

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
(Institutsdirektor Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Hosten)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

***Befunderabhängige Sensitivität und Spezifität der
Computertomographie bezüglich der Diagnostizierung
unterschiedlicher Pneumoniefornen bei immunsupprimierten
Patienten und Vergleich zum konventionellen Röntgen***

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2010

vorgelegt von:
Stefan Hapt
geb. am 05.09.1982
in Freudenstadt

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Norbert Hosten

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Diederich

Disputation am 27.09.2010 im Institut für diagnostische Radiologie der
Universität Greifswald

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
2. Patienten & Methode	6
2.1 Befund-Erhebung	6
2.1.1 Patientengut	6
2.1.2 Computertomographie	7
2.1.3 Auswertebogen	7
2.1.3.1 Radiologische Befunde	9
2.1.3.2 Patienten-spezifische Daten	9
2.1.3.3 Mikrobiologisch-pathologischer Teil	10
2.1.3.4 Röntgen-Thorax	10
2.1.3.5 Goldstandard	10
2.2 Vergleich der Befunde	10
2.3 Gegenüberstellung der Befunde mit den Pneumonieursachen	11
2.4 Diagnosevergleich mit dem Goldstandard	11
2.5 Doppelbefundung	11
2.6 Vergleich mit den Röntgen-Thorax-Befunden	12
2.7 Statistische Methoden	12
2.7.1 Cohen's Kappa	12
2.7.2 Receiver Operating Characteristic Curve	13
3. Ergebnisse	14
3.1 Pneumonien im Kollektiv	14
3.2 Übereinstimmung der Untersucher	15
3.3 Gehäufte Befunde bei verschiedenen Pneumonieursachen	16
3.4 Übereinstimmung mit dem Goldstandard	19
3.5 Sensitivität und Spezifität der Untersucher	21
3.6 Doppelbefundung	23
3.7 Röntgenuntersuchung im Vergleich zum Goldstandard	24
3.8 Vergleich zwischen Röntgen und Computertomographie	25
4. Diskussion	29

5. Fazit	36
6. Literaturverzeichnis	37
7. Abkürzungsverzeichnis	41
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	42
9. Eidesstattliche Erklärung	43
10. Lebenslauf	44
11. Danksagung	45

1. Einleitung

Heute ist die Knochenmarktransplantation (KMT) die Therapie der Wahl bei vielen malignen hämatologischen Erkrankungen. Zur Vorbereitung der Transplantation durchlaufen die Patienten eine Induktionstherapie, die zur Neutropenie mit Immunsuppression führt. In dieser Phase sind die Knochenmarkempfänger besonders anfällig für Infektionen, insbesondere Pneumonien^{1,2}.

Trotz der Einführung einer routinemäßigen Infektionsprophylaxe^{3,4} und frühzeitiger Therapie von Fieber in der neutropenen Phase ist die radiologische Diagnostik zur Suche des Infektionsherdes von großer Bedeutung. Durch die Detektion des Infektionsherdes und dessen Analyse kann das Erregerspektrum häufig eingegrenzt und damit die Therapie optimiert werden.

Retrospektiv wurde für den Zeitraum zwischen 1998 und 2006 untersucht, mit welcher Sensitivität und Spezifität die Thorax-Computertomographie die verschiedenen Pneumonieformen (bakteriell, atypisch, Pilz) nach KMT in der neutropenen Phase nachweisen kann und ob dabei eine Untersucherabhängigkeit besteht. Zusätzlich wurde geprüft, ob eine Mehrfachbefundung die Ergebnisse verbessern kann. Als Goldstandard wurde eine zusammenfassende Bewertung aller klinischen Ergebnisse einschließlich Verlauf und Mikrobiologie herangezogen.

2. Patienten & Methode

2.1 Befund-Erhebung

2.1.1 Patientengut

Die medizinischen Aufzeichnungen aller Patienten, die sich zwischen 1998 und 2006 auf der Transplantations-Station der Klinik für Innere Medizin C des Universitätsklinikums Greifswald befanden und eine Knochenmarktransplantation erhielten, wurden daraufhin durchgesehen, ob eine Computertomographie mit der gezielten Fragestellung nach einer Pneumonie in diesem Zeitraum vorlag. Daraufhin wurden 45 Patienten mit insgesamt 107 CT-Untersuchungen in die Studie eingeschlossen. Die CT-Untersuchungen erfolgten im Mittel 86 Tage nach der Knochenmarktransplantation (Standardabweichung: ± 184 Tage), wobei Patienten auch mehrere Untersuchungen durchlaufen haben können. Wenn ein Patient jedoch mehrmals eine Computertomographie erhielt, wurden nur die Untersuchungen in die Studie aufgenommen, die sich auf neu aufgetretene Erkrankungen bezogen. Die Aufteilung der Grunderkrankungen ist der Tabelle 1 [Tab. 1⁵] zu entnehmen und ist vergleichbar mit den Indikationen für allogene KMT im europäischen Durchschnitt. Nur der Anteil an Non-Hodgkin-Lymphomen ist in der vorliegenden Studie im Vergleich zum europäischen Durchschnitt der allogenen transplantierten Patienten erhöht, da in unserem Patientenkollektiv auch autologe Knochenmarktransplantationen durchgeführt wurden, welche ihren Einsatz in 30,5% bei Non-Hodgkin-Lymphomen finden⁵. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 31 Männern und 14 Frauen zusammen, wobei das Durchschnittsalter bei den CT-Untersuchungen 48 Jahre betrug (Standardabweichung: ± 13 Jahre).

Diagnose	Patienten-Population	allogene Knochenmark-Transplantationen in neun europäischen Ländern 2000
akute myeloische Leukämie	11 (24.5 %)	27,4 %
Non-Hodgkin-Lymphom	11 (24.5 %)	7,8 %
akute lymphatische Leukämie	9 (20 %)	19,6 %
chronisch myeloische Leukämie	7 (16 %)	20,6 %
chronisch lymphatische Leukämie	4 (9 %)	2,1 %
hämophagozytische Lymphohistiozytose	1 (2 %)	4,1 %
Morbus Hodgkin	1 (2 %)	1,2 %
sonstige Diagnosen	1 (2 %)	17,2 %
Gesamt	45 (100 %)	100 %

Tab. 1: Verteilung der Grunderkrankungen: Häufigkeit des Vorkommens der Grunderkrankungen in der Patientenpopulation im Vergleich zu im Jahr 2000 allogenen stammzelltransplantierten Patienten in 9 europäischen Ländern.

2.1.2 Computertomographie

Die CT-Untersuchungen wurden im Zeitraum von 1998 bis 2006 an 2 verschiedenen Computertomographen durchgeführt. Hierbei handelte es sich um ein Gerät von Siemens, dem Somatom Sensation 16, sowie einem Gerät von General Electric, dem HiSpeed CT/i.

Die Schichtdicken betragen 5, 6 und 7 mm und die Röhrenspannung 120 kV. Die 107 CT-Bilder wurden drei erfahrenen Radiologen zur Befundung anhand eines vorher erstellten Auswertebogens [Abb. 1] vorgelegt.

2.1.3 Auswertebogen

Der Auswertebogen setzte sich aus fünf Rubriken zusammen:

1. Patienten-spezifische Daten
2. Radiologische Befundung
3. Mikrobiologisch-pathologischer Teil
4. Röntgenbilder
5. Abschlussdiagnose bei Entlassung

Auswertebogen

1. Patienten-spezifische Daten

Name:

Alter:

Datum der Knochenmarktransplantation:

Grunderkrankung:

Geschlecht:

Aufnahmebedingung des Patienten (Husten, Fieber...)

CT Einstellung:

2. Radiologische Befunde

Lymphknoten: Menge:

Größe:

Erguss:

Form der Auffälligkeit

	Lokalisation: 1. Ober- / Mittel- / Unterlappen 2. uni- / bilateral 3. zentral / peripher	Größe
Halo		
Knoten		
Milchglastrübung		
Verdichtung / Konsolidierung		
Luftsichelzeichen (air-crescent)		

→ Radiologische Diagnose:

- ohne pneumonischen Befund
- bakterielle Pneumonie
- atypische Pneumonie
- Pilzpneumonie

3. Mikrobiologisch-pathologischer Teil

Pathologischer Befund:

- gewonnen durch:

Mikrobiologischer Befund:

4. Röntgenbilder

- ohne pneumonischen Befund
- bakterielle Pneumonie
- atypische Pneumonie
- Pilzpneumonie

5. Abschlussdiagnose bei Entlassung

Abb. 1: Auswertebogen: Darstellung des Auswertebogens zur Befund- und Datenerhebung.

2.1.3.1 Radiologische Befunde

Zuerst wurde der Abschnitt „radiologische Befunde“ bearbeitet, indem jedem Arzt (S. D., A. Sch., CH. W.) der Auswertebogen und die dazugehörigen CT-Bilder zur Beurteilung vorgelegt wurden. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass die Befundung der Bilder unabhängig von Patientendaten erfolgte. Die Radiologen begutachteten anhand vorher festgelegter Standardkriterien die CT-Bilder. Die Kriterien waren hierbei u.a. Halo-Effekte, Knoten, Konsolidierungen, Luftsichelzeichen und milchglasartige Trübung, alle einzeln aufgeschlüsselt nach Lage und Größe der angegebenen Struktur. Bei der radiologischen Befundung wurde zusätzlich auch auf thorakale Lymphknoten, differenziert in Anzahl und Größe, und eventuell vorhandene Pleuraergüsse geachtet.

Nach Beurteilung der einzelnen Kriterien erfolgte zum Schluss die Diagnosestellung des Radiologen, wobei diese zunächst frei formuliert und anschließend in eine der Kategorien „ohne pneumonischen Befund“, „bakterielle Pneumonie“, „atypische Pneumonie“ und „Pilzpneumonie“ eingeteilt wurde.

Als atypische Pneumonie werden Pneumonien bezeichnet, die viral bedingt sind oder durch Chlamydien, Mykoplasmen, Rickettsien, Legionellen, Mykobakterien und Parasiten wie Helminthen und Protozoen (z.B. *Pneumocystis jiroveci*) verursacht werden⁶. Pilzpneumonien zählen ebenfalls zu den atypischen Pneumonien, da diese Diagnose jedoch Konsequenzen für die Wahl der Therapie hat, wurden die Pilzpneumonien (z.B. durch *Aspergillus*, *Candida* oder *Cryptococcus*) in dieser Studie einer eigenen Kategorie zugewiesen.

2.1.3.2 Patienten-spezifische Daten

Im nächsten Schritt wurde das Transplantationsdatum und die Zeitdauer zwischen Transplantation und CT-Aufnahme ermittelt. Dabei wurden auch febrilen Temperaturen, Husten oder Dyspnoe zum Zeitpunkt der CT-Anfrage eruiert.

