

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

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

Innovative Methoden in der Lungenbildgebung

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Radiologie
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Dr. med. Judith Eva Spiro
aus Bremen

2025

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Abkürzungsverzeichnis	3
3	Abbildungsverzeichnis	5
4	Tabellenverzeichnis	7
5	Einleitende Zusammenfassung.....	8
6	Auflistung der themenrelevanten wissenschaftlichen Arbeiten.....	12
6.1	Mucus Plug Score prognostiziert das klinische und lungenfunktionelle Ansprechen auf die biologische Therapie bei Patienten mit schwerem Asthma	12
6.2	Erscheinungsformen der COVID-19-Pneumonie in der 1,5 T TrueFISP MRT	14
6.3	Zuverlässigkeit des quantitativen Biomarkers K_{trans} in der dynamischen, kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie von Lungenkarzinomen	19
6.4	Monitoring des Behandlungserfolgs bei Mäusen mit Lungenkarzinom: Vergleich zwischen klinischer CT, klinischer MRT und Mikro-CT.....	22
6.5	Strukturierte Befundung von CT-Untersuchungen bei lungentransplantierten Patienten.....	26
6.6	Softwareunterstützte strukturierte Befundung und halbautomatisierte TNM-Klassifikation für das NSCLC-Staging in einer multizentrischen Machbarkeitsstudie.....	28
7	Literaturverzeichnis	32

2 Abkürzungsverzeichnis

ACT	Asthma Control Test
AIF	arterielle Inputfunktion
BARS	Biologics Asthma Response Score
BORN	Bayernweites-Onkologisches-Radiologie-Netzwerk
BZKF	Bayerisches Zentrum für Krebsforschung
CI	Konfidenzintervall (engl.: confidence interval)
CLAD	Chronische Lungentransplantatabstoßung (engl.: chronic lung allograft dysfunction)
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (engl.: coronavirus disease 2019)
CT	Computertomographie
DCE-MRT	dynamische kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge
ESR	European Society of Radiology
e.V.	eingetragener Verein
FDG	Fluorodesoxyglukose
FeNO	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	Einsekundenkapazität (engl.: forced expiratory volume in 1 second)
FOV	Field of View
FTR	Freitextbefunde (engl.: free text reports)
FVC	forcierte Vitalkapazität (engl.: forced vital capacity)
GAN	German Asthma Net e.V.
GLMM	generalisiertes lineares gemischtes Modell (engl.: generalized linear mixed model)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient (engl.: intraclass correlation coefficient)
K_{trans}	Transferkonstante
MIMEB	Molecular Imaging and Molecular Markers in NSCLC treated with Erlotinib and Bevacizumab, Studie
MPS	Mucus Plug Score
MRT	Magnetresonanztomographie

mSv	Millisievert
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (engl.: non-small cell lung cancer)
OCS	orale Kortikosteroide (engl.: oral corticosteroids)
PET	Positronenemissionstomographie
PBS	phosphatgepufferte Kochsalzlösung (engl.: phosphate-buffered saline)
QIBA	Quantitative Imaging Biomarkers Alliance
ROI	Region of Interest
RSNA	Radiological Society of North America
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (engl.: reverse transcription polymerase chain reaction)
SARS-CoV-2	Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (engl.: severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2)
SR	Strukturierte Befunde (engl.: structured reports)
T	Tesla
TNM	Tumor, Lymphknoten, Fernmetastase (Klassifikationssystem)
TrueFISP	True Fast Imaging with Steady State Precession
wCV	innerprobandlicher Variationskoeffizient (engl.: within-subject coefficient of variation)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Beispiel eines CT-Scans mit Mucus Plugging in axialer (links) und koronarer (rechts) Rekonstruktion. Roter Pfeil: Mucus Plug im Segment 10 rechts..... 13

Abbildung 2. Fähigkeit der 1,5-T-TrueFISP-MRT, Konsolidierungen und Milchglastrübungen zu erkennen. In der CT-Untersuchung (a) einer Person, bei der zwei Tage später mittels RT-PCR COVID-19 nachgewiesen wurde, sind periphere Milchglastrübungen des linken Ober- und rechten Unterlappens (Pfeile) sowie Konsolidierungen des linken Lungenunterlappens (Stern) sichtbar. Die sechs Tage später durchgeführte MRT (b) zeigt Konsolidierungen beider Unterlappen und im linken Oberlappen (Sterne); Milchglastrübungen sind nur im linken Lungenoberlappen erahnbar (Pfeil). Die Thorax-CT (c) einer anderen Person, durchgeführt 14 Tage nach Bestätigung von COVID-19 durch RT-PCR, zeigt Milchglastrübungen (Pfeil) und Konsolidierungen (Sterne), die fast genauso gut auf einem zwei Tage vorher akquirierten MRT-Scan sichtbar sind (d). Bei einem weiteren COVID-19-positiven Individuum finden sich in der CT (e) sowie auch in der vier Tage später durchgeführten MRT (f) Milchglastrübungen mit subpleuraler Aussparung im rechten Lungenoberlappen (Pfeile)..... 17

Abbildung 3. Beispiel für die ROI-Platzierung in einem Lungentumor des linken Oberlappens (links) und die daraus abgeleitete Zeitkurve der Kontrastmittelanreicherung (rechts) unter Verwendung der PulmoMR-Software (Mevis Fraunhofer, Bremen, Deutschland). 21

Abbildung 4. Boxplot, der den Median, das 25. und 75. Perzentil sowie den 1,5-fachen Interquartilsabstand unterhalb des 25. bzw. oberhalb des 75. Perzentils von K_{trans} während der Therapie mit Erlotinib und Bevacizumab darstellt. 21

Abbildung 5. Übersicht über den Segmentierungsprozess. Segmentierung von Mikro-CT- (Reihe a), klinischen CT- (Reihe b) und klinischen MRT-Scans (Reihe c). Nach manueller Definition der Lungen (Spalte 2) wurden belüftetes Lungengewebe (Spalte 3) und Tumorgewebe (Spalte 4) halbautomatisch über einen schwellenwertbasierten Algorithmus segmentiert. 24

Abbildung 6. Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich der mittels Mikro-CT, klinischer CT und klinischer MRT gemessenen Tumorumfänge. Es wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt, in denen die mittels klinischer CT (erste und zweite Reihe) und klinischer MRT (dritte und vierte

Reihe) ermittelten Messungen des Tumolvolumens mit den Ergebnissen der Mikro-CT, die als Goldstandard diente, verglichen wurden. Die y-Achse zeigt die Differenz [ml] und die x-Achse zeigt den Mittelwert [ml] der jeweils verglichenen Messwerte. Horizontale Linien markieren den Mittelwert (durchgezogene Linie) sowie $\pm 1,96$ Standardabweichungen (gepunktete Linien) der Messdifferenz. T0: Zeitpunkt vor Therapie; T1: Zeitpunkt 24 Tage nach Therapiebeginn..... 25

Abbildung 7. Vollständigkeit der radiologischen Befunde, beschrieben als Prozentsatz von SR und FTR, in denen verschiedene Schlüsselmerkmale erwähnt wurden. Sternchen kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Befundtypen. 27

Abbildung 8. Repräsentative Klassifikationsfehler in SR und FTR. A: Primärtumor mit langstreckigem Pleurakontakt, was auf eine Infiltration der viszeralen Pleura (T2a) hinweist; die rein größenbasierte Stadieneinteilung wäre T1c. B: Primärtumor mit einem maximalen Durchmesser von 4,9 cm (T2b) in koronarer Schichtführung, verglichen mit einem maximalen axialen Durchmesser von nur 3,9 cm (T2a). C: Rechtsseitige axilläre Lymphknotenmetastase, die einer extrathorakalen (Fern-)Metastase (M1) entspricht, da sie in der Karte der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) nicht als regionaler Lymphknoten (N3) aufgeführt ist. 30

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Verteilung und Aussehen der Lungenpathologien in CT- und MRT-Scans von Patienten mit COVID-19-Pneumonie (n = 20).....	16
---	----

5 Einleitende Zusammenfassung

Wie die Radiologie im Allgemeinen, so ist auch die Bildgebung der Lunge im Speziellen einem kontinuierlichen Wandel unterworfen, der im Wesentlichen auf der stetigen Neu- und Weiterentwicklung technischer und analytischer Verfahren beruht. Diese kumulative Habilitationsschrift beschäftigt sich mit innovativen Methoden in der Lungenbildgebung und schlägt dabei einen Bogen von der Anwendung eines neuen Scores innerhalb einer traditionellen Modalität – der Computertomographie (CT) – über die Evaluation eines in diesem Kontext vergleichsweise neuen Untersuchungsverfahrens – der Magnetresonanztomographie (MRT) – bis zum Einsatz der strukturierten Befundung der pulmonalen Radiologie.

Die CT hat sich seit ihrer Erfindung in den 1970er Jahren zum Goldstandard für die radiologische Untersuchung der Lunge entwickelt, da sie die Akquise hochaufgelöster, kontrastreicher Bilder ohne Atemartefakte und dadurch eine zuverlässige Diagnostik selbst diskreter Parenchymveränderungen, wie sie beispielsweise bei einer atypischen Pneumonie auftreten, erlaubt¹.

In **Teilprojekt 1** wurde evaluiert, ob ein zu Therapiebeginn im CT ermittelter Mucus Plug Score (MPS) das klinische und lungenfunktionelle Ansprechen auf eine Biologikatherapie bei Patienten* mit schwerem Asthma vorhersagen kann. Hierfür wurden retrospektiv die CT-Scans von 113 biologikanaiven Patienten mit schwerem Asthma ausgewertet. Die Analysen ergaben, dass ein höherer Ausgangs-MPS sowohl mit schlechteren Lungenfunktionsparametern und Inflammationsmarkern vor Therapiebeginn als auch mit größeren Verbesserungen der Lungenfunktion und klinischer Parameter nach vier Monaten Biologikatherapie einhergeht.

Da die CT auf der Anwendung von Röntgenstrahlung basiert, ist sie immer mit einer Strahlenexposition der untersuchten Personen verbunden. Zwar konnten in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte im Hinblick auf die Dosisreduktion erzielt und die effektive Dosis bei CT-Untersuchungen des Thorax dadurch auf Werte um ca. 1,4 mSv gesenkt werden (sog. „Low-Dose-CT“) – die natürliche Strahlenexposition in Deutschland beträgt, zum Vergleich, etwa 2,1 mSv pro Jahr^{2,3}. Einige Personengruppen, wie etwa Tumorpatienten oder

Immunkompromittierte, benötigen jedoch wiederholte CT-Untersuchungen, beispielsweise aufgrund rezidivierender Infektionen oder zum Therapiemonitoring. Die angewandten Strahlendosen addieren sich bei dadurch zu prognostisch relevanten Werten^{3,4}. Das absolute Risiko, nach Applikation von Röntgenstrahlung im Rahmen einer CT an einem strahleninduzierten Malignom zu erkranken, ist insgesamt als gering einzuschätzen. Im diagnostischen Dosisbereich wird nach derzeitigem Wissenstand jedoch ein linearer Zusammenhang zwischen der applizierten Dosis und dem Krebsrisiko angenommen, weshalb stets eine Minimierung der Strahlendosis angestrebt werden sollte⁵.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt ein bildgebendes Verfahren dar, welches auf der Nutzung starker Magnetfelder und Hochfrequenzimpulse zur Anregung von Atomkernen, meist Wasserstoffprotonen, beruht – untersuchte Patienten erleben somit keine Strahlenexposition. Die magnetresonanztomographische Darstellung der Lunge galt lange Zeit als Herausforderung, da das Gewebe eine geringe Protonendichte und sehr kurze T2*-Zeiten aufweist. Zudem erschweren Atem- und Herzpulsationsbewegungen im Thorax die Erzielung einer guten Bildqualität. Die Entwicklung neuer Sequenzen in Kombination mit Atemtriggerung verbesserte in den letzten Jahren jedoch die Lungendarstellung mittels MRT signifikant⁶. Im klinischen Alltag wird die MRT derzeit noch nicht routinemäßig zur Untersuchung der Lunge, wohl aber zur kardialen Diagnostik eingesetzt. Die Lunge befindet sich dabei aufgrund ihrer anatomischen Nachbarschaft zum Herzen stets mit im Untersuchungsvolumen und wird auf den MRT-Bildern mitabgebildet.

