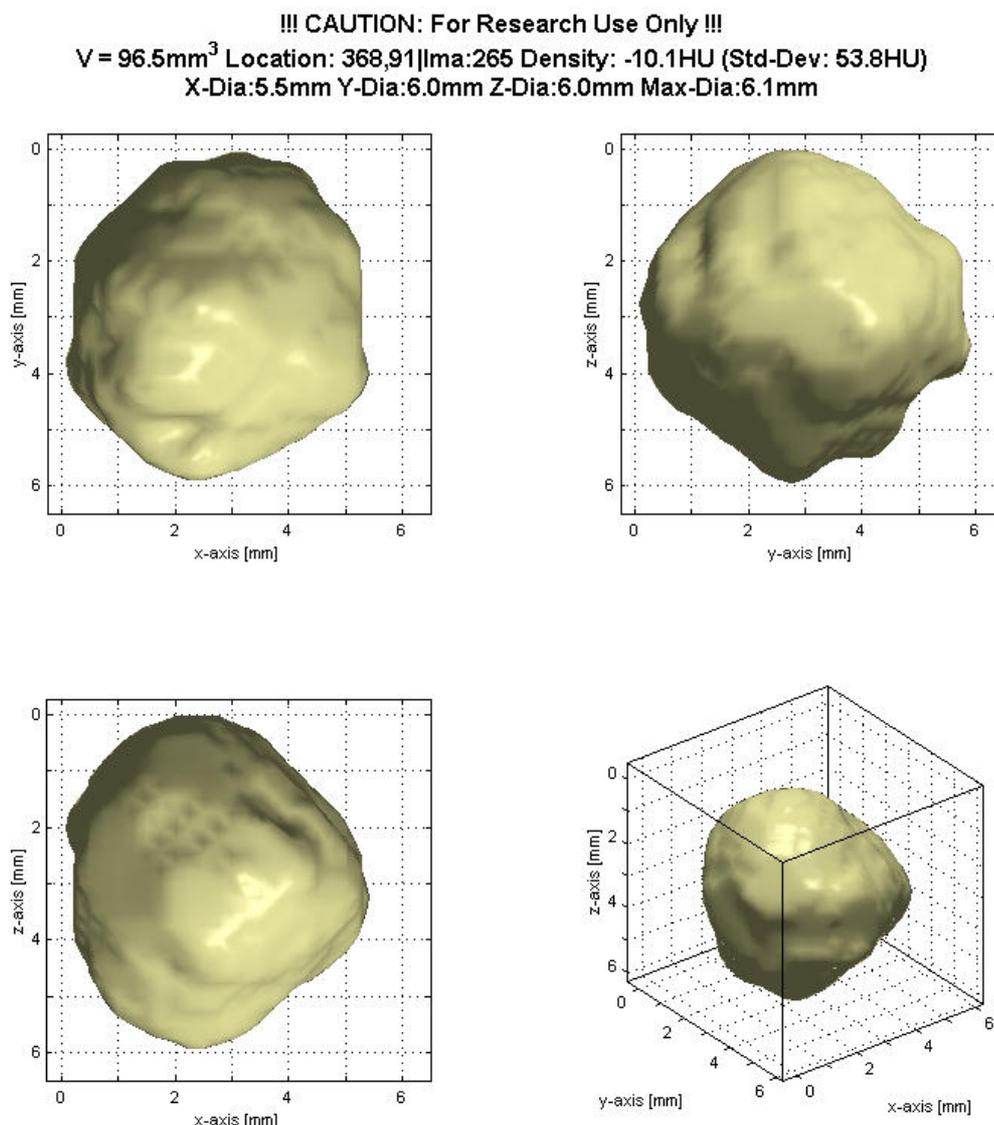


Bild 35: 3-D-Visualisierung eines mit Hilfe des Softwareprototypen (Siemens LungCare) volumetrierten pulmonalen Rundherdes

2.7 Begriffsdefinitionen

2.7.1 Definition der Volumetrierbarkeit

Da nur erkennbare Läsionen auch volumetriert werden konnten, wurde der Einfluss der Röhrenstromreduktion auf die Erkennbarkeit der Läsionen in dem untersuchten Thorax-CT untersucht. Die Erkennbarkeit ist ein sehr subjektives Maß und wurde bei den ver-

rauschten CT-Bildern dadurch beeinflusst, dass die Position der Läsionen aus dem unverrauschten Original-CT bekannt war. Mit Hilfe der Volumetrie-Software konnte als objektives Maß für die Bildqualität die *Volumetrierbarkeit* bestimmt werden, die für sehr kleine Läsionen gut mit der Erkennbarkeit korrelierte.

Als *volumetrierbar* galt eine Läsion, wenn mit Hilfe der Volumetrie-Software ein Volumen der Läsion berechnet werden konnte.

Als *nicht volumetrierbar* galt eine Läsion, wenn sie zwar optisch gerade noch als solche vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden war, die Volumetrie-Software jedoch aufgrund zu großen Bildrauschens keine zusammenhängende Grenzfläche zwischen Läsion und Umgebung rekonstruieren und somit auch kein Volumen mehr berechnen konnte. Die Software meldete in solchen Fällen einen Fehler.

2.7.2 Definition statistischer Größen

Bei der statistischen Auswertung der Strahlendosisabhängigkeit der Volumetrie wurde davon ausgegangen, dass sich die Präzision der Volumetrie mit abnehmender Strahlendosis (bzw. abnehmendem mAs-Wert) verringert. Das bei 120 mAs gemessene Volumen wurde daher als *Referenzvolumen* festgelegt.

Für die bei reduziertem mAs-Wert (kleiner als 120 mAs) gemessenen Volumina wurden die metrische bzw. relative Abweichung vom Referenzvolumen (in mm^3 bzw. %), außerdem die Absolutwerte der Abweichung berechnet und gemäß der Bland-Altman-Methode [7] die Grenzen 95%-iger Übereinstimmung bestimmt.

Für Läsionen, die nicht volumetrierbar waren, konnte keine relative Abweichung berechnet werden. In die Berechnung der statistischen Größen gingen daher nur Messungen ein, bei denen ein Volumen bestimmt wurde.

Die *relativen Abweichungen* konnten sowohl negative als auch positive Vorzeichen (Volumen kleiner bzw. größer als Referenzvolumen) haben. Für die Mittelwerte wurde daher zwischen der mittleren *absoluten* Abweichung und der mittleren *relativen* Abweichung unterschieden.

Als *mittlere absolute Abweichung* ($\pm SD$) wurde der mittlere *Absolutwert* der relativen Abweichung bezeichnet. Die Standardabweichung berechnete sich ebenfalls aus den Absolutwerten.

Als *mittlere relative Abweichung* oder auch *relativer Bias* ($\pm SD$) wurde der Mittelwert der relativen Abweichung bezeichnet, der unter Vorzeichenberücksichtigung berechnet wurde.

Der *metrische Bias* wurde definiert als der Mittelwert der metrischen Abweichung (in mm^3 unter Berücksichtigung des Vorzeichens).

Der metrische bzw. relative Bias waren ein Maß dafür, um welchen Betrag (in mm^3 bzw. in Prozent) sich das bei reduzierter Strahlendosis gemessene Volumen im Mittel vom Referenzvolumen unterschied.

3 ERGEBNISSE

3.1 Phantomuntersuchungen

3.1.1 Genauigkeit der Volumetrie bei Standarddosis

3.1.1.1 Übereinstimmung mit dem Sollvolumen

In Tabelle 9 sind die tatsächlichen Volumina (= Sollvolumina) sowie die volumetrischen Messergebnisse von 15 in das Thoraxphantom eingebetteten Plastilinkugeln zusammengestellt. Der Messfehler bei der Bestimmung des tatsächlichen Volumens betrug etwa 3 - 5%. Jeweils drei der Plastilinkugeln (Kugel A, B und C) waren aus isovolumetrischen Mengen Plastilin geformt worden. Jede der Kugeln wurde viermal hintereinander bei Standarddosis (Röhrenstrom 120 mAs) gescannt und volumetriert.

Die Abweichungen des CT-volumetrisch ermittelten Volumens vom Sollvolumen betragen bis zu 35%. Für kleinere Kugeldurchmesser wurde das Volumen im Mittel zu klein, für größere Kugeldurchmesser im Mittel zu groß bestimmt. Am geringsten war der volumetrische Fehler bei einem Kugeldurchmesser von etwa 5,1 mm.

Tabelle 9: Genauigkeit der Volumetrie bei Standarddosis (Röhrenstrom von 120 mAs)

Kugel-Ø		3,1 mm	4,0 mm	5,1 mm	7,3 mm	10,5 mm
Soll-Volumen (mm ³)		15,9 ± 0,8	33,2 ± 2,2	68,1 ± 3,7	204,3 ± 11	612,8 ± 33
Kugel-Nr.	Scan-#	volumetrisch ermitteltes Volumen (mm ³)				
Kugel A	1	13,0	26,8	69,2	222,1	740,7
	2	12,4	27,5	70,6	219,9	739,9
	3	10,3	31,0	75,6	225,5	753,2
	4	12,6	27,2	70,2	220,7	739,3
Mittelwert Kugel A		12,1	28,1	71,4	222,1	743,3
Kugel B	1	13,5	32,3	75,1	199,5	716,1
	2	11,1	32,6	69,1	204,6	721,8
	3	14,5	27,2	68,8	198,3	707,8
	4	14,1	28,8	73,0	197,7	718,0
Mittelwert Kugel B		13,3	30,2	71,5	200,0	715,9
Kugel C	1	14,3	34,3	66,8	224,5	708,6
	2	16,5	29,7	60,1	226,6	703,4
	3	13,7	32,2	68,9	222,9	715,1
	4	13,6	34,5	69,2	226,2	709,9
Mittelwert Kugel C		14,5	32,7	66,3	225,1	709,3
Mittelwert (gesamt)		13,3	30,3	69,7	215,7	722,8
Mittl. Abweichung vom Sollvolumen		-16,4%	- 8,6%	+ 2,4%	+ 5,6%	+ 17,9%
Standardabweichung		± 10,2%	± 8,6%	± 5,9%	± 5,8%	± 2,7%

Mit zunehmendem Durchmesser der Plastilinkugeln wurde tendenziell ein eher zu großes als zu kleines Volumen gemessen.

Für die jeweils gleichgroßen, isovolumetrischen Kugeln (Kugel A, B und C), die an verschiedenen Stellen des Phantoms eingebettet waren, variierte das mittlere Volumen um bis zu bis zu 18 %.

3.1.1.2 Genauigkeit der Oberflächenrekonstruktion

In Bild 36 sind zwei Plastilinmodelle mit komplexer Form, die in das Thoraxphantom eingebettet waren, zusammen mit den zugehörigen Oberflächenrekonstruktionen abgebildet.

Die Konturen wurden relativ detailgetreu und metrisch korrekt rekonstruiert. Allerdings fielen die Kanten etwas runder aus, als sie in Wirklichkeit waren.

An der Oberkante des rechten Plastilinmodells in Bild 36 ist eine kleine Ausstülpung zu erkennen. Diese entstand durch ein kleines Stück Kork, das in die Oberflächenrekonstruktion miteinging. Die an der Oberflächenrekonstruktion des rechten Plastilinmodells erkennbaren parallel laufenden Stufen entstanden durch die Diskretisierung des Volumensatzes bei der Schichtrekonstruktion. Solche Stufen traten vor allem bei schräg zur Scanebene (x-y-Ebene) ausgerichteten Oberflächen auf.

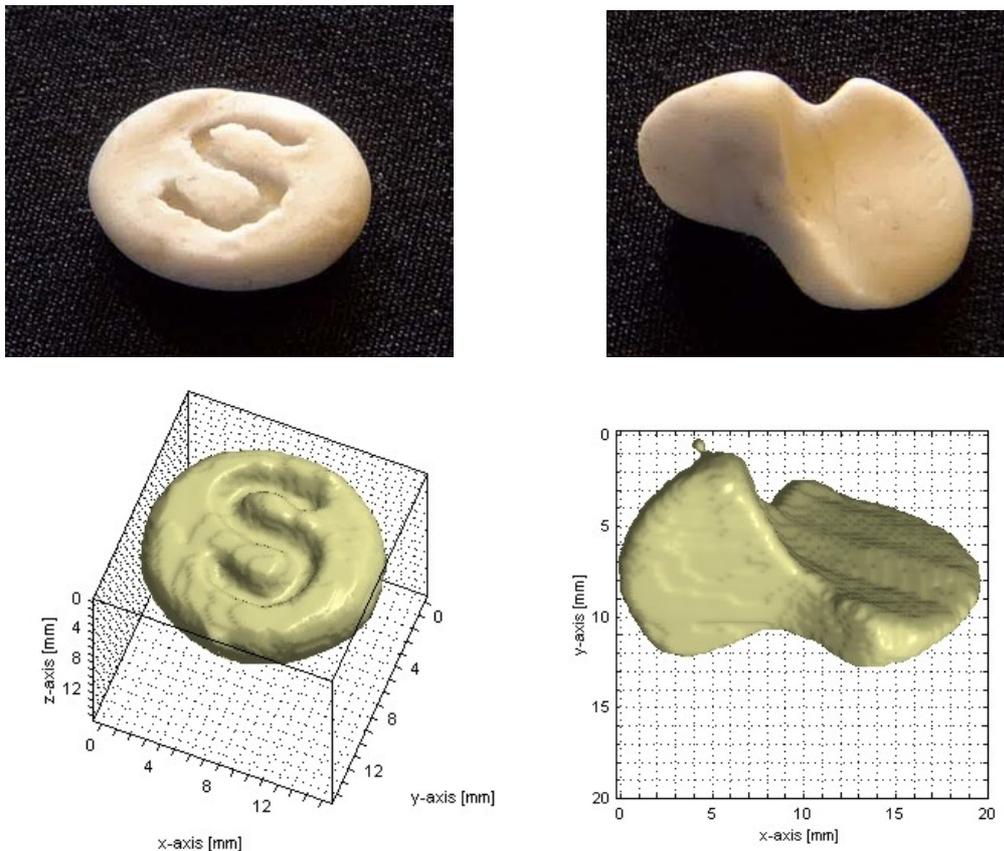


Bild 36: Oberflächenrekonstruktionen von Strukturen mit komplexer Form

3.1.2 Reproduzierbarkeit der Volumetrie

3.1.2.1 Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von der Größe

Die Streuung der Messwerte war am größten bei den kleinen Plastilinkugeln mit einem Durchmesser von etwa 3 mm (Standardabweichung 9,3%) und nahm mit zunehmendem Durchmesser ab (Standardabweichung 0,7% bei einem Durchmesser von 10,5 mm).

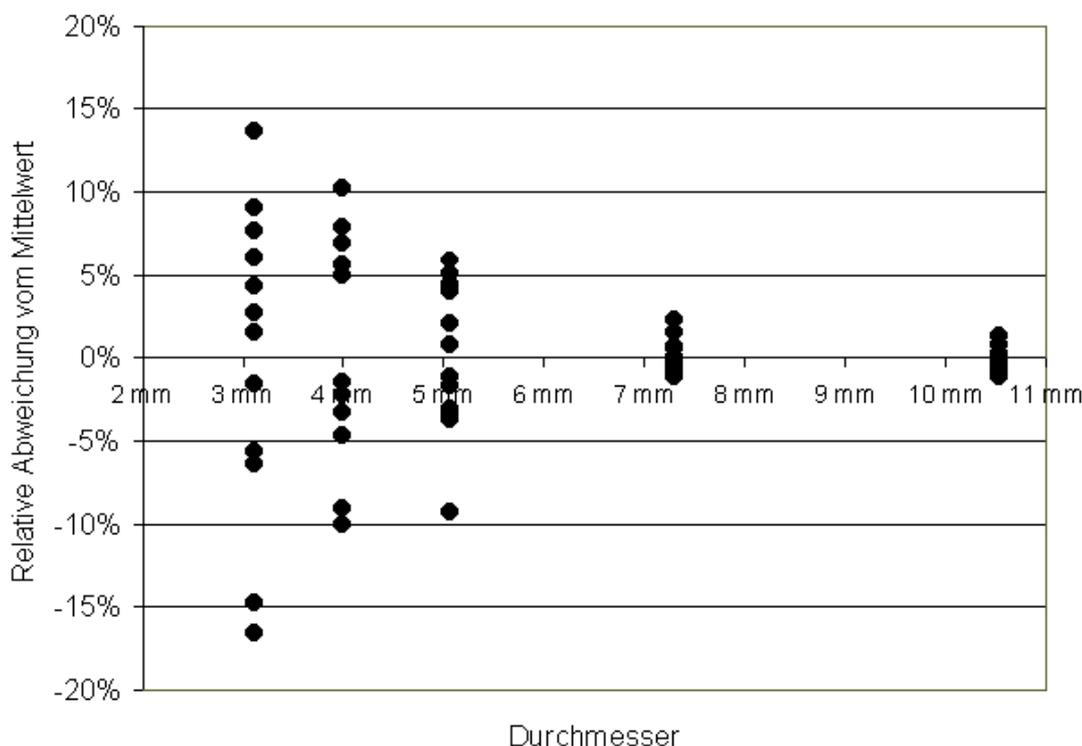


Bild 37: Reproduzierbarkeit der volumetrischen Messung annähernd sphärischer Plastilinkugeln in Abhängigkeit der Größe

3.1.2.2 Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von der Morphologie

Außer der Größe hatte auch die geometrische Form (Bild 38) der volumetrierten Strukturen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Volumenmessung (vgl. Tabelle 10).

Am besten reproduzierbar waren die volumetrischen Messwerte der exakt sphärischen Silikonkugeln, etwas schlechter die der annähernd sphärischen bzw. kubischen Plastilinkugeln. Am größten war die Streuung der volumetrischen Messwerte bei den Plastilinkugeln mit ellipsoider Form.

Der relative Einfluss der Morphologie auf die Reproduzierbarkeit war umso stärker, je größer das Volumen war.

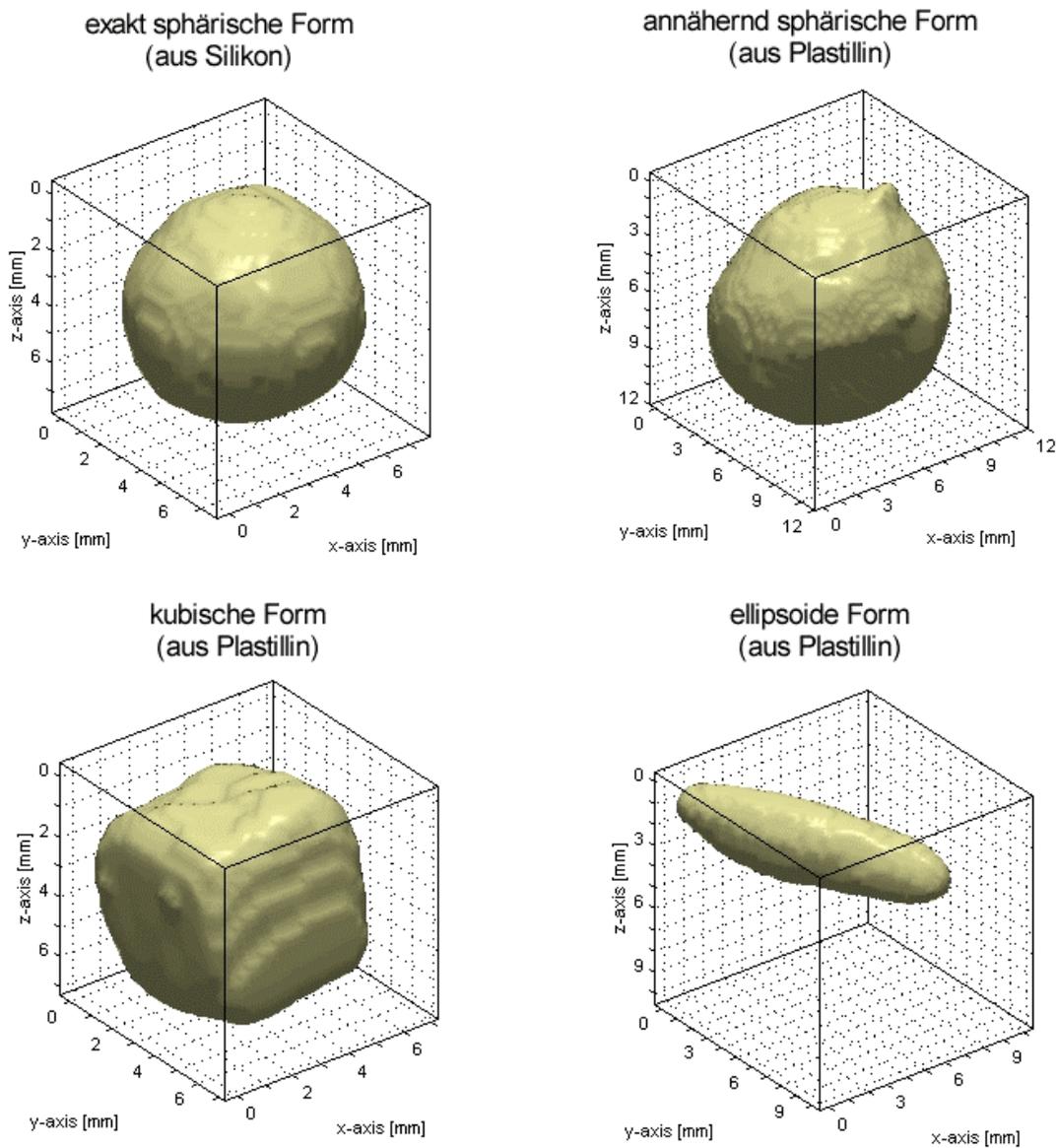


Bild 38: Oberflächenrekonstruktionen volumetriertter Strukturen mit unterschiedlichen geometrischen Formen

Tabelle 10: Reproduzierbarkeit der Volumetrie in Abhängigkeit von Gestalt und Größe der volumetrierten Struktur

Volumen	Standardabweichung (Röhrenstrom 120 mAs)			
	exakt sphärisch	annähernd sphärisch	kubisch	ellipsoid
16 mm ³	6,60%	9,3%	8,2%	11,6%
33 mm ³	3,86%	6,8%	5,4%	8,4%
68 mm ³	1,37%	4,5%	2,6%	7,6%
204 mm ³	0,78%	1,1%	2,6%	6,3%
613 mm ³	0,25%	0,7%	1,9%	2,4%

3.1.2.3 Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von der Strahlendosis

Die Wahl der Strahlendosis hatte kaum Einfluss auf die volumetrische Reproduzierbarkeit der Volumetrie annähernd sphärischer Plastilinkugeln (vgl. Tabelle 11). Für sehr kleine Volumina war die Variabilität der volumetrischen Messwerte (Standardabweichung der relativen Abweichungen) bei niedrigem Röhrenstrom sogar geringer als bei hohem Röhrenstrom.

