

## Einleitung

Was ist Bronchoskopie 2005? Bronchoskopie 2005 ist mehr als der Blick in die Atemwege. Die Bronchologie ist wesentlicher Kernkompetenz-Bereich der Pneumologie. Von den bahnbrechenden Untersuchungen Gustav Kilians am Ende des 19. Jahrhunderts bis heute hat die Bronchologie innerhalb der Lungenheilkunde ständig an Bedeutung gewonnen. Mithilfe der Bronchoskopie und der bronchoskopischen Materialgewinnung lassen sich heute grundlagenwissenschaftliche und klinisch-wissenschaftliche Fragen bearbeiten. Die Bronchoskopie ist heute ein wichtiges Instrument zur Früherkennung und Diagnostik pulmonaler Erkrankungen. Sie verbindet die Pneumologie mit vielen anderen Fächern in der Medizin insbesondere auch in der Intensivmedizin. Und die Interventionelle Bronchologie ermöglicht therapeutische Interventionen im kurativen wie im palliativen Bereich. Damit deckt die Bronchoskopie eine Spanne von der Grundlagenforschung bis zur palliativ-symptomatischen Therapie ab.

Was ist in dem vergangenen Jahr an wesentlichem Erkenntnisgewinn dazugekommen, was ist Bronchoskopie 2005? Diese Zusammenfassung soll einen Eindruck des Spektrums vermitteln in dem die Bronchoskopie steht. Im Bereich der interventionellen Pneumologie wird auf einen neuen Stent und auf die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion eingegangen. Auf der Diagnostik-Seite stehen neue Entwicklungen im endobronchialen Ultraschall, Navigationsverfahren, die Virtuelle Bronchoskopie, die Autofluoreszenzbronchoskopie und Entwicklungen an der Schnittstelle Bronchoskopie – Grundlagenforschung.

Serienherausgeber: C. Witt, U. Costabel

## AERO Stent

Ein wesentliches bronchoskopisches Interventionsverfahren ist die Rekanalisation stenosierter Atemwege mithilfe von Stents. Diese Prothesen haben sich grundsätzlich bewährt. Trotzdem treten immer wieder Komplikationen und unerwünschte Ereignisse auf: Dislokationen und Sekretablagerungen besonders bei Silikonstents, Granulationen und Stentdefekte besonders bei Metallstents im Langzeitverlauf. Die Eigenschaften der Prothesen und die Ergebnisse in verschiedenen klinischen Situationen sind ausführlich beschrieben. Während Metallstents in flexibler Technik implantiert werden können erfordern Silikonprothesen eine starre Technik.

Eine neue Entwicklung könnte die Vorteile des Silikonstents mit denen des Metallstents kombinieren (Fa. Alveolus). Dieser neue Stent ist aus einem Nitinol-Rohr geschnitten und bis zu beiden Enden mit einer Polyurethan-Ummantelung vor durchwachsendem Granulations- oder Tumorgewebe geschützt (Abb. 1). Er könnte damit besonders hinsichtlich temporärer Strategien mit Silikonprothesen vergleichbar sein und dabei das günstige Verhältnis von Lumen zu Wanddicke von Metallstents bieten. In Pilotstudien wurde speziell die Entfernbareit der Prothese evaluiert und im Ergebnis positiv bewertet. Dabei kann er mit dem flexiblen Implantationskatheter auch ohne starre Technik implantiert werden. Klinische Studien mit größeren Fallzahlen liegen bisher noch nicht vor, aber die initialen Erfahrungen sind gut.

Bewertung: Dieser neue Stenttyp könnte eine Position zwischen Metall- und Kunststoffstent einnehmen. Strukturierte unabhängige Untersuchungen stehen noch aus.

### Institutsangaben

Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik Schwerpunkt Pneumologie, Berlin

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Bernd Schmidt · Charité – Universitätsmedizin Berlin ·  
Medizinische Klinik Schwerpunkt Pneumologie Campus Charité-Mitte · Schumannstr. 20/21 · 10098 Berlin ·  
E-mail: b.schmidt@charite.de

### Bibliografie

Pneumologie 2006; 60: 45–50 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2005-919114  
ISSN 0934-8387



Abb. 1 AERO-Stent.

