

Aus dem
CharitéCentrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie,
Neuroradiologie und Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Die differentialdiagnostische Einordnung von Lungenherden bei hämatologischer Grunderkrankung – von den Erkenntnissen aus der Magnetresonanztomografie zu einem neuen Ansatz in der Texturanalyse

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Sebastian Niko Nagel

Eingereicht: Januar 2022
Dekan: Prof. Dr. med. A. R. Pries
1. Gutachterin: Prof. Dr. Ulrike Attenberger
2. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Biederer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	1
1 Einleitung und Fragestellung	2
1.1 Pulmonale Rundherde	2
1.2 Radiologische Untersuchungstechniken der Lunge und Bildanalyse.....	2
1.2.1 Röntgenthorax	3
1.2.2 Computertomographie.....	3
1.2.3 Magnetresonanztomographie	4
1.2.4 Texturbasierte Bildanalyse.....	4
1.3 Einordnung unklarer Rundherde in der Radiologie	5
1.4 Zielsetzung der Arbeit	6
2 Eigene Arbeiten	9
2.1 Die Magnetresonanztomographie zur Untersuchung der Lunge und Einordnung von Herdbefunden	9
2.1.1 Die Anwendbarkeit der Magnetresonanztomographie als Alternative zur Computertomographie bei hämatologischen Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine pulmonale Pilzinfektion (Originalarbeit 1).....	9
2.1.2 Native Charakterisierungsquotienten zur schnellen Differenzierung allgemeiner infektiöser und maligner Lungenveränderungen in der Magnetresonanztomographie (Originalarbeit 2)	18
2.1.3 Native Charakterisierungsquotienten zur schnellen Differenzierung infektiöser Lungenveränderungen und pulmonaler Lymphommanifestationen bei hämatologischer Grunderkrankung (Originalarbeit 3).....	27
2.2 Verbesserung der differentialdiagnostischen Einordnung von Herdbefunden in der Magnetresonanztomographie der Lunge durch die Texturanalyse	37
2.2.1 Verbesserung der Differenzierung von pilzpneumonischen Infiltraten und pulmonalen Lymphommanifestationen durch die Texturanalyse (Originalarbeit 4).....	37

2.2.2	Differenzierung von pilzpneumonischen Infiltraten und pulmonalen Lymphommanifestationen unter Verwendung ausschließlich schneller T1-gewichteter Sequenzen (Originalarbeit 5).....	50
2.3	Entwicklung einer neuen Methode zur Visualisierung und Quantifizierung von Texturmerkmalen.....	62
2.3.1	Ein neues Tool für die nutzerfreundliche Erstellung parametrischer Karten zur einfachen Visualisierung und Quantifizierung von Texturmerkmalen (Originalarbeit 6).....	62
3	Diskussion	75
3.1	Die Magnetresonanztomographie zur Untersuchung der Lunge und Einordnung von Herdbefunden	75
3.2	Verbesserung der differentialdiagnostischen Einordnung von Herdbefunden in der Magnetresonanztomographie der Lunge durch die Texturanalyse.....	78
3.3	Entwicklung einer neuen Methode zur Visualisierung und Quantifizierung von Texturmerkmalen.....	80
3.4	Limitationen	82
4	Zusammenfassung	84
5	Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind	86
6	Literatur	87
	Danksagung.....	93
	Erklärung.....	94

Abkürzungen

MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
FS	Fettsättigung
FSE	Fast-Spin-Echo
GRE	Gradienten-Echo
ICC	Intraclass Correlation Coefficient Intraklassen-Korrelationskoeffizient
NICQ	Non-enhanced Imaging Characterization Quotient Quotient zur Normalisierung der MR-Signalintensität gegenüber Muskulatur und Fettgewebe
OCCC	Overall Concordance Correlation Coefficient Gesamtkonkordanz-Korrelationskoeffizient
SI	Signalintensität
T1w	T1-gewichtet
T2w	T2-gewichtet
YI	Youden-Index
ROI	Region of Interest
TA	Texture Analysis