Tabelle 11: Reproduzierbarkeit der Volumetrie annähernd sphärischer Plastilinkugeln in Abhängigkeit vom Röhrenstrom

Durchmesser	Standardabweichung der relativen Abweichung				
	3,1 mm	4,0 mm	5,1 mm	7,3 mm	10,5 mm
Röhrenstrom 120 mAs	9,32%	6,84%	4,53%	1,08%	0,73%
Röhrenstrom 50 mAs	7,78%	7,58%	4,95%	0,89%	0,81%
Röhrenstrom 20 mAs	7,38%	7,67%	5,01%	0,91%	0,75%

3.1.3 Präzision der Volumetrie bei reduzierter Strahlendosis

Es wurden jeweils 60 volumetrische Messwerte (4 Wiederholungsmessungen an 15 Plastilinkugeln) bei drei verschiedenen Strahlendosen (120 mAs, 50 mAs und 20 mAs) bestimmt. In Bild 39 sind die bei reduziertem Röhrenstrom (50 mAs bzw. 20 mAs) gemessenen Volumina der Plastilinkugeln gegen die bei 120 mAs gemessenen Referenzvolumina angetragen.

Bei 50 mAs betrug die mittlere absolute Abweichung des gemessenen Volumens vom Referenzvolumen $2,3\% \pm 3,3\%$ (Minimum: 0%, Maximum: 15,9%), bei 20 mAs $5,3\% \pm 6,2\%$ (Minimum: 0%, Maximum: 28,2%).

Die mittlere relative Abweichung vom Referenzvolumen betrug bei 50 mAs $-0,2\%$, bei 20 mAs $+0,5\%$.

Mit zunehmendem Durchmesser der Plastilinkugeln nahm die mittlere absolute Abweichung (in %) ab, die mittlere metrische Abweichung (in mm^3) vergrößerte sich (vgl. Tabelle 13 und Tabelle 14).

Tabelle 12: Mittlere, maximale und minimale Abweichung der bei reduziertem Röhrenstrom gemessenen Volumina vom Referenzvolumen (= Volumen gemessen bei 120 mAs)

Röhrenstrom	50 mAs	20 mAs
n	60	60
Mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen (\pm SD)	2,3% (\pm 3,3%)	5,3% (\pm 6,2%)
Minimale / maximale absolute Abweichung vom Referenzvolumen	0,0% / 15,9%	0,0% / 28,2%
Mittlere relative Abweichung vom Referenzvolumen (\pm SD)	$-0,2\%$ (\pm 4,0%)	$+0,5\%$ (\pm 8,1%)

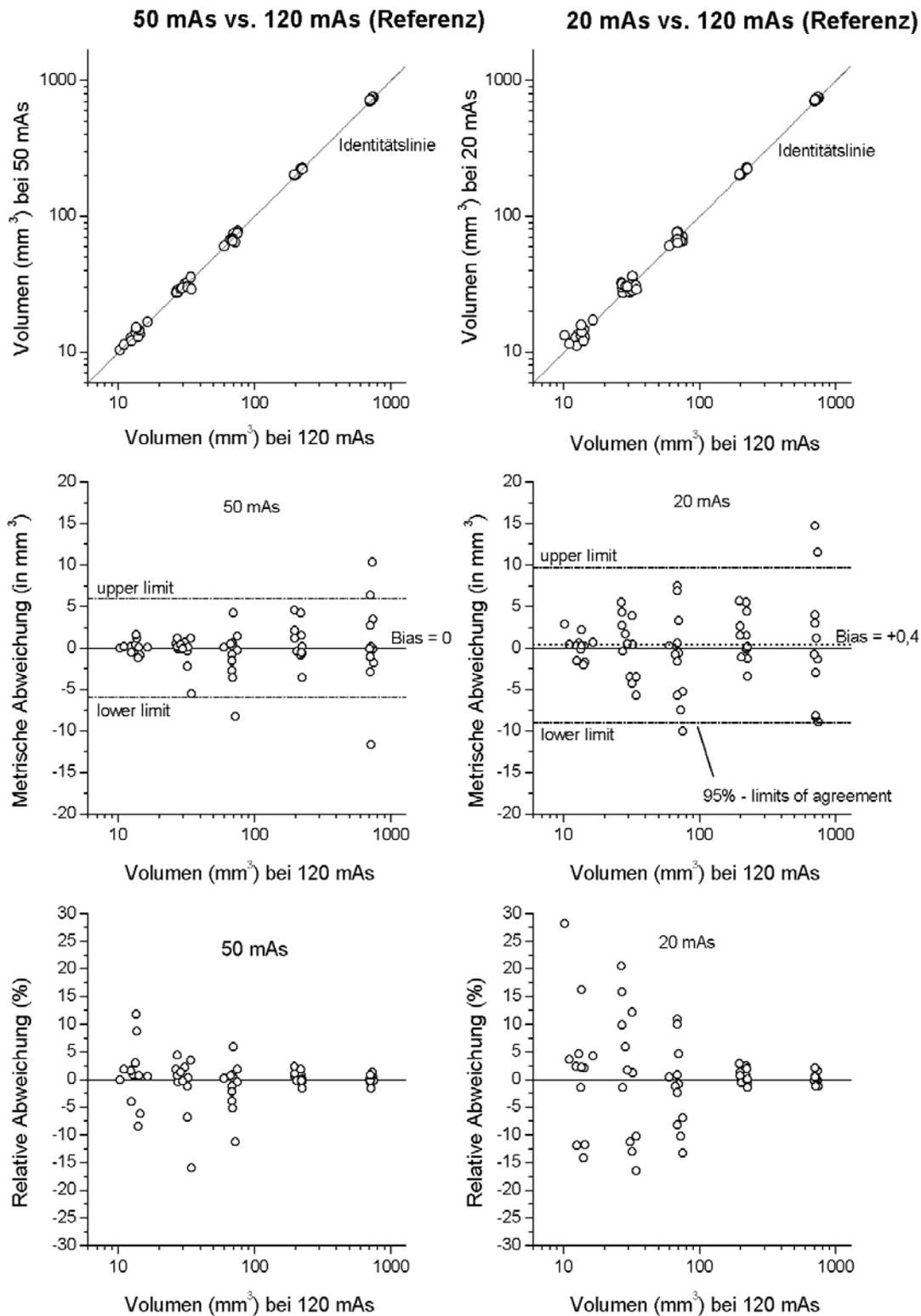


Bild 39: Volumen, metrische und relative Abweichung bei reduziertem Röhrenstrom (50 mAs bzw. 20 mAs) vs. Referenzvolumen (120 mAs)

Tabelle 13: Mittlere metrische Abweichung vom Referenzvolumen in Abhängigkeit der Größe der Plastilinkugeln

Durchmesser und Volumen (ungefähre Werte)		mittlere metrische Abweichung vom Referenzvolumen ± Standardabweichung	
		50 mAs	20 mAs
3 mm	16 mm ³	0,5 ± 0,5 mm ³	1,1 ± 0,9 mm ³
4 mm	33 mm ³	1,1 ± 1,5 mm ³	3,0 ± 1,9 mm ³
5 mm	68 mm ³	2,0 ± 2,4 mm ³	4,2 ± 3,4 mm ³
7 mm	204 mm ³	1,8 ± 1,6 mm ³	2,3 ± 2,0 mm ³
10 mm	613 mm ³	3,5 ± 3,9 mm ³	6,4 ± 4,7 mm ³

Tabelle 14: Mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen in Abhängigkeit der Größe der Plastilinkugeln

Durchmesser (ungefährer Wert)		mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen ± Standardabweichung	
		50 mAs	20 mAs
3 mm	16 mm ³	4,0% ± 3,9%	8,6% ± 8,1%
4 mm	33 mm ³	3,3% ± 4,4%	10,0% ± 6,3%
5 mm	68 mm ³	2,8% ± 3,3%	5,8% ± 4,7%
7 mm	204 mm ³	0,8% ± 0,8%	1,1% ± 1,0%
10 mm	613 mm ³	0,5% ± 0,5%	0,9% ± 0,7%

3.1.4 Dosisempfindlichkeit der Volumetrie in Abhängigkeit von der Morphologie

Der Einfluss der Strahlendosisreduktion auf die Präzision (Dosisempfindlichkeit) der Volumetrie hing außer von der Größe auch von der geometrischen Form der volumetrierten Strukturen ab (Tabelle 15).

In der Regel war für Strukturen mit einer von der Kugelform abweichenden Gestalt der volumetrische Messfehler (mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen) bei reduzierter Strahlendosis größer als für exakt oder annähernd sphärische Strukturen.

Bei Reduktion des Röhrenstroms nahm der volumetrische Messfehler in der Regel unabhängig von Form und Größe der Plastilinmodelle zu.

Tabelle 15: Dosisempfindlichkeit der Volumetrie in Abhängigkeit von Form und Größe der Rundherde. Als Maß für die Dosisempfindlichkeit wurde die Standardabweichung des volumetrischen Messfehlers bestimmt.

Volumen	mittlerer volumetrischer Fehler* bei 50 mAs (bzw. bei 20 mAs)			
	exakt sphärisch (n=20)	annähernd sphärisch (n=60)	kubisch (n=20)	ellipsoid (n=20)
16 mm ³	2,8% (3,4%)	4,0% (4,4%)	10,2% (13,5%)	10,3% (10,2%)
33 mm ³	3,4% (4,4%)	3,3% (10,8%)	7,3% (8,7%)	9,4% (13,6%)
68 mm ³	1,9% (3,9%)	2,8% (5,8%)	3,3% (5,4%)	8,1% (9,8%)
204 mm ³	0,6% (1,4%)	0,8% (1,1%)	0,5% (3,1%)	2,9% (7,7%)
613 mm ³	0,5% (1,1%)	0,5% (0,9%)	1,0% (1,6%)	1,2% (3,4%)
alle	1,9 (2,7%)	2,3 % (5,3%)	4,8% (8,0%)	7,9% (11,3%)

*) Mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen (Volumen bei 120 mAs)

3.2 In-vivo-Untersuchungen

3.2.1 Charakteristika der volumetrierten Rundherde

Es wurden insgesamt 39 Rundherde in dem Thorax-CT des 20-jährigen Patienten mit metastasiertem Seminom (Bild 25) volumetriert. Die Läsionen waren allseits von Lungparenchym umgeben. Besonders die größeren Rundherde waren in etwa kugelförmig, einige der kleineren Läsionen hatten dagegen auch stark von der sphärischen Gestalt abweichende Formen. Die meisten der volumetrierten Läsionen hatten Bezug zu kleineren Lungengefäßen.

3.2.1.1 Durchmesser der volumetrierten Rundherde

Der mittlere Durchmesser (Mittelwert der Ausdehnungen in x-, y- und z-Richtung) der volumetrierten Rundherde variierte zwischen 2,8 und 13,4 mm (Median: 5 mm).

21 (54%) der volumetrierten Rundherde hatten einen Durchmesser < 5 mm, 15 (38%) hatten einen Durchmesser von 5 – 10 mm und 3 (8%) waren größer als 10 mm. Damit entspricht die Verteilung in etwa der Größenverteilung pulmonaler Rundherde, wie sie im Rahmen bisheriger Screeningprogramme detektiert wurden [37].

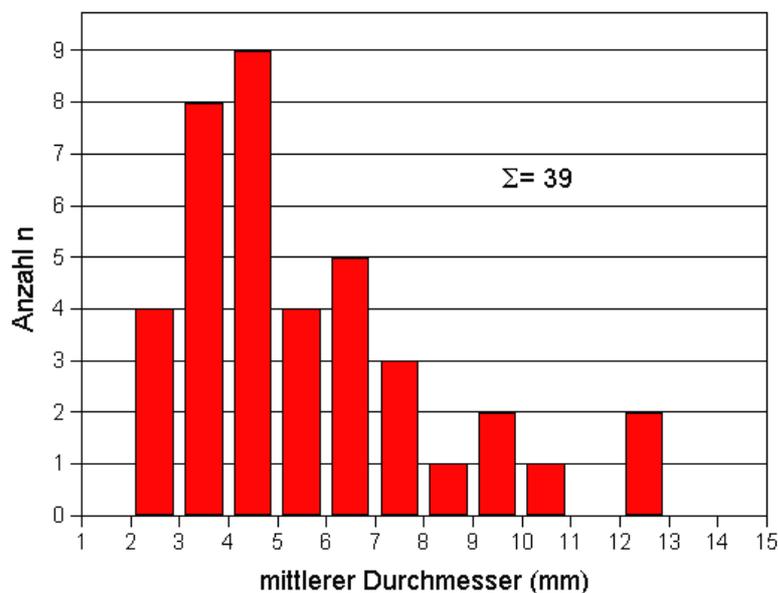


Bild 40: Mittlerer Durchmesser der volumetrierten Rundherde

3.2.1.2 Mittlere Dichte der volumetrierten Rundherde

Die volumetrisch bestimmte mittlere Dichte (→ Kap. 2.6) der Rundherde variierte zwischen -151 HE und 45 HE (Median: -8,3 HE). Die Standardabweichung der Dichtewerte innerhalb der Rundherde betrug 30 – 90 HE. Dichtewerte < 50 HE wurden ausschließlich bei Rundherden mit einem Durchmesser < 5mm gemessen.

Aufgrund des Partialvolumeneffektes (→ Kap. 1.3.4) war die volumetrische Dichtebestimmung nur für große Rundherde geeignet. Bei kleinen Rundherden tragen weniger Voxel zur Bestimmung der mittleren Dichte bei, weshalb mitsegmentierte Anteile von umgebendem Gewebe niedriger Dichte stärker ins Gewicht fallen und zu einer Verringerung der mittleren Dichte führen.

Aufgrund der Ungenauigkeit der volumetrischen Dichtebestimmung bei kleinen Rundherden wurde die mittlere Dichte daher zusätzlich mit der üblichen Methode (Ausmessung eines zweidimensionalen ROIs in einer Schnittebene durch einen Rundherd und Mittelwertbildung) überprüft. Mit dieser Methode ergaben sich etwas höhere Dichtewerte (35 - 65 HE) als mit der volumetrischen Methode.

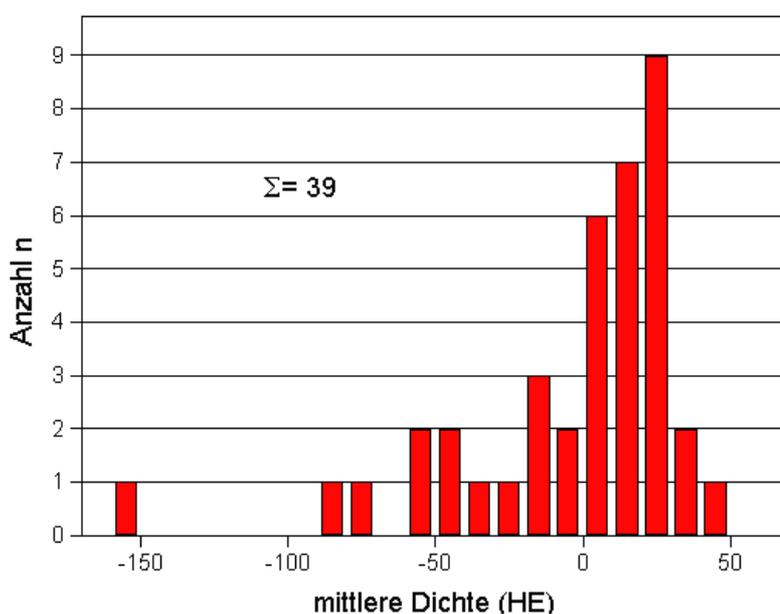


Bild 41: Mittlere Dichte der volumetrierten Rundherde

3.2.1.3 Lokalisation der volumetrierten Rundherde

Die 39 volumetrierten Rundherde waren relativ gleichmäßig über die gesamte Lunge verteilt. 17 der volumetrierten Rundherde lagen im rechten, 22 im linken Lungenflügel. 2 Rundherde lagen im Apexbereich, 1 Rundherd lag in der Lungenbasis (unterhalb des Zwerchfellkuppel).

Um den Einfluss der Herdlokalisierung auf die Rundherdvolumetrie beurteilen zu können, wurden die Läsionen entsprechend ihrer Lage in der Transversalebene einem ventralen, mittleren und dorsalen Lungendrittel zugeordnet (vgl. Bild 42).

13 Rundherde lagen im ventralen, 14 im mittleren und 12 im dorsalen Drittel der Lunge (vgl. Bild 42). Von den 14 Rundherden im mittleren Lungendrittel lagen 2 zentral (perihilär), der Rest peripher.

3.2.2 Variation des Bildrauschens innerhalb der Lunge

3.2.2.1 Variation des Bildrauschens innerhalb der Transversalebene

Bild 42 zeigt einen Transversalebenechnitt des untersuchten Thorax-CTs etwa 5 cm oberhalb der Mamillenhöhe. Das Bildrauschen war am größten im dorsalen Lungendrittel (Mittlerer Rauschwert etwa 172 HE) und am geringsten im ventralen Lungendrittel (Mittlerer Rauschwert etwa 126 HE). Im mittleren Drittel lag der mittlere Rauschwert zentral bei etwa 230 HE, peripher bei etwa 140 HE. Insgesamt variierte der Rauschwert innerhalb der Transversalebene um etwa 100 HE.

Im dorsalen Lungendrittel wurde die Strahlung vor allem durch die Wirbelsäule, die Rippenbögen, die beiden Scapulae sowie den dicken Weichteilmantel absorbiert. Hierdurch entstanden die im Bild erkennbaren streifenförmigen Artefakte.

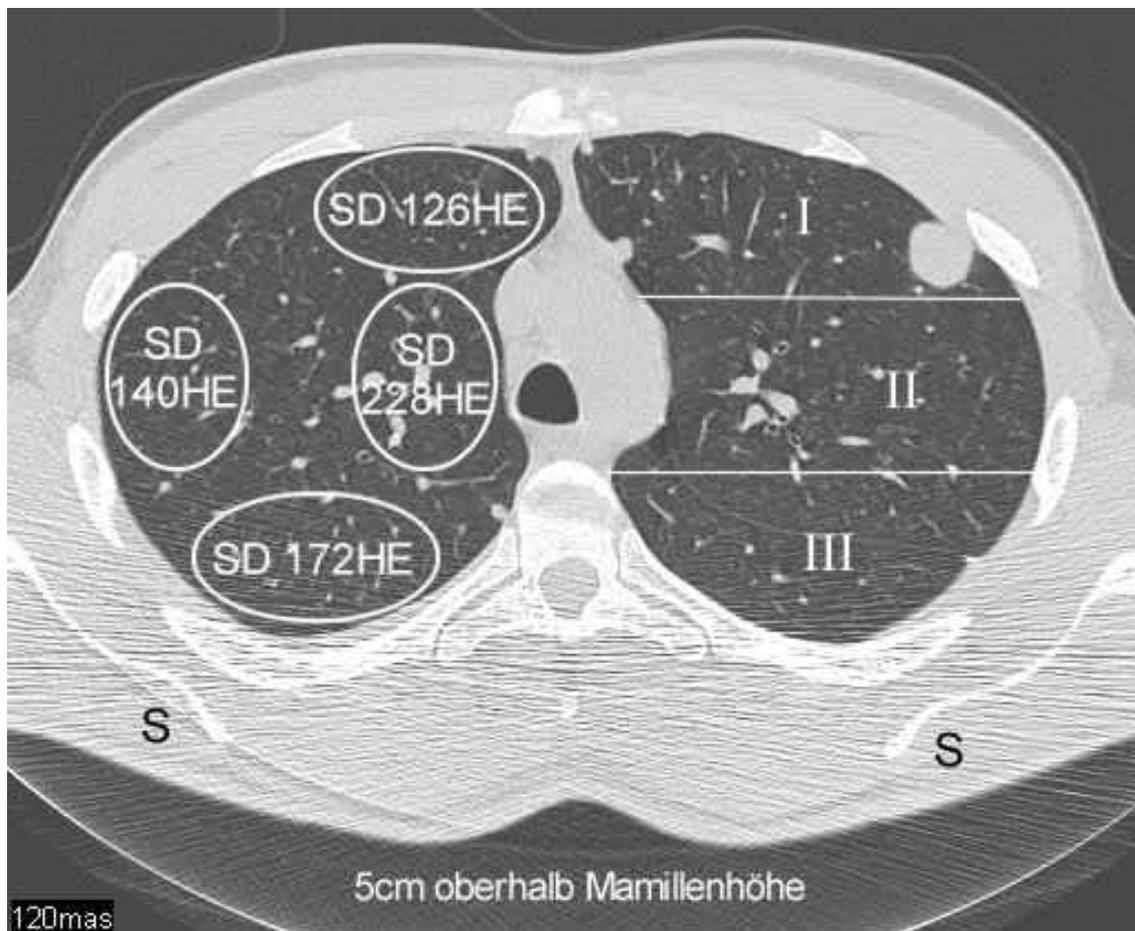


Bild 42: Transversalschnitt in etwa 5 cm oberhalb der Mamillenhöhe. Mit Hilfe von ROIs wurde das Bildrauschen (Standardabweichung SD der Dichtewerte innerhalb der ROIs in HE) an verschiedenen Stellen innerhalb der Lunge bestimmt. Im dorsalen Lungendrittel [Bereich III] war der Rauschwert am größten. Hier trugen knöcherne Strukturen (v.a. Wirbelsäule und die beiden Scapulae[S]) zur Strahlabschwächung (und somit Rauschanhebung) bei. Im ventralen Drittel [Bereich I] war der Rauschwert am geringsten. Innerhalb des mittleren Drittels [Bereich II] nahm der Rauschwert aufgrund der größeren Dichte anatomischer Strukturen im perihilären Bereich von zentral nach peripher ab.