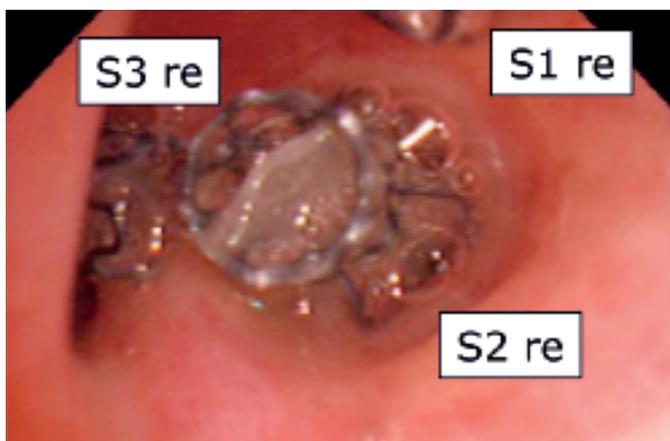


Abb. 2a Bronchoskopisch Lungenvolumenreduktion (BLVR), hier: Verschluss rechter Oberlappen durch drei Endobronchiale Ventile (EBV).

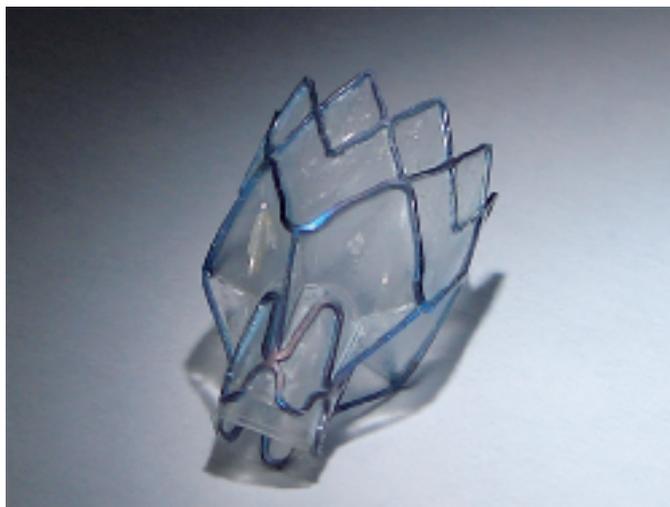


Abb. 2b Endobronchiales Ventil (EBV).

### Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (BLVR)

Nachdem im National Emphysema Treatment Trial (NETT) gezeigt werden konnte, dass eine Subgruppe der mit chirurgischer Lungenvolumenreduktion behandelten Emphysem-Patienten von dieser Therapie profitieren, wurden verschiedene broncho-

skopische Techniken evaluiert, um das gleiche Ergebnis auch ohne eine Operation zu erzielen. Der vielversprechendste Ansatz ist das Einsetzen endobronchialer Ventile (EBV). Diese EBV werden bronchoskopisch in Lappen- oder Segmentostien implantiert und bewirken eine Entleerung des behandelten Lungenbereiches. Hierbei hat sich in der ersten Phase gezeigt, dass eine lappenweise Therapie, d.h. Verschluss der Segmente eines gesamten Lappens, wegen der regelhaft auftretenden Kollateralventilation vorteilhaft ist. Das Ziel ist zum einen der Ausschluss des Lungenbereiches von der Ventilation zum anderen die möglichst vollständige Atelektase des entsprechenden Lungenlappens. Damit ist ein ähnlicher Effekt wie mit der Resektion des Lappens zu erwarten, jedoch ohne die operationsbedingten Risiken und postoperativ möglichen Komplikationen. Die Verbesserung der Atemmechanik dürfte derjenigen, die durch eine Operation erreicht wird entsprechen. Im Rahmen einer internationalen Studie (International VENT) wird das Verfahren derzeit an einem selektierten Patientengut evaluiert. Die neuesten EBV sind auf Trägerkatheter montiert, die durch den Arbeitskanal von Therapiebronchoskopen geführt werden können. Sie können in einem Schritt direkt implantiert werden. Damit kann in der Regel auf einen Führungsdraht und eine Implantation in Seldinger-Technik verzichtet werden. Die Implantation ist derjenigen eines Stents vergleichbar (Abb. 2a, Abb. 2b). Fehlerhaft implantierte oder dislozierte EBV können mit der Zange entfernt werden. Die möglichen Komplikationen dieses neuen Verfahrens sind die Entstehung eines Pneumothorax durch die Verschiebung der Lungenflügel infolge der Atelektasebildung und Sekretretention distal des implantierten Ventils. Das Auftreten von Infekten im behandelten Lappen wurde bisher nur in Einzelfällen beobachtet. Eine relevante Veränderung der Druckverhältnisse in der pulmonalen Strombahn mit nachteiligen Folgen konnte bisher nicht gezeigt werden.

