

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle
Neuroradiologie

**Benefit eines neu entwickelten Prototypen zur
Nachbearbeitung von Lungendatensätzen mit dem Ziel
einer automatischen Volumetrie von partialsoliden
Lungenrundherden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Gast, Regina Cara**

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. S. Horger

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. Schick

Tag der Disputation: 16.02.2021

Meinen Eltern und meinem Bruder
in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	7
1.1. DEFINITION	7
1.2. ÄTIOLOGIE	7
1.3. EPIDEMIOLOGIE	8
1.4. DIAGNOSTIK	8
1.5. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	11
2. MATERIAL UND METHODEN	15
2.1. STUDIENPOPULATION	15
2.2. CT-UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL	15
2.3. MANUELLE VOLUMETRIE	16
2.4. HALBAUTOMATISIERTE CAV	16
2.5. SCHRITT 1: MANUELLE UND HALBAUTOMATISCHE SEGMENTIERUNG – SUBJEKTIVE BESTIMMUNG DER GENAUIGKEIT UND INTERRATER-RELIABILITÄT.	17
2.6. SCHRITT 2: BESTIMMUNG DER INTERRATER-RELIABILITÄT DER CAV BEI ZWEI UNERFAHRENEN UNTERSUCHERN	18
2.7. SCHRITT 3: VERGLEICH DER CAV-INTRASCAN-RELIABILITÄT ZWISCHEN WEICHEM UND HARTEM KERNEL BEI WIEDERHOLTEN MESSUNGEN	18
2.8. SCHRITT 4: GENAUIGKEIT DER CAV BEI WIEDERHOLTEN MESSUNGEN.....	19
2.9. STATISTIK	20
3. ERGEBNISSE	21
3.1. SCHRITT 1: MANUELLE UND HALBAUTOMATISCHE SEGMENTIERUNG – SUBJEKTIVE BESTIMMUNG DER GENAUIGKEIT UND INTERRATER-RELIABILITÄT.	21
3.2. SCHRITT 2: BESTIMMUNG DER INTERRATER-RELIABILITÄT DER CAV BEI ZWEI UNERFAHRENEN UNTERSUCHERN	33
3.3. SCHRITT 3: VERGLEICH DER CAV-INTRASCAN-RELIABILITÄT ZWISCHEN WEICHEM UND HARTEM KERNEL BEI WIEDERHOLTEN MESSUNGEN	43
3.4. SCHRITT 4: GENAUIGKEIT DER CAV BEI WIEDERHOLTEN MESSUNGEN.....	51

4. DISKUSSION.....	55
5. ZUSAMMENFASSUNG	63
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	66
7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	71
8. DANKSAGUNG.....	72

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

abs. absolut

BTS. British Thoracic Society

CAV. computer-aided volumetry

CT. Computertomographie

Dev. Deviation

Diff. Differenz

FoV. Field of View

ges. gesamt

ICC. intraclass correlation coefficient

KI. Konfidenzintervall

kV. Kilovolt

mAs. Milliamperesekunde

max. maximal

min. mindestens

min. minimal

ms. Millisekunde

Nr. Nummer

PGGN. pure ground-glass nodule

PSN. part-solid nodule

rel. relativ

SSN. subsolid nodule

Vol. Volumen

1. EINLEITUNG

1.1. Definition

In der CT-Diagnostik werden rundliche bis ovale Verdichtungen des Lungenparenchyms mit einem Durchmesser von bis zu 30 mm als Lungenrundherde bezeichnet. Diese sind allseits von Lungenparenchym umgeben und so scharf begrenzt, dass eine Vermessung möglich ist. Außerdem besteht keine direkte Verbindung zu anderen pathologischen Veränderungen wie pneumonischen Infiltraten oder Atelektasen (Wormanns and Hamer, 2015).

Sie können solitär oder multipel auftreten. Morphologisch unterscheidet man solide Rundherde und subsolide Rundherde (englisch: subsolid nodule, SSN). Die subsoliden Rundherde werden weiter unterteilt in teilsolide (englisch: part-solid nodule, PSN) und reine milchglasartige Rundherde (englisch: pure ground-glass nodule, PGGN). Bei den PGGN liegt die Dichte des Herdes unter der Weichteildichte. Die PSN enthalten einen erkennbaren weichteiläquivalenten Anteil und einen mit milchglasartiger Dichte (Naidich et al., 2013).

1.2. Ätiologie

PSN sind häufig und haben vielfältige Ursachen (Seidelman et al., 2013). Mehr als 80 Erkrankungen kommen als Differenzialdiagnose für solitäre Lungenrundherde in Frage.

In der Literatur werden für die PSN Malignitätsraten von 62,5% - 89,6% angegeben, womit sie eine höhere Malignitätsrate als solide Rundherde oder PGGN aufweisen. Sie entsprechen in malignen Fällen gewöhnlich dem Adenokarzinom und seinen Vorstufen. Andererseits können sie auch verschiedene benigne Entitäten wie Infektionen, Entzündungen, fokale interstitielle Fibrose, eosinophile Pneumonie, thorakale Endometriose, fokale

Blutungen oder Lungenentzündungen darstellen und zeigen sich in etwa 49% der Fälle als transiente Befunde (Seidelman et al., 2013, Lee et al., 2010).

1.3. Epidemiologie

In den USA werden jährlich mehr als 130.000 neue Lungenrundherde entdeckt (Mery et al., 2004). Henschke et al. untersuchten in einer Studie die Häufigkeit des Auftretens von PSN und PGGN und deren Malignitätsrate im Vergleich zu soliden Lungenrundherden. Dabei wurden bei 19 % der Screenings PSN oder PGGN gefunden. Sie zeigten, dass die Malignitätsrate für PSN bei 63% lag, während sie für PGGN bei 18% und für die soliden Lungenrundherde bei 7% lag (Henschke et al., 2002).

Lillington gab an, dass sich 40-50% der jährlich in den USA diagnostizierten Lungenrundherde als maligne herausstellten (Lillington, 1990).

Boiselle untersuchte das Risiko für das Auftreten von soliden oder subsoliden Lungenrundherden bei Frauen und Männern und fand ein deutlich höheres Risiko für das Auftreten von subsoliden Rundherden bei Frauen (Boiselle, 2015).

Bei der PanCan-Studie stellte sich das weibliche Geschlecht ebenfalls als Risikofaktor heraus, allerdings wurde kein Zusammenhang mit einem bestimmten Rundherd-Typ erkannt (McWilliams et al., 2013).

1.4. Diagnostik

Viele Patienten, vor allem jene, die ein höheres Alter aufweisen und viele Jahre geraucht haben, entwickeln präkanzeröse Gewebeveränderungen, bei denen die Möglichkeit besteht, dass diese maligne entarten und sich in ein Adenokarzinom umwandeln (Travis et al., 2011, Lee et al., 2010). Da eine verspätete oder falsche Diagnose schwerwiegende Folgen haben kann, muss ein radiologisch erfasster Rundherd solange als malignitätssuspekt aufgefasst werden, bis zweifelsfrei das

Gegenteil bewiesen ist (Inderbitzi & Molnár, 1990). Die Dignität eines Lungenrundherdes lässt sich jedoch zweifelsfrei nur durch ein invasives diagnostisches Verfahren mit Histologiegewinnung klären.

PSN werden meist im Rahmen von Screening-Programmen oder als Zufallsbefund entdeckt.

Es liegen zahlreiche Veröffentlichungen vor, die sich mit Leit- und Richtlinien zum Umgang mit einzelnen Lungenrundherden befassen. Beispiele hierfür sind die Fleischner Society Guidelines (MacMahon et al., 2017) und die British Thoracic Society (BTS)-Guidelines (Callister et al., 2015), die sich auf inzidentelle Lungenrundherde beziehen, sowie Lung-RADS™ für Screening-Untersuchungen oder die deutsche S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Zugriff am: 03.12.2019)).

Die Beurteilung der Läsionsgröße und des Läsionswachstums wird üblicherweise visuell durchgeführt. Sie sollte aber immer durch eine Größen- oder Volumenquantifizierung der soliden und nicht soliden Läsionsanteile vervollständigt werden, um eine Größenkonstanz, eine Größenprogredienz oder bei Lungenkarzinomen im Frühstadium auch eine Änderung der Morphologie korrekt zuordnen zu können (Tang et al., 2018).

Aktuell wird die Größe der Rundherde meist anhand der Messung des Durchmessers bestimmt. Bei der konventionellen Messung errechnet sich die Läsionsgröße aus dem Mittelwert von Länge und Breite. Die nicht-sphärische Geometrie der Rundherde bedingt insbesondere bei PSN mit unscharfer Randbegrenzung Ungenauigkeiten. Es existieren allerdings keine allgemeingültigen Vorgaben zu diesem Vorgehen.

Werden Lungenrundherde zufällig entdeckt, hat die Fleischner-Society eine Empfehlung für das weitere diagnostische Vorgehen veröffentlicht, welche 2017 aktualisiert wurde. Derzeit sind manuelle uni- oder bidirektionale Durchmesserbestimmungen Standard bei Screening-Programmen für Lungenkrebs und im klinischen Alltag. Die aktuellen Guidelines der Fleischner Society (MacMahon et al., 2017) empfehlen hierbei folgendes Vorgehen: Rundherde mit einer Größe $<6\text{mm}$ werden nur noch optional kontrolliert. Die Zahl der Verlaufskontrollen wurde verringert und das Kontrollintervall verlängert. Die Volumenverdopplungszeit (engl. Doubling Time), die definiert ist als die Anzahl der Tage, in der ein Nodulus sein Volumen verdoppelt (Kanashiki et al., 2012), wird anders als in den BTS-Guidelines nur am Rande erwähnt.

Folgendes Vorgehen wird bei inzidentellen subsoliden Rundherden empfohlen: Liegt ein singulärer Rundherd vor, der eine Größe von $<6\text{mm}$ aufweist, werden keine Verlaufsuntersuchungen durchgeführt. Liegen jedoch mehrere Rundherde $<6\text{mm}$ vor, so sollte nach 3-6 Monaten ein CT durchgeführt werden. Bleibt der Befund stabil, sollte ein Follow-UP-CT in 2 und 4 Jahren in Erwägung gezogen werden. Messen die Lungenrundherde $\geq 6\text{mm}$, sollte bei einem singulären PGGN zur Bestätigung der Persistenz in 6-12 Monaten ein CT durchgeführt werden und danach alle 2 Jahre bis zum Verstreichen von 5 Jahren. Bei einem singulären PSN $\geq 6\text{mm}$ sollte innerhalb von 3-6 Monaten die Persistenz mithilfe eines CTs bestätigt werden. Falls der Befund unverändert und der solide Anteil $<6\text{mm}$ bleibt, ist eine jährliche CT-Kontrolle für die nächsten 5 Jahre ausreichend. Liegen multiple PSN $\geq 6\text{mm}$ vor, ist ein CT in 3-6 Monaten notwendig und das nachfolgende Management richtet sich nach dem suspektsten Rundherd. Ein aggressives Vorgehen wird bei Läsionen mit einem soliden Anteil $>5\text{mm}$ empfohlen.

Bei den PSN sollte sowohl der Durchmesser der gesamten Läsion als auch der des soliden Kerns gemessen werden. Der soliden Komponente kommt eine große Bedeutung zu, da eine generelle Korrelation zwischen ihr und dem invasiven Tumoranteil in histologischen Präparaten besteht (MacMahon et al., 2017, Travis et al., 2011).

Derzeit gibt es keine Standard-Methode, um den invasiven Anteil der Lungenrundherde zu bestimmen, aber Rundherde mit bestimmten Charakteristika sollten als malignitätssuspekt gewertet werden. Diese Charakteristika beinhalten einen soliden Anteil >5mm, PGGN >10mm, eine spikulierte Kontur oder solide Anteile <5mm, die eine zwischenzeitliche Größenzunahme aufweisen. Wenn der Lungenrundherd eines oder mehrere dieser Charakteristika aufweist, sollte ein operatives Vorgehen in Betracht gezogen werden (Kohno et al., 2010).

Einige der PSN bestehen lediglich vorübergehend und repräsentieren benigne Pathologien wie Infektionen, Entzündungen oder Blutungen. PSN, die sich nicht spontan zurückbilden, können ebenfalls benignen Entitäten wie fokalen Fibrosen, andererseits jedoch auch einer Neoplasie entsprechen. Diese Vielfältigkeit kann die Diagnosefindung schwierig machen, wobei verschiedene Eigenschaften der Läsion wie Lokalisation, Größe, Form und Anzahl berücksichtigt werden müssen (Bueno et al., 2018). Selbst wenn all diese Eigenschaften berücksichtigt werden, ist die Diagnose oft nicht eindeutig und macht Follow-Up-Untersuchungen zur Verlaufskontrolle notwendig, um zusätzlich das Wachstum der Läsion innerhalb eines gewissen Zeitraums, die Persistenz der Läsion oder deren Rückbildung zu dokumentieren oder eine histologische Untersuchung durchzuführen (Bueno et al., 2018, MacMahon et al., 2017).

1.5. Fragestellung und Zielsetzung

Die Schwierigkeiten bei der Reproduzierbarkeit von Größenmessungen und die Frage, welche Art der Größenbestimmung die tatsächliche Größe des Lungenherdes am besten repräsentiert, lassen die Frage aufkommen, ob automatische oder zumindest halbautomatische computergestützte Größenbestimmungen eine Alternative zu manuellen Verfahren darstellen, weil die subjektive Komponente dieser klinisch relevanten Aufgabe vermindert werden kann. Es ist zum Beispiel bekannt, dass sich computergestützte

Verfahren in der Detektion von pulmonalen Rundherden als hilfreich herausgestellt haben (Brown et al., 2019, Cai et al., 2018).

Cohen et al. haben 73 histologisch gesicherte Adenokarzinome, die sich als PSN und PGGN darstellten, untersucht. Hierbei wurden Softwaremessungen mit manuellen Messungen des Durchmessers und mit dem histologischen Präparat verglichen. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der gemessenen Diameter oder der Übereinstimmung mit dem histologischen Befund gefunden werden (Cohen et al., 2016).

Heuvelmans et al. untersuchten die Korrelation zwischen Durchmesser- und Volumenmessungen und postulierten, dass die Durchmesser nicht zuverlässig die Läsionsgröße abbilden. Sie zogen aus ihrer Studie die Schlussfolgerung, dass die Verwendung des durchschnittlichen oder des maximalen axialen Durchmessers bei der Größeneinschätzung mittelgroßer Rundherde zu einer erheblichen Überschätzung des Volumens der Rundherde im Vergleich zu einer halbautomatischen Volumenbestimmung führt. US-amerikanischen Leitlinien wie Lung-RADS® zufolge besteht bereits bei einer Zunahme des Durchmessers von 1,5mm ein Tumorwachstum. Die mittlere intranoduläre Durchmesserabweichung übersteigt Heuvelmans et al. zufolge den in den Screening-Richtlinien empfohlenen Grenzwert von 1,5mm für das Wachstum. Dies kann zu einem signifikanten Fehlerpotential im Management der Lungenrundherde führen (Heuvelmans et al., 2018). Somit könnte eine Größenzunahme vorgetäuscht sein mit der möglichen Folge von Überdiagnostik und -therapie. Ungenaue Messungen führen unter Umständen aber auch zu übersehenen Größenzunahmen.

Weitere Studien zeigten, dass Volumenmessungen ein genaueres Maß für die Größe der Läsionen sind als die Durchmessermessungen, allerdings ist das manuelle Vorgehen sehr aufwendig. Die NELSON-Studie, in welcher als erstes halbautomatische Volumenbestimmungen anstelle von manuellen Durchmessermessungen verwendet wurden, erreichte eine hohe negative Vorhersagegenauigkeit und mutmaßlich weniger falsch-positive Ergebnisse als

andere Lungenkrebs-Screeningverfahren (van Klaveren et al., 2009, Lee and Um, 2015). Außerdem zeigte das volumenbasierte Untersuchungsprotokoll eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit, innerhalb von zwei Jahren ein Bronchialkarzinom zu entwickeln (Horeweg et al., 2014).

Die Volumetrie von PSN ist ein Sonderfall, da sie eine getrennte Segmentierung des soliden Anteils und des gesamten Rundherdes unter Einschluss der milchglasartigen Komponente erfordert.

Scholten et al. veröffentlichten eine Studie, in der sie halbautomatische Messungen von Durchmesser, Volumen und Masse von 19 PGGN und 14 PSN verglichen, aber sie führten keine separaten Messungen für den soliden Anteil durch. Sie fanden gute Inter- und Intraobserver-Übereinstimmungen mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizient von $>0,89$ und schlussfolgerten, dass halbautomatische Messungen mit guten Übereinstimmungen zwischen den Beurteilern durchführbar sind. Die Übereinstimmung war bei den Messungen der Masse am besten. Zusätzlich zeigten ihre Ergebnisse, dass der durchschnittliche Durchmesser, das Volumen und die Masse bei der manuellen Bestimmung im Vergleich zu den halbautomatischen Messungen um je 8,8 - 10,3%, 24,3 - 26,5% und 10,6 - 12,0% kleiner waren (Scholten et al., 2013).