In **Teilprojekt 2** wurde untersucht, ob pulmonale Pathologien bei einer Pneumonie im Rahmen der Coronavirus-Krankheit-2019 (engl.: coronavirus disease 2019, COVID-19) in der kardialen MRT zu sehen sind und ob sich dort die typischen Veränderungen zeigen, die aus CT-Untersuchungen Betroffener bekannt sind. Hierfür wurden CT- und MRT-Scans von Patienten mit COVID-19-Pneumonie im Hinblick auf die Verteilung, die Dichte und das Muster pulmonaler Veränderungen sowie auf das Vorliegen von bronchialen Pathologien, Pleuraergüssen und thorakaler Lymphadenopathie ausgewertet. Dabei ergaben sich zwischen CT und kardialer MRT mit Ausnahme von Milchglastrübungen, welche in der CT besser zu sehen waren, keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse von Teilprojekt 2 lassen den Schluss zu, dass asymptomatische Infizierte mit COVID-19-Pneumonie in der kardialen MRT identifiziert und dadurch potenzielle Ansteckungen verhindert werden können. Diese Erkenntnisse sollten auch in möglichen zukünftigen Pandemien berücksichtigt werden.

Mit der Einführung neuer Therapieverfahren gewann die quantitative Bildgebung zur Tumorcharakterisierung und Therapiekontrolle in den letzten Jahren an Bedeutung⁷⁻⁹. Dabei etablierte sich die dynamische Kontrastmittelverstärkte (engl.: dynamic contrast-enhanced, DCE) MRT als nicht-invasive, quantitative Methode zur Analyse der Tumervaskularisation und (Mikro-) Perfusion^{9,10}. Diverse Studien belegen das Potenzial der DCE-MRT zur frühzeitigen Beurteilung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren¹¹⁻¹⁵. Für den routinemäßigen Einsatz des Verfahrens ist unter anderem der Nachweis der Reliabilität der mittels DCE-MRT ermittelten pharmakokinetischen Biomarker essenziell⁹.

In **Teilprojekt 3** wurden die Reliabilität des in der DCE-MRT bei Patienten mit Lungenkarzinom ermittelten pharmakokinetischen Biomarkers K_{trans} analysiert. Dabei konnten ein guter innerprobandlicher Variationskoeffizient (engl.: within-subject coefficient of variation, wCV) sowie eine gute Inter- und Intra-Rater-Reliabilität von K_{trans} für intrapulmonale Tumoren nachgewiesen werden, die Ergebnisse bleiben jedoch hinter den Erwartungen der Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (QIBA) zurück. Dies lässt den Schluss zu, dass der Schwellenwert zur Beurteilung des frühen Therapieansprechens mittels K_{trans} bei pulmonalen Raumforderungen möglicherweise etwas höher definiert werden sollte als bei Tumoren an anderen Lokalisationen.

Klinische MRT- und insbesondere CT-Geräte sind in der westlichen Welt inzwischen weit verbreitet. Anders verhält es sich mit dedizierten Kleintierscannern, bekannt als Mikro-CT und Mikro-MRT, deren Verfügbarkeit aufgrund relativ hoher Anschaffungs- und Wartungskosten begrenzt ist. Die schnittbildbasierte Beurteilung des Therapieansprechens ist jedoch oft unverzichtbarer Bestandteil präklinischer Studien zur Entwicklung neuer Medikamente, insbesondere auch zur Therapie des Lungenkarzinoms¹⁶.

In **Teilprojekt 4** wurde die Eignung klinischer CT- und MRT-Scanner zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Mäusen mit Lungenkarzinom getestet. Dafür wurde die pulmonale Tumormasse der Tiere auf CT- und MRT-Bildern semiautomatisch quantifiziert und mit den Ergebnissen von Mikro-CT-Messungen verglichen. Die Analyse der Ergebnisse von Teilprojekt 2 ergab, dass sich klinische MRT- und CT-Scanner gut für die Verlaufskontrolle und die Bewertung des Therapieansprechens bei Mäusen mit Lungenkarzinom eignen.

Nach Untersuchung und Bildanalyse steht der Befundbericht am Ende der radiologischen Wertschöpfungskette. Er wurde jahrzehntelang in individueller Prosa verfasst, was zu einer großen Heterogenität in Bezug auf Vollständigkeit, Verständlichkeit, Eindeutigkeit und klinischen Nutzen führte¹⁷. Um die Qualität radiologischer Berichte zu steigern, wurde die strukturierte Befundung entwickelt, die sich durch die Anwendung einer thematischen Strukturierung, vorgefertigter Textbausteine und/oder eines kontrollierten Vokabulars auszeichnet^{17,18}. In diversen Studien konnte bereits belegt werden, dass durch strukturierte Befundung die Übersichtlichkeit und Verständlichkeit radiologischer Befunde verbessert, die Anzahl von Diagnosefehlern reduziert und die Vollständigkeit der Berichte gesteigert werden kann¹⁹.

In **Teilprojekt 5** wurde der potenzielle Nutzen strukturierter Befundung für CT-Untersuchungen in der Nachsorge lungentransplantierter Patienten analysiert. Zwei Pneumologinnen bewerteten dafür Freitext- und strukturierte Befunde, die mithilfe eines für diese Studie entwickelten, softwarebasierten Templates erstellt worden waren, im Hinblick auf formale Aspekte, Vollständigkeit, klinische Relevanz und Gesamtqualität. Dabei konnte gezeigt werden, dass die strukturierten den konventionellen Berichten hinsichtlich formaler Aspekte wie Struktur, Länge und Verständlichkeit, aber auch Vollständigkeit, klinischem Nutzen und Gesamtzufriedenheit der überweisenden Kliniker überlegen sind.

Für **Teilprojekt 6** wurde im Rahmen einer Multicenter-Studie ein Softwaretool zur strukturierter Befundung von Staging-Untersuchungen bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) evaluiert. Die strukturierte, softwareunterstützte Befundung lieferte dabei im Hinblick auf die TNM-Klassifikation signifikant korrektere Ergebnisse als die Freitextbefundung und wurde von den teilnehmenden Radiologen positiv bewertet. Als relevanteste Hindernisse für die Implementierung der strukturierter Befundung im klinischen Alltag konnten eine erhöhte Arbeitsbelastung sowie fehlende digitale Infrastruktur herausgearbeitet werden.

*generisches Maskulinum aus Gründen der Lesbarkeit

6 Auflistung der themenrelevanten wissenschaftlichen Arbeiten

6.1 Mucus Plug Score prognostiziert das klinische und lungenfunktionelle Ansprechen auf die biologische Therapie bei Patienten mit schwerem Asthma

Teilprojekt 1: Götschke J, Walter J, Leuschner G, Gerckens M, Götschke M, Mertsch P, Mümmler C, Lenoir A, Barnikel M, Dinkel J, Behr J, Kneidinger N, **Spiro J***, Milger K*. Mucus Plug Score predicts clinical and pulmonary function response to biologic therapy in patients with severe Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2025 Jan 16:S2213-2198(25)00053-4. doi: 10.1016/j.jaip.2025.01.010. *geteilte Letztautorenschaft

Mucus Plugs in den Bronchien sind ein wesentliches Merkmal von schwerem Asthma und können zu anhaltender Atemwegsobstruktion und erhöhter Mortalität bei akuten Asthmaanfällen führen²⁰⁻²². Jüngste Studien deuten darauf hin, dass Biologika die Bildung von Mucus Plugs reduzieren können, indem sie die zugrunde liegende Typ-2-Inflammation blockieren²³⁻²⁷. Ziel dieser Studie war es, zu analysieren, inwiefern ein semiquantitativer Mucus Plug Score (MPS)²⁰ bei biologikanaiven Patienten mit schwerem Asthma mit klinischen und lungenfunktionellen Parametern korreliert und ob er das Ansprechen auf eine Therapie mit Biologika vorhersagen kann.

Hierfür wurden Patienten aus dem Register des German Asthma Net e.V. (GAN) für schweres Asthma selektiert, die innerhalb von zwölf Monaten vor Beginn ihrer Biologikatherapie eine Computertomographie (CT) des Thorax erhalten hatten. Anhand dieser CT-Aufnahmen wurde der MPS bestimmt, wobei jedes Bronchopulmonalsegment im Hinblick auf das Vorhandensein (Score = 1) oder Fehlen (Score = 0) von Mucus Plugs bewertet wurde (**Abbildung 1**). Zusätzlich zum MPS wurden klinische, laborchemische und lungenfunktionelle Ausgangsparameter und Follow-Up-Daten erhoben.

Von insgesamt 113 in die Baseline-Kohorte eingeschlossenen Patienten wiesen 101 nach viermonatiger Biologikatherapie ausreichende Daten für die Follow-up-Analyse auf. Bei 77 % der Patienten konnten in den CT-Aufnahmen Mucus Plugs identifiziert werden, wobei ein medianer MPS von 4 ermittelt wurde. Die multivariate Regressionsanalyse zeigte eine Korrelation zwischen MPS und erniedrigter Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO; rho=-0,26, p=0,01), erniedrigter Einsekundenkapazität (FEV1; rho=-0,24, p=0,009), gesteigertem fraktioniertem exhalierendem Stickstoffmonoxid (FeNO; rho=0,36, p=0,0003) und

Bluteosinophilenzahl (bei Patienten ohne vorangegangene dauerhafte orale Kortikosteroide (OCS), Spearman's $r = 0,39$, $p = 0,002$) zu Beginn der Studie. Eine Korrelation zwischen MPS und Asthma Control Test (ACT) vor Therapiebeginn, Exazerbationen in den letzten 12 Monaten oder der Bronchodilatator-Responsivität (in ml) fand sich nicht.