Bewertung: Beim ausgeprägten Lungenemphysem sind die therapeutischen Optionen limitiert. Außer Antibiotika, Sauerstoff und evtl. Glukokortikoiden bleibt im Spätstadium nur die unterstützende nicht-invasive Beatmung und in Einzelfällen die Lungentransplantation. Dies rechtfertigt die Entwicklung und Evaluation einer neuen Technik wie der BLVR. Die Ergebnisse der International VENT Studie und das entsprechende FDA-Zulassungsverfahren in den USA sind abzuwarten.

### Endobronchialer Ultraschall

Die Bronchoskopie ist per se ein Verfahren zur Beurteilung der Bronchien, ihrer Struktur, ihrer Morphologie, und ihrer pathologischen Veränderungen. Sie lässt jedoch nur Erkenntnisse über endoluminale oder Wand-Veränderungen zu. Der „Blick hinter die Bronchialwand“ und damit die Beurteilung extrabronchialer Strukturen ist das Ziel des endobronchialen Ultraschalls. Die bisherige Entwicklung hat sich auf Ultraschallsonden fokussiert, die über den Arbeitskanal des Bronchoskopes geführt werden und bezüglich der Schalleitung mit einem Ballon an die Wand ankopeln. Für die Punktion extraluminaler Strukturen war mit dieser Technik zuerst eine sonographische Lokalisierung und in einem zweiten Schritt die Nadelpunktion an der entsprechenden Stelle notwendig. Die Sensitivität erreicht mit dieser Technik bis zu 86% [1].

Die neue Entwicklung eines Endosonographie-Bronchoskopes mit 30 Schrägoptik und lateralem Sektorschallkopf (Fa. Olympus) ermöglicht erstmalig die direkte Punktion unter endosonographischer Sicht (Abb. 3). Dabei ist sowohl der direkte Kontakt des Schallkopfes als auch die Schallankopplung mittels wassergefülltem Ballon möglich. Mithilfe einer Dopplerfunktion lassen sich Gefäße in der Umgebung sicher identifizieren. In einer ersten kleinen Studie konnte eine Sensitivität von 85%, eine Spezifität von 100% und eine Genauigkeit von 89% erreicht werden [2]. Mit der „real-time“ Bildgebung der Punktion könnte der endobronchiale Ultraschall (EBUS) eine neue Bedeutung bekommen. Die klinische Anwendung in der täglichen Routine wird vereinfacht. Der Schallkopf am distalen Ende und die 30 -Optik schränken das bronchoskopische Bild ein. Klinische Untersuchungen müssen zeigen, ob dieses bronchoskopische Bild für eine optimale Beurteilung des Bronchialsystems ausreicht oder ob für eine zuverlässige Inspektion zusätzlich ein normales Bronchoskop eingesetzt werden muss.

**Bewertung:** Mit dieser Technik steht ein Verfahren zur Verfügung, das insbesondere die Stagingstrategie beim Bronchialkarzinom wesentlich beeinflussen wird.

### Navigationsverfahren

Der Weg in die Bereiche jenseits der konventionell bronchoskopisch einsehbaren Strukturen ist auch das Ziel elektromagnetischer Navigationsverfahren. Während die durchleuchtungs-gestützten Verfahren nur eingeschränkt die Orientierung im dreidimensionalen Organ erlauben, könnten neue Navigationstechniken mithilfe von Magnetfeldern den bronchoskopischen Weg in periphere Lungenregionen ermöglichen. Das System besteht aus folgenden Komponenten: Einem niederfrequenten elektromagnetischen Feld, das durch ein Bord in der Untersuchungsliege erzeugt wird. Einem Arbeitskatheter, in den eine Sensorspitze geführt wird und einem Rechnersystem mit dessen Hilfe die Lageinformation der Sensorspitze innerhalb des Magnetfeldes mit einer zuvor angefertigten dreidimensionalen Computertomographie verbunden wird. Damit kann der Katheter entlang eines, in der virtuellen Bronchoskopie geplanten und kontrollierten, Weges bis zum Ziel geführt werden. Dabei fährt die Sensor-