3.2.2.2 Variation des Bildrauschens entlang der Longitudinalachse

Außer in der Transversalebene variierten die gemessenen Rauschwerte auch abhängig vom Messort entlang der Longitudinalachse.

Im Bereich des Lungenapex (Bild 43) wurden die höchsten Rauschwerte (ca. 250 HE) gemessen. Hier trugen vor allem die zentral gelegene Wirbelsäule sowie der im Vergleich zum Lungenquerschnitt verhältnismäßig dicke Weichteilmantel zur Strahlabschwächung bei. Die Rauschwerte im Bereich der Lungenbasis (Bild 44) entsprachen in etwa denen in weiter kranial gelegenen Bereichen.

Unabhängig von der Position entlang der Longitudinalachse nahm der Rauschwert in der Regel von dorsal nach ventral ab. In der gesamten Lunge variierte das Bildrauschen um etwa 130 HE (Minimum: 120 HE, Maximum: 250 HE), was etwa einem Faktor 2 entspricht.

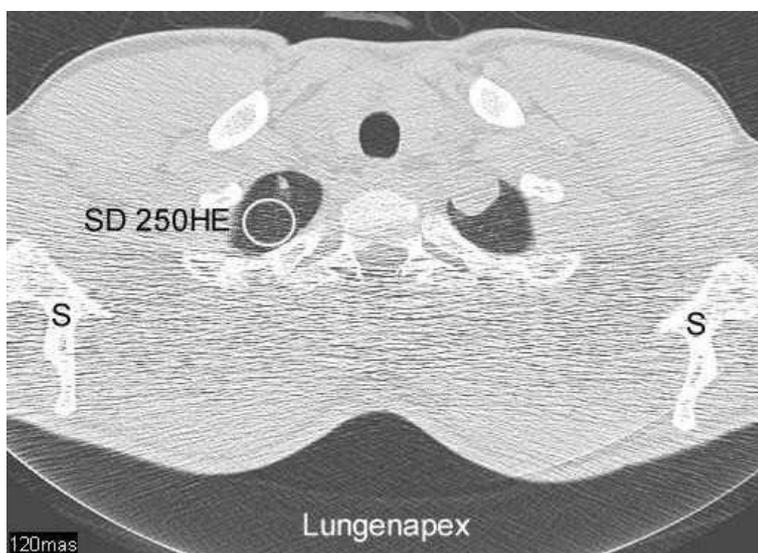


Bild 43:

Im Bereich des Apex war der Rauschwert deutlich höher als in weiter kaudal gelegenen Lungenabschnitten. Vor allem die zentral gelegene Wirbelsäule sowie der im Vergleich zum Lungenvolumen verhältnismäßig dicke Weichteilmantel trugen zur Strahlabschwächung bei.

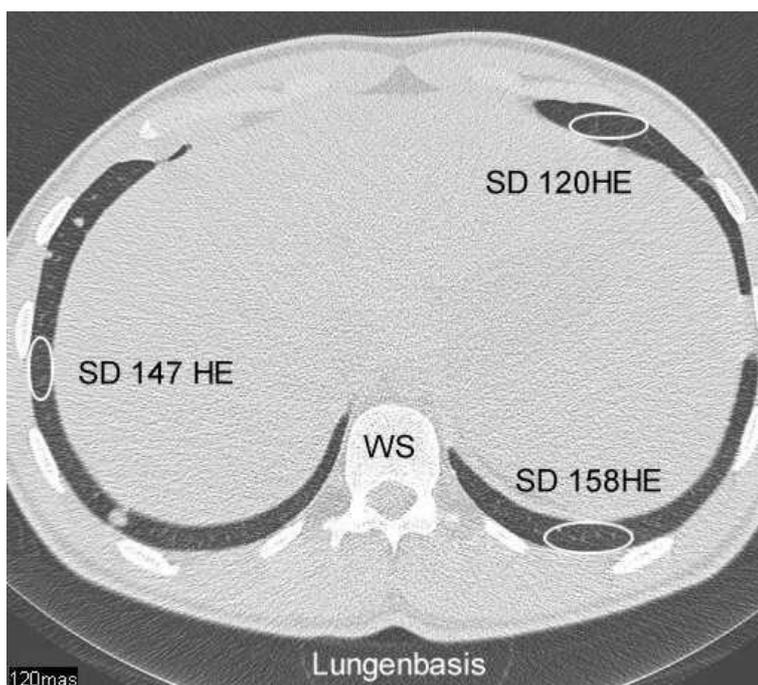


Bild 44:

Im Bereich der Lungenbasis wurden bei diesem Patienten etwa gleich große Rauschwerte wie in weiter kranial gelegenen Bereichen gemessen. Die Rauschwerte nahmen jedoch auch hier von posterior nach anterior ab.

3.2.3 Einfluss der Röhrenstromreduktion auf die Volumetrie

3.2.3.1 Erkennbarkeit und Volumetrierbarkeit der Läsionen

Bei 120 mAs (Referenzdosis) sowie oberhalb von 18 mAs (simulierte Dosis) waren alle 39 Läsionen subjektiv gut erkennbar und auch volumetrierbar (Definition der Volumetrierbarkeit s. Kap. 2.7.1).

Bei 13 mAs waren nur noch 35 (90%) der Rundherde volumetrierbar, wobei es sich bei den 4 nicht volumetrierbaren Rundherden um kleine Läsionen (Durchmesser < 5 mm) handelte.

Bei 3 mAs fiel die Anzahl volumetrierbarer Rundherde auf 26 (66%) ab. Vor allem die Volumetrierbarkeit sehr kleiner, im dorsalen Drittel der Lunge gelegener Läsionen nahm signifikant ab. Einige der kleinen Läsionen gingen bei 3 mAs fast vollständig im Bildrauschen unter (vgl. Bild 46). Sie konnten nur anhand ihrer Koordinaten, die aus den unverrauschten CT-Bildern bekannt waren, geortet werden.

Rundherde mit einem Durchmesser > 10 mm waren selbst bei 3 mAs in allen Bereichen der Lunge gut erkennbar und volumetrierbar (vgl. Bild 47).

Mit abnehmendem Röhrenstrom war es zunehmend häufiger notwendig, die Grenzen zwischen Rundherd und Umgebung interaktiv festzulegen (bei 120 mAs in 8 von 39 Fällen, bei 18 mAs in 13 von 39 Fällen und bei 3 mAs in 25 von 26 Fällen). Die von der Software vorgeschlagenen Grenzen wurden jedoch nur in drei Fällen modifiziert, in denen die vorgeschlagenen Grenzen offensichtlich nicht nur das Herdvolumen sondern auch benachbarte Strukturen mit einschlossen.

Tabelle 16: Volumetrierbarkeit realer Rundherde für den unverrauschten CT-Datensatz (120mAs) sowie für 8 verrauschte CT-Datensätze (mit simulierter Strahlendosis)

mAs-Wert	120	77	61	41	36	26	18	13	3
relative simulierte Dosis	100%	64%	51%	34%	30%	22%	15%	11%	2,5%
relative Zunahme des Bildrauschens	-	25%	41%	72%	82%	114%	157%	202%	557%
Anzahl volumetrierbarer Rundherde (insgesamt)				39 (100%)				35 (90%)	26 (66%)
davon im ventralen Drittel				13				11	11
davon im mittleren Drittel				14				14	10
davon im dorsalen Drittel				12				10	5
davon mit $\varnothing < 5\text{mm}$				21				17	13
davon mit $\varnothing 5\text{-}10\text{mm}$				15				15	10
davon mit $\varnothing > 10\text{mm}$				3				3	3

3.2.3.2 Präzision der Oberflächenrekonstruktion

Zur Veranschaulichung, welchen Einfluss die Röhrenstromreduktion auf die Form der rekonstruierten Oberfläche (und somit auch auf die Volumenberechnung) hat, sind auf den folgenden Seiten einige Beispiele volumetriertes Läsionen abgebildet.

Die Auswirkung der Röhrenstromreduktion auf die Oberflächenrekonstruktion einer Läsion hing im wesentlichen von ihrer Morphologie, Größe sowie von Lokalisation innerhalb der Lunge ab.

Je kompakter die Morphologie der volumetrierten Struktur war, desto geringer war der Einfluss der Röhrenstromreduktion auf die rekonstruierte Oberfläche.

Bei der in Bild 45 abgebildeten annähernd sphärischen Läsion (Rundherdes Nr. 14 nach Tabelle 17) konnte der Röhrenstrom bis auf 3 mAs reduziert werden, ohne dass dies große Auswirkungen auf die Form der rekonstruierten Oberfläche hatte. Die Läsion war in einem Bereich geringen lokalen Bildrauschens (ventrales Lungendrittel) gelegen.

Bei Rundherden, die in Bereichen höheren lokalen Bildrauschens (z.B. Lungenbasis, dorsales Lungendrittel) lagen, führten bereits höhere Röhrenströme zu deutlichen Veränderungen der rekonstruierten Oberfläche.

Bild 46 zeigt einen kleinen Rundherd im Bereich der Lungenbasis. Dieser Rundherd war bis zu einem Röhrenstrom von 18 mAs gut erkennbar und volumetrierbar. Allerdings war die bei 18 mAs rekonstruierte Oberfläche gegenüber der bei 120 mAs rekonstruierten Oberfläche stark verändert. Bei 13 mAs konnte von der Struktur mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Volumetrie-Software aufgrund des starken Bildrauschens keine zusammenhängende Oberfläche mehr rekonstruiert werden, sodass der Rundherd auch nicht mehr volumetrierbar war. Bei einem Röhrenstrom von 3 mAs ging der Rundherd fast völlig im Rauschen unter.

Besonders deutlich war der Einfluss des Bildrauschens auf die rekonstruierte Oberfläche bei großen Rundherden zu erkennen. Hier nahm die ursprünglich glatt begrenzte Oberfläche mit zunehmendem Bildrauschen eine geriffelte Struktur an (Bild 47).

Vor allem bei kleinen Rundherden mit starker Abweichung von der Kugelgestalt führte eine Reduktion des mAs-Wertes teilweise zu erheblichen Veränderungen der rekonstruierten Oberfläche. Bild 48 zeigt eine kleine Läsion mit einer Größe von etwa 4×5 mm aus dem ventralen Drittel der Lunge. Sie war gegenüber einem angrenzenden Gefäß schwierig abzugrenzen. Die Oberflächenrekonstruktion lässt vermuten, dass es sich bei der Läsion um ein kleines von Tumorgewebe ummanteltes Gefäß handelt. Möglicherweise wurde hier auch eine nicht-maligne Struktur volumetriert. Mit zunehmender Röhrenstromreduktion schnürten sich peripher gelegene Anteile in Bereichen dünner Hälse ab, sodass nur der noduläre Anteil übrig blieb.

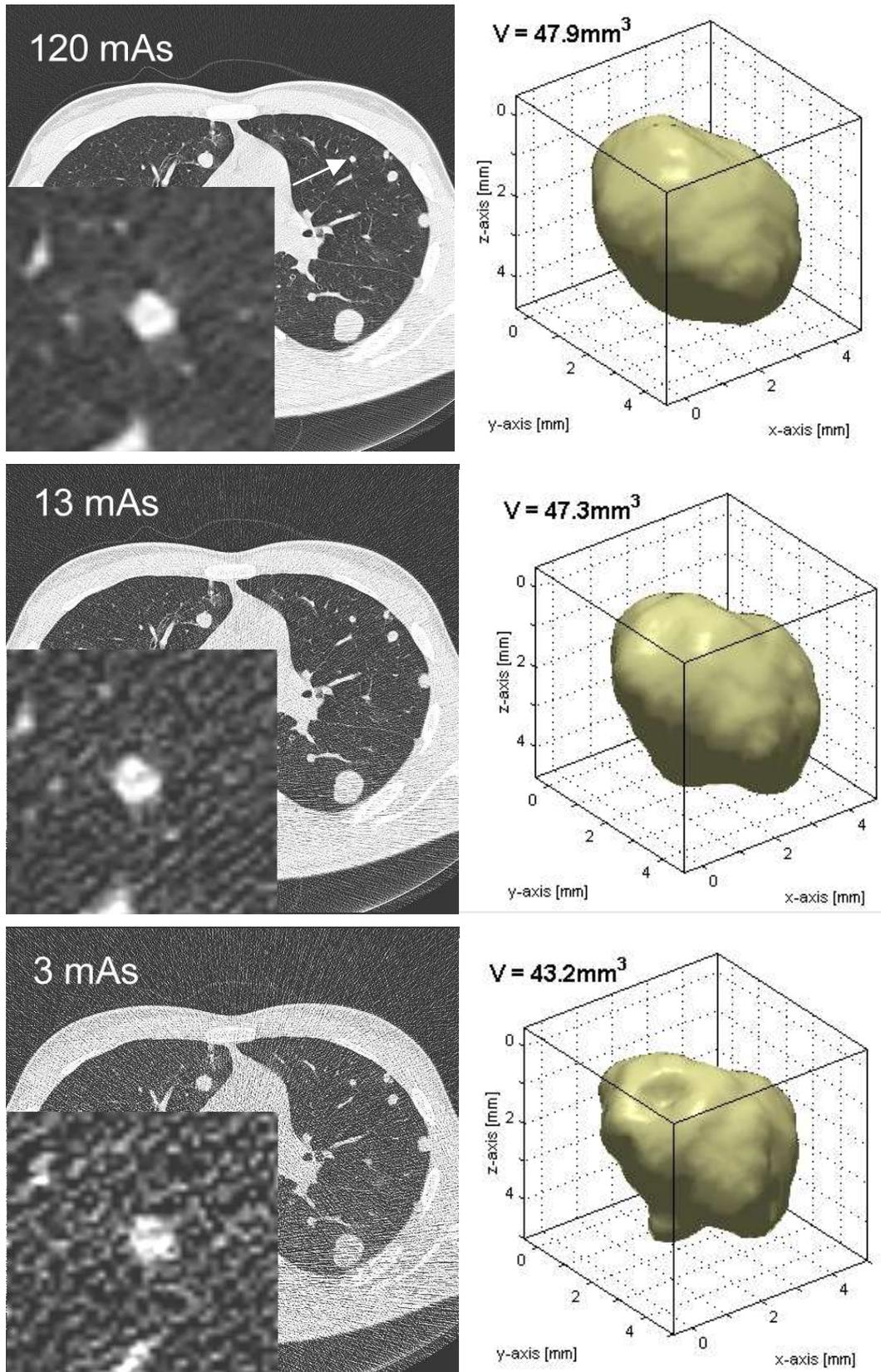
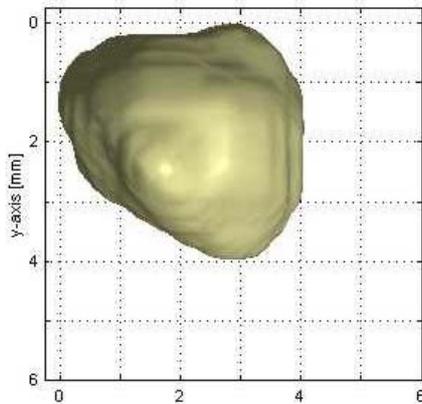
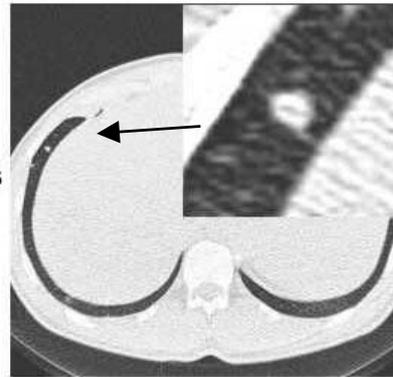


Bild 45: Ca. 4-5 mm großer kompakter Rundherd (Nr. 14 nach Tabelle 17 auf Seite 77), der im anterioren Lungendrittel gelegen war. Selbst bei 3 mAs war dieser Rundherd noch volumetrierbar. Die rekonstruierte Oberfläche wurde durch die Röhrenstromreduktion kaum verändert.

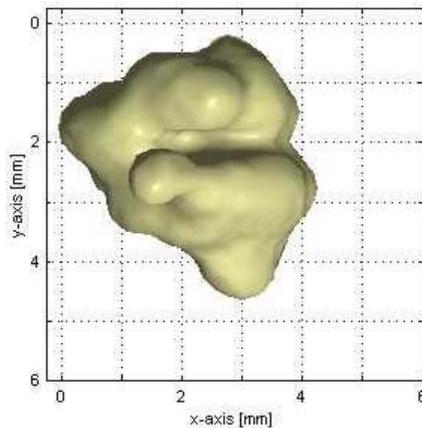
$V = 50.3\text{mm}^3$ Location: 193,49|ma:397 Density: -59.1HU (Std-Dev: 46.1HU)
X-Dia:4.0mm Y-Dia:4.0mm Z-Dia:5.5mm Max-Dia:5.7mm



120mAs



$V = 39.9\text{mm}^3$ Location: 193,49|ma:397 Density: -9.9HU (Std-Dev: 113.6HU)
X-Dia:4.3mm Y-Dia:4.8mm Z-Dia:5.5mm Max-Dia:5.7mm



18mAs

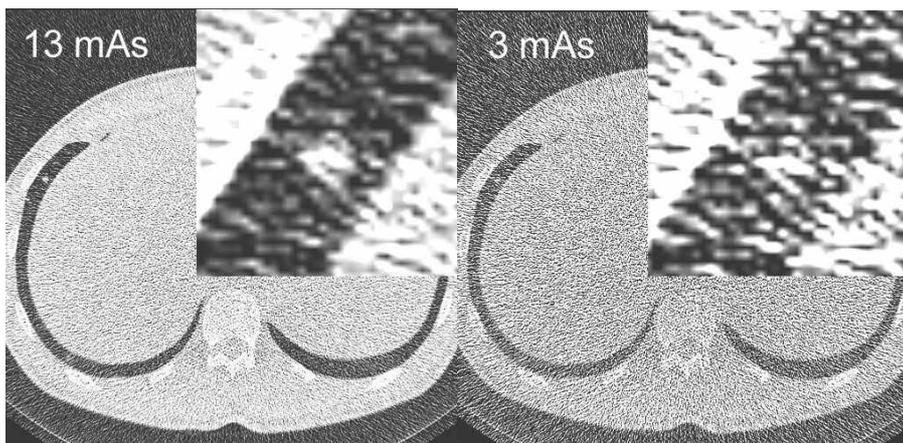
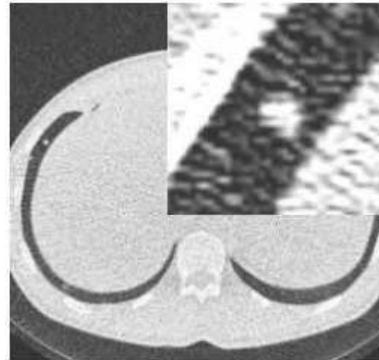
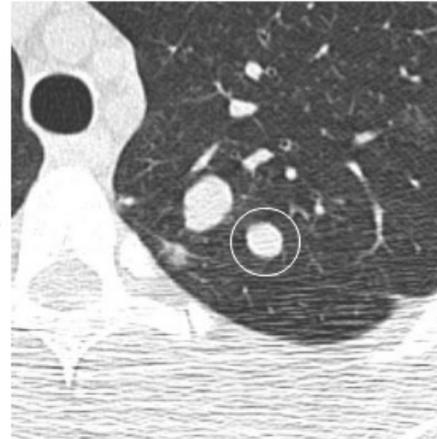
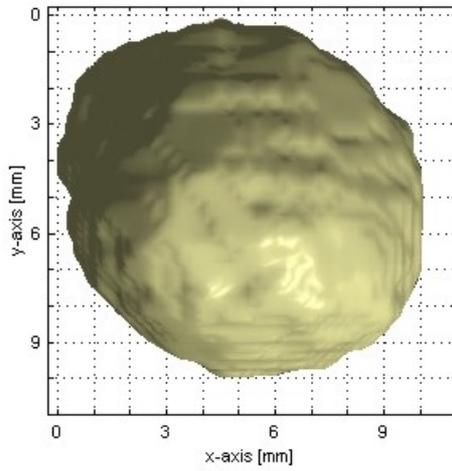
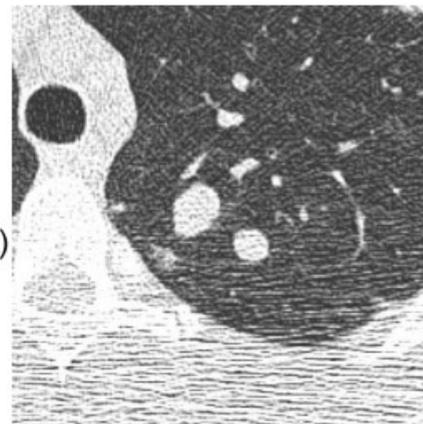
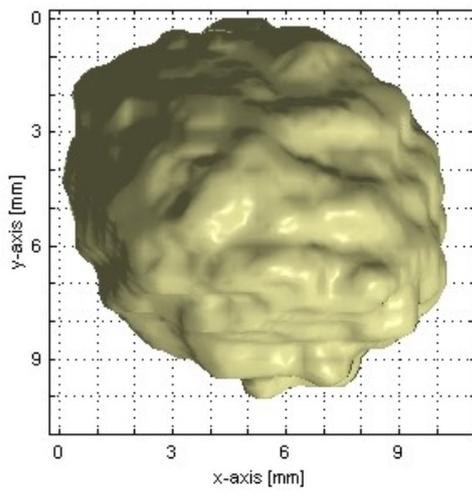


Bild 46: Rundherd Nr. 17 (→ Tabelle 17 auf Seite 77) im Bereich der Lungenbasis. Der Rundherd war oberhalb einer Dosis von 18 mAs gut erkennbar und volumetrierbar. Bei 18 mAs war die Form der rekonstruierten Oberfläche stark verändert. Bei 13 mAs konnte die Volumetrie-Software aufgrund des hohen Bildrauschens keine zusammenhängende Oberfläche mehr rekonstruieren. Bei 3 mAs ging der Rundherd fast völlig im Rauschen unter.