Es ist nicht einfach, die Richtigkeit der volumetrischen Messungen zu beurteilen, da oft ein histologischer Referenzstandard fehlt. Außerdem ist auch das histologische Präparat kein perfekter Referenzstandard aufgrund von Faktoren wie der unvermeidlichen Bias zu größeren Lungenrundherden, unterschiedlichen pathologischen Handhabungstechniken und Unterschieden im Belüftungsgrad des Lungenpräparates (Devaraj et al., 2017).

Einige Phantomstudien haben dennoch vielversprechende Ergebnisse geliefert (Xie et al., 2013).

Betrachtet man die Reproduzierbarkeit der halbautomatischen Volumetrie, welche in der klinischen Praxis wahrscheinlich das wichtigere Maß ist, so liegt

die Schwankung der gemessenen Volumina bei circa 25% (Wormanns et al., 2004, Gietema et al., 2007, Marchiano et al., 2009).

Unserem Wissensstand nach gibt es keine Studie, die ausgiebig die Performance einer Software für die halbautomatische computergestützte Volumetrie von ausschließlich teilsoliden Lungenrundherden mit separater Volumetrie des soliden Anteils testet und die Ergebnisse mit manuellen Messungen vergleicht. Dies ist das Ziel der vorliegenden Dissertation.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Studienpopulation

Diese retrospektive CT-Datenevaluation wurde von der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen genehmigt (Registrierungsnummer 187/2018BO2).

Im Radiologischen Informationssystem wurde eine retrospektive Datenbankabfrage durchgeführt. Gesucht wurden native CT-Untersuchungen, die im Zeitraum von Februar 2015 bis Februar 2018 bei Patienten der Medizinischen Klinik durchgeführt wurden. Es wurden die Suchbegriffe „teilsolid“, „subsolid“, „milchglas“, „groundglass“, „Adenokarzinom“, „Adenocarcinom“ und „Adeno-Ca“ benutzt. Hierbei konnten 66 teilsolide Lungenrundherde in 34 Thorax-CTs von 19 Patienten (mittleres Alter: 75 Jahre, von 55 - 99 Jahren, 8 Frauen) identifiziert werden.

2.2. CT-Untersuchungsprotokoll

Alle Thorax-CTs wurden ohne Kontrastmittel am Ende der Inspirationsphase aufgenommen.

Insgesamt wurden 34 CT-Datensätze mit durchschnittlich zwei (Range 1-10) Follow-Up-Untersuchungen bewertet. Die CT-Untersuchungen wurden unter Verwendung eines Multidetektor-CT-Geräts (Somatom Definition AS Plus/Definition Flash, Siemens Medical Systems, Forchheim, Germany) akquiriert. Verwendet wurde ein 300 - 350 mm großes Field-of-View, eine 512 × 512 Rekonstruktionsmatrix, eine Röhrenspannung von 120 kV, ein effektiver Röhrenstrom von 100 mAs und eine Tubusrotationszeit von 0,5ms. Das Untersuchungsvolumen reichte vom Apex bis zur Basis der Lunge. Bei der Untersuchung lagen alle Patienten mit gestreckten Armen in Elevation und

Abduktion auf dem Rücken. Die Dünnschicht-CT-Scans wurden zur visuellen Bewertung einmal unter der Verwendung eines harten (Filter, B70f) und einmal eines weichen (Filter, B31f) Kernels rekonstruiert. Alle Thorax-CTs wurden zuerst auf das Vorhandensein möglicher Komplikationen wie Pleuraergüsse, kardiale oder renale Ödeme oder hämorrhagische, bakterielle oder virale Infektionen überprüft, die Auswirkungen auf die Ergebnisse haben könnten und im Zweifelsfall von der finalen Analyse ausgeschlossen.

2.3. Manuelle Volumetrie

Der gesamte Thorax-CT-Bilddatensatz ist in axialer, koronarer und sagittaler Ebene dargestellt. Der Untersucher identifiziert den PSN und nutzt ein mittels der Computermaus gesteuertes Tool, um die Ränder der gesamten Läsion und die Ränder des soliden Anteils manuell einzuzeichnen. Die Ränder werden in jeder Schicht, in der der Nodulus sichtbar ist, auf diese Weise markiert und können in allen drei Ebenen frei angepasst werden. Nach dem Abschluss der manuellen Segmentierung führt die Software automatisch die Volumetrie und die Bestimmung des längsten axialen Durchmessers der gesamten Läsion und des soliden Anteils durch. Dabei werden die Ergebnisse dem Untersucher nicht angezeigt.

2.4. Halbautomatisierte CAV

Der gesamte Thorax-CT-Bilddatensatz ist in axialer, koronarer und sagittaler Ebene dargestellt. Der Untersucher identifiziert den PSN und wählt subjektiv jene axiale Schicht, in der die Läsion den längsten Durchmesser misst. Mit einem Computermaus-Tool wird eine gerade Linie (Stroke) durch den längsten Durchmesser gezeichnet. Die Software führt dann getrennt voneinander eine automatische Segmentierung für den gesamten Nodulus und für den soliden Anteil durch. Der Untersucher ist bezüglich der Ergebnisse verblindet.

2.5. Schritt 1: Manuelle und halbautomatische Segmentierung – subjektive Bestimmung der Genauigkeit und Interrater-Reliabilität.

Die manuelle Volumenbestimmung und die CAV wurden bei allen 66 PSN durchgeführt. Dabei wurden die Bilddatensätze verwendet, die mit dem weichen Kernel rekonstruiert wurden. Zwei Assistenzärzte, einer ohne Erfahrung (Reader 1) und einer mit zwei Jahren Erfahrung (Reader 2) in der Auswertung von Thorax-CTs, führten getrennt voneinander manuell die Bestimmung des Volumens durch. Die CAV wurde von einem Medizinstudenten (Student 1) durchgeführt.

Nach vier Wochen wurden die verblindeten Ergebnisse des Segmentierungsalgorithmus einem Radiologen (Reader 3) mit 25 Jahren Erfahrung in der Auswertung von Thorax-CTs und Reader 2 vorgelegt. Sie bestimmten die subjektive Genauigkeit der Ergebnisse. Folgendes Vorgehen zur Bestimmung der Genauigkeit wurde befolgt:

Mittels eines speziellen Softwareprogramms zum Anzeigen der Segmentierungen wählten die Untersucher jeden der 66 segmentierten PSN aus einer Auflistung aus. Der ausgewählte PSN wird in axialer Schichtführung angezeigt. Die Segmentierungsergebnisse werden als farbige Linien, die die Ränder der gesamten Läsion als auch die des soliden Anteiles markieren, dargestellt. Für jeden der drei Untersucher, welche die Segmentierung durchgeführt haben, wurde eine Farbe ausgewählt, welche die jeweiligen Ergebnisse markiert. Für jeden PSN gab es demnach sechs Segmentierungsergebnisse, bestehend aus je einem Ergebnis für den soliden Anteil und einem für den subsoliden Anteil pro Untersucher.

Die Untersucher konnten wählen, welches der sechs einzelnen Segmentierungsergebnisse angezeigt wird. Es bestand die Option, jede mögliche Kombination der sechs Ergebnisse oder keines anzuzeigen. Dies ermöglichte, dass die Läsion selbst gut überprüft werden konnte und dass die Segmentierungsergebnisse direkt miteinander verglichen werden konnten.

Die Untersucher beurteilten die Ergebnisse hinsichtlich der Genauigkeit, mit welcher die Linien die Grenzen des soliden Anteils und die der gesamten Läsion

darstellten. Jedes einzelne Segmentierungsergebnis wurde so im gemeinsamen Konsens als „zufriedenstellend“ oder „nicht zufriedenstellend“ beurteilt.

Es wurden die durchschnittlichen Volumina und Durchmesser, deren Standardabweichungen sowie Minimal- und Maximalwerte erfasst. Die Interrater-Reliabilität zwischen Reader 1, Reader 2 und CAV wurde berechnet und als Intraklassen-Korrelationskoeffizient (engl. intraclass correlation coefficient (ICC)) ausgedrückt. Die Genauigkeit wurde durch die Berechnung des Prozentsatzes der „zufriedenstellenden“ Segmentierungsergebnisse bestimmt.

2.6. Schritt 2: Bestimmung der Interrater-Reliabilität der CAV bei zwei unerfahrenen Untersuchern

Die CAV wurde von einem zweiten Medizinstudenten (Student 2) bei allen 66 PSN durchgeführt. Hierbei wurde die gleiche Methodik wie von Student 1 in Schritt 1 angewendet.

Die CAV-Datensätze von Student 1 und Student 2 wurden verglichen. Die durchschnittliche relative Differenz des Volumens und des Durchmessers und der ICC wurden als Maß für die Interrater-Reliabilität berechnet.

2.7. Schritt 3: Vergleich der CAV-Intrascan-Reliabilität zwischen weichem und hartem Kernel bei wiederholten Messungen

Die CAV wurde von Student 1 bei den 54 PSN durchgeführt, für die Rekonstruktionen mit dem weichen und dem harten Kernel vorhanden waren. Dabei wurden zunächst die Bilddatensätze verwendet, die mit dem weichen Kernel rekonstruiert wurden. Die CAV wurde für jeden PSN dreimal durchgeführt unter der Verwendung unterschiedlicher Varianten der Strokes. Die Strokes wurden nach folgenden Vorgaben erstellt:

Stroke 1: Ziehe eine Linie durch den größten Durchmesser der Läsion.

Stroke 2: Ziehe eine Linie durch den größten Durchmesser der Läsion, aber etwas ungenau.

Stroke 3: Ziehe eine Linie durch den größten Durchmesser der Läsion und verlängere diese ein wenig bis ins umliegende Lungenparenchym.

Der Untersucher konnte die Ergebnisse der Segmentierung nicht sehen.

Die manuell erstellten Strokes wurden dann in die CT-Datensätze übertragen, die mit dem harten Kernel rekonstruiert wurden. Auf diese Weise erhielt man CAV-Ergebnisse für beide Kernels mit den exakt gleichen Strokes.

Für jeden PSN wurde das minimale, maximale und mittlere Volumen sowie die relative Volumenabweichung ermittelt (relative Volumenabweichung = $\frac{\text{max. Volumen} - \text{min. Volumen}}{\text{durchschnittliches Volumen}}$). Anschließend wurde die durchschnittliche relative Volumenabweichung als Maßstab für die Intrascan-Reliabilität der CAV berechnet.

2.8. Schritt 4: Genauigkeit der CAV bei wiederholten Messungen

Zunächst wurde für jede Läsion der Bereich zwischen dem in Schritt 1 ermittelten minimalen und maximalen Volumen ermittelt und als korrekter Wertebereich definiert. Reader 4 führte dann wie in Schritt 3 beschrieben bei 54 der in den Referenzmessungen als korrekt eingestuften Läsionen die CAV durch. Dabei wurden die CT-Bilddatensätze verwendet, die mit dem weichen Kernel rekonstruiert wurden. Nun wurde evaluiert, wie viele der Ergebnisse innerhalb des korrekten Wertebereichs lagen. Zusätzlich wurde dies wiederholt, nachdem der korrekte Wertebereich um 1% und um 5% erweitert wurde. Diese Auswertung wurde sowohl für den soliden Anteil, als auch für die gesamte Läsion durchgeführt.

2.9. Statistik

Die Computer-Software IBM SPSS Statistics 26 wurde für statistische Analysen benutzt. Details der statistischen Analysen sind in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben. Der ICC und sein 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden basierend auf einem single-rater, absolute-agreement, two-way Modell berechnet.

Ein p-Wert von 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Schritt 1: Manuelle und halbautomatische Segmentierung – subjektive Bestimmung der Genauigkeit und Interrater-Reliabilität.

Mittelwerte und Standardabweichungen für Volumen und Durchmesser für die gesamte Läsion und die soliden Anteile sind in Tabelle 1 dargestellt.

Der Anteil der zufriedenstellenden Segmentierungsergebnisse lag bei der manuellen Volumetrie bei 79%-80% für den soliden Anteil und bei 73-76% für die gesamte Läsion. Die Ergebnisse der CAV waren mit 77% im soliden Anteil und 67% für die gesamte Läsion etwas schlechter (Tabelle 2).

Tabelle 1: Messergebnisse der manuellen Volumetrie und der CAV
Volumen in mm³, Durchmesser in mm

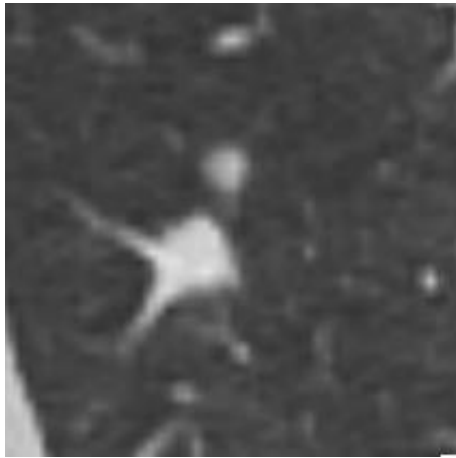
	Manuelle Volumetrie Reader 1	Manuelle Volumetrie Reader 2	CAV Student 1
Volumen ges. Nodulus	1401 ± 2929	1607 ± 3420	1213,0 ± 2706
Volumen solider Anteil	272 ± 500	245 ± 376	266 ± 440
Durchmesser ges. Nodulus	15,0 ± 7,2	15,8 ± 8,4	12,3 ± 8,3
Durchmesser solider Anteil	9,1 ± 3,7	9,2 ± 3,6	8,7 ± 4,2

Tabelle 2: Subjektive Bestimmung der Genauigkeit der manuellen Volumetrie und der CAV

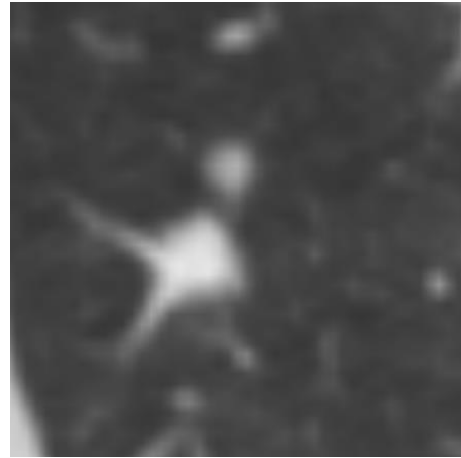
*Anzahl der zufriedenstellenden Segmentierungsergebnisse in Prozent und absolut

		Genauigkeit
Solider Anteil	Manuelle Volumetrie (Reader 1)	79% (52/66)
	Manuelle Volumetrie (Reader 2)	80 % (53/66)
	CAV (Student 1)	77% (51/66)
Gesamter Nodulus	Manuelle Volumetrie (Reader 1)	73% (48/66)
	Manuelle Volumetrie (Reader 2)	76% (50/66)
	CAV (Student 1)	67% (44/66)

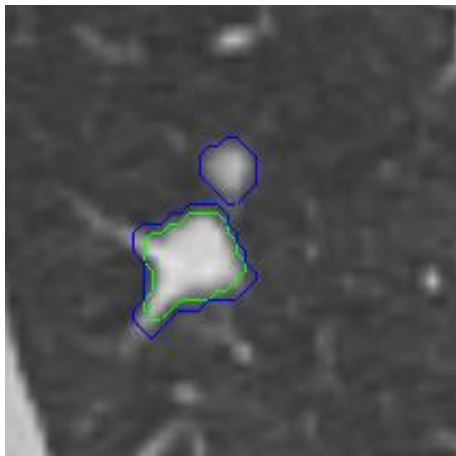
Abbildung 1 zeigt, wie sich eine Segmentierung des CAV für den soliden und den subsoliden Anteil unter Verwendung des harten und des weichen Kerns darstellt.



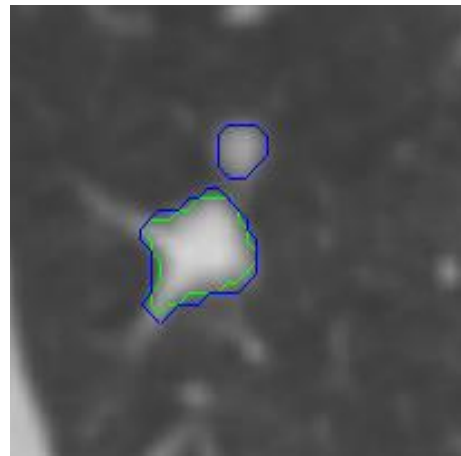
A



B



C



D

Abbildung 1: Beispiel für ein zufriedenstellendes CAV-Segmentierungsergebnis sowohl unter Verwendung des weichen, als auch des harten Rekonstruktionskerns.

Die Bilder zeigen einen subpleural gelegenen teilsoliden Nodulus im rechten Lungenunterlappen, dargestellt auf einer axialen Schicht, rekonstruiert mittels des harten (A, C) und des weichen Kerns (B, D). Die grüne Linie entspricht dem Segmentierungsergebnis für den soliden Anteil, die blaue Linie dem für den gesamten Nodulus.