In der Follow-up-Kohorte konnte eine Korrelation zwischen Baseline-MPS und Reduktion der OCS-Dauertherapie (Spearman's $r = -0,3187$, $p = 0,35$), Verbesserung des ACT (Spearman's $r = 0,4871$, $p < 0,0001$), Verbesserung der Lungenfunktionsparameter FEV1 [% des Sollwerts] (Spearman's $r = 0,3266$, $p = 0,0008$), forcierte Vitalkapazität (FVC) [% des Sollwerts] (Spearman's $r = 0,2525$, $p = 0,0109$) und FEV1/FVC (Spearman's $r = 0,2267$, $p = 0,0226$) sowie der kombinierten klinischen Ansprechrate, gemessen durch den Biologics Asthma Response Score (BARS; Spearman's $r = 0,3128$, $p = 0,0012$), nach 4 Monaten Biologikabehandlung nachgewiesen werden. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich zudem, dass der Ausgangs-MPS signifikant mit der Verbesserung von FEV1 ($\beta = 0,72$, $p = 0,01$) und ACT ($\beta = 0,24$; $p = 0,001$) unter Biologikatherapie korrelierte. Keine Korrelation hingegen bestand zwischen MPS und Änderung der Exazerbationsrate (Spearman's $r = -0,07$, $p = 0,51$).

Zusammenfassend konnte in dieser retrospektiven Studie ein Zusammenhang zwischen dem mittels CT erhobenen MPS, der Lungenfunktion und der Typ-2-Inflammation vor Therapiebeginn sowie zwischen MPS und dem Ansprechen auf Biologikatherapie bei Patienten mit schwerem Asthma belegt werden.

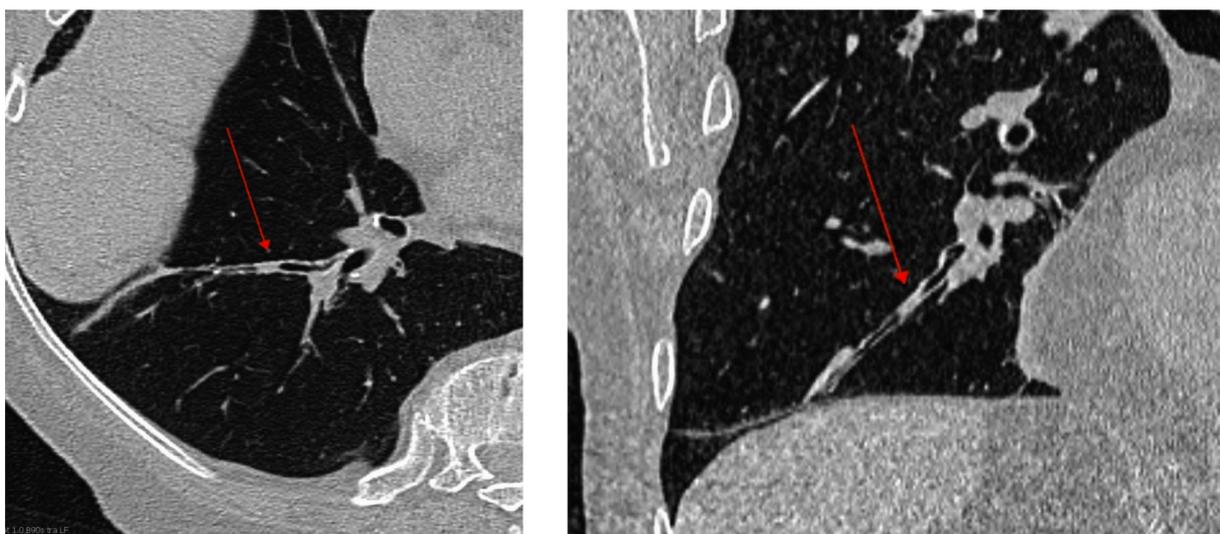


Abbildung 1. Beispiel eines CT-Scans mit Mucus Plugging in axialer (links) und koronarer (rechts) Rekonstruktion. Roter Pfeil: Mucus Plug im Segment 10 rechts.

6.2 Erscheinungsformen der COVID-19-Pneumonie in der 1,5 T TrueFISP MRT

Teilprojekt 2: Spiro JE, Curta A, Mansournia S, Marschner CA, Maurus S, Weckbach LT, Hedderich DM, Dinkel, J. Appearance of COVID-19 pneumonia on 1.5 T TrueFISP MRI. *J.Radiol Bras.* 2021 Jul-Aug;54(4):211-218. doi: 10.1590/0100-3984.2021.0028.

Seit seiner erstmaligen Beschreibung im Dezember 2019 breitete sich das Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) mit großer Geschwindigkeit von Wuhan in China über den gesamten Globus aus, am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization, WHO) den Ausbruch der Coronavirus-Krankheit-2019 (engl.: coronavirus disease 2019, COVID-19) offiziell zur Pandemie²⁸. Für deren Eindämmung waren insbesondere in der Hochphase der Erkrankungswelle die frühzeitige Identifikation und Isolation Betroffener von zentraler Wichtigkeit, eine schnelle Diagnosestellung wurde durch den zum Teil asymptomatischen Verlauf von COVID-19 jedoch erschwert²⁸⁻³⁰. Speziell für Radiologen war und ist es daher wichtig, auch Untersuchungen, die aufgrund anderer Indikationen durchgeführt werden, auf COVID-19-typische Veränderungen hin zu prüfen. Ziel von Teilprojekt 1 war es, zu untersuchen, inwiefern sich die durch eine COVID-19-Pneumonie verursachten pulmonalen Veränderungen in der MRT des Herzens detektieren und diagnostizieren lassen.

Im Rahmen einer retrospektiven Single-Center-Studie wurden die thorakalen Computertomographien (CT) und kardialen Magnetresonanztomographien (MRT) von insgesamt 20 Patienten analysiert, bei denen eine mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (engl.: reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) bestätigte Infektion mit dem Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (engl.: severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2, SARS-CoV-2) vorlag. Die Herz-MRT-Scans waren bei den Betroffenen zum Ausschluss einer Myokarditis durchgeführt worden. Zur Auswertung herangezogen wurden die Lungen-CT-Bilder und die True Fast Imaging With Steady State Precession (TrueFISP)-Sequenzen, deren Akquise routinemäßig zu Beginn jeder Herz-MRT bei 1,5 T in axialer, koronarer und sagittaler Schichtführung über den gesamten Thorax stattgefunden hatte. Im Rahmen eines Consensus-Readings durch zwei erfahrene Radiologen wurden die pulmonalen Veränderungen der eingeschlossenen Patienten im Hinblick auf ihre Konfiguration, Verteilung und Dichte sowie bronchiale Pathologien, Pleuraergüsse und thorakale Lymphknoten bewertet und intermodal verglichen.

Unsere Analyse ergab, dass mit Ausnahme von Milchglastrübungen, die auf TrueFISP-Bildern seltener detektierbar waren als in CT-Untersuchungen ($p=0,031$), keine signifikanten intermodalen Unterschiede im Hinblick auf die Visualisierung von Dichte, Konfiguration und Verteilung der Lungenpathologien, Bronchialveränderungen, Pleuraergüssen und thorakaler Lymphadenopathie bestanden (**Tabelle 1** und **Abbildung 2**). Zudem entsprachen die sichtbaren Lungenveränderungen in beiden Modalitäten den in der Literatur beschriebenen Mustern bei COVID-19-Pneumonie.

Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Detektion und korrekte Diagnose einer COVID-19-Pneumonie auf TrueFISP-MRT-Bildern möglich sind. Auch in MRT-Untersuchungen, die aufgrund einer anderen Indikation durchgeführt wurden, sollten daher miterfasste Lungenabschnitte sorgfältig beurteilt werden, um bis dahin unerkannte COVID-19-Fälle zu identifizieren und zu isolieren und damit die weitere Ausbreitung der Krankheit einzudämmen. Diese Erkenntnisse können zudem auf mögliche künftige Pandemien übertragen werden.

Parameter	CT n (%)	MRI n (%)	P-value
Location			
Unilateral	1 (5)	2 (10)	1.000
Bilateral	19 (95)	18 (90)	1.000
Unilobar	1 (5)	2 (10)	1.000
Multilobar	19 (95)	18 (90)	1.000
Upper zone	16 (80)	17 (85)	1.000
Middle zone	19 (95)	19 (95)	1.000
Lower zone	20 (100)	19 (95)	1.000
Anterior zone	18 (90)	17 (85)	1.000
Posterior zone	20 (100)	20 (100)	1.000
Central zone	18 (90)	14 (70)	0.219
Peripheral zone	20 (100)	20 (100)	1.000
Subpleural sparing	10 (50)	5 (25)	0.180
Affected lobes			
Right upper	18 (90)	15 (75)	0.250
Middle	16 (80)	13 (65)	0.250
Right lower	19 (95)	20 (100)	1.000
Left upper	16 (80)	16 (80)	1.000
Left lower	19 (95)	18 (90)	1.000
Opacity			
Ground-glass	20 (100)	14 (70)	0.031
Consolidation	19 (95)	20 (100)	1.000
Inter-/intra-lobular septal thickening	4 (20)	0 (0)	0.125
Appearance			
Patchy/segmental	20 (100)	20 (100)	1.000
Reversed halo sign	3 (15)	4 (20)	1.000
Rounded	4 (20)	1 (5)	0.250
Linear/reticular opacities	17 (85)	16 (80)	1.000
Crazy-paving pattern	4 (20)	0 (0)	0.125
Air bronchogram	7 (35)	4 (20)	0.250
Bronchial changes			
Bronchiectasis	1 (5)	1 (5)	1.000
Bronchial wall thickening	3 (15)	1 (5)	0.500
Mucus plugging	3 (15)	1 (5)	0.500
Other			
Pleural effusion	7 (35)	8 (40)	1.000
Hilar/mediastinal lymphadenopathy	6 (30)	6 (30)	1.000

Tabelle 1. Verteilung und Aussehen der Lungenpathologien in CT- und MRT-Scans von Patienten mit COVID-19-Pneumonie (n = 20).