$V = 531.1\text{mm}^3$ Location: 321,344|lma:127 Density: 4.8HU (Std-Dev: 42.8HU)
X-Dia:10.0mm Y-Dia:10.0mm Z-Dia:10.5mm Max-Dia:11.0mm



$V = 510.5\text{mm}^3$ Location: 320,340|lma:127 Density: -55.1HU (Std-Dev: 88.1HU)
X-Dia:10.3mm Y-Dia:10.3mm Z-Dia:10.5mm Max-Dia:10.8mm



$V = 409.6\text{mm}^3$ Location: 321,340|lma:126 Density: -50.9HU (Std-Dev: 108.6HU)
X-Dia:10.3mm Y-Dia:10.0mm Z-Dia:10.5mm Max-Dia:10.9mm

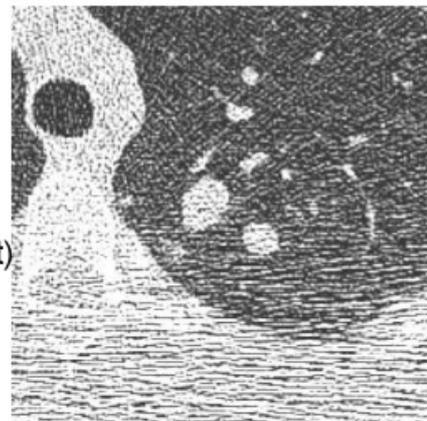
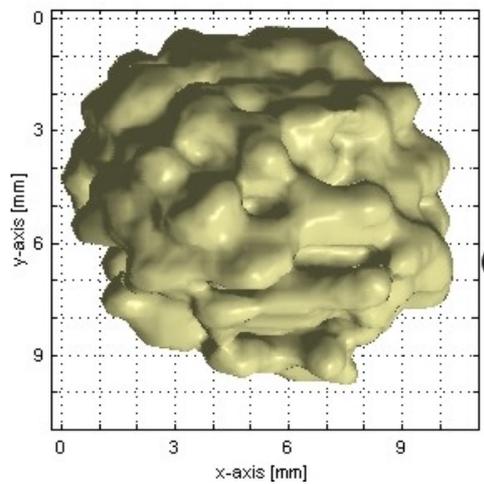


Bild 47 (vorherige Seite):

Rundherd Nr. 37 (→ Tabelle 17 auf Seite 77) im dorsalen Bereich der Lunge mit einem Durchmesser von etwa 1 cm. Mit zunehmendem Bildrauschen wurde die ansonsten glatt begrenzte Oberfläche immer unregelmäßiger, wobei sich das berechnete Volumen reduzierte. Die volumetrische Abweichung vom Referenzvolumen (120 mAs) betrug bei dieser Struktur oberhalb von 13 mAs weniger als 5%. Bei 3 mAs war das Volumen um 23% kleiner als das Referenzvolumen, obwohl sich die Abmessungen kaum veränderten.

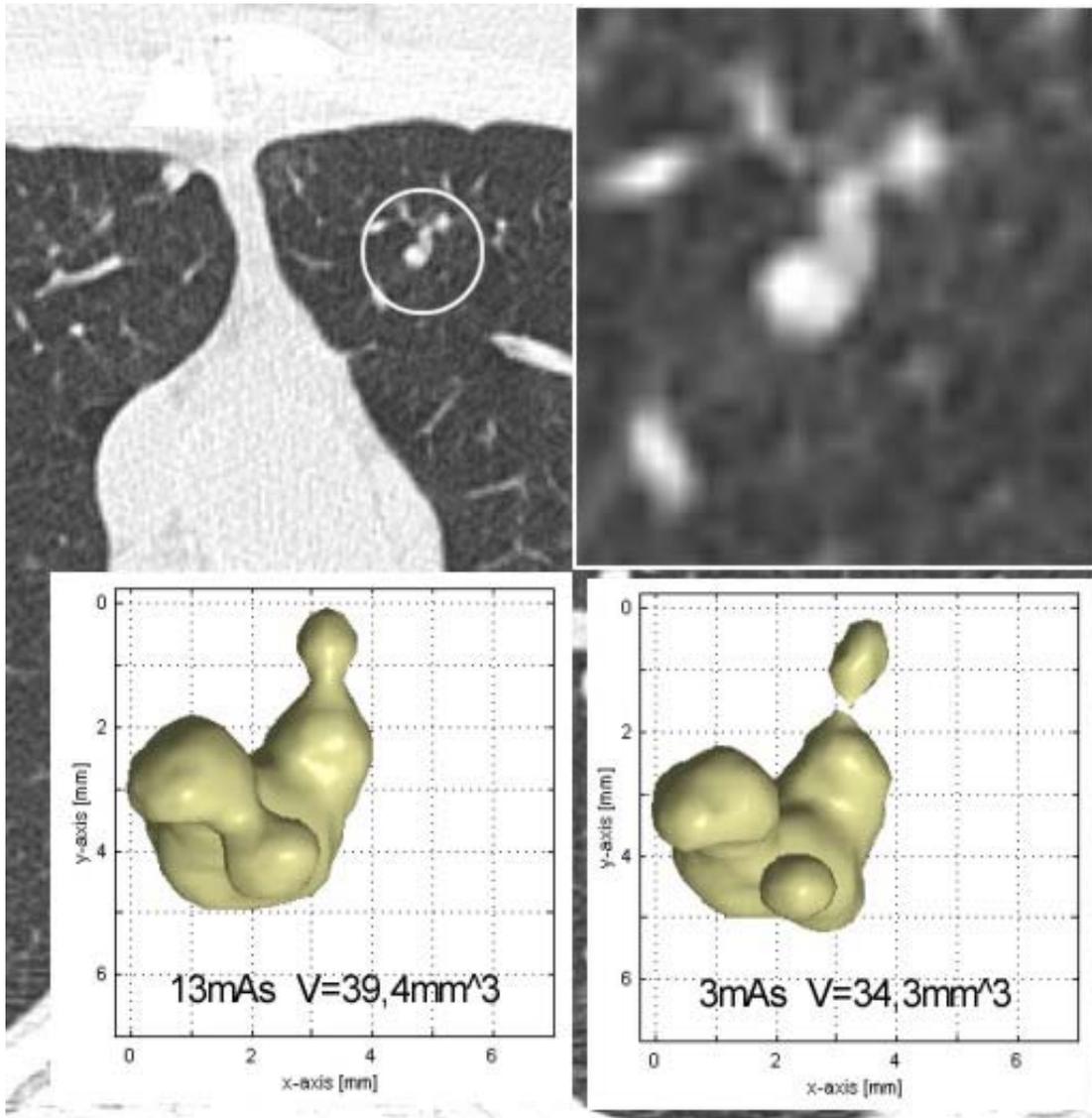


Bild 48: Diese kleine Struktur (Rundherd Nr. 19 → Tabelle 17) im ventralen Bereich der Lunge hatte eine stark von der Kugelform abweichende Struktur. Möglicherweise handelte es sich hierbei um ein kleines von Tumorgewebe ummanteltes Gefäß. In die Oberflächenrekonstruktion könnten daher nicht nur Tumor- sondern auch Gefäßanteile mit einbezogen worden sein. Bei höherem Bildrauschen (niedrigem Röhrenstrom) schnürten sich peripher gelegener Anteile in Bereichen dünner Hälse ab, sodass nur der noduläre Anteil der Struktur übrig blieb. Durch die Abschnürung reduzierte sich das gemessene Volumen (bei 3 mAs um 15% gegenüber dem Referenzvolumen bei 120 mAs).

3.2.3.3 Präzision der Volumetrie

In Tabelle 17 sind die bei einem Röhrenstrom von 120 mAs (Referenz) sowie die bei acht simulierten Röhrenströmen (77, 61, 41, 36, 26, 18, 13 und 3 mAs) gemessenen Volumina der 39 volumetrierten Rundherde aus dem Thorax-CT des Patienten mit metastasiertem Seminom aufgelistet. Das Referenzvolumen betrug im Mittel $145,2 \text{ mm}^3$ (Minimum: $12,2 \text{ mm}^3$, Maximum: $929,0 \text{ mm}^3$).

Oberhalb von 61 mAs betrug die absolute Abweichung des gemessenen Volumens vom Referenzvolumen bei allen Messungen weniger als 10%. 95% der Messungen hatten eine Abweichung $< 5\%$.

Mit abnehmendem Röhrenstrom vergrößerte sich die mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen, wobei die Streubreite der Messwerte zunahm (Bild 50).

Bei 18 mAs hatten 95% der Messwerte eine Abweichung $< 10\%$ (mittlere Abweichung $4,0\% \pm 4,5\%$). Unterhalb von 13 mAs stieg die Häufigkeit von Ausreißern mit Abweichungen über 10% deutlich an (Tabelle 20).

In Bild 49 sind die bei 18 mAs bzw. 3 mAs gemessenen Volumina gegen die entsprechenden Referenzvolumina angetragen.

Das bei reduziertem mAs-Wert gemessene Volumen war im Mittel kleiner als das Referenzvolumen. Die mittlere metrische Differenz zum Referenzvolumen (metrischer Bias) betrug bei 77 mAs $-0,5 \text{ mm}^3$ (95%-Konfidenzintervall: $-1,3 \text{ mm}^3$ bis $0,26 \text{ mm}^3$) und vergrößerte sich mit abnehmendem Röhrenstrom stetig bis auf $-52,6 \text{ mm}^3$ (95%-Konfidenzintervall: $-96,8 \text{ mm}^3$ bis $-8,4 \text{ mm}^3$) bei 3 mAs. Entsprechend vergrößerte sich auch die mittlere relative Abweichung (relativer Bias) von $-0,3\%$ bei 77 mAs bis auf $-22,3\%$ bei 3 mAs. Die bei 3 mAs gemessenen Volumina ($n=26$) waren alle kleiner als das Referenzvolumen (vgl. Bild 49).

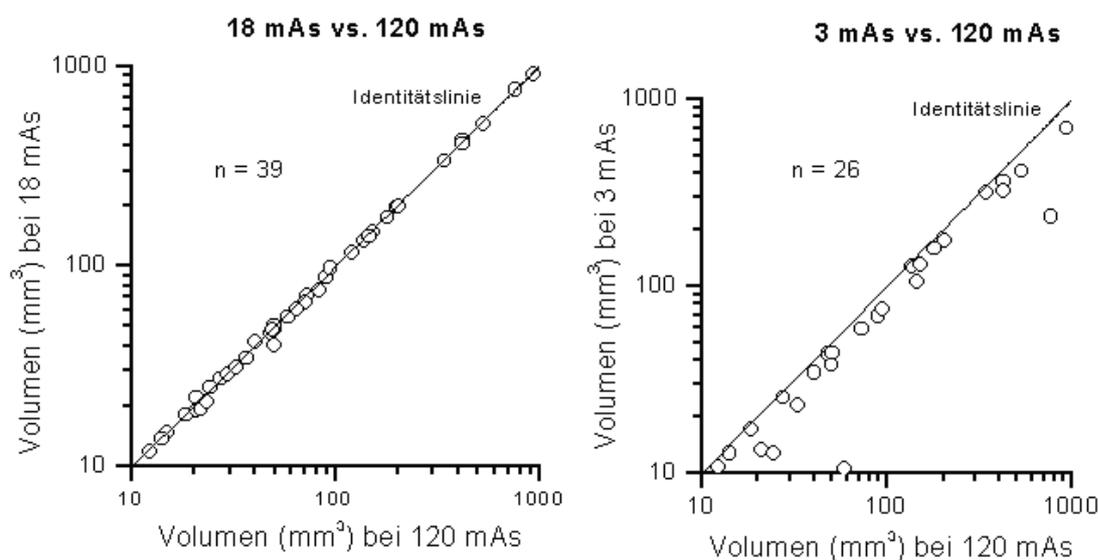


Bild 49: Volumen bei reduziertem Röhrenstrom vs. Referenzvolumen

Tabelle 17: Zusammenfassung der volumetrischen Messwerte von 39 Rundherden bei neun verschiedenen mAs-Werten (Referenz 120 mAs sowie acht simulierte Röhrenströme)

Nr.	Größe (mm)	Volumen (mm ³) gemessen bei Röhrenstrom von								
		120 mAs	77 mAs	61 mAs	41 mAs	36 mAs	26 mAs	18 mAs	13 mAs	3 mAs
1	2,7	12,2	12,3	12,4	11,8	12,0	11,5	11,8	12,0	10,7
2	2,7	14,9	15,1	14,7	15,2	14,7	14,0	14,6	∅	∅
3	2,9	14,1	14,0	14,1	14,1	14,0	13,7	13,7	14,4	12,7
4	2,9	18,4	18,9	19,0	18,9	18,2	18,5	18,0	18,7	16,9
5	3,2	20,8	20,1	20,1	20,4	20,2	20,1	22,0	17,4	13,3
6	3,3	20,6	20,9	20,6	19,6	20,3	17,4	18,9	∅	∅
7	3,3	24,2	23,4	24,7	23,4	21,6	23,7	24,7	18,7	12,6
8	3,4	21,7	21,5	21,3	21,6	22,1	20,8	19,4	20,0	∅
9	3,4	23,1	22,8	22,5	22,5	21,1	21,2	21,0	18,8	∅
10	3,6	27,4	27,6	27,4	26,8	26,7	26,5	27,3	26,7	25,2
11	3,6	29,5	29,9	28,6	28,8	28,7	27,0	28,8	∅	∅
12	3,9	32,6	32,2	33,5	31,0	32,5	30,6	31,1	30,5	22,8
13	4,0	36,8	36,0	36,0	36,7	36,4	36,0	34,5	33,2	∅
14	4,4	47,9	47,7	48,0	47,3	48,1	48,2	46,3	47,3	43,2
15	4,5	50,0	50,3	49,9	49,7	50,1	49,6	48,2	48,5	37,5
16	4,5	50,3	50,0	50,3	49,7	50,0	50,1	50,3	48,8	43,7
17	4,5	50,3	48,9	47,6	49,6	48,3	47,0	39,9	∅	∅
18	4,6	58,3	58,0	57,0	57,6	57,7	57,6	55,6	55,8	10,5
19	4,7	40,3	43,0	43,1	42,1	42,2	44,5	41,8	39,4	34,3
20	4,9	72,9	72,3	72,7	72,4	70,7	72,1	71,2	70,4	58,7
21	4,9	71,1	70,0	69,0	68,6	69,5	67,8	65,7	68,5	∅
22	5,1	64,5	63,5	63,7	66,0	61,9	59,4	60,4	56,1	∅
23	5,4	89,0	88,5	88,6	89,7	87,8	86,4	87,5	83,9	68,6
24	5,5	83,2	82,6	82,3	82,3	78,6	81,0	75,4	73,1	∅
25	5,6	49,3	48,3	47,7	44,3	45,5	46,7	48,2	41,3	∅
26	6,0	94,1	98,4	97,8	95,6	102,0	101,8	97,5	94,2	74,5
27	6,5	137,0	137,1	137,5	136,5	135,7	135,6	133,5	136,9	126,7
28	6,7	120,2	118,9	117,8	118,7	119,5	117,9	115,8	113,0	∅
29	6,8	150,9	150,7	150,0	149,3	148,0	148,7	148,8	145,9	129,0
30	6,9	146,0	143,6	144,2	144,2	142,4	138,8	140,9	132,4	104,3
31	7,3	198,9	192,5	199,8	194,0	211,9	194,4	196,7	203,6	∅
32	7,6	179,1	179,1	179,3	179,6	178,0	174,6	174,1	174,5	158,9
33	7,8	203,5	202,4	201,1	200,0	200,7	201,6	199,7	114,0	174,6
34	8,9	341,8	341,1	341,8	339,6	339,9	338,9	336,2	337,5	312,7
35	9,5	423,0	431,1	429,1	426,8	428,7	424,3	425,6	420,6	361,0
36	9,7	422,2	421,0	419,6	417,0	416,7	415,3	408,1	403,0	321,3
37	10,2	531,1	529,6	528,8	527,7	525,1	523,5	514,9	510,5	409,6
38	12,2	762,6	756,2	759,0	756,4	753,7	758,5	755,4	743,2	234,0
39	12,6	929,0	923,3	918,7	931,2	918,4	930,6	915,1	549,0	695,0

∅ = Rundherd nicht volumetrierbar (Definition der Volumetrierbarkeit → Kap. 2.7.1)

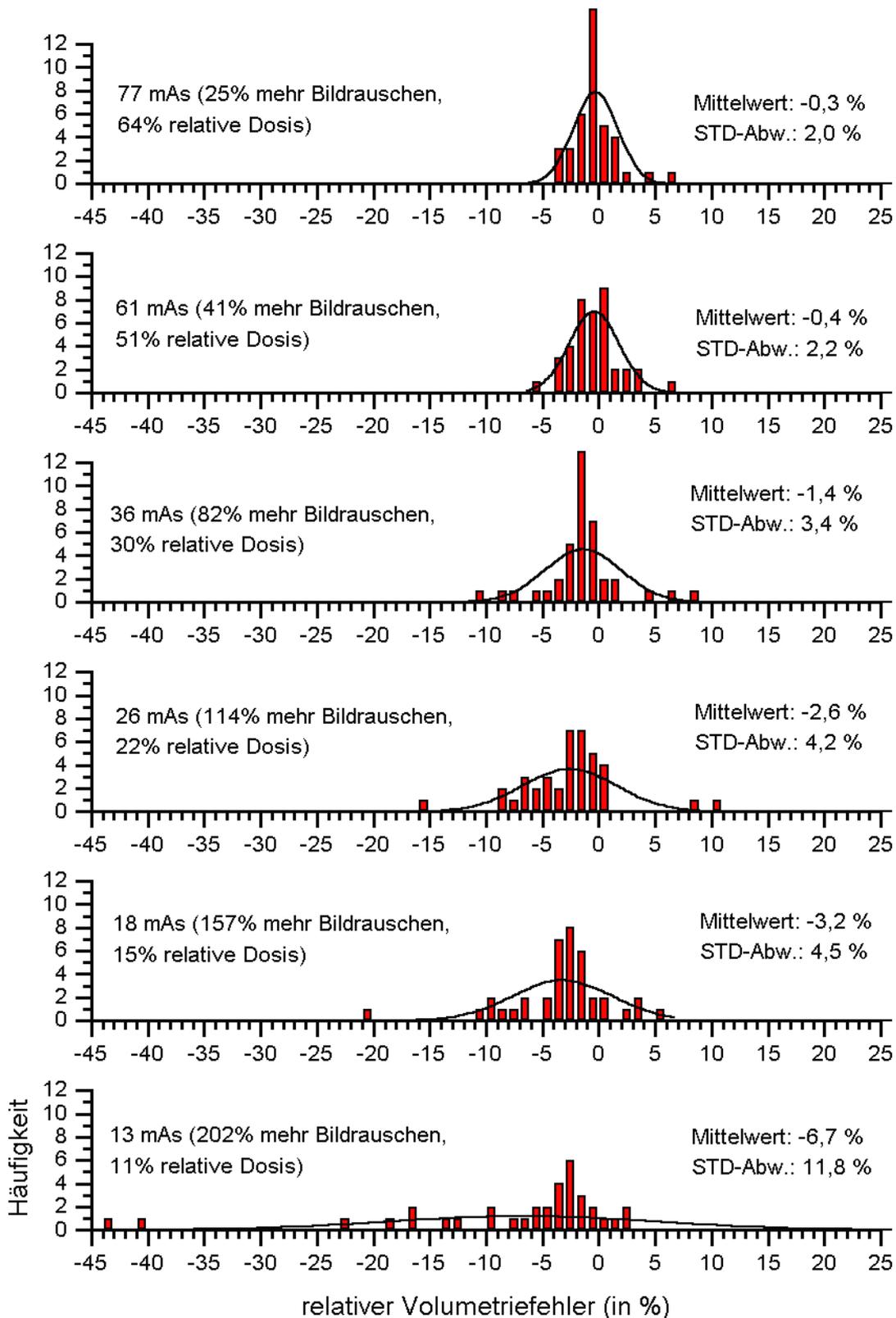


Bild 50: Häufigkeitsverteilung des relativen Volumetriefehlers (relative Abweichung vom Referenzvolumen) bei unterschiedlichen mAs-Werten