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Pulmonale Rundherde

Als Rundherd definiert ist gemäß Fleischner Society eine in der Computertomographie „allseits von belüfteter Lunge umgebene maximal 3 cm große rundliche oder irreguläre Verdichtung ohne begleitende Atelektase oder Lymphadenopathie“ [7, 8]. Größere Befunde sind als Raumforderung definiert, Befunde kleiner 3 mm als Mikronodulus [7, 8]. Die von einer amerikanischen Studie ermittelte Inzidenz von pulmonalen Rundherden betrug 31% in CT-Thoraxuntersuchungen [9]. Damit gehören sie zu den häufigsten Zufallsbefunden in der thorakalen Bildgebung [10, 11]. Je nach Patientengruppe sind unterschiedliche Entitäten als Ursache für einen Rundherd zu erwarten, beispielsweise stehen bei Vorliegen einer malignen Grunderkrankung Metastasen im Vordergrund, wohingegen bei einer reduzierten Immunabwehr vorrangig an ein infektiöses Geschehen zu denken ist [12, 13].

1.2 Radiologische Untersuchungstechniken der Lunge und Bildanalyse

Pulmonale Rundherde können mit unterschiedlichen radiologischen Untersuchungstechniken detektiert und beurteilt werden. Die Röntgenaufnahme und die Computertomographie sind diesbezüglich als Standardverfahren für eine morphologische Beurteilung fest im klinischen Alltag etabliert. Die Magnetresonanztomographie hingegen bietet sich für Fragestellungen an, die einen besonderen Weichteilkontrast erforderlich machen, etwa zur Beurteilung der Thoraxwand- oder Mediastinalinfiltration durch Tumoren [14].

Um die Auswertung radiologischer Bilddaten zu erleichtern und die differentialdiagnostische Einordnung sicherer zu gestalten, werden heute außerdem zunehmend Nachverarbeitungstechniken eingesetzt. Neben der MIP-Darstellung („Maximum Intensity Projection“) zur erleichterten Detektion pulmonaler Rundherde, kann eine Analyse der Textur der Läsion in der Diagnosefindung helfen [15, 16].

1.2.1 Röntgenthorax

Die häufigste Untersuchung der Lunge und gleichzeitig auch die häufigste radiologische Untersuchung überhaupt ist die Röntgenaufnahme des Thorax. Vom britischen National Health Service wurden für den Zeitraum von 04/2020 bis 04/2021 über 6,5 Mio. Anforderungen erfasst, erst mit weitem Abstand auf Platz zwei gefolgt Ultraschalluntersuchungen des Abdomens mit über 900 Tsd. Anforderungen [17]. Sie gilt als wertvolles und kosteneffektives Bildgebungsverfahren und wird für eine Vielzahl an Indikationen eingesetzt, etwa zur schnellen Beurteilung des kardiopulmonalen Status oder in der Nachsorge von Tumorerkrankungen [18, 19]. Nachteilig ist das Fehlen einer überlagerungsfreien Darstellung von Strukturen, wodurch unter anderem auch Rundherde einer Detektion entgehen können [20].

1.2.2 Computertomographie

Die Computertomographie gilt als bildgebender Goldstandard in der Beurteilung der Lungenmorphologie. Dies gilt auch und insbesondere für die Detektion pulmonaler Rundherde, womit sie sich beispielsweise in der Früherkennung von Bronchialkarzinomen bewährt hat [21]. Generell lässt sich zudem eine steigende Anzahl an durchgeführten Untersuchungen feststellen, womit jedoch auch die Bedenken hinsichtlich der Strahlenexposition wachsen [22-24]. Ein Konzept diesem Aspekt zu begegnen ist die Anwendung von Niedrigdosisuntersuchungen, welche sich auch weiterhin für die Detektion pulmonaler Rundherde eignen [25]. Grundsätzlich bietet die Computertomographie im Vergleich zur Magnetresonanztomographie jedoch einen niedrigeren, intrinsischen Weichteilkontrast. Abgesehen von wenigen Merkmalen wie dem Vorhandensein von Kalzifikationen oder von makroskopischen Fettanteilen erfolgt die Beurteilung der Befunde daher primär anhand morphologischer Kriterien [21]. Zwar kann der Weichteilkontrast durch den Einsatz von Kontrastmittel verbessert werden, allerdings bestehen auch diesbezüglich mitunter Einschränkungen, die die Anwendung nicht zulassen, wie etwa eine bekannte Allergie oder eine eingeschränkte Nierenfunktion [26, 27].