2.1.3.3 Mikrobiologisch-pathologischer Teil

Die bakteriologischen und virologischen Befunde wurden aus den Akten entnommen und mit einem erfahrenen Mikrobiologen ohne Kenntnis der mittels Computertomographie gestellten Diagnose auf ihre Relevanz hin evaluiert. Die vorhandenen Pathologien aus Biopsien und Obduktionen wurden zusätzlich ergänzt.

2.1.3.4 Röntgen-Thorax

Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der Röntgen-Thorax-Bilder, die vor den CT-Aufnahmen angefertigt wurden. Es lagen 92 Röntgenbilder von 42 Patienten vor. Für 3 Patienten existierten keine Röntgenaufnahmen in zeitlichem Zusammenhang (± 14 Tage) zur Computertomographie.

Bei der Auswertung wurden die im Archiv vorliegenden Röntgen-Erstbefunde auf pneumonische Infiltrationen hin evaluiert.

2.1.3.5 Goldstandard

Die Diagnose, die sich aus der Zusammenschau von mikrobiologischen Befunden, pathologischen Biopsie- und Obduktionsberichten und dem klinischen Bild des Patienten ergab, wurde als Goldstandard definiert.

2.2 Vergleich der Befunde

Um die Befunde, die von den einzelnen Untersuchern anhand der CT-Aufnahmen erhoben wurden, untereinander vergleichen zu können, wurden die radiologischen Zeichen in 5 Kategorien unterteilt (kein Befund, Knoten/Flecken, milchglasartige Trübung, Konsolidierung, mehrere Zeichen) und in Kreuztabellen [Tab. 3a-c] gegenübergestellt.

2.3 Gegenüberstellung der Befunde mit den Pneumonieursachen

Um eine Häufung bestimmter radiologischer Zeichen bei bestimmten Pneumoniearten feststellen zu können, wurden die erhobenen Befunde in einer Kreuztabelle den Pneumonieursachen gegenübergestellt. Hierbei fand einerseits eine Bewertung aller Zeichen einzeln statt, um Häufungen unabhängig von anderen Zeichen zu registrieren [Tab. 4a]. Andererseits wurden aber auch die Befundkombinationen untersucht, um eine Häufung bestimmter Befundmuster bei bestimmten Pneumoniearten zu erkennen [Tab. 4c]. Für eine genauere Aufgliederung der atypischen Pneumonien wurden diese noch unterteilt in viral bedingte Pneumonien, Pneumocystis jiroveci-, Mykoplasmen-, Chlamydien- und Tuberkulose-Pneumonien [Tab. 4b].

2.4 Diagnosenvergleich mit dem Goldstandard

Zur Feststellung der Diagnosengenauigkeit wurden die von den Befundern gestellten Diagnosekategorien (keine Pneumonie, bakterielle-, atypische- und Pilzpneumonie) dem Goldstandard in einer Kreuztabelle [Tab. 5] gegenübergestellt. Hiermit ließ sich nun mit der statistischen Methode nach Cohen's Kappa (siehe 2.7) einerseits die Übereinstimmung der Befunder mit dem Goldstandard bestimmen, andererseits konnte durch Gegenüberstellung einzelner Befunder deren Übereinstimmung miteinander überprüft werden. Mit Hilfe der Kreuztabelle ließ sich ebenso die Sensitivität und Spezifität der Befunder bezüglich der einzelnen Pneumoniearten, aber auch bezüglich der Erkennung einer Pneumonie allgemein, bestimmen.

2.5 Doppelbefundung

Um herauszufinden, ob eine Doppel- bzw. Mehrfachbefundung einen diagnostischen Vorteil erbringt, wurden mehrere Befunder zusammengefasst. Hierbei wurde retrospektiv bei 2 Befundern die Diagnose als richtig gewertet sobald ein Untersucher diese richtig gestellt hat. Ebenso wurde eine Diagnose

als falsch positiv gewertet sobald ein Untersucher eine Pneumonie diagnostiziert hat obwohl laut Goldstandard keine Pneumonie vorlag. Dies wurde in mehreren Untersucherkombinationen durchgeführt und dem Goldstandard gegenübergestellt.

2.6 Vergleich mit den Röntgen-Thorax-Befunden

Zur Evaluation der Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurden die erhobenen Befunde dem Goldstandard in einer Kreuztabelle gegenübergestellt. Hieraus ließen sich die Übereinstimmung sowie die Sensitivität und die Spezifität ableiten. Mit diesen Werten konnte nun ein direkter Vergleich mit den statistischen Methoden von Cohen's Kappa und der ROC-Kurve (siehe 2.7) zwischen Röntgen-Thorax und Computertomographie erstellt werden.

2.7 Statistische Methoden

2.7.1 Cohen's Kappa

Für die Bestimmung der Interrater-Reliabilität wurde die Methode nach Cohen's Kappa verwendet. Bei diesem Testverfahren wird die Verteilung von Ereignissen bezüglich ihrer Übereinstimmung in einer Kreuztabelle beurteilt. Es können Werte zwischen 0 und 1 auftreten, wobei 0 keinerlei Übereinstimmung und 1 absolute Übereinstimmung bedeutet.

Nach Landis / Koch ⁷ werden die Testwerte folgendermaßen eingeteilt:

- $\kappa = 0 - 0,2$ → leichte Übereinstimmung
- $\kappa = 0,21 - 0,4$ → ausreichende Übereinstimmung
- $\kappa = 0,41 - 0,6$ → mäßige Übereinstimmung
- $\kappa = 0,61 - 0,8$ → beachtliche Übereinstimmung
- $\kappa = 0,81 - 1,0$ → (fast) vollkommene Übereinstimmung

2.7.2 Receiver Operating Characteristic Curve

Zusätzlich wurde zum Vergleich der einzelnen Befunder und zum Vergleich der Computertomographie mit der Röntgen-Thorax-Aufnahme die Receiver Operating Characteristic (ROC-) Curve verwendet. Diese in der Radiologie zuerst verwendete Methode benutzt Wertepaare aus Sensitivität und Spezifität, die zusammen einen Punkt der ROC-Kurve bilden. Hierbei werden die X-Achse aus 1-Spezifität und die Y-Achse aus der Sensitivität gebildet. Der diagnostische Test weist eine Trennschärfe auf, wenn sich die Kurve signifikant von der Diagonalen (Sens. 0%, Spez. 100% – Sens. 100%, Spez. 0%) unterscheidet. Im Idealfall (100%ige Trennschärfe) liegt die Kurve auf der linken bzw. oberen Begrenzungsseite des umschließenden Quadrates. Je größer der Abstand der ROC-Kurve von der Diagonalen, desto besser die Trennschärfe des Tests. Ein Maß für die Güte des Tests ist die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC: Area under Curve). Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt⁸.

3. Ergebnisse

3.1 Pneumonien im Kollektiv

In 51 von 107 Computertomographien (48 %) lag laut Goldstandard eine Pneumonie vor. Diese 51 Pneumonien bestanden bei 35 Patienten, wobei bei 21 Patienten eine Pneumonieepisode vorlag, 12 Patienten hatten 2 Pneumonieepisoden und bei 2 Patienten lagen 3 Pneumonieepisoden vor. Alle Pneumonieepisoden waren unabhängig voneinander. Dabei handelte es sich in 24 Fällen um typische bakterielle (alveoläre) Pneumonien (6x Pneumokokken, 4x Haemophilus influenzae, 4x Klebsiellen, 2x Pseudomonas aeruginosa, 2x Staphylococcus spp.), 6 Fälle zeigten bei bestehender Klinik eine sehr gute Besserung der Symptome auf Antibiotikatherapie, es konnten aber keine Erreger nachgewiesen werden.

Erreger	Häufigkeit
<i>Typische Erreger</i>	
- Pneumococcus	6
- Haemophilus influenzae	4
- Klebsiella	4
- Pseudomonas aeruginosa	2
- Staphylococcus spp.	2
<i>Atypische Erreger</i>	
- Cytomegalie Virus	4
- Pneumocystis jiroveci	4
- Chlamydomphila pneumoniae	2
- Mycoplasma pneumoniae	2
- Parainfluenzavirus 3 (PIV 3)	2
- Herpes simplex Virus (HSV)	1
- Respiratory Syncytial Virus (RSV)	1
- Mycobacterium tuberculosis	1
<i>Pilzpneumonien</i>	
- Aspergillus	10

Tab. 2: Häufigkeit der Erreger in der Patientenpopulation: Die Verteilung der verschiedenen Erreger in der Patientenpopulation nach dem Goldstandard untergliedert in typische, atypische und Pilzpneumonien.

In 17 Fällen handelte es sich um atypische (interstitielle) Pneumonien (4x Cytomegalievirus, 4x Pneumocystis jiroveci, 2x Chlamydia pneumoniae, 2x Mycoplasma pneumoniae, 2x Parainfluenzavirus (PIV 3), 1x Respiratory Syncytial Virus (RSV), 1x Herpes Simplex virus (HSV), 1x Mycobacterium tuberculosis) und in 10 Fällen um Pilzpneumonien (interstitiell) (10x Aspergillus)) [Tab. 2⁹].

3.2 Übereinstimmung der Untersucher

Die erste Frage war, inwieweit eine Übereinstimmung bei den von den Untersuchern gefundenen radiologischen Zeichen bestand. In Tabelle 3a-c wurden die von den Befundern gesehenen radiologischen Veränderungen einander gegenübergestellt, so dass mit Hilfe von Cohen's Kappa deren Übereinstimmung ermittelt werden konnte. Zwischen den Befundern 1 und 2 ergab sich ein Kappa-Wert von $0,81 \pm 0,06$ mit einem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,01$. Beim Vergleich von Untersucher 1 mit Untersucher 3 entspricht Kappa einem Wert von $0,92 \pm 0,06$ (Signifikanzniveau $\alpha < 0,01$) bzw. von $0,80 \pm 0,06$ (Signifikanz $\alpha < 0,01$) beim Vergleich von Untersucher 2 und 3. Beim Vergleich dieser Werte fällt auf, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Befundern beim Ermitteln der einzelnen radiologischen Zeichen vorliegt. Nach Landis / Koch lag eine beachtliche bis ausgezeichnete Übereinstimmung vor.

