

DISSERTATION

**Vergleich der planaren Lungenperfusionsszintigraphie und SPECT/CT
zur Vorhersage des postoperativen FEV1 bei Patienten
mit Lungenkarzinomen**

Comparison of planar lung perfusion scintigraphy and SPECT/CT for the
prediction of postoperative FEV1 in patients with lung cancer

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elena Hellmuth (geb. Mikheeva)

Erstbetreuer: Prof. Dr. med. Michail Plotkin

Datum der Promotion: 23.03.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Hellmuth E, Brumbull P, Michel M, Eggeling S, Plotkin M. Vergleich der planaren Lungenperfusionsszintigraphie und SPECT/CT zur Vorhersage des postoperativen FEV1 bei Patienten mit Lungenkarzinomen. 61. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Leipzig, 04/2023: Vortrag L55.

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
ABSTRACT	X
1 EINLEITUNG	1
1.1 ZIEL DER ARBEIT.....	2
1.2 LUNGENKARZINOM	2
1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	2
1.2.2 Klassifikationen.....	3
1.2.3 Therapie und Prognose.....	10
1.3 PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK DER LUNGENFUNKTION VOR THORAXCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN	11
1.3.1 Lungenfunktionsdiagnostik: Geschichte, Methodenbeschreibung	11
1.4 LUNGENSZINTIGRAPHIE.....	15
1.4.1 Geschichte der Lungenszintigraphie	15
1.4.2 Lungenszintigraphie: Methodenbeschreibung, Untersuchungstechnik.....	18
1.5 BERECHNUNG DES PPOFEV1 BEI THORAXCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN	19
2 PATIENTEN UND METHODEN	20
2.1 STUDIENPOPULATION	20
2.1.1 Patientenkollektiv	21
2.1.2 Durchgeführte Behandlungen, postchirurgischer Outcome	23
2.1.3 Statistisch untersuchte Gruppen	26
2.2 DURCHGEFÜHRTE UNTERSUCHUNGEN	26
2.2.1 Lungenfunktionsdiagnostik.....	26
2.2.2 Lungenperfusionsszintigraphie	27
2.3 AUSWERTUNG WEITERER PERSONENBEZOGENER DATEN	32
2.4 DATENZUSAMMENFASSUNG, -SPEICHERUNG, -VERARBEITUNG UND -LÖSCHUNG	32
2.5 STATISTISCHE ANALYSE DER DATEN	33

3	ERGEBNISSE	34
3.1	GESAMTKOLLEKTIV (N=103)	34
3.1.1	Prozentualer Perfusionsanteil planar versus SPECT/CT rechter Oberlappen.....	35
3.1.2	Prozentualer Perfusionsanteil planar versus SPECT/CT rechter Mittellappen.....	37
3.1.3	Prozentualer Perfusionsanteil planar versus SPECT/CT rechter Unterlappen.....	38
3.1.4	Prozentualer Perfusionsanteil planar versus SPECT/CT linker Oberlappen	39
3.1.5	Prozentualer Perfusionsanteil planar versus SPECT/CT linker Unterlappen	40
3.2	UNTERGRUPPE DER OPERIERTEN PATIENTEN MIT POSTOPERATIVEM LUNGENFUNKTIONSTEST (N=33)	41
3.2.1	Korrelation der ppoFEV1-Werte von planarer LPS und SPECT/CT	43
3.2.2	ppoFEV1 planar versus FEV1 postoperativ.....	44
3.2.3	ppoFEV1 SPECT/CT versus FEV1 postoperativ.....	45
4	DISKUSSION	50
4.1	DISKUSSION DES STUDIENDESIGNS UND ÜBERBLICK ÜBER DIAGNOSTISCHE VERFAHREN..	50
4.2	DISKUSSION ÜBER PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	53
4.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	54
4.3.1	Beurteilung der Ergebnisse im Gesamtkollektiv (n=103).....	54
4.3.2	Beurteilung der Ergebnisse der Untergruppe der operierten Patienten (n=33).....	57
4.4	LIMITATIONEN DER STUDIE.....	59
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	61
6	LITERATURVERZEICHNIS	63
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	73
	LEBENS LAUF	74
	DANKSAGUNG.....	76
	BESCHEINIGUNG DES AKKREDITIERTEN STATISTIKERS	77

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1:	RELATIVE ÜBERLEBENS RATEN FÜR SCLC UND NSCLC.....	9
ABBILDUNG 2:	STATISCHE UND DYNAMISCHE LUNGENFUNKTIONSPARAMETER UND MAXIMALE EXPIRATORISCHE FLÜSSE (67).....	13
ABBILDUNG 3:	GESCHLECHTERVERTEILUNG DER LUNGENKREBSPATIENTEN (N=84)	22
ABBILDUNG 4:	HISTOLOGISCHE FORMEN BEI PATIENTEN MIT GESICHERTEN LUNGENKARZINOMEN (N = 84)	22
ABBILDUNG 5:	LOKALISATION DES LUNGENKREBSES	23
ABBILDUNG 6:	RAUCHERSTATUS IN PACKUNGSJAHREN	23
ABBILDUNG 7:	DURCHGEFÜHRTE EINGRIFFE.....	24
ABBILDUNG 8:	BEISPIEL EINES LUNGENFUNKTIONSDIAGNOSTISCHEN BEFUNDES.....	27
ABBILDUNG 9:	BEISPIEL EINES KONVENTIONELLEN PERFUSIONSSZINTIGRAPHISCHEN BEFUNDES.....	28
ABBILDUNG 10:	BEISPIEL EINES MITTELS HERMES-ANALYSE QUANTIFIZIERTEN SPECT/CT-BEFUNDES.....	30
ABBILDUNG 11:	SCHRITT 1 - KOREGISTRIERUNG DER CT MIT DER PERFUSIONSSTUDIE (SPECT).....	30
ABBILDUNG 12:	SCHRITT 2 - AUTOMATISCHE EXTRAHIERUNG DER GROßEN LUFTWEGE SOWIE SEITENTRENNUNG	31
ABBILDUNG 13:	SCHRITT 3 - MANUELLE DEFINITION DER FISSUREN IN BEIDEN LUNGENFLÜGELN	31
ABBILDUNG 14:	SCHRITT 4 - AUTOMATISCHE ERSTELLUNG DER VOIS.....	32
ABBILDUNG 15:	KORRELATION ZWISCHEN DEM RELATIVEN UPTAKE GEMESSEN DURCH PLANARE LPS UND SPECT/CT IM RECHTEN OBERLAPPEN (N=103)	36
ABBILDUNG 16:	BLAND-ALTMAN-PLOT RELATIVES UPTAKE RECHTER OBERLAPPEN (N=103).....	36
ABBILDUNG 17:	KORRELATION ZWISCHEN DEM RELATIVEN UPTAKE GEMESSEN DURCH PLANARE LPS UND SPECT/CT IM RECHTEN MITTELLAPPEN (N=103)	37
ABBILDUNG 18:	BLAND-ALTMAN-PLOT RELATIVES UPTAKE RECHTER MITTELLAPPEN (N=103).....	37
ABBILDUNG 19:	KORRELATION ZWISCHEN DEM RELATIVEN UPTAKE GEMESSEN DURCH PLANARE LPS UND SPECT/CT IM RECHTEN UNTERLAPPEN (N=103)	38
ABBILDUNG 20:	BLAND-ALTMAN-PLOT RELATIVES UPTAKE RECHTER UNTERLAPPEN (N=103).....	38
ABBILDUNG 21:	KORRELATION ZWISCHEN DEM RELATIVEN UPTAKE GEMESSEN DURCH PLANARE LPS UND SPECT/CT IM LINKEN OBERLAPPEN (N=103).....	39

ABBILDUNG 22: BLAND-ALTMAN-PLOT RELATIVES UPTAKE LINKER OBERLAPPEN (N=103)	39
ABBILDUNG 23: KORRELATION ZWISCHEN DEM RELATIVEN UPTAKE GEMESSEN DURCH PLANARE LPS UND SPECT/CT IM LINKEN UNTERLAPPEN (N=103)	40
ABBILDUNG 24: BLAND-ALTMAN-PLOT RELATIVES UPTAKE LINKER UNTERLAPPEN (N=103)	40
ABBILDUNG 25: KORRELATION ZWISCHEN PPOFEV1 DURCH PLANARE LPS UND SPECT/CT (N=33)	43
ABBILDUNG 26: BLAND-ALTMAN-PLOT PPOFEV1 PLANAR UND SPECT/CT (N=33)	44
ABBILDUNG 27: LINEARE REGRESSION ZWISCHEN DEM MITTELS PLANARER LPS GEMESSENEN PPOFEV1 UND DEM POSTOPERATIVEN FEV1 IN L (N=33)	44
ABBILDUNG 28: BLAND-ALTMAN-PLOT PPOFEV1 PLANAR UND FEV1 POSTOPERATIV (N=33)	45
ABBILDUNG 29: LINEARE REGRESSION ZWISCHEN DEM MITTELS SPECT/CT GEMESSENEN PPOFEV1 UND DEM POSTOPERATIVEN FEV1 IN L (N=33)	45
ABBILDUNG 30: BLAND-ALTMAN-PLOT PPOFEV1 SPECT/CT UND FEV1 POSTOPERATIV (N=33)	46
ABBILDUNG 31: LINEARE REGRESSION ZWISCHEN DEM DURCH PLANARE LPS UND SPECT/CT ERMITTELTEN UND DEM POSTOPERATIVEN FEV1 IN LITERN (N = 9, LINKE LUNGE).....	47
ABBILDUNG 32: LINEARE REGRESSION ZWISCHEN DEM DURCH PLANARE LPS UND SPECT/CT ERMITTELTEN UND DEM POSTOPERATIVEN FEV1 IN LITERN (N = 24, RECHTE LUNGE).....	48

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1:	8. AUFLAGE DER TNM-KLASSIFIKATION FÜR NSCLC (35, 38-40)	5
TABELLE 2:	STADIEN DES LUNGENKARZINOMS NACH 8. AUFLAGE DER TNM-KLASSIFIKATION (33, 39)	7
TABELLE 3:	KLASSIFIKATION VON UNTERGRUPPEN DES STADIUMS IIIA (N2) (NACH ROBINSON ET AL.) (41)	8
TABELLE 4:	ZUORDNUNG VON TNM-MERKMALEN ZUR KLASSIFIKATION DER VETERANS ADMINISTRATION LUNG STUDY (46).....	9
TABELLE 5:	CHARAKTERISTIKEN DER SUBGRUPPE (N=33)	25
TABELLE 6:	RELATIVES TRACERUPTAKE DER LUNGENLAPPEN GEMÄß PLANARER LPS UND SPECT/CT SOWIE DIFFERENZ ZWISCHEN DEN MESSUNGEN	35
TABELLE 7:	ZUSAMMENFASSUNG DER AUSWERTUNGEN FÜR RELATIVES UPTAKE GEMESSEN DURCH PLANARE LPS UND SPECT/CT IN ALLEN LUNGENLAPPEN	41
TABELLE 8:	ZUSAMMENFASSUNG DER AUSWERTUNGEN FÜR RELATIVES UPTAKE GEMESSEN DURCH PLANARE LPS UND SPECT/CT IN ALLEN LUNGENLAPPEN IN DER SUBGRUPPE (N=33).....	42
TABELLE 9:	DESKRIPTIVE STATISTIK PPOFEV1 PLANAR/ SPECT/CT UND FEV1 POSTOPERATIV (L)	43
TABELLE 10:	ZUSAMMENFASSUNG DER AUSWERTUNGEN FÜR PRÄDIKTIVE UND FAKTISCHE FEV1-WERTE	46
TABELLE 11:	ZUSAMMENFASSUNG DER AUSWERTUNGEN FÜR PRÄDIKTIVE UND FAKTISCHE FEV1-WERTE NACH OPERierter LUNGENSEITE, RECHTS N = 24, LINKS N = 9.....	49
TABELLE 12:	ÜBERBLICK ÜBER STUDIEN, WELCHE DIE VORHERSAGEKRAFT DER PRÄOPERATIVEN DIAGNOSTISCHEN METHODEN (PLANARE LPS, SPECT, SPECT/CT) MIT DEM POSTOPERATIVEN FEV1 VERGLICHEN HABEN	52

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µm	Mikrometer
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
Abb.	Abbildung
AP	anterior-posterior
BAL	bronchoalveoläre Lavage
bzw.	beziehungsweise
CO	Kohlenstoffmonoxid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronische obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DRW	diagnostischer Referenzwert
FEV ₁	Forced Expiratory Pressure in 1 second (Einsekundenkapazität)
inkl.	inklusive
kV	Kilovolt
l	Liter
LO	linker Oberlappen
LPS	Lungenperfusionsszintigraphie
LU	linker Unterlappen
MAA	markiertes makroaggregiertes Albumin
mAs	Milliampere Sekunde
MBq	Mega-Bequerel
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
NSCLC	nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
PA	posterior-anterior
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ppo	prädiktiver postoperativer Wert
ppoFEV ₁	prädiktive postoperative Einsekundenkapazität

PY	Packungsjahr (pack year)
qCT	quantitative Computertomographie
RM	rechter Mittellappen
RO	rechter Oberlappen
ROI	region of interest
RU	rechter Unterlappen
SC	segment counting
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
Tab.	Tabelle
Tc99m	Technetium-Isotop
TLCO	Kohlenmonoxid-Transferfaktor (Diffusionskapazität)
VOI	volume of interest
vs.	versus

ABSTRACT

Abstract auf Englisch

Introduction

Lung cancer has been one of the most common cancers in men and women for years, as well as a disease with high mortality. Therefore, curative treatment plays an important role in improving the chances of survival. Lung function test and lung perfusion scintigraphy (LPS) are important diagnostic methods for estimating patients' operability and postoperative quality of life by predicting the postoperative lung function, measured as a forced expiratory pressure in 1 second (FEV1). The LPS is increasingly performed in the SPECT/CT technique, which allows an individual lobe segmentation and anatomically based semiquantification of scintigraphic data. The aim of the study was to investigate the predictive validity of two scintigraphic techniques (planar LPS and SPECT/CT) by comparing the predicted values of both methods with postoperative lung FEV1.

Methods

A total of 110 patients with suspected or confirmed lung cancer were prospectively examined in the period from May 2018 to April 2022. Each patient had undergone preoperative lung function test and LPS in planar and SPECT/CT technique. 65 patients with lung cancer were treated surgically, of which 33 patients underwent a lobectomy (including bilobectomy) and each of them underwent a postoperative lung function test.

Results

The study showed a strong positive linear relationship between predicted postoperative FEV1 (ppoFEV1) calculated by planar LPS and quantitative SPECT/CT and postoperative FEV1 ($R^2 = 0.72$; $p < 0.001$ for LPS and $R^2 = 0.62$; $p < 0.001$ for SPECT/CT). There was a strong correlation in relative uptake calculated by planar LPS und SPECT/CT in the left upper lobe ($r_{Sp} = 0.75$, $p < 0.001$) and in the left lower lobe ($r_{Sp} = 0.73$, $p < 0.001$) and a weak correlation in the right middle and right upper lobe ($r_{Sp} = 0.59$, $p < 0.001$).

Conclusion

LPS is a reliable, uncomplicated and recognized method for evaluation of postoperative lung function. A minimally modified quantification method of conventional LPS (concerning the left lung) is not inferior to a quantified SPECT/CT. The use of anatomically based 3D quantification of SPECT/CT can have added value in the planning of surgical intervention on the right lung, especially on the right middle or upper lobe.

Abstract auf Deutsch¹

Einleitung

Der Lungenkrebs ist seit Jahren eine der häufigsten Krebsarten bei Männern und Frauen sowie eine Krankheit mit hoher Sterblichkeit. Deshalb spielt eine kurative Behandlung eine wichtige Rolle zur Verbesserung der Überlebenschancen. Lungenfunktionsdiagnostik und Lungenperfusionsszintigraphie (LPS) erlauben die Abschätzung von Operabilität und postoperativer Lebensqualität der Patienten, indem sie die postoperative Lungenfunktion (FEV1) vorhersagen. Die LPS wird zunehmend in der SPECT/CT Technik durchgeführt, welche eine individuelle lobäre Segmentierung und eine anatomisch-gerechte Semiquantifizierung der szintigraphischen Daten erlaubt. Ziel der Studie war die Untersuchung der Vorhersagekraft von zwei szintigraphischen Verfahren (planare LPS und SPECT/CT mit halbmanueller Quantifizierung) durch Vergleich der vorhergesagten Werte mit dem postoperativen Ergebnis.

Methode

Insgesamt wurden prospektiv im Zeitraum von Mai 2018 bis April 2022 110 Patienten im Rahmen der Studie zur Durchführung der Lungenperfusionsszintigraphie untersucht, die vorher bereits einer präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik unterzogen worden waren und bei denen Lungenkrebs angenommen oder bereits bestätigt war. Davon wurden 65 Lungenkrebspatienten operativ

¹ Genderhinweis: Personenbezogene Bezeichnungen sind genderneutral zu verstehen

behandelt, 33 hiervon mittels einer Lobektomie inkl. Bilobektomie und dabei einem postoperativen Lungenfunktionstest unterzogen.

Ergebnisse

Die Studie hat gezeigt, dass zwischen dem mittels konventioneller LPS und quantitativer SPECT/CT ermittelten ppoFEV1 und dem tatsächlichen postoperativem FEV1 ein starker positiver linearer Zusammenhang besteht ($R^2 = 0,72$; $p < 0,001$ für planare LPS und $R^2 = 0,62$; $p < 0,001$ für SPECT/CT). In der Ermittlung des relativen Uptakes zeigte sich der stärkste positive Zusammenhang zwischen beiden Methoden im linken Oberlappen ($r_{Sp} = 0,75$, $p < 0,001$) sowie im linken Unterlappen ($r_{Sp} = 0,73$, $p < 0,001$). Die schwächere Korrelation ließ sich im rechten Mittel- und Oberlappen ($r_{Sp} = 0,59$, $p < 0,001$) nachweisen.

Fazit

Die LPS ist eine zuverlässige, unkompliziert durchführbare und anerkannte Methode zur Ermittlung der postoperativen Lungenfunktion. Eine minimal modifizierte Quantifizierungsmethode der konventionellen LPS ist einer quantifizierten SPECT/CT nicht unterlegen. Der Einsatz der Anatomie-gerechten 3D-Quantifizierung mittels SPECT/CT kann bei der Planung chirurgischer Eingriffe an der rechten Lunge, insbesondere am rechten Mittel- oder Oberlappen, einen Mehrwert haben.

1 EINLEITUNG

Das Verfahren der Lungenperfusionsszintigraphie (LPS) wurde vor etwa 70 Jahren entwickelt und wird routinemäßig zur präoperativen Evaluierung der Lungenfunktion vor geplanten thoraxchirurgischen Eingriffen verwendet. Bereits in der ersten Version der interdisziplinären Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkrebses wird die LPS als eine der wichtigsten diagnostischen Methoden zur Ermittlung der postoperativen Lungenfunktion bei nicht eindeutig operablen Lungenkrebspatienten neben der Ganzkörperplethysmographie und Spiroergometrie empfohlen (1). Laut aktueller Version der S3-Leitlinie (02/2018) „liefert die quantitative Lungenperfusionsszintigraphie den regionalen Anteil der Perfusion an den zu resezierenden oder zu bestrahlenden Anteil an der Gesamtpfusion. Diese Daten sind Grundlage für die Kalkulation der erwarteten postoperativen Lungenfunktion“ (2).

Mittels der LPS kann durch die perfusionsabhängige Verteilung des Radiopharmakons im Lungenparenchym eine semiquantitative Analyse der Lungenfunktion durchgeführt werden. Mit der Entwicklung der tomographischen SPECT-Technik konnte die Sensitivität der LPS gesteigert werden (3, 4). Eine konventionelle LPS liefert jedoch im Gegensatz zu einer Computertomographie (CT) kaum morphologische Informationen. Eine Kombination beider Methoden bietet umfangreiche Daten im Rahmen der präoperativen Diagnostik über Funktionalität und Morphologie der Lunge. Heutzutage werden immer öfter sogenannte Hybrid-Geräte (SPECT/CT-Kameras) für diese Zwecke eingesetzt. Die Anwendung der SPECT/CT-Technik steigert die Spezifität der Lungenszintigraphie und erlaubt eine Reduktion von Untersuchungszeiten, Patientenwegen und letztlich auch die Strahlenbelastung, da diese modernen Geräte auch bei kürzeren Akquisitionszeiten und verminderter Radioaktivität eine hohe Bildqualität liefern (5, 6).

Mehrere Studien zeigten gute Korrelationen zwischen dem mittels planarer LPS (mit/ohne SPECT) und der SPECT/CT-Technik kalkulierten relativen Uptake in allen Lungenlappen sowie einen starken Zusammenhang zwischen dem durch beide Verfahren ermittelten ppoFEV1 und dem faktischen postoperativen FEV1 (7-16). Dennoch wurde insbesondere in den frühen Arbeiten die Quantifizierung der SPECT-Daten überwiegend manuell ohne Einsatz einer automatischen SPECT/CT-Quantifizierungssoftware durchgeführt (8-11, 14, 15, 17, 18).

Zur Ermittlung der postoperativen Lungenfunktion durch prozentuale Angabe der Perfusion einzelner Lungenlappen wurden in den letzten Jahren eine Reihe von halbautomatischen

Verfahren der CT-basierten Quantifizierung von Lungen-SPECT-Daten entwickelt: z.B. PMOD Technologies LLC, Zürich, Schweiz; HERMES Medical Solutions AB, Stockholm, Schweden; OSTRIX Pixmeo SARL, Bern, Schweiz; Q. Lung GE Medical, Haifa, Israel (19-21).

1.1 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Studie ist es, die Genauigkeit der SPECT/CT-Methode mit halbanatomischer Quantifizierung zur Vorhersage der postoperativen Lungenfunktionskapazität bei Patienten mit Lungenkrebs mit der konventionellen 2D-Technik (planare Lungenperfusionsszintigraphie) prospektiv zu vergleichen. Damit wird untersucht, inwieweit die szintigraphisch vorhergesagte Lungenfunktion bei geplanten Lobektomien mit den tatsächlichen postoperativen Werten korrelieren, um den Vorhersagewert beider Methoden zu evaluieren.

1.2 Lungenkarzinom

1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Lungenkarzinom ist eine der häufigsten Krebsarten bei Männern, die aber seit den 90er-Jahren auch zunehmend bei Frauen auftritt (22).

Laut aktuellen Daten ist Lungenkrebs in Deutschland weiterhin bei den Männern nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste maligne Tumor und mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Bei Frauen ist Lungenkrebs nach Brust- und Darmkrebs das dritthäufigste Karzinom sowie mit ca. 20 % zweithäufigste Krebstodesursache (2, 23). Das Lungenkarzinom gehört zu den malignen Erkrankungen des höheren Lebensalters mit häufigster Feststellung im Alter von 66 – 68 Lebensjahren für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) und nur etwa ein Jahr darunter für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC). Als Hauptrisiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms (Plattenepithelkarzinome und insbesondere SCLC) gilt Tabakkonsum, wobei bei Nichtrauchern Adenokarzinome proportional öfter auftreten (24, 25). Auch passives Rauchen erhöht das Risiko an einem Lungenkrebst zu erkranken. Im Tabakrauch wurden tausende feste und gasförmige Substanzen nachgewiesen, von denen mehrere direkt kanzerogen sind (z.B. CO, CO₂, Ozon, Stickoxide oder Formaldehyd, u.a. Alfa-Strahler Polonium-210). Die Wahrscheinlichkeit

an einem Lungenkarzinom zu erkranken, hängt von der Raucherdauer und dem Raucherbeginn ab (26).

In Fachkreisen wird die Einheit „py – pack year“ (Packungsjahre) benutzt, welche mittels der täglichen Anzahl der konsumierten Zigarettenpackungen in Verbindung mit der Dauer des Konsums nach der folgenden Formel berechnet wird:

$$py = (\text{pro Tag gerauchte Zigarettenpackungen}) \times (\text{Anzahl der Raucherjahren}) \quad (27).$$

Daneben wurde beim Auftreten des Lungenkarzinoms eine Korrelation von geographischer Lage, sozioökonomischem Status und Lungenkrebs festgestellt. Vermehrtes Auftreten wurde in den Bevölkerungsgruppen mit niedrigerem sozialem Niveau und in Industrieländern wie Europa und Nordamerika festgestellt. (24, 26).

Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate liegt trotz moderner Therapiemöglichkeiten bei Männern bei ca. 15% und bei Frauen bei etwa 20% (22, 28).

1.2.2 Klassifikationen

Das Lungenkarzinom wird histologisch in zwei Gruppen unterteilt: kleinzellige (SCLC) und nicht-kleinzellige Karzinome (NSCLC) (29). Mit ca. 80 % treten am häufigsten die nicht-kleinzelligen Karzinome auf, darunter das Plattenepithelkarzinom mit etwa 20-30 %, das Adenokarzinom mit ca. 45% und das großzellige Karzinom unter 10% (22, 30). Diese werden immunhistochemisch, genetisch und histologisch weiter unterteilt.

Das Adenokarzinom ist typisch bei Frauen und Nie-Rauchern und häufig in der Lungenperipherie verortet. Dagegen erkranken an einem Plattenepithelkarzinom am häufigsten Männer und Raucher. Der Tumor entsteht typischerweise im Lungenzentrum (Bronchien) (31).

Deutlich seltener (mit ca. 13-15%) werden kleinzellige Lungenkarzinome (small cell lung cancer, SCLC) diagnostiziert, die histologisch betrachtet zu den neuroendokrinen Tumoren gehören (32, 33). Das SCLC gehört zu den high-grade Malignomen mit kurzer Verdopplungszeit. Deswegen ist diese Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits häufig lokal fortgeschritten bzw. metastasiert (34).

Bei der Diagnose eines Lungenkarzinoms ist dessen umfassendes Staging für die Planung einer entsprechenden Therapie entscheidend. Dazu gehören Informationen über Lokalisation und Größe

des Primarius (T), Vorhandensein einer nodalen (N) und Fernmetastasierung (M). Die TNM-Klassifikation wird regelmäßig von der Union for International Cancer Control (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) überarbeitet (35). Die aktuelle Version (8. Auflage) ist seit Januar 2017 weltweit veröffentlicht. Im Vergleich zur Vorversion (7. Auflage, gültig seit 2010 bis 2017) liefert das aktualisierte TNM-Klassifikationssystem genauere prognostische Informationen durch Einführung neuer Subklassifizierungen. (35-37)

Table 1: 8. Auflage der TNM-Klassifikation für NSCLC (35, 38-40)

T-Kategorie	Beschreibung
Tx	<ul style="list-style-type: none"> • Primärtumor kann nicht beurteilt werden • Nachweis maligner Zellen in Sputum oder BAL (kein Nachweis eines Tumors in der Bildgebung oder Bronchoskopie)
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm in größter Ausdehnung
• T1a	Tumor ≤ 1 cm
• T1b	Tumor > 1 cm, aber ≤ 2 cm
• T1c	Tumor > 2 cm, aber ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung oder eines der folgenden Kriterien wird erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor befällt den Hauptbronchus (unabhängig von der Distanz zur Carina, jedoch kein direkter Befall der Carina) • Infiltration der viszeralen Pleura • Atelektase oder Pneumonitis (unabhängig von der Ausdehnung)
• T2a	Tumor > 3 cm, aber ≤ 4 cm
• T2b	Tumor > 4 cm, aber ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm, aber ≤ 7 cm in größter Ausdehnung oder eines der folgenden Kriterien wird erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration einer der folgenden Strukturen: <ul style="list-style-type: none"> - Brustwand - parietale Pleura - N. phrenicus - parietales Perikard • separater Tumorherd in demselben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung oder eines der folgenden Kriterien wird erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration einer der folgenden Strukturen: <ul style="list-style-type: none"> - Mediastinum - Herz - Zwerchfell - große Gefäße - Trachea - N. laryngeus recurrens - Ösophagus - Wirbelkörper - Carina • separater Tumorherd in einem anderen, ipsilateralen Lungenlappen

N-Kategorie	Beschreibung
Nx	Lymphknotenstatus unbekannt
N0	kein Befall von Lymphknoten
N1	Befall von Lymphknoten <ul style="list-style-type: none"> • peribronchial (ipsilateral) • interlobär (ipsilateral) • hilär (ipsilateral)
• N1a¹	Befall einer einzelnen N1-Lymphknotenstation
• N1b¹	Befall mehrerer N1-Lymphknotenstationen
N2	Befall von Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> • mediastinal (ipsilateral)
• N2a1¹	Befall einer N2-Lymphknotenstation ohne Befall einer N1-Lymphknotenstation („skip metastasis“)
• N2a2¹	Befall einer N2-Lymphknotenstation mit Befall einer N1-Lymphknotenstation
• N2b¹	Befall mehrerer N2-Lymphknotenstationen
N3	Befall von Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> • mediastinal (kontralateral) • hilär (kontralateral) • supraklavikulär (ipsi-/kontralateral)

¹ = keine offizielle Empfehlung der International Association of the Study of Lung Cancer (IASLC) in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation; die Subklassifizierung der N1- und N2-Kategorie wird als mögliche Ergänzung für zukünftige Auflagen diskutiert und sollte daher dokumentiert werden.