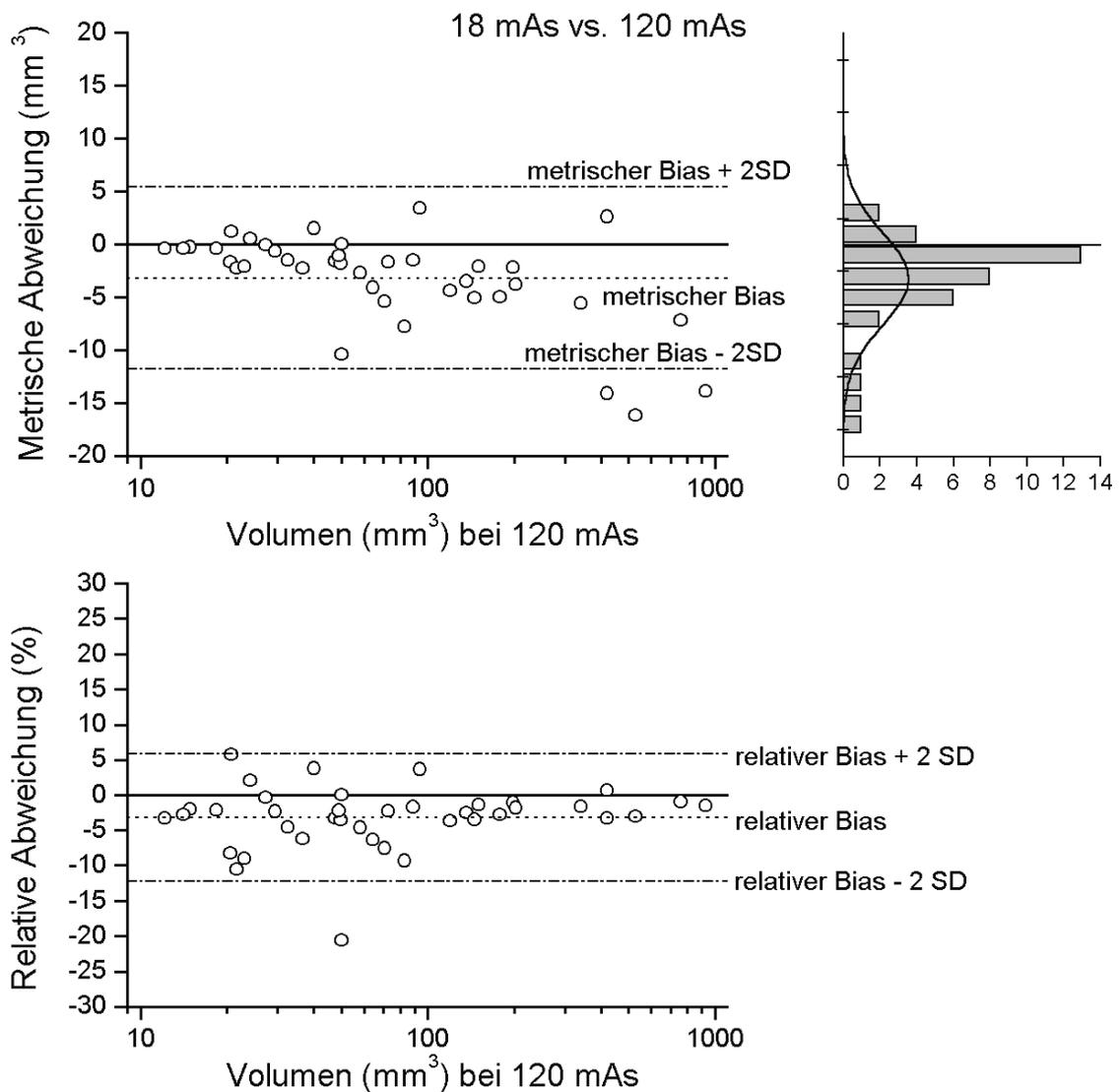


Bild 51: Metrische und relative Abweichung der Messwerte vom Referenzvolumen bei einem Röhrenstrom von 18 mAs. Das bei 18 mAs gemessene Volumen war im Mittel um 3,2% kleiner als das bei 120 mAs gemessene Volumen (relativer Bias: -3,2%).

In Bild 51 sind die metrischen und relativen Abweichungen, die bei einem Röhrenstrom von 18 mAs gemessen wurden, gegen das Referenzvolumen angetragen. Mit eingezeichnet wurden auch die obere und untere Grenze des Bereichs, innerhalb dessen statistisch 95% der Messwerte liegen (Bias \pm doppelte Standardabweichung). Ausreißer mit besonders großer metrischer Abweichung traten vor allem bei großen Volumina auf, Ausreißer mit besonders großer relativer Abweichung waren dagegen häufiger bei kleinen Volumina.

In Tabelle 18 ist das bei den jeweiligen Röhrenströmen gemessene mittlere Volumen aufgelistet. In Tabelle 19 wurden die aus den relativen Abweichungen vom Referenzvolumen berechneten statistischen Größen zusammengestellt. In Tabelle 20 wurde der

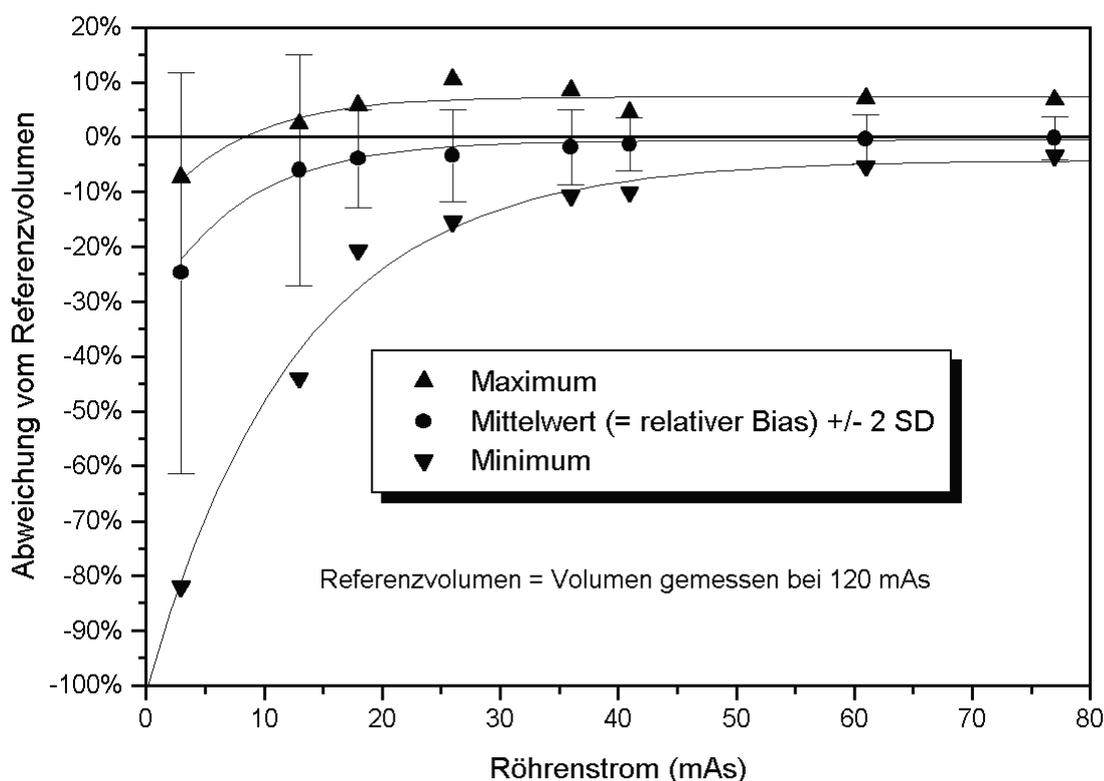


Bild 52: Maximale, minimale und mittlere relative Abweichung vom Referenzvolumen in Abhängigkeit des Röhrenstromes. Mit abnehmendem Röhrenstrom reduzierte sich im Mittel das gemessene Volumen (negativer Bias). Um den Trend zu veranschaulichen wurden Näherungskurven hinzugefügt. Der Minimalwert bei 0 mAs wurde dazu gleich -100% gesetzt, da bei unendlich kleinem Röhrenstrom überhaupt kein Volumen mehr messbar ist.

In Bild 52 sind Maximal-, Minimal- und Mittelwert (relativer Bias) sowie die doppelte Standardabweichung der relativen Abweichung vom Referenzvolumen gegen den Röhrenstrom angetragen. Die doppelte Standardabweichung markiert den Bereich, in dem statistisch 95% der Messwerte liegen.

Um den Trend zu veranschaulichen, wurden Näherungsfunktionen hinzugefügt. Der minimale relative Volumetriefehler bei 0 mAs wurde dazu gleich -100% gesetzt, da im Grenzfall eines unendlich kleinen Röhrenstroms (applizierte Strahlendosis $\rightarrow 0$) überhaupt kein Volumen ($V = 0$) mehr gemessen werden kann.

3.2.3.4 Abhängigkeit von der Herdgröße

In Tabelle 21 und Tabelle 22 sind die mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen und die mittlere relative Abweichung (relativer Bias) in Abhängigkeit des Röhrenstromes für drei verschiedene Herdgrößen (< 5 mm, $5 - 10$ mm und > 10 mm) aufgelistet.

Die mittlere absolute Abweichung nahm bei gleichem Röhrenstrom in der Regel mit zunehmender Größe der Läsionen ab. Für Rundherde > 10 mm kam es erst unterhalb von 13 mAs zu einer deutlichen Zunahme der mittleren absoluten Abweichung. Auch

der relative Bias nahm in der Regel mit zunehmender Größe der Läsionen betragsmäßig ab.

Eine Röhrenstromreduktion von 18 mAs auf 13 mAs führte vor allem bei den großen Läsionen zu einer deutlichen Zunahme der volumetrischen Abweichung.

Tabelle 21: Mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen in Abhängigkeit der Herdgröße

Röhrenstrom	Mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen (\pm SD)		
	< 5 mm (n=21)	5 – 10 mm (n=15)	> 10 mm (n= 3)
120 mAs			
77 mAs	1,7% (\pm 1,5%)	1,2% (\pm 1,3%)	0,6% (\pm 0,3%)
61 mAs	2,0% (\pm 1,8%)	1,2% (\pm 1,1%)	0,7% (\pm 0,4%)
41 mAs	2,2% (\pm 1,5%)	1,8% (\pm 2,4%)	0,6% (\pm 0,3%)
36 mAs	2,5% (\pm 2,7%)	3,0% (\pm 2,7%)	1,1% (\pm 0,0%)
26 mAs	4,5% (\pm 3,9%)	3,0% (\pm 2,5%)	0,7% (\pm 0,6%)
18 mAs	5,0% (\pm 4,5%)	3,0% (\pm 2,2%)	1,8% (\pm 1,1%)
13 mAs	6,5% (\pm 6,6%)	8,1% (\pm 11,1%)	15,8% (\pm 21,8%)
3 mAs	24,4% (\pm 21,2%)	16,7% (\pm 7,0%)	39,1% (\pm 26,2%)

Tabelle 22: Mittlere relative Abweichung vom Referenzvolumen (relativer Bias) in Abhängigkeit der Herdgröße

Röhrenstrom	Mittlere relative Abweichung vom Referenzvolumen (\pm SD)		
	< 5 mm (n=21)	5 – 10 mm (n=15)	> 10 mm (n= 3)
77 mAs	-0,2% (\pm 2,3%)	-0,4% (\pm 1,8%)	-0,6% (\pm 0,3%)
61 mAs	-0,4% (\pm 2,7%)	-0,4% (\pm 1,6%)	-0,7% (\pm 0,4%)
41 mAs	-1,3% (\pm 2,3%)	-1,0% (\pm 2,8%)	-0,4% (\pm 0,6%)
36 mAs	-1,9% (\pm 3,2%)	-0,8% (\pm 4,0%)	-1,1% (\pm 0,0%)
26 mAs	-3,4% (\pm 4,9%)	-1,9% (\pm 3,5%)	-0,6% (\pm 0,8%)
18 mAs	-3,9% (\pm 5,6%)	-2,5% (\pm 2,9%)	-1,8% (\pm 1,1%)
13 mAs	-6,1% (\pm 7,0%)	-7,8% (\pm 11,4%)	-15,8% (\pm 21,8%)
3 mAs	-24,4% (\pm 21,2%)	-16,7% (\pm 7,0%)	-39,1% (\pm 26,2%)

3.2.3.5 Abhängigkeit von der Lokalisation der Läsionen

In Tabelle 23 ist die mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen in Abhängigkeit des Röhrenstromes für Rundherde im dorsalen, mittleren und ventralen Lungendrittel (vgl. Bild 42) zusammengestellt.

Im dorsalen Lungendrittel waren die Abweichungen im Durchschnitt größer als im übrigen Bereich der Lunge. Im ventralen und mittleren Lungendrittel waren die Abweichungen in etwa vergleichbar. Mit abnehmendem Röhrenstrom vergrößerte sich in der Regel die mittlere relative Abweichung in allen drei Bereichen.

Der relative Bias (Tabelle 24) hatte im dorsalen Drittel negativere Wert als in den übrigen Bereichen. In diesem Bereich wurde bei reduziertem Röhrenstrom also häufiger ein Volumen gemessen, das kleiner als das Referenzvolumen war.

Bei Rundherden, die im dorsalen Lungendrittel gelegen waren, war der kritische Röhrenstrom, bei dem die volumetrische Abweichung vom Referenzvolumen erstmals 10% überschritt, am größten. In Bild 53 sind zwei Rundherde abgebildet, die im dorsalen Lungendrittel gelegen waren. Der kritische Röhrenstrom betrug bei der linken Läsion

36 mAs, bei der rechten Läsion 41 mAs. Die linke Läsion hatte einen mittleren Durchmesser von etwa 4 mm und war relativ glatt begrenzt. Die rechte Läsion hatte eine Größe von etwa 6 mm und war relativ unscharf begrenzt.

Tabelle 23: Mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen in Abhängigkeit der Herdlokalisation

Röhrenstrom	Mittlere absolute Abweichung vom Referenzvolumen (\pm Standardabweichung)		
	ventrales Drittel (n=13)	mittleres Drittel (n=14)	dorsales Drittel (12)
77 mAs	1,5% (\pm 1,8%)	1,1% (\pm 1,1%)	1,7% (\pm 1,2%)
61 mAs	1,9% (\pm 2,2%)	1,1% (\pm 1,0%)	1,9% (\pm 1,3%)
41 mAs	1,8% (\pm 1,5%)	1,2% (\pm 0,9%)	2,9% (\pm 2,6%)
36 mAs	1,6% (\pm 1,4%)	1,7% (\pm 1,6%)	4,7% (\pm 3,4%)
26 mAs	3,0% (\pm 3,2%)	2,1% (\pm 1,6%)	6,0% (\pm 3,9%)
18 mAs	4,3% (\pm 5,0%)	3,0% (\pm 2,9%)	4,9% (\pm 3,0%)
13 mAs	8,5% (\pm 13,1%)	7,0% (\pm 10,7%)	10,5% (\pm 7,3%)
3 mAs	27,9% (\pm 24,8%)	15,1% (\pm 8,9%)	28,6% (\pm 11,2%)

Tabelle 24: Mittlere relative Abweichung vom Referenzvolumen (relativer Bias) in Abhängigkeit der Herdlokalisation

Röhrenstrom	Mittlere relative Abweichung vom Referenzvolumen (Relativer Bias) (\pm Standardabweichung)		
	ventrales Drittel (n=13)	mittleres Drittel (n=14)	dorsales Drittel (12)
77 mAs	+ 0,2% (\pm 2,3%)	- 0,6% (\pm 1,5%)	- 0,5% (\pm 2,1%)
61 mAs	+ 0,1% (\pm 2,9%)	- 0,5% (\pm 1,4%)	- 0,9% (\pm 2,1%)
41 mAs	- 0,4% (\pm 2,3%)	- 1,0% (\pm 1,2%)	- 2,1% (\pm 3,3%)
36 mAs	- 0,8% (\pm 2,0%)	- 0,3% (\pm 2,4%)	- 3,3% (\pm 4,9%)
26 mAs	- 1,2% (\pm 4,3%)	- 2,0% (\pm 1,7%)	- 4,7% (\pm 5,6%)
18 mAs	- 3,7% (\pm 5,5%)	- 2,1% (\pm 3,6%)	- 4,0% (\pm 4,2%)
13 mAs	- 6,2% (\pm 12,8%)	- 6,7% (\pm 10,9%)	- 10,5% (\pm 7,3%)
3 mAs	- 27,9% (\pm 24,8%)	- 15,1% (\pm 8,9%)	- 28,6% (\pm 11,2%)

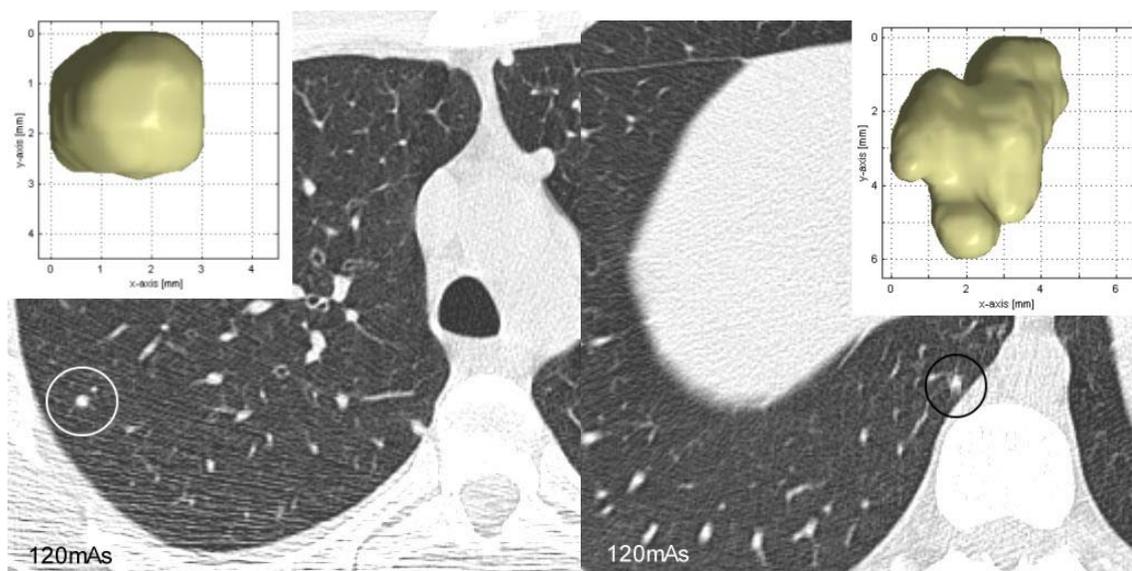


Bild 53: Zwei Läsionen (links Nr. 7, rechts Nr. 25 nach Tabelle 17 auf Seite 77), bei denen bereits eine Reduktion des Röhrenstromes auf 36 mAs bzw. 41 mAs zu einer volumetrischen Abweichung von mehr als 10% führte. Beide befanden sich im posterioren Lungendrittel, wo das Bildrauschen größer als in den übrigen Bereichen war.

4 DISKUSSION

Die frühzeitige Erkennung malignitätsverdächtigen Wachstums kleiner pulmonaler Rundherde im Niedrig-Dosis-CT setzt eine hohe Präzision volumetrischer Messungen voraus. Es war das Ziel dieser Arbeit, den Einfluss der Strahlendosis auf die Präzision der Volumetrie zu untersuchen und damit der Frage nachzugehen, welche Strahlendosis mindestens erforderlich ist, um mit Hilfe der Volumetrie eine Größenprogredienz zuverlässig nachweisen zu können. Damit stellt sich aber auch die Frage: Welche absolute Genauigkeit der Volumetrie ist mit Hilfe der Computertomographie überhaupt möglich?

Absolute Genauigkeit der Volumetrie

Voraussetzungen für eine hohe absolute Genauigkeit der Volumetrie, d.h. Übereinstimmung von gemessenem und tatsächlichem Volumen (Sollvolumen) der digitalen Tumervolumetrie mit Hilfe der CT sind:

1. Eine klare anatomische Abgrenzung von Tumorgewebe und Umgebung, d.h.
 - a) ein möglichst großer Dichteunterschied zwischen Tumor und Umgebung
 - b) eine klare Differenzierung zwischen Tumor und angrenzenden Strukturen, die nicht zum Tumor gehören
2. Eine scharfe Abbildung des Tumors in einem dreidimensionalen CT-Bilddatensatz, d.h. ein hohes Orts- und Kontrastaufklärungsvermögen des CT-Gerätes
3. Eine präzise Volumetrie-Software, mit deren Hilfe das Volumen aus dem Primärdatensatz rekonstruiert und berechnet werden kann

In der vorliegenden Arbeit wurde das Volumen mit Hilfe einer semiautomatischen Segmentationsmethode mit Schwellenwertverfahren (siehe Kap. 2.6) berechnet. Für eine vergleichbare Volumetriemethode bestimmten Yankelevitz et al. an Phantomen eine Präzision von $\pm 3\%$ [106]. Sie volumetrierten dabei Silikonkugeln, die in ein *homogenes* Medium (Schaumstoff) mit einem Schwächungswert ähnlich dem von Luft eingebettet waren (Scan- und Rekonstruktionsparameter: 140 kV, 200 mA, 1 mm Kollimation, 0,5 mm Rekonstruktionsintervall, 96 mm FoV, hochauflösender Faltungskern).

Die Phantomuntersuchungen der vorliegenden Arbeit ergaben eine volumenabhängige Präzision der Volumetrie mit einer mittleren Abweichung vom Sollvolumen von bis zu 18%, wobei das Sollvolumen selbst mit einem messtechnisch bedingten Fehler von etwa 3-5% bestimmt wurde.

Ein Grund für die größeren volumetrischen Abweichungen in der vorliegenden Arbeit könnte die geringere Ortsauflösung aufgrund der Wahl eines Standardfaltungskerns anstelle eines hochauflösenden Faltungskerns sein.