1.2.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie wird bisher nicht als klinisches Routineverfahren zur Detektion und Beurteilung pulmonaler Rundherde eingesetzt. Dabei stellen sich auch besondere Anforderungen an diese Methode. So bedingt etwa der hohe Luftgehalt eine im Vergleich zu anderen Geweben 10-fach geringere Protonendichte, was das Signal-zu-Rausch-Verhältnis entsprechend verringert [28]. Durch höhere Magnetfeldstärken lässt sich dieses Verhältnis zwar wieder verbessern, allerdings kann es hierunter durch die vielfachen Luft-Gewebe-Grenzflächen innerhalb der Lunge auch zu vermehrten Suszeptibilitätsartefakten kommen, die den Signalzugewinn mitunter wieder abschwächen können [28, 29]. Außerdem kommt es an den vielfachen Grenzflächen zur schnellen $T2^*$ Relaxation mit entsprechendem Signalzerfall, was wiederum den Einsatz von Sequenzen mit sehr kurzen Echozeiten erforderlich macht [28]. Auch dieser Effekt ist wiederum bei einer höheren Feldstärke deutlicher ausgeprägt [28]. Eine Studie von Fink et al. zum Vergleich der Bildqualität bei 1,5T und 3T konnte jedoch keine substantiellen Unterschiede feststellen und verweist zudem auf die bessere Ortstauflösung und das trotz allem besser zu erwartende Signal-zu-Rausch-Verhältnis bei einer höheren Feldstärke [30]. Die grundsätzlichen Vorteile der Magnetresonanztomographie als Methode sind der hervorragende Weichteilkontrast und Möglichkeiten zur multiparametrischen Gewebedarstellung, womit bereits ohne Einsatz von Kontrastmittel eine Befundcharakterisierung über die reine Morphologie oder Betrachtung von Dichtewerten hinaus möglich wird. Dadurch ist die Methode beispielsweise geeignet, um nativdiagnostisch eine Differenzierung zwischen Atelektase und Raumforderung zu ermöglichen [14]. Zudem ist auch eine weitergehende Beurteilung von pulmonalen Rundherden denkbar.

1.2.4 Texturbasierte Bildanalyse

Die Texturanalyse kann an akquirierten Bilddaten als zusätzlicher Schritt der radiologischen Bildanalyse und Interpretation erfolgen. Diese Methode erlaubt eine quantitative Beurteilung über morphologische und makroskopische Kriterien hinaus [31]. Dazu werden basierend auf Statistiken der Grauwertzusammensetzung verschiedene quantitative Texturmerkmale berechnet [31]. Einfache Merkmale der ersten Ordnung beschreiben dabei etwa den Durchschnitt, Median oder

Interquartilsabstand der Grauwerte („Firstorder Features“), Merkmale der höheren Ordnung hingegen berücksichtigen auch die Feinstruktur der Grauwertverteilung einzelner bzw. benachbarter Pixel („Second-“ oder „Higher-Order Features“) [32]. Für verschiedenste diagnostische Fragestellungen haben sich damit bereits vielversprechende Ergebnisse zeigen lassen, etwa zur Differenzierung des Subtyps von Magenkarzinomen oder zur Unterscheidung akuter und chronischer Läsionen bei Multipler Sklerose, um nur einige zu nennen [33, 34]. Klinisch findet die Methode bisher jedoch keine nennenswerte Beachtung, was einerseits in der heterogenen Studienlage, andererseits aber auch in der Komplexität der Anwendung begründet sein mag [35, 36]. Nichtsdestotrotz ist mithilfe der Texturanalyse auch eine verbesserte Differenzierung von pulmonalen Rundherden in MRT-Bildern vorstellbar.