In Tabelle 3 werden die Ergebnisse der manuellen Volumetrie mit der der CAV verglichen. Die absoluten Messwerte sind für den soliden Anteil in Tabelle 4 und Tabelle 5 und für den subsoliden Anteil in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 3: Subjektive Bestimmung der Genauigkeit der manuellen Volumetrie und der CAV – Gegenüberstellung unterschiedlicher Ergebniskonstellationen

	Anzahl Fälle	
	Solider Anteil	Gesamter PSN
Reader 1, Reader 2 und CAV nicht zufriedenstellend	2	3
Reader 1, Reader 2 und CAV zufriedenstellend	38	29
Reader 1 und 2 nicht zufriedenstellend, CAV zufriedenstellend	8	6
Reader 1 oder 2 nicht zufriedenstellend, CAV zufriedenstellend	13	15
Reader 1 und 2 zufriedenstellend, CAV nicht zufriedenstellend	11	12
Reader 1 oder 2 zufriedenstellend, CAV nicht zufriedenstellend	13	19

Tabelle 4: Einzelmesswerte für das Volumen des soliden Anteils
Volumen in mm³

Index		Manuelle Volumetrie		CAV	Index		Manuelle Volumetrie		CAV
Scan	PSN	Reader 1	Reader 2	Student 1	Scan	PSN	Reader 1	Reader 2	Student 1
01	0	151,20	178,79	250,08	14	0	822,76	884,39	1119,47
01	1	147,18	344,94	930,19	15	0	1308,55	1314,86	1327,49
01	2	83,94	64,96	9,20	16	0	472,15	447,14	466,34
01	3	35,64	139,13	415,08	16	1	465,90	621,34	714,70
02	0	19,44	9,97	4,49	16	2	289,45	198,78	159,91
02	1	62,29	72,26	50,83	17	0	197,18	180,03	253,11
03	0	18,89	24,47	6,01	17	1	243,31	526,62	389,87
03	1	35,64	49,81	28,77	18	0	415,86	466,15	696,69
03	2	40,36	26,62	40,36	18	1	240,70	334,50	316,98
04	0	14,41	10,81	6,69	19	0	259,25	180,47	696,77
04	1	59,18	84,91	45,80	20	0	191,29	287,87	64,85
04	2	55,58	79,25	59,70	21	0	362,81	357,66	843,98
05	0	32,64	24,02	23,12	22	0	187,02	163,14	152,97
05	1	51,22	57,56	26,74	22	1	90,97	73,18	179,40
05	2	91,56	97,45	101,98	22	2	92,49	56,92	67,08
06	0	25,38	46,23	23,57	22	3	140,27	114,86	255,63
06	1	55,30	92,01	69,80	22	4	231,24	191,60	332,88
07	0	76,00	139,12	95,32	22	5	162,12	127,56	229,20
07	1	102,62	141,27	161,45	23	0	81,82	63,81	106,01
08	0	29,39	34,70	28,58	23	1	80,80	60,73	108,58
08	1	29,80	70,22	33,07	24	0	85,67	39,27	80,06
08	2	132,68	190,24	209,02	24	1	108,11	47,93	75,47
09	0	34,17	61,70	34,68	25	0	270,01	182,72	14,43
09	1	33,15	29,07	31,62	26	0	291,55	138,69	15,03
09	2	10,20	44,36	2,55	27	0	120,02	184,11	15,92
10	0	33,48	30,21	27,35	28	0	748,14	824,42	428,31
11	0	41,28	48,49	27,36	29	0	34,03	33,10	9,92
11	1	63,37	77,77	53,77	30	0	57,15	38,37	46,95
11	2	82,09	110,89	64,33	30	1	359,66	248,62	315,16
11	3	259,23	273,63	315,40	31	0	2297,11	997,63	914,98
11	4	125,77	137,30	160,82	32	0	1946,87	1072,59	421,89
12	0	162,95	190,76	265,97	33	0	129,09	115,77	140,56
13	0	294,26	304,90	79,86	34	0	2687,75	2353,87	2900,99

Tabelle 5: Einzelmesswerte für den Durchmesser des soliden Anteils
 Durchmesser in mm

Index		Manuelle Volumetrie		CAV	Index		Manuelle Volumetrie		CAV
Scan	PSN	Reader 1	Reader 2	Student 1	Scan	PSN	Reader 1	Reader 2	Student 1
01	0	11,82	10,57	13,62	14	0	16,73	18,47	17,66
01	1	10,61	10,61	14,61	15	0	17,03	18,20	17,62
01	2	7,08	7,31	2,56	16	0	10,72	10,72	10,72
01	3	6,41	10,01	11,03	16	1	11,13	13,17	13,22
02	0	4,92	4,22	3,04	16	2	10,72	7,87	8,60
02	1	7,78	11,00	9,32	17	0	8,26	7,64	8,71
03	0	4,57	5,01	2,82	17	1	12,07	14,69	15,16
03	1	5,25	7,22	5,01	18	0	13,68	13,68	15,27
03	2	6,74	6,69	7,99	18	1	10,86	15,30	10,93
04	0	4,29	4,29	3,09	19	0	10,64	9,04	14,58
04	1	6,91	7,38	8,62	20	0	11,77	13,16	7,70
04	2	6,24	6,53	6,06	21	0	14,75	13,56	15,74
05	0	5,40	4,33	4,55	22	0	10,38	10,21	8,67
05	1	6,64	6,28	5,15	22	1	9,29	8,13	10,53
05	2	12,31	11,72	11,38	22	2	7,27	6,09	6,13
06	0	4,69	6,49	4,33	22	3	7,87	7,13	8,67
06	1	6,49	6,49	6,13	22	4	8,58	8,31	10,08
07	0	6,46	8,47	7,01	22	5	9,56	8,13	9,29
07	1	11,98	11,98	11,98	23	0	9,11	7,28	7,67
08	0	5,51	4,89	4,45	23	1	6,91	6,70	7,33
08	1	5,56	7,04	5,56	24	0	8,79	5,47	7,29
08	2	8,54	9,96	9,29	24	1	8,54	6,88	7,34
09	0	5,73	7,29	6,15	25	0	8,78	7,85	5,03
09	1	5,47	4,98	5,40	26	0	10,21	8,33	4,95
09	2	4,27	6,88	1,91	27	0	8,12	8,12	4,83
10	0	5,12	4,89	4,83	28	0	13,34	14,58	14,09
11	0	5,97	6,68	4,83	29	0	4,96	5,91	2,80
11	1	7,12	7,12	5,97	30	0	7,04	5,12	5,82
11	2	7,63	8,45	6,47	30	1	10,19	8,54	10,19
11	3	10,80	10,61	11,53	31	0	20,26	16,46	13,24
11	4	8,92	9,44	9,66	32	0	16,27	14,68	11,38
12	0	10,42	9,98	13,65	33	0	8,46	8,08	8,95
13	0	12,87	12,47	6,24	34	0	20,68	19,35	20,19

Tabelle 6: Einzelmesswerte für das Volumen des gesamten PSN
 Volumen in mm³

Scan		Manuelle Volumetrie		CAV	Scan		Manuelle Volumetrie		CAV
Scan	PSN	Reader 1	Reader 2	Student 1	Scan	PSN	Reader 1	Reader 2	Student 1
01	0	888,80	990,56	914,09	14	0	2095,60	2115,19	1387,51
01	1	1136,01	1572,93	1601,10	15	0	2971,69	2947,28	0,00
01	2	259,28	266,75	415,65	16	0	614,64	670,93	0,00
01	3	783,02	825,56	673,79	16	1	863,45	1016,22	0,00
02	0	106,64	88,70	110,63	16	2	533,35	542,73	0,00
02	1	346,84	254,15	420,60	17	0	344,55	465,80	508,25
03	0	138,26	102,62	133,97	17	1	1220,22	1814,20	1162,25
03	1	140,41	148,57	135,26	18	0	860,55	1734,65	0,00
03	2	380,86	391,60	367,55	18	1	5674,63	6576,42	4531,00
04	0	93,66	102,92	84,40	19	0	6642,45	7499,00	6107,65
04	1	340,68	274,81	321,64	20	0	1089,89	1436,08	1393,62
04	2	273,26	234,67	525,94	21	0	1318,46	1726,55	0,00
05	0	164,08	111,05	84,76	22	0	568,18	580,38	421,82
05	1	124,65	123,74	204,42	22	1	474,67	533,12	491,95
05	2	361,25	353,09	352,19	22	2	215,48	241,40	206,33
06	0	168,61	193,54	157,28	22	3	553,44	565,64	0,00
06	1	217,57	262,44	155,47	22	4	584,45	564,12	457,90
07	0	325,90	358,97	221,13	22	5	561,58	498,05	354,73
07	1	503,24	611,01	436,68	23	0	371,56	308,26	218,71
08	0	358,84	372,72	295,56	23	1	364,35	319,06	213,57
08	1	195,95	198,81	242,49	24	0	427,33	357,47	228,45
08	2	445,79	507,85	389,05	24	1	355,94	283,53	284,55
09	0	221,31	246,30	301,89	25	0	1576,07	1975,17	1698,13
09	1	383,99	430,90	543,60	26	0	1576,70	1901,32	2225,50
09	2	223,35	201,94	182,56	27	0	1675,40	1932,59	1962,80
10	0	512,34	476,00	614,40	28	0	3080,39	3400,92	3887,32
11	0	228,51	155,54	317,32	29	0	594,39	544,97	390,05
11	1	250,11	244,83	181,46	30	0	404,15	489,48	289,44
11	2	300,99	252,99	280,83	30	1	895,26	1552,52	651,14
11	3	524,70	536,22	0,00	31	0	11881,22	14304,59	12876,59
11	4	367,24	379,72	354,28	32	0	12604,31	13192,69	12178,50
12	0	310,23	578,94	0,00	33	0	398,36	502,67	455,69
13	0	1877,53	1960,82	1945,81	34	0	16165,22	19676,29	12509,10

Tabelle 7: Einzelmesswerte für den Durchmesser des gesamten PSN
 Durchmesser in mm

Index		Manuelle Volumetrie		CAV	Index		Manuelle Volumetrie		CAV
Scan	PSN	Reader 1	Reader 2	Student 1	Scan	PSN	Reader 1	Reader 2	Student 1
01	0	17,60	18,48	17,43	14	0	24,98	24,85	13,63
01	1	18,22	19,96	19,37	15	0	24,22	31,22	0,00
01	2	13,86	14,61	14,95	16	0	11,35	11,63	0,00
01	3	13,80	14,61	12,62	16	1	14,40	15,01	0,00
02	0	7,55	7,96	7,26	16	2	13,74	11,35	0,00
02	1	13,92	13,92	14,37	17	0	11,01	11,01	7,64
03	0	8,18	8,18	7,71	17	1	22,88	23,72	8,91
03	1	9,53	9,46	8,93	18	0	16,39	24,54	0,00
03	2	14,18	14,44	14,18	18	1	30,60	33,96	16,95
04	0	7,67	8,44	6,91	19	0	35,54	32,63	17,61
04	1	13,83	13,12	6,06	20	0	18,80	20,81	15,05
04	2	13,06	10,85	7,76	21	0	18,80	21,23	0,00
05	0	7,59	7,59	5,40	22	0	14,15	13,71	8,70
05	1	9,79	10,18	6,49	22	1	11,50	13,01	8,34
05	2	13,89	13,89	6,13	22	2	9,93	9,29	7,68
06	0	8,40	8,05	6,88	22	3	11,80	11,27	0,00
06	1	8,70	9,79	5,40	22	4	12,61	12,14	8,58
07	0	9,91	10,91	5,54	22	5	12,47	11,50	7,13
07	1	15,21	15,61	8,44	23	0	10,98	10,36	5,75
08	0	10,80	10,85	7,04	23	1	11,18	10,36	6,24
08	1	11,93	9,78	8,91	24	0	10,93	10,31	6,88
08	2	11,68	12,31	5,82	24	1	11,13	9,95	7,34
09	0	12,43	12,07	10,31	25	0	16,80	20,41	12,41
09	1	10,28	10,93	8,45	26	0	16,47	19,34	12,26
09	2	9,23	9,95	5,73	27	0	17,63	18,45	13,66
10	0	11,01	12,07	7,64	28	0	20,70	21,83	16,45
11	0	9,66	8,96	7,86	29	0	11,45	11,45	7,36
11	1	12,06	11,05	6,83	30	0	11,63	14,83	5,82
11	2	11,11	10,48	7,86	30	1	16,33	16,20	9,45
11	3	13,09	12,94	0,00	31	0	36,51	44,48	28,61
11	4	12,23	13,09	9,44	32	0	34,45	39,74	27,12
12	0	14,75	15,73	0,00	33	0	13,00	13,51	8,95
13	0	20,24	20,90	13,71	34	0	42,59	44,62	22,66

In Abbildung 2 ist ein nicht-zufriedenstellendes Segmentierungsergebnis der CAV für den subsoliden Anteil unter Verwendung des weichen Kerns im Vergleich zu den Ergebnissen von Reader 1 und Reader 2 dargestellt.

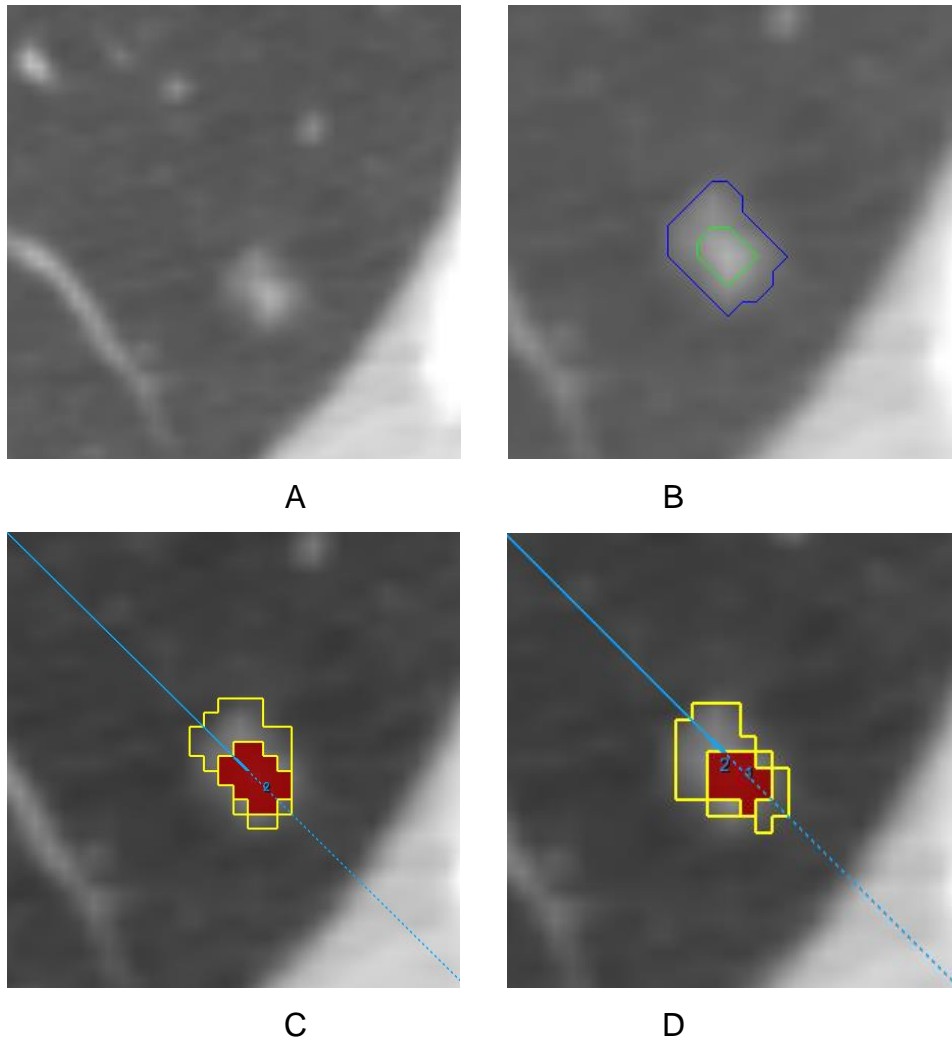


Abbildung 2: Beispiel für ein nicht-zufriedenstellendes Segmentierungsergebnis der CAV für den subsoliden Anteil unter Verwendung des weichen Kerns im Vergleich zu den Ergebnissen von Reader 1 und Reader 2

Die Bilder zeigen einen teilsoliden Nodulus auf einer axialen Schicht, rekonstruiert mittels des weichen Kerns (A, B, C, D). Bild B zeigt die Segmentierung durch die CAV. Die grüne Linie entspricht dem Segmentierungsergebnis für den soliden Anteil, die blaue Linie dem für den gesamten Nodulus. Bild C und D zeigen die Ergebnisse von Reader 1 (C) und Reader 2 (D). Die rote Fläche entspricht dem soliden Anteil, die gelbe Linie dem gesamten Nodulus.

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Beurteilung im Rahmen der Referenzstandardbestimmung durch Reader 2 und 3.