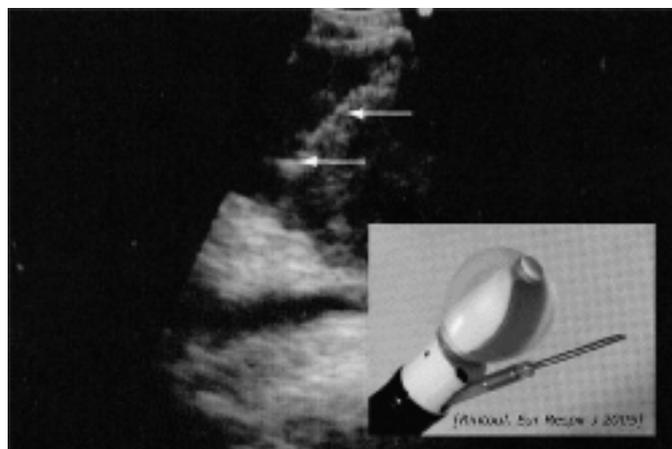


Abb. 3 Endobronchialer Ultraschall, Punktionsbronchoskop.

spitze als Markierung durch das virtuelle Bronchialsystem am Bildschirm. In den ersten Pilotuntersuchungen konnten bei 20 von 29 Patienten diagnostische Biopsien aus Läsionen jenseits des bronchoskopisch einsehbaren Bereiches gewonnen werden [3].

**Bewertung:** Die Daten zur elektromagnetischen Navigationsunterstützung sind noch unzureichend. Ob der technische Aufwand der Anlage und der Verbindung von digitalen CT-Daten mit dem System auf der einen Seite und der materielle Aufwand von Gerät und Einwegsonden auf der anderen Seite für die klinische Rundherddiagnostik umsetzbar und sinnvoll ist muss in größeren vergleichenden Studien gezeigt werden.

### Virtuelle Bronchoskopie

Die virtuelle Bronchoskopie basiert auf einer dreidimensionalen Rekonstruktion von Computertomographie-Daten. Mithilfe spezieller Analysetechniken lässt sich die Grenzfläche Luft/Gewebe detektieren und markieren. Diese Grenzflächen lassen sich dann rechnergestützt zu Strukturen zusammensetzen, die dem Bronchialsystem entsprechen. Dabei ist sowohl eine Betrachtung von innen (wie in der konventionellen Bronchoskopie) als auch eine Außenansicht möglich (Abb. 4). Durch eine virtuelle Animation dieser Daten kann eine bronchoskopische Untersuchung mit dem Weg durch das Bronchialsystem simuliert werden [4]. Die Genauigkeit der Darstellung von Oberflächen hängt von der Auflösung der Computertomographie ab.

Natürliche Farben und die Auflösung der konventionellen Bronchoskopie sind durch die virtuelle Bronchoskopie nicht zu erreichen. Naturgemäß ist auch die Entnahme von Material nicht möglich. Umgekehrt liefert aber die virtuelle Bronchoskopie Informationen über die Ausprägung und Morphologie von Stenosen und poststenotischen Bereiche, die sonst nicht zur Verfü-

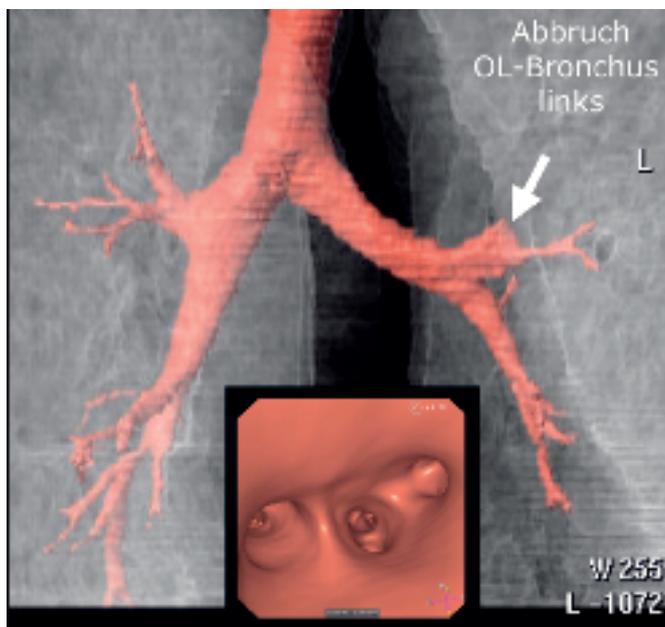


Abb. 4 Virtuelle Bronchoskopie mit 3-D-Darstellung des Bronchialsystems in der Ansicht von außen und endobronchial (Bildmaterial: P. Rogalla, Radiologie, Charité).

gung stehen. Und sie liefert gleichzeitig Informationen über extrabronchiale Veränderungen und ihre Beziehung zum Bronchialsystem und anderen anatomischen Strukturen.