M-Kategorie	Beschreibung
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
• M1a	<ul style="list-style-type: none"> • Pleura-/Perikarderguss • kontra-/bilaterale Lungenmetastasen • kontra-/bilaterale Pleura-/Perikardmetastasen oder eine Kombination der o. g. Pathologien
• M1b	einzelne (extrathorakale) Fernmetastase in einem Organ
• M1c	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrere (extrathorakale) Fernmetastasen in einem einzelnen Organ • (extrathorakale) Fernmetastasen in mehreren Organen

Tabelle 2: Stadien des Lungenkarzinoms nach 8. Auflage der TNM-Klassifikation (33, 39)

Stadium	T	N	M
Okkultes	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA 1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA 2	T1b	N0	M0
IA 3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c

Das Stadium IIIA wird darüber hinaus je nach Heterogenität des Lymphknotenbefalls nach der sogenannten Robinson-Klassifikation weiter unterteilt (IIIA1 – 4, Tab.3). Einigen Studien zufolge

fürte die operative Behandlung des Lungenkarzinoms auch im Stadium IIIA3 und IIIA4 im Vergleich zu konservativen Therapien zu besseren Überlebensraten (41, 42).

Tabelle 3: Klassifikation von Untergruppen des Stadiums IIIA (N2) (nach Robinson et al.) (41)

Untergruppe	Beschreibung
III A1	Inzidenteller Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats
III A2	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
III A3	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
III A4	„Bulky“ (ausgedehnte) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2-3cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2cm) Lymphknoten

Etwa 95 % der SCLC werden in den fortgeschrittenen Stadien erstdiagnostiziert, da diese extrem schnell und häufig metastasieren. Die NSCLC werden hingegen mit ca. 28 % im Frühstadium entdeckt. Daher stehen die Überlebenschancen für die mit SCLC erkrankten Patienten noch schlecht da – nur etwa ein Drittel von ihnen überlebt das erste Jahr und über 90 % sterben in den nächsten fünf Jahren. Frauen weisen dabei etwas bessere Überlebensraten auf (24, 43), siehe Abb.1.

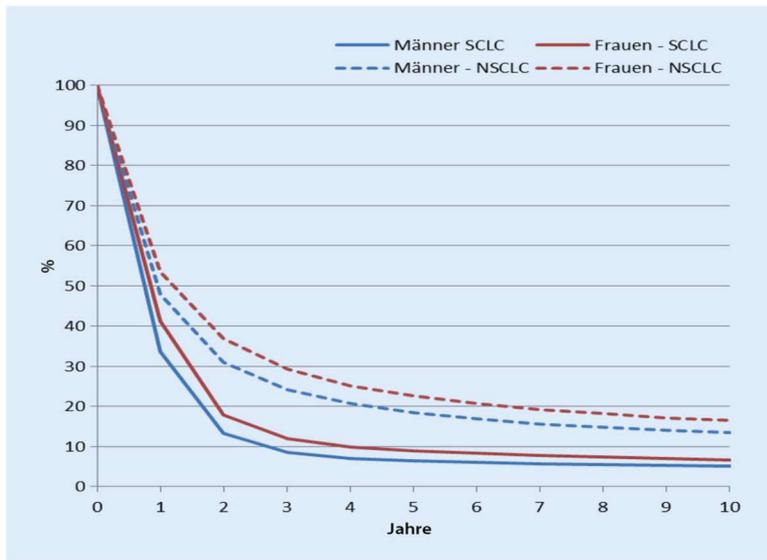


Abbildung 1: Relative Überlebensraten für SCLC und NSCLC

nach Geschlecht bis 10 Jahre nach Diagnose. Deutschland, ausgewählte Register, Periodenanalyse 2009 bis 2013 (Mit freundlicher Genehmigung von Verlag Springer, Copyright 2021)

Kraywinkel, 2017, S. 338 (24)

Um das optimale Therapiekonzept zu ermöglichen sowie die Prognose besser abschätzen zu können, sollte heutzutage das SCLC (insbesondere im lokalisierten Stadium) ähnlich wie das NSCLC nach der TNM-Klassifikation eingeteilt werden (44).

Neben der aktuellen TNM-Klassifikation wird das SCLC häufiger nach früheren publizierten Daten der Veterans Administration Lung Study Group (VALSG) eingeteilt in „very limited“, „limited“ und „extensive disease“ (siehe Tab. 4). Diese Unterscheidung orientiert sich an der Durchführbarkeit einer kurativ intendierten thorakalen Bestrahlung des Primarius. Dabei wird das Stadium „limited disease“ durch eine auf den ipsilateralen Hemithorax beschränkte Tumorausbreitung mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Ergebnis charakterisiert (entspricht ungefähr den Stadien I-III B nach UICC) (45). Bei „extensive disease“ liegt eine Metastasierung außerhalb des betroffenen Hemithorax vor.

Tabelle 4: Zuordnung von TNM-Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study (46)

Stadien der Veterans Administration Lung Study	Zuordnung zur TNM-Klassifikation
Very Limited Disease	T1-2 N0-1
Limited Disease	T3-4 und / oder N2-3
Extensive Disease	M1

1.2.3 Therapie und Prognose

Eine Lungenoperation ist beim NSCLC Stadium I-IIIa und beim SCLC im Stadium I-II nach wie vor die Therapie der Wahl und stellt eine kurative Behandlungsoption dar (47, 48).

Als Standard wird insbesondere bei peripher gelegenen Tumoren die Lobektomie in der Regel mit ipsilateraler Lymphknotendissektion durchgeführt, aktuell überwiegend in Form der weiterentwickelten videoassistierten thorakoskopischen Lappenresektion (VATS) (2, 49).

Die postoperative Mortalitätsrate liegt in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei einer Lobektomie bei etwa 2 – 5 % und bei einer Pneumektomie etwas höher bei ca. 5 – 10 % (50, 51).

Bei den Patienten im Frühstadium werden nach chirurgischer Entfernung des Tumors kombiniert mit einer Lymphadenektomie Fünfjahresüberlebensraten von über 80 % im Stadium IA bzw. 48 % im Stadium II erreicht (52). Es wird weiter untersucht, ob eine zielgerichtete Therapie, Immuntherapie oder eine neo/-adjuvante Therapie das Überleben der Patienten im Frühstadium noch weiter positiv beeinflussen kann.

Besteht bei diesen Patienten eine Inoperabilität aufgrund von Komorbidität, Allgemeinzustand oder eingeschränkter Lungenfunktionsparameter, empfiehlt sich eine stereotaktische Bestrahlung („Strahlenchirurgie“) (53).

Aktuelle Studien haben gezeigt, dass auch die NSCLC-Patienten mit Oligometastasierung von einer operativen Behandlung (R0-Resektion am Tumor und seiner Metastase) oder einer körperstereotaktischen Bestrahlung (SBRT - Stereotactic Body Radiation Therapy) profitieren, insbesondere bei pulmonaler Oligometastasierung und niedrigem N-Status (54, 55).

Bei inoperablen Patienten und /oder fortgeschrittenen Erkrankungsstadien werden alternative Therapieverfahren angesetzt, zu denen die simultane Radiochemotherapie sowie sequenzielle Chemoradiotherapie gehören (56, 57).

In den letzten Jahren entwickeln sich rasch sogenannte zielgerichtete Therapien des NSCLC (insbesondere bei Adenokarzinomen) basierend auf molekulargenetischen Treibmutationen (z.B. ALK, BRAF, EGFR, ROS1, KRAS etc.). Solche Treibermutationen findet man am häufigsten bei jungen Frauen, die nie geraucht haben. Von dem Einsatz dieser zielgerichteten Medikamente können heutzutage 15 - 20 % der nicht kurativ behandelbaren Patienten profitieren (58-61).

Zu den targeted Therapien gehören TKI (Tyrosinkinase-Inhibitoren - wie Afatinib, Gefitinib und weitere), ALK1-Inhibitoren (anaplastische Lymphomkinase-Inhibitoren – wie Crizotinib und

Ceritinib) sowie PD-1-Inhibitoren (programmed cell death protein 1-Hemmer – Pembrolizumab) (61-63).

1.3 Präoperative Diagnostik der Lungenfunktion vor thoraxchirurgischen Eingriffen

1.3.1 Lungenfunktionsdiagnostik: Geschichte, Methodenbeschreibung

Unmittelbar nach einer Lungenoperation können öfters Komplikationen entstehen, da die Lungenfunktion und maximale Sauerstoffaufnahmekapazität in dieser Phase deutlich abfallen. Diese individuelle Risikoabschätzung ist eine wichtige Aufgabe der präoperativen funktionell-diagnostischen Maßnahmen (64).

Die Lungenfunktionsdiagnostik stellt zusammen mit der Lungenperfusionsszintigraphie den aktuellen klinischen Standard bei der Vorhersage der postoperativen Lungenfunktion dar.

Dem Vergleich beider Methoden liegt die bekannte Tatsache zu Grunde, dass der prozentuale Anteil der Lungenperfusion in einem vorgenommenen Lungenareal annähernd äquivalent zu dem prozentualen Anteil des Gasaustauschs in diesem Bereich ist. Diese zwei physiologischen Prozesse sind durch einen alveolovaskulären Reflex (Euler-Liljestrand Mechanismus) gekoppelt. Das bedeutet, dass verminderte Ventilation zu einer pulmonalen Vasokonstriktion führt und damit zur Reduktion der Perfusion. Und umgekehrt geht man davon aus, dass im frei ventilierten Lungenparenchym gute Perfusionsverhältnisse herrschen (65). Daraus wird gefolgert, dass perfundierte Lungenbereiche auch an der Ventilation aktiv teilnehmen (66). Auch die Arbeiten, welche die Ventilations- und Perfusionsszintigraphie in der Vorhersage des postoperativen FEV1 verglichen haben, konnten keine signifikanten Unterschiede zeigen (17, 66).

Die Lungenfunktionsdiagnostik ist bis heute die einfachste und in der Klinik am meisten angewendete nichtinvasive sowie auch kostengünstige Methode zur Bestimmung von statischen (relativen) und dynamischen Lungenvolumina in Abhängigkeit von Alter, Körpergröße, Gewicht und Geschlecht. Zu den gängigen Verfahren der Lungenfunktionsdiagnostik gehören Spirometrie oder Ganzkörperplethysmographie und Spiroergometrie (67).

Im Jahr 1846 begann die Geschichte der Lungenfunktionsdiagnostik, indem J. Hutchinson die inspiratorische Vitalkapazität (IVC) als relevante klinische Messgröße beschrieb.

Ende des 19. Jahrhunderts arbeiteten Pflügler (1882) und Gad (1881) aktiv an der Entwicklung der Ganzkörperplethysmographie zur Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens (68).

Mit der Erweiterung des Spektrums der Pneumologie übernahm in den 1960er-Jahren die Lungenfunktionsdiagnostik eine führende Rolle in der Diagnostik unterschiedlicher Lungenerkrankungen. Es wurde intensiv die Atemtechnik erforscht (Messung des Ösophagusdrucks, Fluss-Volumen-Kurve, Atemstrom bei der forcierten Expiration). In den späteren Jahren dominierte die Ganzkörperplethysmographie, nachdem das plethysmographische Prinzip zur Messung des Strömungswiderstandes in den Atemwegen von DuBois et al. beschrieben wurde (1956) (69, 70).

Heutzutage werden unterschiedliche Spirometer verwendet, welche auf Pneumotachographie (Lilly, Fleisch), Ultraschallmesstechnik oder Hitzdrahtanemometrie basieren (67).

Bei einer Spirometrie atmen die Patienten über ein Mundstück und einen Schlauch in das sogenannte Spirometer. Ihre Nase wird dabei mit einer Klammer verschlossen. Das Spirometer misst dann die durchströmende Luftmenge und zeichnet diese auf (67, 71).

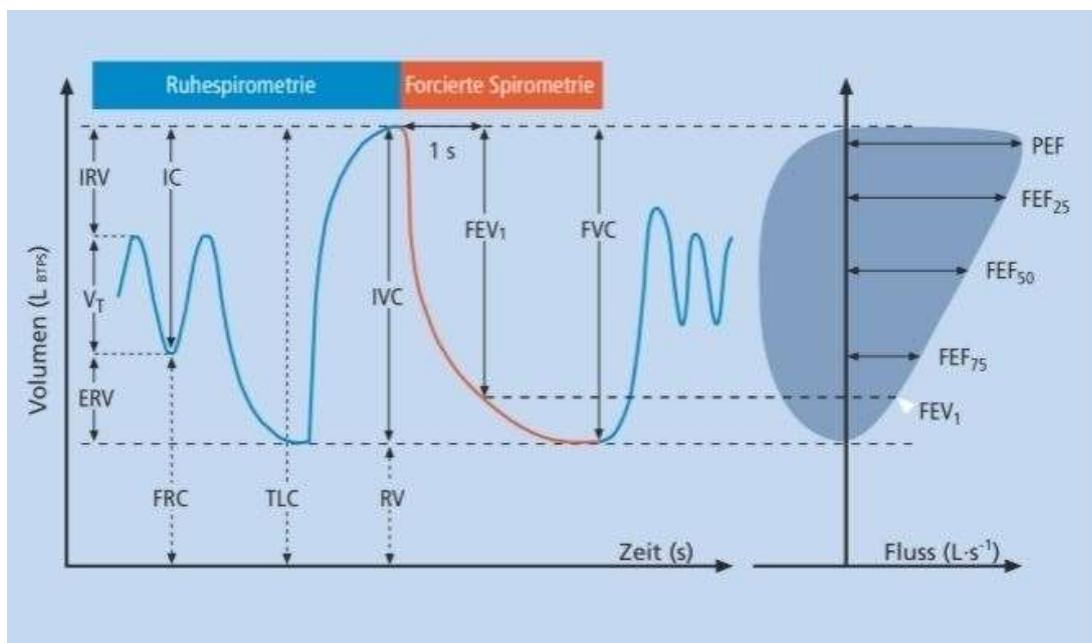
Das ist eine nahezu komplikationslose und patientenfreundliche Messmethode, allerdings ist ihre Qualität sehr von der Mitarbeit des Patienten und dem Engagement des medizinischen Assistenten abhängig.

Die Spirometrie ermöglicht es, eine Reihe von Werten zu ermitteln, welche die Lungenfunktion des Patienten beschreiben (siehe Abb.2). Dies sind vor allem statische Volumina und Kapazitäten, welche die elastischen Eigenschaften der Lunge und der Brustwand charakterisieren, sowie die dynamischen Parameter, welche die Atemluftmenge während der Inspiration und der Expiration pro Zeiteinheit bestimmen (72).

Eines der wichtigsten Lungenfunktionsparameter ist das forcierte expiratorische Volumen – kurz FEV1 oder Einsekundenkapazität. Dieser Parameter wird durch den Atemstoßtest (Tiffeneau-Test) bestimmt. Dabei atmet der Patient nach maximaler Einatmung (Inspiration) so schnell und so tief wie möglich innerhalb einer Sekunde in das Spirometer aus (maximal beschleunigte Expiration). Das FEV1 beträgt normalerweise 75-85% der Vitalkapazität. Dieser Parameter wird als (absolute) Einsekundenkapazität (FEV1) definiert (67, 72, 73). Der Messwert wird in Litern angegeben oder als Prozentsatz des Sollwertes im Verhältnis zu dem Wert einer Vergleichsgruppe, der nach Alter, Geschlecht, Größe und ethnischer Zugehörigkeit abgeleitet wurde (74, 75).

Während der Ganzkörperplethysmographie befindet sich der Patient sitzend in einer geschlossenen, luftdichten und gläsernen Kammer und führt unterschiedliche Atemtests durch einen Schlauch durch. Durch die Atemmanöver des Patienten verändert sich der Druck in der Kabine, diese Veränderungen werden durch einen Sensor registriert. Parallel wird der Atemstrom über den Schlauch gemessen. Im Vergleich zur kleinen Spirometrie ist diese Methode weniger von der Mitarbeit des Patienten abhängig und liefert zusätzliche Information (Atemwegwiderstand und Residualvolumen) (73).

Abbildung 2: Statische und dynamische Lungenfunktionsparameter und maximale expiratorische Flüsse (67)



IRV = inspiratorisches Reservevolumen
VT = Atemzugvolumen
TLC = Totale Lungenkapazität
IVC = inspiratorische Vitalkapazität
FVC = forcierte Vitalkapazität

ERV = expiratorisches Reservevolumen
FRC = Funktionelle Residualkapazität
IC = Inspiratorische Kapazität
RV = Residualvolumen

Im Vergleich zur Spirometrie werden bei einer Spiroergometrie die Atemkapazitäten unter Belastungsbedingungen gemessen. Diese Methode ermöglicht die Überprüfung der Zusammenarbeit der Atemwege mit Herz/Kreislauf, Muskulatur, Nerven- und Skelettsystem (76) und im Rahmen der präoperativen Diagnostik die Einschätzung der allgemeinen Operabilität des Patienten.

Liegt das postbronchodilatatorische FEV1 >1,5 l bzw. > 60 % des Sollwertes, benötigen die Patienten laut Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie bei einer geplanten Lobektomie in der Regel keine weiteren Lungenfunktionstests (bei einer Pneumonektomie FEV1 > 2,0 l bzw. > 80 % von Soll).

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik bei Patienten, die basierend auf FEV1 und TLCO-Werten (FEV1 < 1,5 l und TLCO < 60%) sowie aufgrund Komorbidität nicht eindeutig operabel sind, werden eine Reihe von weiterführenden diagnostischen Maßnahmen zur Ermittlung der prädiktiven postoperativen Lungenfunktion (ppoFEV1) empfohlen. Am häufigsten werden eine semiquantitative Lungenperfusionsszintigraphie, seltener eine quantitative Computertomographie (qCT) oder eine dynamische Perfusions-MRT (kontrastmittelverstärkte - DCE-MRT oder kontrastmittelfreie – FD-MRT) durchgeführt (2, 49). Die qCT bildet im Vergleich zur Lungenszintigraphie detailliertere anatomische Strukturen ab, allerdings ist die Methode weniger informativ in der regionalen Funktionsinhomogenität, insbesondere bei Patienten mit chronischen Lungengerüsterkrankungen (z.B. COPD, Emphysem). Aktuell wird die Software der qCT weiterentwickelt (77). Mittels Perfusions-MRT kann man die Pathophysiologie der Lungenfunktion auf regionaler Ebene genauer untersuchen, mit dem Vorteil, dass dem Patienten eine Strahlenbelastung erspart bleibt (78). Nachteilig sind die hohen Kosten des Verfahrens, die technische Komplexität sowie durch Bewegung (Atmung) bedingte deutliche Bildartefakte (79). Die Lungenperfusionsszintigraphie ist eine funktionelle Methode, die heutzutage mit Hilfe von Hybrid-systemen auch sehr gut anatomische Charakteristika der Lunge abbildet. Das Verfahren ist kosteneffektiv, leicht zugänglich, relativ einfach durchführbar, nicht invasiv und wird damit zumeist zur Ermittlung des prädiktiven postoperativen FEV1 eingesetzt.

Zur Abschätzung der postoperativen Lungenfunktion kann auch eine konventionelle Berechnungsmethode wie das „segment counting“ (SC) eingesetzt werden. Diese Methode wurde im Jahr 1975 durch Juhl und Frost vorgestellt (80). Die Gesamtzahl der Segmente in beiden Lungen beträgt 19 (drei im rechten Unterlappen, zwei im rechten Mittellappen, fünf im rechten Oberlappen, fünf im linken Oberlappen und vier im linken Unterlappen). Dabei wird angenommen, dass jedes Segment den gleichen Beitrag zu der Gesamtlungenfunktion hat. Basierend auf den Ergebnissen des präoperativen Lungenfunktionstests (FEV1 oder DLCO) und Umfang der geplanten Lungenresektion kann anhand u. g. Formel die postoperative Lungenfunktion berechnet werden (7, 81):

ppoFEV1 oder ppoDLCO = preop-FEV1 oder preop-DLCO x (1 – Anzahl der zu resezierenden Segmente) / 19)

Die Berücksichtigung von Dysfunktionen anderer Segmente ist bei Anwendung dieser Methode obligat.

1.4 Lungenzintigraphie

1.4.1 Geschichte der Lungenzintigraphie

Im Jahr 1911 erfand G. de Hevesy die Tracer-Methode, die in den 1930er Jahren intensiv weiterentwickelt wurde. Im Jahr 1937 haben Stone und Hamilton das radioaktive Natrium und ein Jahr später Hertz und Evans das Jod 131 eingesetzt, um die Physiologie der Schilddrüse zu erforschen. Das war der Beginn des medizinischen Einsatzes der Radioaktivität. Das erste planare „gamma-ray“ Gerät (Scanner) mit einem Szintillator aus Calciumwolframat wurde von Cassen et al. im Jahr 1949 entwickelt und zwei Jahre später wurde der erste NaJ-basierende Scanner klinisch angewendet (82, 83).

Das Prinzip der Gammakamera (Szintillationskamera) wurde im Jahr 1957 von H.O. Anger entwickelt. Seitdem gilt die Gammakamera (auch als Anger-Kamera genannt) als eine der meist genutzten Messgeräte in der Nuklearmedizin (84).

Die Gammakamera ist ein Detektorsystem zur Messung der zeitlichen und räumlichen Verteilung des Radiopharmakons im Patienten. Die mittels der Kamera aufgenommenen Bilder werden als Szintigramme bezeichnet: statische – Einzelbild, dynamische – Bildserien, bei denen sich die Nuklidverteilung während der Akquisition ständig verändert, oder 3-dimensionale Aufnahmen – erzeugt durch rotierende Systeme wie SPECT (85).

Die Akquisition erfolgt mittels eines Messkopfs, der aus einem Kollimator, NaJ-Kristall (Szintillationskristall), Lichtleiter, Photomultiplier und Positionselektronik besteht (86).

Die Nuklide zerfallen im Patientenkörper und senden Gammastrahlen aus. Am häufigsten wird in der diagnostischen Nuklearmedizin das metastabile Technetium-99 (Tc-99m) verwendet. Durch den Kollimator aus Blei gelangen nur Photonen in den Szintillationskristall, die nahezu senkrecht auftreffen – so genannte Richtungsanalyse. Je nach Lochzahl und -durchmesser sowie Septendicke und Ausrichtung werden unterschiedliche Typen der Kollimatoren produziert, die jeweils nach dem angewendeten Radiopharmakon und nach der Art der Akquisition gewählt werden. Am häufigsten werden low energy (LE, für die Tc-99m-Bildgebung), medium energy (ME, z.B. In-

111) sowie high energy (HE, für I-131) Kollimatoren eingesetzt. Die im Kristall absorbierten Gammaquanten erzeugen im Detektor ein ihrer Energie proportionales Lichtsignal, welches dann von Photomultipliern geortet und in elektrische Impulse konvertiert wird – Energieanalyse. Mit Hilfe der Positionselektronik werden die Ortskoordinaten des Zerfallereignisses bestimmt und dem zugehörigen Bildpunkt einer im Rechnersystem vorgehaltenen Matrix zugeteilt – Ortsanalyse (86, 87).

Seitdem D.E. Kuhl und R.O. Edwards im Jahr 1963 zum ersten Mal die „single photon emission computed tomography“ (SPECT) demonstriert haben (88), wurde diese Technik im Laufe der Jahre weiterentwickelt.

Heutzutage werden überwiegend rotierende Gammakameras (SPECT) angewendet, zunehmend in Kombination mit Computertomographie (SPECT/CT). Die computertomographischen Aufnahmen entstehen durch Röntgenstrahlen, die durch Beschleunigung der aus der Kathode austretenden Elektronen und deren Abbremsung beim Auftreten auf die Anode erzeugt werden. Die Röntgenröhre und der Detektor rotieren um das Untersuchungsobjekt. Die nachgeschaltete Elektronik und EDV (Elektronische Datenverarbeitung) errechnen eine räumliche Schwächungskarte des Objekts für die Röntgenstrahlung. Somit entstehen Durchleuchtungsaufnahmen des Objekts (Transmission) aus unterschiedlichen Richtungen. Zu dem am häufigsten eingesetzten Rekonstruktionsverfahren in der Computertomographie gehört die gefilterte Rückprojektion (89).

In den letzten Jahren spielt jedoch die iterative Rekonstruktion eine zunehmend größere Rolle. Man unterteilt in die statistischen iterativen Verfahren (z.B. ASIR GE Healthcare – adaptive statistical image reconstruction, SAFIRE Siemens Healthcare – sinogram-affirmed iterative reconstruction) und die modellbasierten iterativen Verfahren (z.B. ADMIRE Siemens Healthcare – advanced modeled iterative reconstruction, VEO (MBIR) GE Healthcare – model-based iterative reconstruction). Die „neuen“ iterativen Rekonstruktionsverfahren haben im Vergleich zur Rückprojektion eine verbesserte Bildqualität (weniger Artefakte, z.B. bei Metallimplantaten und niedrigeres Bildrauschen) und ein Dosisreduktionspotential. Insbesondere mittels modellbasierter Rekonstruktionen kann eine deutliche Senkung der Strahlenexposition bei weitgehend erhaltener Bildqualität und diagnostischer Zuverlässigkeit erreicht werden. (90-94).

Die Ära der Hybridbildgebung in der Nuklearmedizin begann im Jahr 1996, nachdem Blankespoor und Kollegen das erste experimentelle Model einer Hybrid-SPECT/CT-Kamera präsentierten (95). Das erste kommerziell erhältliche SPECT/CT Hybrid-System wurde von GE Healthcare Haifa,

Israel, im Jahr 1999 entwickelt (DE Hawkeye). In dem Gerät wurde eine Röntgenröhre mit niedriger Ausgangsleistung (flat panel Technology) mit einer Doppelkopf-Gammakamera kombiniert. Damit konnte man in einem Untersuchungsgang Transmission und Emission registrieren. Heute bieten mehrere Hersteller diese Systeme an, mittlerweile ganz überwiegend mit Mehrzeilen-CT (96).

Durch den Einsatz der Hybrid-Systeme in Form einer SPECT/CT-Kamera entfällt eine Reposition des Patienten zwischen den Akquisitionen. Damit gewinnt die klinische Diagnostik eine verbesserte Beurteilung der funktionellen SPECT-Daten dank der exakten Koregistrierung (Hardwareregistrierung) mit anatomischen CT-Informationen (6, 97). Eine Genauigkeit der Registrierung für die nicht respiratorische Organe von 1-2 mm kann in Abhängigkeit von dem verwendenden System erreicht werden (98). Für die Organe, die an einem respiratorischen Akt beteiligt sind, wird eine Registrierungsgenauigkeit von etwa 5 – 7 mm berichtet (99). Diese Abweichung erklärt sich durch deutlich unterschiedliche Akquisitionszeiten – eine CT-Aufnahme erfolgt in der Regel innerhalb einer Atemphase, während eine SPECT-Akquisition ca. 10 bis 20 Minuten andauert. Somit hat sich für eine bessere SPECT/CT-Fusion eine Atemmittellage bei der SPECT-Akquisition bewährt (100, 101).