		Untersucher 1				
		kein Befund	Knoten/Flecken	Milchglas	Konsolidierung	mehrere Befunde
Untersucher 2	kein Befund	34	-	-	-	-
	Knoten/Flecken	1	12	-	5	-
	Milchglas	-	-	1	2	-
	Konsolidierung	-	1	-	14	-
	mehrere Befunde	-	-	-	5	32

Tab. 3a

		Untersucher 2				
		kein Befund	Knoten/Flecken	Milchglas	Konsolidierung	mehrere Befunde
Untersucher 3	kein Befund	34	-	-	-	-
	Knoten/Flecken	-	17	-	1	-
	Milchglas	-	-	3	-	2
	Konsolidierung	-	1	-	12	-
	mehrere Befunde	-	-	-	2	35

Tab. 3b

		Untersucher 1				
		kein Befund	Knoten/Flecken	Milchglas	Konsolidierung	mehrere Befunde
Untersucher 3	kein Befund	34	-	-	-	-
	Knoten/Flecken	1	11	-	6	-
	Milchglas	-	-	1	3	1
	Konsolidierung	-	-	-	13	-
	mehrere Befunde	-	-	-	6	31

Tab. 3a-c: Übereinstimmung zwischen den Untersuchern in der CT: Zwischen Untersucher 1 und 2 betrug die Übereinstimmung $\kappa=0,8$, zwischen 1 und 3 war $\kappa=0,92$, und zwischen 2 und 3 erreichte $\kappa=0,79$.

3.3 Gehäufte Befunde bei verschiedenen Pneumonieursachen

Die Gegenüberstellungen der radiologischen Zeichen mit den Pneumonieformen in einer Kreuztabelle zeigen Tabelle 4a, b und c [Tab. 4a-c]. Tabelle 4a stellt die absolute Häufigkeit der Befunde dar, unabhängig von der Befundkombination. Hier fällt auf, dass 100% der Pilzpneumonien mit Knotenbildung einhergehen. Milchglas und Konsolidierungen sind mit 30% bzw.

40% ähnlich häufig vorhanden. Bei den atypischen Pneumonien kommen Knoten und Konsolidierungen mit jeweils 53% gleich häufig vor, Milchgastrübungen sind mit 35% etwas seltener. Bei den bakteriellen Pneumonien ist die Häufigkeitsverteilung ähnlich der der Pilzpneumonien, wobei die Konsolidierungen und Milchgastrübungen mit 63% bzw. 54% häufiger vorkommen als bei den Pilzen, die Knoten dagegen mit 75% etwas seltener sind.

Tabelle 4b zeigt, dass die Kombination der Befunde bei den atypischen Pneumonien aufgegliedert nach Erregern nicht bei allen Erregern gleich ist. So unterscheiden sich die Virus-, Mykoplasmen-, Chlamydien- und Tuberkulose-Pneumonie deutlich von der Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie. Erstere zeigen vornehmlich Knoten und Konsolidierungen, wobei nur relativ selten Milchgastrübungen zu finden sind. Bei der Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie findet man dagegen in allen Fällen Milchgastrübungen und nur vereinzelt Knoten und Konsolidierungen.

Tabelle 4c stellt die Befundkombinationen bei allen Pneumonien dar. Man kann hier erkennen, in welcher Zusammenstellung die einzelnen Befunde bei welcher Pneumonieform beobachtet wurden. So fällt auf, dass die Kombination aus allen drei Veränderungen, Knoten, Milchgastrübung und Konsolidierung mit 64% am häufigsten bei bakteriellen Pneumonien vorkommt. Immerhin zeigten 29% dieser Pneumonien diese Kombination. Ebenso fällt auf, dass 60% der Pilzpneumonien Knoten als alleiniges Merkmal aufweisen. Bei atypischen Pneumonien bestand die häufigste Kombination aus Knoten mit Konsolidierungen (24%). Diese Kombination war gleichhäufig wie das Vorkommen von Knoten allein (24%). Die Kombination Milchglas und Konsolidierung zeigte sich nur bei atypischen und bakteriellen Pneumonien; bei atypischen jedoch mit einem Anteil von 12% deutlich häufiger als bei den bakteriellen Pneumonien mit 4%.

		Pneumonieform			
		keine P.	bakteriell	atypisch	Pilz
	n = Goldstandard	56	24	17	10
Bester Untersucher	kein Befund	34 (61%)	1 (4%)	1 (6%)	-
	Knoten/ Flecken	14 (25%)	18 (75%)	9 (53%)	10 (100%)
	Milchglas	5 (9%)	13 (54%)	6 (35%)	3 (30%)
	Konsolidierung	7 (13%)	15 (63%)	9 (53%)	4 (40%)

Tab. 4a: Befunde bei Pneumonieformen: Die Tabelle gibt die absolute Befundhäufigkeit je Pneumonieform in der CT an (P. = Pneumonie).

	Virus incl. CMV (n=8)	CMV (n=4)	PcP (n=4)	Mykoplasmen (n=2)	Chlamydien (n=2)	TBC (n=1)
ohne Befund	-	1	-	-	-	-
Knoten	6	3	1	1	2	-
Milchglas	1	-	4	-	1	-
Konsolidierung	4	3	1	1	2	1

Tab. 4b: Befunde bei atypischen Pneumonien: Die Tabelle gibt die absolute Häufigkeit der Befunde bei atypischen Pneumonien an.

		Pneumonieform			
		keine P.	bakteriell	atypisch	Pilz
	n = Goldstandard	56	24	17	10
Bester Untersucher	kein Befund	34 (61%)	1	1	-
	Knoten/ Flecken	10	3	4 (24%)	6 (60%)
	Milchglas	1	1	3	-
	Konsolidierung	7	3	2	-
	Knoten+ Milchglas	4	4	-	-
	Milchglas+ Konsolidierung	-	1	2	-
	Knoten+ Konsolidierung	-	4	4 (24%)	1
	Knoten+ Milchglas+ Konsolidierung	-	7 (29%)	1	3

Tab. 4c: Befundkombinationen bei Pneumonieformen: Die Tabelle zeigt, dass Pneumonieformen mit bestimmten Befunden in der CT korrelieren. So zeigen 29% der bakteriellen Pneumonien knotige, milchglasartige und konsolidierende Veränderungen, während 24% der atypischen Pneumonien Knoten und Konsolidierungen aufweisen und ebenfalls 24% nur Knoten. 60% der Pilzpneumonien weisen allein noduläre Veränderungen auf (P. = Pneumonie).

3.4 Übereinstimmung mit dem Goldstandard

Bei der Interpretation der radiologischen Befunde bezüglich der Pneumonieform wurde von den Befundern eine der vier Diagnosen „keine Pneumonie“, „bakterielle Pneumonie“, „atypische Pneumonie“ oder „Pilzpneumonie“ gestellt. Diese Diagnose wurde dem Goldstandard gegenübergestellt [Tab. 5] und erneut mit der Methode nach Cohen's Kappa ausgewertet. Hierbei fanden sich Kappa-Werte von $\kappa=0,59 \pm 0,06$ bei Untersucher 1 ($\alpha<0,01$), $\kappa=0,64 \pm 0,06$ bei Untersucher 2 ($\alpha<0,01$) und $\kappa=0,61 \pm 0,06$ bei Untersucher 3 ($\alpha<0,01$). Diese Gegenüberstellung zeigt, dass bei der Übereinstimmung mit dem Goldstandard zwischen den Untersuchern keine signifikanten Unterschiede bestehen [Abb. 2]. Insgesamt betrachtet sprechen die Ergebnisse für eine mäßige bis beachtliche Übereinstimmung mit dem Goldstandard.

		Goldstandard			
		keine Pneumonie	bakteriell	atypisch	Pilz
Untersucher 1 Untersucher 2 Untersucher 3	Summe	56	24	17	10
	keine Pneumonie	50	2	1	-
		52	2	1	-
		46	1	1	-
	bakteriell	4	14	8	2
5		15	5	1	
atypisch	1	2	6	1	
	3	4	8	1	
Pilz	1	6	2	7	
	5	7	3	8	

Tab. 5: Gegenüberstellung der Untersucherergebnisse in der CT vs. Goldstandard: Die Gegenüberstellung zeigt, dass alle Pilzpneumonien in der CT als pathologisch erkannt wurden. Die Fehlerrate war bei den atypischen Pneumonien mit 53 - 65% am höchsten.

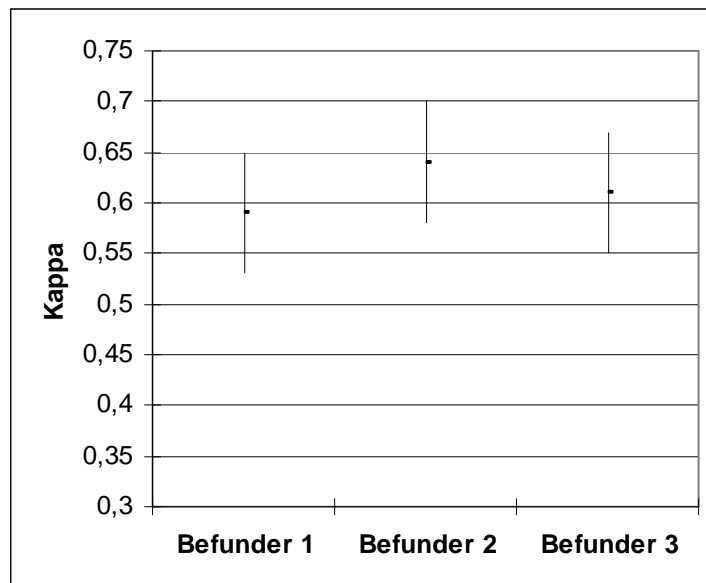


Abb. 2: Übereinstimmung der Untersucher mit dem Goldstandard: Die Abbildung zeigt die Übereinstimmung der von den Befundern gestellten Diagnosen mit dem Goldstandard.

Es fällt auf, dass alle Befunder bei der atypischen Pneumonie die niedrigste Sensitivität aufwiesen, nämlich zwischen 0,35 und 0,47. Ein Großteil der atypischen Pneumonien, zwischen 29% und 47%, wurden als bakterielle Pneumonien fehldiagnostiziert. Die Sensitivität der bakteriellen Pneumonien lag

zwischen 0,54 und 0,62 und war damit auch noch niedriger als die Sensitivität bei der Pilzpneumonie die mit 0,70 bis 0,90 den höchsten Wert erreichte.

Dieser hohen Sensitivität steht ein niedriger positiver prädiktiver Wert von 35% bis 60% gegenüber. Hierbei wurden am häufigsten bakterielle Pneumonien als Pilzpneumonien diagnostiziert; zwischen 30% und 38% der als Pilzpneumonie befundenen CT-Bilder erwiesen sich als bakterielle Pneumonien. Atypische Pneumonien und nicht pneumonische Lungenveränderungen wurden zu gleichen Teilen als Pilzpneumonie fehldiagnostiziert.

Die falsch negativen Ergebnisse waren bei allen Untersuchern ähnlich; zwischen 4% und 6% der Pneumonien wurden nicht erkannt. Auf alle Pneumonien bezogen betrug der negative prädiktive Wert 0,94 bis 0,96 und der positive prädiktive Wert 0,83 bis 0,92.