Tabelle 8: Einzelergebnisse der subjektiven Bestimmung der Genauigkeit der manuellen Volumetrie und der CAV

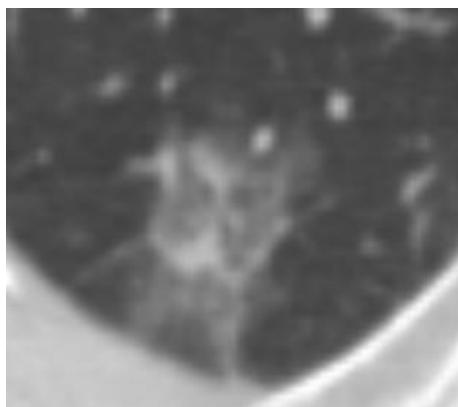
1=zufriedenstellend

0=nicht zufriedenstellend

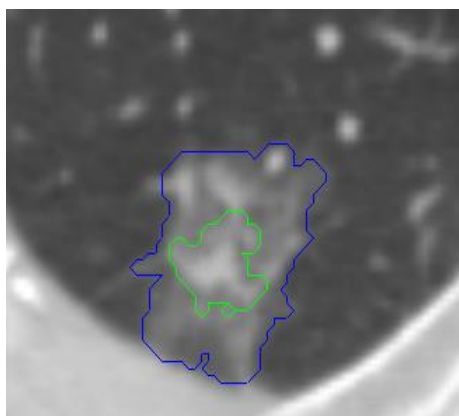
Index		Manuelle Volumetrie				CAV	
Scan	PSN	Reader 1		Reader 2		PSN	
		Solider Anteil	Ges. PSN	Solider Anteil	Ges. PSN	Solider Anteil	Ges. PSN
01	0	0	1	0	1	1	1
01	1	0	1	0	1	1	1
01	2	0	1	1	1	0	0
01	3	0	1	0	1	1	1
02	0	0	0	1	0	1	1
02	1	1	0	1	1	1	1
03	0	0	0	1	1	1	0
03	1	0	0	0	0	1	1
03	2	1	1	0	0	1	1
04	0	1	0	1	0	1	1
04	1	1	0	1	1	1	1
04	2	1	0	1	1	1	0
05	0	1	1	1	1	1	1
05	1	1	0	1	0	1	0
05	2	1	1	1	1	1	1
06	0	0	1	0	1	1	1
06	1	1	1	1	1	1	1
07	0	1	1	1	1	1	1
07	1	1	1	1	1	0	0
08	0	1	1	1	0	1	0
08	1	1	0	1	1	1	0
08	2	1	1	1	1	1	1
09	0	1	0	1	0	1	1
09	1	1	1	1	0	1	1
09	2	1	1	1	1	0	1
10	0	1	0	1	1	1	1
11	0	0	0	0	0	1	0
11	1	1	1	0	1	1	1
11	2	0	0	0	1	1	1
11	3	0	1	0	1	0	1
11	4	1	1	1	1	1	0
12	0	1	1	1	0	0	0
13	0	1	1	1	1	0	0

Index		Manuelle Volumetrie				CAV	
Scan	PSN	Reader 1		Reader 2		PSN	
		Solider Anteil	Ges. PSN	Solider Anteil	Ges. PSN	Solider Anteil	Ges. PSN
14	0	1	1	1	1	0	0
15	0	1	0	1	0	0	0
16	0	1	0	1	0	1	1
16	1	1	1	1	1	1	0
16	2	1	1	1	1	0	0
17	0	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	0
18	0	1	1	1	0	1	0
18	1	1	1	1	1	1	0
19	0	1	1	1	1	1	1
20	0	1	1	1	1	1	1
21	0	1	1	1	1	1	0
22	0	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	0	1
22	2	1	1	1	1	1	1
22	3	0	1	0	1	1	0
22	4	1	1	1	1	0	0
22	5	1	1	1	1	0	1
23	0	1	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1	1	1
24	0	1	0	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1	1	1
25	0	1	1	0	1	1	1
26	0	0	1	0	1	0	1
27	0	0	1	1	1	0	1
28	0	1	0	1	1	1	0
29	0	1	1	1	1	1	1
30	0	1	1	1	0	1	1
30	1	1	0	1	0	1	1
31	0	1	1	1	1	1	1
32	0	1	1	1	1	0	1
33	0	1	1	1	0	1	1
34	0	1	1	1	1	1	1
Gesamt		52	48	53	50	51	44
(zufriedenstellend)		79%	73%	80%	76%	77%	67%

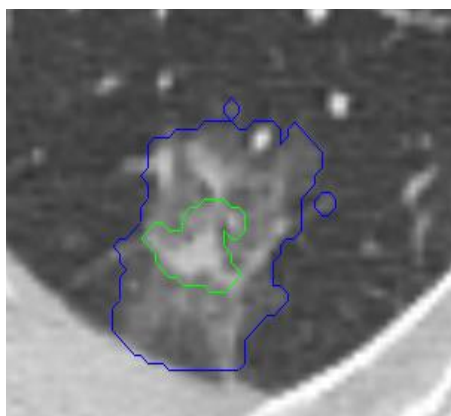
Abbildung 3 zeigt ein Segmentierungsergebnis der CAV für den soliden und den subsoliden Anteil unter Verwendung des weichen und des harten Kerns im Vergleich zu den Ergebnissen von Reader 1 und Reader 2 mit einer guten Übereinstimmung.



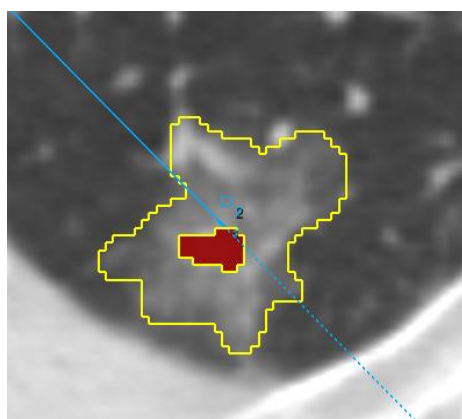
A



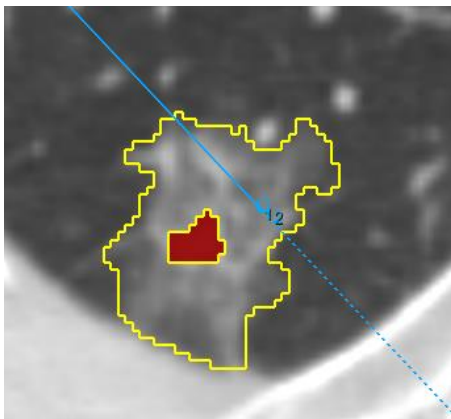
B



C



D



E

Abbildung 3: Beispiel für ein Segmentierungsergebnis der CAV mit guter Übereinstimmung im Vergleich zu den Ergebnissen von Reader 1 und Reader 2.

Die Bilder zeigen einen subpleural gelegenen teilsoliden Nodulus, rekonstruiert mittels des harten (C) und weichen Kernels (A, B, D, E). Bild B und C zeigen die Segmentierung der CAV, Bild D die von Reader 1 und Bild E die von Reader 2. Die grüne Linie entspricht dem Segmentierungsergebnis für den soliden Anteil, die blaue Linie dem für den gesamten Nodulus. Die rote Fläche entspricht dem soliden Anteil, die gelbe Linie dem gesamten Nodulus.

Die Interrater-Reliabilität zwischen den drei Untersuchern war hoch. Bezüglich des durch Reader 1 und 2 manuell bestimmten Volumens und des durch die CAV bestimmten Volumens von Student 1 in Schritt 1 lag der ICC für die gesamte Läsion bei 0,989 und für den soliden Anteil bei 0,946. Für den Durchmesser lag der ICC bei 0,942 bzw. 0,947.

3.2. Schritt 2: Bestimmung der Interrater-Reliabilität der CAV bei zwei unerfahrenen Untersuchern

Für die gesamte Läsion betrug die mittlere relative Differenz des Volumens 37% und des Durchmessers 21%, während der ICC bei 0,880 bzw. 0,743 lag (Tabelle 9).

Tabelle 9: Interrater-Reliabilität der CAV für Volumen und Durchmesser zwischen zwei unerfahrenen Untersuchern

ICC: intraclass correlation coefficient (Zahlen in Klammern geben untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls an)

	Solider Anteil		Ges. Nodulus	
	Volumen	Durchmesser	Volumen	Durchmesser
ICC	0,998 (0,997, 0,999)	0,997 (0,995, 0,998)	0,880 (0,806, 0,926)	0,743 (0,613, 0,835)
Mittlere relative Diff.	2%	1%	37%	21%
Läsionen mit mittlerer relativer Diff. ≤ 5%	89% (59/66)	91% (60/66)	17% (11/66)	36% (24/66)
Läsionen mit mittlerer relativer Diff. ≤ 1%	79% (52/66)	88% (58/66)	11% (7/66)	18% (12/66)

Die Messergebnisse von Student 1 sind in Tabelle 10 und 11 und für Student 2 in Tabelle 12 und 13 dargestellt. Die Unterschiede des errechneten Volumens und des längsten axialen Durchmessers stellten sich für den soliden Anteil mit einer mittleren relativen Differenz von 2% für das Volumen und 1% für den Durchmesser als minimal dar. Die ICCs lagen jeweils bei 0,998 und 0,997.

Tabelle 14 zeigt die relative und die absolute Volumendeviation zwischen den Messungen von Student 1 und Student 2 für den soliden Anteil und Tabelle 16 für den gesamten Nodulus. In Tabelle 15 sind entsprechend die relative und die absolute Durchmesserdeviation für den soliden Anteil und in Tabelle 17 für den gesamten Nodulus dargestellt.

Tabelle 10: Einzelmesswerte CAV für den soliden Anteil gemessen von Student 1

Volumen in mm³, Durchmesser in mm

Index		Solider Anteil		Index		Solider Anteil	
Scan	PSN	Volumen	Durchmesser	Scan	PSN	Volumen	Durchmesser
01	0	247,78	12,82	14	0	1122,33	18,84
01	1	910,65	14,61	15	0	1327,04	17,62
01	2	9,20	2,56	16	0	462,77	10,72
01	3	415,08	11,03	16	1	705,77	13,22
02	0	4,49	3,04	16	2	201,01	10,23
02	1	38,87	9,32	17	0	253,11	8,71
03	0	6,01	2,82	17	1	389,87	15,16
03	1	28,77	5,01	18	0	704,03	15,27
03	2	40,36	7,99	18	1	316,98	10,93
04	0	6,69	3,09	19	0	696,77	14,58
04	1	45,80	8,62	20	0	64,85	7,70
04	2	59,70	6,06	21	0	893,90	15,95
05	0	23,12	4,55	22	0	152,97	8,67
05	1	26,74	5,15	22	1	179,40	10,53
05	2	101,98	11,38	22	2	67,08	6,13
06	0	23,57	4,33	22	3	248,01	8,67
06	1	69,80	6,13	22	4	330,34	10,08
07	0	95,32	7,01	22	5	229,20	9,29
07	1	160,16	11,98	23	0	106,01	7,67
08	0	28,58	4,45	23	1	108,58	7,33
08	1	33,07	5,56	24	0	80,06	7,29
08	2	209,02	9,29	24	1	75,47	7,34
09	0	34,68	6,15	25	0	14,43	5,03
09	1	31,62	5,40	26	0	23,19	5,65
09	2	2,55	1,91	27	0	15,92	4,83
10	0	27,35	4,83	28	0	428,31	14,09
11	0	27,36	4,83	29	0	9,92	2,80
11	1	53,77	5,97	30	0	46,95	5,82
11	2	64,33	6,47	30	1	321,28	10,19
11	3	315,40	11,53	31	0	914,98	13,24
11	4	160,82	9,66	32	0	421,89	11,38
12	0	265,18	12,91	33	0	98,02	8,46
13	0	79,86	6,24	34	0	2702,98	20,84

Tabelle 11: Einzelmesswerte CAV für den gesamten Nodulus, gemessen von Student 1

Volumen in mm³, Durchmesser in mm

Index		Ges. Nodulus		Index		Ges. Nodulus	
Scan	PSN	Volumen	Durchmesser	Scan	PSN	Volumen	Durchmesser
01	0	727,83	15,59	14	0	1642,65	19,86
01	1	1587,88	19,56	15	0	2696,03	21,07
01	2	306,42	13,62	16	0	713,81	13,97
01	3	0,00	0,00	16	1	0,00	0,00
02	0	86,71	6,96	16	2	509,22	14,22
02	1	386,71	14,57	17	0	446,20	9,96
03	0	98,33	7,09	17	1	2028,53	23,26
03	1	94,04	7,39	18	0	831,16	16,52
03	2	341,36	13,52	18	1	5721,52	28,67
04	0	69,99	6,53	19	0	6356,34	29,92
04	1	316,49	13,12	20	0	1444,48	19,66
04	2	183,72	9,78	21	0	1240,75	16,65
05	0	136,43	6,92	22	0	918,85	15,12
05	1	104,70	9,38	22	1	421,31	13,09
05	2	296,89	13,75	22	2	174,83	9,02
06	0	101,98	6,49	22	3	478,74	12,27
06	1	142,33	7,59	22	4	488,90	11,50
07	0	221,13	8,76	22	5	386,24	11,14
07	1	502,81	15,39	23	0	312,89	10,47
08	0	167,79	7,20	23	1	355,09	10,00
08	1	146,56	9,23	24	0	152,47	8,41
08	2	460,08	11,68	24	1	254,97	10,42
09	0	197,35	10,31	25	0	1689,99	15,90
09	1	249,36	8,54	26	0	1348,70	15,21
09	2	168,28	8,54	27	0	1962,80	17,08
10	0	426,20	9,78	28	0	1993,17	18,97
11	0	132,49	7,12	29	0	358,03	9,81
11	1	107,53	7,63	30	0	287,40	10,64
11	2	144,98	8,92	30	1	574,80	12,34
11	3	582,79	12,23	31	0	12910,73	38,16
11	4	225,15	10,61	32	0	12078,26	35,93
12	0	377,21	13,49	33	0	237,09	11,32
13	0	1745,26	18,20	34	0	17396,77	42,59

Tabelle 12: Einzelmesswerte CAV für den soliden Anteil, gemessen von Student 2

Volumen in mm³, Durchmesser in mm

Index		Solider Anteil		Index		Solider Anteil	
Scan	PSN	Volumen	Durchmesser	Scan	PSN	Volumen	Durchmesser
01	0	250,08	13,62	14	0	1119,47	17,66
01	1	930,19	14,61	15	0	1327,49	17,62
01	2	9,20	2,56	16	0	466,34	10,72
01	3	415,08	11,03	16	1	714,70	13,22
02	0	4,49	3,04	16	2	159,91	8,60
02	1	50,83	9,32	17	0	253,11	8,71
03	0	6,01	2,82	17	1	389,87	15,16
03	1	28,77	5,01	18	0	696,69	15,27
03	2	40,36	7,99	18	1	316,98	10,93
04	0	6,69	3,09	19	0	696,77	14,58
04	1	45,80	8,62	20	0	64,85	7,70
04	2	59,70	6,06	21	0	843,98	15,74
05	0	23,12	4,55	22	0	152,97	8,67
05	1	26,74	5,15	22	1	179,40	10,53
05	2	101,98	11,38	22	2	67,08	6,13
06	0	23,57	4,33	22	3	255,63	8,67
06	1	69,80	6,13	22	4	332,88	10,08
07	0	95,32	7,01	22	5	229,20	9,29
07	1	161,45	11,98	23	0	106,01	7,67
08	0	28,58	4,45	23	1	108,58	7,33
08	1	33,07	5,56	24	0	80,06	7,29
08	2	209,02	9,29	24	1	75,47	7,34
09	0	34,68	6,15	25	0	14,43	5,03
09	1	31,62	5,40	26	0	15,03	4,95
09	2	2,55	1,91	27	0	15,92	4,83
10	0	27,35	4,83	28	0	428,31	14,09
11	0	27,36	4,83	29	0	9,92	2,80
11	1	53,77	5,97	30	0	46,95	5,82
11	2	64,33	6,47	30	1	315,16	10,19
11	3	315,40	11,53	31	0	914,98	13,24
11	4	160,82	9,66	32	0	421,89	11,38
12	0	265,97	13,65	33	0	140,56	8,95
13	0	79,86	6,24	34	0	2900,99	20,19

Tabelle 13: Einzelmesswerte CAV für den gesamten Nodulus, gemessen von Student 2

Volumen in mm³, Durchmesser in mm

Index		Ges. Nodulus		Index		Ges. Nodulus	
Scan	PSN	Volumen	Durchmesser	Scan	PSN	Volumen	Durchmesser
01	0	914,09	17,43	14	0	1387,51	18,84
01	1	1601,10	19,37	15	0	0,00	0,00
01	2	415,65	14,95	16	0	0,00	0,00
01	3	673,79	12,62	16	1	0,00	0,00
02	0	110,63	7,26	16	2	0,00	0,00
02	1	420,60	14,37	17	0	508,25	11,48
03	0	133,97	7,71	17	1	1162,25	19,71
03	1	135,26	8,93	18	0	0,00	0,00
03	2	367,55	14,18	18	1	4531,00	27,91
04	0	84,40	6,91	19	0	6107,65	30,35
04	1	321,64	13,12	20	0	1393,62	19,66
04	2	525,94	14,60	21	0	0,00	0,00
05	0	84,76	6,49	22	0	421,82	12,69
05	1	204,42	10,08	22	1	491,95	14,04
05	2	352,19	13,75	22	2	206,33	9,93
06	0	157,28	7,63	22	3	0,00	0,00
06	1	155,47	7,93	22	4	457,90	11,50
07	0	221,13	8,76	22	5	354,73	11,14
07	1	436,68	14,40	23	0	218,71	9,59
08	0	295,56	9,20	23	1	213,57	8,95
08	1	242,49	11,28	24	0	228,45	9,54
08	2	389,05	10,64	24	1	284,55	10,42
09	0	301,89	11,45	25	0	1698,13	15,90
09	1	543,60	12,07	26	0	2225,50	17,19
09	2	182,56	8,79	27	0	1962,80	17,08
10	0	614,40	11,93	28	0	3887,32	24,05
11	0	317,32	10,48	29	0	390,05	9,81
11	1	181,46	10,48	30	0	289,44	10,64
11	2	280,83	10,48	30	1	651,14	12,59
11	3	0,00	0,00	31	0	12876,59	35,52
11	4	354,28	12,94	32	0	12178,5	36,60
12	0	0,00	0,00	33	0	455,69	12,41
13	0	1945,81	19,72	34	0	12509,1	38,32