Ein weiterer positiver Aspekt der SPECT/CT ist die Möglichkeit einer Schwächungskorrektur der SPECT-Aufnahmen durch aus dem CT gewonnenen Transmissionsdaten, indem durch eine Umrechnung der Transmissionsdaten auf die Energie des eingesetzten Nuklids eine Schwächungskarte erstellt wird (101, 102).

Im Rahmen der Entwicklung der nuklearmedizinischen Lungenfunktionsdiagnostik erfolgte bereits im Jahr 1955/56 durch Knipping et al. die erste Analyse der Inhalation mit Hilfe eines radioaktiven Gases (mit Gamma-Emission). Die Autoren verwendeten das radioaktive Gas Xenon (^{133}Xe) und entwickelten die Methode der Isotopenthorakographie. Mit Hilfe der Thorakographie konnte man die Ventilationsstörungen in allen Lungenabschnitten diagnostizieren. Die Patienten waren an einen Spirograph angeschlossen und atmeten tief und gleichmäßig eine Minute lang den mit radioaktivem Gas Xenon 133 vermischten Sauerstoff ein. Die Radioaktivität wurde mittels 64 bleiabgeschirmter Geiger-Müller-Zählrohre nach einem Zählrohrtableau außerhalb des Patientenkörpers registriert und in Kurven abgebildet. Die Lungenbezirke mit Atemfunktions-

störungen zeigten einen reduzierten oder verzögerten Kurvenanstieg. Über nicht belüfteten Lungenanteilen gab es entsprechend keinen Kurvenausschlag (103, 104).

Aufgrund hoher Produktionskosten und eingeschränkter Verfügbarkeit der radioaktiven Gase wurde deren alternative Verwendung als Partikel (Radioaerosol) von Taplin und Poe 1965 entwickelt. Im Vergleich zum radioaktiven Gas bleiben die Aerosole deutlich länger ohne das Anhalten vom Atem in der Lunge und geben damit die Möglichkeit für mehrere Akquisitionen. Mit der Entwicklung der Anger-Kamera entstanden die ersten Anwendungen der radioaktiven Partikel für die Perfusions- und Ventilationsszintigraphie (Taplin, 1965) (105-107). Aktuell wird für die Ventilationsstudie am häufigsten Tc99m-Technegas und für die Beurteilung der Perfusion Tc99m-MAA eingesetzt.

1.4.2 Lungenszintigraphie: Methodenbeschreibung, Untersuchungstechnik

Die Lungenperfusionsszintigraphie ist ein nuklearmedizinisches Verfahren zur bildlichen Darstellung der Verteilung des Radiopharmakons entsprechend der regionalen Durchblutungsverhältnisse in den Lungen. Als Radiopharmakon werden die ^{99m}Tc -markierten denaturierten Eiweißpartikel (Mikroalbuminaggregate) appliziert, die durch eine Mikroembolisation in den Lungenkapillaren gebunden bleiben. Die regionale Aktivitätsverteilung wird in Form von statischen Szintigrammen dargestellt und spiegelt relative Perfusionsverhältnisse in der Lunge wider (108). Um eine homogene Verteilung der Partikel in der Lunge zu erreichen und Klumpenbildung zu vermeiden, erfolgt die Applikation nach einem Schütteln der Spritze intravenös ohne Aspirieren von Blut. Außerdem soll die Verwendung von intravenösen Zugängen mit Filtern unterbleiben (109).

Je nach Hersteller enthält ein Markierungskit 1,5 – 4 Millionen MAA-Partikel. Die biologische Halbwertszeit der Substanz in der Lunge beträgt ca. 1,5 – 3 Stunden. Bei einem diagnostischen Wert für Erwachsene bei planarer Aufnahmetechnik von 100 -125 MBq und bei SPECT-Technik ca. 160 MBq beträgt die effektive Dosis 0,011 mSv/Mbq oder 1,1-2,2 mSv. Beim Einsatz einer SPECT/CT-Technik steigt die effektive Dosis durch Röntgenstrahlung bei diagnostischer CT-Thorax um ca. 5 mSv und bei Verwendung von low-dose (niedrigdosis)-CT um etwa 2 mSv (110-112). Nach der Aktualisierung der diagnostischen Referenzwerte (DRW) für nuklearmedizinische Untersuchungen vom Bundesamt für Strahlenschutz vom 15.06.2021 entfällt die Unterscheidung zwischen planaren und SPECT-Akquisitionen. Aktuell gelten folgende DRW für die Lungen-

szintigraphie: Perfusionszintigraphie nach Ventilationsszintigraphie 160 MBq und Perfusionszintigraphie ohne Ventilation 50 MBq (113, 114).

Die Lungenperfusionsszintigraphie wurde zunächst speziell zur qualitativen Erkennung der lokalen Perfusionsminderung eingesetzt, vor allem in der Diagnostik der Lungenembolie. In den 1970er Jahren zeigten verschiedene Arbeiten, dass die Perfusionszintigraphie auch quantitative Aussagen über die Funktion der Lunge bieten kann. Dabei wurden zur Quantifizierung unterschiedliche Methoden angewandt, die den lokalen Perfusionsausfall mit der maximalen Aktivität verglichen bzw. Regionen mit verminderter Aktivität aufsummierten (115).

Grundlage für den Ansatz der 2D-Quantifizierung von Lungenszintigrammen ist eine vor mehr als 30 Jahren veröffentlichte Publikation der Arbeitsgruppe um Mende. Mit Hilfe semiquantitativer Auswertung der LPS mittels Unterteilung der Aufnahmen in 12 ROIs und Anwendung einer mathematischen Grundlagen-basierten Modellkalkulation wurde der Anteil der geplanten Parenchymreduktion in % der Gesamtpfusion ermittelt und der postoperativ zu erwartende Funktionsverlust berechnet (116).

Die präoperativen Lungenfunktionsparameter werden bis heute noch in vielen Kliniken aus planaren Aufnahmen ermittelt, auf denen die Grenzen zwischen den Lappen nur angedeutet oder gar nicht zu identifizieren sind. Weitere Fortschritte hat die tomographische Technik der Szintigraphie (SPECT) ermöglicht, die eine überlagerungsfreie dreidimensionale Darstellung der Nuklidverteilung in den Lungen ermöglicht und daher grundsätzlich präziser als die planaren Aufnahmen ist. Jedoch bleibt auch in den SPECT-Aufnahmen die anatomische Identifizierung der einzelnen Lungenlappen schwierig, da die Grenzen zwischen den Lappen nicht eindeutig erkennbar sind. Um die Anatomie der Lunge auf SPECT-Bildern genauer darzustellen, wird heutzutage zunehmend ein Hybrid-Verfahren SPECT/CT als „die diagnostische Methode der Wahl“ verwendet. Die SPECT/CT-Akquisitionstechnik erlaubt es, die Grenzen zwischen den Lungenlappen genau zu demarkieren. Allerdings gibt es bis dato noch keine einheitlich standardisierte 3D-Segmentierungsmethode für den Lungenperfusions-Scan (11, 15, 117).

1.5 Berechnung des ppoFEV1 bei thoraxchirurgischen Eingriffen

Vor einer Lungenresektion wird routinemäßig ein Lungenfunktionstest zur Bestimmung von FEV1 und Diffusionskapazität (TCLo) durchgeführt, da bei Patienten mit reduzierter Lungen-

funktion mit erhöhter perioperativer Letalität sowie Einschränkung der Lebensqualität infolge respiratorischer Insuffizienz gerechnet werden muss.

Die prädiktiven postoperativen Werte errechnen sich nach der folgenden Formel:

$$\text{ppoFEV1 (prädiktiver postoperativer FEV1-Wert)} = \text{FEV1 (präoperativ)} \times (100 - \text{prozentualer Anteil der Lungenperfusion des zu resezierenden Bereichs an der Gesamtperfusion}) (2).$$

Die aktuelle S3-Leitlinie (letzte Konsultationsfassung Mai 2022) empfiehlt als untere Grenze einen postoperativen FEV1-Wert von 800 ml bzw. 30 % von Soll. Bei einer geschätzten postoperativen Lungenfunktion unterhalb dieses Grenzwertes sollte keine operative Tumorsektion erfolgen. In solchen Fällen werden alternative Operationsverfahren wie Segmentresektion oder nicht chirurgische Therapieoptionen erwogen (118).

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Studienpopulation

Es wurden Patienten mit bestätigter oder Verdachtsdiagnose eines Lungenkrebses untersucht, bei denen eine operative Behandlung (überwiegend in Form einer Lobektomie) geplant war und die nach Kriterien des Lungenfunktionstest und/oder aufgrund Begleiterkrankungen nicht eindeutig operabel waren:

- bei geplanter Lobektomie FEV1 unter 1,5 l (< 60 % des Sollwertes).

Diese Patienten unterzogen sich einer Perfusionsszintigraphie (planare statische Aufnahmen und SPECT/CT) und zweimal einer Spirometrie mit Bewertung des präoperativen und postoperativen forcierten expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde der Expiration (FEV1).

Die rechtfertigende Indikation zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik und Lungenperfusionsszintigraphie erfolgte aus klinischer Notwendigkeit durch schriftliche Anforderung des Lungenkrebszentrums. Studienbedingt erfolgte – zusätzlich zu den üblichen Untersuchungen – lediglich eine postoperative Lungenfunktionsdiagnostik zur Ermittlung des faktischen postoperativen FEV1-Wertes (genehmigt durch Ethikkommission der Berliner Ärztekammer).

Alle Patienten wurden durch die Fachärzte oder Assistenzärzte unter Aufsicht des Facharztes der nuklearmedizinischen Abteilung zur szintigraphischen Untersuchung regelhaft und in schriftlicher Form aufgeklärt. Die technische Durchführung - ausgenommen die Auswertung mittels Hermes-Analyse - erfolgte durch erfahrene medizintechnische Assistenten.

Jeder Patient wurde über die Ziele, den Nutzen und das Risiko der Studie durch die Ärzte der nuklearmedizinischen und thoraxchirurgischen Abteilungen aufgeklärt. Die freiwillige Teilnahme an der Studie wurde jeweils schriftlich dokumentiert.

Die Durchführung der prä- und postoperativen Lungenfunktionsdiagnostik erfolgte durch eine schriftliche Anforderung der Ärzte des Lungenkrebszentrums in der Klinik für Pneumologie und Thoraxchirurgie (Vivantes Neukölln).

2.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden im Zeitraum von Mai 2018 bis April 2022 110 Patienten in Rahmen der Studie untersucht, die vorher einer präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik (Ganzkörperplethysmographie) unterzogen worden waren und bei denen Lungenkrebs angenommen oder bereits bestätigt war. Schwangere und stillende Frauen sowie Personen unter dem 18. Lebensjahr wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Von diesen 110 Patienten wurden später aufgrund unvollständiger Datenlage sieben Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen.

Von 103 Patienten lag in 19 Fällen kein Lungenkrebs vor. Dabei handelte es sich um eine Entzündung (n=6), andere maligne Tumore (Lymphom n=1, Metastase Colonkarzinom n=3), Anthrakose (n=1) und unklare oder fehlende Histologie (n=8).

In 84 Fällen ließ sich prä- oder postoperativ die Diagnose eines Lungenkrebses bestätigen. Darunter waren 45 männliche (54 %) und 39 weibliche Patienten (46 %) (Abb. 3). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug bei Frauen 67 und bei Männern 70 Lebensjahre. Der jüngste männliche Patient war 46 Jahre und der älteste 83 Jahre alt. Bei Frauen war die jüngste Patientin 53 Jahre und die älteste 80 Jahre alt.

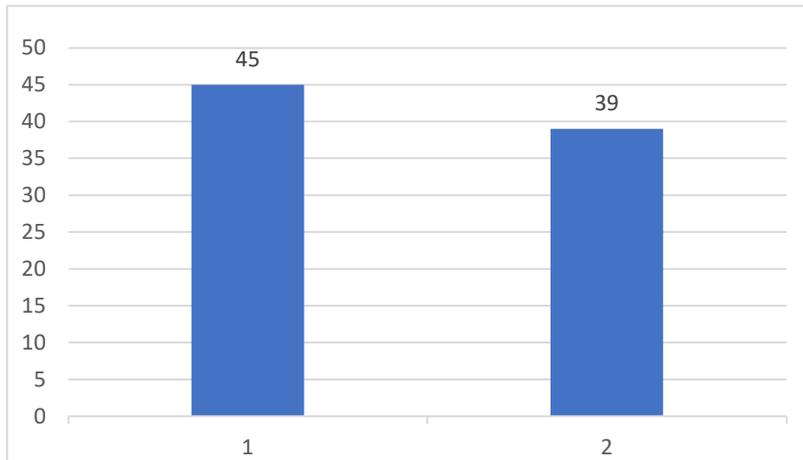


Abbildung 3:
Geschlechterverteilung der
Lungenkrebspatienten (n=84)

Abbildung 4 stellt die Verteilung der histologischen Formen des Lungenkrebses im Patientenkollektiv dar. In der untersuchten Gruppe der Lungenkrebspatienten hat die histologische Form eines Adenokarzinoms mit 50 % (n=42) dominiert, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit 42 % (n=35). In 8 % der Fälle lag eine andere histologische Form des Lungenkrebses vor, nämlich eine Mischform aus Plattenepithel- und Adenokarzinom (n=1), Karzinoid (n=2), großzelliges Karzinom (n=2) oder NSCLC nicht weiter differenzierbar (n=2).

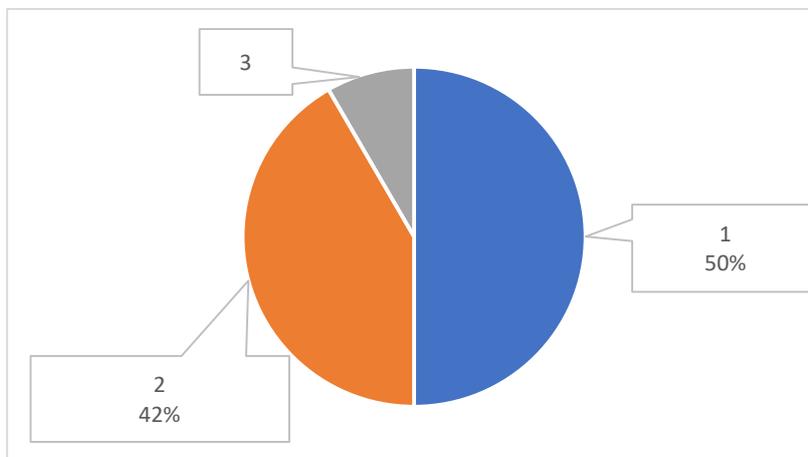


Abbildung 4: Histologische
Formen bei Patienten mit
gesicherten Lungenkarzinomen
(n = 84)

Das Adenokarzinom wurde häufiger bei Frauen festgestellt (64 %, n=25) und das Plattenepithelkarzinom dominierte bei Männern (56 %, n=25).

Der Tumor ließ sich überwiegend im linken und rechten Oberlappen (jeweils 30 %, n=25) nachweisen. Die seltenste Lokalisation zeigte sich in der linken Lunge zentral (3%, n=3) (Abb. 5).

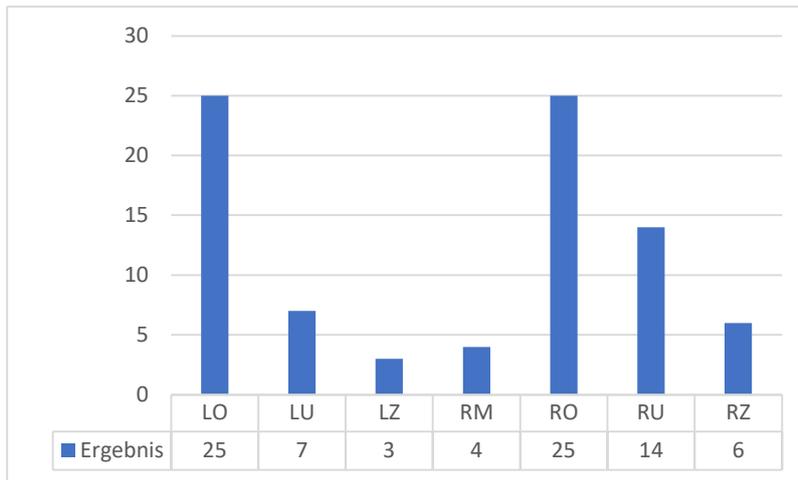


Abbildung 5: Lokalisation des Lungenkrebses

LO / LU – linker Ober-/Unterlappen
RO / RU – rechter Ober- /Unterlappen
LZ – linke Lunge zentral
RM – rechter Mittellappen
RZ – rechte Lunge zentral

In dem untersuchten Kollektiv der Lungenkrebspatienten waren 81 Raucher (96 %) und 3 Nichtraucher (4 %). Der Raucherstatus kumulierte bei 40 bis 80 Packungsjahren.

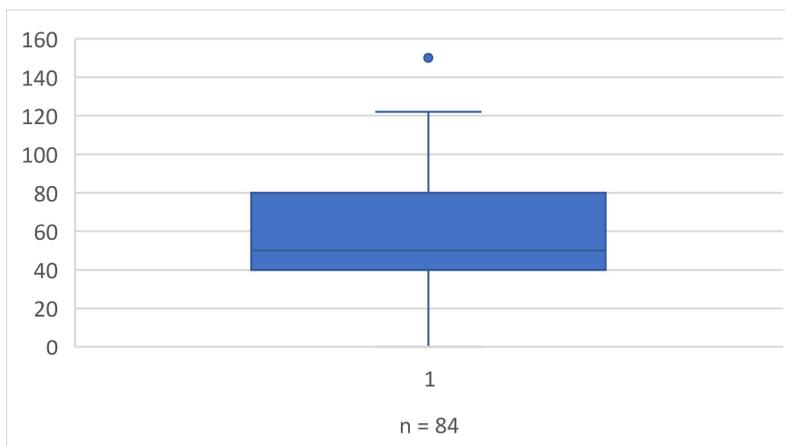


Abbildung 6: Raucherstatus in Packungsjahren

2.1.2 Durchgeführte Behandlungen, postchirurgischer Outcome

Unter den durchgeführten thoraxchirurgischen Eingriffen in der Gruppe der Lungenkrebspatienten überwog die Lobektomie einschließlich Trisegmentektomie sowie unterer und oberer Bilobektomie rechts (n=47, 56 %). Eine Segmentresektion einschließlich atypischer und Keilresektion erfolgte in 12 % (n=10) der Fälle, eine Pneumektomie wurde bei 9 % (n=8) der Patienten durchgeführt.

Aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums und/oder funktioneller Inoperabilität erfolgte bei 19 (23 %) nicht operablen Patienten eine Radiochemotherapie. (Abb. 7)

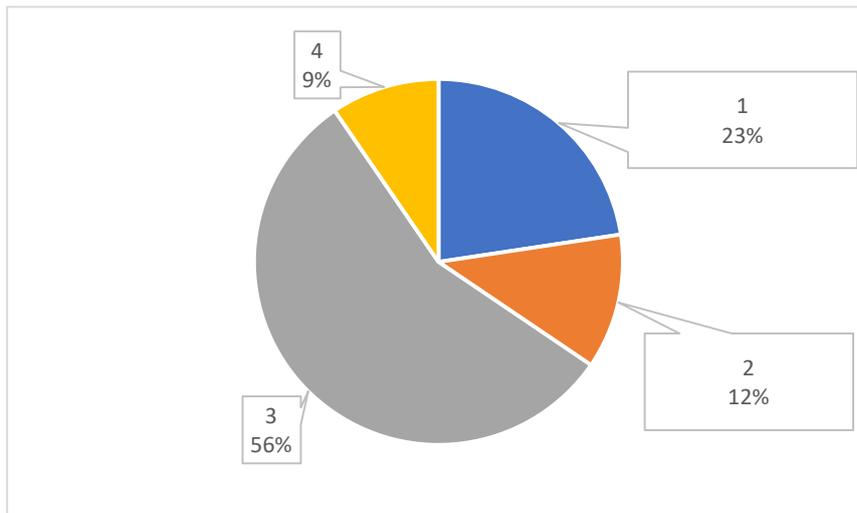


Abbildung 7:
Durchgeführte Eingriffe
 (n =65)

Insgesamt wurden 65 Patienten (77 %) operativ behandelt. Von ihnen verstarben frühpostoperativ fünf Patienten (8 %), vier nach einer Lobektomie/Segmentresektion sowie ein Patient nach einer Pneumektomie. Es handelte sich überwiegend um Patienten mit Plattenepithelkarzinom (n=4, Adenokarzinom n=1). Alle Patienten waren multimorbid (COPD ab Stadium III, Emphysem, begleitete onkologische Vorerkrankungen) und hatten einen FEV1 von 30 % bis 60 % von Soll.

Von 47 Patienten, die mittels einer Lobektomie einschließlich unterer und oberer Bilobektomie operativ behandelt wurden, konnte abschließend bei 33 Patienten ein postoperativer Lungenfunktionstest durchgeführt werden. Bei 14 Patienten erfolgte keine postoperative Lungenfunktionsdiagnostik aus den folgenden Gründen:

- drei Patienten verstarben postoperativ
- bei zwei Patienten erfolgte eine Phrenicusresektion, was zur Veränderung der Motorik des Atmungsaktes führte
- bei einem Patienten wurde im Nachgang der Eingriff auf Pneumektomie erweitert
- ein Patient wurde wegen eines Larynxkarzinoms tracheotomiert
- in zwei Fällen erfolgte postoperativ anschließend einer Radiochemotherapie betreffend Lungenparenchym
- drei Patienten erkrankten schwer kardiovaskulär
- zwei Patienten konnten nicht erreicht werden bzw. haben die Termine nicht wahrgenommen

Die präoperativen Untersuchungen fanden durchschnittlich eine Woche vor dem durchgeführten Eingriff statt. Die postoperative Lungenfunktionsdiagnostik erfolgte durchschnittlich 6,7 Monate nach dem Eingriff, der minimalste Zeitabstand war 3 Monate und maximaler Zeitabstand war 12 Monate. In der Tabelle 5 wurden die Charakteristika der Untergruppe (n=33) zusammengefasst.

Tabelle 5: Charakteristiken der Subgruppe (n=33)

Charakteristika	Beschreibung	Wert
Alter	Jahr	69 (54 – 81)
Geschlecht	männlich / weiblich	15 / 18
Tumorlokalisation	Rechter Oberlappen	15 (46 %)
	Linker Oberlappen	8 (24 %)
	Rechter Unterlappen	5 (15 %)
	Weitere Lokalisationen	5 (15 %)
Histologische Form	Adenokarzinom	19 (58 %)
	Plattenepithelkarzinom	13 (39 %)
	Großzellkarzinom	1 (3 %)
TNM-Stadium	IIIA	9 (27 %)
	<IIIA	19 (58 %)
	>IIIA	5 (15 %)
Durchgeführter Eingriff	Lobektomie	30 (91 %)
	Rechter Oberlappen	14
	Rechter Mittelappen	2
	Rechter Unterlappen	5
	Linker Oberlappen	8
	Linker Unterlappen	1
	Bilobektomie	3 (9 %)
	Untere	2
	Obere	1
Raucherstatus	Raucher	32 (97 %)
	Nie-Raucher	1 (3 %)

2.1.3 Statistisch untersuchte Gruppen

Im Gesamtkollektiv (n=103) wurde eine statistische Auswertung zum Vergleich der durch planare 2D LPS und SPECT/CT mit HERMES-Analyse ermittelten prozentualen Perfusionsanteilen der fünf Lungenlappen (rechte Lunge – upper, middle, lower und linke Lunge – upper, lower) durchgeführt.

In der Untergruppe der Lungenkrebspatienten (n=33), die sowohl einer Lobektomie inkl. Bilobektomie als auch einem prä- und postoperativen Lungenfunktionstests unterzogen worden waren, wurde der Vorhersagewert der konventionellen planaren LPS gegenüber der SPECT/CT-basierten Quantifizierung mit faktischem postoperativem FEV1-Wert verglichen.

2.2 Durchgeführte Untersuchungen

2.2.1 Lungenfunktionsdiagnostik

Im Rahmen der Studie führten die Mitarbeiter der Klinik für Innere Medizin, Pneumologie und Infektiologie bei 110 Patienten präoperativ und bei 32 Patienten (bei einem Patienten lag bereits eine externe Untersuchung vor) postoperativ einen Lungenfunktionstest mittels Ganzkörperplethysmographen der Firma Vyaire™ Medical (Vyntus BODY Plethysmograph, Höchberg, Deutschland) durch.

Die Untersuchung benötigt keine besondere Vorbereitung des Patienten. In der Regel wird empfohlen, mindestens eine Stunde vor Beginn der Studie auf das Rauchen und starken Kaffee zu verzichten. Bronchodilatoren sollten ggf. entsprechend ihrer Pharmakokinetik unterschiedlich lange pausiert werden.

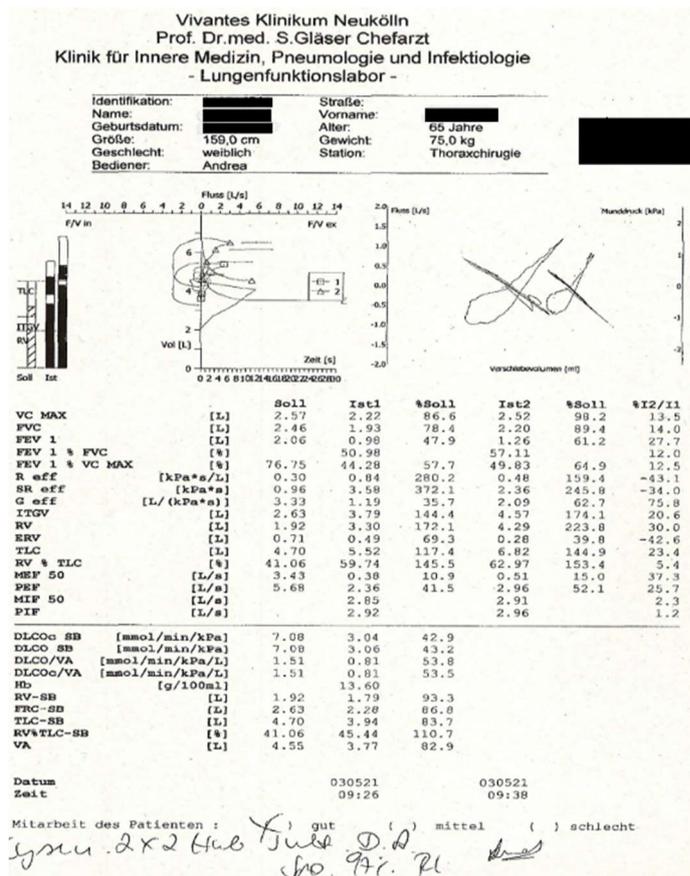


Abbildung 8: Beispiel eines lungenfunktionsdiagnostischen Befundes

2.2.2 Lungenperfusionsszintigraphie

Die Untersuchungen wurden gemäß den aktuell empfohlen klinischen Standards mit 100 – 150 Megabequerel (MBq) von Tc99m - mikroaggregiertem Albumin (MAA oder Pulmocis) und ab Juli 2021 mit 50 MBq durchgeführt. Bei dem in der vorliegenden Studie verwendeten Kit „Pulmocis“ (Firma Curium) liegt die Anzahl der Partikel pro Durchstechflasche laut Fachinformation des Herstellers zwischen 2 – 4 Millionen. Keines der Partikel ist laut Hersteller größer als 150 µm. Der Maximalwert von applizierten MAA-Partikeln von 700.000 sollte aufgrund einer negativen Auswirkung auf die Hämodynamik nicht überschritten werden.

Die Patienten erhielten das Radiopharmakon intravenös nach Schütteln der Spritze, um Klumpen der Mikrosphären zu vermeiden, und in liegender Position, um eine gleichmäßigere Verteilung des Nuklids in den Lungen zu gewährleisten.