1.3 Einordnung unklarer Rundherde in der Radiologie

Unklare Rundherde können insbesondere dann eine Herausforderung in der radiologischen Bildanalyse darstellen, wenn in Anbetracht der Klinik mehrere Entitäten mit zumindest vergleichbarer Wahrscheinlichkeit in Erwägung zu ziehen sind. Eine typische Konstellation ist das Vorhandensein einer hämatologischen Grunderkrankung mit potentiell pulmonaler Beteiligung bei gleichzeitig vorliegender Immunschwäche [37]. Opportunistische Infektionen, konkret in Form einer Pilzpneumonie, lassen sich beispielsweise mitunter nicht von einer pulmonalen Lymphommanifestation unterscheiden [38]: Beide Entitäten können sich als mehr oder wenig scharf begrenzter, solider Rundherd darstellen. Auch wenn die Computertomographie hier einen großen Stellenwert in der Diagnostik einnimmt, da sie strukturelle Veränderungen im Lungenparenchym mit höher Sensitivität detektiert, lässt sich der Befund nicht immer abschließend einordnen [39]. Eventuell findet sich mit dem „halo sign“ zwar ein Hinweis auf das Vorliegen einer Pilzpneumonie, insbesondere wenn diese durch *Aspergillus fumigatus* verursacht wird, aber auch dieses Zeichen ist letztlich unspezifisch und nicht immer vorhanden [38-40]. Da im Falle einer Pilzpneumonie jedoch ein schwerer, potentiell tödlicher Verlauf droht, gilt es diese möglichst frühzeitig zu erkennen und die entsprechende Therapie einzuleiten [41, 42]. Von daher wird die antifungale Therapie unter Umständen auch schon dann initiiert, wenn die Entität des pulmonalen Befundes noch ungeklärt ist. Umgekehrt kann dieses Vorgehen dazu führen, dass eine zytostatische Therapie eventuell zunächst verzögert

wird. Wünschenswert wäre daher ein nicht-invasives diagnostisches Verfahren, das eine bessere Einordnung pulmonaler Herdbefunde ermöglicht. Eine Möglichkeit hierzu kann im Einsatz der Magnetresonanztomographie bestehen, weil sie – wie unter 1.2.3 aufgeführt – einen hervorragenden, intrinsischen Weichteilkontrast bietet, der eine bessere Differenzierbarkeit pulmonaler Rundherde denkbar macht. Als besonders sensitiv für die Beurteilung der Gewebzusammensetzung gilt im Übrigen die Kartierung von Relaxationszeiten, womit sich diese Methode klinisch bereits in der kardialen MRT-Diagnostik fest etabliert hat [43-46]. Die grundsätzliche Anwendbarkeit der Magnetresonanztomographie zur Detektion pulmonaler Pathologien wurde bereits durch verschiedene Studien untersucht [47-49]. Daneben existieren einige Arbeiten, die auch eine Differenzierung der Befunde zum Ziel hatten [50-56]. Durch die zusätzliche Anwendung der Texturanalyse scheint nochmals eine weitere Verbesserung der Diagnostik möglich. So wurde diese Methode bezogen auf die Magnetresonanztomographie der Lunge bereits zur weiteren Differenzierung bzw. Typisierung von Lungenkarzinomen eingesetzt [57, 58].

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, den klinischen Einsatz der Magnetresonanztomographie zur Verbesserung der differentialdiagnostischen Einordnung unklarer pulmonaler Herdbefunde bei hämatologischer Grunderkrankung möglich zu machen und die diagnostische Genauigkeit weiterzuentwickeln. Neben den unter Punkt 1.2.3 aufgeführten, grundsätzlichen und technischen Anforderungen an die Magnetresonanztomographie der Lunge war für eine klinische Anwendung bei zum Teil schwer kranken Patientinnen und Patienten eine kurze Untersuchungsdauer mit nur kurzen Atemanholdauern anzustreben. Die Auswertung sollte außerdem mit den Standardwerkzeugen eines klinischen Bildbetrachters möglich sein. Da die ebenfalls geplante Texturanalyse bisher jedoch nicht als ein derartiges Werkzeug zur Verfügung steht, sollte eine Möglichkeit erarbeitet werden, die die einfache Anwendung dieser Methode im klinischen Alltag erlaubt.