Konventionelle und virtuelle Bronchoskopie konkurrieren nicht, sondern ergänzen sich in idealer Weise. Ein möglicher Algorithmus könnte wie folgt strukturiert sein: Im ersten Schritt wird eine Computertomographie mit einer Technik und Datenqualität durchgeführt, die eine 3D-Rekonstruktion erlaubt. Im zweiten Schritt erfolgt die Bronchoskopie. Eine technisch und zeitaufwendige Rekonstruktion wird nur dann durchgeführt, wenn klinischer Nutzen abzusehen ist, z.B. bei nicht einsehbaren Stenosen, bei komplizierten morphologischen Situationen oder bei extrabronchialen Veränderungen.

**Bewertung:** Die Virtuelle Bronchoskopie ist ein komplementäres Verfahren, welches die konventionelle Bronchoskopie nicht ersetzt. Sie kann bei ausgewählten Fragestellungen, die im Einzelnen noch zu evaluieren sind, wertvolle Informationen liefern. Die Bezeichnung „Virtuelle Bronchoskopie“ ist sehr weit gefasst und könnte fälschlich eine Gleichwertigkeit der Verfahren suggerieren.

### Autofluoreszenzbronchoskopie

Die Autofluoreszenzbronchoskopie (AFB) basiert auf dem physikalischen Phänomen der Fluoreszenz. Wenn ein Objekt mit Licht einer bestimmten Wellenlänge bestrahlt wird, entsteht durch Anregung der einzelnen Atome und den Rückfall auf ein niedrigeres Anregungsniveau Fluoreszenz. Dieses Fluoreszenzlicht hat eine längere Wellenlänge als das Anregungslicht und ist im Verhältnis zum direkt reflektierten Licht sehr schwach. Deshalb ist es mit unbewehrtem Auge in der Regel nicht erkennbar. Durch optimierte Anregungswellenlängen und spezielle Filtertechniken, die für das reflektierte Licht weitgehend undurchdringlich sind, kann Fluoreszenz jedoch sichtbar gemacht werden. In der Bronchoskopie werden Fluoreszenzphänomene genutzt, um Präkanzerosen und Frühstadien von Karzinomen zu detektieren. Dysplasien und Carcinomata in situ gehen mit einer Verdickung oberflächlicher Schleimhautschichten einher. Zusätzlich ist die Morphologie und der Metabolismus der Tumorzellen von den gesunden Zellen verschieden. Durch beide Phänomene wird das Fluoreszenzlicht, das im Wesentlichen durch subepitheliale Strukturen hervorgerufen wird, abgeschwächt. Die entsprechenden Schleimhautareale erscheinen dunkel, teilweise bläulich oder bräunlich.

Die ersten verfügbaren Systeme arbeiteten mit Laserlicht als Anregungsenergie, neuere Systeme setzen Xenon-Lichtquellen ein. Beide Techniken erscheinen im Hinblick auf den diagnostischen Gewinn vergleichbar [5]. Die bisher größte Studie zum klinischen Nutzen der Autofluoreszenzbronchoskopie mit 1173 Patienten verglich randomisiert die Ergebnisse von Weißlichtbronchoskopie und Autofluoreszenzbronchoskopie mit Weißlichtbronchoskopie alleine [6]. Das Ergebnis zeigt eine ungefähre Verdoppelung der Detektionsrate maligner (Cis) und prä maligner (Dysplasie Grad II und III) Veränderungen.

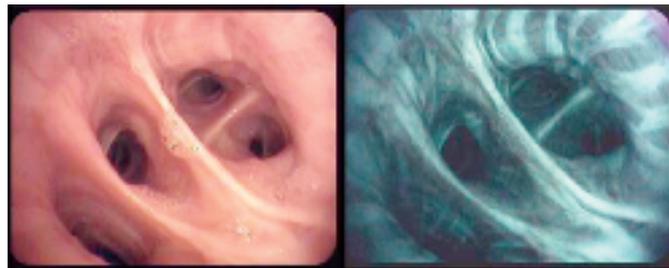


Abb. 5 Autofluoreszenzbronchoskopie (AFB), hier: Video-Autofluoreszenzbronchoskopie.