Die planaren und SPECT/CT-Aufnahmen erfolgten an einem modernen Hybrid-Scanner, der mit einem 16-Schicht-Multidetektor-CT ausgerüstet ist. Dieser ist mit einer Doppelkopf-Gammakamera in ein Gantry platziert (Symbia Intevo, Siemens, Erlangen, Deutschland).

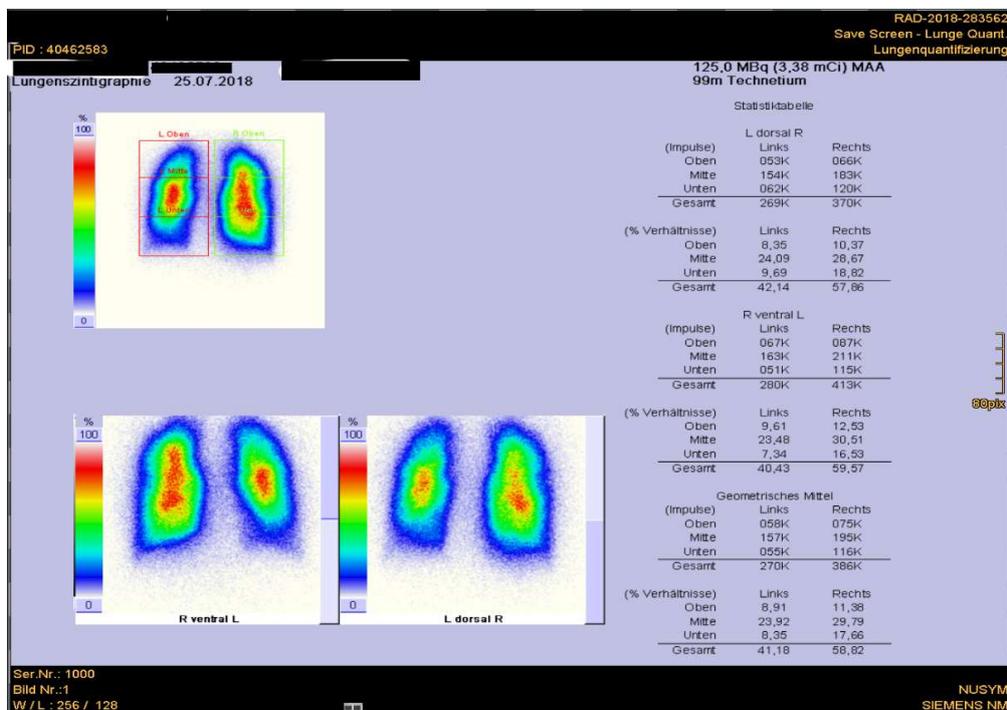
2.2.2.1 Konventionelle (planare) 2D-Aufnahmen

Die statischen (planaren) Aufnahmen erfolgten von posterior und anterior an der Zweikopf-Gammakamera mittels low-energy high-resolution (LEHR) parallel-hole Kollimator mit Akquisitionszeit von 3 min, einer Matrixgröße von 256 x 256 und einem Zoom von 1,45. Das gewählte Energiefenster von ^{99m}Tc betrug $140 \text{ keV} \pm 10 \%$.

Die quantitative Verarbeitung der Daten wurde durch die Software automatisch durchgeführt.

Dabei werden drei ROI's in jeder Lunge in AP- und PA-Projektionen (jeweils Ober-, Mittel- und Unterlappen) erzeugt. Anhand der Counts wird die relative regionale Perfusionsverteilung in der Lunge und die Perfusionsanteile einzelner Lappen berechnet (Abb.9). Anschließend wurden für insgesamt sechs ROI's geometrische Mittelwerte errechnet. Hierbei haben wir die Berechnung der Werte der linken Lunge anatomisch angepasst modifiziert. Dabei wurden die Counts, die von der mittleren Region der linken Lunge in PA-Projektion zum linken Lungenunterlappen und in AP-Projektion zum linken Lungenoberlappen hinzugefügt. Anschließend wurden geometrische Mittelwerte für den linken Ober- und Unterlappen errechnet. Die relativen Anteile der einzelnen Lungenlappen an der Gesamtpfusion wurden in Prozent angegeben.

Abbildung 9: Beispiel eines konventionellen perfusionsszintigraphischen Befundes



2.2.2.2 SPECT/CT Akquisition

Anschließend erfolgte die Akquisition der SPECT/CT-Daten mittels SPECT/CT-Scanner.

Die SPECT-Akquisition wurde während der ruhigen Atmung ohne tiefe Atembewegungen unter Verwendung beider Kameraköpfe durchgeführt. Die Akquisition erfolgte in einer 128 x 128-Matrix mit einem Zoom 1,0 und mit 32 Ansichten, 15 s pro Ansicht, über 180° in einem schrittweisen Modus.

Ein Spiral-CT-Scan erfolgte dann unter Verwendung eines Röntgenstrahls von 30 mAs bei 110 kV (low-dose-CT) zur Schwächungskorrektur der SPECT-Daten sowie zur anatomischen Orientierung der Lappenspalte bei der Durchführung der halbmanuellen HERMES-Analyse. Der Pitch war 1.35 bei 0,6 s pro Rotation. Die Schichtdicke betrug 5 mm, Scanzeit 14,7 s. Die CT-Daten wurden mittels gefilterter Rückprojektion und einem soft-tissue Filter rekonstruiert. Die SPECT-Daten wurden mit Hilfe der CT-Schwächungskorrektur iterativ rekonstruiert. Die Akquisition der CT-Daten wurde auch bei stiller oberflächlicher Atmung (keine tiefe Inspiration) durchgeführt, was bei der nachfolgenden Bildfusionierung zu deutlich weniger Diskrepanz (mismatch) bzw. Fusionsfehler durch die Atemartefakte führte.

2.2.2.3 CT-basierte 3D-Analyse von SPECT-Daten

Die Quantifizierung der SPECT/CT-Daten erfolgte mittels des Softwareprogramms Hybrid 3D Lobar Quantification® der Firma HERMES (HERMES Medical Solutions AB, Stockholm, Schweden). Die Daten wurden semiautomatisch durch erfahrene Nuklearmediziner mit CT-Kenntnissen ausgewertet.

CT-Aufnahmen sowie die Daten der Perfusions-SPECT wurden mittels der Software zunächst koregistriert. Die Lungenkonturen wurden in koronaren CT-Bildern unter Verwendung einer automatischen Methode basierend auf der Schwellenwertbildung der Hounsfield-Einheiten dargestellt. In einem nächsten Schritt wurden auf Basis der CT-Aufnahmen die zentralen Atemwege halbautomatisch demarkiert, nachdem eine automatische Seitentrennung folgte. Im Anschluss wurden im CT-Datensatz die Lappenspalten manuell mit jeweils 5 Points in durchschnittlich ca. 3-4 Schichten dargelegt, auf deren Basis das Programm die Volumina der einzelnen Lappen aufteilen kann (rechts: Ober-, Mittel- und Unterlappen; links: Ober- und Unterlappen). Nachfolgend wurden die berechneten Lappenvolumina und die Perfusionsstudie übereinander-

gelegt, sodass abschließend die Verteilung der Counts und somit der prozentuale Lappenanteil an der Perfusion berechnet werden konnte (Abb. 10-14).

Abbildung 10: Beispiel eines mittels HERMES-Analyse quantifizierten SPECT/CT-Befundes

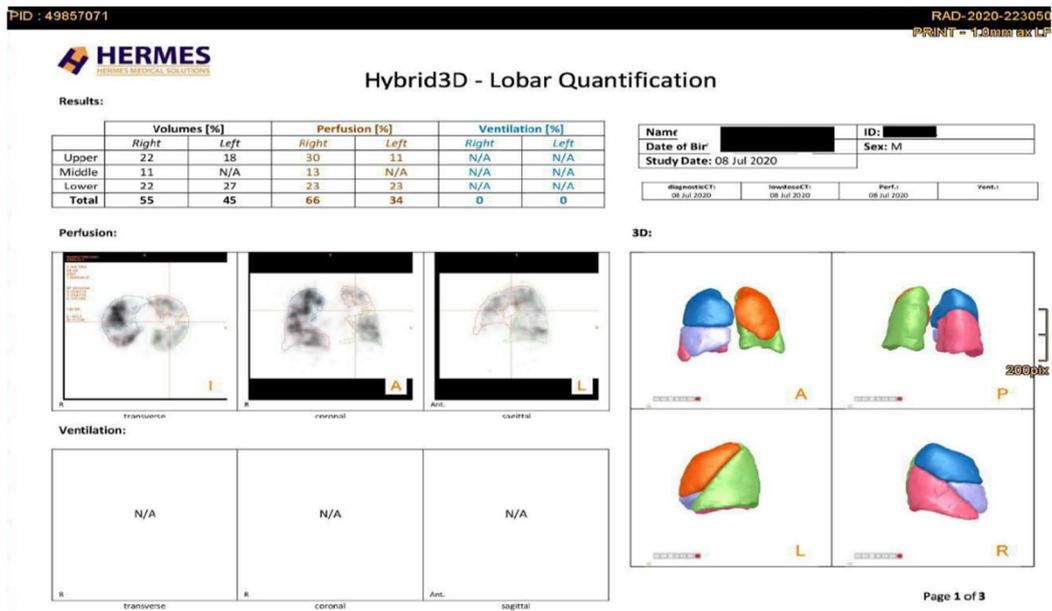


Abbildung 11: Schritt 1 - Koregistrierung der CT mit der Perfusionsstudie (SPECT)

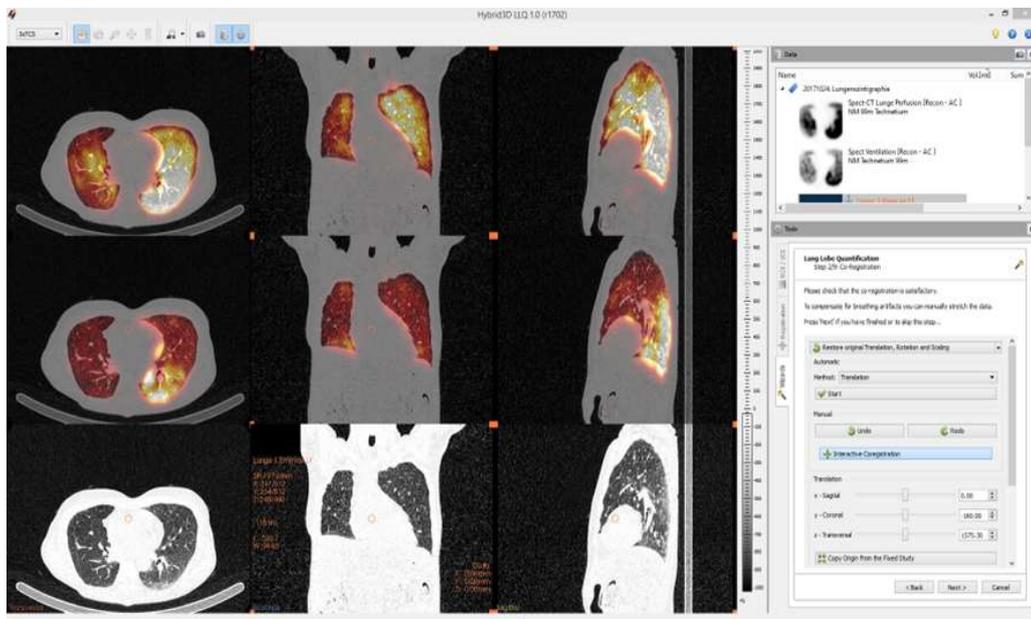


Abbildung 12: Schritt 2 - Automatische Extrahierung der großen Luftwege sowie Seitentrennung

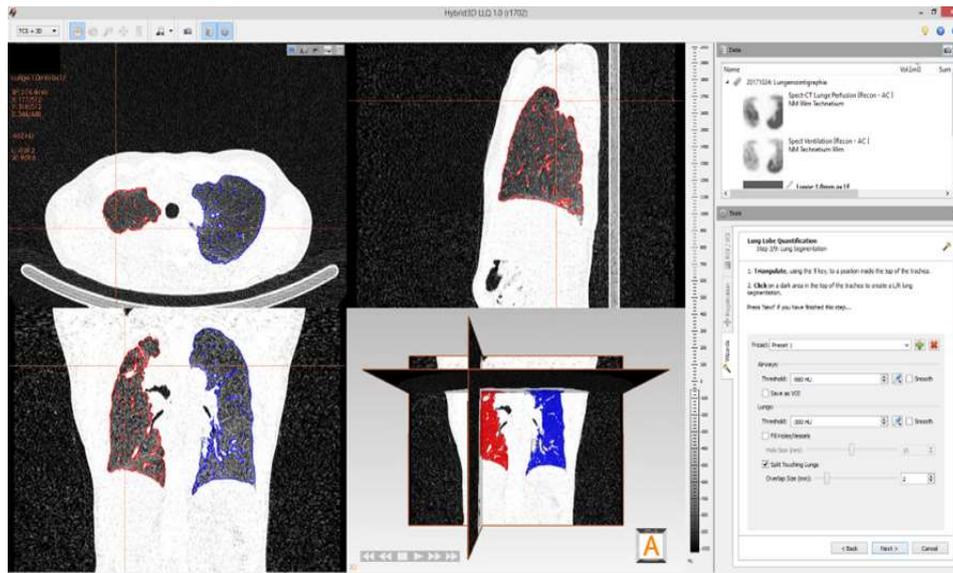


Abbildung 13: Schritt 3 - Manuelle Definition der Fissuren in beiden Lungenflügeln

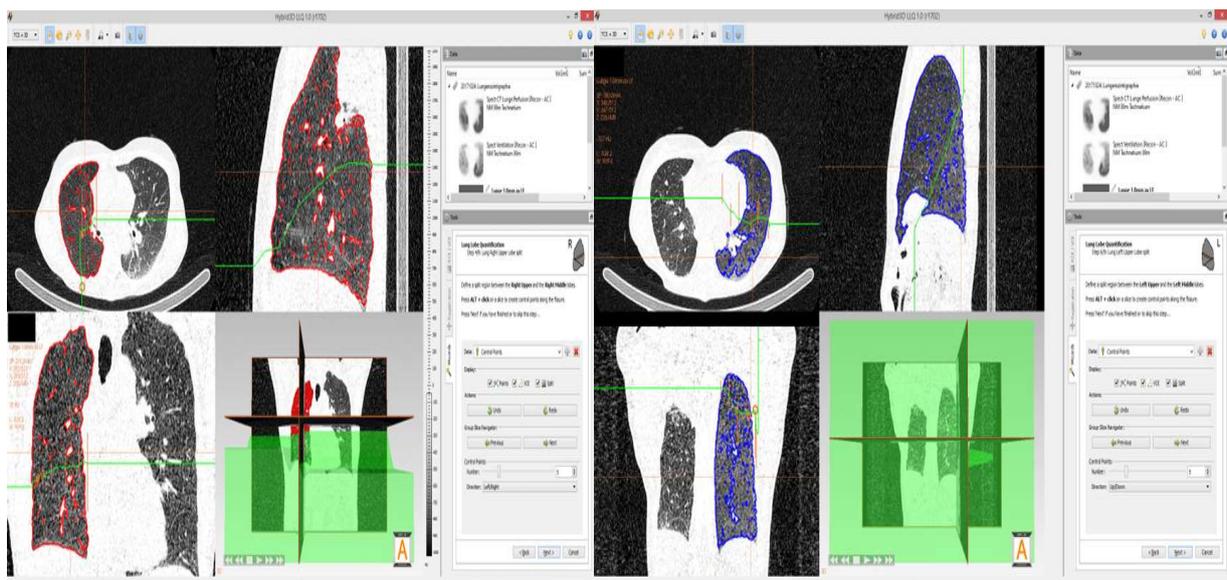
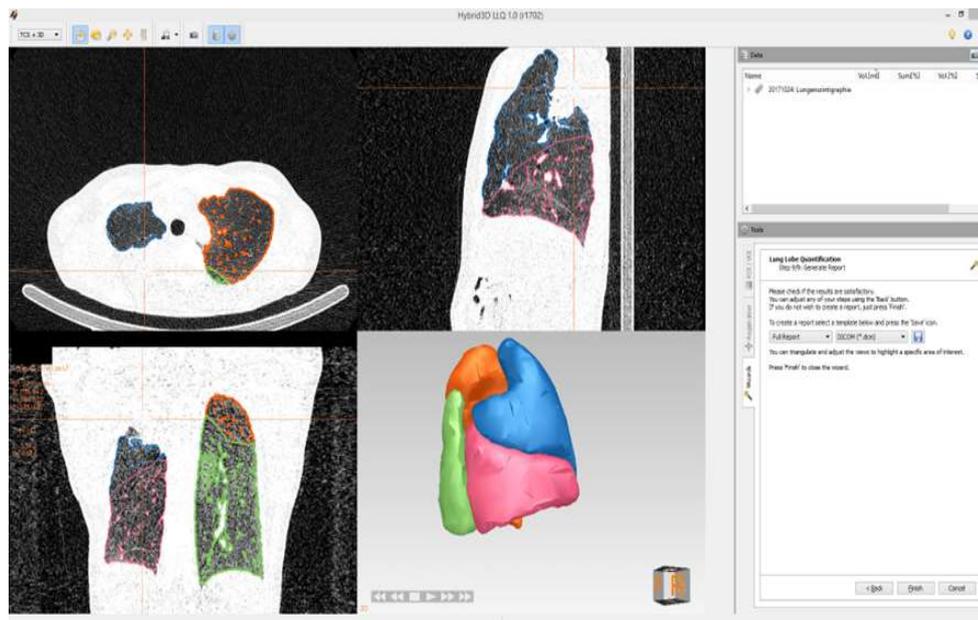


Abbildung 14: Schritt 4 - Automatische Erstellung der VOI's



2.3 Auswertung weiterer personenbezogener Daten

Zur korrekten Beurteilung des Krankheitsverlaufes und zur Dokumentation der prä- und postoperativ durchgeführten Untersuchung der Patienten wurden verschiedene Datenquellen genutzt, um personenbezogene Daten auszuwerten. Dies waren jeweils die elektronische Krankenakte des Dokumentations- und Bildsystems ORBIS und IMPAXX des Vivantes Klinikum Neukölln sowie der durch den Patienten ausgefüllte und unterschriebene Fragebogen und die Einverständniserklärung. Weitere Daten – anonymisiert oder personenbezogen – wurden nicht erhoben.

2.4 Datenzusammenfassung, -speicherung, -verarbeitung und -löschung

Die personenbezogenen Daten aus der Analyse des Lungenfunktionstestes, aus der LPS inklusive Hermes-Analyse, aus den Auswertungen der elektronischen Krankenakten und aus den Fragebögen und Einverständniserklärungen der Patienten wurden in einer lokal gespeicherten Excel-Tabelle zusammengefasst. Die Speicherung der Daten erfolgte an einem nicht an das Krankenhaussystem angeschlossenen und mittels Passworts gesicherten stand-alone PC. Zugang zu dieser Tabelle hatten nur Mitarbeiter der Studie. In der statistischen Auswertungsphase wurde jedem Studienteilnehmer eine individuelle Patientennummer zugeordnet und vorhandene Namen, Adressen und Geburtsdaten zur Anonymisierung vor Speicherung der Unterlagen entfernt bzw.

gelöscht. Mittels der Patientenummer lassen sich alle gespeicherten Informationen und Aufnahmen (LPS, Lungenfunktionstest, Fragebogen) zuordnen. Die Ausdrücke von Daten wurden nach Abschluss der statistischen Auswertung als Patientendatenmüll sachgerecht entsorgt.

2.5 Statistische Analyse der Daten

Für die statistische Auswertung der ermittelten Daten wurden die Programme Microsoft® Excel® 2021 (Microsoft; Washington, USA) für Windows 10 sowie SPSS® (IBM SPSS Statistics Version 27 für Windows; SPSS Inc., USA) verwendet.

Vorerst wurden alle metrisch skalierten Messgrößen mittels Histogramme auf Normalverteilung geprüft. Für die Ermittlung angenommener statistischer Zusammenhänge zwischen den Messergebnissen der SPECT/CT und der konventionellen LPS wurden die Daten im Gesamtkollektiv ($n = 103$) mittels Korrelationskoeffizient nach Spearman errechnet. Dieser Koeffizient (r_{Sp}) erkennt lineare Zusammenhänge zwischen zwei intervallskalierten Variablen und dient als Maßzahl für die Stärke der Korrelation. Der Korrelationskoeffizient liegt stets zwischen -1 und 1, wobei minus eins eine perfekt negative und eins eine perfekt positive Korrelation darstellt. Bei einem Ergebnis von etwa null sind Variablen nicht korrelierbar.

Die Interpretation des Korrelationskoeffizients ist unkompliziert und erfolgt in der Regel nach Richtlinien von Cohen (1988) (119):

- geringe / schwache Korrelation [ρ] = .10
- mittlere / moderate Korrelation [ρ] = .30
- große / starke Korrelation [ρ] = .50

Die Korrelationen wurden graphisch in einem Streudiagramm dargestellt, in welches zusätzlich die 45°-Winkelgerade (line of perfect agreement, bzw. 1:1 Gerade) sowie die Regressionsgerade eingezeichnet wurden. P-Werte geringer als 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Zusätzlich erfolgte eine deskriptive Analyse der verschiedenen Parameter durch Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum.

Darüber hinaus wurden bei allen Variablen ($n = 103$ und $n = 33$) deren Differenzen und Mittelwerte bestimmt sowie diese nach Normalverteilung überprüft. Da diese normal verteilt waren, wurde die Mittelwertdifferenz zwischen beiden Methoden nach Bland and Altman Plot analysiert. Das ist

eine Sonderform eines Punktediagramms, in der die Differenzen der beiden Messmethoden gegen ihre jeweiligen Mittelwerte aufgetragen werden. Diese Analyse bietet eine gute optische Darstellung der Übereinstimmung und Schwankungsbreite zwischen den Messwerten der zu vergleichenden Messmethoden. Dabei ist die Übereinstimmung umso höher, je näher die Wertepaare an der Mittelwertachse liegen. Dabei lässt sich gut erkennen, ob eine systematische Messdifferenz vorliegt, d.h. ob eine Messmethode prinzipiell höher oder tiefer misst als die andere. Die statistische Relevanz der Mittelwertdifferenzen wurde mittels gepaarten t-Tests überprüft. Auch bei diesem Test wurden p-Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Der Vergleich des Aussagewertes beider Methoden mit dem faktischen postoperativ ermittelten FEV1-Wert erfolgte in der Subgruppe (n=33) mit Hilfe einfacher linearer Regression. Bei der linearen Regression versucht man die Werte einer Variablen (Kriterium oder abhängige Variable, in unserem Fall postoperativer FEV1-Wert) mittels einer oder mehrerer Variablen (Prädiktoren oder unabhängige Variablen - in vorliegender Auswertung prädiktives FEV1) vorherzusagen. Dabei wurden nur lineare Zusammenhänge betrachtet (120). Darüber hinaus wurde die Regressionskonstante berechnet, die dem Wert der Zielvariable entspricht, wenn die unabhängige Variable den Wert 0 aufweist (auch hypothetisch gesehen). Der Zusammenhang zwischen dem durch planare LPS und SPECT/CT ermittelten ppoFEV1 sowie dem postoperativen FEV1 wurde mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson analysiert. Die Stärken der Korrelationen wurden mittels Fischer-z-Transformation (1925) verglichen.

3 ERGEBNISSE

Die Ergebnisse werden im Folgenden nach Gesamtkollektiv und der Untergruppe der Patienten, die nach dem thoraxchirurgischen Eingriff einem postoperativen Lungenfunktionstest unterzogen worden sind, getrennt beschrieben.

3.1 Gesamtkollektiv (n=103)

Im Gesamtkollektiv wurden die durch planare LPS und SPECT/CT kalkulierten Werte des relativen Uptakes in jedem Lungenlappen verglichen. Das durchschnittliche gemessene relative Uptake im rechten Oberlappen betrug $10,9 \pm 4,4$ % (planar) und $23,9 \pm 8,9$ % (SPECT/CT). Im rechten Mittellappen lag das mittlere Uptake bei $28,9 \pm 6,6$ % (planar) und $8,8 \pm 4,3$ %

(SPECT/CT). Im rechten Unterlappen betrug der Mittelwert des relativen Uptakes $16,3 \pm 6,2$ % (planar) und $23,2 \pm 9,2$ % (SPECT/CT). Der Mittelwert des relativen Uptakes betrug im linken Oberlappen $22,4 \pm 7,9$ % (planar) und $23,6 \pm 10,6$ % (SPECT/CT) sowie im linken Unterlappen $21,7 \pm 8,2$ % (planar) und $20,5 \pm 9,4$ % (SPECT/CT).

Der Vergleich zwischen den Messungen der relativen prozentualen Perfusionsanteile zeigte einen starken positiven Zusammenhang des mittels beider Methoden gemessenen Uptakes.

Die ermittelten Mittelwerte und Differenzen werden in der Tabelle 6 erfasst.

Tabelle 6: Relatives Traceruptake der Lungenlappen gemäß planarer LPS und SPECT/CT sowie Differenz zwischen den Messungen

Lappen	Mittelwert (%) planare LPS	Mittelwert (%) SPECT/CT	Differenz (Mittelwert, Spannweite)
RO	10,9 ($\pm 4,4$)	23,9 ($\pm 9,0$)	-13,0 ($\pm 6,9$; -29 – 3,0)
RM	28,9 ($\pm 6,6$)	8,8 ($\pm 4,3$)	20,1 ($\pm 5,4$; 4 – 30,0)
RU	16,3 ($\pm 6,2$)	23,2 ($\pm 9,2$)	-6,9 ($\pm 7,1$; -30 – 7,0)
LO	22,4 ($\pm 7,9$)	23,6 (± 11)	-1,2 ($\pm 6,1$; -15 – 19,0)
LU	21,7 ($\pm 8,2$)	20,5 ($\pm 9,4$)	1,2 ($\pm 6,2$; -21 – 16,0)

RO / RM / RU – rechter Ober- /Mittel- /Unterlappen; LO / LU – linker Ober-/Unterlappen

Der mögliche Zusammenhang zwischen mittels planarer LPS und SPECT/CT ermittelten relativen Uptake-Werten wurde mit Hilfe Spearman-Korrelation überprüft. Die Abhängigkeit der Differenzen zwischen beiden Methoden von der jeweiligen Höhe der Messungen wurde durch Bland-Altman-Plots präsentiert und die Signifikanz der Zusammenhänge mittels Regressionsanalyse überprüft.

3.1.1 Prozentualer Perfusionsanteil planar versus SPECT/CT rechter Oberlappen

Der Vergleich zwischen den Uptake-Messungen zeigte eine starke Korrelation zwischen den mittels planarer Szintigraphie und SPECT/CT gemessenen Uptake-Werten im rechten Oberlappen ($r_{Sp} 0,59$, $p < 0,001$) (Abb. 15).