Die so definierten Anforderungen an die klinische Lungen-MRT lassen sich damit in drei Punkten zusammenfassen:

1. Kurze Untersuchungsdauer
2. Unkomplizierte Auswertung
3. Hohe diagnostische Genauigkeit

Basierend auf den Empfehlungen von Attenberger et al. und Biederer et al. [14, 47] sollte zunächst ein Standardprotokoll mit Fokus auf eine möglichst kurze Untersuchungsdauer entwickelt und die Anwendbarkeit im Zielkollektiv evaluiert werden (Originalarbeit 1). Es sollten dazu die folgenden zwei Hypothesen überprüft werden: 1. Die MRT der Lunge kann in einem Kollektiv von hämatologischen Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine Pilzpneumonie angewendet werden. 2. Die MRT der Lunge detektiert pulmonale Herdbefunde mit ausgezeichneter Genauigkeit im Vergleich zum Goldstandard CT.

Nachfolgend sollten maligne und infektiöse Krankheitsentitäten mit Manifestation in Form pulmonaler Rundherde dahingehend untersucht werden, ob mit Hilfe einfacher, quantitativer Methoden der Bildanalyse eine Unterscheidung möglich ist (Originalarbeit 2). Zu prüfen war dabei die Hypothese, dass Signalintensitätsquotienten als „Non-enhanced Imaging Characterization Quotients“ (NICQs) maligne und infektiöse Rundherde mit mindestens akzeptabler diagnostischer Genauigkeit differenzieren.

Im Fokus der anschließenden Arbeiten stand die dezidierte Untersuchung pilzpneumonischer Infiltrate und pulmonaler Lymphommanifestationen. Zuerst wurde die grundsätzliche Differenzierbarkeit dieser Entitäten mit einfachen, quantitativen Methoden der Bildanalyse überprüft (Originalarbeit 3). Darauffolgend wurde eine Verbesserung der Diagnostik mittels Texturanalyse untersucht (Originalarbeit 4). Die hierbei zu überprüfenden Hypothesen waren 1. NICQs differenzieren pilzpneumonische Infiltrate und pulmonale Lymphommanifestationen mit mindestens akzeptabler diagnostischer Genauigkeit und 2. Die Texturanalyse zeigt eine bessere diagnostische Genauigkeit als die NICQs.

In einer weiteren Arbeit wurde nachfolgend geprüft, welche Techniken für den Einsatz eines schnellen Untersuchungsprotokolls mit T1-GRE-Sequenztechnik die beste diagnostische Genauigkeit aufweisen (Originalarbeit 5). Hierbei sollten die folgenden Hypothesen geprüft werden: 1. Die Texturanalyse zeigt eine mindestens akzeptable diagnostische Genauigkeit. 2. Die Kartierung der T1-Relaxationszeiten zeigt eine bessere diagnostische Genauigkeit, als die Quantifizierung der Signalintensität über NICQs.

Schließlich folgte die Entwicklung eines Tools, mit dessen Hilfe sich parametrische Karten erstellen lassen, aus denen sich mit einem Standardbildbetrachter die Werte eines Texturmerkmals direkt ablesen lassen (Originalarbeit 6). Hierzu sollten folgende Hypothesen überprüft werden: 1. Es existieren Texturmerkmale, für die die Werte aus einer konventionellen Extraktion und aus den Parameterkarten übereinstimmen. 2. Die Parameterkarten verbessern die diagnostische Genauigkeit gegenüber der morphologischen Beurteilung eines Befundes.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Die Magnetresonanztomographie zur Untersuchung der Lunge und Einordnung von Herdbefunden

2.1.1 Die Anwendbarkeit der Magnetresonanztomographie als Alternative zur Computertomographie bei hämatologischen Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine pulmonale Pilzinfektion (Originalarbeit 1)

Nagel SN, Wyschkon S, Schwartz S, Hamm B, Elgeti T.

Can magnetic resonance imaging be an alternative to computed tomography in immunocompromised patients with suspected fungal infections? Feasibility of a speed optimized examination protocol at 3 Tesla.

Eur J Radiol. 2016;85(4):857-863. DOI: [10.1016/j.ejrad.2016.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.02.009)

Ziel dieser Arbeit war es, die Anwendbarkeit der Magnetresonanztomographie als Alternative zur Computertomographie bei hämatologischen Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine Pilzinfektion zu evaluieren. Es sollten die folgenden Hypothesen überprüft werden: 1. Die MRT der Lunge kann in einem Kollektiv von hämatologischen Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine Pilzpneumonie angewendet werden. 2. Die MRT der Lunge detektiert pulmonale Herdbefunde mit ausgezeichneter Genauigkeit im Vergleich zum Goldstandard CT.