Tabelle 14: Einzelmesswerte relative und absolute Volumenabweichung zwischen Student 1 und 2 für den soliden Anteil

Index		Differenz (Betrag)		Index		Differenz (Betrag)	
Scan	PSN	Abs. Diff.	Rel. Diff.	Scan	PSN	Abs. Diff.	Rel. Diff.
01	0	2,30	2%	14	0	2,86	0%
01	1	19,54	13%	15	0	0,45	0%
01	2	0	0%	16	0	3,57	1%
01	3	0	0%	16	1	8,93	2%
02	0	0	0%	16	2	41,10	14%
02	1	11,96	19%	17	0	0	0%
03	0	0	0%	17	1	0	0%
03	1	0	0%	18	0	7,34	2%
03	2	0	0%	18	1	0	0%
04	0	0	0%	19	0	0	0%
04	1	0	0%	20	0	0	0%
04	2	0	0%	21	0	49,92	14%
05	0	0	0%	22	0	0	0%
05	1	0	0%	22	1	0	0%
05	2	0	0%	22	2	0	0%
06	0	0	0%	22	3	7,62	5%
06	1	0	0%	22	4	2,54	1%
07	0	0	0%	22	5	0	0%
07	1	1,29	1%	23	0	0	0%
08	0	0	0%	23	1	0	0%
08	1	0	0%	24	0	0	0%
08	2	0	0%	24	1	0	0%
09	0	0	0%	25	0	0	0%
09	1	0	0%	26	0	8,16	3%
09	2	0	0%	27	0	0	0%
10	0	0	0%	28	0	0	0%
11	0	0	0%	29	0	0	0%
11	1	0	0%	30	0	0	0%
11	2	0	0%	30	1	6,12	2%
11	3	0	0%	31	0	0	0%
11	4	0	0%	32	0	0	0%
12	0	0,79	0%	33	0	42,54	33%
13	0	0	0%	34	0	198,01	7%

Tabelle 15: Einzelmesswerte relative und absolute Durchmesserabweichung zwischen Student 1 und 2 für den soliden Anteil

Index		Differenz (Betrag)		Index		Differenz (Betrag)	
Scan	PSN	Abs. Diff.	Rel. Diff.	Scan	PSN	Abs. Diff.	Rel. Diff.
01	0	0,80	7%	14	0	1,18	7%
01	1	0	0%	15	0	0	0%
01	2	0	0%	16	0	0	0%
01	3	0	0%	16	1	0	0%
02	0	0	0%	16	2	1,63	15%
02	1	0	0%	17	0	0	0%
03	0	0	0%	17	1	0	0%
03	1	0	0%	18	0	0	0%
03	2	0	0%	18	1	0	0%
04	0	0	0%	19	0	0	0%
04	1	0	0%	20	0	0	0%
04	2	0	0%	21	0	0,21	1%
05	0	0	0%	22	0	0	0%
05	1	0	0%	22	1	0	0%
05	2	0	0%	22	2	0	0%
06	0	0	0%	22	3	0	0%
06	1	0	0%	22	4	0	0%
07	0	0	0%	22	5	0	0%
07	1	0	0%	23	0	0	0%
08	0	0	0%	23	1	0	0%
08	1	0	0%	24	0	0	0%
08	2	0	0%	24	1	0	0%
09	0	0	0%	25	0	0	0%
09	1	0	0%	26	0	0,70	7%
09	2	0	0%	27	0	0	0%
10	0	0	0%	28	0	0	0%
11	0	0	0%	29	0	0	0%
11	1	0	0%	30	0	0	0%
11	2	0	0%	30	1	0	0%
11	3	0	0%	31	0	0	0%
11	4	0	0%	32	0	0	0%
12	0	0,74	7%	33	0	0,49	6%
13	0	0	0%	34	0	0,65	3%

Tabelle 16: Einzelmesswerte relative und absolute Volumenabweichung zwischen Student 1 und 2 für den gesamten PSN

Index		Differenz (Betrag)		Index		Differenz (Betrag)	
Scan	PSN	Abs. Diff.	Rel. Diff.	Scan	PSN	Abs. Diff.	Rel. Diff.
01	0	186,26	21%	14	0	255,14	12%
01	1	13,22	1%	15	0	2696,03	91%
01	2	109,23	42%	16	0	713,81	116%
01	3	673,79	86%	16	1	0	0%
02	0	23,92	22%	16	2	509,22	95%
02	1	33,89	10%	17	0	62,05	18%
03	0	35,64	26%	17	1	866,28	71%
03	1	41,22	29%	18	0	831,16	97%
03	2	26,19	7%	18	1	1190,52	21%
04	0	14,41	15%	19	0	248,69	4%
04	1	5,15	2%	20	0	50,86	5%
04	2	342,22	125%	21	0	1240,75	94%
05	0	51,67	31%	22	0	497,03	87%
05	1	99,72	80%	22	1	70,64	15%
05	2	55,30	15%	22	2	31,50	15%
06	0	55,30	33%	22	3	478,74	87%
06	1	13,14	6%	22	4	31,00	5%
07	0	0	0%	22	5	31,51	6%
07	1	66,13	13%	23	0	94,18	25%
08	0	127,77	36%	23	1	141,52	39%
08	1	95,93	49%	24	0	75,98	18%
08	2	71,03	16%	24	1	29,58	8%
09	0	104,54	47%	25	0	8,14	1%
09	1	294,24	77%	26	0	876,80	56%
09	2	14,28	6%	27	0	0	0%
10	0	188,20	37%	28	0	1894,15	61%
11	0	184,83	81%	29	0	32,02	5%
11	1	73,93	30%	30	0	2,04	1%
11	2	135,85	45%	30	1	76,34	9%
11	3	582,79	111%	31	0	34,14	0%
11	4	129,13	35%	32	0	100,24	1%
12	0	377,21	122%	33	0	218,60	55%
13	0	200,55	11%	34	0	4887,67	30%

Tabelle 17: Einzelmesswerte relative und absolute Durchmesserabweichung zwischen Student 1 und 2 für den gesamten PSN

Index		Differenz (Betrag)		Index		Differenz (Betrag)	
Scan	PSN	Abs. Diff.	Rel. Diff.	Scan	PSN	Abs. Diff.	Rel. Diff.
01	0	1,84	10%	14	0	1,02	4%
01	1	0,19	1%	15	0	21,07	87%
01	2	1,33	10%	16	0	13,97	123%
01	3	12,62	91%	16	1	0	0%
02	0	0,30	4%	16	2	14,22	103%
02	1	0,20	1%	17	0	1,52	14%
03	0	0,62	8%	17	1	3,55	16%
03	1	1,54	16%	18	0	16,52	101%
03	2	0,66	5%	18	1	0,76	2%
04	0	0,38	5%	19	0	0,43	1%
04	1	0	0%	20	0	0	0%
04	2	4,82	37%	21	0	16,65	89%
05	0	0,43	6%	22	0	2,43	17%
05	1	0,70	7%	22	1	0,95	8%
05	2	0	0%	22	2	0,91	9%
06	0	1,14	14%	22	3	12,27	104%
06	1	0,34	4%	22	4	0	0%
07	0	0	0%	22	5	0	0%
07	1	0,99	7%	23	0	0,88	8%
08	0	2,00	19%	23	1	1,05	9%
08	1	2,05	17%	24	0	1,13	10%
08	2	1,04	9%	24	1	0	0%
09	0	1,14	9%	25	0	0	0%
09	1	3,53	34%	26	0	1,98	12%
09	2	0,25	3%	27	0	0	0%
10	0	2,15	20%	28	0	5,08	25%
11	0	3,36	35%	29	0	0	0%
11	1	2,85	24%	30	0	0	0%
11	2	1,56	14%	30	1	0,25	2%
11	3	12,23	93%	31	0	2,64	7%
11	4	2,33	19%	32	0	0,67	2%
12	0	13,49	91%	33	0	1,09	8%
13	0	1,52	8%	34	0	4,27	10%

3.3. Schritt 3: Vergleich der CAV-Intrascan-Reliabilität zwischen weichem und hartem Kernel bei wiederholten Messungen

Für die soliden Anteile betrug die mittlere relative Volumenabweichung 6% bei Verwendung des weichen Kernels und 7% bei Verwendung des harten Kernels ($p = 0,796$). Zudem zeigten bei Verwendung des harten Kernels 89% aller Läsionen eine mittlere relative Volumenabweichung von $\leq 5\%$ und 83% lagen bei $\leq 1\%$. Im Vergleich dazu lagen die Ergebnisse bei der Verwendung des weichen Kernels zu 85% bei $\leq 5\%$ und zu 80% bei $\leq 1\%$.

Für den gesamten PSN lag die mittlere relative Volumenabweichung mit 37% für den weichen Kernel als auch für den harten Kernel deutlich höher (Tabelle 18).

Tabelle 18: Intrascan-Reliabilität der CAV. Vergleich zwischen weichem und hartem Kernel

Nur die Segmentierungsergebnisse, die in Schritt 1 als „zufriedenstellend“ beurteilt wurden, wurden in dieser Analyse berücksichtigt.

	Solider Anteil		Ges. Nodulus	
	weich	hart	weich	hart
Mittlere rel. Volumenabweichung	6%	7%	37%	37%
Läsionen mit mittlerer rel. Volumenabweichung von $\leq 5\%$	85% (46/54)	89% (48/54)	21% (11/53)	30% (16/53)
Läsionen mit mittlerer rel. Volumenabweichung von $\leq 1\%$	80% (43/54)	83% (45/54)	21% (11/53)	25% (13/53)

30% aller Läsionen zeigten bei Verwendung des harten Kerns eine mittlere relative Volumenabweichung $\leq 5\%$ und 25% lagen bei $\leq 1\%$. Verglichen dazu lagen die Ergebnisse bei der Verwendung des weichen Kerns zu $\leq 5\%$ und zu $\leq 1\%$ bei je 21%.

Die einzelnen Messwerte für das minimale, das maximale und das mittlere Volumen mit relativer Volumenabweichung sind in den Tabellen 19-22 dargestellt.

Tabelle 19: Einzelmesswerte CAV mit relativer Volumenabweichung für den soliden Anteil unter Verwendung des weichen Kerns
Volumen in mm³

Index		Volumen			
Scan	PSN	Minimales	Maximales	Mittleres	rel. Vol.- Abweichung
01	0	228,81	250,08	242,99	9%
01	1	934,79	934,79	934,79	0%
01	2	9,20	9,20	9,20	0%
01	3	415,08	415,08	415,08	0%
02	0	4,49	4,49	4,49	0%
02	1	50,83	50,83	50,83	0%
03	0	6,01	6,01	6,01	0%
03	1	28,77	28,77	28,77	0%
03	2	40,36	40,36	40,36	0%
04	0	6,69	6,69	6,69	0%
04	1	45,80	45,80	45,80	0%
04	2	44,26	44,26	54,55	0%
05	0	23,12	23,12	23,12	0%
05	1	26,74	26,74	26,74	0%
05	2	101,98	101,98	101,98	0%
06	0	23,57	23,57	23,57	0%
06	1	69,80	69,80	69,80	0%
07	0	95,32	95,32	95,32	0%
07	1	76,43	161,45	133,11	64%
08	0	28,58	28,58	28,58	0%
08	1	33,07	33,07	33,07	0%
08	2	209,02	209,02	209,02	0%
09	0	34,68	34,68	34,68	0%
09	1	30,09	31,62	31,11	5%
09	2	2,55	7,65	5,95	86%
10	0	27,35	27,35	29,12	0%
11	0	27,36	27,36	27,36	0%

Index		Volumen			
Scan	PSN	Minimales	Maximales	Mittleres	rel. Vol.- Abweichung
11	1	53,77	53,77	53,77	0%
11	2	64,33	197,78	108,82	123%
11	3	315,40	315,40	315,40	0%
11	4	160,82	160,82	160,82	0%
12	0	253,43	264,79	261,40	4%
14	0	1119,47	1124,24	1122,81	0%
15	0	1313,96	1327,49	1321,48	1%
16	0	466,34	466,34	466,34	0%
16	1	695,49	695,49	699,66	0%
16	2	159,91	201,46	187,91	22%
17	0	253,92	253,92	253,92	0%
17	1	389,87	389,87	389,87	0%
18	0	701,21	704,03	703,09	0%
18	1	316,98	316,98	321,12	0%
19	0	696,77	696,77	697,50	0%
20	0	61,59	64,85	63,76	5%
23	0	106,01	106,01	106,01	0%
23	1	108,58	108,58	108,58	0%
24	0	80,06	80,06	80,06	0%
24	1	75,47	75,47	75,47	0%
25	0	14,43	14,43	14,43	0%
26	0	13,31	13,31	16,60	0%
27	0	15,92	15,92	16,46	0%
30	0	46,95	46,95	46,95	0%
30	1	321,69	321,69	321,69	0%
31	0	860,18	914,98	896,71	6%
32	0	421,89	459,37	440,34	9%

Tabelle 20: Einzelmesswerte CAV mit relativer Volumenabweichung für den soliden Anteil unter Verwendung des harten Kernels

Volumen in mm³

Index		Volumen			
Scan	PSN	Minimales	Maximales	Mittleres	rel. Vol.- Abweichung
01	0	265,03	269,63	268,10	2%
01	1	953,76	954,91	954,53	0%
01	2	11,50	11,50	11,50	0%
01	3	469,12	469,12	469,12	0%
02	0	6,48	6,48	6,48	0%
02	1	59,80	60,30	61,13	1%
03	0	8,59	8,59	8,59	0%
03	1	31,35	31,35	31,35	0%
03	2	43,80	43,80	43,80	0%
04	0	7,20	7,20	7,20	0%
04	1	47,86	47,86	47,86	0%
04	2	71,53	71,53	71,53	0%
05	0	24,02	24,02	24,02	0%
05	1	30,37	30,37	30,37	0%
05	2	105,16	105,61	105,46	0%
06	0	23,57	23,57	23,57	0%
06	1	93,37	93,37	93,37	0%
07	0	126,67	126,67	126,67	0%
07	1	76,00	158,44	109,35	75%
08	0	26,94	26,94	27,08	0%
08	1	36,33	36,33	36,33	0%
08	2	50,62	143,7	112,67	83%
09	0	38,25	38,25	38,25	0%
09	1	32,64	34,17	33,66	5%
09	2	7,14	7,14	7,14	0%
10	0	25,72	25,72	27,62	0%
11	0	29,76	29,76	29,76	0%
11	1	55,21	55,21	55,21	0%
11	2	68,65	68,65	68,65	0%
11	3	315,40	315,40	315,40	0%
11	4	155,54	155,54	155,54	0%
12	0	196,63	238,55	238,02	18%
14	0	1113,73	1124,24	1122,97	1%
15	0	1318,02	1323,88	1323,28	0%
16	0	461,88	461,88	461,88	0%
16	1	682,09	697,73	688,79	2%
16	2	159,91	159,91	172,42	0%
17	0	255,56	255,96	255,96	0%
17	1	400,89	400,89	400,89	0%
18	0	677,47	677,47	685,20	0%
18	1	306,81	306,81	308,88	0%

Index		Volumen			rel. Vol.- Abweichung
Scan	PSN	Minimales	Maximales	Mittleres	
19	0	538,76	538,76	538,76	0%
20	0	56,92	57,39	57,23	1%
23	0	110,13	110,13	110,13	0%
23	1	112,70	112,70	112,70	0%
24	0	83,63	83,63	83,63	0%
24	1	83,12	83,12	83,12	0%
25	0	36,17	38,63	37,81	7%
26	0	11,16	11,16	15,60	0%
27	0	16,74	18,37	17,83	9%
30	0	46,95	46,95	46,95	0%
30	1	315,57	315,57	315,70	0%
31	0	7,64	889,82	587,23	150%
32	0	233,17	233,17	344,16	0%

Tabelle 21: Einzelmesswerte CAV mit relativer Volumenabweichung für den gesamten PSN unter Verwendung des weichen Kernels
 Volumen in mm³