Hauptursache für den größeren Messfehler dürfte jedoch sein, dass sich die volumetrisierten Plastilinkugeln in dieser Arbeit im Gegensatz zu den volumetrierten Objekten in der Arbeit von Yankelevitz et al. in einer *inhomogenen* Matrix (zerstückelter Kork) befanden. Wie die Oberflächenrekonstruktionen der Plastilinmodelle gezeigt haben, kann die Volumenberechnung durch angrenzende Matrixanteile, die in die Konturberechnung miteingehen, verfälscht werden (vgl. z.B. die Oberflächenrekonstruktion des Plastilinmodells in Bild 36).

Dass die Matrix einen entscheidenden Einfluss auf das berechnete Volumen haben kann, belegen auch die Abweichungen der volumetrischen Messwerte für isovolumetrische Plastilinkugeln, die sich an unterschiedlichen Stellen innerhalb des Phantoms befanden (vgl. Tabelle 9).

Eine Inhomogenität der Matrix stellt also einen limitierenden Faktor für eine hohe Präzision der Volumetrie dar. Auch das Lungengewebe ist inhomogen. Es setzt sich aus Bündeln von Pulmonalarterien und Bronchien, interlobulären Septen, in denen Lungenvenen und Lymphgefäße verlaufen, Alveolarzellen sowie interzellulären Flüssigkeiten und anderen Geweben zusammen. Alle diese Strukturen können Einfluss auf das gemessene Volumen haben. Da eine präzise Sollwertmessung *in vivo* praktisch kaum möglich ist, gibt es bislang noch keine exakten Angaben über die absolute Genauigkeit der Volumetrie *in vivo*. Die an dem anthropomorphen Thoraxphantom in der vorliegenden Arbeit ermittelte Präzision von etwa $\pm 18\%$ dürfte jedoch realistischer als die von Yankelevitz et al. gegen Luft bestimmte Präzision von $\pm 3\%$ sein. Eine derart hohe Präzision dürfte *in vivo* nur für scharf abgegrenzte Läsionen in einer homogenen Umgebung ohne Bezug zu angrenzenden Strukturen möglich sein.

Prinzipiell werden bei einer schwellenwertbasierten Volumetriemethode nur Voxel mit einer Dichte oberhalb des Schwellenwertes dem Volumen zugerechnet. Diejenigen Voxel, die an der Grenzfläche zwischen dem volumetrierten Objekt und der Matrix

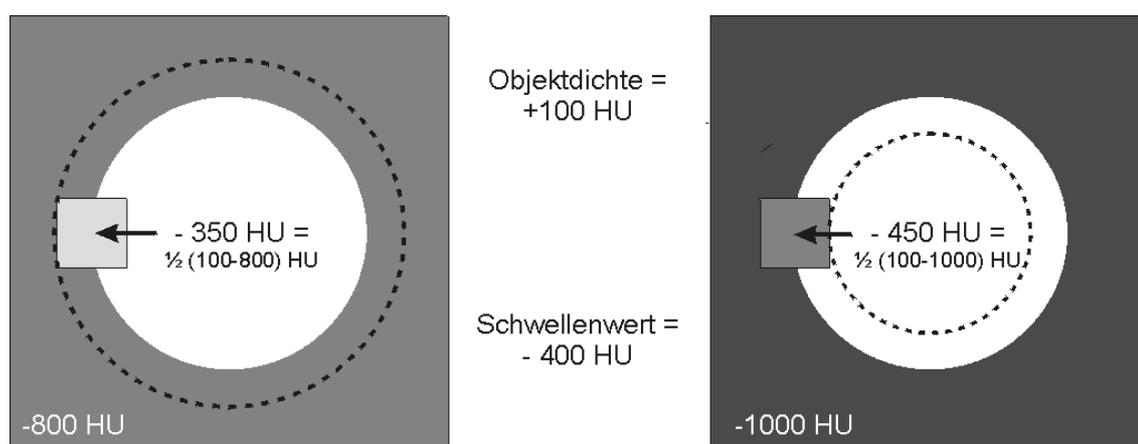


Bild 54: Einfluss des Objekthintergrundes (Matrix) auf das berechnete Volumen: Aufgrund des Partialvolumeneffektes haben Voxel an der Grenzfläche zwischen Objekt und Matrix einen aus der Objekt- und Matrixdichte gemittelten Dichtewert (schattierte Fläche). Bei höherer Matrixdichte (linkes Bild) haben daher im Mittel mehr Oberflächenvoxel eine Dichte oberhalb des Schwellenwertes als bei geringer Matrixdichte (rechtes Bild). Das berechnete Objektvolumen (gestrichelte Linie) vergrößert sich also mit zunehmender Matrixdichte.

gelegen sind (= Oberflächenvoxel), haben aufgrund des Partialvolumeneffektes einen aus Objekt- und Matrixdichte gemittelten Dichtewert. Entspricht der Schwellenwert etwa dem Mittelwert aus Objekt- und Matrixdichte, so gehen nur Voxel mit einem Objektanteil von mehr als 50% in die Volumenberechnung ein. Vergrößert sich der Dichtewert der Matrix, in der sich das volumetrierte Objekt befindet, so vergrößert sich auch die Dichte der Oberflächenvoxel, was dazu führt, dass im Mittel mehr Voxel dem Volumen zugerechnet werden (vgl. Bild 54).

Der mittlere Dichtewert der Lunge ist hauptsächlich vom intrapulmonalen Luftgehalt abhängig und variiert bei gesunden Erwachsenen etwa zwischen -700 und -900 HE. Bei Lungenerkrankungen mit vermehrtem intrapulmonalen Luftgehalt (z.B. Lungenemphysem) werden Pixeldichtewerte von unter -900 HE gemessen, in minderbelüfteten Arealen (Dystelektasen) können die Pixeldichtewerte dagegen weit über -700 HE betragen. Spirometrisch kontrollierte densitometrische Messungen haben ergeben, dass die Pixeldichtewerte außerdem stark mit der Atemtiefe variieren (ca. 100-200 HU höher in Expiration als in Inspiration) [47]. Das gemessene Volumen hängt bei konstantem Schwellenwert also auch von dem intrapulmonalen Luftgehalt bzw. der Atemtiefe ab: Ein in einem emphysematösen Lungenareal oder in Inspiration gemessenes Volumen ist kleiner als ein im Bereich einer Dystelektase oder in Expiration gemessenes Volumen.

Wie stark Partialvolumeneffekte den Wert des berechneten Volumen beeinflussen, hängt von der Größe des Voxels im Verhältnis zum Objektvolumen bzw. vom Anteil oberflächlich gelegener Voxel ab. Für eine Kugel mit einem Durchmesser von 10 mm liegen bei einer Voxelgröße von etwa $0,6 \text{ mm}^3$ rund ein Drittel aller Voxel an der Oberfläche (vgl. Tabelle 25 und Bild 56). Würden infolge einer veränderten Matrixdichte sämtliche Oberflächenvoxel aus dem Volumen ausgeschlossen werden, so ergäbe sich ein Volumenunterschied von 33%. Für eine Kugel mit einem Durchmesser von 3 mm betrüge die maximale Volumendifferenz sogar 81%.

Die Genauigkeit der Volumetrie hängt neben dem Dichteunterschied (Kontrast) zwischen Objekt und Matrix auch vom Schwellenwert ab (vgl. Bild 20 auf Seite 38). Je niedriger der Schwellenwert liegt, umso mehr Voxel werden dem Volumen zugerechnet. Bei der verwendeten Volumetrie-Software (Prototyp Siemens LungCare) betrug der Schwellenwert -400 HU und entsprach damit etwa dem Mittelwert aus dem typischen Dichtewert intrapulmonaler Läsionen (ca. +100 HU) und dem Dichtewert von Lungengewebe (ca. -900 HU). Möglicherweise wurde der Schwellenwert etwas zu niedrig gewählt, sodass zu viele Voxel in die Volumenberechnung eingingen.

Einen Einfluss auf die absolute Genauigkeit der Volumetrie dürfte auch der in der vorliegenden Arbeit verwendete morphologische Öffnungsfilter (MÖF) gehabt haben, durch den die Oberfläche vor der Volumenberechnung geglättet wurde (vgl. Kap. 2.6.4). Möglicherweise war der MÖF ein Grund für die Volumenunterschätzung der kleinen Plastilinkugeln. Da die Konturen der im Phantom volumetrierten Plastilinkugeln relativ glatt waren, dürfte der Einfluss des morphologischen Öffnungsfilter auf die Präzision insgesamt jedoch relativ gering gewesen sein.

Reproduzierbarkeit der Volumetrie

Um eine Größenprogredienz zwischen zwei Kontrolluntersuchungen sicher erfassen zu können, ist es von großer Bedeutung, dass die volumetrischen Messergebnisse nicht nur *genau*, sondern von Untersuchung zu Untersuchung auch *reproduzierbar* sind.

Die Reproduzierbarkeit der Volumetrie hängt prinzipiell von untersuchungsabhängigen sowie von patientenabhängigen Faktoren ab:

Zu den *untersuchungsabhängigen Faktoren* zählen die nie exakt reproduzierbare *Positionierung des Patienten* auf der Untersuchungsliege sowie die Messfeldfläche (FOM = field of measurement), die bei jeder CT-Untersuchung neu an den Patientenumfang angepasst werden muss. Kontrolluntersuchungen sollten möglichst am selben CT-Gerätetyp sowie bei gleichen Scan- und Rekonstruktionsparametern erfolgen, um technisch bedingte Einflüsse auf die Volumetrie zu minimieren.

In der vorliegenden Arbeit kam eine *semiautomatische* Volumetriemethode zur Anwendung, bei der das Ergebnis an zwei Stellen durch den Untersucher interaktiv beeinflusst wurde. Zum einen musste auf einem CT-Schnittbild ein sog. Saatpunkt festgelegt werden, der innerhalb des Rundherdes lag und in etwa sein Zentrum markierte. Eine zentrumsferne Wahl der Saatpunktkoordinaten führte im Einzelfall zu Messwertunterschieden von bis zu 5 %. Zum anderen war in einigen Fällen eine *Modifikation der Grenze zwischen Rundherd und Umgebung* notwendig, um beispielsweise einmündende Gefäße aus der Volumenberechnung auszuschließen. Die Festlegung der Grenze konnte besonders bei unklaren anatomischen Verhältnissen sehr willkürlich sein und zu Volumendifferenzen von bis zu 25% führen (vgl. Bild 33).

Um den untersucherabhängigen Einfluss auf die Volumetrie zu minimieren, wären *vollautomatisierte* Volumetrierverfahren erstrebenswert. Entsprechende Algorithmen, die Rundherde selbstständig detektieren und anschließend nach definierten Kriterien volumetrieren, sind derzeit in Entwicklung [4, 52].

Zu den *patientenabhängigen Faktoren* zählt zum Beispiel die Atemtiefe, die sich nie exakt reproduzieren lässt. Wie oben gezeigt, können unterschiedliche Inspirationstiefen zu veränderten Volumetrieergebnissen führen. Kontroll-CTs sollten daher stets in gleicher Atemlage durchgeführt werden. In der Praxis dürfte sich vor allem bei Patienten mit Ventilationsstörungen aufgrund verändertem intrapulmonalen Luftgehalts größere Streubreiten der Volumetrie ergeben. Aber auch im Intervall zwischen zwei Messungen neu auftretende bzw. sich zurückbildende Lungenerkrankungen, durch die sich der Kontrast zwischen der volumetrierten Läsion zur Umgebung ändert, könnten zu Messunterschieden führen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Reproduzierbarkeit der Volumetrie am Phantom untersucht. Damit konnte nur die untersuchungs- bzw. untersucherabhängige Variabilität der Volumetrie bestimmt werden. Patientenabhängige Einflussfaktoren blieben unberücksichtigt.

Die Phantomuntersuchungen ergaben, dass die Reproduzierbarkeit der computertomographischen Volumenmessung vor allem von der Größe und Form des volumetrierten Objektes jedoch kaum von der verwendeten Strahlendosis abhängt. Die Messvariabilität war um so größer, je kleiner die Struktur war und je stärker ihre Form von der Kugelgestalt abwich (vgl. Bild 37 und Tabelle 10).

Durch die Positionsänderung des Phantoms zwischen den Einzelmessungen veränderte sich jeweils auch die relative Lage des volumetrierten Objektes gegenüber der Scanebene und somit der Dichtewert jedes einzelnen Voxels. Da vor allem Dichtewertveränderungen oberflächlich gelegener Voxel Auswirkung auf die Konturen und somit das berechnete Volumen haben, reagiert die Volumetrie auf Dichtewertveränderungen umso empfindlicher, je größer der Anteil an Oberflächenvoxeln ist.

Die Vergrößerung der Messwertvariabilität mit abnehmender Objektgröße erklärt sich dadurch, dass mit abnehmendem Durchmesser D das Verhältnis von Oberfläche (proportional zu D^2) zu Volumen (proportional zu D^3) und damit der Anteil an Oberflächenvoxeln in etwa proportional zu $1/D$ wächst.

In Tabelle 25 sind die Gesamtzahl sowie der Anteil oberflächlich gelegener Voxel einer Kugel in Abhängigkeit des Durchmessers angegeben. Für die Berechnung der Werte wurde die in der vorliegenden Arbeit verwendete Voxelgröße ($0,62 \times 0,62 \times 0,7 \text{ mm}^3$) zugrundegelegt.

In Bild 55 wurde die Standardabweichung der volumetrischen Messwerte (vgl. Tabelle 10) als Maß für die Reproduzierbarkeit gegen den Anteil oberflächlich gelegener Voxel angetragen. Es ergibt sich über einen weiten Bereich eine lineare Abhängigkeit. Dies belegt, dass die Messwertvariabilität zumindest für kleine Volumina mit dem Anteil oberflächlich gelegener Voxel korreliert.

Tabelle 25: Volumen (V), Gesamtzahl und Anzahl oberflächlich gelegener Voxel einer Kugel in Abhängigkeit vom Durchmesser (\varnothing) bei einer Voxelgröße von $0,62 \times 0,62 \times 0,7 \text{ mm}^3$.

\varnothing (mm)	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0
V (mm^3)	0,5	4,2	14,1	33,5	65,4	113,1	179,6	268,1	381,7	523,6
N_{gesamt}	2	16	53	125	243	420	667	996	1419	1946
$N_{\text{Oberfläche}}$	2	15	43	86	144	217	305	409	527	661
in %	100%	94%	81%	69%	59%	52%	46%	41%	37%	34%

Anmerkung: Die Anzahl oberflächlich gelegener Voxel wurde berechnet, indem das Volumen einer Kugeloberflächenschicht der Breite d eines Voxels durch das Voxelvolumen ($0,62 \times 0,62 \times 0,7 \text{ mm}^3$) geteilt wurde. Aufgrund der annähernd isotropen Voxelgeometrie wurde die Voxelbreite d durch die dritte Wurzel aus dem Voxelvolumen approximiert.

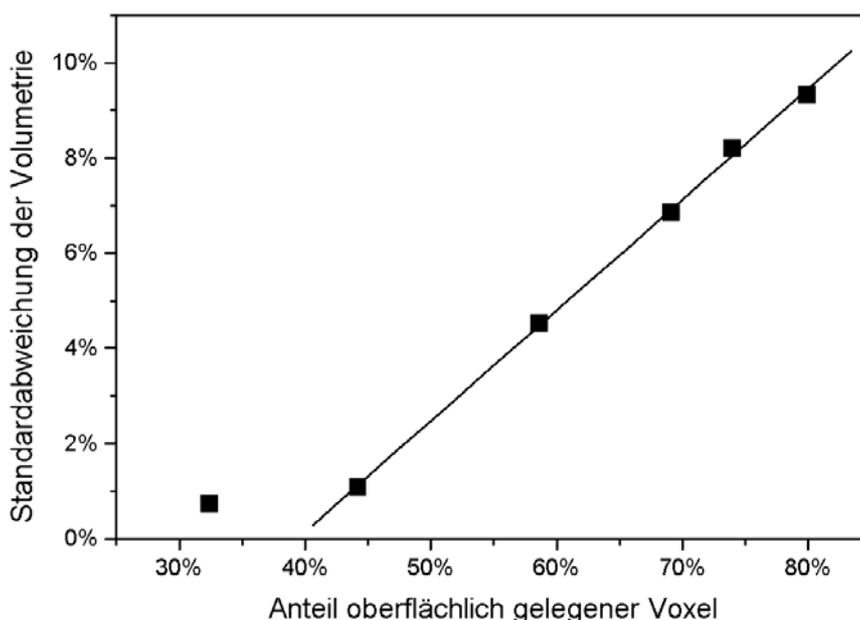


Bild 55: Standardabweichung der Volumetrie vs. Anteil oberflächlich gelegener Voxel

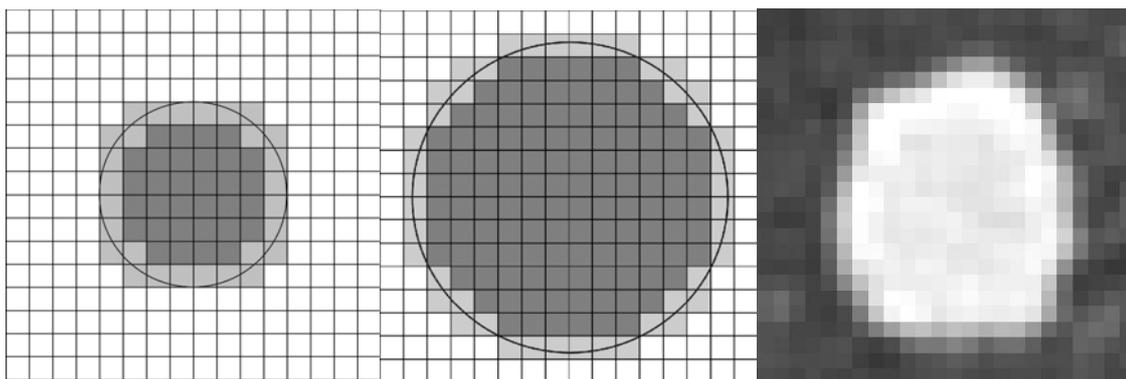


Bild 56: Mit abnehmender Tumorgroße steigt der Anteil oberflächlich gelegener Voxel (hellgrau), die sowohl Objekt- als auch Matrixanteile beinhalten (Partialvolumeneffekt). Je größer der Anteil dieser Oberflächenvoxel ist, umso empfindlicher reagiert die Volumetrie auf Dichteschwankungen. Die Dichteschwankungen können durch eine Positionsänderung oder durch Bildrauschen bedingt sein. Zum Vergleich ist rechts ein CT-Ausschnitt einer realen sphärischen Läsion (\varnothing ca. 10 mm) abgebildet.

Dies erklärt auch, warum die Reproduzierbarkeit bei sphärischen Objekten besser war als bei Objekten mit einer von der Kugelform abweichenden Gestalt, z.B. kubischen oder ellipsoidförmigen Objekten (vgl. Tabelle 10). Die Kugelform hat bei gleichem Volumen die geringste Oberfläche und somit auch den geringsten Anteil oberflächlich gelegener Voxel.

Je stärker die Abweichung von der Kugelform ist, umso mehr Voxel liegen zwangsläufig an der Oberfläche und umso empfindlicher reagiert die Volumetrie auf Positionsveränderungen bzw. Dichtewertveränderungen oberflächlich gelegener Voxel.

Auswirkung des morphologischen Öffnungsfilters (MÖF) auf die Reproduzierbarkeit der Volumetrie

Man stelle sich einen unscharf begrenzten Tumor mit einer Vielzahl kleiner Ausziehungen vor (z.B. einen Rundherd wie den ganz rechts im Bild 6 auf Seite 18). Eine allzu exakte Berechnung seiner Oberfläche hätte zur Folge, dass dieser Tumor die Form eines „Stechapfels“ und nicht die eines *Rundherdes* bekäme. Das Volumen würde mehr von Oberflächendetails als von der Größe abhängen.

Durch den in der verwendeten Volumetrie-Software implementierten morphologischen Öffnungsfiler (MÖF) wurde die Oberfläche des Rundherdes vor der Volumenberechnung geglättet (vgl. Bild 34 auf Seite 56). Da sich durch den MÖF auch die Anzahl oberflächlich gelegener Voxel reduziert, wird die Volumetrie weniger empfindlich für Oberflächendetails und somit reproduzierbarer. Allerdings wird die Verbesserung der Reproduzierbarkeit im Einzelfall mit Einbußen in der absoluten Genauigkeit einhergehen, da durch den MÖF netto mehr Voxel aus dem Volumen heraus- als hinzugerechnet werden.

Der MÖF dürfte insbesondere bei niedriger Strahlendosis einen größeren Einfluss auf die Volumetrie gehabt haben, da in diesem Fall das Bildrauschen und somit auch die Dichteschwankungen oberflächlich gelegener Voxel zunahmen.

Einfluss der Strahlendosis auf die Reproduzierbarkeit der Volumetrie

Die Phantomuntersuchungen ergaben, dass die Reproduzierbarkeit der volumetrischen Messung durch eine Reduktion des Röhrenstromes von 120 mAs auf 20 mAs kaum beeinflusst wird. Für kleine Volumina führte die Strahlendosisreduktion sogar zu einer geringfügigen Reduktion der Messwertvariabilität (vgl. Tabelle 11).

Wie sich eine Reduktion der Strahlendosis auf die In-vivo-Reproduzierbarkeit der Volumetrie auswirkt, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Es ist anzunehmen, dass sich der *untersucherabhängige* Messfehler bei niedriger Strahlendosis vergrößert. Denn mit zunehmendem Bildrauschen wird die Grenze zwischen Tumor und Umgebung unschärfer, wodurch zum einen die Wahl der Saatpunktkoordinaten und zum anderen die Festlegung der Tumorgrenzen willkürlicher wird.