3.5 Sensitivität und Spezifität der Untersucher

Eine weitere Frage zur Differenzierung der Untersucher war die Fähigkeit zur Diagnostizierung einer Pneumonie unabhängig von der Ursache. Hierzu wurden die bakteriellen, atypischen und Pilzpneumonien zusammengefasst. Die hierbei auftretenden Unterschiede zwischen den Untersuchern lassen sich am besten in Form von Sensitivität und Spezifität darstellen. Untersucher 1 erreichte hierbei eine Sensitivität von 0,94 und eine Spezifität von 0,89, Untersucher 2 erreichte eine Sensitivität von 0,94 und eine Spezifität von 0,93, während Untersucher 3 eine Sensitivität von 0,96 und eine Spezifität von 0,82 erlangte [Abb. 3].

Beim Vergleich der Befunder untereinander wurde untersucht, wie häufig gleiche Aussagen getroffen wurden bzw. wie oft die Aussagen differierten. Hierfür wurden die Diagnosen der Befunder erneut in Kreuztabellen gegenübergestellt und mittels Cohen's Kappa verglichen.

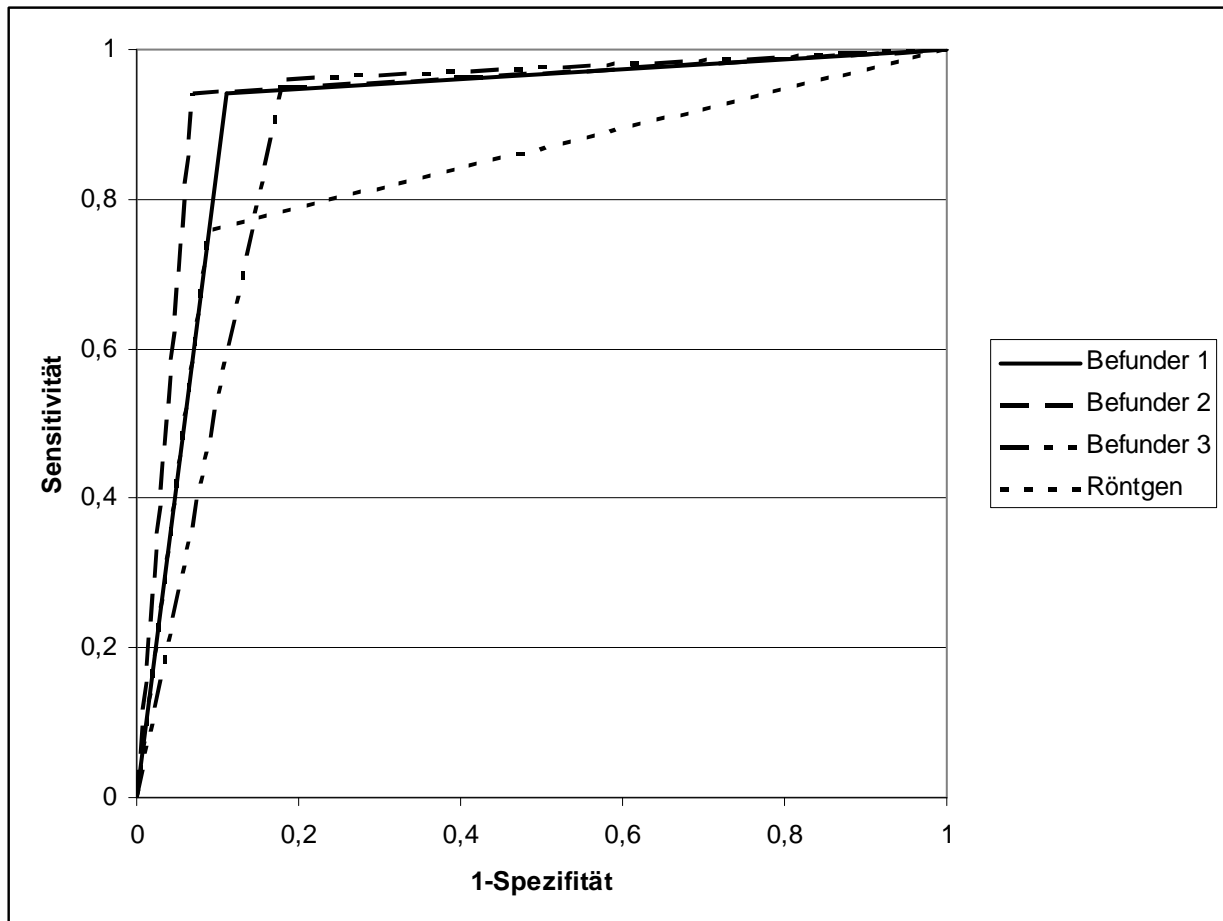
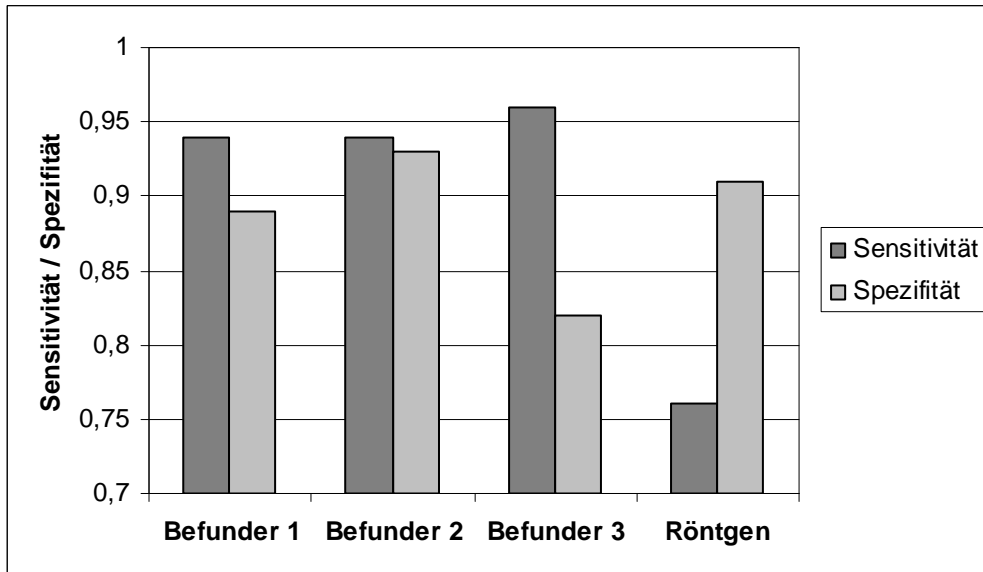


Abb. 3a und 3b: Sensitivität und Spezifität der CT-Befundung und des Röntgen-Thorax: Hier wurden jeweils die Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Befunder verglichen, wobei sich interindividuelle Unterschiede zeigen.

Dabei ergaben sich folgende Kappa-Werte: Untersucher 1 mit Untersucher 2: $\kappa=0,57 \pm 0,06$ ($\alpha<0,01$), Untersucher 1 mit Untersucher 3: $\kappa=0,51 \pm 0,06$ ($\alpha<0,01$), Untersucher 2 mit Untersucher 3: $\kappa=0,59 \pm 0,06$ ($\alpha<0,01$). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Werten. Alle Kappa-Werte zeigen eine mäßige Übereinstimmung.

3.6 Doppelbefundung

Wir haben in unserer Arbeit auch untersucht, inwiefern eine Doppelbefundung der CT-Bilder durch zwei erfahrene Radiologen sinnvoll ist und einen Qualitätsvorteil bei der Diagnosefindung erbringt. Hierfür wurden die Diagnosen jeweils zweier Befunder zusammengefasst, indem retrospektiv die Diagnose als richtig gewertet wurde sobald ein Untersucher die richtige Pneumonieursache diagnostiziert hatte. Diese Methode verschönt das Ergebnis etwas, da es sehr unwahrscheinlich ist, dass man sich stets auf die noch nicht bekannte richtige Diagnose einigt. Sobald von einem Befunder eine Pneumonie diagnostiziert wurde, wurde dies als Pneumonie gewertet, unabhängig davon ob eine solche vorlag oder nicht.

Bei dieser Doppelbefundung ergaben sich nun folgende Kappa-Werte nach Cohen: Untersucher 1 und Untersucher 2 erhielten zusammen eine Übereinstimmung mit dem Goldstandard von $\kappa=0,70 \pm 0,06$ ($\alpha<0,01$), Untersucher 1 und Untersucher 3 erreichten eine Übereinstimmung von $\kappa=0,66 \pm 0,06$ ($\alpha<0,01$) und Untersucher 2 und 3 kamen auf eine Übereinstimmung von $\kappa=0,66 \pm 0,06$ ($\alpha<0,01$). Wenn man die Diagnosen aller drei Untersucher auf diese Weise zusammenfasst ergibt sich ein Kappa von $\kappa= 0,69 \pm 0,06$ ($\alpha<0,01$). Sämtliche dieser Ergebnisse bedeuten eine beachtliche Übereinstimmung. Wie Abbildung 4 zeigt, ergibt sich aus der Mehrfachbefundung kein signifikanter Vorteil zur Diagnosestellung gegenüber der Einzelbefundung.

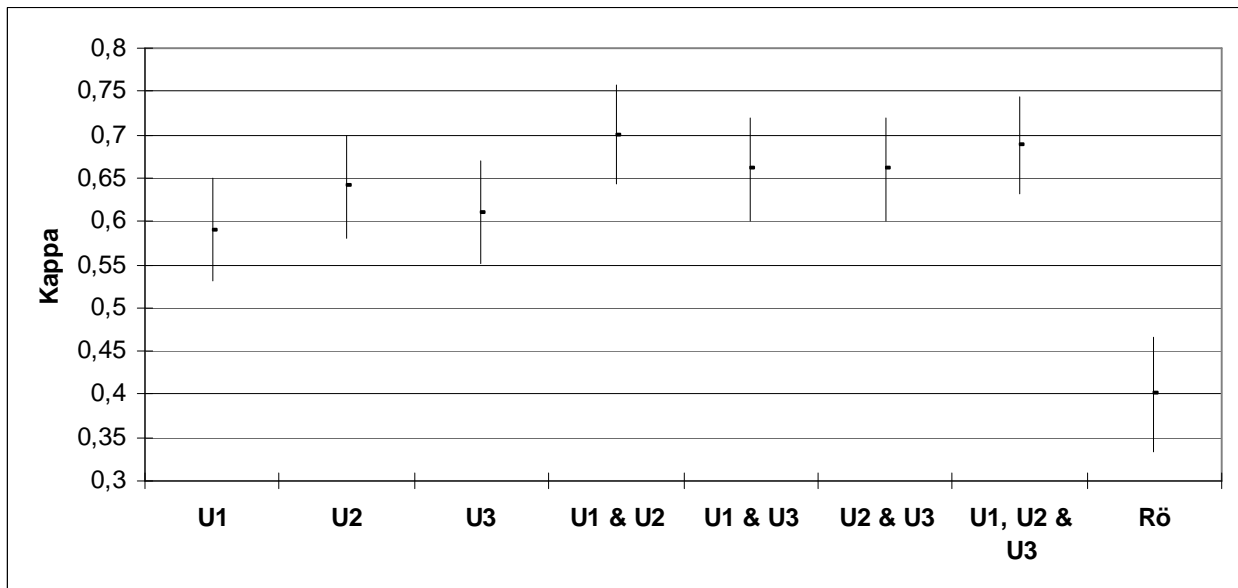


Abb. 4: Übereinstimmung der Doppelbefundung mit dem Goldstandard: Die Abbildung zeigt die Übereinstimmung der Mehrfachbefundungen mit dem Goldstandard. Zusätzlich wurden noch die Übereinstimmung zwischen den Röntgendiagnosen zum Goldstandard und die Ergebnisse der Befunder einzeln aufgeführt. (U1 = Untersucher 1, U2 = Untersucher 2, U3 = Untersucher 3, Rö = Röntgen)