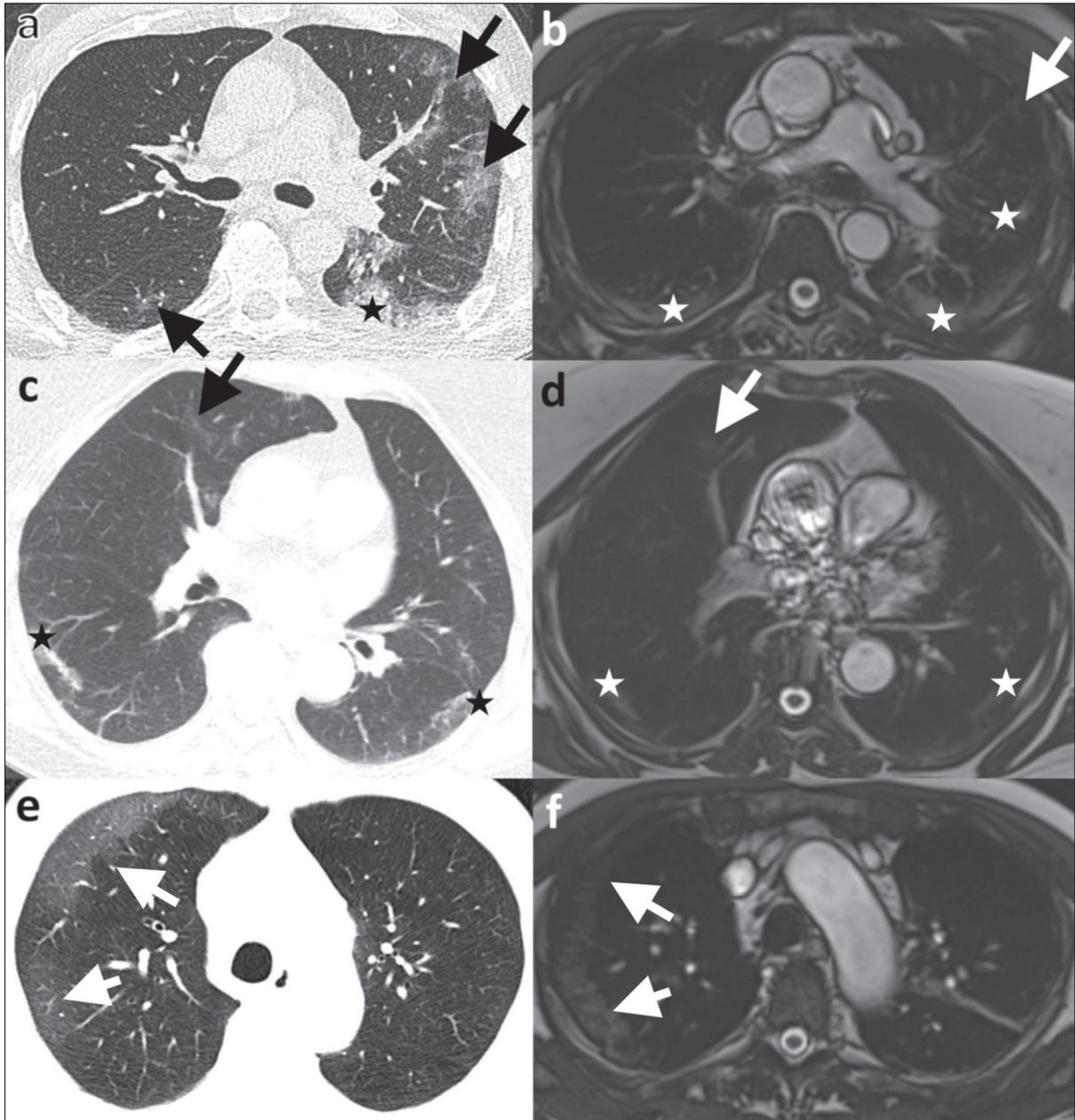


Abbildung 2. Fähigkeit der 1,5-T-TrueFISP-MRT, Konsolidierungen und Milchglasstrübungen zu erkennen. In der CT-Untersuchung (a) einer Person, bei der zwei Tage später mittels RT-PCR COVID-19 nachgewiesen wurde, sind periphere Milchglasstrübungen des linken Ober- und rechten Unterlappens (Pfeile) sowie Konsolidierungen des linken Lungenunterlappens (Stern) sichtbar. Die sechs Tage später durchgeführte MRT (b) zeigt Konsolidierungen beider Unterlappen und im linken Oberlappen (Sterne); Milchglasstrübungen sind nur im linken Lungenoberlappen erahnbar (Pfeil). Die Thorax-CT (c) einer anderen Person, durchgeführt 14 Tage nach Bestätigung von COVID-19 durch RT-PCR, zeigt Milchglasstrübungen (Pfeil) und Konsolidierungen (Sterne), die fast genauso gut auf einem zwei Tage vorher akquirierten MRT-Scan sichtbar sind (d). Bei einem weiteren COVID-19-positiven Individuum finden sich in der

CT (e) sowie auch in der vier Tage später durchgeführten MRT (f) Milchglastrübungen mit subpleuraler Aussparung im rechten Lungenoberlappen (Pfeile).

6.3 Zuverlässigkeit des quantitativen Biomarkers K_{trans} in der dynamischen, kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie von Lungenkarzinomen

Teilprojekt 3: Weber JD, Spiro JE, Scheffler M, Wolf J, Nogova L, Tittgemeyer M, Maintz D, Laue H, Persigehl T. Reproducibility of dynamic contrast enhanced MRI derived transfer coefficient K_{trans} in lung cancer. PLoS One. 2022 Mar 8;17(3):e0265056. doi: 10.1371/journal.pone.0265056.

Mit der Einführung zielgerichteter Therapien beim Lungenkarzinom gewann die quantitative Bildgebung zur Tumorcharakterisierung und Behandlungsüberwachung in den letzten Jahren an Bedeutung. Die dynamische kontrastmittelverstärkte MRT (DCE-MRT) erlaubt dabei die frühzeitige Beurteilung des Therapieansprechens durch nicht-invasive, quantitative Analyse der Tumervaskularisation und (Mikro-) Perfusion^{7,9,11,31}. Das Verfahren beruht auf repetitiven T1-Signalmessungen vor und nach der Applikation eines extrazellulären, gadoliniumhaltigen Kontrastmittels¹⁰. Verschiedene pharmakokinetische Modelle erlauben anschließend anhand der gewonnenen Bilddaten die Berechnung quantitativer Imaging Biomarkers. Mittels des am häufigsten verwendeten Tofts-Modells kann unter anderem der Parameter K_{trans} bestimmt werden, der die Volumen-Transfer-Konstante des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels vom Plasma in den extravaskulären extrazellulären Raum beschreibt³². K_{trans} ist dabei abhängig vom Blut- bzw. Plasmafluss, der Kapillarpermeabilität und der Kapillaroberfläche innerhalb der untersuchten Region³². Um die Bestimmung von K_{trans} konsistent und reliabel möglich zu machen und so den Weg für eine Durchsetzung des Verfahrens sowohl in wissenschaftlichen Studien als auch in der klinischen Routine zu bereiten, definierte die Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (QIBA) der Radiological Society of North America (RSNA) ein Anwendungsprofil zur Standardisierung der DCE-MRT. Dabei wurde für Tumore von mindestens 2 cm Durchmesser ein Variationskoeffizient von 20% zugrunde gelegt, basierend auf einer konservativen Schätzung anhand der aktuellen Literatur. Dies würde für die Diagnose eines realen Behandlungseffekts bei einem einzelnen Patienten eine K_{trans} -Änderung von etwa 40% voraussetzen^{33,34}. In aktuellen Studien konnte bereits eine hohe Reliabilität von K_{trans} für extrapulmonale Tumoren nachgewiesen werden³⁵⁻³⁷. Lungenkarzinome sind aufgrund ihrer Lokalisation jedoch besonders anfällig für atmungsbedingte Bewegungsartefakte, was die Reproduzierbarkeit von K_{trans} einschränken kann³⁸. Ziel dieser Studie war die Ermittlung der

Inter- und Intrarater-Reliabilität sowie des innerprobandlichen Variationskoeffizienten (engl.: within-subject coefficient of variation, wCV) für den in der DCE-MRT bei Patienten mit Lungenkarzinom ermittelten pharmakokinetischen Biomarker K_{trans} .

Im Rahmen der MIMEB-Studie (Molecular Imaging and Molecular Markers in NSCLC treated with Erlotinib and Bevacizumab)³⁹ erhielten 40 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (engl.: non-small cell lung cancer, NSCLC) im Stadium IV DCE-MRTs des Thorax jeweils vor und nach Beginn einer Therapie mit Erlotinib und Bevacizumab. Durch drei Radiologen wurden insgesamt 107 thorakale Läsionen (91 pulmonale Raumforderungen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 3.8 ± 2.3 cm, 10 mediastinale Lymphknotenfiliae und 6 osteolytische Knochenmetastasen) mittels manueller Platzierung von Regions of Interest (ROIs) vermessen (**Abbildung 3**). Für die Intraklassen-Korrelation führten zwei der Radiologen die Messungen nach einem Zeitintervall von etwa einem Monat erneut durch. Mithilfe der dedizierten DCE-MRT-Software PulmoMR (Mevis Fraunhofer, Bremen, Deutschland) wurde der pharmakokinetische Parameter K_{trans} für jede ROI mittels des Zwei-Kompartiment-Tofts-Modells sowie der arteriellen Inputfunktion (AIF) von Weinmann⁴⁰ berechnet und für jede Raumforderung gemittelt.

In der Auswertung der DCE-MRT zeigte sich ein kontinuierlicher Abfall der durchschnittlichen K_{trans} -Werte im Laufe der Follow-ups (**Abbildung 4**). Bezüglich der Interrater-Variabilität ergab sich insgesamt eine moderate bis gute Zuverlässigkeit von K_{trans} mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizient (engl.: intraclass correlation coefficient, ICC) von 0,784 (95% Konfidenzintervall (engl.: confidence interval, CI): 0,716–0,841) und einem wCV von 34,3% (95% CI: 30,3–38,4). Für pulmonale Tumoren ≥ 3 cm war die Reliabilität gut bis exzellent (ICC 0,851 (95% CI: 0,773–0,907), wCV 26,2% (95% CI: 23,0–29,4)), für Lungentumore < 3 cm moderat bis gut (ICC 0,813 (95% CI: 0,710–0,889), wCV 40,2% (95% CI: 31,6–48,7)). Die Analyse der Intrarater-Variabilität ergab insgesamt ebenfalls moderate bis gute Ergebnisse (ICC 0,713 (95 %-KI: 0,607–0,795), wCV 27,5 % (95 %-KI: 24,6–30,4)). Die beste Intrarater-Übereinstimmung mit einer guten bis exzellenten Zuverlässigkeit wurde in Lungentumoren ≥ 3 cm festgestellt (ICC 0,852 (95 %-KI: 0,758–0,912), wCV 21,4 % (95 %-KI: 19,0–23,8)).

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass ein wCV von 20% bzw. eine K_{trans} -Abnahme von mind. 40% zur Detektion eines Therapieansprechens bei Patienten mit NSCLC möglicherweise nicht realisierbar sind. Die Kenntnis dieser technischen Limitation der DCE-MRT ist für die Etablierung von Schwellenwerten im Rahmen des Therapiemonitorings essenziell. Basierend

auf unseren Ergebnissen scheint für K_{trans} ein Schwellenwert von 50% zur Beurteilung des Therapieansprechens realistischer zu sein, dies muss jedoch in größeren Studien verifiziert werden.

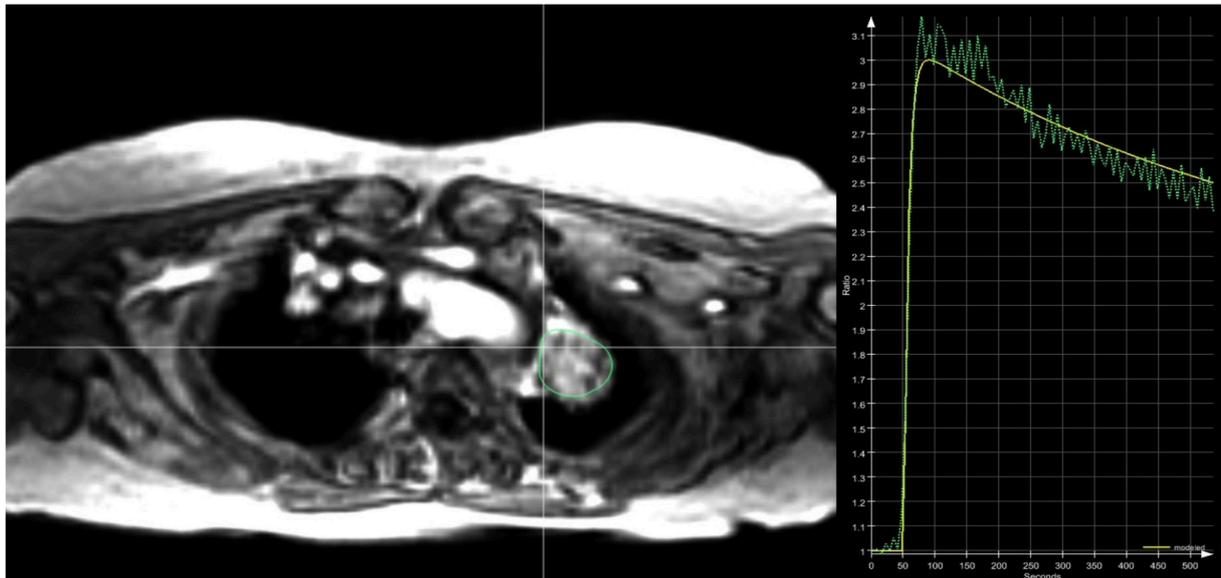


Abbildung 3. Beispiel für die ROI-Platzierung in einem Lungentumor des linken Oberlappens (links) und die daraus abgeleitete Zeitkurve der Kontrastmittelanreicherung (rechts) unter Verwendung der PulmoMR-Software (Mevis Fraunhofer, Bremen, Deutschland).