Sämtliche bisherigen AFB-Geräte basierten auf fiberotischer Technik, d.h. Licht- und Bildleitung über Glasfaserbündel. Damit ist die Qualität des Weißlichtbildes verglichen mit den verfügbaren Videobronchoskopie-Bildern deutlich geringer. Damit ist der Vorteil der fiberoptische Autofluoreszenz gegenüber der Video-Weißlichtbronchoskopie deutlich reduziert [7].

Eine grundsätzlich neue Technik stellt die Video-Autofluoreszenztechnik dar. Das Bronchoskop (Fa. Pentax) entspricht in Form und Handhabung einem normalen Videobronchoskop (Abb. 5) und das bronchoskopische Bild wird von einer CCD-Kamera am distalen Ende aufgenommen. Der Prozessor ist von seinem Volumen vergleichbar mit den Geräten für die normale Videoendoskopie. Die Bildqualität entspricht sowohl im Weißlichtmodus als auch im Autofluoreszenzmodus dem Videobronchoskopie-Standard. Die vorliegende technische Umsetzung greift mit den beschriebenen Eigenschaften die wesentlichen Kritikpunkte der Vergangenheit auf. Mit einer weiteren Zusatzfunktion können das Weißlicht- und Video-Autofluoreszenzbild simultan auf den Bildschirm gebracht werden. In diesem so genannten „twin-mode“ lassen sich die Befunde mit identischen Bildern in beiden Modi beurteilen und dokumentieren.

**Bewertung:** Die Video-AFB könnte das Thema Autofluoreszenz auf ein neues Niveau heben. Strukturierte Studien müssen zeigen, ob der für fiberotische Geräte gefundene Vorteil der AFB gegenüber Weißlicht auch für die entsprechende Video-Bronchoskopie-Technik nachweisbar ist.

### Molekularbiologie

Molekularbiologische Untersuchungen sind nicht Teil bronchoskopischer Verfahren, aber die Bronchoskopie ist das zentrale Verfahren in der Pneumologie zur Gewinnung von Material, an dem z.B. molekularbiologische Untersuchungen durchgeführt werden können. Solche molekularbiologischen Untersuchungen können sich auf sämtliche Krankheitsbilder, sowie auf grundlegende physiologische und pathophysiologische Mechanismen beziehen. Ein Beispiel ist die Tuberkulose-Diagnostik mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die bereits zum Standardverfahren geworden ist. In der Zukunft wird auch die Resistenz von Mycobakterienstämmen gegen tuberkulostatische Medikamente anhand des Genotypen bestimmbar sein [8]. An dieser Stelle soll auf zwei „bronchoskopisch-molekularbiologische“ Entwicklungen eingegangen werden, die für die Forschung und Entwick-

lung im Bereich des Bronchialkarzinoms wesentlich werden können.

DNA-Array-Untersuchungen sind Verfahren, die es erlauben in einem Schritt mehrere tausend genetische Informationen zu analysieren. Mit größeren Materialmengen, z.B. Operationspräparaten werden diese Verfahren für Diagnostik, Prognosebestimmung und im Rahmen der Untersuchung grundlegender Mechanismen des Tumors bereits genutzt. Die geringe Größe bronchoskopisch gewonnener Proben ist für den Einsatz dieser Arrays problematisch. Am Beispiel von p53 Mutationen konnten Fouquet u. Mitarb. [9] zeigen, dass in allen untersuchten bronchoskopisch gewonnenen Proben die vorhandenen Mutationen mithilfe eines DNA-Arrays zuverlässig nachweisbar waren. Die Array-Technologie kann damit prinzipiell auch für die Untersuchung der kleinen bronchoskopischen Proben eingesetzt werden. Folglich erlangt die Bronchoskopie eine größere Bedeutung im Kontext der molekularbiologischen Grundlagenforschung. Sie macht Verlaufsuntersuchungen möglich, in denen anhand der molekularbiologischen Muster in solchen Array-Untersuchungen Mechanismen und Abläufe im Tumor oder bei der Tumorentstehung analysiert werden können.