Index		Volumen			
Scan	PSN	Minimales	Maximales	Mittleres	rel. Vol.- Abweichung
01	0	1002,63	1296,40	1149,52	26%
01	1	1972,49	4141,60	3057,05	71%
01	2	314,47	574,33	411,27	63%
01	3	941,12	1134,86	1037,99	19%
02	0	184,88	225,25	205,07	20%
02	1	469,93	816,28	643,11	54%
03	0	248,18	264,07	256,13	6%
03	1	213,40	297,99	255,70	33%
03	2	374,85	632,91	503,88	51%
04	0	194,53	196,07	195,30	1%
04	1	578,95	578,95	578,95	0%
04	2	484,26	650,48	567,37	29%
05	0	172,69	365,79	269,24	72%
05	1	211,67	241,14	226,41	13%
05	2	427,88	783,70	605,79	59%
06	0	246,12	448,28	347,20	58%
06	1	161,82	318,19	240,01	65%
07	0	351,67	351,67	351,67	0%
07	1	526,43	667,69	597,06	24%
08	0	587,45	640,93	614,19	9%
08	1	396,81	396,81	396,81	0%
08	2	444,16	444,16	444,16	0%
09	0	380,42	491,58	436,00	25%
09	1	462,52	677,71	570,12	38%
09	2	163,69	444,67	351,01	80%
10	0	648,69	928,74	788,72	36%
11	0	721,52	906,82	814,17	23%
11	1	288,03	784,41	536,22	93%
11	2	1212,62	2971,53	2092,08	84%
11	4	363,40	744,56	553,98	69%
12	0	659,63	1429,32	1044,48	74%
14	0	1566,68	1984,75	1775,72	24%
15	0	1878,70	3815,13	2846,92	68%
16	0	647,70	743,29	695,50	14%
16	1	844,24	900,97	872,61	7%
16	2	573,55	573,55	773,89	0%
17	0	787,90	1157,76	972,83	38%
17	1	1520,68	2124,05	1822,37	33%
18	0	1104,64	1377,55	1241,10	22%
18	1	5804,02	7074,78	6439,40	20%
19	0	6500,72	6500,72	7256,04	0%

Index		Volumen			
Scan	PSN	Minimales	Maximales	Mittleres	rel. Vol.- Abweichung
20	0	610,26	1362,83	986,16	76%
23	0	311,35	554,76	433,06	56%
23	1	287,67	595,42	441,55	70%
24	0	283,53	736,36	509,95	89%
24	1	516,06	519,63	517,85	1%
25	0	130,20	1698,13	1175,49	133%
26	0	942,93	2264,15	1823,74	72%
27	0	1962,80	1962,80	1962,80	0%
30	0	633,99	1002,63	818,31	45%
30	1	1477,82	1477,82	1506,60	0%
31	0	11642,70	13335,21	12488,96	14%
32	0	1176,75	1176,75	5074,41	0%

Tabelle 22: Einzelmesswerte CAV mit relativer Volumenabweichung für den soliden Anteil unter Verwendung des harten Kernels

Volumen in mm³

Index		Volumen			
Scan	PSN	Minimales	Maximales	Mittleres	rel. Vol.- Abweichung
01	0	947,44	1362,52	1154,98	36%
01	1	1721,26	3820,80	2771,03	76%
01	2	258,71	521,44	362,38	73%
01	3	832,46	1054,95	943,71	24%
02	0	190,86	202,33	196,60	6%
02	1	460,96	689,70	575,33	40%
03	0	229,29	229,29	229,29	0%
03	1	218,99	237,88	228,44	8%
03	2	350,81	629,05	489,93	57%
04	0	179,09	179,09	179,09	0%
04	1	581,01	581,01	581,01	0%
04	2	505,36	856,33	680,85	52%
05	0	189,92	295,08	242,50	43%
05	1	184,93	184,93	184,93	0%
05	2	422,44	1376,57	899,51	106%
06	0	255,64	341,76	298,70	29%
06	1	151,84	302,78	227,31	66%
07	0	340,93	340,93	340,93	0%
07	1	379,15	640,64	509,90	51%
08	0	536,42	561,32	548,87	5%
08	1	329,45	329,45	329,45	0%
08	2	414,77	414,77	414,77	0%
09	0	416,62	448,24	432,43	7%
09	1	444,16	611,42	527,79	32%
09	2	328,40	328,40	328,40	0%
10	0	600,11	781,77	690,94	26%
11	0	677,36	780,09	728,73	14%
11	1	267,39	791,61	529,50	99%
11	2	529,50	1267,82	898,66	82%
11	4	340,36	736,88	538,62	74%
12	0	406,59	669,81	538,20	49%
14	0	1465,87	1865,30	1665,59	24%
15	0	1773,15	2618,45	2195,80	38%
16	0	600,80	682,09	641,45	13%
16	1	763,39	900,08	831,74	16%
16	2	243,00	243,00	579,80	0%
17	0	754,42	1034,06	894,24	31%
17	1	1330,85	2044,45	1687,65	42%
18	0	1073,00	1322,18	1197,59	21%
18	1	5597,78	6964,03	6280,91	22%
19	0	6128,78	6128,78	6870,45	0%

Index		Volumen			
Scan	PSN	Minimales	Maximales	Mittleres	rel. Vol.- Abweichung
20	0	622,86	1367,50	972,63	77%
23	0	270,69	459,56	365,13	52%
23	1	264,00	479,63	371,82	58%
24	0	275,88	579,29	427,59	71%
24	1	427,33	427,33	427,59	0%
25	0	149,19	1184,03	839,08	123%
26	0	361,11	1916,35	1397,08	111%
27	0	1690,91	1690,91	1690,91	0%
30	0	602,15	630,73	616,44	5%
30	1	1136,12	1165,51	1150,82	3%
31	0	96,57	16922,79	8509,68	198%
32	0	940,53	940,53	4884,61	0%

3.4. Schritt 4: Genauigkeit der CAV bei wiederholten Messungen

Die Ergebnisse der 105 Messungen für den soliden Anteil mit dem Software-Prototyp lagen in >90% der Fälle im korrekten Wertebereich. Toleriert man eine geringe Abweichung, das heißt erweitert man den korrekten Wertebereich um 1% bzw. 5%, betrug die Übereinstimmung mit den Referenzmessungen 98% (Tabelle 23). Für die gesamte Läsion lieferte die CAV nur in 19% der 81 Messungen Ergebnisse, die im Messbereich der Referenzmessungen lagen (Tabelle 24).

Tabelle 23: Genauigkeit der CAV bei wiederholten Messungen für den soliden Anteil

Anzahl Strokes gesamt	Anzahl der Strokes innerhalb des korrekten Wertebereichs		
	Wertebereich	Wertebereich +1 %	Wertebereich +5%
105	94	95	103
100%	90%	90%	98%

Tabelle 24: Genauigkeit der CAV bei wiederholten Messungen für den gesamten Nodulus

Anzahl Strokes gesamt	Anzahl der Strokes innerhalb des korrekten Wertebereichs		
	Wertebereich	Wertebereich +1 %	Wertebereich +5%
81	15	15	15
100%	19%	19%	19%

Eine Übersicht der Einzelmesswerte innerhalb des korrekten Wertebereichs zeigt Tabelle 25 für den soliden Anteil und Tabelle 26 für die gesamte Läsion.

Tabelle 25: Einzelmesswerte CAV der wiederholten Messungen für den soliden Anteil

Anzahl der innerhalb des korrekten Wertebereichs und des um 1% bzw. 5% erweiterten Wertebereichs liegenden CAV-Messergebnisse bei jeweils drei Messungen pro Läsion. Volumen in mm³

Index		Korrekturer Wertebereich		Messungen	Anzahl Messergebnisse innerhalb des korrekten Wertebereichs			Messergebnisse	
Scan	PSN	Min. Vol.	Max. Vol.		+1 %	+5%	Min. Vol.	Max. Vol.	
02	1	50,83	72,26	3	3	3	3	50,83	50,83
04	0	6,69	14,41	3	3	3	3	6,69	6,69
04	1	45,80	84,91	3	3	3	3	45,80	45,80
04	2	55,58	79,25	3	2	2	2	44,26	59,70
05	0	23,12	32,64	3	3	3	3	23,12	23,12
05	1	26,74	57,56	3	3	3	3	26,74	26,74
05	2	91,56	101,98	3	3	3	3	101,98	101,98
06	1	55,30	92,01	3	3	3	3	69,80	69,80
07	0	76,00	139,12	3	3	3	3	95,32	95,32
08	0	28,58	34,70	3	3	3	3	28,58	28,58
08	1	29,80	70,22	3	3	3	3	33,07	33,07
08	2	132,68	209,02	3	3	3	3	209,02	209,02
09	0	34,17	61,70	3	3	3	3	34,68	34,68
09	1	29,07	33,15	3	3	3	3	30,09	31,62
10	0	27,35	33,48	3	3	3	3	27,35	32,66
11	4	125,77	160,82	3	3	3	3	160,82	160,82
16	0	447,14	472,15	3	3	3	3	466,34	466,34
16	1	465,90	714,70	3	3	3	3	695,49	705,32
17	0	180,03	253,11	3	0	0	3	253,92	253,92
17	1	243,31	526,62	3	3	3	3	389,87	389,87
18	0	415,86	696,69	3	0	0	3	701,21	704,03
18	1	240,70	334,50	3	3	3	3	18,65	329,41
19	0	180,47	696,77	3	2	3	3	696,77	698,97
20	0	64,85	287,87	3	2	2	3	61,59	64,85
22	0	152,97	187,02	3	3	3	3	152,97	152,97
22	2	56,92	92,49	3	3	3	3	67,08	67,08
23	0	63,81	106,01	3	3	3	3	106,01	106,01
23	1	60,73	108,58	3	3	3	3	108,58	108,58
24	0	39,27	85,67	3	3	3	3	80,06	80,06
24	1	47,93	108,11	3	3	3	3	75,47	75,47
30	0	38,37	57,15	3	3	3	3	46,95	46,95
30	1	248,62	359,66	3	3	3	3	321,69	321,69
31	0	914,98	2297,11	3	2	2	3	860,18	914,98
33	0	115,77	140,56	3	3	3	3	135,75	138,71
34	0	2353,87	2900,99	3	2	2	2	2680,52	3079,02
Gesamt				105	94	95	103		
					90%	90%	98%		

Tabelle 26: Einzelmesswerte CAV der wiederholten Messungen für den gesamten PSN

Anzahl der innerhalb des korrekten Wertebereichs und des um 1% bzw. 5% erweiterten Wertebereichs liegenden CAV-Messergebnisse bei jeweils drei Messungen pro Läsion. Volumen in mm³

Index		Korrekt Wertebereich		Mes- sungen	Anzahl Messergebnisse innerhalb des korrekten Wertebereichs			Messergebnisse	
Scan	PSN	Min. Vol.	Max. Vol.		+1 %	+5%	Min. Vol.	Max. Vol.	
01	0	888,80	990,56	3	0	0	0	1002,63	1296,40
01	1	1136,01	1601,10	3	0	0	0	1972,49	4141,60
01	3	673,79	825,56	3	0	0	0	941,12	1134,86
05	0	84,76	164,08	3	0	0	0	172,69	365,79
05	2	352,19	361,25	3	0	0	0	427,88	783,70
06	0	157,28	193,54	3	0	0	0	246,12	448,28
06	1	155,47	262,44	3	1	1	1	161,82	318,19
07	0	221,13	358,97	3	1	1	1	351,67	351,67
08	2	389,05	507,85	3	1	1	1	444,16	444,16
09	2	182,56	223,35	3	0	0	0	163,69	444,67
11	1	181,46	250,11	3	0	0	0	288,03	784,41
17	0	344,55	508,25	3	0	0	0	787,90	1157,76
19	0	6107,65	7499,00	3	1	1	1	6500,72	8011,35
20	0	1089,89	1436,08	3	1	1	1	610,26	1362,83
22	0	421,82	580,38	3	0	0	0	852,78	852,78
22	1	474,67	533,12	3	1	1	1	480,77	585,97
22	2	206,33	241,40	3	0	0	0	355,75	356,77
22	5	354,73	561,58	3	1	1	1	379,64	613,41
23	0	218,71	371,56	3	1	1	1	311,35	554,76
23	1	213,57	364,35	3	1	1	1	287,67	595,42
24	1	283,53	355,94	3	0	0	0	516,06	519,63
25	0	1576,07	1975,17	3	2	2	2	130,20	1698,13
26	0	1576,70	2225,50	3	0	0	0	942,93	2264,15
27	0	1675,40	1962,80	3	2	2	2	1962,80	1962,80
31	0	11881,22	14304,59	3	1	1	1	11642,70	13335,21
32	0	12178,50	13192,69	3	0	0	0	1176,75	8972,07
34	0	12509,10	19676,29	3	1	1	1	19440,02	21203,33
Gesamt				81	15	15	15		
					19%	19%	19%		

4. DISKUSSION

In dieser Studie wurde die Performance eines Software-Prototypen für die Durchführung der halbautomatischen computergestützten Volumetrie von teilsoliden Lungenrundherden getestet. Es wurden vier Aspekte der Performance untersucht: Erstens wurde subjektiv bewertet, ob die Software in der Lage ist, den Rand eines PSN und seines soliden Anteils zufriedenstellend zu erkennen. Dies wurde mit den Ergebnissen einer durch radiologische Assistenzärzte durchgeführten, manuellen Segmentierung verglichen. Zweitens wurde die Genauigkeit wiederholter Messungen durch einen unerfahrenen Benutzer ermittelt. Drittens wurde die Interrater-Reliabilität zwischen zwei unerfahrenen Untersuchern untersucht. Schließlich wurde die Intrascan-Reliabilität zwischen einem harten und weichen Rekonstruktionskernel verglichen. Hierbei stellte sich heraus, dass die Software in der Volumetrie des soliden Anteils durchweg gute Ergebnisse lieferte. Die Messergebnisse hinsichtlich der Volumetrie des gesamten PSN einschließlich des milchglasartigen Anteils fielen allerdings deutlich schlechter aus.

Die PSN sind eine wichtige Entität in der Computertomographie, da sie häufig das pulmonale Adenokarzinom und seine Vorläufer darstellen und eine höhere Malignitätsrate als solide oder rein milchglasartige Rundherde zeigen. Die Diagnostik dieser Läsionen wird jedoch durch einige Faktoren erschwert:

Zum einen können PSN sowohl benignen Entitäten wie Entzündungen, Infektionen oder Blutungen entsprechen. Zum anderen können sie aber auch Präkanzerosen oder Neoplasien verkörpern. Die Vielfältigkeit der möglichen Ursachen kann die Diagnosefindung schwierig machen und Verlaufskontrollen sind daher notwendig. Die Unterscheidung zwischen benignen oder malignen Entitäten basiert größtenteils auf Größenveränderungen oder der Veränderung des soliden Anteils (Aoki et al., 2000, Kakinuma et al., 2004, Lindell et al., 2007). Die Unterscheidung sollte allerdings nie allein aufgrund von CT-morphologischen Eigenschaften getroffen werden. Letztendlich kann eine Verdachtsdiagnose nur

durch eine histologische Untersuchung bestätigt werden. Des Weiteren können PSN lediglich nur vorübergehend bestehen oder sie persistieren. Follow-Up-Untersuchungen sind wichtig, um die Persistenz der Läsion oder das Wachstum innerhalb eines gewissen Zeitraums festzuhalten. Die Persistenz eines PSN für mehr als 3 Monate sowie eine Größenzunahme deuten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen malignen Befund hin. Eine exakte Größenbestimmung ist wichtig für die Einschätzung des Malignitätspotentials einer Läsion in der Erstuntersuchung und in den Follow-Up-Untersuchungen.

Unterschiedliche Messmethoden sind vorhanden. Man kann die Größe einer Läsion mithilfe von Durchmesser-, Volumen- oder Massenmessungen bestimmen. Die Größenbestimmung durch Volumenmessung stellt sich in mehreren Studien besser dar als die etablierte Größenbestimmung durch Durchmessermessungen. Volumenmessungen scheinen genauer zu sein und zeigen weniger Überschätzungen der Größe als die Messungen des Durchmessers (Heuvelmans et al., 2018). Allerdings ist die manuelle Volumenmessung sehr zeitaufwendig.

Die Schwierigkeiten bei der Messung liegen zum einen darin, dass es je nach Belüftungsgrad der Lunge zu Änderungen des Grenzwertes zur Segmentierung des Milchglasanteils und des umgebenden Lungenparenchyms kommt. Dadurch wird die Abgrenzung zwischen Milchglasanteil und Lungenparenchym zum Teil erheblich erschwert (Gietema et al., 2007), was wiederum die Reproduzierbarkeit der Messungen beeinträchtigt. Zudem ist es schwierig, die Richtigkeit der Messungen zu beurteilen, da ein histologischer Referenzstandard häufig fehlt.

Eine Veränderung des soliden Anteils äußert sich nicht zwangsläufig auch in einer Durchmesser- oder Volumenveränderung der gesamten Läsion, meist aber in einer Massenveränderung (de Hoop et al., 2010). Es gibt Hinweise darauf, dass eine separate Messung und somit eine fundierte Quantifizierung des soliden Anteils der Läsion extrem wichtig sein könnte, da der solide Anteil in malignen Fällen häufig mit dem invasiven Tumoranteil in histologischen Präparaten zu korrelieren scheint (MacMahon et al., 2017; Travis et al., 2011).

Daher ist es von großer Wichtigkeit, eine Methode zu haben, die in der Lage dazu ist, zuverlässige und genaue Volumenbestimmungen von PSN durchzuführen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind daher von Belang, denn sie liefern Informationen, die dabei helfen können, die genannten Aspekte der CT-Diagnostik der PSN zu verbessern.

Da sich die Genauigkeit der computerunterstützten Segmentierung der soliden Anteile etwa auf dem gleichen Niveau wie die manuelle Segmentierung durch die Radiologen befindet und zusätzlich noch schneller durchgeführt werden kann, scheint die CAV eine sinnvolle Alternative zu sein.