3.7 Röntgenuntersuchung im Vergleich zum Goldstandard

92 Röntgenuntersuchungen wurden mit dem Goldstandard verglichen, wobei Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Aussagekraft ermittelt wurden. Von den 92 Röntgen-Bildern wurden 49 (53 %) als pathologisch befundet. Davon wurden 32 Bilder (35 %) den bakteriellen Erregern, 10 (11 %) den Pilzpneumonien und 2 (2 %) den atypischen Pneumonien zugeordnet. Beim Vergleich der Röntgenbilder mit dem Goldstandard in einer Kreuztabelle [Tab. 6] ergab sich ein Kappa von $0,40 \pm 0,07$ ($\alpha < 0,01$), was für eine geringe, noch ausreichende Übereinstimmung spricht. Im Vergleich zur Computertomographie [Abb. 4] zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied, d.h. die CT-Diagnostik ist bezüglich einer Aussage zur Ursache der Pneumonie signifikant näher am Goldstandard als die Röntgendiagnostik.

		Goldstandard			
		keine Pneumonie	bakteriell	atypisch	Pilz
	Summe	43	22	17	10
Röntgen	keine Pneumonie	39 (91 %)	4	7	1
	bakteriell	4	16 (73%)	9	3
	atypisch	-	1	1 (6%)	-
	Pilz	-	1	-	6 (60%)

Tab. 6: Gegenüberstellung Röntgen vs. Goldstandard: In dieser Gegenüberstellung ist zu erkennen, dass bei der Röntgendiagnostik gehäuft falsch negative Ergebnisse vorkommen und dass 94% aller atypischen Pneumonien nicht erkannt oder als typisch eingestuft wurden.

Bei der weiteren Analyse fielen dafür verschiedene Ursachen auf. Zum einen gab es eine hohe Anzahl falsch negativer Befunde (24%), was zu einem negativen prädiktiven Wert von 0,76 führte. Zum anderen wurden nur 6% der atypischen Pneumonien als solche erkannt, 53% der atypischen Pneumonien wurden dagegen für bakterielle Pneumonien gehalten und bei den restlichen 41% wurde keine Pneumonie erkannt.

Ebenso wie in der Computertomographie (70% - 90% der erkrankten Fälle) wurden auch im konventionellen Röntgen die Pilzpneumonien relativ gut diagnostiziert (60% der erkrankten Fälle), wobei im Röntgen die Pilzpneumonie weniger häufig mit bakteriellen Pneumonien verwechselt wurde.

Im Hinblick auf den Nachweis einer Pneumonie fanden sich für die Röntgenuntersuchung eine Sensitivität von 0,76 und eine Spezifität von 0,91. Im Vergleich zur CT haben wir hier eine um 18% - 20% geringere Sensitivität.

3.8 Vergleich zwischen Röntgen und Computertomographie

Zum direkten Vergleich der Befunder der Computertomographie untereinander und zum Vergleich der CT- mit den Röntgenuntersuchungen wurden zusätzlich noch zwei Receiver-Operating-Characteristic-Diagramme (ROC-Diagramme) erstellt. Das erste ROC-Diagramm ist spezifisch für die Erkennung der

einzelnen Pneumonietypen [Abb. 5]. Das heißt, nur wenn die vom Untersucher diagnostizierte Art der Pneumonie mit dem Goldstandard übereinstimmte, galt diese Pneumonie als erkannt. Die Analyse ergab daraufhin folgende AUC-Werte: Untersucher 1: 0,71 (95%-KI: 0,63 - 0,79); Untersucher 2: 0,75 (95%-KI: 0,67 - 0,83); Untersucher 3: 0,71 (95%-KI: 0,63 - 0,79). Hierbei fällt auf, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Radiologen bezüglich ihrer Befunde vorliegen, alle drei Befunder aber eine signifikante Trennschärfe zur zufälligen Verteilung aufweisen.

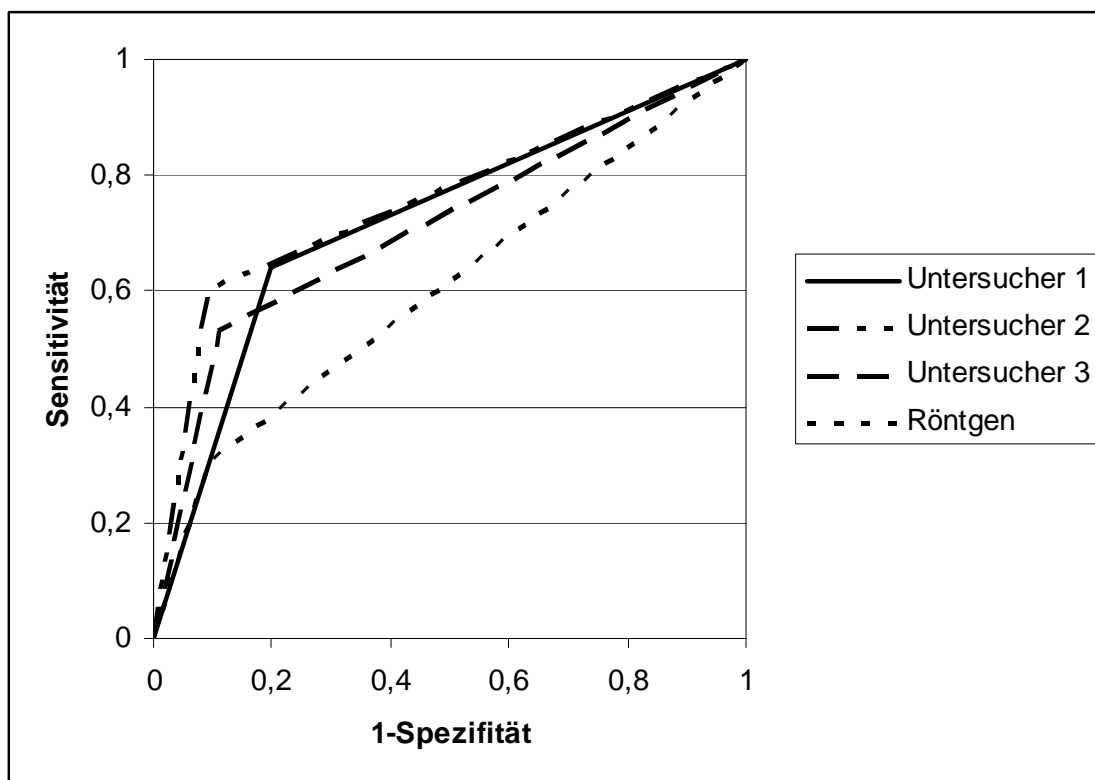


Abb. 5: Spezifität von Röntgen und CT in Bezug auf die Pneumonieart: Die Abbildung zeigt, dass die CT-Befundung bei allen 3 Untersuchern bessere Ergebnisse ergab als die Röntgen-Thorax Aufnahmen.

Zusätzlich wurde eine ROC-Kurve der Röntgenbefunde erstellt. Hierfür ergab sich eine AUC von 0,60 (95%-KI: 0,48 - 0,72). Dieser Wert weist keine signifikante Trennschärfe zur zufälligen Verteilung auf.

Bei der Erstellung des zweiten Diagramms wurden die verschiedenen Pneumonietypen und -ursachen nicht berücksichtigt, sondern es ging nur um

das allgemeine Erkennen einer Pneumonie [Abb. 6]. Hierbei wurden sowohl die einzelnen Radiologen verglichen, als auch die Befunder in Gruppen zusammengefasst. So bestand die erste Gruppe (im Folgenden CT1) aus allen drei Untersuchern. Sobald mindestens zwei von ihnen eine Pneumonie diagnostiziert hatten, galt diese als erkannt. In der zweiten Gruppe (im Folgenden CT2) wurden die Radiologen 1 und 2 zusammengefasst. Hier galt eine Pneumonie als erkannt, sobald einer von beiden Befundern sie erkannt hat.

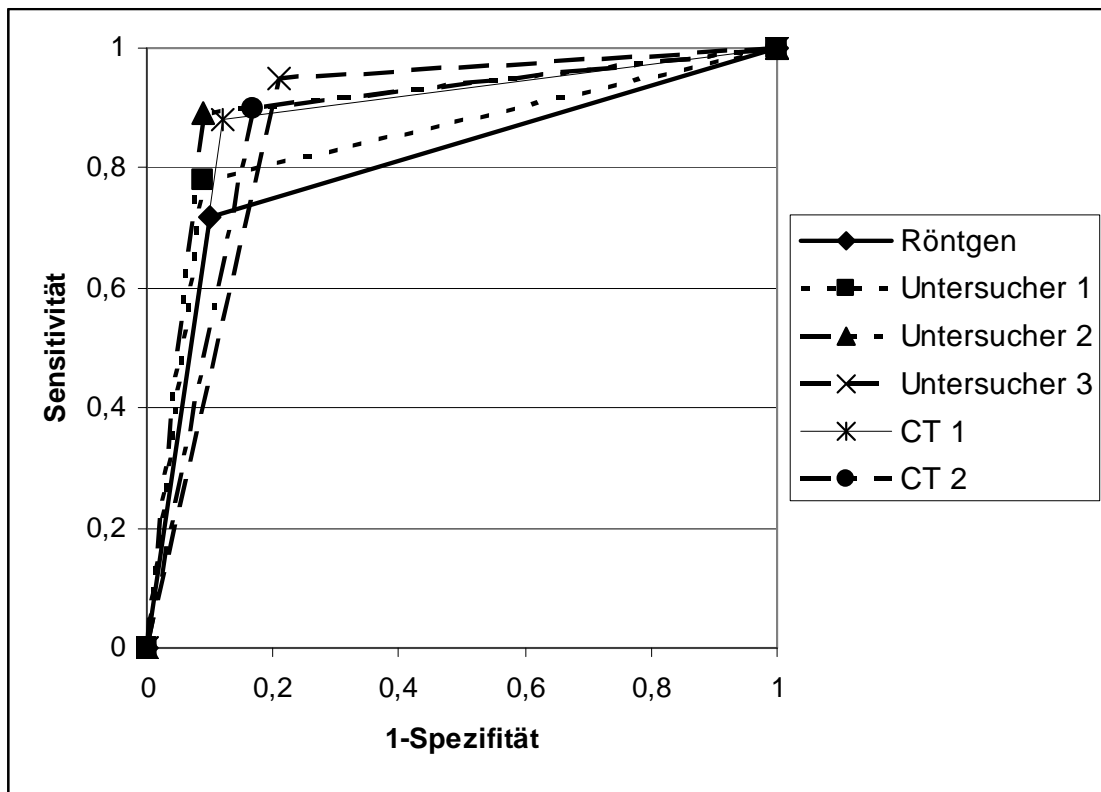


Abb. 6: Sensitivität von Röntgen und CT: In dieser Abbildung wird die Möglichkeit der beiden Diagnoseformen verglichen, unabhängig von der Pneumonieform eine Pneumonie zu erkennen. Hier gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Röntgen und CT.