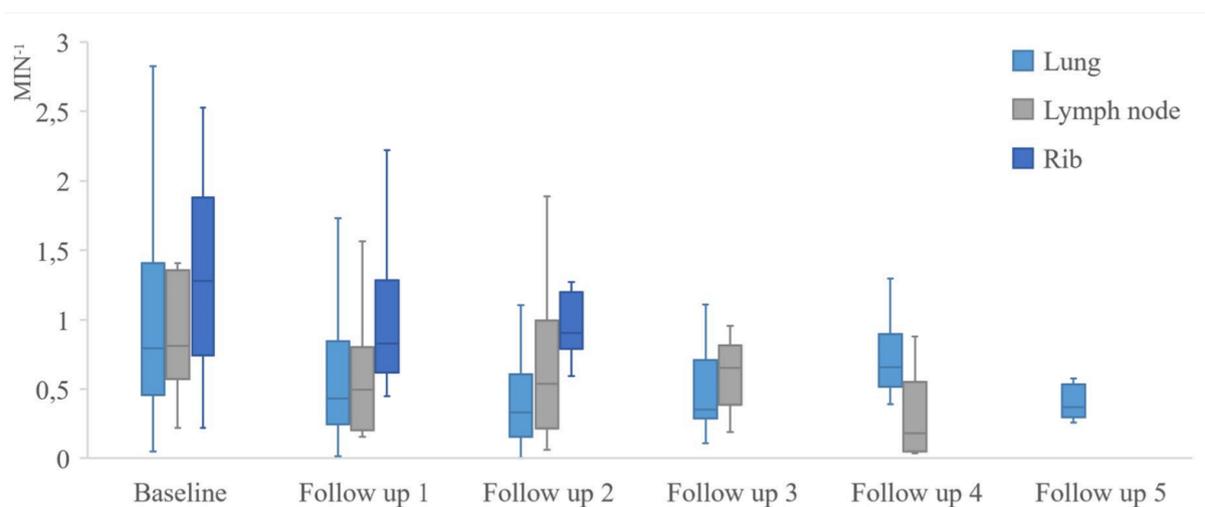


Abbildung 4. Boxplot, der den Median, das 25. und 75. Perzentil sowie den 1,5-fachen Interquartilsabstand unterhalb des 25. bzw. oberhalb des 75. Perzentils von K_{trans} während der Therapie mit Erlotinib und Bevacizumab darstellt.

6.4 Monitoring des Behandlungserfolgs bei Mäusen mit Lungenkarzinom: Vergleich zwischen klinischer CT, klinischer MRT und Mikro-CT

Teilprojekt 4: Spiro JE, Rinneburger M, Hedderich DM, Jokic M, Reinhardt HC, Maintz D, Palmowski M, Persigehl T. Monitoring treatment effects in lung cancer-bearing mice: clinical CT and clinical MRI compared to micro-CT. *Eur Radiol Exp.* 2020 May 13;4(1):31. doi: 10.1186/s41747-020-00160-7.

Seine hohe Inzidenz, Morbidität und Mortalität machen das Lungenkarzinom zu einem wichtigen Thema für die klinische und präklinische Forschung⁴¹. Die präklinische Phase der Medikamentenentwicklung beinhaltet Tierversuche, häufig an Mäusen, wobei stets eine sorgfältige Abwägung des Tierwohls gegen den potenziellen Nutzen des Experiments erforderlich ist. Im Gegensatz zu histopathologischen Methoden, die einen chirurgischen Eingriff oder die Tötung von Versuchstieren erfordern, ermöglicht die In-vivo-Bildgebung eine nicht-invasive Bewertung des Therapieansprechens^{16,42}. In vielen präklinischen Studien werden spezielle Kleintier-Scanner (Mikro-Computertomographie (CT) bzw. Mikro-Magnetresonanztomographie (MRT)) zur Visualisierung und Quantifizierung von Lungentumoren bei Mäusen eingesetzt, da beide Modalitäten eine hohe Auflösung und eine gute Korrelation mit histopathologischen Ergebnissen bieten^{43,44}. Mikro-CT-Untersuchungen gehen jedoch mit einer Strahlenexposition einher, die zu unbeabsichtigten Behandlungseffekten führen kann⁴⁵. Darüber hinaus sind Kleintier-Scanner, insbesondere Mikro-MRT, nicht in allen Forschungszentren verfügbar. Klinische CT- und MRT-Geräte hingegen sind weit verbreitet. Ziel unserer Studie war es daher, die Eignung von klinischer CT und MRT zur Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung in einem Lungenkarzinom-Mausmodell zu untersuchen und einfach anzuwendende Protokolle für beide Modalitäten vorzuschlagen, um das Therapiemonitoring in präklinischen Studien zu vereinfachen.

Wir führten eine prospektive präklinische Studie durch, im Rahmen derer das mittels klinischer CT und MRT ermittelte Therapieansprechen von Mäusen mit Lungenkarzinom jeweils mit den Ergebnissen der Mikro-CT-Messungen verglichen wurde. Während der Untersuchungen erhielten die Tiere eine Inhalationsanästhesie (2,0-2,5% Isofluran). Auf Atemtriggerung und Kontrastmittelapplikation wurde in allen Modalitäten verzichtet, um Stress und Komplikationen für die Mäuse zu vermeiden und die Protokolle zu vereinfachen. Die MRT-Scans bestanden aus einer axialen T2-gewichteten Turbospinechosequenz bei einer

Feldstärke von 3 T. Über die Modalitäten hinweg wurden alle Untersuchungen mit möglichst kleinem Field of View (FOV) und möglichst großer Matrix durchgeführt, um die Auflösung zu optimieren. Eine Kohorte von insgesamt 31 erkrankten Mäusen wurde in drei Behandlungsarme aufgeteilt: 10 Individuen durchliefen eine Cisplatin-Therapie, 12 Mäuse erhielten eine Scheinbehandlung mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (engl.: phosphate-buffered saline, PBS) und 9 Tiere blieben unbehandelt. Alle Mäuse wurden 2 Tage vor und 24 Tage nach Beginn der jeweiligen Behandlung mittels Mikro-CT, klinischer CT und klinischer MRT untersucht. Die Quantifizierung der Gesamttumorlast in jeder Untersuchung erfolgte mittels halbautomatischer, schwellenwertbasierter Volumetrie. Dabei wurden die Lungen zunächst unter Ausschluss mediastinaler Strukturen manuell segmentiert. Im Anschluss daran fand durch Anwendung eines schwellenwertbasierten Algorithmus die Tumorsegmentation statt (**Abbildung 5**).

Unsere Analysen zeigten eine gute Korrelation der durch klinische CT und MRT ermittelten absoluten Tumorumfänge mit den Ergebnissen von Mikro-CT-Messungen (**Abbildung 6**). Auch die relativen Veränderungen der Tumorumfänge vor und nach der Behandlung unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Modalitäten (mikro-CT vs. klinische CT: $p=0.074$; mikro-CT vs. klinische MRT: $p=0.241$) und korrelierten stark miteinander (Spearman's correlation für klinische CT vs. Mikro-CT, $r=0.957$ ($p<0.001$); für klinische MRT vs. Mikro-CT, $r=0.900$ ($p<0.001$); für klinische CT vs. klinische MRT, $r=0.921$ ($p<0.001$)). Die Messergebnisse erlaubten in allen Modalitäten eine zuverlässige Unterscheidung zwischen behandelten und unbehandelten Mäusen.

Wir konnten schlussfolgern, dass sich klinische CT und MRT unter Anwendung unkomplizierter Untersuchungsprotokolle zur Beurteilung des Behandlungsansprechens bei Mäusen mit Lungenkarzinom eignen, was das Therapiemonitoring im Rahmen präklinischer Studien vereinfachen kann.

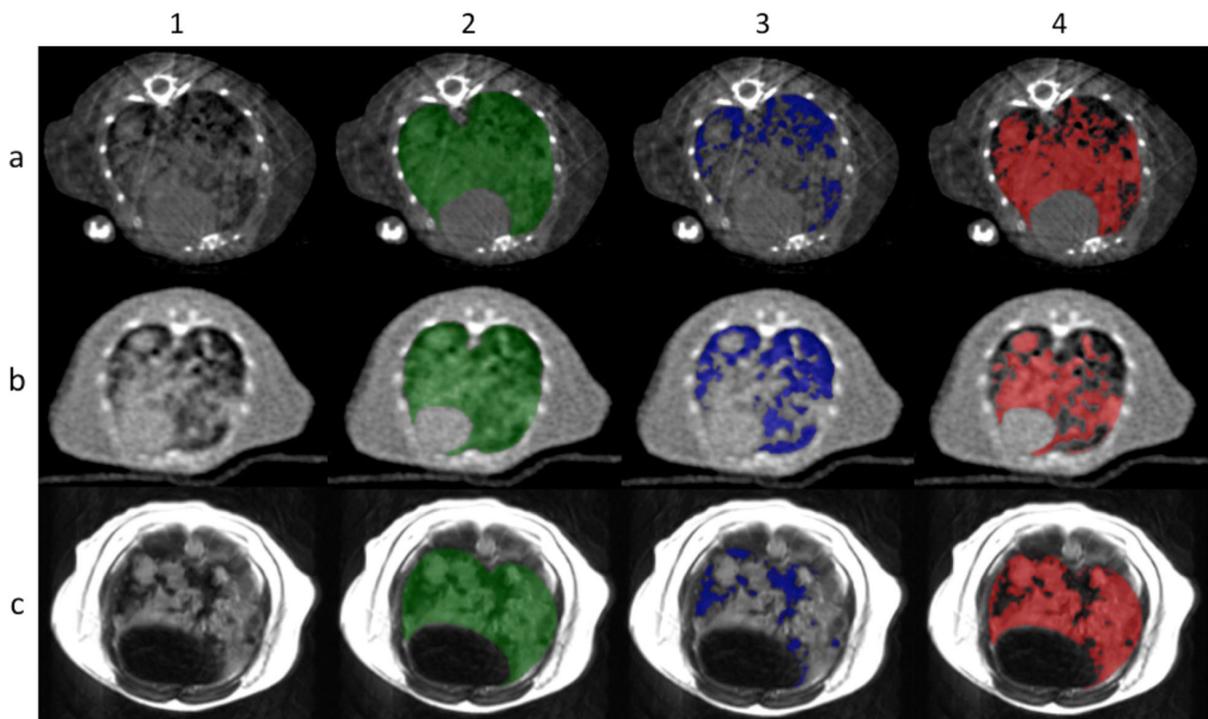


Abbildung 5. Übersicht über den Segmentierungsprozess. Segmentierung von Mikro-CT- (Reihe a), klinischen CT- (Reihe b) und klinischen MRT-Scans (Reihe c). Nach manueller Definition der Lungen (Spalte 2) wurden belüftetes Lungengewebe (Spalte 3) und Tumorgewebe (Spalte 4) halbautomatisch über einen schwellenwertbasierten Algorithmus segmentiert.