Im ersten Teil der Studie (Schritt 1) wurden die computergestützt durchgeführten und die manuell durch radiologische Assistenzärzte durchgeführten Segmentierungen der PSN subjektiv bewertet und miteinander verglichen. Hierbei hatte sich gezeigt, dass die CAV-Ergebnisse für den soliden Anteil in 77% zufriedenstellend ausfielen. Die Ergebnisse der manuellen Segmentierung waren mit einer Rate von 79-80% nur wenig besser. Allerdings muss hier beachtet werden, dass die CAV für die Segmentierung eines PSN nur einen Bruchteil der Zeit benötigt, die bei der manuellen Markierung der Läsionsränder aufgewendet werden muss. Die Zeit wurde in dieser Studie zwar nicht gemessen, jedoch lässt sich sagen, dass die manuelle Segmentierung – in Abhängigkeit von Größe und Form des PSN – eine bis mehrere Minuten beansprucht, während die für die Durchführung der CAV benötigte Zeit im niedrigen einstelligen Sekundenbereich liegt. Hinsichtlich dieses Ergebnisses scheint die CAV also eine gute Alternative zur manuellen Volumetrie zu bieten.

Im zweiten Teil der Studie (Schritt 2) wurde die Interrater-Reliabilität bei zwei unerfahrenen Untersuchern bestimmt. Dazu wurde die CAV von einem zweiten Studenten durchgeführt. Für den soliden Anteil lag die mittlere relative Differenz für das Volumen bei 2% und die des Durchmessers bei 1%. Die Interrater-Reliabilität war für die soliden Anteile somit hoch. Das spricht für die Stabilität der Software. Wenn auch die Milchglas-Anteile berücksichtigt wurden, war die Interrater-Reliabilität deutlich geringer. Für die gesamte Läsion betrug die mittlere relative Differenz des Volumens 37% und die des Durchmessers 21%.

Im dritten Teil der Studie (Schritt 3) wurde die Zuverlässigkeit der CAV bei Rekonstruktionen mit weichem und hartem Kernel verglichen. Die manuell erstellten Strokes wurden bei beiden CT-Datensätzen angewandt. Für jeden PSN

wurde das minimale und maximale und mittlere Volumen ermittelt. Als Maß für die Intrascan-Reliabilität der CAV wurde die relative Volumenabweichung berechnet. Diese lag für den soliden Anteil bei Verwendung des weichen Kerns bei 6% und bei Verwendung des harten Kerns bei 7%. Für den gesamten PSN lag sie mit 37% sowohl bei Verwendung des harten Kerns als auch des weichen Kerns deutlich höher. Die Intrascan-Reliabilität der CAV war somit für die soliden Anteile hoch, für den gesamten PSN aber deutlich niedriger. Durch die Verwendung eines harten Rekonstruktionskerns im Vergleich zu einem weichen konnte die Wiederholbarkeit geringfügig verbessert werden. Der subjektive Eindruck des Autors ist, dass bei der manuellen Segmentierung die Ränder des soliden Läsionsanteils oftmals einfacher und sicherer festgestellt werden können als die Ränder des Milchglas-Anteils, da sie schärfer abgegrenzt sind. Dieser Eindruck wird weiter unterstützt durch die geringfügig verbesserte Intrascan-Reliabilität unter der Verwendung eines harten Rekonstruktionskerns.

Im vierten Teil der Studie (Schritt 4) wurde die Genauigkeit der CAV bei wiederholten Messungen überprüft. Dafür wurde für jede Läsion ein korrekter Wertebereich zwischen minimalem und maximalem Volumen definiert. Für den soliden Anteil lieferten >90% der Messungen Ergebnisse innerhalb dieses Wertebereichs, was für die Stabilität der Software spricht. Hingegen lieferte die CAV für die gesamte Läsion nur in 19% der 81 Messungen Ergebnisse, die im korrekten Wertebereich lagen. Die Tatsache, dass die Ergebnisse der CAV für den soliden Anteil im Vergleich zu denen der gesamten Läsion deutlich besser waren, kann durch den verminderten Dämpfungsunterschied zwischen dem Milchglas-Anteil der Läsion und dem umgebenden Lungenparenchym erklärt werden. Dieser Umstand ist ein bekanntes Problem (Devaraj et al., 2017).

Es existieren viele Publikationen zur computergestützten Volumetrie von Lungenrundherden. Allerdings wurden nur wenige zum Thema der halbautomatisierten CAV bei teilsoliden Rundherden veröffentlicht. Die meisten Arbeiten, die PSN berücksichtigen, behandeln subsolide Rundherde generell und schließen somit GGN mit ein. Die PSN stellen demnach häufig lediglich eine

Subgruppe dar. Außerdem gibt es nur wenige Arbeiten, in denen eine separate Volumetrie des soliden Anteils durchgeführt wird.

Bezüglich der subjektiven Bewertung der Segmentierungsergebnisse lassen sich unsere Ergebnisse mit denen von Benzakoun et al. und Charbonnier et al. vergleichen. Benzakoun et al. untersuchten eine Software zur automatischen Detektion und Segmentierung anhand von 47 PGGN und 50 PSN mit einem Durchmesser von mindestens 5 mm (Benzakoun et al., 2016). Der mediane Durchmesser der Läsionen lag mit 17 mm ca. 5 mm über dem in unserer Arbeit gemessenen, der der soliden Anteile der PSN war mit 8,1 mm sehr ähnlich. Die Software differenzierte automatisch zwischen PGGN und PSN und wählte für die zwei unterschiedlichen Morphologien jeweils einen dedizierten Segmentierungsalgorithmus aus. Allerdings wurde lediglich der maximale axiale Durchmesser und nicht das Volumen bestimmt. Im Fall der PSN wurde eine separate Segmentierung des soliden Anteils durchgeführt. Die Qualität der Segmentierung wurde wie in unserer Studie subjektiv durch Radiologen bewertet. Zufriedenstellende Segmentierungsergebnisse wurden in 81% erreicht. Auf die Segmentierungsergebnisse des soliden Anteils der PSN wurde allerdings nicht eingegangen. Außerdem wurde keine separate Bewertung der Ergebnisse für die PSN durchgeführt. Jedoch lässt sich die Segmentierung der GGN und der gesamten PSN sicherlich gut vergleichen, da in beiden Fällen die Grenze zwischen Milchglasverdichtungen und umgebendem Lungenparenchym erkannt werden muss. Im Vergleich war das Ergebnis bei der Segmentierung des gesamten PSN in unserem Kollektiv mit in 67% der Fälle guten Ergebnissen deutlich schlechter. Zur statistischen Auswertung wurde bei Benzakoun et al. die Bland-Altman-Methode benutzt. Die Methode wurde benutzt, um die manuellen Messungen mit den automatischen zu vergleichen und die Übereinstimmungen zwischen den beiden Messungen darzustellen. Die mittlere Differenz betrug +3,0mm, bei einem 95%-Konfidenzintervall von 2,2 – 3,8. Die Autoren fanden zudem heraus, dass die CAD-Detektionsrate am stärksten durch den Nodulus-Typ (PSN oder PGGN) beeinflusst wurde.

Charbonnier et al. testeten die Performance einer Software zur automatischen Segmentierung von subsoliden Rundherden. Darüber hinaus testeten sie die

Software zur separaten automatischen Segmentierung und Differenzierung von soliden Anteilen und Gefäßstrukturen, die in den Läsionen enthalten sind (Charbonnier et al., 2018). Insgesamt wurden 170 Rundherde mit einem Durchmesser von 6-30 mm untersucht. In 65 hiervon erkannte die Software mindestens einen soliden Anteil. Die subjektive Bewertung der Segmentierungsergebnisse der soliden Anteile fiel in 80,6% als gut oder zufriedenstellend aus. Bezüglich der Segmentierung des gesamten Rundherdes wurden keine Angaben gemacht. Dieses Ergebnis ist ähnlich zu unserem mit in 77% der Fälle zufriedenstellenden Ergebnissen.

Andere Autoren argumentieren, dass es im klinischen Alltag wichtiger ist, dass die Software zuverlässige Ergebnisse hinsichtlich Größenveränderungen der PSN in Follow-Up-Untersuchungen liefert, anstelle der wahren Größe der PSN. Dies würde eine hohe Präzision oder Intrarater-Reliabilität und eine hohe Interrater-Reliabilität erfordern.

Kim et al. analysierten prospektiv eine Software zur semi-automatischen Volumetrie anhand von 94 GGN (72 PGGN und 22 PSN) bei 73 Patienten (26 Männer und 47 Frauen) mit einem Durchmesser von 6-19 mm und im Fall der PSN einem soliden Anteil von unter 5 mm Durchmesser (Kim et al., 2013). Sie erreichten in 95,6% der Fälle eine erfolgreiche Segmentierung. Allerdings wurde das Ergebnis subjektiv als korrekt eingestuft, wenn die maximale Diskrepanz geschätzt weniger als 30% des Volumens betrug. Dieses Vorgehen kann im Vergleich zu unserer Bewertung der Ergebnisse als deutlich weniger streng betrachtet werden. Um die Intrarater-Reliabilität zu bestimmen, wurden die CT-Datensätze des ersten Scans zweimal innerhalb von vier Wochen von zwei Radiologen ausgewertet. Neben der Intrarater-Reliabilität wurde bei dieser Studie auch die Interrater- und die Intrascan-Reliabilität bei Volumen- und Massenmessungen untersucht. Im Gegensatz zu de Hoop et al. (de Hoop et al., 2010) stellten Kim et al. keine signifikanten Unterschiede der Variabilität bei Volumen- und Massenmessungen fest.

In der oben erwähnten Arbeit von Kim et al. wurde bezüglich der Volumenmessung der GGN mit einer Intrarater-Variabilität zwischen -7,6% und 8,5% - im Vergleich zu 37% in unserer Arbeit - ein deutlich besseres Ergebnis

erreicht. Eine noch niedrigere Intrarater-Variabilität konnten Park et al. erreichen. Sie prüften 30 PGGN und fanden mittlere Abweichungen zwischen -0,28% und 0,35% unter Verwendung eines harten Kernels und zwischen -1,92 und 0,001% für einen mittelharten Kernel (Park et al., 2010). Allerdings war die Studienpopulation mit 30 Noduli bei 25 Patienten (12 Männer, 13 Frauen) relativ klein und es wurden nur PGGN untersucht. Die guten Ergebnisse dieser Studie sind darauf zurückzuführen, dass nur Noduli mit einem Durchmesser von >5 mm mit einer sphärischen Form untersucht wurden. Beispielsweise konnte von Wormanns et al. und Gietema et al. gezeigt werden, dass eine abnehmende Größe oder eine unregelmäßige Begrenzung der Noduli die Variabilität der Volumenmessungen erhöht und die Genauigkeit vermindert (Gietema et al., 2007; Wormanns et al., 2004).

Bezüglich der Interrater-Reliabilität der Volumenbestimmungen für die gesamte Läsion sind unsere ICC-Werte 0,880 (95%-KI: 0,806 -0,926) niedriger als zum Beispiel bei Scholten et al. (Scholten et al., 2015, Scholten et al., 2013) oder Kamiya et al. (Kamiya et al., 2018). Scholten et al. fanden ICCs zwischen 0,920 und 0,957, während der ICC bei Kamiya et al. bei der Untersuchung von 4 PGGN und 92 PSN bei 0,940 lag. In der Studie von Scholten et al. wurden 19 PGGN und 14 PSN untersucht. Die Autoren testeten in der Studie von 2013 die Durchführbarkeit von halbautomatisierten Durchmesser-, Volumen-, und Massenmessungen und verglichen die Ergebnisse mit entsprechenden manuellen Messungen. Die 33 untersuchten Noduli hatten einen Durchmesser von >5mm. Mithilfe eines Softwareprogramms wurden diese Noduli von zwei Radiologen halbautomatisch segmentiert und quantifiziert. Zur statistischen Auswertung wurde die Bland-Altman-Methode angewendet, um die manuellen Messungen mit den halbautomatisierten Messungen zu vergleichen. Die Studie wurde limitiert durch die Tatsache, dass nur eine geringe Anzahl an Läsionen untersucht wurde und dass es keinen histologischen Goldstandard gab. Ein Grund für die Interrater-Variabilität kann den Autoren zufolge ein unterschiedlich großer Erfahrungsschatz bei der Auswertung von CT-Datensätzen sein (Scholten et al., 2013).

Bezüglich der Volumenmessungen für den soliden Anteil der Läsion fanden Kamiya et al. in ihrer oben genannten Studie ICCS zwischen 0,994-0,996 (Kamiya et al., 2018). Diese Werte sind unseren mit 0,998 und 0,997 ähnlich. Die Studie von Scholten et al. zeigte bezüglich der Unterschiede bei Volumen und Durchmesser zwischen manueller und halbautomatisierter Messung, dass der Durchmesser und das Volumen durchschnittlich 8,8%-10,3% und 24,3%-26,5% kleiner waren, wenn sie manuell gemessen wurden (Scholten et al., 2013). Im Gegensatz dazu zeigten unsere Ergebnisse das Gegenteil. Scholten et al. gaben in den beiden durchgeführten Studien noch zu bedenken, dass die manuellen Messungen aufgrund des erheblichen zeitlichen Aufwands im klinischen Alltag nicht oder nicht präzise genug anwendbar sind. Dies entspricht auch unserer Einschätzung.

Diese Studie hat einige Einschränkungen. Erstens wurde sie retrospektiv durchgeführt. Zweitens war eine Rekonstruktion mit einem harten Kernel nicht in allen Fällen verfügbar. Drittens ist die Anzahl untersuchter Noduli in absoluten Zahlen recht gering. Dieser Aspekt schränkt die stichhaltige statistische Auswertung der Ergebnisse etwas ein. Im Vergleich mit anderen Studien zu diesem Thema sind die Zahlen aber ähnlich zu diesen. Viertens gab es keinen histologischen Goldstandard, um die Genauigkeit der Volumen- und Durchmessermessungen zu bestimmen. Dies ist aber in der diagnostischen Routine nicht durchführbar und aufgrund der Veränderung der Gewebebeschaffenheit ex vivo auch nicht immer zuverlässig. Dieser Umstand wird auch in anderen Publikationen zu diesem Thema als Problem dargestellt. Zusammenfassend lässt sich folgendes sagen: Der von uns getestete Software-Prototyp liefert insgesamt gute Ergebnisse in der Segmentierung der soliden Anteile der PSN, sowohl in Bezug auf die subjektive Bewertung der Segmentierungsergebnisse, als auch auf ihre Reproduzierbarkeit. Die Segmentierungsergebnisse hinsichtlich der gesamten Läsion einschließlich des subsoliden Anteils waren, insbesondere was die Reproduzierbarkeit angeht, nicht zufriedenstellend. Diesbezüglich muss der Algorithmus der Software noch verbessert werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift ist es, die Performance einer Software für halbautomatische computergestützte Volumetrie von teilsoliden Lungenrundherden mit separater Volumetrie des soliden Anteils zu testen und die Ergebnisse mit manuellen Messungen zu vergleichen.

Retrospektiv wurden 66 teilsolide Lungenrundherde in 34 nicht kontrastmittelverstärkten Dünnschicht-CT-Untersuchungen des Thorax von 19 Patienten (mittleres Alter: 75 Jahre, von 55-99 Jahren, 8 weiblich) ausgewertet. Sämtliche Untersuchungen wurden unter Verwendung eines weichen Kernels (Filter, B31f) rekonstruiert. Für einen Teil der Untersuchungen lagen Rekonstruktionen mit einem harten Kernel (Filter, B70f) vor.

Die Performance des Software-Prototypen wurde in vier Schritten getestet.

Im ersten Schritt wurden die Rundherde manuell von zwei radiologischen Assistenzärzten und mittels CAV von einem Medizinstudenten segmentiert. Ein leitender Radiologe und ein radiologischer Assistenzarzt bewerteten subjektiv die Ergebnisse und legten den korrekten Messwertebereich als Referenzstandard fest. Die Interrater-Reliabilität zwischen den manuellen und computergestützten Messungen wurde berechnet und als Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) ausgedrückt.

Im zweiten Schritt wurde die CAV von einem zweiten Medizinstudenten (Student 2) erneut durchgeführt. Die CAV-Datensätze von Student 1 und Student 2 wurden miteinander verglichen und die Interrater-Reliabilität wurde ermittelt.

Im dritten Schritt wurde die Intrascan-Reliabilität der CAV-Messungen zwischen dem weichen und harten Kernel bei wiederholten Messungen verglichen.

Im vierten und letzten Schritt wurde eine nicht subjektive Beurteilung der Genauigkeit der CAV vorgenommen. Für jede Läsion wurden mehrfache, leicht variierende Messungen durchgeführt. Daraufhin wurde der Anteil der innerhalb des korrekten Wertebereichs liegenden Messungen als Maß für die Genauigkeit ermittelt.

Es stellte sich heraus, dass die Software für den soliden Anteil durchweg gute Ergebnisse lieferte. Die Messergebnisse hinsichtlich des gesamten PSN,

einschließlich des milchglasartigen Anteils, fielen allerdings deutlich schlechter aus.

In der in Schritt 1 durchgeführten subjektiven Bewertung lag die Genauigkeit der manuellen Volumetrie des soliden Anteils zwischen 79% und 80%, für die CAV bei 77%. Für den gesamten Nodulus lagen die jeweiligen Werte bei 73%-76% und 67%. Die Interrater-Reliabilität war mit ICC-Werten von 0,989 für den soliden Anteil und 0,946 für gesamten Nodulus hoch. Ebenso zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der gemessenen Durchmesser mit ICC-Werten von 0,942 und 0,947.