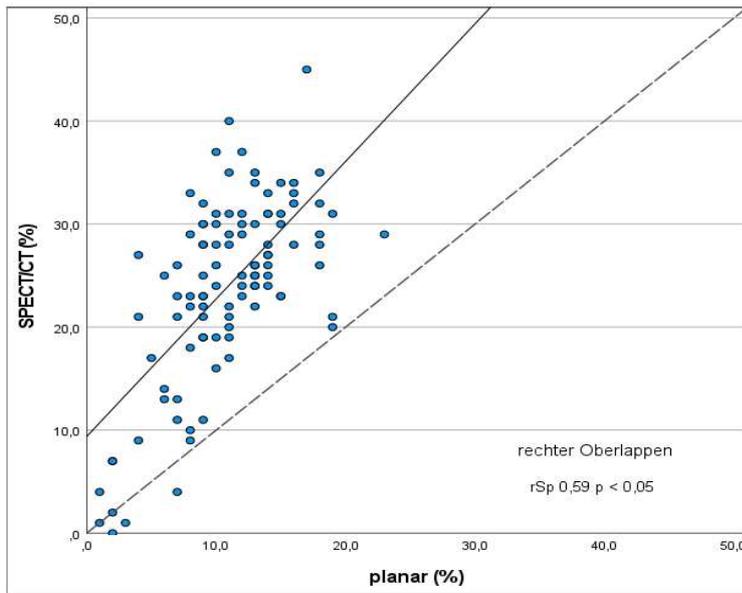


Abbildung 15: Korrelation zwischen dem relativen Uptake gemessen durch planare LPS und SPECT/CT im rechten Oberlappen (n=103)

- 1:1 Gerade
- Regressionsgerade

Für das relative Uptake wurde eine Mittelwertdifferenz von -13,0 % zwischen den Messmethoden beobachtet, wobei die konventionelle Methode überwiegend signifikant niedrigere Werte ergab (gepaarter t-Test, $p < 0,05$). Bei nur zwei von 103 Messungen (1,9 %) zeigte die SPECT/CT-Methode einen geringfügig größeren relativen Uptake als die planare LPS (Differenz max. 3 %). Die Übereinstimmung gab es nur bei zwei Messungen (Abb. 16).

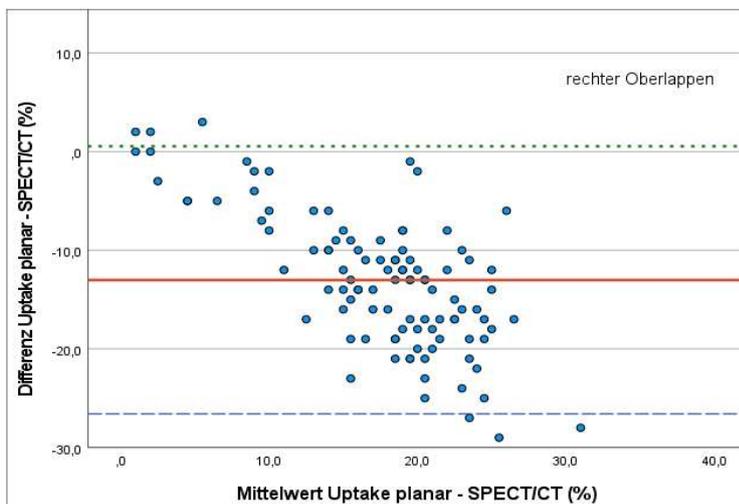


Abbildung 16: Bland-Altman-Plot relatives Uptake rechter Oberlappen (n=103)

- - obere Toleranzgrenze
- - Mittelwertdifferenz
- - untere Toleranzgrenze

Es fand sich eine signifikante Abhängigkeit der Differenz-Amplitude zwischen beiden Messungen zu der Höhe der Mittelwerte (Bland-Altman-Regression: $R^2 = 0,51$, $p < 0,001$): mit steigenden Uptake-Werten zeigte sich ein Anstieg deren Differenzen.

3.1.2 Prozentualer Perfusionsanteil planar versus SPECT/CT rechter Mittellappen

Der Vergleich zwischen dem mittels planarer LPS und SPECT/CT ermittelten relativen Uptake im rechten Mittellappen zeigte eine positive, signifikante Korrelation ($r_{Sp} 0,59$, $p < 0,001$) (Abb. 17).

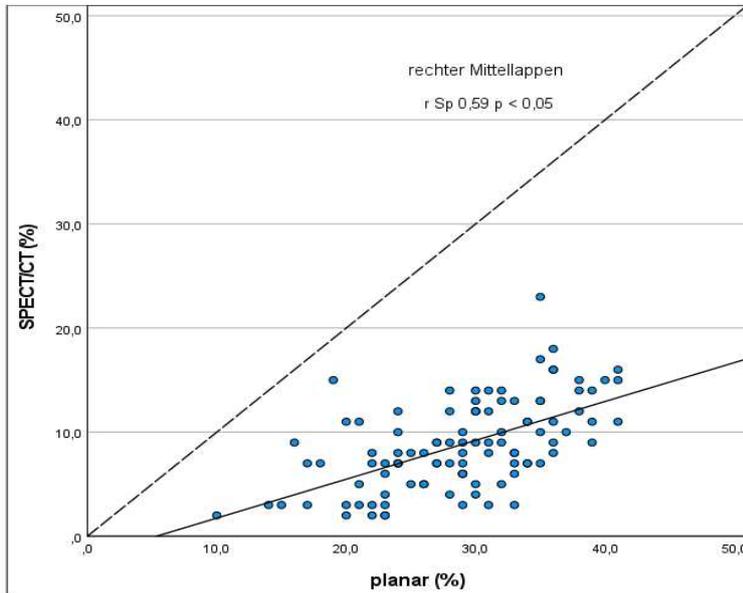


Abbildung 17: Korrelation zwischen dem relativen Uptake gemessen durch planare LPS und SPECT/CT im rechten Mittellappen ($n=103$)

--- 1:1 Gerade
— Regressionsgerade

Für das relative Uptake wurde eine Mittelwertdifferenz von 20,1 % zwischen den Messtechniken beobachtet, wobei die planare LPS stets signifikant höhere Werte ergab (gepaarter t-Test, $p < 0,05$). Bei keiner der Messungen zeigte die SPECT/CT-Methode ein höheres Uptake als die planare LPS. Die Übereinstimmung gab es bei keiner der Messungen (Abb. 18).

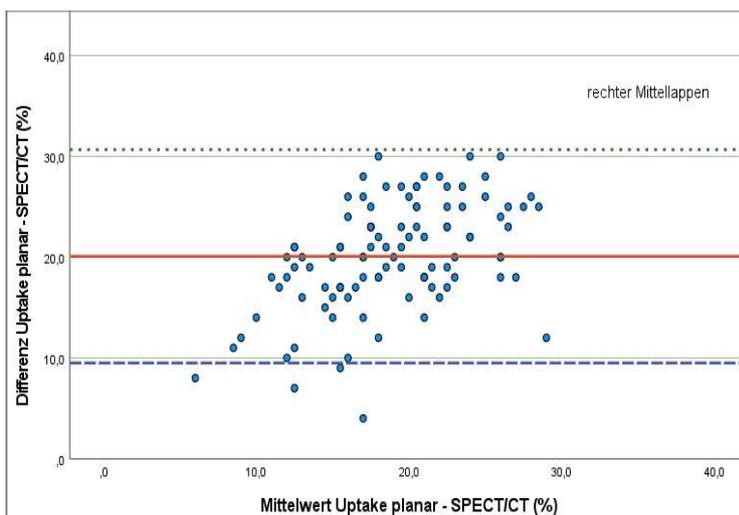


Abbildung 18: Bland-Altman-Plot relatives Uptake rechter Mittellappen ($n=103$)

--- - obere Toleranzgrenze
— - Mittelwertdifferenz
--- - untere Toleranzgrenze

Die Bland-Altman-Berechnung ergab weiterhin, dass die Höhe der Differenzen durch die Höhe der Messwerte beeinflusst wurde (Bland-Altman-Regression: $R^2 = 0,24$, $p < 0,001$).

3.1.3 Prozentualer Perfusionsanteil planar versus SPECT/CT rechter Unterlappen

Im rechten Unterlappen fand sich ein stärkerer positiver Zusammenhang zwischen dem mittels 2D und 3D LPS ermittelten Uptake-Werten ($r_{Sp} 0,61, p < 0,001$) (Abb. 19).

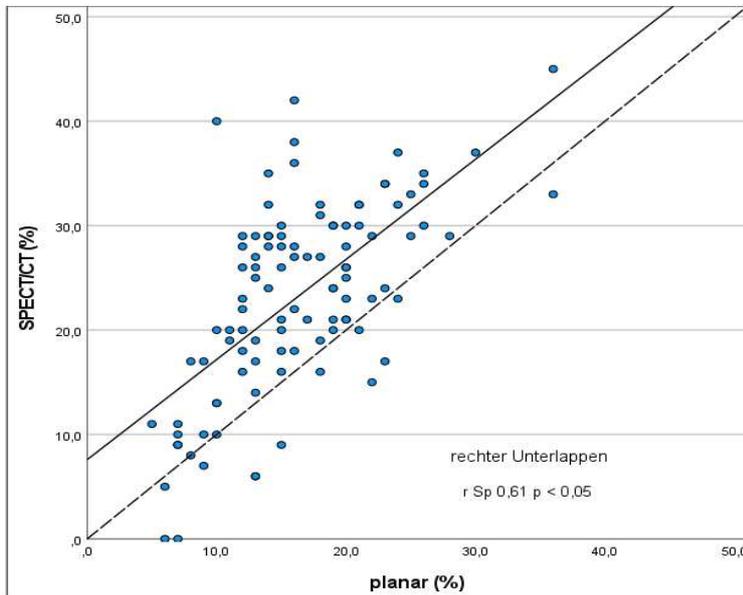


Abbildung 19: Korrelation zwischen dem relativen Uptake gemessen durch planare LPS und SPECT/CT im rechten Unterlappen ($n=103$)

--- 1:1 Gerade

— Regressionsgerade

Für das relative Uptake wurde eine Mittelwertdifferenz von $-6,9\%$ zwischen den Messmethoden beobachtet. Dabei ergab die planare LPS signifikant niedrigere Werte als die 3D-Technik (gepaarter t-Test, $p < 0,05$). Bei zwei Messungen gab es eine Übereinstimmung. Nur in $12,6\%$ der Messungen zeigte die planare LPS höhere Werte als die SPECT/CT-Analyse (Abb. 20).

Es zeigte sich weiterhin eine signifikante Verbindung der Differenzen beider Messungen zur Höhe der Messwerte (Bland-Altman-Regression: $R^2 = 0,23, p < 0,001$).

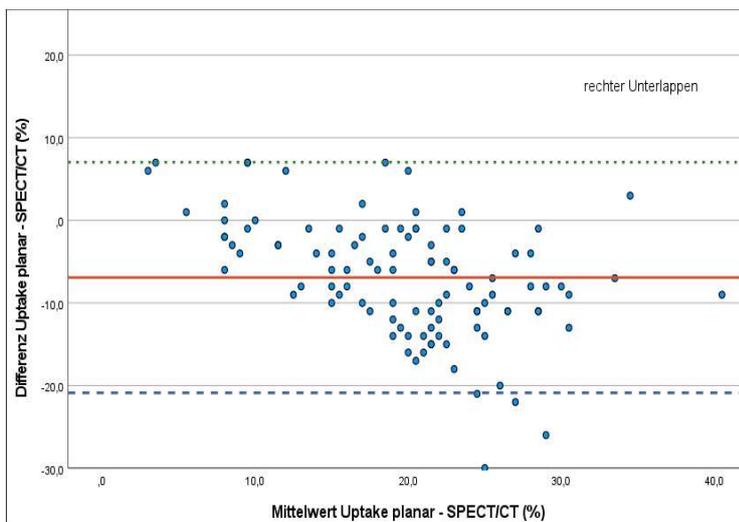


Abbildung 20: Bland-Altman-Plot relatives Uptake rechter Unterlappen ($n=103$)

..... - obere Toleranzgrenze

— - Mittelwertdifferenz

--- - untere Toleranzgrenze

3.1.4 Prozentualer Perfusionsanteil planar versus SPECT/CT linker Oberlappen

Der Vergleich zwischen dem durch konventionelle LPS und SPECT/CT berechneten relativen Perfusionsanteil im linken Oberlappen zeigte eine starke positive Korrelation ($r_{Sp} 0,75, p < 0,001$) (Abb. 21).

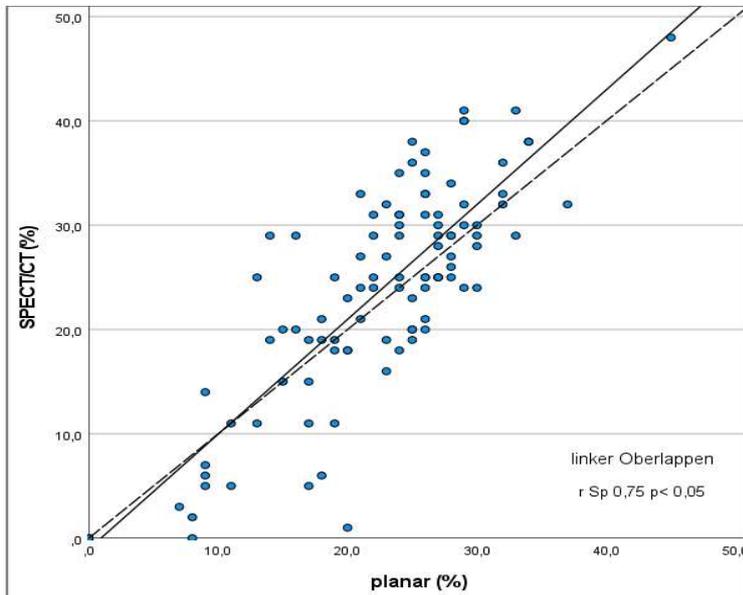


Abbildung 21: Korrelation zwischen dem relativen Uptake gemessen durch planare LPS und SPECT/CT im linken Oberlappen ($n=103$)

--- 1:1 Gerade
— Regressionsgerade

Die durchschnittliche Differenz zwischen beiden Methoden für das relative Uptake betrug -1,2%. Dabei ergab die planare LPS signifikant niedrigere Werte (gepaarter t-Test, $p < 0,05$). Bei zehn der Messungen (9,7 %) gab es eine Übereinstimmung (Abb. 22).

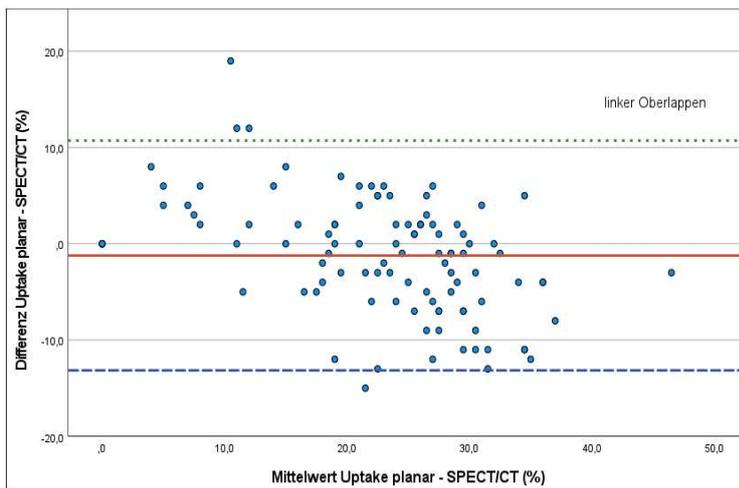


Abbildung 22: Bland-Altman-Plot relatives Uptake linker Oberlappen ($n=103$)

..... - obere Toleranzgrenze
— - Mittelwertdifferenz
- - - - - untere Toleranzgrenze

Es zeigte sich weiterhin eine signifikante Abhängigkeit der Differenzen beider Messungen von der Höhe der Messwerte (Bland-Altman-Regression: $R^2 = 0,21, p < 0,001$).

3.1.5 Prozentualer Perfusionsanteil planar versus SPECT/CT linker Unterlappen

Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergab auch für den linken Unterlappen einen starken positiven Zusammenhang zwischen den Messwerten beider Verfahren ($r_{Sp} 0,73, p < 0,001$) (Abb. 23).

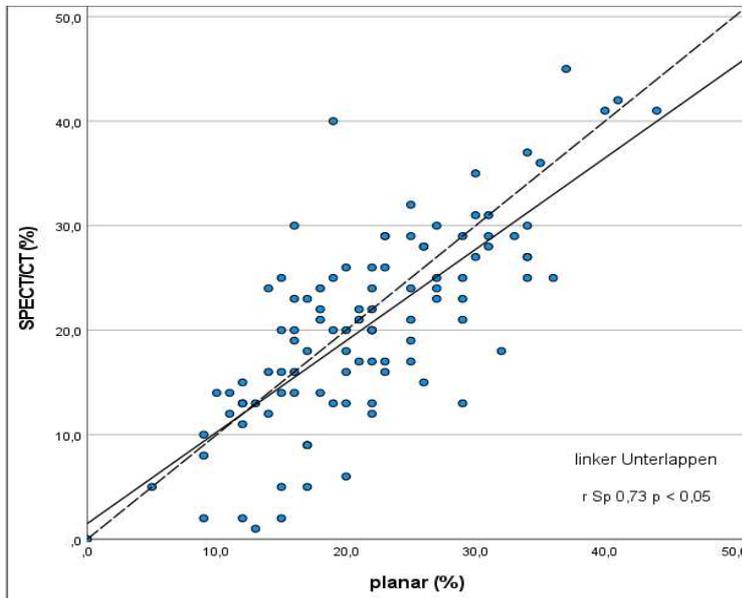


Abbildung 23: Korrelation zwischen dem relativen Uptake gemessen durch planare LPS und SPECT/CT im linken Unterlappen ($n=103$)

- 1:1 Gerade
- Regressionsgerade

Die Mittelwertdifferenz betrug 1,2 %, wobei die planare LPS signifikant höhere Werte als SPECT/CT zeigte (gepaarter t-Test, $p < 0,05$). Die Übereinstimmung gab es in 9 Messungen (8,3%) (Abb. 24).

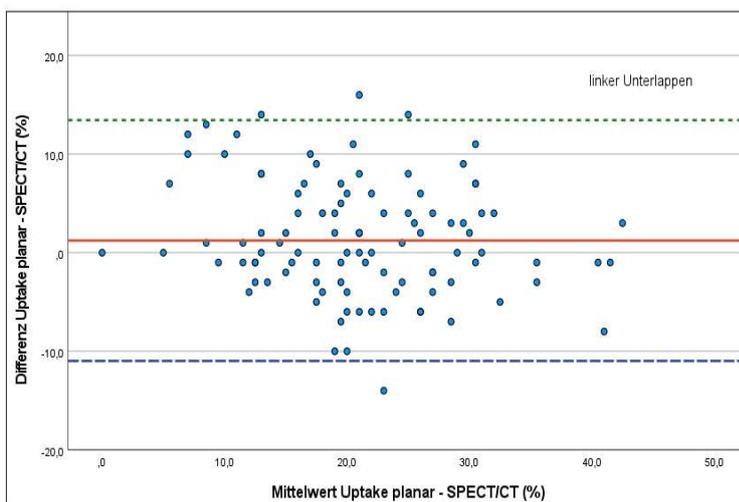


Abbildung 24: Bland-Altman-Plot relatives Uptake linker Unterlappen ($n=103$)

- - obere Toleranzgrenze
- - Mittelwertdifferenz
- - untere Toleranzgrenze

Hier zeigte sich der schwächste, wobei weiterhin statistisch signifikanter Einfluss der Höhe der Mittelwerte auf die Höhe der Differenzen zwischen beiden Messmethoden (Bland-Altman-Regression: $R^2 = 0,05$, $p = 0,031$).

Table 7: Zusammenfassung der Auswertungen für relatives Uptake gemessen durch planare LPS und SPECT/CT in allen Lungenlappen

Lungenlappen	Spearman Korrelation		Differenzen / t-Test				Bland-Altman-Regression	
	r Sp	p	MW	SD	95%-KI	p	R ²	p
RO	0,59	< 0,001	-13,0	6,9	(-14,4; -11,7)	< 0,001	0,51	< 0,001
RM	0,59	< 0,001	20,1	5,4	(19,0; 21,1)	< 0,001	0,24	< 0,001
RU	0,61	< 0,001	-6,9	7,1	(-8,3; -5,5)	< 0,001	0,23	< 0,001
LO	0,75	< 0,001	-1,2	6,1	(-2,4; -0,02)	< 0,05	0,21	< 0,001
LU	0,73	< 0,001	1,2	6,2	(-0,01; 2,5)	< 0,05	0,05	= 0,031

RO / RM / RU – rechter Ober- /Mittel- /Unterlappen; LO / LU – linker Ober-/Unterlappen

3.2 Untergruppe der operierten Patienten mit postoperativem Lungenfunktionstest (n=33)

Eine Lappenresektion (inklusive Bilobektomie) wurde bei 33 Patienten durchgeführt, die anschließend postoperativ einem Lungenfunktionstest unterzogen wurden. Dabei wurden 24 chirurgische Eingriffe an der rechten Lunge (überwiegend am rechten Oberlappen, 14 Fälle) und neun Resektionen an der linken Lunge (überwiegend am Oberlappen, 8 Fälle) durchgeführt.

Die Mittelwertdifferenz zwischen dem mittels planarer LPS und SPECT/CT kalkulierten relativen Uptake in dieser Untergruppe entsprach weitestgehend der durchschnittlichen Differenz in den Messwerten des Gesamtkollektivs. Am stärksten und statistisch signifikant war ebenfalls die Differenz im rechten Mittellappen ($19,1 \pm 5,7\%$, $p < 0,001$), dann im rechten Oberlappen ($-12,0 \pm 6,5\%$, $p < 0,001$), gefolgt vom rechten Unterlappen ($-7,3 \pm 6,5\%$, $p < 0,01$). Am schwächsten und dabei auch nicht signifikant war die Differenz im linken Oberlappen ($-0,6 \pm 5,0\%$, $p = 0,5$) und im linken Unterlappen ($0,97 \pm 4,0\%$, $p = 0,2$). Im Vergleich zum Gesamtkollektiv zeigten sich in der Untergruppe etwas stärkere Korrelationen in allen Lungenlappen ausgenommen den rechten

Mittellappen. Es zeigte sich ebenfalls die stärkste signifikante Korrelation zwischen den durch beide Methoden ermittelten Uptake-Werten in der linken Lunge (Oberlappen r_{Sp} 0,80 und Unterlappen r_{Sp} 0,82, $p < 0,001$). In der rechten Lunge war die Korrelation am stärksten im Unterlappen (r_{Sp} 0,77, $p < 0,001$), gefolgt vom Oberlappen (r_{Sp} 0,71, $p < 0,001$). Am schwächsten - ähnlich wie im Gesamtkollektiv - war die Korrelation im Mittellappen (r_{Sp} 0,55, $p = 0,001$) (Tab. 8).

Table 8: Zusammenfassung der Auswertungen für relatives Uptake gemessen durch planare LPS und SPECT/CT in allen Lungenlappen in der Subgruppe ($N=33$)

Lungenlappen	Spearman Korrelation		Differenzen / t-Test			
	r_{Sp}	p	MW	SD	95%-KI	p
RO	0,71	$< 0,001$	-12,0	6,5	(-14,3; -9,7)	$< 0,001$
RM	0,55	$= 0,001$	19,4	5,7	(17,4; 21,5)	$< 0,001$
RU	0,77	$< 0,001$	-7,3	6,5	(-9,6; -5,0)	$< 0,001$
LO	0,80	$< 0,001$	-0,6	5,0	(-2,4; 1,2)	$= 0,514$
LU	0,82	$< 0,001$	0,97	4,0	(-0,46; 2,4)	$= 0,176$

RO / RM / RU – rechter Ober- /Mittel- /Unterlappen; LO / LU – linker Ober-/Unterlappen

Die deskriptive Statistik der mittels planarer LPS und SPECT/CT präoperativ ermittelten prädiktiven FEV1-Werte und der postoperativ durch Lungenfunktionstest gemessenen faktischen FEV1-Werte wird in der Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Deskriptive Statistik ppoFEV1 planar/ SPECT/CT und FEV1 postoperativ (l)

FEV1	planar	SPECT/CT	faktisch
Patientenzahl (n)	33	33	33
Mittelwert	1,42	1,40	1,51
Median	1,32	1,30	1,40
Standardabweichung	0,45	0,46	0,45
Minimum	0,76	0,73	0,70
Maximum	2,40	2,43	2,70
Mittelwertdifferenz (ppoFEV1 - postoperativ)	-0,09 ($\pm 0,25$)	-0,11 ($\pm 0,30$)	

3.2.1 Korrelation der ppoFEV1-Werte von planarer LPS und SPECT/CT

Der Vergleich zwischen den vorhergesagten FEV1-Werten beider Methoden zeigt einen sehr starken und signifikanten Zusammenhang (Person-Korrelation: $r = 0,94$, $p < 0,001$) (Abb. 25).

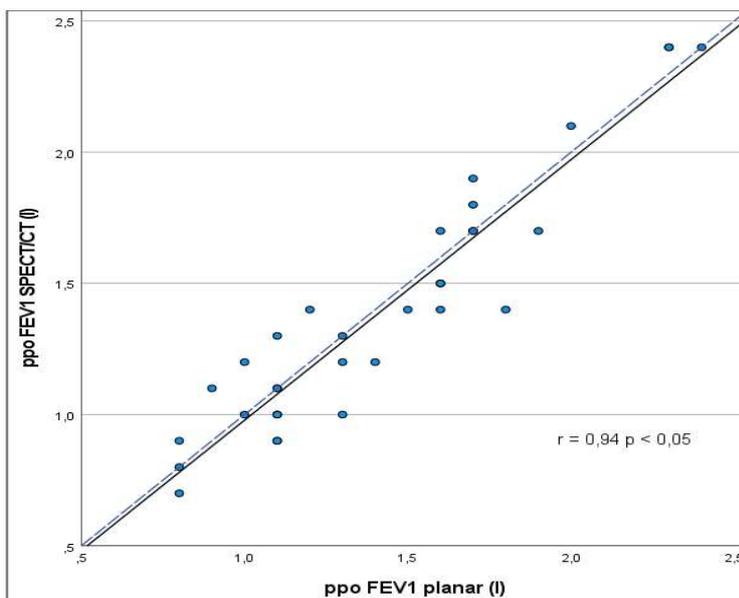


Abbildung 25: Korrelation zwischen ppoFEV1 durch planare LPS und SPECT/CT (n=33)

--- 1:1 Gerade
— Regressionsgerade

Die durchschnittliche Differenz betrug 0,02 Liter, es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Methodenmessungen festgestellt werden (gepaarter t-Test, $p = 0,4$). Die Bland-Altman-Berechnung ergab, dass die Höhe der Differenzen nicht durch die Höhe der Messwerte beeinflusst wurde (Bland-Altman-Regression: $R^2 = 0,02$, $p = 0,4$) (Abb. 26).

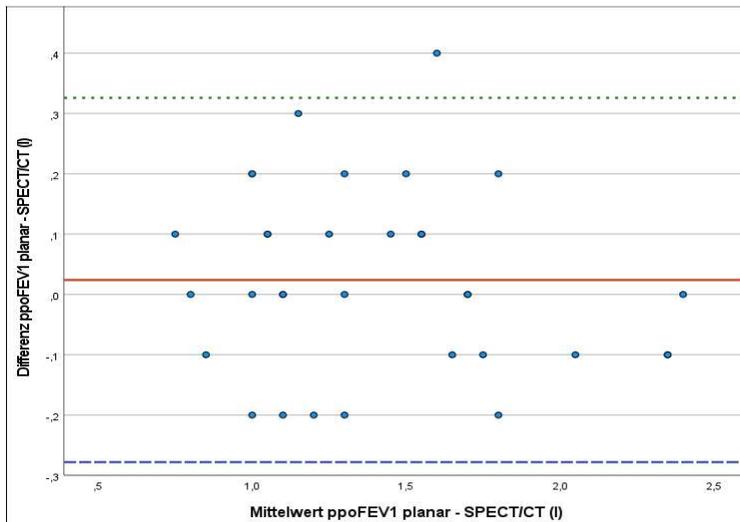


Abbildung 26: Bland-Altman-Plot ppoFEV1 planar und SPECT/CT (n=33)

- - obere Toleranzgrenze
- - Mittelwertdifferenz
- - untere Toleranzgrenze

3.2.2 ppoFEV1 planar versus FEV1 postoperativ

Der Vergleich zwischen dem mittels planarer LPS ermittelten prädiktiven FEV1 und dem faktischen postoperativen FEV1 zeigte einen starken linearen Zusammenhang ($R^2 = 0,72$, $p < 0,001$; Regressionskonstante = 0,28) (Abb. 27).