Untersucht wurden hierfür 13 Patientinnen und Patienten, bei denen eine kürzlich wegen des Verdachts auf Pilzpneumonie durchgeführte Computertomographie mit einer Pilzpneumonie vereinbare Infiltrate zeigte. Das standardisierte MRT-Protokoll war für eine kurze Untersuchungsdauer optimiert und bestand neben Lokalisationsschichten aus axialen T2-gewichteten (T2w) Single-Shot Fast Spin Echo (FSE) Sequenzen mit und ohne Fettsättigung (FS) sowie einer axialen T1-gewichteten (T1w) Gradienten-Echo (GRE) Sequenz. Mit sechs Monaten Abstand wurden in den MR-Bildern Längs- und Kurzachsendurchmesser der nodulären Infiltrate gemessen sowie deren Erkennbarkeit beurteilt. Die entsprechenden CT-Bilder wurden als Goldstandard definiert.

Alle MRT-Untersuchungen konnten erfolgreich abgeschlossen werden. Die durchschnittliche Untersuchungszeit betrug 12 min und die maximale Atemanahaltedauer 8s. Im CT wurden insgesamt 409 noduläre Infiltrate unterschiedlicher Größe detektiert. Unter Berücksichtigung aller Sequenzen konnten von diesen 93,2 %, bei Betrachtung von Infiltraten > 5 mm 97,9 % nachgewiesen werden. Bei Berücksichtigung lediglich einer Sequenz zeigten T2 FS Bilder die höchste Sensitivität mit 81,2 %. Der durchschnittliche Durchmesser wurde in MR-Bildern länger gemessen, als im CT und war signifikant unterschiedlich; am deutlichsten war dies in T2 FS (10,8 mm vs. 8,5 mm im CT).

Demnach ist die Magnetresonanztomographie der Lunge bei 3 Tesla unter Verwendung eines schnellen Untersuchungsprotokolls bei Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und Verdacht auf invasive Pilzinfektionen durchführbar und zeigt dabei eine hohe Sensitivität hinsichtlich nodulärer Infiltrate.

2.1.2 Native Charakterisierungsquotienten zur schnellen Differenzierung allgemeiner infektiöser und maligner Lungenveränderungen in der Magnetresonanztomographie (Originalarbeit 2)

Nagel SN, Kim D, Penzkofer T, Steffen IG, Wyszkon S, Hamm B, Schwartz S, Elgeti T.

Pulmonary MRI at 3T: Non-enhanced pulmonary magnetic resonance Imaging Characterization Quotients for differentiation of infectious and malignant lesions. Eur J Radiol. 2017;89:33-39. DOI: [10.1016/j.ejrad.2017.01.012](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.01.012)

Die in MR-Bildern dargestellten Grauwerte und Grauwertunterschiede resultieren aus den während der Untersuchung aufgezeichneten Radiofrequenzsignalen und spiegeln deren Intensität wider. Im Gegensatz zur Computertomographie, wo die Grauwerte die Hounsfield-Einheiten repräsentieren und damit eine normierte und reproduzierbare Größe darstellen, sind die Werte in der Magnetresonanztomographie nicht geeicht. Um dennoch über verschiedene Untersuchungen hinweg vergleichbare und reproduzierbare Ergebnisse erhalten zu können, bieten sich Quotienten an, die die Signalintensität einer Läsion in Relation zu anderen Geweben setzen [59].

Nachdem in Originalarbeit 1 die Anwendbarkeit der Lungen-MRT bei hämatologischer Grunderkrankung gezeigt werden konnte, war Ziel dieser Arbeit, Signalintensitätsquotienten als sogenannte "Non-enhanced Imaging Characterization Quotients" (kurz NICQs) zur Differenzierung solider pulmonaler Läsionen zu evaluieren. Zunächst ging es dabei um die grundsätzliche Differenzierbarkeit maligner und infektiöser Veränderungen, auch bei nicht-hämatologischer Grunderkrankung, da sich diese Entitäten grundlegend in ihrer Gewebezusammensetzung unterscheiden. Während bei malignen Befunden wie einem Bronchialkarzinom typischerweise Verbände eines oder weniger Zellklone anzutreffen sind, bestehen infektiöse Veränderungen aus verschiedenen Komponenten wie Flüssigkeitseinlagerungen, Zellen der Immunabwehr und Fibrin [60, 61]. Zu prüfen war die Hypothese, dass NICQs maligne und infektiöse Rundherde mit mindestens akzeptabler diagnostischer Genauigkeit differenzieren.