Bei dieser Gegenüberstellung ergab sich ein AUC-Wert von 0,82 (95%-KI: 0,73 - 0,91) für die Röntgenbefunde. Für die Gruppe CT1 betrug der AUC-Wert 0,88 (95%-KI: 0,80 - 0,96) und für die Gruppe CT2 0,87 (95%-KI: 0,79 - 0,95). Bei Untersucher 1 lag die AUC bei 0,88 (95%-KI: 0,80 - 0,96), bei Untersucher 2 bei 0,91 (95%-KI: 0,85 - 0,98) und bei Untersucher 3 betrug sie 0,88 (95%-KI: 0,80 - 0,96).

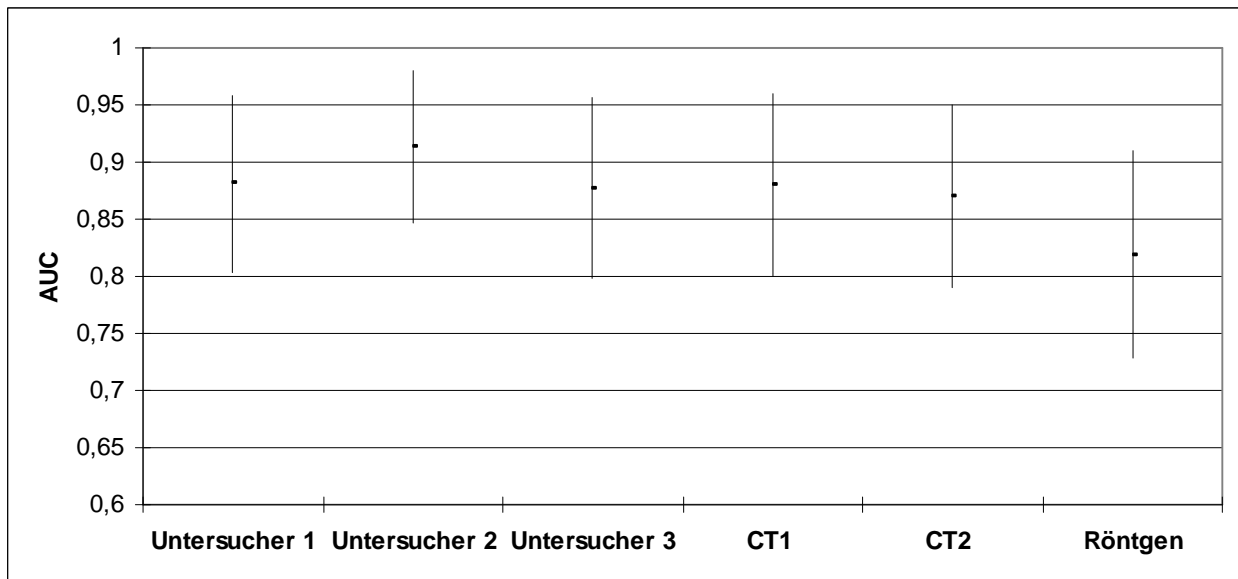


Abb. 7: Fähigkeit der Pneumonieerkennung: In dieser Abbildung sind die unterschiedlichen Fähigkeiten der Pneumonieerkennungen mit der AUC als Maß gegenübergestellt. (U1 = Untersucher 1, U2 = Untersucher 2, U3 = Untersucher 3, CT1 = U1, U2 & U3, CT2 = U1 & U2)

Bei der alleinigen Diagnose „Pneumonie“ ohne genauere Spezifizierung ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Röntgen und Computertomographie feststellen [Abb. 7]. Auch zeigte die ROC-Kurve, dass sich kein signifikanter Diagnosevorteil ergab, wenn die CT-Bilder von mehreren erfahrenen Radiologen befundet wurden, da sich die Ergebnisse nur minimal unterschieden.

4. Diskussion

Die Lunge ist das komplikationsträchtigste Organ bei immunsupprimierten Patienten und Infektionen sind die am meisten angetroffenen pulmonalen Veränderungen in dieser Patientengruppe. Aufgrund der hohen Mortalität und Morbidität zwingen Pneumonien zu einer schnellen Diagnose und Therapieeinleitung. Die bakteriologische Diagnostik benötigt unter Umständen längere Zeit und kann somit zu einer Verzögerung der Diagnosestellung führen. Obwohl bestimmte empirische Behandlungsschemata entwickelt und in solchen Fällen genutzt werden, können die radiologischen Befunde hilfreich sein, die Diagnosenfindung zu beschleunigen und die bestmögliche Antibiotikatherapie zu finden^{3,4}.

Die Schwierigkeit in der radiologischen Pneumoniediagnostik ist nicht das Erkennen einer Pneumonie, sondern das Zuordnen der radiologischen Befunde zu einzelnen Pneumonieformen. Dies zeigt auch die Arbeit von Brown, Miller und Müller aus dem Jahr 1994¹⁰, die feststellten, dass bei verschiedenen Erregern ähnliche Kombinationen von morphologischen Veränderungen zu finden sind und dadurch eine genaue Aussage zum Erreger schwierig ist.

Die Röntgen-Thorax-Aufnahme spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnostik von Lungeninfiltraten und der Therapiekontrolle. Jedoch hat der Röntgen-Thorax eine niedrigere Sensitivität bei der Erkennung früher Infektionen und die Befunde sind unspezifisch¹¹. Die Röntgen-Thorax-Befunde sind aufgrund der unterdrückten Entzündungsreaktion schwer zu erkennen und zu beurteilen. Die CT kann gewisse Einschränkungen der Röntgen-Thorax-Aufnahmen überwinden. So kann man mit der High-Resolution-Computertomographie (HRCT) 20% mehr Pneumonien bei Patienten mit Lungeninfektionen 5 Tage früher erkennen als mit der Röntgen-Thorax-Aufnahme¹². Deshalb ist die CT bei Patienten mit Fieber in der neutropenen Phase und unauffälligen oder fraglichen Röntgen-Thorax-Befunden indiziert. Die CT differenziert nach den Ergebnissen verschiedener Studien besser infektiöse von nichtinfektiösen pulmonalen Komplikationen^{13,14}.

Die radiologischen Befunde bakterieller Infektionen bei immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten sind identisch und manifestieren sich meist

durch fokale Konsolidierungen¹⁵. In Übereinstimmung mit der Literatur¹⁶ fanden wir Konsolidierungen bei 15 von 24 Patienten (63%) mit bakteriellen Infektionen. Bei 7 Patienten fanden wir begleitend milchglasartige Veränderungen, Knoten sowie Pleuraergüsse. Bei 8 Patienten ohne Konsolidierung fanden wir milchglasartige Veränderungen und Knoten als Zeichen einer Infektion. Obwohl Bronchopneumonien am häufigsten durch Staphylococcus und gramnegative Bakterien verursacht werden, können auch andere Krankheitserreger wie Mykoplasmen Bronchopneumonien verursachen¹⁷. Daher kann bei Patienten, die eine Bronchopneumonie aufweisen, die Ätiologie der Infektion aufgrund von radiologischen Befunden nicht gesichert werden.

Bei CMV-Infektionen können in der CT lückenhafte oder diffuse Konsolidierungen, milchglasartige Trübungen, kleine zentrilobuläre Knoten, bronchiale Wandverdickungen und eine Kombination aus Konsolidierung und netzartigen Verschattungen und Pleuraerguss vorkommen¹⁸. Bei Franquet et al. wurden bei 21 von 32 Patienten (66%) mit CMV-Infektion Milchglastrübung beobachtet. Die CT-Befunde zeigten auch multiple Knoten und Konsolidierung¹⁹. Dies korreliert mit unserer Arbeit, in der wir 2 Patienten mit CMV-Infektionen fanden, wobei wir in einem Patienten Milchglastrübung mit Knoten und Konsolidierung fanden und bei einer Patientin multiple multilokuläre Knoten und Konsolidierungen. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch McGuinness et al., die bei 9 von 21 Patienten milchglasartige Trübungen und bei 12 von 21 Knötchen fanden²⁰.

Die invasive pulmonale Aspergillose (IPA) kommt fast ausschließlich bei immunsupprimierten Patienten vor und verursacht eine signifikante hämorrhagische Infarzierung und Gewebsnekrose. Im frühen Stadium der Infektion zeigt die CT zum Teil einzelne oder multiple Knoten, oft mit umgebender Milchglastrübung, dem Halo-Zeichen. Dieses Zeichen bildet Hämorrhagien und Nekrosen um den nekrotischen Knoten ab, welcher aus Aspergillus Hyphen besteht²¹. Das Halo-Zeichen ist jedoch weder spezifisch noch sensitiv für die IPA und zeigt sich nur in etwa 50% der Fälle. Das Halo-Zeichen findet man auch bei anderen Infektionen, Neoplasien (Adenokarzinom, bronchoalveoläres Karzinom, Kaposisarkom), Wegenergranulomatose oder anderen Prozessen²². Trotzdem kann dieses Zeichen eine frühe und genaue

Diagnose im klinischen Kontext liefern. Wir haben das Halo-Zeichen nicht evaluiert, da der Großteil unserer CT-Scans im Standardverfahren mit einer Schichtdicke zwischen 5 und 10 mm angefertigt wurden und nicht als HRCT, bei welchem man das Halo-Zeichen besser beurteilen kann.