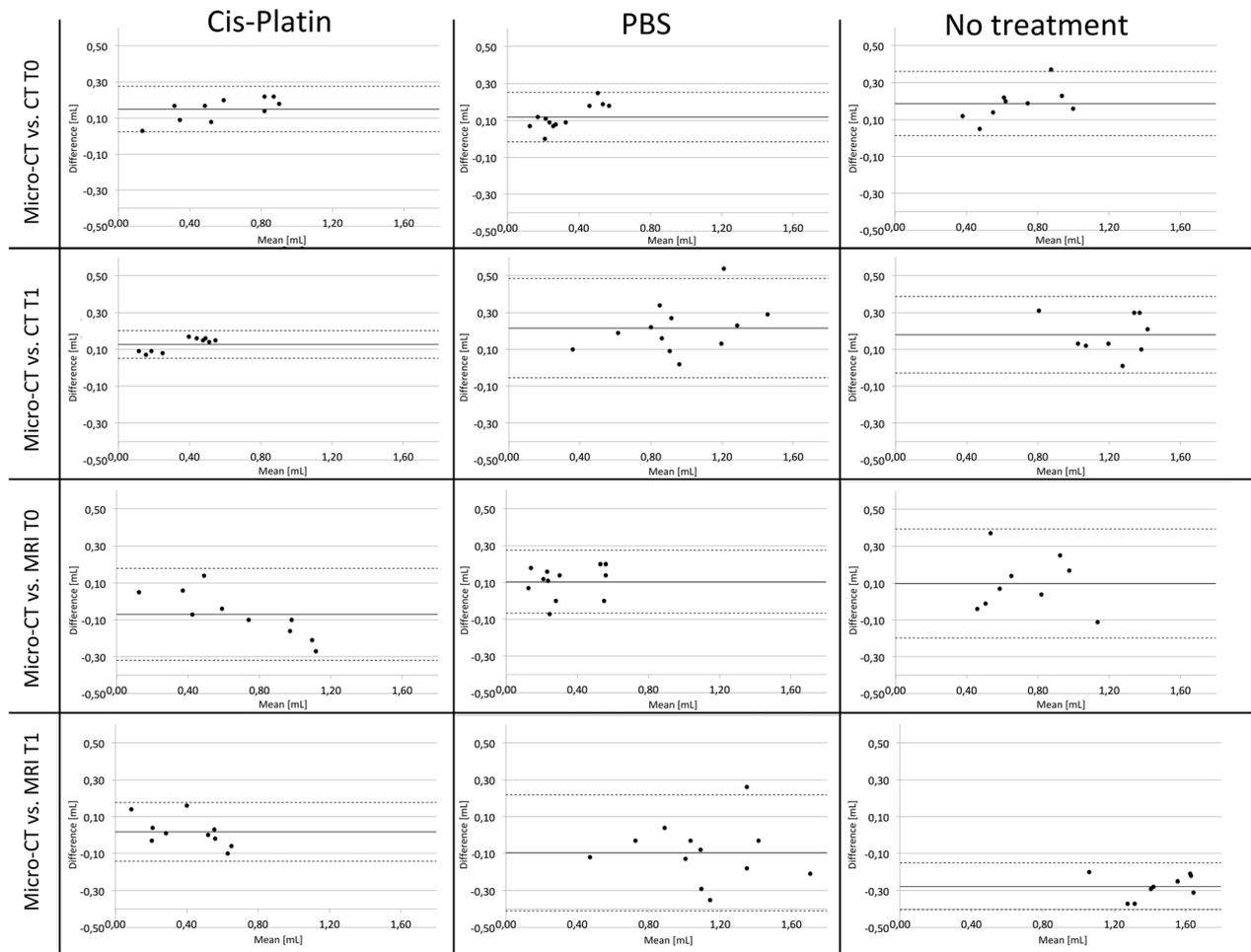


Abbildung 6. Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich der mittels Mikro-CT, klinischer CT und klinischer MRT gemessenen Tumolvolumina. Es wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt, in denen die mittels klinischer CT (erste und zweite Reihe) und klinischer MRT (dritte und vierte Reihe) ermittelten Messungen des Tumolvolumens mit den Ergebnissen der Mikro-CT, die als Goldstandard diente, verglichen wurden. Die y-Achse zeigt die Differenz [ml] und die x-Achse zeigt den Mittelwert [ml] der jeweils verglichenen Messwerte. Horizontale Linien markieren den Mittelwert (durchgezogene Linie) sowie $\pm 1,96$ Standardabweichungen (gepunktete Linien) der Messdifferenz. T0: Zeitpunkt vor Therapie; T1: Zeitpunkt 24 Tage nach Therapiebeginn.

6.5 Strukturierte Befundung von CT-Untersuchungen bei Lungentransplantierten Patienten

Teilprojekt 5: Spiro JE, Ceelen F, Kneidinger N, Sommer WH, Schinner R, Dinkel J, Hesse N. Structured reporting of CT examinations in post-lung transplantation patients. J Comput Assist Tomogr. 2021 Aug 2. doi:10.1097/RCT.0000000000001209.

Obwohl das Langzeitüberleben nach Lungentransplantation in den letzten Jahrzehnten durch Fortschritte im Bereich der Operationstechnik, der postoperativen Versorgung und der Immunsuppression deutlich verbessert werden konnte, hinkt die mittlere Überlebenszeit nach diesem Eingriff der nach Verpflanzung anderer solider Organe noch immer hinterher^{46,47}. Während ein Großteil der akuten Komplikationen, beispielsweise die akute Abstoßung, klinisch bzw. bioptisch festgestellt werden, spielt bei der Diagnostik der chronischen Lungentransplantatabstoßung (engl.: chronic lung allograft dysfunction, CLAD), welche nach dem ersten postoperativen Jahr die häufigste Todesursache nach Lungentransplantation darstellt, die CT eine entscheidende Rolle⁴⁸. Um die Prognose betroffener Patienten zu verbessern, ist eine frühzeitige Diagnose – und dadurch Therapie – der CLAD entscheidend⁴⁹. In vielen anderen Themenfeldern konnte bereits nachgewiesen werden, dass die Qualität radiologischer Berichte durch die Nutzung der strukturierten Befundung signifikant gesteigert werden kann^{17,19}. Ziel unserer Studie war es daher, den Einfluss der strukturierten Befundung auf die Qualität von CT-Befunden in der Lungentransplantationsnachsorge zu untersuchen. Im Rahmen einer retrospektiven Single-Center-Studie wurden mittels eines speziell dafür entwickelten softwaregestützten Templates strukturierte Befunde (engl.: structured reports, SR) für 49 CT-Scans beidseitig lungentransplantierten Patienten erstellt und die zugehörigen, im Rahmen der klinischen Routine erstellten konventionellen Freitextbefunde (engl.: free text reports, FTR) im Prosastil aus dem Radiologieinformationssystem exportiert. Zwei Pneumologinnen bewerteten anschließend anhand eines Fragebogens die SR und FTR im Hinblick auf formale Aspekte, Vollständigkeit, klinische Relevanz und Gesamtqualität. Die statistische Auswertung zeigte, dass SR deutlich bessere Bewertungen für die formalen Aspekte Struktur, Länge und sprachliche Verständlichkeit erhielten (p jeweils $<0,001$). In Bezug auf die Vollständigkeit der Befunde wurden Anzeichen einer Pneumonie in beiden Befundformen nahezu gleich oft erwähnt ($p=0,5$), die übrigen klinischen Themenpunkte wurden in SR signifikant häufiger beschrieben (Airtrapping: $p=0,012$; Bronchiektasen, bronchiolitische Veränderungen, Fibrose, Bronchusanastomosen: p jeweils $<0,001$; s.

Abbildung 7). Auch hinsichtlich des klinischen Nutzens schnitten SR besser ab, da sie eher die klinische Fragestellung beantworteten und eine Differenzierung zwischen verschiedenen CLAD-Typen ermöglichten als FTR (p jeweils $<0,001$). Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Einleitung weiterer diagnostischer ($p=0,307$) oder therapeutischer ($p=1,0$) Maßnahmen. Abschließend wurde die Gesamtqualität der SR als "sehr gut", die der FTR als „befriedigend“ bewertet ($p<0,001$).

Wir schlussfolgerten, dass, wenngleich das klinische Management von der Befundform unbeeinflusst bleibt, der SR dem FTR in der Nachsorge von Patienten nach Lungentransplantation sowohl bezüglich formaler Kriterien überlegen ist als auch von behandelnden Pneumologen bevorzugt wird.

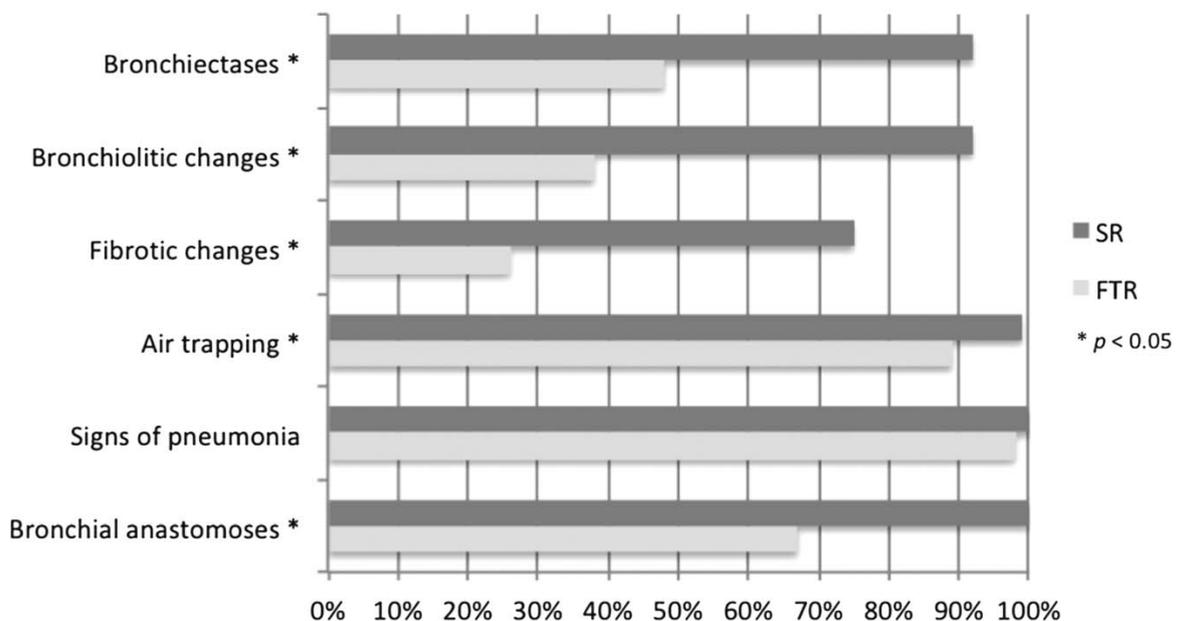


Abbildung 7. Vollständigkeit der radiologischen Befunde, beschrieben als Prozentsatz von SR und FTR, in denen verschiedene Schlüsselmerkmale erwähnt wurden. Sternchen kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Befundtypen.