Wormanns et al. bestimmten die Reproduzierbarkeit der Volumetrie in vivo. Sie führten dazu an Patienten mit bekannten Lungenmetastasen im Abstand von wenigen Minuten zwei Niedrigdosis-CT-Untersuchungen des Thorax durch und ermittelten das Volumen der Läsionen (n= 151) in beiden Scans mit Hilfe einer neueren Version der Volumetrie-Software LungCare. Bei 95% der Herde mit einer Größe < 10 mm betrug die relative Abweichung der beiden volumetrischen Messwerte vom Mittelwert weniger als 20%. Dieser Wert entspricht in etwa der maximalen volumetrischen Messvariabilität, die in der vorliegenden Arbeit am Phantom für kleine Objekte mit einem Durchmesser von etwa 3 mm bestimmt wurde (vgl. Bild 37). Die Reproduzierbarkeit der Volumetrie dürfte in vivo also insbesondere für größere Läsionen etwas schlechter als am Phantom sein.

Einfluss der Strahlendosis auf die Präzision der Volumetrie

Der Einfluss der Strahlendosis auf die Präzision der Volumetrie wurde in der vorliegenden Arbeit am Phantom und in vivo untersucht. Als Referenz wurde das bei 120 mAs (Standard) gemessene Volumen gewählt und für die Messungen bei niedrigerem Röhrenstrom der relative volumetrische Messfehler (= relative Abweichung vom Referenzvolumen) bestimmt. Es wurde dabei angenommen, dass sich der absolute volumetrische Messfehler (Abweichung vom tatsächlichen Volumen) mit abnehmendem Röhrenstrom vergrößert und das Referenzvolumen am genauesten mit dem tatsächlichen Volumen übereinstimmt.

Sowohl die Phantom- als auch die In-vivo-Untersuchungen ergaben, dass sich der relative volumetrische Messfehler mit abnehmendem Röhrenstrom im Mittel vergrößert, wobei die relativen Abweichungen bei kleineren Läsionen in der Regel größer waren.

Die In-vivo-Untersuchungen ergaben bei 18 mAs eine mittlere relative Abweichung von 5% (Maximum 20,7%) für Läsionen mit einer Größe < 5 mm, 3% (Maximum 9,4%) bei einer Größe zwischen 5 und 10 mm und 1,8% bei einer Größe über 10 mm (Maximum 3,1%).

Die größeren Abweichungen bei den kleinen Läsionen sind darauf zurückzuführen, dass bei diesen aufgrund des höheren Anteils oberflächlich gelegener Voxel Partialvolumeneffekte eher zum Tragen kommen als bei großen Läsionen (vgl. Bild 56). Dies erklärt auch, warum größere Abweichungen vor allem bei bizarr geformten bzw. unscharf begrenzten Läsionen auftraten, bei denen das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen besonders groß war (vgl. Bild 48 und Bild 53).

Den Einfluss der Morphologie auf die Strahlendosisempfindlichkeit der Volumetrie belegen auch die Phantomuntersuchungen, bei denen sich mit zunehmender Abweichung von der Kugelgestalt (sphärisch \rightarrow annähernd sphärisch \rightarrow kubisch \rightarrow ellipsoid) größere volumetrische Abweichungen ergaben (vgl. Tabelle 15).

Erklärung für den negativen Bias bei den In-vivo-Untersuchungen

Das bei reduziertem Röhrenstrom gemessene Volumen war bei den In-Vivo-Untersuchungen im Mittel *kleiner* als das Referenzvolumen (Bias < 0), wobei sich die Differenz mit abnehmendem Röhrenstrom vergrößerte (relativer Bias bei 77 mAs $-0,3\%$, bei 18 mAs $-3,2\%$ und bei 3 mAs $-22,3\%$, vgl. hierzu auch Bild 52 auf Seite 81).

Die Röhrenstromreduktion wurde bei den In-vivo-Untersuchungen durch Hinzufügen von artifiziellem Rauschen (Rohdatenverrauschung) simuliert. Es wäre daher prinzipiell denkbar, dass der negative Bias nur ein Artefakt ist, der durch die Rohdatenverrauschung entstanden ist und bei realer Röhrenstromreduktion nicht auftritt. Allerdings ist eine Verkleinerung des gemessenen Volumens mit abnehmendem Röhrenstrom auch plausibel. Denn im Grenzfall eines unendlich kleinen Röhrenstromes (mAs-Wert $\rightarrow 0$) wird überhaupt keine Strahlung appliziert, somit ist auch kein Volumen mehr messbar.

Einen Beitrag an der Volumenverkleinerung mit abnehmendem Röhrenstrom könnte auch der morphologische Öffnungsfilter (MÖF) haben (vgl. Kap. 2.6.4). Im Durchschnitt werden nämlich mehr Voxel durch *Erosion* aus dem Volumen entfernt als durch *Dilatation* wieder hinzugefügt (vgl. Bild 34). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein oberflächlich gelegenes Voxel entfernt wird, steigt mit zunehmendem Hintergrundrauschen, da die Oberfläche hierdurch künstlich aufgeraut wird und somit durch den MÖF mehr Voxel entfernt werden müssen, um die Oberfläche wieder zu glätten.

Wie viele Voxel von der volumetrierten Struktur insgesamt durch den MÖF netto entfernt werden, hängt von der *Kompaktheit* der volumetrierten Struktur ab. Da die Plastikugeln im Phantom alle eine kompakte Struktur (Kompaktheitsfaktor $CF > 52\%$) hatten, könnte dies ein Grund dafür sein, warum der Bias bei den Phantommessungen nahezu Null war. Die realen Läsionen hatten dagegen zum Teil sehr bizarre Formen. Bei starkem Rauschen kam es daher vor, dass sich Volumenanteile im Bereich dünner Hälse „abschnürten“, was je nach Größe der Struktur zu einer mehr oder weniger großen Volumenreduktion führte (vgl. Bild 48).

Die realen Läsionen waren im Vergleich zu den simulierten Rundherden außerdem unschärfer begrenzt. Da mit abnehmendem Röhrenstrom die Oberflächendetails im Rauschen untergehen, ist die Wahrscheinlichkeit, dass oberflächlich gelegene Voxel durch den MÖF aus dem Volumen entfernt werden, für unscharf begrenzte Läsionen größer als für scharf begrenzte Läsionen. Dies erklärt, warum selbst bei Läsionen mit kompakter Form mit zunehmendem Bildrauschen im Mittel ein kleineres Volumen gemessen wurde (vgl. hierzu Bild 47).

Einfluss der Herdlokalisierung innerhalb der Lunge auf die Volumetrie

Messungen des Pixelrauschens an verschiedenen Stellen des Thorax-CTs haben ergeben, dass der lokale Rauschwert σ (Standardabweichung der Dichtewerte innerhalb eines ROIs annähernd homogener Dichte) innerhalb der Lunge etwa um den Faktor 2 variiert. Die Spannbreite der gemessenen Rauschwerte betrug bei 120 mAs etwa 120 HE bis 250 HE.

Innerhalb einer Transversalebene nahm der Rauschwert im Mittel von dorsal nach ventral und von zentral nach peripher ab. Die höheren Rauschwerte im dorsalen Drittel der Lunge erklären sich dadurch, dass hier mehr strahlenabsorbierende Gewebe (Wirbelsäule, Scapulae, dorsaler Rippenanteil, Rückenmuskulatur) als in den übrigen Bereichen im Strahlengang liegen (vgl. Bild 42).

Die größten Rauschwerte wurden bei dem untersuchten Thorax-CT im Bereich der äußersten apikalen Spitze der Lunge gemessen ($\sigma = 250$ HE). Aufgrund der zentralen Lage der Wirbelsäule sowie des im Verhältnis zum Lungenquerschnitt dickeren Weichteilmantels ist hier die absorbierte Strahlenmenge besonders groß (vgl. Bild 43).

Im Bereich der Lungenbasis tragen vorwiegend die Oberbauchorgane (v.a. Leber und Milz) sowie der Weichteilmantel, zum Teil auch das Herz zur Strahlenschwächung bei.

Da der untersuchte Patient einen sehr schlanken Körperbau hatte, entsprachen die gemessenen Rauschwerte in etwa denen weiter kranial gelegener Bereiche. Bei adipösen Patienten dürften im Bereich der Lungenbasis jedoch weit höhere Rauschwerte gemessen werden.

Die Bestimmung der örtlichen Rauschwertverteilung mit Hilfe von ROIs ist kritisch, da die Rauschwertmessung durch anatomische Strukturen (v.a. kleine Gefäße), die innerhalb der ROIs liegen, beeinflusst wird. Bei den gemessenen Rauschwerten handelt es sich daher um die Summe aus einem physikalisch bedingten Rauschwert (Quantenrauschen) und einem „anatomischen“ Rauschwertanteil, der sowohl von der Dichte anatomischer Strukturen (pro Volumen) als auch von ihrem Pixeldichtewert (in HE) abhängt. Daher wurden in den zentralen Lungenbereichen, in denen die Dichte anatomischer Strukturen größer war, auch höhere Rauschwerte als in den peripheren Bereichen gemessen.

Aufgrund der Variation des lokalen Bildrauschens innerhalb der Lunge, war zu erwarten, dass die Genauigkeit der Volumetrie nicht nur vom Röhrenstrom sondern auch von der Lokalisation der Läsion innerhalb der Lunge abhängen würde.

Im dorsalen Drittel war der relative volumetrische Fehler bei reduziertem Röhrenstrom im Durchschnitt größer als im ventralen bzw. medialen Drittel (vgl. Tabelle 23). Das bedeutet, dass bei gleichen Anforderungen an die Präzision der Volumetrie für Läsionen im dorsalen Drittel ein höherer Röhrenstrom erforderlich ist als für Läsionen im anterioren bzw. mittleren Drittel.

Die Präzision der Volumetrie einer einzelnen Läsion hängt also weniger von der kumulativen Strahlendosis als vielmehr von der *effektiv* am Ort der Läsion wirksamen Strahlendosis ab. Geht man davon aus, dass das Bildrauschen innerhalb der Lunge etwa um den Faktor 2 variiert, so ist eine Variation des Röhrenstromes um den Faktor 4 erforderlich, um volumetrische Abweichungen aufgrund unterschiedlicher Strahlenabsorption auszugleichen.

Im dorsalen Lungendrittel war außerdem der relative Bias größer (relativer Bias bei 26 mAs: – 4,7% im dorsalen, – 2,1% im mittleren, – 1,2% im ventralen Drittel, vgl. Tabelle 24). Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass höheres Pixelrauschen - sei es durch Röhrenstromreduktion oder Strahlenabsorption bedingt - im Mittel zu einer Verminderung des gemessenen Volumens führt.

Anforderungen an die Tumorummetrie, Frage nach dem minimal erforderlichen Röhrenstrom

Die Aufgabe der Tumorummetrie in der Frühdiagnostik des Bronchialkarzinoms liegt darin, zu einem möglichst frühen Zeitpunkt und mit hoher Konfidenz eine Aussage über die Dignität des Tumors zu treffen. Es stellt sich die Frage, bis auf welchen Minimalwert die Strahlendosis (bzw. der Röhrenstrom) reduziert werden darf, um gerade noch

eine ausreichende Sensitivität zur Erfassung malignitätsverdächtigem Wachstums zu gewährleisten.

Die Toleranzgrenzen des volumetrischen Messfehlers richten sich nach der kleinsten Volumenänderung, die erfasst werden soll. Im allgemeinen gilt die Regel, dass eine Zustandsänderung (in unserem Fall eine Volumenänderung) mit Sicherheit erst festgestellt werden kann, wenn sie das 2,8-fache der Standardabweichung („ $2 \cdot \sqrt{2}$ “- oder „ 3σ “-Regel) überschritten hat [48, S. 165].

Das bedeutet, dass bei einer volumetrischen Messgenauigkeit von 18% die Volumenänderung mindestens 50% betragen muss. Um eine Volumenverdopplung nachzuweisen, ist hingegen eine Messgenauigkeit von 36% ausreichend. Für mehr als 70% der in dieser Arbeit volumetrierten Läsionen könnte also selbst bei 3 mAs noch eine Volumenverdopplung zuverlässig nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 20).

Voraussetzung für eine hohe Sensitivität ist allerdings, dass die Läsionen auch erkennbar sind. In einer Studie von Itoh et al. wurde gezeigt, dass die Erkennbarkeit intrapulmonaler Rundherde in Thorax-CT-Aufnahmen unterhalb eines kritischen Röhrenstromes von etwa 12 - 20 mAs signifikant abnimmt [42]. In dem in dieser Arbeit untersuchten Thorax-CT waren bei 18 mAs noch alle Läsionen gut erkennbar. Unterhalb von 13 mAs nahm die Erkennbarkeit der Läsionen subjektiv deutlich ab. Vor allem kleine und im dorsalen Lungendrittel gelegene Läsionen gingen mit abnehmendem Röhrenstrom zunehmend im Rauschen unter (vgl. Bild 46).

Außerdem konnte nicht jede erkennbare Läsion mit der zur Verfügung stehenden Volumetrie-Software auch volumetriert werden. Dies erklärt sich dadurch, dass bei zu großem Bildrauschen mit Hilfe der Schwellenwertmethode keine zusammenhängende Oberfläche der Struktur mehr rekonstruiert und somit auch kein Volumen mehr berechnet werden konnte. Bei einem Röhrenstrom von 13 mAs waren 4 von 39 (10%) Läsionen nicht mehr volumetrierbar, wovon alle eine Größe < 5 mm hatten. Bei 3 mAs stieg die Anzahl nicht volumetrierbarer Läsionen auf 13 (33%) an. Davon hatten 8 eine Größe < 5 mm, 5 eine Größe von 5 – 10 mm.

Der minimal erforderliche Röhrenstrom zur Erfassung einer Volumenverdopplung liegt also etwa im Bereich zwischen 13 und 20 mAs.

Die Sensitivität zur Erfassung malignen Wachstums hängt daneben auch von der Länge des Screeningintervalls ab. Je länger der Abstand zweier aufeinanderfolgender Screeninguntersuchungen ist, desto sicherer kann zwischen einem benignen und malignen Prozess unterschieden werden, da die Größen- bzw. Volumendifferenz mit zunehmendem zeitlichen Abstand wächst.

Ist die Intervalllänge zu kurz, so reicht die Sensitivität der Volumetrie unter Umständen nicht aus, um eine Volumenvermehrung nachzuweisen. Außerdem kann es bei diskontinuierlich wachsenden Prozessen vorkommen, dass zwischen zwei Kontrolluntersuchungen überhaupt kein Wachstum stattfindet. Eine zu lange Intervalllänge birgt andererseits das Risiko, dass es innerhalb des Intervalls zu einer raschen Tumorvergrößerung

kommt. Es gilt letztlich einen Kompromiss zwischen der Zuverlässigkeit der Dignitätsbestimmung und einer zumutbaren Wartezeit für den Patienten zu finden.

Schließlich hängt die Treffsicherheit der volumetrischen Dignitätsbeurteilung auch von der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors ab (vgl. Bild 8).

Für einen Tumor mit einer Tumorverdopplungszeit (TVZ) von beispielsweise 800 Tagen müsste die Volumetriemethode nach einem Screeningintervall von 6 Monaten sensitiv zur Erfassung einer Volumenzunahme von 17% sein, d.h. der volumetrische Fehler dürfte nur etwa 6% sein. Eine derart kleine Volumenzunahme wäre nur für größere Läsionen (ab einer Größe von etwa 5 mm) zuverlässig erfassbar.

Bei einer TVZ von 180 Tagen würde es dagegen nach 6 Monaten ausreichen, eine Volumenverdopplung nachzuweisen. Dies wäre auch für kleinere Läsionen selbst bei einem Röhrenstrom 18 mAs möglich.

Der volumetrische Bias dürfte innerhalb der klinisch relevanten Strahlendosen (Röhrenstrom > 13 -20 mAs) kaum ins Gewicht gefallen. Auf die Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit wird er außerdem nur dann einen Einfluss haben, wenn Basis- und Kontrolluntersuchungen bei unterschiedlichen Röhrenströmen durchgeführt werden. Um eine bestmögliche Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, sollten Basis- und Kontrolluntersuchungen jedoch möglichst bei gleichem Röhrenstrom durchgeführt werden.

Limitationen der vorliegenden Arbeit, offene Fragen und Ausblick

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergaben, kann die Morphologie der volumetrierten Objekte Auswirkung auf die Präzision sowie die Strahlendosisempfindlichkeit (bzw. Rauschempfindlichkeit) der Volumetrie haben. Die meisten der in dieser Arbeit volumetrierten Objekte waren relativ scharf begrenzt. Viele der Läsionen, die im Rahmen eines Screenings untersucht werden, sind jedoch unscharf begrenzt. Es stellt sich daher die Frage, ob Läsionen mit unscharfer Randbegrenzung eine höhere Strahlendosisempfindlichkeit der Volumetrie aufweisen und somit größere Röhrenströme erfordern als solche mit glatter Begrenzung.

Insbesondere die Volumetrie von peripheren Adenokarzinomen mit sog. Milchglasverschattungen (engl.: ground glass opacity) könnte sich bei zu geringer Strahlendosis als problematisch erweisen, da solche Läsionen aufgrund des geringeren Kontrastes früher im Rauschen untergehen. Eine verminderte volumetrische Präzision dürfte sich jedoch gerade bei diesen Läsionen nachteilig auf die Dignitätsbeurteilung auswirken, da diese meistens auch langsamer wachsen [3].

Neben der in der vorliegenden Arbeit verwendeten schwellenwertbasierten Segmentationsmethode existieren eine Reihe weiterer Verfahren zur Segmentierung der interessierenden Struktur gegenüber ihrer Umgebung, wie z.B. das Bereichswachstumsverfahren (engl.: region growing) oder das Wasserscheidenverfahren [33]. Letzteres soll sich als sehr nützlich bei der Segmentierung von kontrastarmen Läsionen erwiesen haben, wes-

halb es sich auch besonders gut für die Volumetrie verrauschter Bilddatensätze eignen dürfte.

Daneben könnte die Rauschempfindlichkeit der Volumetrie möglicherweise auch durch Anwendung rauschmindernder Algorithmen vor der Bildsegmentation verbessert werden, was sich auch positiv auf die Erkennbarkeit der Läsionen auswirken würde.

Durch verbesserte Volumetrietechniken (CT-Technik, Bildentrauschung, Volumetriemethode) wird es in Zukunft also unter Umständen möglich sein, die Präzision der Volumetrie weiter zu optimieren und auch die minimal erforderliche Strahlendosis noch weiter zu reduzieren.

Welche Strahlendosis, Volumetriemethode und Intervalllänge am besten geeignet sind, malignes Wachstum mit Hilfe volumetrischer Messungen nachzuweisen, kann letztlich nur retrospektiv aus den Ergebnissen von Screeningstudien geklärt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Niedrigdosis-Spiralcomputertomographie stellt eine vielversprechende Methode zur Frühdiagnostik des Bronchialkarzinoms dar. Mit ihrer Hilfe können kleine intrapulmonale Rundherde ab einem Durchmesser von etwa 2-3 mm mit hoher Sensitivität und bei geringem Strahlenrisiko für den Screening-Teilnehmer erkannt werden. Aufgrund der hohen Inzidenz benigner Rundherde ist die frühzeitige Erkennung malignitätsverdächtigen Wachstums bei Verlaufskontrollen von großer Bedeutung, was eine hohe Präzision volumetrischer Messungen voraussetzt.

Aus physikalischen Gründen vergrößert sich mit abnehmender Strahlendosis das Bildrauschen. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche Auswirkungen dies auf die Reproduzierbarkeit und Präzision der Volumetrie kleiner pulmonaler Rundherde hat. Hierfür wurden volumetrische Messungen an synthetischen, in ein Thoraxphantom eingebetteten Rundherden sowie an 39 realen Rundherden eines Patienten mit pulmonalen Seminom-Metastasen bei unterschiedlichen Röhrenströmen durchgeführt. Als Referenz wurde ein Röhrenstrom von 120 mAs gewählt. Die Röhrenstromreduktion wurde für die In-vivo-Untersuchungen nicht an der CT-Konsole vorgenommen, sondern durch Verrauschung von CT-Rohdaten simuliert, um eine Mehrfachexposition des Patienten zu vermeiden.

Die Phantomuntersuchungen ergaben, dass die Reproduzierbarkeit der Volumetrie im wesentlichen von der Größe und Morphologie der volumetrierten Struktur jedoch kaum von der verwendeten Strahlendosis (innerhalb von 20 – 120 mAs) abhängt. Es wurde gezeigt, dass die Streubreite der volumetrischen Messwerte in etwa mit dem Anteil oberflächlich gelegener Voxel korreliert. Demzufolge war die Reproduzierbarkeit bei großen, sphärischen Strukturen mit einem geringen Oberflächen-Volumen-Verhältnis besser als bei kleinen Strukturen mit einer von der Kugelform abweichenden Gestalt (Standardabweichung ca. 10% bei Sphären mit einem Durchmesser von 3 mm, ca. 1% bei Sphären mit einem Durchmesser von 10 mm).

Es wurde außerdem gezeigt, dass die umgebende Matrix die volumetrische Messung beeinflusst und somit einen limitierenden Faktor für eine hohe absolute Genauigkeit der Volumetrie (Übereinstimmung von gemessenem und tatsächlichem Volumen) darstellt. Mit Hilfe der verwendeten schwellenwertbasierten Volumetriemethode konnte am Phantom bei einem Röhrenstrom von 120 mAs eine absolute Genauigkeit von etwa $\pm 18\%$ erzielt werden.