Heussel et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass Aspergillusinfektionen oft mit Milchglas, Knoten und Konsolidierungen verbunden sind²³. Mori et al. berichteten, dass die CT in 20 von 21 febrilen Knochenmarkempfängern mit IPA Knoten zeigte und davon 7 mit Kavernenbildung einhergingen²⁴. Ähnlich zu diesen Arbeiten fanden wir Knoten in 10 von 10 Patienten mit pulmonaler Aspergillose. Bei 3 Patienten kamen zusätzlich zur Knotenbildung noch Milchglastrübungen und Konsolidierungen vor. Konsolidierungen traten bei 4 von 10 Patienten auf, was wie auch in den obig genannten Arbeiten nicht das Hauptmerkmal der IPA war. Als Hauptmerkmal stellte sich bei den Pilzpneumonien die Knotenbildung (100% der Fälle) dar. Bei uns zeigte sich nur in einem Fall (10%) eine Kavernenbildung, wobei wir das Luftsichelzeichen²⁵ nicht beobachten konnten. Hierbei handelt es sich um eine knotenförmige Trübung, die retrahiertes und infarziertes Lungengewebe darstellt, welches von einer Kaverne randständig umgeben wird. Auch wenn dieses Zeichen für die IPA nicht spezifisch ist, so ist es unter angemessenen klinischen Gegebenheiten doch sehr charakteristisch²¹. In unserer Arbeit waren je nach Befunder zwischen 41% und 45% der Pilzpneumoniediagnosen richtig, was Angaben der Literatur entspricht, so erhielten Won et al. 50% korrekte Vorhersagen²⁶. Bei unseren Untersuchungen wurde die Pilzpneumonie in der CT stets als Pneumonie erkannt und nicht als Veränderung anderer Genese fehldiagnostiziert. Auch wurden mit dem konventionellen Röntgen 60% der Pilzpneumonien erkannt. Diese Rate wurde nur bei den bakteriellen Pneumonien mit 73% übertroffen.

Pneumocystis jiroveci ist ein Einzeller welcher ursprünglich als Protozoon klassifiziert wurde, da er auf Antiprotozoenmittel wie Pentamidine reagiert. Neuere Studien ziehen jedoch in Betracht, dass *Pneumocystis jiroveci* zur Gattung der Pilze gehört²⁷. In der exsudativen Phase der Infektion füllen sich die Alveolen mit einem schaumigen Eosinophilenexsudat welches sowohl trophozoite und zystische Formen des Organismus als auch Fibrin und untergegangene Pneumozyten enthält. Die exsudative Phase der

Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie zeigt sich in der Röntgen-Thorax-Aufnahme durch verschleierte, granulomatöse Trübungen und in der HRCT als milchglasartige Trübung. In der interstitiellen Phase der Infektion proliferieren Typ II Pneumozyten, um die Lücke in der alveolaren Basalmembran zu schließen, woraufhin Makrophagen und Monozyten in das Lungeninterstitium einwandern. Die interstitielle Phase ist gekennzeichnet durch retikuläre Trübungen in der Röntgen-Thorax-Aufnahme, sowie intra- und interlobuläre septale Verdickungen in der HRCT²⁸. Die häufigsten CT-Merkmale sind nach Bergin et al. Milchglastrübungen oder Konsolidierungen oder die Kombination aus beiden²⁹. Eine zentrale oder perihiläre Trübung kann bestehen und wird dann als typisch für Pneumocystis jiroveci angesehen.

Auch bei unserer Arbeit fanden wir bei Pneumocystis jiroveci einheitliche Ergebnisse. So zeigten sich 3 von 4 Pneumocystis-jiroveci-Pneumonien durch das alleinige Vorliegen von Milchglastrübungen, meist zentral und peripher. Dies sind 60% der allein vorliegenden Milchglastrübungen. Bei den übrigen 40% handelte es sich um bakterielle Pneumonien bzw. Lungenveränderungen nichtpneumonischer Genese. Bei der vierten Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie lag ebenfalls eine Milchglastrübung vor jedoch in Kombination mit Knoten und Konsolidierungen.

In unserer Arbeit war die Übereinstimmung der Befunder untereinander und mit dem Goldstandard mäßig bis beachtlich bezüglich der Pneumonieerreger (Kappa: 0,59-0,64). Dies zeigt jedoch, dass zwischen den einzelnen Untersuchern und dem Goldstandard Differenzen auftraten. Die unterschiedlichen Befundergebnisse bezüglich der Pneumonieerreger waren dabei nicht auf nicht erkannte Röntgenzeichen zurückzuführen, denn die Übereinstimmung beim Erkennen radiologischer Zeichen war sehr hoch (Kappa: 0,80-0,92). So sind die Abweichungen bei den radiologischen Zeichen hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Befundmerkmale „Verdichtung / Konsolidierung“ und „Knoten“ unterschiedlich interpretiert wurden. Auch war in der Gegenüberstellung der radiologischen Zeichen mit den Pneumonieformen nur eine leichte Häufung bestimmter Zeichen bei bestimmten Pneumonien zu erkennen und keine klaren Zuordnungen. So ergab sich trotz einer hohen Übereinstimmung bei den radiologischen Zeichen nur eine mäßige Übereinstimmung bezüglich der Pneumonieart bei den Befunden der

Radiologen untereinander bzw. zum Endbefund. Ursächlich hierfür ist, dass vor allem die atypischen Pneumonieerreger sehr unspezifische radiologische Veränderungen hervorrufen können, so dass man nicht eine bestimmte Veränderung einem einzelnen Erreger zuordnen kann. So fanden Polverosi et al., dass ein Keim bei verschiedenen Patienten verschiedene radiologische Befunde hervorrufen kann, aber andererseits auch verschiedene Keime zu den gleichen Veränderungen führen können³⁰. So zeigt auch die vorliegende Studie, dass z.B. bei der Pilzpneumonie in 10 von 10 Fällen Knoten vorkamen, dies aber nur 20% aller Befunde mit Knoten darstellt. Die übrigen Knoten entstanden aufgrund von bakteriellen und atypischen Pneumonien sowie anderen nicht pneumonischen Ursachen. Auch war die Kombination aus Knoten, Milchglatrübung sowie Konsolidierung bei 64% der bakteriellen Pneumonien vorhanden, doch kam sie auch in 9% bei atypischen und in 27% bei Pilzpneumonien vor. Bei der atypischen Pneumonie waren Knoten und Konsolidierungen in Kombination sowie Knoten allein die häufigsten Erscheinungen, wobei 44% der Knoten / Konsolidierungen auch bei bakteriellen Pneumonien vorkamen.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass zwischen einzelnen Untersuchern weder bei der Bestimmung der radiologischen Zeichen noch bei deren Interpretation bezüglich der Pneumonieerreger ein signifikanter Unterschied bestand. Bei allen Befundern lag bezüglich der Erkennung der Pneumonieursache eine mäßige bis beachtliche Übereinstimmung mit dem Goldstandard vor und auch untereinander ergaben sich mäßige Übereinstimmungen. Bei der Frage nach der Erkennung einer Pneumonie unabhängig der Ursache lagen bei allen Untersuchern konstant hohe Sensitivitäten zwischen 0,94 und 0,96 vor. Des weitern gab es keine signifikanten Vorteile, die CT-Bilder von mehreren erfahrenen Radiologen befunden zu lassen. Weder bei der Pneumonieerkennung noch bei der Feststellung der Art der Pneumonie konnten wir einen signifikanten Unterschied feststellen.

Da es sich bei den untersuchten Patienten um immunsupprimierte Patienten handelte, standen diese unter einer sehr engmaschigen und strengen medizinischen Überwachung, d.h. schon die frühesten Anzeichen einer Erkrankung / Pneumonie wurden der Diagnostik zugeführt, wobei noch nicht unbedingt radiologische Korrelate ausgebildet waren, geschweige denn das

typische Vollbild der Erkrankung. Dies erschwerte die erregerspezifische Diagnostik beachtlich und erklärt die geringere Sensitivität des Röntgen gegenüber der CT. So stellten auch Heussel et al. in Ihrer Arbeit fest, dass bei Patienten mit klinischen Symptomen einer Pneumonie und unauffälligem Röntgen-Thorax die Indikation für eine HRCT gestellt ist ²³. Zu diesem Ergebnis kamen wir auch in unserer Arbeit, da bei uns die Sensitivität des Röntgens gegenüber der CT um 18% bis 20% niedriger lag.

Was in der Praxis zu berücksichtigen ist und die Differenzialdiagnose erleichtern kann, sind die klinischen Angaben zum Patienten, die der Radiologe mit der Anforderung im Regelfall erhält. Durch den Verlauf der Symptome können oft schon bestimmte Erkrankungen ausgeschlossen werden bzw. wird der Verdacht durch bestimmte Symptome in eine gewisse Richtung gelenkt. Hierauf wurde in dieser Arbeit aber absichtlich verzichtet, um die Aussagekraft der Bilder beurteilen und vergleichen zu können.

Was die Diagnostik bei immunsupprimierten Patienten zusätzlich erschwert, ist das Fehlen einer einheitlichen, auf das gesamte Patientenkollektiv anwendbaren diagnostischen Referenzmethode, wie zum Beispiel eine Bronchoalveoläre Lavage (BAL) oder eine Lungenbiopsie. Da alle Patienten der Studie immunsupprimiert und thrombopen waren, war ein solcher Eingriff oft mit einem zu hohen Blutungs- und Infektionsrisiko verbunden. Aus diesem Grund stand das Ergebnis solcher Untersuchungen nur in wenigen Fällen zur Verfügung und wir mussten uns hauptsächlich auf weniger sensitive Methoden wie Rachenabstriche, Rachenspülungen, Sputumanalysen und Blutkulturen zur Erregersuche beschränken. So zeigten Fujitani et al. in ihrer Arbeit, dass die Sensitivität und Spezifität der endotrachealen Aspiration, falls eine antibiotische Therapie im Behandlungsschema in Betracht gezogen wurde, im Vergleich zur BAL bei 81,2% bzw. 61,9% lag³¹.

In der Gruppe der knochenmarktransplantierten Patienten treten Infektionen als Folge der Immunsuppression bedingt durch die Transplantation auf. Die seit der Transplantation vergangene Zeit kann bei der Bestimmung der Ätiologie einer pulmonalen Infektion hilfreich sein. In der frühen Post-Transplantationsphase (Prä-Engraftmentphase = 0-30 Tage nach KMT) treten gehäuft bakterielle und Pilzinfektionen auf, verursacht durch die Neutropenie und die Schädigung der Mukosa. In der Post-Engraftmentphase 31-100 Tage nach KMT sind sowohl die

zelluläre als auch die humorale Abwehr abgeschwächt, CMV ist in dieser Phase der wahrscheinlichste invasive Keim. Immunsuppressiva, eingesetzt gegen die Graft-Versus-Host-Disease können zusätzlich zu bakteriellen und Pilzinfektionen führen. In der späten Post-Transplantationsphase (100 Tage und länger) sind Infektionen selten, es sei denn die Patienten leiden an einer chronischen GvHD^{32,33,34,35}.

In unserer Studie beurteilten wir die CT-Befunde von Pneumonien bei immunsupprimierten Patienten mit dem Ziel, die Genauigkeit der Diagnose der ersten Wahl bezüglich der Art der Infektion zu evaluieren. Diejenigen Patienten, deren Fieber auf empirische Therapie ansprach und die daraufhin keine CT-Thorax-Aufnahme erhielten, wurden in diese Studie nicht eingeschlossen. Daher haben wir nicht die Häufigkeit der Pathogene bezüglich der Post-Transplantationsphase beurteilt und die Diagnoseentscheidungen fielen ohne die Transplantationsphase in Betracht zu ziehen.