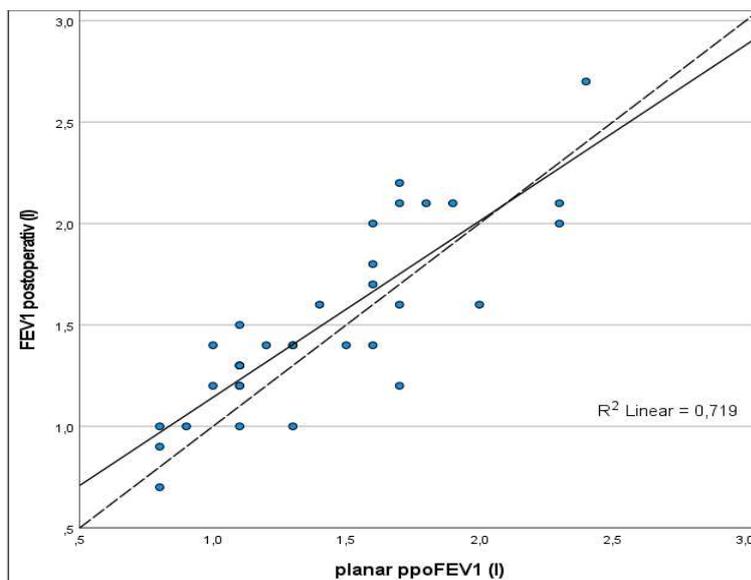


Abbildung 27: Lineare Regression zwischen dem mittels planarer LPS gemessenen ppoFEV1 und dem postoperativen FEV1 in l (n=33)

- 1:1 Gerade
- Regressionsgerade

Die Mittelwertdifferenz zwischen dem mittels planarer LPS ermittelten ppoFEV1 und dem faktischen FEV1 betrug -0,09 Liter, wobei die planare LPS signifikant niedrigere Werte zeigte (gepaarter t-Test, $p < 0,05$). Die Bland-Altman-Berechnung ergab weiterhin, dass die Höhe der

Differenzen nicht durch die Höhe der Messwerte beeinflusst wurde (Bland-Altman-Regression: $R^2 = 0,02$, $p = 0,8$) (Abb. 28).

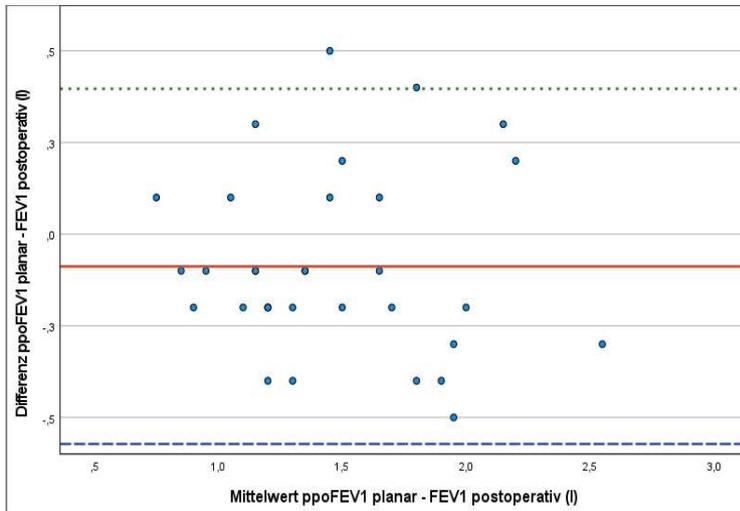


Abbildung 28: Bland-Altman-Plot ppoFEV1 planar und FEV1 postoperativ (n=33)

- - obere Toleranzgrenze
- - Mittelwertdifferenz
- - untere Toleranzgrenze

3.2.3 ppoFEV1 SPECT/CT versus FEV1 postoperativ

Zwischen dem mittels SPECT/CT mit Hermes-Tool gemessenen prädiktiven postoperativen FEV1 und dem faktischen FEV1 zeigte sich ebenfalls ein starker, statistisch signifikanter linearer Zusammenhang ($R^2 = 0,62$, $p < 0,001$, Regressionskonstante = 0,44) (Abb. 29).

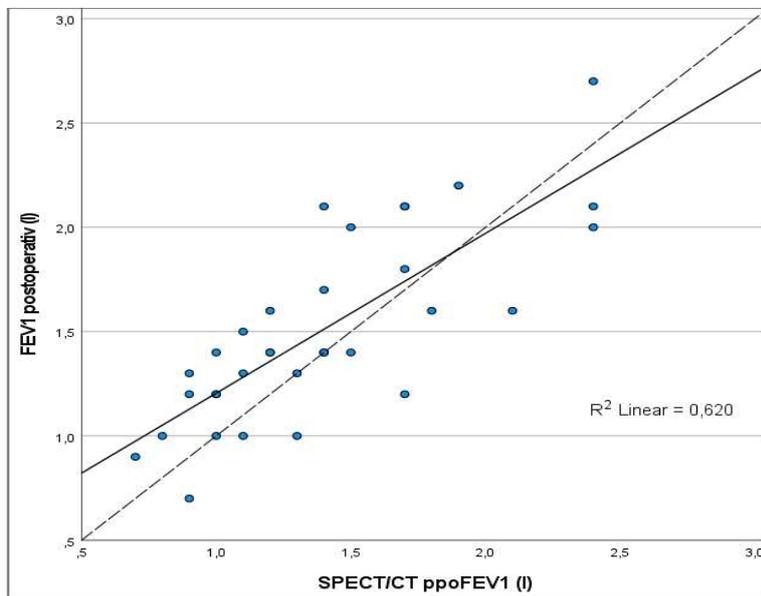


Abbildung 29: Lineare Regression zwischen dem mittels SPECT/CT gemessenen ppoFEV1 und dem postoperativen FEV1 in l (n=33)

- 1:1 Gerade
- Regressionsgerade

Die durchschnittliche Differenz zwischen dem mittels SPECT/CT gemessenen prädiktiven FEV1 und dem faktischen postoperativen FEV1 betrug -0,11 Liter, wobei die SPECT/CT-Methode signifikant niedrigere Werte als faktisches FEV1 anzeigte (t-Test für verbundene Stichproben, $p <$

0,05). Die Bland-Altman-Auswertungen ergaben weiterhin, dass die Höhe der Differenzen nicht durch die Höhe der Messwerte beeinflusst wurden (Bland-Altman-Regression: $R^2 = 0,02$, $p = 0,8$) (Abb. 30).

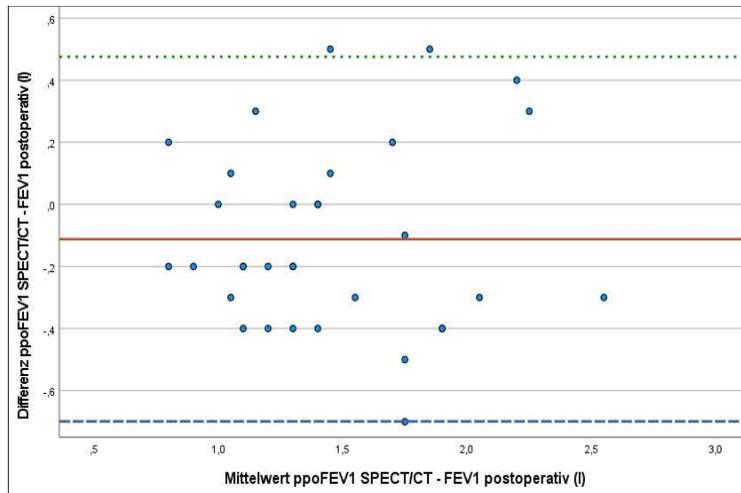


Abbildung 30: Bland-Altman-Plot ppoFEV1 SPECT/CT und FEV1 postoperativ (n=33)

- - obere Toleranzgrenze
- - Mittelwertdifferenz
- - untere Toleranzgrenze

In Tabelle 10 wurden die Auswertungen für die ermittelten prädiktiven und faktischen postoperativen FEV1-Werte der Untergruppe (n=33) in Litern zusammengefasst.

Tabelle 10: Zusammenfassung der Auswertungen für prädiktive und faktische FEV1-Werte

Vergleich (in l)	Korrelation Pearson/lineare Regression		Differenzen / t-Test				Bland- Altman- Regression	
	r/R ²	p	MW	SD	95%-KI	p	R ²	p
ppoFEV1 planar vs. SPECT/CT	r = 0,94	< 0,001	0,024	0,15	(-0,03; 0,08)	= 0,4	0,02	= 0,4
ppoFEV1 planar vs. FEV1 postoperativ	R ² = 0,72	< 0,001	- 0,09	0,25	(-0,18; -0,00)	< 0,05	0,02	= 0,8
ppoFEV1 SPECT/CT vs. FEV1 postoperativ	R ² = 0,62	< 0,001	-0,11	0,30	(-0,22; -0,01)	< 0,05	0,02	= 0,8

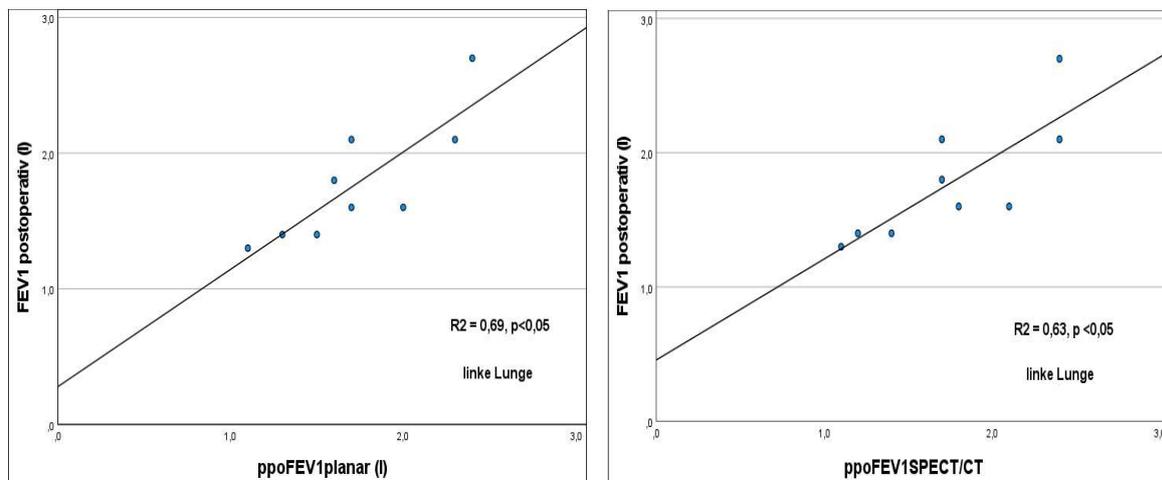
Beide Messmethoden zeigten einen statistisch signifikanten linearen Zusammenhang zwischen dem präoperativ geschätzten FEV1 und dem faktischen postoperativen FEV1-Wert. Die Differenz

der Korrelationsgraden war statistisch nicht signifikant ($z = 0,715$, $p = 0,47$). Beide Verfahren haben den postoperativen FEV1 gering, wobei statistisch immer noch signifikant unterschätzt. Dabei sagte die planare Methode die postoperative Lungenfunktion etwas besser voraus als die SPECT/CT-Methode. Die Differenz zwischen den durch beide Methoden kalkulierten ppoFEV1-Werten war dennoch statistisch nicht signifikant.

Die Untergruppe von 33 Patienten wurde für eine zusätzliche Analyse nach jeweils operierter Seite weiter unterteilt: mit linksseitiger Lappenresektion ($n = 9$) und mit Lappenresektion an der rechten Lunge ($n = 24$).

Dabei konnte linksseitig mittels Pearson-Koeffizient ein nahezu perfekter Zusammenhang zwischen den durch beide Methoden vorhergesagten FEV1-Werten festgestellt werden ($r = 0,99$, $p < 0,001$) und ein starker linearer Zusammenhang zwischen präoperativen und postoperativen FEV1-Messungen (Abb. 31).

Abbildung 31: Lineare Regression zwischen dem durch planare LPS und SPECT/CT ermittelten und dem postoperativen FEV1 in Litern ($N = 9$, linke Lunge).



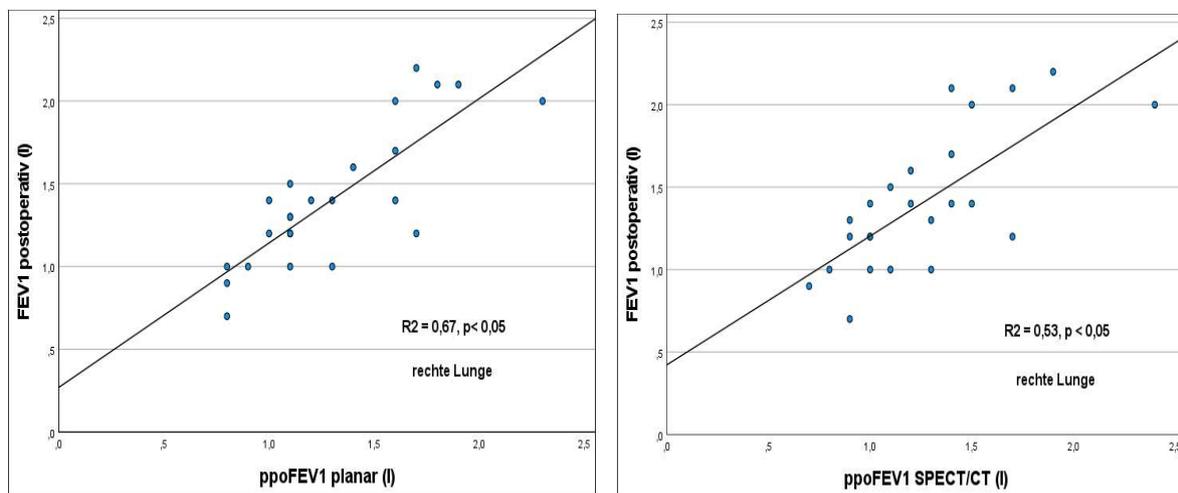
Im Vergleich zeigte die planare Methode einen etwas stärkeren linearen Zusammenhang von $R^2 = 0,69$ ($p < 0,05$, Konstante = 0,28) als das SPECT/CT-Verfahren ($R^2 = 0,63$, $p < 0,05$, Konstante = 0,46). Dabei konnte mittels gepaarten t-Tests keine signifikante Differenz der Mittelwerte nachgewiesen werden: Mittelwertdifferenz ppoFEV1 [LPS – SPECT/CT] $-0,02 \pm 0,08$ l, $p=0,44$; Mittelwertdifferenz ppoFEV1 planar vs. FEV1 postoperativ $-0,04 \pm 0,26$ l, $p=0,62$ und ppoFEV1 SPECT/CT vs. FEV1 postoperativ $-0,02 \pm 0,30$ l, $p=0,83$. Ähnlich wie in der gesamten Unter-

gruppe (n = 33) haben beide Methoden in den geringsten Maßen den postoperativen FEV1 unterschätzt. Hier ergab die SPECT/CT-Methode eine geringgradig bessere Vorhersage als die konventionelle 2D LPS.

Bei den Patienten, die einer Lobektomie (inkl. Bilobektomie) rechtsseitig unterzogen wurden (n = 24), zeigte sich ebenfalls eine sehr starke positive Korrelation zwischen den mittels 2D LPS und SPECT/CT kalkulierten ppoFEV1-Werten ($r = 0,90$, $p < 0,001$).

Im Vergleich zur linken Lunge zeigten beide Methoden rechtsseitig einen etwas schwächeren, jedoch ebenfalls signifikanten linearen Zusammenhang zwischen den geschätzten und faktischen postoperativen FEV1-Werten (Abb. 32).

Abbildung 32: Lineare Regression zwischen dem durch planare LPS und SPECT/CT ermittelten und dem postoperativen FEV1 in Litern (n = 24, rechte Lunge).



Im Vergleich wies die planare Methode in der rechten Lunge ähnlich wie in der gesamten Untergruppe (n = 33) eine etwas stärkere lineare Regression von $R^2 = 0,67$ ($p < 0,05$, Konstante = 0,27) als die SPECT/CT-Analyse $R^2 = 0,53$ ($p < 0,05$, Konstante = 0,42) auf. Dabei konnte mittels t-Tests für gebundene Stichproben ebenso keine signifikante Differenz der Mittelwerte zwischen mittels beider Methoden ermittelten ppoFEV1-Werten festgestellt werden (Mittelwertdifferenz ppoFEV1 [LPS – SPECT/CT] $-0,04 \pm 0,17$ l, $p=0,25$). Dagegen ergaben sich zwischen den ppoFEV1-Messungen und dem faktischen FEV1 bei beiden Verfahren statistisch signifikante Differenzen: Mittelwertdifferenz ppoFEV1 planar vs. FEV1 postoperativ $-0,10 \pm 0,25$ l, $p < 0,05$ und ppoFEV1 SPECT/CT vs. FEV1 postoperativ $-0,15 \pm 0,30$ l, $p < 0,05$. Ähnlich wie in der gesamten Untergruppe haben beide Methoden den postoperativen FEV1 geringfügig unterschätzt,

wobei die planare Methode wiederum eine etwas bessere Vorhersage lieferte. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 11 zusammengefasst.

Der Vergleich der Korrelationskoeffizienten mittels Fischer-Transformationen ergab weder linksseitig ($z = 0,20$, $p = 0,84$) noch rechtsseitig ($z = 0,74$, $p = 0,46$) eine signifikante Differenz.

Tabelle 11: Zusammenfassung der Auswertungen für prädiktive und faktische FEV1-Werte nach operierter Lungenseite, rechts $n = 24$, links $n = 9$.

Vergleich (in l)	Korrelation Pearson/lineare Regression		Differenzen / t-Test			
	r/R ²	p	MW	SD	95%-KI	p
ppoFEV1 planar vs. SPECT/CT	r re = 0,90	< 0,001	re 0,04	re 0,17	re (-0,03; 0,11)	re = 0,25
	r li = 0,99		li -0,02	li 0,08	li (-0,09; 0,04)	li = 0,44
ppoFEV1 planar vs. FEV1 postoperativ	R ² re = 0,67	< 0,001	re -0,10	re 0,25	re (-0,21; -0,00)	re < 0,05
	R ² li = 0,69		li -0,04	li 0,26	li (-0,24; 0,16)	li = 0,62
ppoFEV1 SPECT/CT vs. FEV1 postoperativ	R ² re = 0,53	< 0,001	re -0,15	re 0,30	re (-0,27; -0,02)	re < 0,05
	R ² li = 0,63		li -0,02	li 0,30	li (-0,25; 0,21)	li = 0,83

re – rechte Lunge, li – linke Lunge

4 DISKUSSION

Im folgenden Kapitel wird der Vergleich der beiden Messmethoden 2D konventionelle LPS und 3D SPECT/CT mit halbautomatischem Quantifizierungs-Tool evaluiert und diskutiert. Die Messergebnisse werden mit dem faktischen postoperativen FEV1 in der Subgruppe verglichen. Ferner wird ein kurzer Überblick über den klinischen Einsatz der Methoden mit deren Schwerpunkten gegeben.

4.1 Diskussion des Studiendesigns und Überblick über diagnostische Verfahren

In den aktuellen Leitlinien wird die Lungenperfusionsszintigraphie als ein wichtiges Tool zur Evaluation der Operabilität der Patienten mit Lungenkarzinom betrachtet. Mit Hilfe der Lungenfunktionsdiagnostik und der Lungenperfusionsszintigraphie kann die postoperative Lungenfunktion prädiktiert werden (121-123). Da der Lungenkrebs auch in Deutschland eine der häufigsten Krebsarten mit weiterhin hoher Sterblichkeit ist (22), gehört die Lungenperfusionsszintigraphie in vielen Kliniken und Zentren zu den notwendigen diagnostischen Verfahren.

Die Lungenfunktionsdiagnostik (Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie) ist die meist verwendete, nicht invasive Methode zur Ermittlung der statischen und dynamischen Lungenvolumina (67). Allerdings sind die ermittelten Messergebnisse stark von Motivation und aktiver Mitarbeit des Patienten bei Durchführung der Untersuchung abhängig.

Die Lungenperfusionsszintigraphie dient vor allem bei den Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion zur Schätzung des Funktionsverlustes durch Resektion des tumorbehafteten Lungenabschnitts. Das postoperativ verbleibende relative Lungenvolumen ergibt sich aus der gesamten präoperativ gemessenen Aktivitätsmenge des Nuklids (100%), verringert um den prozentualen Anteil der Speicheraktivität im zu resezierenden Lungenteil. Mit diesem Prozentsatz kann das präoperative FEV1 multipliziert und so die postoperativen prädiktiven Lungenfunktionswerte berechnet werden (124, 125).

Um diesen Prozentsatz zu ermitteln sowie eine objektive Messung der Lungenfunktion vorzunehmen, ist eine Segmentierung von szintigraphischen Aufnahmen notwendig. Die aktuell in der Nuklearmedizin verwendeten Segmentierungsmethoden sind im Wesentlichen benutzerabhängig. In der Literatur wird diskutiert, dass eine benutzerunabhängige Segmentierung der Lunge eine weitere Verbesserung der Quantifizierung mit sich bringen könnte (126-128).

Für die Berechnung des ppoFEV1 sind mehrere Ansätze möglich: anatomische Methode (segment counting), planare Lungenszintigraphie, quantitative Lungenperfusionsszintigraphie in SPECT/CT-Technik, dynamische CT und Perfusions-MRT.

Die Computertomographie ist die Referenzmethode für die Lungenmorphologie und Lungenvolumenschätzung. Die Koregistrierung der CT- und SPECT-Datensätze erlaubt eine anatomisch optimierte Lappensegmentierung, da die CT einen guten Bildkontrast zwischen Lungengewebe und umgebendem Gewebe liefert.

Die Entwicklung der szintigraphischen Techniken und Methoden schreitet stets voran. Daher besitzen immer mehr nuklearmedizinische Zentren moderne Hybrid-SPECT/CT-Geräte, die eine anatomisch besser angepasste Darstellung des untersuchten Organs erlauben (97). So steigt das Interesse und der Bedarf an einem Vergleich beider Methoden, nämlich der konventionellen 2D-Technik (Standardmethode) und 3D SPECT/CT-Aufnahmen, um Nutzen, Risiken sowie die wirtschaftliche Komponente zu evaluieren, zumal die Hybrid-Geräte deutlich kostspieliger als konventionelle Gamma-Kameras und die zusätzlichen analytischen Tools zur Lungenfunktionsquantifizierung mit weiteren Zusatzkosten verbunden sind.

Die Ergebnisse vieler vergleichender Studien zeigten eine signifikante Differenz zwischen dem mittels SPECT/CT-Daten und der konventionellen LPS kalkulierten relativen Uptake in allen Lungenlappen (14, 20, 21, 129). Allerdings fand sich in allen Arbeiten für beide Methoden ein starker signifikanter Zusammenhang zwischen prädiktivem und faktischem FEV1 (7, 13, 15).

Mehrere Autoren sind sich einig, dass die Lungenperfusionsszintigraphie, die quantitative CT, SPECT/CT und die Segmentzählung bei der Einschätzung der postoperativen Lungenfunktion sowohl kurz- als auch langfristig nach Lungenresektion ähnlich mit einer guten Korrelation zum tatsächlichen FEV1 abschneiden. Ein Überblick über vergleichende Studien wird in Tabelle 12 dargestellt.

Diese Studienlage war Veranlassung zur Durchführung einer eigenen prospektiven Studie zur Beurteilung der Aussagekraft der 2D und 3D Lungenperfusionsszintigraphie in Ermittlung des postoperativen FEV1.

Tabelle 12: Überblick über Studien, welche die Vorhersagekraft der präoperativen diagnostischen Methoden (planare LPS, SPECT, SPECT/CT) mit dem postoperativen FEV1 verglichen haben

Autor	Jahr	Studientyp	verglichene Methoden	n	Vergleich mit postoperativem FEV1	
					n postoperativ	Korrelation / Regression
Hirose (9)	1993	prospektiv	SPECT	23	n=23 nach 3 und 6 Monaten	nach 3 Mon. r=0,90* nach 6 Mon. r=0,91*
Hosokawa (10)	1995	prospektiv	SPECT	52	n=52 nach 1 und 4 Monaten	nach 1 Mon. r=0,864* nach 4 Mon. r=0,907*
Win (17)	2004	prospektiv	SC vs. PS V/Q	61	n=61 nach 1 Monat	PS Vent. r=0,76* PS Perf. r=0,76* SC r=0,75*
Ohno (66)	2007	prospektiv	V/Q PS, SPECT, SPECT/CT	60	n=60 Ø nach 6 Monaten	SPECT, SPECT/CT Vent. r=0,93* SPECT, SPECT/CT Perf. r=0,92* PS Vent. r=0,89* PS Perf. r=0,90*
Caglar (18)	2010	prospektiv	PS ZM vs. LMM	41	n=41 nach 1 und 7 Tagen	1 Tag ZM r=0,61* LMM r=0,62* 7 Tag ZM r=0,72* LMM r=0,77*
Kovacević- Kuśmierek (15)	2015	nicht erwähnt	SC vs. PS, SPECT und SPECT/CT	70	n=70 nach 3 bis 6 Monaten	PS r=0,909* SPECT r=0,914* SPECT/CT r=0,913* SC r=0,905*
Suh (13)	2019	retrospektiv	PS vs. SPECT und CT	181	n=41 nach 1,5 Monate	PS r=0,665* SPECT r=0,671* CT r=0,728*
Arnon- Sheleg (7)	2019	prospektiv	SC vs. PS und SPECT/CT	74	n=60 im ersten Monat	PS R=0,71* SPECT/CT R=0,75* SC R=0,76*
Yoo (130)	2019	retrospektiv	PS	55	n=55 nach 30 Tagen	r=0,75*
Na (131)	2020	retrospektiv	PS vs SPECT/CT	271	n=98 nach 6 Monaten	PS r=0,78* SPECT/CT r=0,77*

CT – Computertomographie; LMM – lobe mapping method PS – planare Lungenszintigraphie;
 SC – segment counting; ZM – zone method (Standarts-ROI's);
 SPECT – Single-Photon-Emissionscomputertomographie; *p<0,01

4.2 Diskussion über Patientencharakteristika

Für die an der vorliegenden Studie teilnehmenden Patienten wurde die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Ethnie und der Aufenthalt in Ländern mit anderen als den in Deutschland dominierenden Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lungenkrebses und/oder weiteren Lungengerüst-erkrankungen nicht dokumentiert. Daher könnte der über dem gesamtdeutschen Durchschnitt liegende Ausländeranteil des Großraumes Berlin (19,6 % im Jahr 2020) eine Rolle spielen (132).

Es wurden für diese Arbeit planare Szintigramme und SPECT/CT-Aufnahmen von 103 Patienten analysiert, die im Zeitraum von Mai 2018 bis April 2022 im Institut für Nuklearmedizin Vivantes Neukölln untersucht wurden. In 84 Fällen lag die Diagnose eines Lungenkrebses vor.

Rund 57.500 Menschen erkrankten in Deutschland jährlich an Lungenkrebs, 37 % davon sind Frauen und 63 % sind Männer. Zum Zeitpunkt der Lungenkrebs-Diagnose sind Frauen im Durchschnitt 69 Jahre und Männer 70 Jahre alt (133). Entsprechend ist die Stichprobe von 84 Patienten in der Studienkohorte dieser Arbeit als repräsentativ einzuschätzen: 46 % der Erkrankten waren Frauen, entsprechend waren 54 % Männer. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag in der Studie durchschnittlich bei Frauen mit 67 Lebensjahren und 70 Lebensjahren bei Männern.

Ordnet man die Karzinome der Studienteilnehmer nach der Histologie, so ergibt sich ein moderates Übergewicht der Adenokarzinome (n=42, 50 %), gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (n=35, 42%). Repräsentativ war auch die geschlechtsabhängige Häufigkeit der histologischen Form des NSCLC (134). Das Plattenepithelkarzinom dominierte in der männlichen Population (56 %), dagegen trat das Adenokarzinom häufiger bei Frauen (64 %) auf. Die Mehrheit der Patienten (96%) in der Studienpopulation waren Raucher. Hauptursache des Bronchialkarzinoms ist bekannterweise das inhalative Rauchen. Ungefähr 60 % der Bronchialkarzinome bei Frauen und ca. 90 % bei Männern sind auf aktives Rauchen zurückzuführen (74).