Ein zweiter, noch weniger etablierter Bereich ist die Untersuchung von nicht-zellgebundenen sog. freien Nukleinsäuren. Diese 1948 erstmals beschriebenen Moleküle, deren Funktion unbekannt ist, könnten als Marker in der Tumordiagnostik und im Verlauf von Erkrankungen bedeutsam werden. Während in den bisherigen Untersuchungen zu diesem Thema überwiegend Serum oder Plasma eingesetzt wurde, ist es jetzt gelungen, diese freien Nukleinsäuren (DNA und RNA) auch in der Bronchiallavage (BL) nachzuweisen. Diese DNA- und RNA-Moleküle im zellfreien Überstand der Lavage sind intakt und für molekularbiologische Untersuchungen zugänglich. In den ersten Schritten konnten Veränderungen sowohl auf DNA-Ebene als auch auf RNA-Ebene gezeigt werden, die als tumorassoziiert gelten [10]. Zumindest für freie RNA konnten auch unterschiedliche Konzentrationen in der BL bei Tumor- und Nicht-Tumorpatienten dokumentiert werden [11]. Daraus folgt, dass im zellfreien Überstand der BL, der in der Routine verworfen wird, bisher nicht genutzte Informationen „schlummern“.

Bewertung: Molekularbiologische Verfahren haben nur in wenigen Bereichen die klinische Routine erreicht. Die Bemühungen, aus dem bronchoskopisch gewonnenen Material durch die Analyse molekularer Veränderungen wichtige Informationen hinsichtlich Diagnose und Verlauf zu entschlüsseln, tragen erste Früchte. Entscheidend für einen weiteren Fortschritt ist an dieser Stelle

die enge Verbindung zwischen der Bronchoskopie = Klinik und der Grundlagenforschung. So könnte aus den heute erhobenen Befunden und Beobachtungen Verständnis für die pathologischen Entwicklungen und klinischer Nutzen entstehen.

## Fazit

In den dargestellten Entwicklungen in der Bronchoskopie und im Bereich ihrer Schnittstellen wird deutlich, dass das Verfahren auch nach 2005 eine Schlüsselstellung behalten und in Teilen ausbauen wird. Den direkten Zugang in das Organ zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken gilt es zu nutzen. Von diesem Potenzial kann das gesamte Fach profitieren.

## Literatur

- 1 Herth FJF, Becker HD, Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients. *Chest* 2003; 166: 604–607
- 2 Rintoul RC, Skwarski KM, Murchinson JT et al. Endobronchial and endoscopic ultrasound guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. *Eur Respir J* 2005; 25: 416–421
- 3 Becker HD, Herth F, Ernst A et al. Bronchoscopic Biopsy of Peripheral Lung Lesions Under Electromagnetic Guidance. A Pilot Study. *J Bronchol* 2005; 12: 9–13
- 4 Rogalla P, Rückert JC, Schmidt B et al. Virtuelle Bronchoskopie. *Radio- loge* 2001; 41: 261–268
- 5 Herth FJF, Ernst A, Becker HD. Autofluorescence Bronchoscopy – A Comparison of Two Systems (LIFE and D-Light). *Respiration* 2003; 70: 395–398
- 6 Häußinger K, Becker HD, Stanzel F et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicenter trial. *Thorax* 2005; 60: 496–503
- 7 Herth FJF, Becker HD, Eberhardt R. Early lung cancer detection – ein Vergleich von Autofluoreszenzbronchoskopie und Videochipbronchoskopie. *Pneumologie* 2005; 59: S70
- 8 Hillemann D, Weizenegger M, Kubica T et al. Use of genotype MTBDR Assay for rapid detection of Rifampicin and Isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3699–3703
- 9 Fouquet C, Antoine M, Tisserand P et al. Rapid and sensitive p53 alteration analysis in biopsies from lung cancer patients using a functional assay and a universal oligonucleotide array: A prospective study. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3479–3489
- 10 Schmidt B, Carstensen T, Engel E et al. Detection and characterization of tumor-associated cell-free nucleic acids in bronchial lavage fluid supernatant. *Eur J Cancer* 2004; 40: 452–460
- 11 Schmidt B, Engel E, Carstensen T et al. Quantification of free RNA in Serum and bronchial lavage: new diagnostic tool in lung cancer detection. *Lung cancer* 2005; 48: 145–147