6.6 Softwareunterstützte strukturierte Befundung und halbautomatisierte TNM-Klassifikation für das NSCLC-Staging in einer multizentrischen Machbarkeitsstudie

Teilprojekt 6: Heimer MM, Dikhtyar Y, Hoppe BF, Herr FL, Stüber AT, Burkard T, Zöller E, Fabritius MP, Unterrainer L, Adams L, Thurner A, Kaufmann D, Trzaska T, Kopp M, Hamer O, Maurer K, Ristow I, May MS, Tufman A, **Spiro J**, Brendel M, Ingrisich M, Ricke J, Cyran CC. Software-assisted structured reporting and semi-automated TNM classification for NSCLC staging in a multicenter proof of concept study. *Insights Imaging*. 2024 Oct 28;15(1):258. doi: 10.1186/s13244-024-01836-z.

Eine Vielzahl an Studien der letzten Jahre belegt, dass strukturierte Befundung die Vollständigkeit und Präzision radiologischer Berichte signifikant verbessert⁵⁰⁻⁵⁴. Dabei wird die namensgebende Struktur gemäß Nobel et al. nicht allein durch Standardisierung der Berichterstattung, sondern durch die Anwendung dedizierter Softwares erreicht¹⁸. Sowohl die European Society of Radiology (ESR) als auch die Radiological Society of North America (RSNA) befürworten die Anwendung der strukturierten Befundung. Dennoch konnte sie in der klinischen Routine bislang nicht flächendeckend implementiert werden^{55,56}.

Die Therapie des Lungenkarzinoms erfolgt stadienadaptiert gemäß der TNM-Klassifikation, wobei das T-Stadium die Kategorie des Primärtumors, das N-Stadium die Lymphknoten- und das M-Stadium die Fernmetastasierung beschreibt⁵⁷. Obwohl das Lungenkarzinom eines der häufigsten Malignome und eine der führenden onkologischen Todesursachen weltweit darstellt, wird seine TNM-Klassifikation in radiologischen Befunden nur selten explizit angegeben^{58,59}.

Das Ziel dieser multizentrischen Studie war es, ein vorher entwickeltes softwarebasiertes Tool zur strukturierten Befundung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zu validieren sowie seinen potenziellen klinischen Einfluss und die aktuellen Befundungsstandards in den teilnehmenden Institutionen zu evaluieren.

Im Rahmen des Bayernweiten-Onkologischen-Radiologie-Netzwerks (BORN) des Bayerischen Zentrums für Krebsforschung (BZKF) wurde multizentrisch durch Experten für thorakale Radiologie basierend auf der 8. Edition der TNM-Klassifikation ein Template zur strukturierten Befundung von NSCLC-Stagings entwickelt und in die Radiologiesoftware Mint Lesion™ (Mint Medical GmbH, Heidelberg, Germany) eingebettet. Neun Ärzte aus fünf teilnehmenden

Universitätsklinikum befundeten 20 Fluorodesoxyglukose- (FDG-) Positronenemissionstomographie- (PET-) Computertomographien (CTs) verschiedener NSCLC-Patienten einmal als Freitextbefunde (engl.: free text reports, FTR) und einmal mithilfe des Mint-Templates als strukturierte Befunde (engl.: structured reports, SR). Die Ergebnisse wurden mithilfe eines generalisierten linearen gemischten Modells (engl.: generalized linear mixed model, GLMM) mit dem Referenzstandard, der im Rahmen eines multidisziplinären Konsensus entstanden war, verglichen. Zusätzlich wurden die Studienteilnehmer zu ihren Erfahrungen mit strukturierter Befundung und TNM-Klassifikation befragt. Der Fragebogen enthielt dabei demografische Fragen unter anderem zur beruflichen Erfahrung der Radiologen im Allgemeinen und mit der Bildgebung beim Lungenkarzinom im Speziellen. Darüber hinaus sollten die Vollständigkeit radiologischer Befunde in den Institutionen der Teilnehmenden sowie ihre Präferenzen und Erwartungen hinsichtlich der Implementierung der strukturierten Befundung bewertet werden, jeweils auf einer 7-Punkte-Likert-Skala mit Antwortmöglichkeiten von -3 (stimme überhaupt nicht zu) über 0 bis +3 (stimme voll zu).

Die GLMM-Analyse ergab, dass der TNM-Status in SR mit einer 1,707-fach höheren Wahrscheinlichkeit korrekt klassifiziert wurde als in FTR (Konfidenzintervall (engl.: confidence interval, CI): 1,137–2,585; $p=0,01$). Die TNM-Korrektheit betrug 71,9 % (128/178) in SR und 62,8 % (113/180) in FTR. Die Mehrheit der Klassifikationsfehler wurde in der T-Kategorie festgestellt (25,7 % (92/358)), gefolgt von der N-Kategorie (10,3 % (37/358)) und der M-Kategorie (2,2 % (8/358)); repräsentative Klassifikationsfehler finden sich in **Abbildung 8**. Die Teilnehmenden bewerteten den potenziellen Einfluss der strukturierten Befundung und der halbautomatisierten TNM-Klassifikation in allen Kategorien als positiv, wobei sich die Bewertungen nach Anwendung des Templates noch einmal verbesserte. Als relevanteste Gründe für die fehlende Implementierung von SR beim NSCLC-Staging in der klinischen Routine wurden die dadurch gesteigerte Arbeitsbelastung und die fehlende digitale Infrastruktur bzw. Software identifiziert ($1,8 \pm 1,2$ bzw. $1,6 \pm 1,4$ auf 7-Punkte-Likert-Skalen). Zusammenfassend liefert diese Multicenter-Studie eine wertvolle Vorlage für softwaregestützte strukturierte Befundung beim NSCLC sowie Erkenntnisse, die einen positiven Einfluss dieser Methode auf die TNM-Korrektheit beim Staging von NSCLC nahelegen.

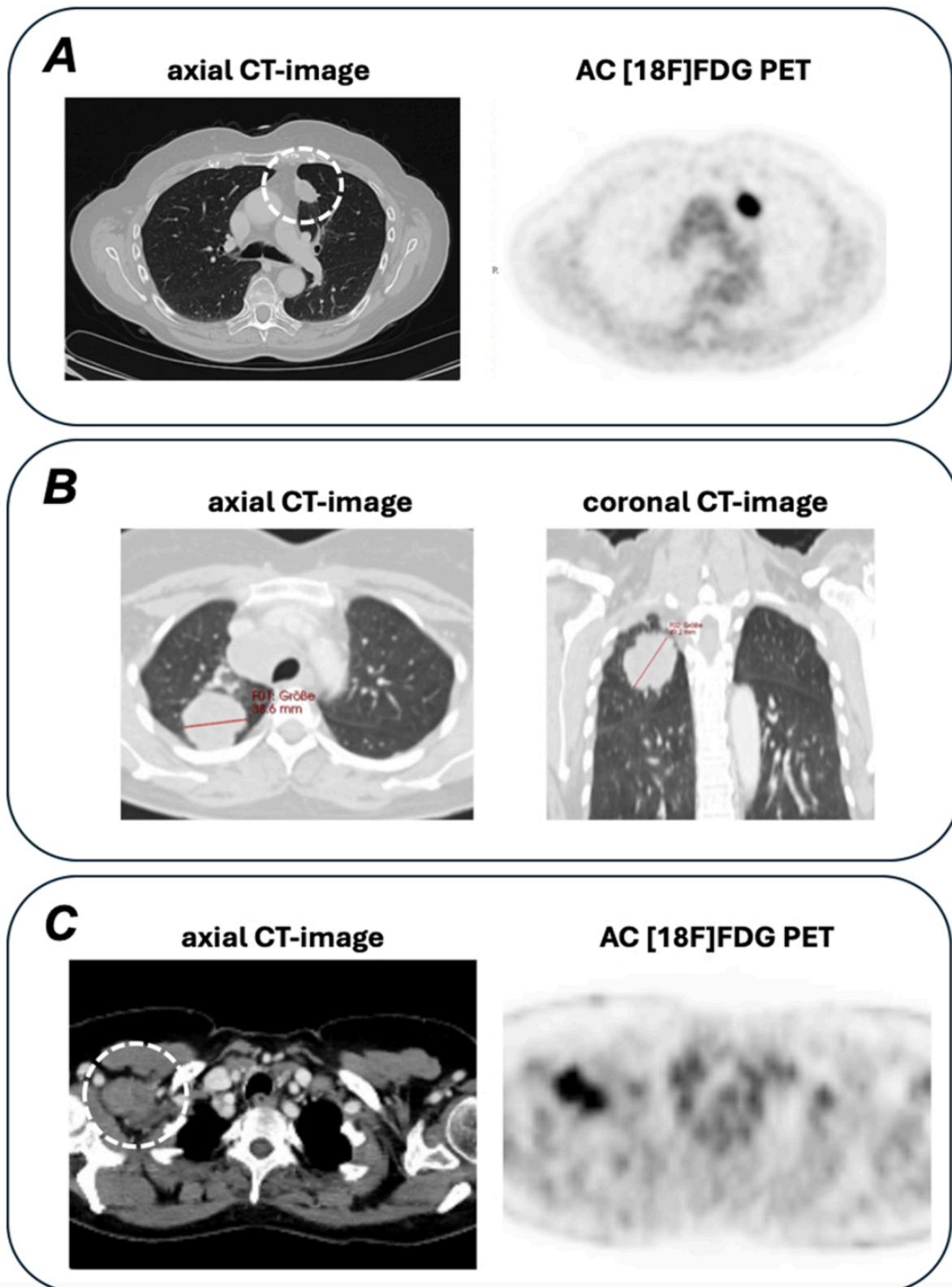


Abbildung 8. Repräsentative Klassifikationsfehler in SR und FTR. A: Primärtumor mit langstreckigem Pleurakontakt, was auf eine Infiltration der viszeralen Pleura (T2a) hinweist; die rein größenbasierte Stadieneinteilung wäre T1c. B: Primärtumor mit einem maximalen Durchmesser von 4,9 cm (T2b) in koronarer Schichtführung, verglichen mit einem maximalen axialen Durchmesser von nur 3,9 cm (T2a). C: Rechtsseitige axilläre Lymphknotenmetastase,

die einer extrathorakalen (Fern-)Metastase (M1) entspricht, da sie in der Karte der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) nicht als regionaler Lymphknoten (N3) aufgeführt ist.