In dem Patientenkollektiv zeigten sich folgende Lokalisationen des Lungenkarzinoms als häufigste: Rechter Oberlappen (n=25, 30 %), linker Oberlappen (n=25, 30 %) und rechter Unterlappen (n=14, 17 %). Auch hier zeigte die Studie eine gute Repräsentativität, da sich Lungenkarzinome bekannterweise am häufigsten in den oberen Lungenabschnitten bilden, weil diese durch die Atmung mehr mit schädigenden Substanzen in Kontakt kommen. Einige Studien haben gezeigt, dass die Patienten mit im oberen Lappen lokalisiertem Lungenkarzinom ein besserer

klinischer Outcome sowie ein längeres Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Lappen haben (135).

Zusammenfassend lässt sich eine gute Vergleichbarkeit der Patienten- und Tumorcharakteristika der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen aus anderen Studien und epidemiologischen Daten der Weltgesundheitsorganisation und des Robert-Koch-Instituts zu Deutschland feststellen.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Beurteilung der Ergebnisse im Gesamtkollektiv (n=103)

Bei dem Vergleich des mittels LPS und SPECT/CT ermittelten relativen Uptakes zeigte sich in jedem Lungenlappen eine starke und signifikante Korrelation von minimal $r_{Sp} = 0,59$ ($p < 0,001$) im rechten Ober- und Mittelappen bis maximal $r_{Sp} = 0,75$ ($p < 0,001$) im linken Oberlappen. Das Ergebnis stimmt prinzipiell mit den Daten von Suh et al. (13) und Arnon-Sheleg et al. (7) überein, die ebenfalls eine gute Übereinstimmung beider Verfahren feststellten. Die statistische und graphische Analyse nach Bland-Altman zeigt jedoch, dass trotz der guten Korrelationen nicht von einer Messübereinstimmung der Methoden gesprochen werden kann. Die rechte Lunge betreffende Streudiagramme (Abb. 12, 14, 16) zeigen diese Unterschiede auch dadurch, dass die Mehrheit der Wertepaare im Mittellappen deutlich unterhalb oder im Ober- und Unterlappen oberhalb der line of perfect agreement bzw. der 1:1 Gerade liegen. Dieser Unterschied stellt sich in der linken Lunge bei besseren Korrelationen (Abb. 18, 20) weniger eindeutig dar.

In jedem Lungenlappen ergab sich eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Werten des durch planare LPS und SPECT/CT ermittelten relativen Nukliduptakes. Die LPS zeigte stets ein deutlich höheres relatives Uptake im rechten Mittellappen (Mittelwertdifferenz [LPS – SPECT/CT] $20,1 \pm 5,4$; $p < 0,05$) und konsequent niedrigere Werte für den rechten Oberlappen (Mittelwertdifferenz [LPS – SPECT/CT] $-13,0 \pm 6,9$; $p < 0,05$). Nur bei 3% der Messungen lagen die Uptake-Werte der planaren LPS geringfügig höher als der SPECT/CT-Werte. Auch im rechten Oberlappen zeigte die 2D LPS in 85 % der Messungen ein niedrigeres relatives Nukliduptake als die SPECT/CT-Analyse (durchschnittliche Differenz [LPS – SPECT/CT] $-6,9 \pm 7,1$; $p < 0,05$). In der linken Lunge ergaben sich deutlich geringere, wobei weiterhin signifikante Differenzen, nämlich im Oberlappen $-1,2 \pm 6,1$ ($p < 0,05$) und im Unterlappen $1,2 \pm 6,2$ ($p < 0,05$). Ähnliche Ergebnisse zeigten die Studien von Provost et al. (21), Genseke et al. (129) und Arnon-Sheleg et

al. (7). Auch die Arbeit von Knollman et al. (19) zeigte größere Differenzen in der rechten Lunge beim Vergleich der mittels planarer LPS und SPECT/CT kalkulierten ppoFEV1-Werte. Dort konnte nur im linken Oberlappen keine signifikante Differenz nachgewiesen werden.

Die meisten der früheren Arbeiten (10, 15, 19), welche die SPECT/CT-Methode mit 2D LPS verglichen haben, haben eine manuelle ROI-Erstellung verwendet. Die Fissuren der Lungenlappen wurden in den SPECT-Aufnahmen manuell an der Basis der externen CT-Daten mit oder ohne vorheriger Daten-Koregistrierung markiert. Dabei wurden für jeden Lungenlappen das volume of interest (VOI) generiert. Die Counts innerhalb der VOI's wurden bei der Berechnung des Perfusionsanteils jedes Lappens verwendet.

Zum ersten Mal wurden in der Arbeit von Toney et al. (14) die 3D-Aufnahmen mittels ein Hybrid-SPECT/CT-Scanners mit Anwendung der CT-Schwächungskorrektur an 17 Patienten durchgeführt und mit planaren Aufnahmen verglichen. Die anatomischen Grenzen der Lungenlappen wurden ebenfalls manuell markiert. Die Autoren erwähnen dabei, dass sich dieser untersuchungsabhängige technische Fehler in manueller Markierung der Lappengrenzen dann als Fehlschätzung der Lappenfunktionen ausbreiten könnte.

Eine der ersten Studien, die eine semiautomatische und damit deutlich weniger untersucherabhängige Quantifizierung der Lungenperfusions-SPECT/CT verwendet hat und dabei zwei solche Software (Mevislab® (Fraunhofer Mevis, Bremen, Deutschland) und Q.Lung® (GE Healthcare, Haifa, Israel)) unter einander und mit planarer LPS verglichen hat, war die Arbeit von Genseke et al. (129). Die Methoden haben ebenfalls die schwächsten Korrelationen und größere, signifikanten Differenzen im rechten Mittellappen und im rechten Unterlappen gezeigt.

Die größte Differenz zwischen dem mittels planarer LPS und SPECT/CT kalkulierten relativen Uptake in der rechten Lunge kann am ehesten dadurch erklärt werden, dass die planare LPS die Überlagerung der Lungenlappen und individuelle Volumenvariationen nicht berücksichtigt. Insbesondere kann die konventionelle Methode den Mittellappen von übrigem Lungenparenchym nicht differenzieren.

Die konventionelle LPS erlaubt im Wesentlichen die statische 2D-Darstellung der Nuklidverteilung in beiden Lungenflügeln mit Errechnung der relativen Prozentsätze der Perfusion in schematisch vorgegeben ROI's der Lungenlappen, nämlich drei rechts und drei links.

Die vorgegebenen rechteckigen ROI's werden von herstellerseits implementierter Software angelegt und erlauben wenig Anpassung an individuelle Besonderheiten der Lungenlappen in

Bezug auf Lungenanatomie, Überlappung von einzelnen Segmenten bzw. Lappen oder bestehende Lungenerkrankungen. Diese Abweichungen von der Norm können somit nicht adäquat berücksichtigt werden und die auf den planaren Daten beruhende Modellkalkulation in ihrer Genauigkeit schwächen (109).

Um mittels der planaren LPS angepasste Perfusionsanteile der linken Lungen zu ermitteln, wurde eine einfache mathematische Umrechnung vorgeschlagen. Die Ermittlung des geometrischen Mittels würde dann erst nach Addition der Counts vom ventralen Mittelfeld zum Oberlappen und der Counts vom dorsalen Mittelfeld zum Unterlappen erfolgen. Durch Anwendung dieser Methode hat die aktuelle Studie sowie die Arbeit von Kovacevic et al. (15) sehr stark korrelierende Ergebnisse der planaren Messung mit den anatomisch koregistrierten SPECT/CT-Aufnahmen gezeigt. Eine einfachere Umrechnungsmethode betreffend die linke Lunge, die in der Arbeit von Arnon-Sheleg et al. (7) und von Genseke et al. (129) verwendet wurde, führte zu ähnlichen Ergebnissen. Dabei wurde der prozentuale Anteil des linken Mittelfelds halbiert und die Hälften jeweils zum relativen Uptake des Ober- und Unterlappens addiert.

Viel komplexer gestaltet sich in der planaren LPS jedoch die Quantifizierung der Perfusion in der rechten Lunge, wo die Perfusionsanteile aller drei Lappen mit Hilfe von drei gleich großen ROI's-Kasten berechnet werden. Eine „anatomische“ Anpassung des Mittellappens wie linksseitig gelingt hier nicht, da der rechte Mittellappen deutlich größer als die Lingula ist und sich im Wesentlichen im ventralen Lungenabschnitt befindet. Dadurch kann eine größere Differenz zu den Ergebnissen der SPECT/CT-Technik für den Mittellappen erklärt werden. Diese Erkenntnis wiederum bestätigen die Arbeiten von Arnon-Sheleg et al. (7) und Genseke et al. (129), trotz einer Anwendung der Modifikation nach Mende et al. (116). Bei dieser Anpassung werden zum rechten Mittellappen nur die Counts vom Unterlappen aus anteriorer Ansicht zugeordnet. Die Counts des Mittelfelds selbst werden zu den Counts des Oberlappens von anterior und des Unterlappens von posterior addiert.

Die Mehrzahl der Arbeiten, die keinen Vergleich der ppoFEV1-Werte beider Methoden mit postoperativer Lungenfunktion durchgeführt haben, plädierten aufgrund dieser signifikanten Differenzen bei Kalkulation des relativen Uptakes für die Anwendung der SPECT/CT in der präoperativen Diagnostik bei Patienten mit Lungenkarzinomen.

4.3.2 Beurteilung der Ergebnisse der Untergruppe der operierten Patienten (n=33)

In der Untergruppe von 33 Patienten mit Lungenkarzinomen, bei denen eine postoperative Messung der Lungenfunktion durchgeführt wurde, zeigte sich eine sehr starke, signifikante Korrelation zwischen den durch beide Methoden ermittelten prädiktiven FEV1-Werten (Person-Korrelation: $r = 0,94$, $p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse zeigten die Arbeiten von Kovacević-Kuśmierek et al. (15), von Arnon-Sheleg et al. (7) und Suh et al. (13).

Es wurden 24 (73 %) Patienten einer rechtsseitigen Lobektomie und 9 (27 %) Patienten einer linksseitigen Lappenresektion unterzogen. Die meisten Resektionen erfolgten am rechten Oberlappen (14, 42 %), gefolgt vom linken Oberlappen (8, 24 %), und nur ein Patient wurde am linken Unterlappen operiert (1, 3 %).

Auch in den je nach operierter Lungenseite weiter unterteilten kleineren Gruppen zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen beiden Messungen, wobei an der linken Lunge sich eine nahezu perfekte Korrelation der ppoFEV1-Werte ergab (Pearson-Korrelation: linke Lunge $r = 0,99$, $p < 0,001$ und rechte Lunge $r = 0,90$, $p < 0,001$). Die Differenzen zwischen den durch beide Methoden ermittelten ppoFEV1-Werten waren wie in der gesamten Untergruppe (n=33) nicht signifikant.

Beim Vergleich des prädiktiven FEV1-Werts mit dem faktischen postoperativen Ergebnis in der gesamten Untergruppe (n=33) fand sich eine starke lineare Regression bei beiden Messmethoden. Dabei zeigte die planare Methode einen etwas besseren Zusammenhang mit dem faktischen FEV1 (planare LPS $R^2 = 0,72$, $p < 0,001$ vs. SPECT/CT $R^2 = 0,62$, $p < 0,001$); die Differenz der Korrelationsgraden zwischen den beiden Methoden war statistisch nicht signifikant ($z = 0,715$, $p = 0,47$). Auch die Arbeit von Titze et al. (136) zeigte eine hohe Übereinstimmung zwischen der geschätzten und postoperativen Lungenfunktion bei Patienten, die einer Pneumektomie (n=15), Lobektomie (n=49) oder Segmentresektion (n=9) unterzogen wurden. Beim Vergleich beider Methoden auf Segmentebene lieferte die 3D SPECT/CT Technik in der oben zitierten Arbeit die exakteste Vorhersage.

Die mittlere Differenz zwischen den vorhergesagten und faktischen FEV1-Werten war im vorliegenden Patientenkollektiv gering, statistisch jedoch signifikant: planare Methode $-0,09 \pm 0,25$ l, $p < 0,05$ vs. SPECT/CT $-0,11 \pm 0,30$ l, $p < 0,05$. Bei 23 Messungen (70 %) hat die planare Methode den faktischen FEV1-Wert unterschätzt und in 10 Fällen (30 %) überschätzt. Die SPECT/CT-Methode hat ebenfalls den faktischen postoperativen FEV1-Wert in der Mehrheit der Fälle unterschätzt (20, 61 %), bei 9 Messungen (27 %) überschätzt und in 4 Fällen (12 %) gab es

eine Übereinstimmung. Diese Beobachtung stimmt mit den Daten von Win et al. (17) überein. Die Autoren konstatierten, dass die planare LPS (Ventilation und Perfusion) die Tendenz zur Unterschätzung des postoperativen FEV1 zeigt. Allerdings konnten die nicht nach aktuellen Standards ermittelten Ergebnisse der zitierten Studie nur bedingt mit den hier untersuchten Daten verglichen werden. So wurden die szintigraphischen Daten in der Arbeit von Win et al. an einer 1-Kopf-Kamera in aufrechter Position des Patienten akquiriert. Bei dieser Vorgehensweise ist die Nuklidverteilung in den Lungen in der Perfusionsphase nicht gleichmäßig und die basalen Lungenanteile zeigten in der Regel höhere Counts durch die Schwerkraft. Außerdem spielt die Schwächung von planaren Aufnahmen bei der Akquisition an einer 1-Kopf-Gammakamera eine größere Rolle als bei der Akquisition an einer 2-Kopfkamera, welche die Aufnahme von summierten Daten aus ventraler und dorsaler Position erlaubt.

Ähnliche Ergebnisse wie in der aktuellen Studie zeigte die Arbeit von Ohno et al. (66). Die Autoren haben zusätzlich die Lungenventilationsszintigraphie mit Lungenperfusionsszintigraphie verglichen. Alle untersuchten Methoden (planare LPS, SPECT und SPECT/CT) haben den nach durchschnittlich sechs Monaten postoperativ gemessenen FEV1 unterschätzt, dabei die SPECT/CT-Methode etwas weniger.

Die Arbeiten von Kovacević-Kuśmieriek et al. (15) und von Arnon-Sheleg et al. (7) zeigten in der Gruppe der lobektomierten Patienten keine statisch signifikante Differenz der Mittelwerte zum postoperativ gemessenen FEV1.

Caglar et al. (18) haben beobachtet, dass die geschätzten ppoFEV1-Werte mit den postoperativen Ergebnissen in der frühpostoperativen Zeit (erster und siebter Tag nach Operation) schlecht korrelieren. Die szintigraphischen Methoden (planare LPS und SPECT/CT) haben die faktische Lungenfunktion überschätzt. Das 1-Tag postoperativ gemessene FEV1 war signifikant niedriger ($1,04 \pm 0,30$ l, $p < 0,0001$) als das geschätzte ($1,57 \pm 0,44$ l). Am siebten postoperativen Tag waren die Differenzen etwas geringer, jedoch weiter statistisch signifikant ($1,31 \pm 0,32$ l, $p < 0,0001$). Die Differenzen waren höher bei Patienten mit COPD und hilär gelegenen Tumoren. Hier vermuten die Autoren, dass die Lungenszintigraphie den ppoFEV1-Wert durch Stenosierung der pulmonalen Arterie ohne Invasion des Bronchus überschätzt. Bei den COPD-Patienten erklären die Autoren die Überschätzung des ppoFEV1 durch erhöhte bronchiale Sekretion in den ersten postoperativen Tagen. Es war nicht das Ziel der Arbeit, den minimal tolerierbaren postoperativen FEV1 zu evaluieren. Allerdings haben die Autoren bei zehn Patienten, die einen postoperativen

FEV1-Wert unterhalb des Operationslimits ($< 0,8$ l) hatten, keine Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz beobachtet.

Auch die Studie von Suh et al. (13) hat gezeigt, dass das faktische FEV1 etwas geringer als durch planare und SPECT-Methode kalkulierte ppoFEV1 ausfiel. Beim segment counting war die Differenz noch größer. Die postoperative Untersuchung wurde auch relativ frühpostoperativ (bis maximal 1,5 Monate) durchgeführt. Hier vermuten die Autoren ebenfalls eine mögliche Einschränkung der Lungenfunktion durch noch bestehende postoperative thorakale Schmerzen und noch eingeschränkte Dehnung der Thoraxwand.

In den je nach der operierten Seite unterteilten Subgruppen konnten ebenfalls rechtsseitig ($n=24$) und linksseitig ($n=9$) sehr starke positive Korrelationen der ermittelten Werte der prädiktiven FEV1-Messungen mittels planarer LPS und SPECT/CT nachgewiesen werden, wobei sich linksseitig ein nahezu perfekter Zusammenhang zeigte ($r = 0,99$, $p < 0,001$). Auch der lineare Zusammenhang zwischen prädiktiven und postoperativen FEV1-Ergebnissen war signifikant. Die vorausgesagten und die postoperativen FEV1-Werte differierten in der an der rechten Lunge operierten Patientengruppe statistisch signifikant bei Anwendung beider Methoden (ppoFEV1 planar vs. FEV1 postoperativ $-0,10 \pm 0,25$ l, $p < 0,05$ und ppoFEV1 SPECT/CT vs. FEV1 postoperativ $-0,15 \pm 0,30$ l, $p < 0,05$). Dagegen fanden sich in der Subgruppe linksseitig operierter Patienten keine signifikanten Differenzen bei beiden Verfahren (ppoFEV1 planar vs. FEV1 postoperativ $-0,04 \pm 0,26$ l, $p = 0,62$ und ppoFEV1 SPECT/CT vs. FEV1 postoperativ $-0,02 \pm 0,30$ l, $p = 0,83$). Das erklärt sich durch den etwas komplizierteren anatomischen Aufbau der rechten Lunge und dadurch erschwerte Quantifizierung der rechten Lungenlappen, insbesondere des Mittellappens.

4.4 Limitationen der Studie

Die größte Einschränkung dieser Studie war die relativ kleine Anzahl der Patienten, die einer Lobektomie und einem postoperativen Lungenfunktionstest unterzogen wurden. Insbesondere war die Population der Patienten, die einer Resektion des linken Unterlappens oder des rechten Mittellappens unterzogen wurden, sehr klein. Daraufhin konnte der Funktionsbeitrag von jedem resezierten Lungenlappen zu der gesamten postoperativen Lungenfunktion nicht beurteilt werden. Die meisten Lobektomien erfolgten am rechten Oberlappen (14, 42 %) und am linken Oberlappen (8, 24 %).

Rund 85 % aller Lungenkrebstodesfälle sind in Deutschland durch das Rauchen verursacht (137). Schätzungsweise 40 % bis 50 % der lebenslangen Raucher entwickeln eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (138, 139). Auch in der aktuellen Arbeit waren bis auf einen Patienten alle operierten und postoperativ untersuchten Patienten Raucher und die meisten von ihnen litten an begleitenden Lungengerüsterkrankungen wie COPD und/oder Lungenemphysem. Diese Patienten wiesen eine signifikante regionale Heterogenität der Lungenfunktion auf, die postoperativ zu einem Verlust eines funktionell unbedeutenden Volumens führte. Dadurch konnte die Lungenresektion bei diesen Patienten sogar zur Verbesserung der Lungenfunktion postoperativ führen. In solchen Fällen wurde angenommen, dass die Entfernung des überblähten emphysematösen Lungengewebes die Expansion der komprimierten benachbarten funktionellen Lunge ermöglichte und zu einer Verringerung der Gesamtlungengröße führte (14). Die dazu durchgeführten Studien (140, 141) konnten belegen, dass der mittlere Verlust der Lungenfunktion nach Lobektomie bei Lungenkrebspatienten mit COPD geringer war als bei Patienten mit normaler Lungenfunktion. Diese vorteilhaften Effekte in der Lungenelastizität erschwerten die Vorhersage des postoperativen FEV1 bei solchen Patienten.

Ferner erfolgten die postoperativen Messungen der Lungenfunktion in vorliegender Arbeit spät-postoperativ, d. h. zwischen drei und zwölf Monaten ohne Festlegung eines bestimmten Zeitpunkts. Das konnte die postoperative Lungenfunktion und den Vergleich der vorhergesagten Werte mit den faktischen Werten beeinflussen. Wie bereits in dem vorherigen Kapitel beschrieben, zeigte die Studie von Caglar et al. (18) bei den frühpostoperativen Messungen (erster und siebter postoperativer Tag) deutlich niedrigere faktische FEV1-Werte als es präoperativ geschätzt wurde. Auch in der Arbeit von Hirose et al. (9) waren die sechs Monate nach einer Lungenresektion gemessenen postoperativen FEV1-Werte besser korrelierbar mit dem mittels szintigraphischer Methoden vorhergesagten FEV1 als postoperativ nach drei Monaten, wobei die Differenzen nicht signifikant waren.

Weniger relevant erscheint der Einfluss einer möglichen Misregistrierung der SPECT/CT-Daten durch Atembewegungen während der Akquisition auf die Ergebnisse des durch SPECT/CT kalkulierten FEV1-Wertes. Die beiden Aufnahmen erfolgten in einer ruhigen flachen Atemlage. Der Unterschied besteht nur in der Akquisitionszeit, in der bei einer acht-minütigen SPECT-Aufnahme mehrere Atemzüge erfolgen, während bei der CT, die nur 14,7 Sekunden dauert, max. zwei Atemzyklen durchgeführt werden. Viele 3D-Quantifizierungstools erlauben den Einsatz von bereits vorhandenen externen CT-Aufnahmen für die Koregistrierung der SPECT-Daten. In diesen

Fällen entsteht häufiger ein Mismatch zwischen den Aufnahmen, da die CT-Thorax im radiologisch-diagnostischen Bereich in der Regel in einer tiefen Inspirationslage durchgeführt wird.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Ziel der vorliegenden klinisch-experimentellen Arbeit war zunächst zu überprüfen, ob die konventionelle planare Quantifizierungsmethode der Lungenszintigraphie mit dem SPECT/CT-basierten, anatomisch orientierten 3D-Verfahren gut korreliert. Darüber hinaus wurde ein Vergleich zwischen den mittels planarer Lungenperfusionsszintigraphie und den SPECT/CT gemessenen ppoFEV1-Werten und faktischen postoperativen Messergebnissen durchgeführt.

In dieser Studie mit 103 Patienten konnte nachgewiesen werden, dass der prozentuale Perfusionsanteil jedes Lungenlappens eine starke Korrelation zwischen beiden Methoden aufweist, wobei sich in jedem Lungenlappen eine signifikante Differenz der Mittelwerte fand. Dabei zeigten sich die schwächeren Korrelationen und stärkeren Mittelwertdifferenzen in den rechten Lungenlappen, insbesondere im Mittellappen ($r_{Sp} 0,59$, $p < 0,001$, MW $20,1 \pm 5,4$ %) und die stärkeren Zusammenhänge und geringeren Differenzen in den linken Lungenlappen, insbesondere im Oberlappen ($r_{Sp} 0,75$, $p < 0,001$, MW $-1,2 \pm 6,1$ %). Diese Ergebnisse korrelieren gut mit früheren Studien.

Von der technischen Seite bedarf die konventionelle LPS im klinischen Alltag im Vergleich zur 3D SPECT/CT mit einem Quantifizierungstool keiner aufwendigen fachlichen Auswertung. Die Strahlenbelastung ist im Vergleich zur SPECT/CT um ca. 2 mSv beim Einsatz von low-dose-CT und um ca. 5 mSv bei Verwendung des diagnostischen CT geringer. Allerdings bietet das SPECT/CT-basierte Verfahren im Vergleich zu bestehenden planaren und SPECT-Methoden eine deutlich verbesserte Quantifizierung der Lappenperforationsbeiträge, da es eine genaue Beurteilung der Lappenanatomie aus den CT-Bildern ermöglicht. Als weiteres erkennt man die regionale Perfusionsheterogenität, wie es häufig bei Patienten mit COPD und/oder Emphysem beobachtet werden kann.

In der Untergruppe (n=33) der Patienten mit Lungenkrebs, die nach einer Lobektomie den postoperativen Lungenfunktionstest unterzogen wurden, zeigte sich eine sehr starke Korrelation zwischen den mittels planarer LPS und SPECT/CT kalkulierten ppoFEV1-Werten ($r = 0,94$, $p <$

0,001). Auch im Vergleich zu dem faktischen FEV1-Wert ergaben beide Methoden einen starken linearen Zusammenhang, wobei die planare Methode eine etwas bessere Voraussage erlaubte (planar $R^2 = 0,72$, $p < 0,001$ vs. $R^2 = 0,62$, $p < 0,001$ SPECT/CT); die Differenz der Korrelationen war jedoch statistisch nicht signifikant. In den kleinen Subgruppen zu jeweils operierten Lungenseiten zeigte die planare Methode geringfügig bessere Korrelationen mit dem faktischen FEV1-Wert.

Beide Methoden haben den postoperativen FEV1-Wert in der Mehrzahl der Messungen unterschätzt, nämlich die planare LPS bei 23/33 (70 %) Messungen und SPECT/CT bei 20/33 (61 %) Messungen. In den absoluten Werten hat die SPECT/CT-Technik in weniger Fällen den postoperativen FEV1-Wert unter- oder überschätzt und lieferte bei vier Messung eine Übereinstimmung (keine Übereinstimmung bei planarer LPS).

Das kann am ehesten durch einen Volumenreduktionseffekt erklärt werden, der im vorherigen Kapitel beschrieben wurde, da die meisten Patienten mit Lungenkrebs an einer begleitenden Lungengerüsterkrankung (COPD/Emphysem) leiden. Das kann einen signifikanten Einfluss auf die funktionelle Operabilität dieser Patienten haben. Durch die präzisere Berechnung des Perfusionsanteils des zu resezierenden Lungenlappens kann die SPECT/CT-Methode die Anzahl der operationsfähigen Patienten verändern, im Gegensatz zu der anatomisch ungenaueren planaren LPS, die das postoperative Lungenfunktion öfter unterschätzt.

Demzufolge kann der Einsatz der 3D SPECT/CT-Quantifizierung bei der Planung der chirurgischen Eingriffe an der rechten Lunge und bei den Lungenkrebspatienten mit begleitender COPD/Emphysem einen Mehrwert haben. Durch ihre funktionell-morphologische Darstellungstechnik kann die postoperative respiratorische Funktion gut abgeschätzt werden. Dies ermöglicht dem Chirurgen eine optimale Planung thoraxchirurgischer Eingriffe.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society: Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie*. 2011;65(1):39-59.
2. Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. AWMF online, AWMF-Registernummer: 020/007OL; 02/2018. p. 417.
3. Beyer-Enke S, Görlich J, Strauss L. Quantitative und morphologische Aussagekraft der Spect-perfusionsuntersuchung bei thorakalen Raumforderungen. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 1989: Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York.
4. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med*. 2004;45(9):1501-8.
5. Even-Sapir E, Keidar Z, Bar-Shalom R. Hybrid imaging (SPECT/CT and PET/CT) - improving the diagnostic accuracy of functional/metabolic and anatomic imaging. *Seminars in nuclear medicine*; 2009: Elsevier.
6. Beyer T, Freudenberg LS, Townsend DW, Czernin J. The future of hybrid imaging-part 1: hybrid imaging technologies and SPECT/CT. *Insights Imaging*. 2011;2(2):161-9.
7. Arnon-Sheleg E, Haberfeld O, Kremer R, Keidar Z, Weiler-Sagie M. Head-to-Head prospective comparison of quantitative lung scintigraphy and segment counting in predicting pulmonary function in lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(7):981-9.
8. Giordano A, Calcagni ML, Meduri G, Valente S, Galli G. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postlobectomy residual pulmonary function. *Chest*. 1997;111(6):1542-7.
9. Hirose Y, Imaeda T, Doi Hea. Lung perfusion SPECT in predicting postoperative pulmonary function in lung cancer. *Ann Nucl Med*. 1993;7:123-6.
10. Hosokawa N, Tanabe M, Satoh K, Takashima H, Ohkawa M, Maeda M, Tamai T, Kojima K. Prediction of postoperative pulmonary function using ^{99m}Tc-MAA perfusion lung SPECT. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1995;55(6):414-22.
11. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Matsumoto S, Yoshimura M, Kotani Y, Sugimura K. Postoperative lung function in lung cancer patients: Comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *American Journal of Roentgenology*. 2007;189(2):400-8.
12. Suh M, Kang YK, Ha S, Kim YI, Paeng JC, Cheon GJ, Park S, Kim YT, Lee DS, Kim EE, Chung JK. Comparison of two different segmentation methods on planar lung perfusion scan with reference to quantitative value on SPECT/CT. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;51(2):161-8.