In Schritt 2 zeigte sich im Vergleich der CAV-Ergebnisse zwischen zwei unerfahrenen Untersuchern ebenso eine hohe Interrater-Reliabilität für den soliden Anteil. Hier lag die mittlere relative Differenz der gemessenen Volumina bei 2% (ICC 0,998), die der Durchmesser bei 1% (ICC 0,997). Für den gesamten Nodulus fielen die Ergebnisse deutlich schlechter aus mit entsprechenden Differenzen von 37% (ICC 0,880) und 21% (ICC 0,748).

In Schritt 3 zeigte sich eine hohe Intra-Scan-Reliabilität für den soliden Anteil. Die mittlere relative Volumenabweichung lag für den weichen Kernel bei 6% und für den harten Kernel bei 7%. Ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Kernel lag nicht vor ($p=0,796$). 89% der Läsionen zeigten eine mittlere relative Volumenabweichung von $\leq 5\%$ und 83% der Läsionen eine Abweichung von $\leq 1\%$. Wiederum fielen die Ergebnisse für den gesamten Nodulus schlechter aus mit Abweichungen von jeweils 37% für beide verwendeten Kernel.

Die im Schritt 4 ermittelte Genauigkeit von wiederholten, leicht variierenden Volumenmessungen lag für den soliden Anteil bei 90%. Erweiterten wir den korrekten Wertebereich nur geringfügig um 5%, so lag die Genauigkeit bei 98%. Die entsprechende Genauigkeit für den gesamten Nodulus lag bei lediglich 19%.

Der Software-Prototyp liefert insgesamt gute Ergebnisse für die Segmentierung der soliden Anteile der PSN, sowohl in Bezug auf die subjektive Bewertung der Segmentierungsergebnisse, als auch auf ihre Reproduzierbarkeit. Die Segmentierungsergebnisse hinsichtlich der gesamten Läsion einschließlich des subsoliden Anteils waren, insbesondere was die Reproduzierbarkeit angeht,

nicht zufriedenstellend. Diesbezüglich muss der Algorithmus der Software noch verbessert werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- AOKI, T., NAKATA, H., WATANABE, H., NAKAMURA, K., KASAI, T., HASHIMOTO, H., YASUMOTO, K. & KIDO, M. 2000. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol*, 174, 763-8.
- BENZAKOUN, J., BOMMART, S., COSTE, J., CHASSAGNON, G., LEDERLIN, M., BOUSSOUAR, S. & REVEL, M. P. 2016. Computer-aided diagnosis (CAD) of subsolid nodules: Evaluation of a commercial CAD system. *Eur J Radiol*, 85, 1728-1734.
- BIOSELLE, PM. Lung nodule consistency and relative risk of future lung cancer diagnosis: does sex matter? [abstr]. In: Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program. OakBrook, Ill: Radiological Society of North America, 2015; 111
- BROWN, M., BROWNING, P., WAHI-ANWAR, M. W., MURPHY, M., DELGADO, J., GREENSPAN, H., ABTIN, F., GHAHREMANI, S., YAGHMAI, N., DA COSTA, I., BECKER, M. & GOLDIN, J. 2019. Integration of Chest CT CAD into the Clinical Workflow and Impact on Radiologist Efficiency. *Acad Radiol*, 26, 626-631.
- BUENO, J., LANDERAS, L. & CHUNG, J. H. 2018. Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. *Radiographics*, 38, 1337-1350.
- CAI, J., XU, D., LIU, S. & CHAM, M. D. 2018. The Added Value of Computer-aided Detection of Small Pulmonary Nodules and Missed Lung Cancers. *J Thorac Imaging*, 33, 390-395.
- CALLISTER, M. E., BALDWIN, D. R., AKRAM, A. R., BARNARD, S., CANE, P., DRAFFAN, J., FRANKS, K., GLEESON, F., GRAHAM, R., MALHOTRA, P., PROKOP, M., RODGER, K., SUBESINGHE, M., WALLER, D., WOOLHOUSE, I., BRITISH THORACIC SOCIETY PULMONARY NODULE GUIDELINE DEVELOPMENT, G. & BRITISH THORACIC SOCIETY STANDARDS OF CARE, C. 2015. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*, 70 Suppl 2, ii1-ii54.
- CHARBONNIER, J. P., CHUNG, K., SCHOLTEN, E. T., VAN RIKXOORT, E. M., JACOBS, C., SVERZELLATI, N., SILVA, M., PASTORINO, U., VAN GINNEKEN, B. & CIOMPI, F. 2018. Automatic segmentation of the solid core and enclosed vessels in subsolid pulmonary nodules. *Sci Rep*, 8, 646.

- COHEN, J. G., GOO, J. M., YOO, R. E., PARK, C. M., LEE, C. H., VAN GINNEKEN, B., CHUNG, D. H. & KIM, Y. T. 2016. Software performance in segmenting ground-glass and solid components of subsolid nodules in pulmonary adenocarcinomas. *Eur Radiol*, 26, 4465-4474.
- DE HOOP, B., GIETEMA, H., VAN DE VORST, S., MURPHY, K., VAN KLAVEREN, R. J. & PROKOP, M. 2010. Pulmonary ground-glass nodules: increase in mass as an early indicator of growth. *Radiology*, 255, 199-206.
- DEVARAJ, A., VAN GINNEKEN, B., NAIR, A. & BALDWIN, D. 2017. Use of Volumetry for Lung Nodule Management: Theory and Practice. *Radiology*, 284, 630-644.
- GIETEMA, H. A., SCHAEFER-PROKOP, C. M., MALI, W. P., GROENEWEGEN, G. & PROKOP, M. 2007. Pulmonary nodules: Interscan variability of semiautomated volume measurements with multisection CT- influence of inspiration level, nodule size, and segmentation performance. *Radiology*, 245, 888-94.
- HENSCHKE, C. I., YANKELEVITZ, D. F., MIRTICHEVA, R., MCGUINNESS, G., MCCAULEY, D., MIETTINEN, O. S. & GROUP, E. 2002. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*, 178, 1053-7.
- HEUVELMANS, M. A., WALTER, J. E., VLIAGENTHART, R., VAN OOIJEN, P. M. A., DE BOCK, G. H., DE KONING, H. J. & OUDKERK, M. 2018. Disagreement of diameter and volume measurements for pulmonary nodule size estimation in CT lung cancer screening. *Thorax*, 73, 779-781.
- HOREWEG, N., VAN ROSMALEN, J., HEUVELMANS, M. A., VAN DER AALST, C. M., VLIAGENTHART, R., SCHOLTEN, E. T., TEN HAAF, K., NACKAERTS, K., LAMMERS, J. W., WEENINK, C., GROEN, H. J., VAN OOIJEN, P., DE JONG, P. A., DE BOCK, G. H., MALI, W., DE KONING, H. J. & OUDKERK, M. 2014. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol*, 15, 1332-41.
- KAKINUMA, R., OHMATSU, H., KANEKO, M., KUSUMOTO, M., YOSHIDA, J., NAGAI, K., NISHIWAKI, Y., KOBAYASHI, T., TSUCHIYA, R., NISHIYAMA, H., MATSUI, E., EGUCHI, K. & MORIYAMA, N. 2004. Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J Comput Assist Tomogr*, 28, 17-23.
- KAMIYA, S., IWANO, S., UMAKOSHI, H., ITO, R., SHIMAMOTO, H., NAKAMURA, S. & NAGANAWA, S. 2018. Computer-aided Volumetry of

Part-Solid Lung Cancers by Using CT: Solid Component Size Predicts Prognosis. *Radiology*, 287, 1030-1040.

- KANASHIKI, M., TOMIZAWA, T., YAMAGUCHI, I., KURISHIMA, K., HIZAWA, N., ISHIKAWA, H., KAGOHASHI, K. & SATOH, H. 2012. Volume doubling time of lung cancers detected in a chest radiograph mass screening program: Comparison with CT screening. *Oncol Lett*, 4, 513-516.
- KOHNO, T., FUJIMORI, S., KISHI, K. & FUJII, T. 2010. Safe and effective minimally invasive approaches for small ground glass opacity. *Ann Thorac Surg*, 89, S2114-7.
- LEE, H. & UM, S. W. 2015. Probability of lung cancer based on the size threshold and volume-doubling time for lung nodules detected in low-dose CT screening. *Ann Transl Med*, 3, 21.
- LEE, S. M., PARK, C. M., GOO, J. M., LEE, C. H., LEE, H. J., KIM, K. G., KANG, M. J. & LEE, I. S. 2010. Transient part-solid nodules detected at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules. *Radiology*, 255, 242-51.
- LILLINGTON, G. A. 1990. Decision analysis for management of solitary pulmonary nodules. *Mayo Clin Proc*, 65, 1029-30.
- LINDELL, R. M., HARTMAN, T. E., SWENSEN, S. J., JETT, J. R., MIDTHUN, D. E., TAZELAAR, H. D. & MANDREKAR, J. N. 2007. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology*, 242, 555-62.
- MACMAHON, H., NAIDICH, D. P., GOO, J. M., LEE, K. S., LEUNG, A. N. C., MAYO, J. R., MEHTA, A. C., OHNO, Y., POWELL, C. A., PROKOP, M., RUBIN, G. D., SCHAEFER-PROKOP, C. M., TRAVIS, W. D., VAN SCHIL, P. E. & BANKIER, A. A. 2017. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*, 284, 228-243.
- MARCHIANO, A., CALABRO, E., CIVELLI, E., DI TOLLA, G., FRIGERIO, L. F., MOROSI, C., TAFARO, F., FERRI, E., SVERZELLATI, N., CAMERINI, T., MARIANI, L., LO VULLO, S. & PASTORINO, U. 2009. Pulmonary nodules: volume repeatability at multidetector CT lung cancer screening. *Radiology*, 251, 919-25.
- MCWILLIAMS, A., TAMMEMAGI, M. C., MAYO, J. R., ROBERTS, H., LIU, G., SOGHRATI, K., YASUFUKU, K., MARTEL, S., LABERGE, F., GINGRAS, M., ATKAR-KHATTRA, S., BERG, C. D., EVANS, K., FINLEY, R., YEE, J., ENGLISH, J., NASUTE, P., GOFFIN, J., PUKSA, S., STEWART, L., TSAI, S., JOHNSTON, M. R., MANOS, D.,

- NICHOLAS, G., GOSS, G. D., SEELY, J. M., AMJADI, K., TREMBLAY, A., BURROWES, P., MACEACHERN, P., BHATIA, R., TSAO, M. S. & LAM, S. 2013. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*, 369, 910-9.
- MERY, C. M., PAPPAS, A. N., BUENO, R., MENTZER, S. J., LUKANICH, J. M., SUGARBAKER, D. J. & JAKLITSCH, M. T. 2004. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest*, 125, 2175-81.
- NAIDICH, D. P., BANKIER, A. A., MACMAHON, H., SCHAEFER-PROKOP, C. M., PISTOLESI, M., GOO, J. M., MACCHIARINI, P., CRAPO, J. D., HEROLD, C. J., AUSTIN, J. H. & TRAVIS, W. D. 2013. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*, 266, 304-17.
- PARK, C. M., GOO, J. M., LEE, H. J., KIM, K. G., KANG, M. J. & SHIN, Y. H. 2010. Persistent pure ground-glass nodules in the lung: interscan variability of semiautomated volume and attenuation measurements. *AJR Am J Roentgenol*, 195, W408-14.
- SCHOLTEN, E. T., DE HOOP, B., JACOBS, C., VAN AMELSVOORT-VAN DE VORST, S., VAN KLAVEREN, R. J., OUDKERK, M., VLIEGENTHART, R., DE KONING, H. J., VAN DER AALST, C. M., MALI, W. T., GIETEMA, H. A., PROKOP, M., VAN GINNEKEN, B. & DE JONG, P. A. 2013. Semi-automatic quantification of subsolid pulmonary nodules: comparison with manual measurements. *PLoS One*, 8, e80249.
- SCHOLTEN, E. T., DE JONG, P. A., JACOBS, C., VAN GINNEKEN, B., VAN RIEL, S., WILLEMINK, M. J., VLIEGENTHART, R., OUDKERK, M., DE KONING, H. J., HOREWEG, N., PROKOP, M., MALI, W. P. & GIETEMA, H. A. 2015. Interscan variation of semi-automated volumetry of subsolid pulmonary nodules. *Eur Radiol*, 25, 1040-7.
- SEIDELMAN, J. L., MYERS, J. L. & QUINT, L. E. 2013. Incidental, subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. *Cancer Imaging*, 13, 365-73.
- TANG, E. K., CHEN, C. S., WU, C. C., WU, M. T., YANG, T. L., LIANG, H. L., HSU, H. T. & WU, F. Z. 2018. Natural History of Persistent Pulmonary Subsolid Nodules: Long-Term Observation of Different Interval Growth. *Heart Lung Circ*.
- TRAVIS, W. D., BRAMBILLA, E., NOGUCHI, M., NICHOLSON, A. G., GEISINGER, K. R., YATABE, Y., BEER, D. G., POWELL, C. A., RIELY, G. J., VAN SCHIL, P. E., GARG, K., AUSTIN, J. H., ASAMURA, H., RUSCH, V. W., HIRSCH, F. R., SCAGLIOTTI, G., MITSUDOMI, T.,

- HUBER, R. M., ISHIKAWA, Y., JETT, J., SANCHEZ-CESPEDES, M., SCULIER, J. P., TAKAHASHI, T., TSUBOI, M., VANSTEENKISTE, J., WISTUBA, I., YANG, P. C., ABERLE, D., BRAMBILLA, C., FLIEDER, D., FRANKLIN, W., GAZDAR, A., GOULD, M., HASLETON, P., HENDERSON, D., JOHNSON, B., JOHNSON, D., KERR, K., KURIYAMA, K., LEE, J. S., MILLER, V. A., PETERSEN, I., ROGGLI, V., ROSELL, R., SAIJO, N., THUNNISSEN, E., TSAO, M. & YANKELEWITZ, D. 2011. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 6, 244-85.
- KLAVEREN, R. J., OUDKERK, M., PROKOP, M., SCHOLTEN, E. T., NACKAERTS, K., VERNHOUT, R., VAN IERSEL, C. A., VAN DEN BERGH, K. A., VAN 'T WESTEINDE, S., VAN DER AALST, C., THUNNISSEN, E., XU, D. M., WANG, Y., ZHAO, Y., GIETEMA, H. A., DE HOOP, B. J., GROEN, H. J., DE BOCK, G. H., VAN OOIJEN, P., WEENINK, C., VERSCHAKELLEN, J., LAMMERS, J. W., TIMENS, W., WILLEBRAND, D., VINK, A., MALI, W. & DE KONING, H. J. 2009. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*, 361, 2221-9.
- WORMANNS, D. & HAMER, O. W. 2015. [Glossary of Terms for Thoracic Imaging--German Version of the Fleischner Society Recommendations]. *Rofo*, 187, 638-61.
- WORMANNS, D., KOHL, G., KLOTZ, E., MARHEINE, A., BEYER, F., HEINDEL, W. & DIEDERICH, S. 2004. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. *Eur Radiol*, 14, 86-92.
- XIE, X., ZHAO, Y., SNIJDER, R. A., VAN OOIJEN, P. M., DE JONG, P. A., OUDKERK, M., DE BOCK, G. H., VLIEGENTHART, R. & GREUTER, M. J. 2013. Sensitivity and accuracy of volumetry of pulmonary nodules on low-dose 16- and 64-row multi-detector CT: an anthropomorphic phantom study. *Eur Radiol*, 23, 139-47.

7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel: „Benefit eines neu entwickelten Prototypen zur Nachbearbeitung von Lungendatensätzen mit dem Ziel einer automatischen Volumetrie von partialsoliden Lungenrundherden“ selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Angaben wahr sind und dass ich nichts verschwiegen habe. Mir ist bekannt, dass die falsche Abgabe einer Versicherung an Eides statt mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit einer Geldstrafe bestraft wird. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

1. Prof. Dr. Marius Horger, Universitätsklinikum Tübingen
2. Dr. Sebastian Werner, Universitätsklinikum Tübingen

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Mit der Arbeit wurde weder ein akademischer Grad erworben noch eine staatliche Prüfung absolviert.

Den Grad eines Dr. med. dent. habe ich noch nicht erworben.

Mir ist bekannt, dass falsche oder unvollständige Angaben zur Folge haben können, dass die Fakultät ein Verfahren zur Entziehung eines eventuell verliehenen akademischen Titels einleitet.

Ettenheim, den 10.06.2020

Regina Gast

8. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Marius Horger, leitender Oberarzt der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie, danken für die Überlassung dieses Themas mit der Möglichkeit, am Universitätsklinikum Tübingen zu promovieren sowie für die Zeit zur Durchsicht und Korrektur.

Ein besonderer Dank geht auch an meinen Betreuer, Herrn Dr. Sebastian Werner, für die hervorragende Betreuung, Hilfestellung und unermüdliche Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit. Auch möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Universitätsklinikums Tübingen bedanken, die an der Durchführung dieser Studie beteiligt waren.

Schließlich möchte ich noch meiner Familie und meinen Freunden für den Zuspruch und die stetige Unterstützung während des Studiums, der Zeit als Doktorandin und darüber hinaus danken.