Kritisch ist anzumerken, dass in der vorliegenden Studie manche Diagnosen auf dem Ergebnis der empirischen Therapie und dem klinischen Follow-up basieren, da die Bronchoskopie, BAL und die mikrobiologischen Auswertungen nur beschränkt Ergebnisse lieferten. Außerdem erhielten wir die meisten CT-Scans durch ein 16 Zeiler CT-Gerät, mit einer 5 mm - Schichtdicke. Obwohl die Schichtdicke genügend Informationen zur Differenzialdiagnose pulmonaler Infektionen liefert, konnten gewisse HRCT Besonderheiten, wie z.B. das Halo-Zeichen, nur ungenügend evaluiert werden.

5. Fazit

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Computertomographie bei immunsupprimierten Patienten mit Fieber unklarer Genese zur Diagnosefindung zu bevorzugen ist, da in diesen Fällen die Diagnose der Pneumonieart von hohem therapeutischen Interesse ist. Wie aus der Literatur hervorgeht, besitzt die Computertomographie gegenüber dem Röntgen-Thorax einen Diagnosevorteil von 5 Tagen. Wenn es dagegen nur um den Ausschluss einer Pneumonie(diagnose) im Allgemeinen geht, z.B. beim Staging vor Therapiebeginn, ist das konventionelle Röntgen mit einer ebenfalls hohen Sensitivität der Computertomographie aufgrund der geringeren Strahlenexposition unter Umständen vorzuziehen.

Weiter zeigte unsere Arbeit, dass kein signifikanter Unterschied bei der Pneumonieerkennung zwischen den erfahrenen Befundern bestand und auch eine Mehrfachbefundung keinen signifikanten diagnostischen Vorteil erbrachte.

6. Literaturverzeichnis

- 01 Thomas ED, Storb R, Clift RA et al. Bone-marrow transplantation. N Engl J Med. 1975 Apr 24; 292(17):895-902.
- 02 van Burik JA, Weisdorf DJ. Infections in recipients of blood and marrow transplantation. Hematol Oncol Clin North Am. 1999 Oct; 13(5):1065-89
- 03 Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. Ann Intern Med 2003; 138 (9): 705-713
- 04 Lew MA, Kehoe K, Ritz J, et al. Ciprofloxacin versus trimethoprim / sulfamethoxazole for prophylaxis of bacterial infections in bone marrow transplant recipients: A randomized, controlled trial. J Clin Oncol 1995; 13 (1): 239-250
- 05 Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. Blood 2002; 100: 2374-2386
- 06 Fernández Alvarez R, Suárez Toste I et al. Treatment and course of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens, Arch Broncopneumol 2006 Sep; 42(9):430-3.
- 07 J. R. Landis, G. G. Koch. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977 Mar; 33(1):159-74
- 08 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. Radiology 1982, 143; 29-36
- 09 Demirkazik FB, Akin A, Uzun O et al. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. Diagn Interv Radiol. 2008 Jun; 14(2):75-82
- 10 Brown MJ, Miller RR, Müller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host: CT and pathologic examination findings, Radiology 1994; 190; 247-254

- 11 Oh YW, Effmann EL, Godwin JD. Pulmonary infections in immunocompromised hosts: the importance of correlating the conventional radiologic appearance with the clinical setting. *Radiology* 2000; 217:647-656
- 12 Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: Use of thin section CT. *AJR* 1997; 169: 1347-1353
- 13 Barloon JT, Galvin JR, Mori M et al. High-resolution ultrafast chest CT in the management of febrile bone marrow transplant patients with normal or nonspecific roentgenograms. *Chest* 1991; 156:53-60
- 14 Primack SL, Müller NL. High-resolution computed tomography in acute diffuse lung disease in the immunocompromised patient. *Radiol Clin North Am* 1994; 32:731-744.
- 15 McLoud TC, Naidich DP. Thoracic disease in the immunocompromised patient. *Radiol Clin North Am* 1994; 30: 525-554.
- 16 Vilar J, Domingo ML, Soto C et al. Radiology of bacterial pneumonia. *Eur J Radiol.* 2004 Aug; 51(2):102-13.
- 17 Lee I, Kim TS, Yoon HK. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: CT features in 16 patients. *Eur Radiol.* 2006 Mar; 16:719-25.
- 18 Gasparetto EL, Ono SE, Escuissato D et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: high resolution CT findings. *Br J Radiol* 2004; 77:724–7.
- 19 Franquet T, Lee KS, Müller NL. Thin-section CT findings in 32 immunocompromised patients with cytomegalovirus pneumonia who do not have AIDS. *AJR* 2003; 181:1059-1063.
- 20 McGuinness G, Scholes JV, Garay SM et al. Cytomegalovirus pneumonitis: spectrum of parenchymal CT findings with pathologic correlation in 21 AIDS patients. *Thoracic Radiol* 1994; 192:451–9.
- 21 Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM et al. The radiologic spectrum of pulmonary *Aspergillus* infections. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26:159-173.

- 22 Caillot D, Casasnovas O, Bernard A et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15: 139-147.
- 23 Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: Use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796-805.
- 24 Mori M, Galvin JR, Barloon TJ et al. Fungal pulmonary infections after bone marrow transplantation: Evaluation with radiography and CT. *Radiology* 1991; 178: 721-726.
- 25 Caillot D, Couaillier JF, Bernard A et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001 19: 253-259.
- 26 Won HJ, Lee KS, Cheon JE et al. Invasive pulmonary aspergillosis: Prediction at thin-section CT in patients with neutropenia - a prospective study. *Radiology* 1998; 208:777-782.
- 27 Varela Aguilar JM, Medrano Ortega FJ, Calderón Sandubete E et al. *Pneumocystis jiroveci*: a new name for an old pathogen. *Rev Clin Esp.* 2006 Jun; 206:278-80.
- 28 Crans CA Jr, Boiselle PM. Imaging features of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Crit Rev Diagn Imaging* 1999; 40:251-284.
- 29 Kuhlman JE, Kavuru M, Fishman EK et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: spectrum of parenchymal CT findings. *Radiology* 1990; 175:711-714.
- 30 Polverosi R, Zanellato E, Zanlungo P. Slow-resolution pneumonia: radiologic and tomodensitometric features. *Radiol Med.* 1997; 93: 520-6.
- 31 Fujitani S, Cohen-Melamed MH, Tuttle RP et al. Comparison of semi-quantitative endotracheal aspirates to quantitative non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Respir Care.* 2009 Nov; 54:1446-8.

- 32 Krüger W, Rüssmann B, Kröger N et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation-a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23:589-597.
- 33 Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: A European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002; 117:444-450.
- 34 Ochs L, Shu XO, Miller J et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: Comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood* 1995; 86:3979-3986.
- 35 Leung AN, Gosselin MV, Napper CH et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: Clinical and radiographic findings. *Radiology* 1999; 210:699-710.

7. Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under curve
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CMV	Cytomegalie-Virus
CT	Computertomographie
GvHD	Graft-Versus-Host-Disease
HRCT	High-Resolution Computertomographie
IPA	Invasive pulmonale Aspergillose
KMT	Knochenmarktransplantation
ROC	Receiver Operating Characteristic

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1	Auswertebogen
Abb. 2	Übereinstimmung der Untersucher mit dem Goldstandard
Abb. 3 a+b	Sensitivität und Spezifität der CT-Befundung und des Röntgen-Thorax
Abb. 4	Übereinstimmung der Doppelbefundung mit dem Goldstandard
Abb. 5	Spezifität von Röntgen und CT in Bezug auf die Pneumonieart
Abb. 6	Sensitivität von Röntgen und CT
Abb. 7	Fähigkeit der Pneumonieerkennung
Tab. 1	Verteilung der Grunderkrankungen
Tab. 2	Häufigkeit der Erreger in der Patientenpopulation
Tab. 3 a-c	Übereinstimmung zwischen den Befunden im CT
Tab. 4a	Befunde bei Pneumonieförmern
Tab. 4b	Befunde bei atypischen Pneumonien
Tab. 4c	Befundkombinationen bei Pneumonieförmern
Tab. 5	Gegenüberstellung der Untersucherergebnisse im CT vs. Goldstandard
Tab. 6	Gegenüberstellung Röntgen vs. Goldstandard

9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Stefan Haupt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Stralsund, den 27.09.2010

Stefan Haupt

10. Lebenslauf

Name Stefan Klaus Walter Haupt
Geburtsdatum und -ort 05.09.1982 in Freudenstadt
Nationalität deutsch
Familienstand verheiratet, keine Kinder

Schulbildung

08/1989 - 06/1999 Grundschole und Gymnasium, Freudenstadt
08/1999 - 07/2000 Collegiate High School, Richmond, Virginia, USA
08/2000 - 06/2002 Gymnasium, Freudenstadt
Abschluss: Abitur (Note: 1,6)

Zivildienst Pflegehelfer in der Waldhausklinik, Deuringen

Hochschulausbildung

Seit 10/2003 Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-
Arndt-Universität Greifswald
09/2005 Ärztliche Vorprüfung (Note: 2,0)
11/2009 Staatsexamen (Note: 2,0)

Praktisches Jahr

1. Tertial Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum
Greifswald (2008)
2. Tertial Allgemeine Innere Medizin, Regionalspital
Laufenburg, Universität Basel, Schweiz (2008/2009)
3. Tertial Chirurgie, Universitätsklinikum Greifswald (2009)

11. Danksagung

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Norbert Hosten für die Anregung zur Bearbeitung dieses Themas und die Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein Dank geht weiterhin an alle Ärzte / Ärztinnen der Transplantationsstation der Klinik für Innere Medizin C der E.-M.-Arndt-Universität Greifswald, sowie an alle Mitarbeiter des Friedrich-Loeffler-Institut für Medizinische Mikrobiologie die während ihrer Routinearbeiten meine Nachforschungen stets freundlich und hilfsbereit unterstützten.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stefan Diederich, Chefarzt der Klinik für Radiologie des Marien Hospitals Düsseldorf, sowie Frau Dr. med. Annette Schimming und Frau Dr. med. Christiane Weigel, die die CT-Untersuchungen als Experten auswerteten.

Auch Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. habil. Lutz Gürtler, der die Auswertung der mikrobiologischen Befunde vornahm, möchte ich herzlich danken.

Herrn Dr. rer. med. Michael Wodny vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der E.-M.-Arndt-Universität Greifswald danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Abschließend möchte ich meiner Frau, meiner Mutter, meinen Schwiegereltern und allen anderen, die durch Korrekturlesen oder regelmäßige Aufmunterungen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, danken.