13. Suh HY, Park S, Ryoo HG, Kim JY, Kim TS, Lee JM, Kim MS, Yang HC, Kim SK. Comparative Analysis of Lung Perfusion Scan and SPECT/CT for the Evaluation of Functional Lung Capacity. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019;53(6):406-13.
14. Toney L, Vesselle H. Improved prediction of lobar perfusion contribution using Tc-99m MAA Spect/CT with attenuation correction in preoperative lung cancer patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187.
15. Kovacević-Kuśmierk K, Kozak J, Pryt Ł, Bieńkiewicz M, Cichocki P, Kuśmierk J, Plachcinska A. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postoperative residual pulmonary function in patients with lung cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2015;18(2):70-7.
16. Mathew B, Nag S, Agrawal A, Ranganathan P, Purandare NC, Shah S, Puranik A, Rangarajan V. Comparison of predicted postoperative forced expiratory volume in the first second (FEV1) using lung perfusion scintigraphy with observed forced expiratory volume in the first second (FEV1) post lung resection. *World J Nucl Med*. 2020;19(2):131-6.
17. Win T, Laroche CM, Groves AM, White C, Wells FC, Ritchie AJ, Tasker AD. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;78(4):1215-8.
18. Caglar M, Kara M, Aksoy T, Kiratli PO, Karabulut E, Dogan R. Is the predicted post-operative FEV1 estimated by planar lung perfusion scintigraphy accurate in patients undergoing pulmonary resection? Comparison of two processing methods. *Annals of nuclear medicine*. 2010;24(6):447-53.
19. Knollmann D, Meyer A, Noack F, Schaefer WM. Preoperative assessment of relative pulmonary lobar perfusion fraction in lung cancer patients. A rather simple three-dimensional CT-based vs. planar image-derived quantification. *Nuklearmedizin*. 2015;54(4):178-82.
20. Chirindel A, Cachovan M, Vija AH, Mallaev M, Stolz D, Tamm M, Lardinois D, Wild D, Nicolas G. 3D-Quantitated lung perfusion Tc-99m-MAA SPECT/CT: Impact on intended management in comparison to planar (2D) lung perfusion scan in lung cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60.
21. Provost K, Leblond A, Gauthier-Lemire A, Filion E, Bahig H, Lord M. Reproducibility of lobar perfusion and ventilation quantification using SPECT/CT segmentation software in lung cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2017;45(3):185-92.
22. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin. 2021. 172 p.
23. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: Publikationsserver des Robert Koch-Instituts; 2016. 274 p.
24. Kraywinkel K, Barnes B. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*. 2017;23(5):334-9.
25. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*. 2018;24(12):946-51.

26. Deppermann KM. Epidemiologie des Lungenkarzinoms. *Der Internist*. 2011;52(2):125-9.
27. Peto J. That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4. *British Journal of Cancer*. 2012;107:406-7.
28. Leitlinie Onkopedia: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>; 11/2022 (letzter Zugriff: 23.04.2023, 11.11 Uhr)
29. Mairinger T. Histologie, Zytologie und Molekulardiagnostik des Lungenkarzinoms. *Der Pathologe*. 2019;40(6):649-61.
30. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhi E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I. The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
31. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Boutsikou E, Machairiotis N, Tsakiridis K, Katsikogiannis N, Kougioumtzi I, Karapantzios I, Huang, H. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of thoracic disease*. 2013;5(Suppl 4):S389.
32. Matthys H, Seeger W. *Klinische Pneumologie*. Berlin: Springer; 2008.
33. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):1240-2.
34. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(12):725-37.
35. Niehoff J, Diederich S, Höink A. Staging des Lungenkarzinoms nach der revidierten TNM-Klassifikation. *Radiologie up2date*. 2017;17(04):347-59.
36. Chen K, Chen H, Yang F, Sui X, Li X, Wang J. Validation of the Eighth Edition of the TNM Staging System for Lung Cancer in 2043 Surgically Treated Patients With Non-small-cell Lung Cancer. *Clinical lung cancer*. 2017;18(6):457-66.
37. Harms A, Kriegsmann M, Fink L, Länger F, Warth A. Die neue TNM-Klassifikation für Lungentumoren. *Der Pathologe*. 2017;38(1):11-20.
38. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu YL, Zielinski M, Ball D. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of thoracic oncology*. 2015;10(12):1675-84.
39. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, Rice T, Suzuki K, Thomas Jr CF, Travis WD. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(7):990-1003.
40. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi III A, Goldstraw P, Rami-Porta R. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of thoracic oncology*. 2015;10(11):1515-22.

41. Robinson LA, Wagner Jr H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003;123(1):202-20.
42. Ried M, Braess J, Krause S, Allgäuer M, Szöke T, Hofmann H. Die multimodale Therapie des Bronchialkarzinoms im Stadium IIIA–unter der besonderen Berücksichtigung der chirurgischen Resektion. *Pneumologie*. 2016;70(S 01):P22.
43. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, Holleczeck G, Nennecke A, Katalinic A, Branner H. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2015;90(3):528-33.
44. Huber RM, Schmidberger H. Kleinzelliges Lungenkarzinom – eine vernachlässigte Erkrankung. *Der Onkologe*. 2017;23(5):330-2.
45. Reinmuth N, Hoffmann H. Kleinzelliges Lungenkarzinom. *Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie*. 2018;143(01):103-16.
46. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2011: Thieme Medical Publishers.
47. Seifert S, Nemat A. Die Rolle der Chirurgie beim Lungenkarzinom. *Der Pneumologe*. 2010;7(4):237-44.
48. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009;106(49):809-20.
49. Thomas M, Baumann M, Deppermann M, Freitag L, Gatzemeier U, Huber R, Passlick B, Serke M, Ukena D. Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie*. 2002;56(02):113-31.
50. Hohls M, Sauerbrei W, Hasse J, Stoelben E. Postoperative Sterblichkeit beim Bronchialkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium. *Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie*. 2002;16(6):293-9.
51. Niederle N. Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom. *Der Onkologe*. 2011;17(8):667-9.
52. Klotz LV, Winter H. Chirurgische Therapie im Stadium I und II des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Der Onkologe*. 2018;24(12):1009-14.
53. Heim TM. Stereotaktische Bestrahlung statt OP? *Pneumo News*. 2016;8(6):48-9.
54. Tönnies M, Kollmeier J, Kaiser D, Pfannschmidt J. Erfahrungen aus über 30 Jahren Oligometastasen-Chirurgie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). *Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie*; 2015.
55. Guckenberger M, Lehmann K, Opitz I. Oligometastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom: lokaltherapeutische Optionen zur Behandlung von Lungen-und Nebennierenmetastasen. *Der Onkologe*. 2020;26(9):800-15.
56. Schmittel A, Höcht S. Multimodale und palliative Therapie des Lungenkarzinoms. *Thoraxchirurgie für den Allgemein-und Viszeralchirurgen*: Springer; 2018. p. 205-11.
57. Dunst J, Kugler C, Ukena D. Interdisziplinäre Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. *Der Internist*. 2011;52(2):158-66.

58. Stratmann JA, Tischler V, Demes M, Serve H, Wild P, Sebastian M. Molekulare Diagnostik und Differenzialtherapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Treibermutationen. *Hessisches Ärzteblatt*. 2019;4(10):579-86.
59. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, Varella-Garcia M, Franklin WA, Aronson SL, Su PF, Shyr Y, Camidge DR, Sequist LV, Glisson BS, Khuri FR, Garon EB, Pao W, Rudin C, Schiller J, Haura EB, Socinski M, Shirai K, Chen HD, Giaccone G, Ladanyi M, Kugler K, Minna JD, Bunn PA. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2014;311(19):1998-2006.
60. Götschke J, Kahnert K, Tufman A. Die personalisierte Therapie des Lungenkarzinoms. *Der Pneumologe*. 2019;16(2):69-75.
61. Heigener DF, Horn M, Reck M. Targeted therapy und precision medicine. *Der Internist*. 2016;57(12):1243-9.
62. Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, Kehl KL, Kravets S, Dahlberg S, Nishino M, Sholl LM, Adeni A, Subegdjo S, Khosrowjeerdi S, Peterson RM, Digumarthy S, Liu C, Sauter J, Rizvi H, Arbour KC, Carter BW, Heymach JV, Altan M, Hellmann MD, Awad MM. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Annals of Oncology*. 2019;30(10):1653-9.
63. Cortellini A, Tiseo M, Banna GL, Cappuzzo F, Aerts J, Barbieri F, Giusti R, Bria E, Cortinovis D, Grossi F, Miglionrino MR, Galetta D, Passiglia F, Santini D, Berardi R, Morabito A, Genova C, Mazzoni F, Di Noia V, Signorelli D, Tuzi A, Gelibter A, Marchetti P, Macerelli M, Rastelli F, Chiari R, Rocco D, Gori S, De Tursi M, Mansueto G, Zoratto F, Santoni M, Tudini M, Rijavec E, Filetti M, Cationo A, Pizzutilo P, Sala L, Citarella F, Marco R, Torniai M, Cantini L, Targato G, Sforza V, Nigro O, Ferrara MG, D'Argento E, Buti S, Bordi P, Antonuzzo L, Scodes S, Landi L, Guaitoli G, Baldessari C, Della Gravara L, Dal Bello MG, Belderbos RA, Bironzo P, Carnio S, Ricciardi S, Grieco A, De Toma A, Proto C, Friedlaender A, Cantale O, Ricciuti B, Addeo A, Metro G, Ficorella C, Porzia G. Clinicopathologic correlates of first-line pembrolizumab effectiveness in patients with advanced NSCLC and a PD-L1 expression of $\geq 50\%$. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 2020;69(11):2209-2221.
64. Hien P, Hammerschmidt S, Wirtz HR. *Praktische Pneumologie*: Springer; 2012. 625 p.
65. Klinker R, Silbermagl S, Bauer C. *Lehrbuch der Physiologie*: Thieme; 2. Edition; 1996. 803 p.
66. Ohno Y, Koyama H, Takenaka D, Nogami M, Kotani Y, Nishimura Y, Yoshimura M, Yoshikawa T, Sugimura K. Coregistered ventilation and perfusion SPECT using krypton-81m and Tc-99m - Labeled macroaggregated albumin with multislice CT: Utility for prediction of postoperative lung function in non-small cell lung cancer patients. *Academic Radiology*. 2007;14(7):830-8.
67. Criée C-P, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres RA, Kabitz H-J, Kardos P. Leitlinie zur Spirometrie. *Pneumologie*. 2015;69(03):147-64.
68. Röcker K. Vitalkapazität Standards der Sportmedizin. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2001;52(10):295-6.
69. Loddenkemper R, Dierkesmann R, Konietzko N, Kropp R, Wiesner B, Seehausen V. 100 Jahre DGP – 100 Jahre deutsche Pneumologie. *Pneumologie*. 2010;64(01):7-17.

70. Dubois AB, Botelho SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe JH. Rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume - comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *Journal of Clinical Investigation*. 1956;35(3):322-6.
71. Gnädinger M, Curschellas M, Natterer N, Thurnheer R. *Praxis-Spirometrie*. Swiss Medical Forum; 2014: EMH Media.
72. Bösch D, Criée C-P. *Lungenfunktionsprüfung*. Berlin: Springer Verlag; 2013.
73. Criée C-P. Ganzkörperplethysmographie. *Der Pneumologe*. 2009;6(5):337-45.
74. Kroegel C, Costabel U. *Klinische Pneumologie: das Referenzwerk für Klinik und Praxis*: Georg Thieme Verlag; 2013. 723 p.
75. Wise RA. The value of forced expiratory volume in 1 second decline in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease progression. *The American journal of medicine*. 2006;119(10):4-11.
76. Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J. *Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht*. 3. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. 237 p.
77. Grunert D. Quantitative Computertomographie: COPD sichtbar machen. *Dtsch Arztebl International*. 2018;115(24):25.
78. Nyilas S, Bauman G, Sommer G. Detektion von Lungenveränderungen bei Patienten mit Mukoviszidose. *Der Radiologe*. 2020;60:823-30.
79. Ohno Y, Seki S, Koyama H, Yoshikawa T, Matsumoto S, Takenaka D, Kassai Y, Yui M, Sugimura K. 3D ECG-and respiratory-gated non-contrast-enhanced (CE) perfusion MRI for postoperative lung function prediction in non-small-cell lung cancer patients: A comparison with thin-section quantitative computed tomography, dynamic CE-perfusion MRI, and perfusion scan. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015;42(2):340-53.
80. Juhl B, Frost N. A comparison between measured and calculated changes in the lung function after operation for pulmonary cancer. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1975;19:39-45.
81. Yoshiyasu N, Kojima F, Takahara H, Bando T. Efficacy of the segment-counting method in predicting lung function and volume following stapler-based thoracoscopic segmentectomy. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;28(2):121.
82. Wagner HN. *Principles of nuclear medicine*. Philadelphia: Saunders; 1968. 896 p.
83. Wernick MN, Aarsvold JN. *Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT*: Elsevier Academic Press; 2004.
84. Lottes G, Schober O. Zur Geschichte der Nuklearmedizin—eine chronologische Darstellung der Ursprünge aus Naturwissenschaft, Technik und Medizin. *Zeitschrift für Medizinische Physik*. 2000;10(4):225-34.
85. Kahl-Scholz M, Vockelmann C. *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. Berlin: Springer-Verlag; 2017. 366 p.
86. Hermann HJ. *Nuklearmedizin*. 2. Auflage ed. München; Wien: Urban & Schwarzenberg; 1989. 383 p.

87. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T. Nuklearmedizin. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008. 482 p.
88. Kuhl DE, Edwards RQ. Image separation radioisotope scanning. *Radiology*. 1963;80(4):653-62.
89. Hutton BF. The origins of SPECT and SPECT/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014;41(1):3-16.
90. Seifarth H, Buerke B, Wessling J, Heindel W, Mainz D. Iterative Bildrekonstruktion – Vergleich der Bildqualität zu herkömmlichen Rekonstruktionsalgorithmen in der CT des Abdomens. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 2010.
91. Skornitzke S. Iterative Verfahren zur Artefaktreduktion in der Computertomographie. *Der Radiologe*. 2018;58(3):202-10.
92. Eck BL, Fahmi R, Brown KM, Zabic S, Raihani N, Miao J, Wilson DL. Computational and human observer image quality evaluation of low dose, knowledge-based CT iterative reconstruction. *Med Phys*. 2015;42(10):98-111.
93. Mehta D, Thompson R, Morton T, Dhanantwari A, Shefer E. Iterative model reconstruction: simultaneously lowered computed tomography radiation dose and improved image quality. *Med Phys Int J*. 2013;2(1):147-55.
94. Geyer LL, Schoepf UJ, Meinel FG, Nance Jr JW, Bastarrika G, Leipsic JA, Paul NS, Rengo M, Laghi A, De Gecco CN. State of the art: iterative CT reconstruction techniques. *Radiology*. 2015;276(2):339-57.
95. Blankespoor S, Xu X, Kaiki K, Brown J, Tang H, Cann C, Hasegawa BH. Attenuation correction of SPECT using X-ray CT on an emission-transmission CT system: myocardial perfusion assessment. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 1996;43(4):2263-74.
96. Bocher M, Balan A, Krausz Y, Shrem Y, Lonn A, Wilk M, Chisin R. Gamma camera-mounted anatomical X-ray tomography: technology, system characteristics and first images. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2000;27(6):619-27.
97. Ahmadzadehfar H, Muckle M, Essler M, Biersack H-J, von Mallek D. SPECT/CT: Vorteile und Indikationen der Hybridbildgebung. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2015;140(06):434-8.
98. Nömayr A, Römer W, Strobel D, Bautz W, Kuwert T. Anatomical accuracy of hybrid SPECT/spiral CT in the lower spine. *Nuclear medicine communications*. 2006;27(6):521-8.
99. Han J, Köstler H, Bennewitz C, Kuwert T, Hornegger J. Computer-aided evaluation of anatomical accuracy of image fusion between X-ray CT and SPECT. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2008;32(5):388-95.
100. Gilman MD, Fischman AJ, Krishnasetty V, Halpern EF, Aquino SL. Optimal CT breathing protocol for combined thoracic PET/CT. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(5):1357-60.
101. Ritt P, Hornegger J, Kuwert T. Technik und physikalische Aspekte der SPECT/CT. *Der Nuklearmediziner*. 2011;34(1):9-20.

102. Römer W. SPECT/CT–Technische Aspekte und Optimierungsmöglichkeiten. *Der Radiologe*. 2012;52(7):608-14.
103. Venrath H, Endler P, Pirlet M, Trippe KH, Sander G. Über eine neue Methode der regionalen Ventilationsanalyse mit Hilfe des radioaktiven Edelgases Xenon 133 (Isotopenthorakographie). Köln und Opladen: Westdeutscher Verlag; 1962. 96 p.
104. Farr LE, Knipping HW, Lewis WH. Clinical aspects of nuclear medicine/Nuklearmedizin in der Klinik: symposium with special reference to cancer and cardiovascular diseases/Symposium in Köln und Jülich unter besonderer Berücksichtigung der Krebs-und Kreislaufkrankheiten: Springer Fachmedien Wiesbaden; 1961. 486 p.
105. Taplin GV, Poe ND. A dual lung-scanning technic for evaluation of pulmonary function. *Radiology*. 1965;85(2):365-8.
106. Emrich D, Bremer KH. Nuklearmedizin, Funktionsdiagnostik: Bearb. von KH Bremer. Stuttgart: Thieme; 1971. 370 p.
107. Feinendegen LE, Shreeve WW, Eckelman WC, Bahk YW, Wagner HN. Molecular nuclear medicine: the challenge of genomics and proteomics to clinical practice. Heidelberg: Springer Verlag Berlin; 2003. 794 p.
108. Fischer S, Brinkbäumer K. Untersuchungsanleitungen für die nuklearmedizinische Diagnostik bei Erwachsenen und Kindern. Heidelberg: Springer-Verlag; 2001. 215 p.
109. Knollmann D, Schäfer W. Präoperative Lungenquantifizierung. *Der Nuklearmediziner*. 2014;37(03):159-64.
110. Schümichen C, Schmidt M, Krause T. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Lungenszintigraphie. AWMF online, AWMF-Registernummer: 031-005; Stand 11/2017.
111. Loose R, Delome S, Breckow J. Orientierungshilfe für bildgebende Verfahren: Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Bonn: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit; Stand 06/2019. 188 p.
112. Gossner J. Ultra low-dose ‘-CT der Lunge – Möglichkeiten und Grenzen. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2014;10(186):FO-PO21.
113. Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen. Bundesamt für Strahlenschutz. 2021.
114. Leitfaden zur Handhabung der diagnostischen Referenzwerte in der Nuklearmedizin. Bundesamt für Strahlenschutz. 2022.
115. Möller T, Anger K, Brand G, Meyer-Erkelenz D. Quantitative Lungenperfusionsszintigraphie in der Lungenfunktionsdiagnostik. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 1983: © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York.
116. Mende T, Orlick M, Fischbeck O, Neef H. Risikoeinschätzung einer operativen Therapie des Bronchialkarzinoms mit Hilfe der quantitativen Lungenperfusionsszintigraphie. *Nuklearmedizin-NuclearMedicine*. 1990;29(06):274-7.
117. Matsumoto K, Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Onishi Y, Aoyama N, Kawamitsu H, Sugimura K. Comparative analysis of predictive capability for postoperative

- lung function among dynamic contrast-enhanced MRI, CT and nuclear medicine study in non-small cell lung cancer patients. *Proc Intl Soc Mag Reson Med.* 2009;17:2015.
118. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5):e166S-e190S.
 119. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* Second Edition. Hillsdale, NJ: L Erlbaum Associates. 1988.
 120. Hemmerich W. Konfidenzintervall. <https://statistikguru.de/lexikon/konfidenzintervall.html> 2016. (letzter Zugriff: 23.04.2023, 11.18 Uhr)
 121. Mutlak H, Czerner S, Winter H, Zwissler B, Lackermeier P. Präoperative Evaluation und Risikoeinschätzung in der Thoraxchirurgie. *Der Anaesthetist.* 2010;59(10):918-28.
 122. Menzel C. Nuklearmedizin in der Pneumologie. *Der Pneumologe.* 2013;10(3):205-18.
 123. Hekmat K. Eine präoperative Lungenfunktionsprüfung ist unverzichtbar für die Risikoeinschätzung thoraxchirurgischer Patienten. *Kompass Pneumologie.* 2017;5(1):32-3.
 124. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Solèr M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest.* 1995;108(2):341-8.
 125. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schönfeld N, Ukena D, Stamatis G. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie.* 2000;54(08):361-71.
 126. Cheimariotis G-A, Al-Mashat M, Haris K, Aletras AH, Jögi J, Bajc M, Maglaveras N, Heiber E. Automatic lung segmentation in functional SPECT images using active shape models trained on reference lung shapes from CT. *Annals of nuclear medicine.* 2018;32(2):94-104.
 127. Hofmanninger J, Prayer F, Pan J, Röhrich S, Prosch H, Langs G. Automatic lung segmentation in routine imaging is primarily a data diversity problem, not a methodology problem. *European Radiology Experimental.* 2020;4(1):1-13.
 128. Király A, Urbán S, Besenyi Z, Pávics L, Zsótér N, Csirik J. Fully automatic lung lobe segmentation using V/Q SPECT/CT images. *NuclearMedicine.* 2020;59(02):P120.
 129. Genseke P, Wetz C, Wallbaum T, Kreissl MC, Ghazzawi S, Schreiber J, Amthauer H, Grosser OS. Pre-operative quantification of pulmonary function using hybrid-SPECT/low-dose-CT: A pilot study. *Lung Cancer.* 2018;118:155-60.
 130. Yoo ID, Im JJ, Chung Y-A, Choi EK, Oh JK, Lee S-H. Prediction of postoperative lung function in lung cancer patients using perfusion scintigraphy. *Acta Radiologica.* 2019;60(4):488-95.
 131. Na KJ, Park S, Lee HJ, Park IK, Kang CH, Kim YT. Comparison between lung perfusion scan and single-photon emission computed tomography/computed tomography for predicting postoperative lung function after pulmonary resection in patients with borderline lung function. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2020;58(6):1228-35.
 132. Statistisches Bundesamt: GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerung (Stand: 08/21); Mikrozensus - Bevölkerung mit Migrationshintergrund.

133. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Lungenkrebs: Häufigkeit. <https://www.lungeninformationsdienst.de/krankheiten/lungenkrebs/verbreitung>; Letzte Aktualisierung: 05.08.2021 (letzter Zugriff: 23.04.2023, 11.15 Uhr)
134. Serke M. Lungenkarzinom: Was bei Frauen anders ist. *Dtsch Arztebl.* 2020;117(7):4-7.
135. Xie X, Li X, Tang W, Xie P, Tan X. Primary tumor location in lung cancer: the evaluation and administration. *Chinese Medical Journal.* 2022;135(02):127-36.
136. Titze L, Passlick B, Goetz C, von Nida C, Meyer P. Prädiktion der postoperativen Lungenfunktion: Vergleich planarer Perfusionsszintigrafie und 3D-SPECT/CT. *Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie.* 2019;144(S 01):96.
137. Mons U, Gredner T, Behrens G, Stock C, Brenner H. Cancers due to smoking and high alcohol consumption: estimation of the attributable cancer burden in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2018;115(35-36):571.
138. Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, Jimenez-Ruiz C, Leonardi-Bee J, Dautzenberg B, Lundbäck B. SmokeHaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest.* 2016;150(1):164-79.
139. Schaller K, Kahnert S, Mons U. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.), Rauchen und Lungenerkrankungen. *Fakten zum Rauchen.* Heidelberg 2019.
140. Liao W, Ma G, Fang Y, Wang C-M. Influence of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative lung function of lung cancer patients and predictive value of lung perfusion scan. *Ai Zheng= Aizheng= Chinese Journal of Cancer.* 2009;28(6):642-6.
141. Subotic DR, Mandaric DV, Eminovic TM, Gajic MM, Mujovic NM, Atanasijadis ND, Dzelotovic PP, Andric LD, Bulajic BM, Dimitrijevic ID. Influence of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative lung function and complications in patients undergoing operations for primary non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2007;134(5):1292-9.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Elena Hellmuth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der planaren Lungenperfusions-szintigraphie und SPECT/CT zur Vorhersage des postoperativen FEV1 bei Patienten mit Lungenkarzinomen - Comparison of planar lung perfusion scintigraphy and SPECT/CT for the prediction of postoperative FEV1 in patients with lung cancer“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Plotkin, Direktor des Instituts für Nuklearmedizin, für die Idee dieser Dissertationsarbeit und die freundliche sowie umfassende Unterstützung.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. med. Eggeling, Chefarzt der Klinik für Thoraxchirurgie und Herrn Prof. Dr. med. Gläser, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin - Pneumologie und Infektiologie, sowie den Mitarbeitern der Abteilungen für Nuklearmedizin, Thoraxchirurgie, insbesondere Frau Michel und Herrn Brumbulli, und Pneumologie des Vivantes Klinikums Neukölln Berlin für die gute Zusammenarbeit, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Mein tiefer Dank gilt meiner Familie und Freunden für ihre Unterstützung und Geduld.

BESCHEINIGUNG DES AKKREDITIERTEN STATISTIKERS



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Name, Vorname: Hellmuth, Elena
Emailadresse: elena.mikheeva@charite.de
Matrikelnummer: 225654
PromotionsbetreuerIn: Prof.Dr. Michail Plotkin
Promotionsinstitution/ Klinik: Nuklearmedizin/Vivantes Berlin

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietzschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Elena Hellmuth (frühere Mikheeva) innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 9.7.2020
- Termin 2: 17.2.2021
- Termin 3: 8.7.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Verwendung von deskriptiver Statistik zur Beschreibung der Daten ist sehr wichtig.
- Bei der univariablen Darstellung der kontinuierlichen Daten werden Boxplots empfohlen, für die Darstellung des Zusammenhangs zwischen zwei kontinuierlichen Variablen Streudiagramme.
- Um zu schätzen wie stark zwei kontinuierliche Variablen miteinander assoziiert sind können Korrelationskoeffizienten verwendet werden. Wenn der Zusammenhang zwischen diesen als linear angenommen werden kann, dann ist der Pearson Korrelationskoeffizient zu verwenden. Dies empfiehlt sich in diesem Projekt für die beiden präoperativ gemessenen Werte.
- Um zu schätzen wie genau der Zusammenhang zwischen zwei kontinuierlichen Variablen ist, kann eine lineare Regression verwendet werden – wobei eine Variable als die abhängige (zu erklärende) und die andere als unabhängige bzw. erklärende Variable angenommen werden kann. Dies ist in diesem Projekt bei der Schätzung des Zusammenhangs der präoperativen Werte mit den postoperativen Werten zu empfehlen. Basierend auf dieser linearen Regression kann das Bestimmtheitsmaß R^2 verwendet werden, um zu quantifizieren wie stark der Zusammenhang zwischen abhängiger und unabhängiger Variable ist.

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 15.7.2022

Name des Beraters/ der Beraterin: Annette Aigner, PhD

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