7 Literaturverzeichnis

1. Solyanik O, Gaass T, Hellbach K, Dinkel J. Pneumonien bei immunsupprimierten Patienten. *Radiologe*. 2017;57:22-28. doi:10.1007/s00117-016-0197-4
2. Yamamura J, Wildberger JE, Dichtl D, Adam G, Wedegärtner U. Dose Reduction in High-Resolution MSCT Examinations of the Chest for Early Detection of Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Fortschr Röntgenstr*. 2009;181:549-555. doi:10.1055/s-0028-1109190
3. Stang A, Schuler M, Kowall B, Darwiche K, Kühl H, Jöckel K-H. Lung cancer screening using low dose CT scanning in Germany—extrapolation of results from the National Lung Screening Trial. *Dtsch Arztebl Int* 2015;. 2015;112(38):637-644. doi:10.3238/arztebl.2015.0637
4. Schröder UG, Schröder BS. *Strahlenschutzkurs Für Mediziner*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
5. Brody AS, Frush DP, Huda W, Brent RL. Radiation Risk to Children From Computed Tomography. *Pediatrics*. 2007;120(3):677-682. doi:10.1542/peds.2007-1910
6. Wielpütz MO, Triphan SMF, Ohnu Y, Jobst BJ, Kauczor H-U. Outracing Lung Signal Decay – Potential of Ultrashort Echo Time MRI. *Fortschr Röntgenstr*. 2018. doi:10.1055/a-0715-2246
7. Dae Ho L, Seok-Ki K, Ho-Young L, et al. Early prediction of response to first-line therapy using integrated 18F-FDG PET/CT for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(7):816-821. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a99fde
8. Wang J, Wu N, Cham MD, Song Y. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: Perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy. *Am J Roentgenol*. 2009;193(4):1090-1096. doi:10.2214/AJR.08.1367
9. Sridharan N, Salem A, Little RA, et al. Measuring repeatability of dynamic contrast-enhanced MRI biomarkers improves evaluation of biological response to radiotherapy in lung cancer. *Eur Radiol*. 2024:664-673. doi:10.1007/s00330-024-10970-7
10. O'Connor JPB, Jackson A, Parker GJM, Jayson GC. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. *Br J Cancer*. 2007;96(2):189-195. doi:10.1038/sj.bjc.6603515

11. Xu J, Mei L, Liu L, Wang K, Zhou Z, Zheng J. Early assessment of response to chemotherapy in lung cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: a proof-of-concept study. *Clin Radiol*. 2018;73(7):625-631. doi:10.1016/j.crad.2018.02.013
12. Kim YE, Joo B, Park MS, Shin SJ, Ahn JB, Kim MJ. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a surrogate biomarker for bevacizumab in colorectal cancer liver metastasis: A single-arm, exploratory trial. *Cancer Res Treat*. 2016;48(4):1210-1221. doi:10.4143/crt.2015.374
13. Flaherty KT, Rosen MA, Heitjan DF, et al. Pilot study of DCE-MRI to predict progression-free survival with sorafenib therapy in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther*. 2008;7(4):496-501. doi:10.4161/cbt.7.4.5624
14. Abramson RG, Li X, Hoyt TL, et al. Early assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy by semi-quantitative analysis of high-temporal resolution DCE-MRI: Preliminary results. *Magn Reson Imaging*. 2013;31(9):1457-1464. doi:10.1016/j.mri.2013.07.002
15. Fennessy FM, McKay RR, Beard CJ, Taplin ME, Tempny CM. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in prostate cancer clinical trials: Potential roles and possible pitfalls. *Transl Oncol*. 2014;7(1):120-129. doi:10.1593/tlo.13922
16. Campbell BR, Trotter DG, Hines CDG, et al. In Vivo Imaging in Pharmaceutical Development and Its Impact on the 3Rs. *ILAR J*. 2016;57(2):212-220. doi:10.1093/ilar/ilw019
17. Pinto dos Santos D, Hempel J-M, Mildemberger P, Klöckner R, Persigehl T. Structured Reporting in Clinical Routine. *Fortschr Röntgenstr*. 2019;191:33-39. doi:https://doi.org/10.1055/a-0636-3851
18. Nobel JM, Kok EM, Robben SGF. Redefining the structure of structured reporting in radiology. *Insights Imaging*. 2020;11(1):10. doi:10.1186/s13244-019-0831-6
19. Ganeshan D, Duong PAT, Probyn L, et al. Structured Reporting in Radiology. *Acad Radiol*. 2018;25(1):66-73. doi:10.1016/j.acra.2017.08.005
20. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest*. 2018;128(3):997-1009. doi:10.1172/JCI95693
21. Chan R, Duraikannu C, Lipworth B. Clinical Associations of Mucus Plugging in Moderate to Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(1):195-199.e2.

- doi:10.1016/j.jaip.2022.09.008
22. Dunican EM, Watchorn DC, Fahy J V. Autopsy and imaging studies of mucus in asthma: Lessons learned about disease mechanisms and the role of mucus in airflow obstruction. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(November):S184-S191.
doi:10.1513/AnnalsATS.201807-485AW
 23. Nordenmark LH, Hellqvist Å, Emson C, et al. Tezepelumab and Mucus Plugs in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *NEJM Evid*. 2023;2(10).
doi:10.1056/evidoa2300135
 24. Tomomatsu K, Sugino Y, Okada N, Tanaka J, Oguma T, Asano K. Rapid clearance of mepolizumab-resistant bronchial mucus plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab treatment. *Allergol Int*. 2020;69(4):636-638.
doi:10.1016/j.alit.2020.03.003
 25. Sakai N, Koya T, Murai Y, et al. Effect of Benralizumab on Mucus Plugs in Severe Eosinophilic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(8):783-791.
doi:10.1159/000530392
 26. Svenningsen S, Kjarsgaard M, Haider E, et al. Effects of Dupilumab on Mucus Plugging and Ventilation Defects in Patients with Moderate-to-Severe Asthma: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(9):995-997. doi:10.1164/rccm.202306-1102LE
 27. Anai M, Yoshida C, Izumi H, et al. Successful treatment with dupilumab for mucus plugs in severe asthma. *Respirol Case Reports*. 2023;11(1):8-10. doi:10.1002/rcr2.1074
 28. Siordia JAJ. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020;127(June):104357. doi:j.jcv.2020.104357
 29. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus (Covid-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
 30. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-971.
doi:10.1056/NEJMc2001468
 31. O'Connor JPB, Aboagye EO, Adams JE, et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(3):169-186. doi:10.1038/nrclinonc.2016.162
 32. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: Standardized quantities

- and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(3):223-232. doi:10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3<223::AID-JMRI2>3.0.CO;2-S
33. Quantitative Imaging Biomarkers Alliance. QIBA Profile: DCE MRI Quantification. http://qibawiki.rsna.org/index.php?title=Perfusion%2C_Diffusion_and_Flow-MRI_tech_ctte. Published 2011.
 34. Shukla-Dave A, Obuchowski NA, Chenevert TL, et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(7):e101-e121. doi:10.1002/jmri.26518
 35. Miyazaki K, Jerome NP, Collins DJ, et al. Demonstration of the reproducibility of free-breathing diffusion-weighted MRI and dynamic contrast enhanced MRI in children with solid tumours: a pilot study. *Eur Radiol*. 2015;25(9):2641-2650. doi:10.1007/s00330-015-3666-7
 36. Wang H, Su Z, Ye H, et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI in renal cell carcinoma: A prospective analysis on intra- and interobserver and scan-rescan performance of pharmacokinetic parameters. *Med (United States)*. 2015;94(37):1-8. doi:10.1097/MD.0000000000001529
 37. Conte GM, Castellano A, Altabella L, et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI and dynamic susceptibility contrast MRI in the study of brain gliomas: a comparison of data obtained using different commercial software. *Radiol Medica*. 2017;122(4):294-302. doi:10.1007/s11547-016-0720-8
 38. Ng CS, Raunig DL, Jackson EF, et al. Reproducibility of perfusion parameters in dynamic contrast-enhanced MRI of lung and liver tumors: Effect on estimates of patient sample size in clinical trials and on individual patient responses. *Am J Roentgenol*. 2010;194(2):134-140. doi:10.2214/AJR.09.3116
 39. Molecular Imaging With Erlotinib and Bevacizumab (MIMEB), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01047059. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01047059>.
 40. Weinmann HJ, Laniado M, Mützel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR*. 1984;16(2):167-172.
 41. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med*.

- 2016;4(8):150. doi:10.21037/atm.2016.03.11
42. Wolf F, Li W, Li F, Li C-Y. Novel luciferase-based reporter system to monitor activation of ErbB2/Her2/neu pathway noninvasively during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):233-238. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.08.001
 43. Kirsch DG, Grimm J, Guimaraes AR, et al. Imaging Primary Lung Cancers in Mice to Study Radiation Biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(4):973-977. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.11.038
 44. Garbow JR, Zhang Z, You M. Detection of Primary Lung Tumors in Rodents by Magnetic Resonance Imaging. *Cancer Res.* 2004;64:2740-2742. doi:10.1158/0008-5472.can-03-3258
 45. Clark DP, Badea CT. Micro-CT of rodents: state-of-the-art and future perspectives. *Phys Med.* 2014;30(6):619-634. doi:10.1016/j.ejmp.2014.05.011
 46. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report — 2015 ; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34(10):1244-1254. doi:10.1016/j.healun.2015.08.003
 47. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric lung and heart-lung transplantation report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Hear Lung Transplant.* 2019;38(10):1042-1055. doi:10.1016/j.healun.2019.08.003
 48. Verleden SE, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment. *J Thorac Dis.* 2017;9(8):2650-2659. doi:10.21037/jtd.2017.07.81
 49. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Hear Lung Transplant.* 2019;38(5):493-503. doi:10.1016/j.healun.2019.03.009
 50. McLean LA, Grealley C, Gilroy RK, Alonso D, Heilbrun ME. Implementation of Incidental Liver Lesion Clinically Integrated Workflow Increases Compliance With ACR Follow-Up Guidelines, Closing Care Gaps. *J Am Coll Radiol.* 2023;20(3):335-341. doi:10.1016/j.jacr.2022.12.013

51. Granata V, Pradella S, Cozzi D, et al. Computed tomography structured reporting in the staging of lymphoma: A delphi consensus proposal. *J Clin Med*. 2021;10(17):1-12. doi:10.3390/jcm10174007
52. Flusberg M, Ganeles J, Ekinci T, et al. Impact of a Structured Report Template on the Quality of CT and MRI Reports for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(9):1206-1211. doi:10.1016/j.jacr.2017.02.050
53. Granata V, Grassi R, Miele V, et al. Structured reporting of lung cancer staging: A consensus proposal. *Diagnostics*. 2021;11(9):1-38. doi:10.3390/diagnostics11091569
54. Andersen RD, Vils Pedersen MR, Hesseldal L, Rafaelsen SR. Using structured templates or free text style in reporting CT staging on colon cancer: a national survey. *Acta radiol*. 2023;64(5):1765-1769. doi:10.1177/02841851221142226
55. Morgan TA, Helibrun ME, Kahn CE. Reporting initiative of the Radiological Society of North America: Progress and New Directions. *Radiology*. 2014;273(3):642-645. doi:10.1148/radiol.14141227
56. European Society of Radiology (ESR). ESR paper on structured reporting in radiology—update 2023. *Insights Imaging*. 2023;14(1). doi:10.1186/s13244-023-01560-0
57. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203. doi:10.1016/j.chest.2016.10.010
58. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Froman D. Global cancer statistics 2022. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90. doi:doi:10.3322/caac.20107
59. Perez-Johnston R, McDermott S. Reporting of Clinical Stage for Lung Cancer: Counterpoint-We Are Not There Yet! *Am J Roentgenol*. 2022;218(6):956-957. doi:10.2214/AJR.21.27188