Mit abnehmendem Röhrenstrom vergrößerte sich die mittlere absolute Abweichung des gemessenen Volumens vom Referenzvolumen stetig. Dabei ergaben die In-vivo-Untersuchungen einen negativen Bias, d.h. die bei reduziertem Röhrenstrom gemessenen Volumina waren im Mittel kleiner als die Referenzvolumina. Oberhalb von 18 mAs lagen die volumetrischen Abweichungen unter 20% und damit im Bereich der natürli-

chen Streubreite der Messungen (Reproduzierbarkeit). Bei 18 mAs hatten 95% der Messungen eine Abweichung von weniger als 10% (Bias: $-3,2\%$, Spannbreite: $-20,7\%$ bis $+5,8\%$). Bei 3 mAs waren alle gemessenen Volumina kleiner als die Referenzvolumina (Bias: -23% , Spannbreite: -82% bis $-7,5\%$).

Im Einzelfall war der Einfluss der Strahlendosis auf die Präzision (Strahlendosisempfindlichkeit) der Volumetrie abhängig von der Größe und Morphologie der volumetrierten Struktur. Die größten Abweichungen ergaben sich bei Läsionen geringer Größe und mit einer stark von der Kugelform abweichenden Gestalt.

Die Präzision der Volumetrie hing außerdem von der Lokalisation der Läsion ab, was auf die Variation des Bildrauschens innerhalb der Lunge zurückgeführt wurde. In den dorsalen Lungenabschnitten, wo das Bildrauschen größer ist, waren die volumetrischen Abweichungen bei gleichem Röhrenstrom im Durchschnitt größer als in den übrigen Bereichen. Um eine vergleichbare Präzision der Volumetrie zu erzielen, waren folglich für Läsionen in jenen Bereichen höhere Röhrenströme erforderlich.

Unterhalb von 18 mAs waren aufgrund des hohen Bildrauschens einige der Läsionen mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Software nicht mehr volumetrierbar (bei 13 mAs 4 von 39, bei 3 mAs 13 von 39), wobei es sich vorwiegend um kleinere, in Bereichen höheren lokalen Bildrauschens gelegene Läsionen handelte. Oberhalb von 18 mAs waren alle Läsionen sowohl gut erkennbar als auch volumetrierbar.

Fazit:

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass bei Reduktion des Röhrenstroms von 120 mAs auf etwa 18 mAs (entsprechend einer Strahlendosisreduktion um etwa 85%) eine ausreichende volumetrische Präzision gewährleistet ist, um eine Volumenverdopplung pulmonaler Rundherde nachzuweisen.

Eine weitere Reduktion des Röhrenstromes ist nicht empfehlenswert, da unterhalb eines Röhrenstromes von etwa 18 mAs sowohl die Erkennbarkeit als auch die Volumetrierbarkeit insbesondere kleinerer Läsionen deutlich abnimmt.

Entscheidend für die Präzision der Volumetrie ist die am Ort der Läsion applizierte Strahlendosis und weniger die kumulative Strahlendosis.

Aufgrund des Bias sollten Kontrollmessungen möglichst bei gleichem Röhrenstrom gemessen werden, um eine hohe Reproduzierbarkeit zu erreichen.

Limitierend für eine hohe absolute Genauigkeit der Volumetrie bleibt letztlich die erreichbare Ortsauflösung des CT-Gerätes, die Genauigkeit der verwendeten Volumetriemethode sowie die anatomische Abgrenzung der Läsion gegenüber ihrer Umgebung.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Alberg AJ, Samet JM. *Epidemiology of Lung Cancer*. Chest 2003; 123 (1): 21S
- [2] Angerstein W, Gursky S, Hegewald H. *Grundlagen der Strahlenphysik und radiologischen Technik in der Medizin*. Georg Thieme Verlag 1987
- [3] Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al. *Evolution of Peripheral Lung Adenocarcinomas. CT Findings Correlated with Histology and Tumor Doubling Time*. AJR 2000; 174: 763-768
- [4] Armato S, M.L.G., Moran C J, Blackburn J T, Doi K, McMahon H. *Computerized Detection of Pulmonary Nodules on CT Scans*. Radio Graphics 1999; 19: 1303-1311
- [5] Bach PB, Kelley MJ, Ramsey CT, Douglas CM. *Screening for Lung Cancer – A Review of the Current Literature*. Chest 2003; 123 (1): 72S-82S
- [6] Bernhardt J, Veit R, Bauer B. *Erhebungen zur Strahlenexposition der Patienten bei der Röntgendiagnostik*. Z Med Phys 1995; 5: 33-39
- [7] Bland J.M., Altman D.G. *Statistical methods for assessing agreements between two methods of clinical measurement*. The Lancet 1986; 307-10
- [8] Brett GZ. *Earlier diagnosis and survival in lung cancer*. BMJ 1969; 4: 260-262
- [9] Brink J A, W.G., McFarland E G. *Optimal Section Spacing in Single-Detector Helical CT*. Radiology, 2000; 214: 575-578
- [10] Coleman RE. *PET in lung cancer*. J Nucl Med 1999; 40(5): 814-820
- [11] Commission of the European Community (1998). *Quality Criteria for computed tomography*. Working Document EUR 16262: 74 - 79
- [12] Costello P, Anderson W, Blume D. *Pulmonary Nodule: Evaluation with Spiral Volumetric CT*. Radiology 1991; 179: 875-876
- [13] Damma S, Patz EF, Goodman PC. *Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias*. Lung Cancer 2001; 33: 11-16
- [14] Diederich S et al. *Helical CT of Pulmonary Nodules in Patients with Extrathoracic Malignancy: CT-Surgical Correlation*. American Journal of Roentgenology 1999; 172: 353-360
- [15] Diederich S et al. *Screening for Early Lung Cancer with Low-Dose Spiral CT: Prevalence in 817 Asymptomatic Smokers*. Radiology 2002; 222:773-781

- [16] Diederich S, Lenzen H et al. *Niedrigdosiscomputertomographie des Thorax*. Radiologe 1996; 36: 475-482
- [17] Diederich S, Lenzen H et al. *Pulmonary Nodules: Experimental and Clinical Studies at Low-Dose CT*. Radiology 1999; 213: 289-298
- [18] Diederich S, Wormanns D, Heindel W. *Bronchialkarzinom-Screening mit Niedrigdosis-CT*. Radiologe 2001. 41: 256-260.
- [19] Diederich S, Wormanns D, Heindel W. *Lung cancer screening with low-dose CT*. Eur J Radiol. 2003; 45: 2-7
- [20] Dt. Krebsgesellschaft: *Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002*, 3. Auflage 2002
- [21] Eddy DM. *Screening for Lung Cancer*. Ann Int Med 1989; 111: 232-237
- [22] Ellis S M, H.J.E., Armstrong P, Hansell D M. *Computed Tomography Screening for Lung Cancer: Back to Basics*. Clinical Radiology 2001; 56: 691-699
- [23] Feinendegen LE, Bond VP, Sondhaus CA, Altman KI. *Cellular signal adaptation with damage control at low dose versus the predominance of DNA damage at high doses*. C.R. Acad.Sci., Science de la vie 1999; 322:245-251
- [24] Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. *Survival from early lung cancer: implications for screening*. Chest 1992; 101: 1013-18
- [25] Fontana RS et al. *Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiological and cytological screening in the Mayo Clinic Study*. Am Rev Resp Dis 1984; 130:561-565
- [26] Frost JK, Ball WC, Levin M et al. *Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiological and cytological screening in the Johns Hopkins study*. Am Rev Resp Dis 1984; 130: 549-554
- [27] Galanski M, Nagel HD, Stamm G. *CT-Expositionspraxis in der Bundesrepublik Deutschland: Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage im Jahre 1999*. Fortschr Röntgenstr 2001; 173:R1-R66
- [28] Garland LH. *The rate of growth and natural duration of primary bronchial cancer*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1966; 96:604
- [29] Gartenschäger M, Schweden F, Gast K et al. *Pulmonary nodules: detection with low-dose versus conventional-dose spiral CT*. Eur Radiol 1996; 8: 609-614
- [30] Greenlee RE et al. *Cancer statistics 2000*. Ca Cancer J Clin 2000; 50:7-33
- [31] Greess H, Baum U, Wolf H et al. *Dose reduction in CT examination of children by an attenuation-based on-line modulation of tube current (CARE Dose)*. Eur Radiol 2002; 12: 1571-1576

-
- [32] H. Jung. *Abschätzung von Nutzen und Risiko eines Mammographiescreenings unter ausschließlichem Bezug auf das Strahlenrisiko*. Radiologe 2001; 41: 385-395.
- [33] Haberäcker P. *Praxis der digitalen Bildverarbeitung und Mustererkennung*. Carl Hanser Verlag München 1995
- [34] Heinz-Peer G, W.F., Nowotny R, Herold C J. *Strahlendosis der verschiedensten CT-Verfahren in der Lungendiagnostik*. Radiologe, 1996; 36: 470-474.
- [35] Helmberger H, B.W., Sendler A, Fink U, Gerhardt P. *Volumetrie abdomineller Tumoren*. Radiologe 1995; 35: 587-591
- [36] Henschke C I et al. *Early Lung Cancer Action Project: Initial Findings on Repeat Screening*. Cancer 2001; 92(1): 153-159.
- [37] Henschke C I et al. *Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening*. The Lancet, 1999. 354: 99-105.
- [38] Herzog P, Jakobs TF, Wintersperger BJ, Nikolaou K, Becker CF, Reiser MF. *Strahlendosis und Möglichkeiten zur Dosisreduktion in der Mehrschicht-CT*. Radiologe 2002; 42: 691-696
- [39] Heyer CM, Bauer TT, Orth M et al. *Virtual multislice-CT-bronchoscopy as a diagnostic tool in patients with endobronchial tumours: case report of a carcinoid tumour*. Pneumonologie. 2003; 57(5): 272-277
- [40] Hidajat N et al. *Survey of Conventional and Spiral CT Doses*. Radiology 2001; 218: 395-401
- [41] International Commission on Radiological Protection (ICRP) Publication 60, 1990. *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Oxford, UK: Pergamon Press, 1991
- [42] Itoh S et al. *Lung Cancer Screening: Minimum Tube Current Required for Helical CT*. Radiology 2000; 215: 175-183
- [43] Jemal A et al. *Cancer Statistics 2003*. Ca Cancer J Clin 2003; 53: 5-26
- [44] Kachelrieß M, Watzke O, Kalender WA. *Generalized multi-dimensional adaptive filtering for conventional and spiral single-slice, multi-slice and cone-beam CT*. Med. Phys. 2001; 28 (4): 475-489
- [45] Kakinuma R et al. *Detection Failures in Spiral CT Screening for Lung Cancer: Analysis of CT Findings*. Radiology 1999; 212: 61-66
- [46] Kalender WA, Polacin A, Süß C. *A Comparison of Conventional and Spiral CT: An Experimental Study on the Detection of Spherical Lesions*. J Comp Ass Tom 1994; 18(2):167-176

- [47] Kalender WA, Rienmuller R, Seissler W, Behr J, Welke M, Fichte H. *Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT*. Radiology 1990; 175: 265-268
- [48] Kalender WA. *Computertomographie; Kapitel 4 und 5*. Publicis MCD Verlag 2000
- [49] Kalender WA. *Grundlagen und Technik der Spiral-CT*. Radiologe 1999; 39:809- 819
- [50] Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. *Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography*. Radiology 1996; 201:798-802
- [51] Kim YH, Kyung SL, Primack SL et al. *Small Pulmonary Nodules on CT Accompanying Surgically Resectable Lung Cancer: Likelihood of Malignancy*. J Thor Imag 2002; 17: 40-46
- [52] Ko J P, B.M. *Chest CT: Automated Nodule Detection and Assessment of Change over Time - Preliminary Experience*. Radiology 2001; 218: 267-273
- [53] Kreuser E D, Weidenmaier W, Egghart G, Hautmann R, Hetzel W D, Wolff H. *Praktikabilität und Relevanz der Tumolvolumetrie zur Stadienklassifikation und Remissionsbeurteilung bei Keimzelltumoren*. Urologe 1989; 28: 344-349
- [54] Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P. *Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrolment*. Cancer 1986; 57:2427-2437
- [55] Lenzen H, Roos N, Diederich S, Meier N. *Strahlenexposition bei der Niedrigdosiscomputertomographie des Thorax*. Radiologe 1996; 36: 483-488
- [56] Levi F et al. *Trends in mortality from lung cancer in the European Union. 1955-1994*. Lancet 1999; 356: 742-743
- [57] Li H, Boiselle PM, Shepard JO, Trotman-Dickenson B, McCloud TC. *Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules*. AJR 1996; 167: 105-109
- [58] Lissner F. *Radiologie I, Kap. 3.6: Strahlenkrebs*. Enke-Verlag 1986, 3. Auflage
- [59] Lund G, Heilo A. *Computed tomography of pulmonary metastases*. Acta Radiol 1982; 23: 617-620
- [60] McFarlane MJ, Feinstein AR, Wells CK. *Clinical features of lung cancers discovered as a postmortem "surprise"*. Chest 1986; 90: 520-523
- [61] Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB. *Impact of early detection on the clinical course of lung cancer*. Surg Clin North Am 1987; 67: 909-924

-
- [62] Melamed MR. *Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study*. Cancer 2000; 89(11): 2356-2362
- [63] Mountain CF. *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer*. Chest 1997; 111: 1710-1717
- [64] Muhm JR et al. *Lung cancer detected during a screening programme using 4-month chest radiographs*. Radiology 1983; 148: 609-616
- [65] Nagel HD. *Strahlenexposition in der Computertomographie*. ZVEI 1999
- [66] 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
- [67] NCCLS. *Method comparison and bias estimation using patient samples; Approved guideline*. NCCLS EP9-A 1995; ISBN 1-56238-283-7
- [68] Nesbitt JC et al. *Survival in early-stage lung cancer*. Ann Thor Surg 1995; 60: 466-472
- [69] Ost D, Fein AM, Steven HF. *The Solitary Pulmonary Nodule*. N Engl J Med 2003; 348: 2535-42
- [70] Patz EF, Goodman PC, Bepler G. *Screening for Lung Cancer*. N Engl J Med 2000; 343: 1627-33
- [71] Prokop M, Memarsadhegi M, Homolka P. *Non-quantum noise limits low-dose applications of multislice CT*. Radiology 2001; 221 (P):367
- [72] Prokop M. *Dosisoptimierung in der thorakalen Computertomographie*. Radiologe 2001; 41: 269-278
- [73] Prokop M. *Spiral-CT der Lunge – Technik, Befunde, Stellenwert*. Radiologe 1996; 36: 457-469
- [74] Prokop M. *Überblick über Strahlendosis und Bildqualität in der Computertomographie*. Fortschr Röntgenstr 2002; 174: 631-636
- [75] Quint LE, Park CH, Iannettoni M D. *Solitary Pulmonary Nodules in Patients with Extrapulmonary Neoplasms*. Radiology 2000; 217: 257-261
- [76] Remy-Jardin, Remy J, Giraud F, Marquette CH. *Pulmonary nodules: detection with thick section spiral-CT versus conventional CT*. Radiology 1993; 187: 381-387
- [77] Rösler JA, Voitowitz HJ. *Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz und Sterblichkeit an bösartigen Tumoren in der Bundesrepublik Deutschland*. Schriftenreihe des Hauptverbandes der Gewerblichen Berufsgenossenschaften. Forschungsbericht Asbest VI, 1993

- [78] Rusinek H et al. *Pulmonary Nodule Detection : Low-Dose versus Conventional CT*. Radiology 1998; 209: 243-249
- [79] Samai E, F.M.J., Eyer W R. *Detection of Subtle Lung Nodules: Relative Influence of Quantum and Anatomic Noise on Chest Radiographs*. Radiology 1999; 213: 727-734
- [80] Samett JM. *The epidemiology of lung cancer*. Chest 1993; 103: 20
- [81] Schaller S, Flohr T, Klingenberg K et al. *Spiral Interpolation Algorithm for Multislice Spiral CT – Part I: Theory*. IEEE Trans Med Imag 2000; 19(9): 822-834
- [82] Selikoff IJ. *Latency of asbestosis disease among insulation workers in the United States and Canada*. Cancer 1980; 46: 2736-2740
- [83] Seo J B et al. *Atypical Pulmonary Metastases: Spectrum of Radiologic Findings*. Radiology 2001; 21: 403-417
- [84] Shah R et al. *Results of surgical treatment of stage I and II lung cancer*. J Cardiovasc Surg 1996; 69: 685-692
- [85] Shields TW, Higgings GA Jr, Mathews MJ, et al. *Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung*. J Cardiovasc Surg 1982; 84: 481-488
- [86] Shopland DR et al. *Toward a tobacco-free society*. Semin. Oncol. 1990; 17: 402-412
- [87] Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. *American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2003*. Ca Cancer J Clin 2003; 53: 27-43
- [88] Sobue T, Suzuki R, Matsuda M et al. *Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated*. Cancer 1992; 69: 685-692
- [89] Sone S et al. *Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner*. Lancet 1998; 351:1242-1245
- [90] Statistisches Bundesamt. *Todesursachenstatistik 1968 bis 1997*. Zweigstelle Bonn 1999
- [91] Steele JD, Buell P. *Asymptomatic solitary pulmonary nodules: host survival, tumour size, and growth rate*. J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 65:140
- [92] Svensen SJ. *What is the significance of finding calcifications in pulmonary masses on CT scans ?* Am J Roentgenol 1995; 164: 505-506
- [93] Svensen SJ et al. *Lung Cancer Screening with CT: Mayo Clinic Experience*. Radiology 2003; 226: 756-761
- [94] Svensen SJ et al. *Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study*. Radiology 2000; 214:73-80

-
- [95] Svensen SJ et al. *Screening for Lung Cancer with Low-Dose Spiral Computed Tomography*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 508-513
- [96] Takashima S, Sone S, Li F. *Small Solitary Pulmonary Nodules ($\leq 1\text{cm}$) Detected at Population-Based CT Screening for Lung Cancer: Reliable High-Resolution CT Features of Benign Lesions*. AJR 2003; 180:955-964
- [97] Tan BB, Flaherty KR, Kazervoni EA, Iannettoni MD, *The solitary pulmonary nodule*. Chest 2003; 123: 89S-96S
- [98] Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. *The solitary pulmonary nodule*. Eur J Radiol 2003; 45 : 69-77
- [99] Thomas M et al. *Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms*. Pneumologie 2000; 54: 361-371
- [100] Tumorzentrum München. *Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. W. Zuckschwerdt Verlag München, 5. überarbeitete Auflage 2000
- [101] US Environmental Protection Agency (USEPA). *Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders*. EPA/600/6-006 F
- [102] Weiss W. *Tumour doubling time and survival of men with bronchogenic carcinoma*. Chest 1974; 65:3
- [103] Weißflog D, Matthys H, Hasse J, Virchow JC. *Epidemiologie und Kosten des Bronchialkarzinoms in Deutschland*. Pneumologie 2001; 55:333-338
- [104] Winer-Muram HT et al. *Volumetric Growth Rate of Stage I Lung Cancer prior to Treatment: Serial CT Scanning*. Radiology 2002; 223: 798-805
- [105] Wormanns D, Kohl G, Klotz E, Marheine A, Beyer F, Heindel W, Diederich S. *Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility*. Eur Radiol 2004; 14 (1): 86-92
- [106] Yankelevitz DF et al. *Small Pulmonary Nodules: Volumetrically Determined Growth Rates Based on CT Evaluation*. Radiology 2000; 217: 251-25

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser für die Möglichkeit am Institut für Klinische Radiologie in Großhadern die vorliegende Arbeit durchführen zu können.

Bei Herrn Dr. med. Uwe Schöpf möchte ich mich für die Überlassung des Dissertationsthemas bedanken.

Herrn Dr. med. Peter Herzog danke ich für seine Unterstützung bei der Durchführung der CT-Untersuchungen sowie die Mithilfe bei der Lösung zahlreicher Computer- bzw. Netzwerkprobleme, die zwangsläufig bei der Bewältigung der riesigen Datenmengen auftraten.

Herrn Gerhard Kohl und seinen Mitarbeitern von der Fa. Siemens Medical Solutions in Forchheim danke ich für die Bereitstellung der Volumetrie- und Verrauschungssoftware sowie für die Ausleihe des Lungenphantoms.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Alfred Nischwitz, Leiter des Instituts für Medizinische Bildverarbeitung und Mustererkennung der Fachhochschule München, danke ich für seine kompetente Unterstützung bei Fragen rund um das Thema Segmentierung.

Bei den Mitarbeitern des Instituts für Radiologische Diagnostik am Klinikum Großhadern möchte ich mich für die freundliche Aufnahme während meiner Famulatur- und PJ-Zeit bedanken.

Ganz besonders möchte ich meiner Freundin Simone für ihre Geduld und seelische Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern dafür danken, dass sie mein Studium mitgetragen und mich in meiner Berufswahl immer unterstützt haben.

LEBENS LAUF

Anton Markus Schuster, geb. am 31.01.1969 in München als Sohn von Herrn Anton Josef Schuster, Wirtschaftsingenieur, und seiner Frau Ursula Schuster, geb. Hoffmann, Fremdsprachenkorrespondentin.

1975 – 1979	Grundschule in Hebertshausen, Oberbayern
1979 – 1988	Josef-Effner-Gymnasium in Dachau
1988 – 1989	Wehrdienst bei den Gebirgsjägern in Mittenwald
1989 – 1994	Studium der Physik an der Technischen Universität München
09/1995 – 09/1996	einjährige wissenschaftliche Tätigkeit und Diplomarbeit an der Universität Berkeley, Kalifornien
09/1997	Physikdiplom
1996 – 2002	Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
10/2001 – 07/2002	Praktisches Jahr: Radiologie: Institut für Radiologische Diagnostik, Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München Innere Medizin: Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München Neurochirurgie/Allgemeinchirurgie: Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München
09/2002	Ärztliche Prüfung
02 - 10/2004	Arzt im Praktikum an der Klinik für Strahlentherapie, Klinikum Rechts der Isar, München
seit 10/2004	Assistenzarzt an der Klinik für Strahlentherapie, Klinikum Rechts der Isar, München

Email: t.o.n.i@gmx.net