Untersucht wurden hierfür 38 pulmonale Läsionen in 29 konsekutiven Patientinnen und Patienten (11 Pilzpneumonien und 6 Lymphome; 4 bakterielle Pneumonien und 8 solide Tumore) mittels des bereits erprobten, standardisierten Protokolls. Die Auswertung erfolgte in T2- und T1-gewichteten Bildern in axialer Schichtführung. Die Signalintensitäten (SI) in T2w wurden in der Läsion, der Brustwandmuskulatur sowie im Fettgewebe gemessen und in Relation gesetzt: $T2-NICQ = \frac{SI_{Läsion} - SI_{Muskulatur}}{SI_{Fett} - SI_{Muskulatur}} \times 100$; aus der Läsion wurde dabei einmal die mittlere SI (T2-NICQ_{mean}) und die der 90. Perzentile (T2-NICQ_{90th}) verwendet. In T1w erfolgte die Berechnung eines einfachen Quotienten aus der Läsion und Brustwandmuskulatur: $T1-Q_{mean} = \frac{SI_{Läsion}}{SI_{Muskulatur}}$. Für die statistische Auswertung wurden der Kruskal-Wallis- oder Mann-Whitney U-Test und die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse mit Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) verwendet; die Ermittlung des optimalen Cutoffs erfolgte mit dem Youden-Index (YI). Eine AUC von 70-80% wurde als akzeptabel, von 80-90% als ausgezeichnet und von über 90% als exzellent gewertet [62].

Infektiöse pulmonale Befunde zeigten dabei einen höheren T2-NICQ_{mean} (40,1 vs. 20,9) und T2-NICQ_{90th} (74,3 vs. 38,5) als maligne Läsionen, der T1-Q_{mean} hingegen war bei malignen Läsionen höher (0,85 vs. 0,93). In der Gruppe der Infektionen war der T2-NICQ_{90th} niedriger, wenn eine anti-infektiöse Behandlung bereits mehr als 24 h vor der MRT begonnen wurde (81,8 vs. 41,4). Die AUCs bei läsionsbasierter Betrachtung betrugen zwischen 72% für den T1-Q_{mean} und 82% für den T2-NICQ_{90th}; durch Kombination von T1-Q_{mean} und T2-NICQ_{90th} konnte eine Verbesserung auf 83% erreicht werden.

Demnach können NICQs insbesondere akut infektiöse und maligne Lungenläsionen differenzieren. Für sich genommen zeigte der T2-NICQ_{90th} bereits eine ausgezeichnete diagnostische Genauigkeit, die Kombination des T2-NICQ_{90th} mit dem T1-Q_{mean} konnte diese nochmals gering verbessern.

2.1.3 Native Charakterisierungsquotienten zur schnellen Differenzierung infektiöser Lungenveränderungen und pulmonaler Lymphommanifestationen bei hämatologischer Grunderkrankung (Originalarbeit 3)

Nagel SN, Kim D, Wylutzki T, Steffen IG, Schwartz S, Penzkofer T, Hamm B, Elgeti T.

Diagnostic Performance and Reliability of Non-Enhanced Imaging Characterization Quotients for the Differentiation of Infectious and Malignant Pulmonary Nodules in Hematological Patients Using 3T MRI

Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren.

2020;192(4):327-334. DOI: [10.1055/a-1005-7424](https://doi.org/10.1055/a-1005-7424)

Nachdem die Ergebnisse in Originalarbeit 2 gezeigt haben, dass sich allgemeine infektiöse und maligne Lungenveränderungen durch NICQs unterscheiden lassen, war Ziel dieser Arbeit, die Quotienten zur Differenzierung pulmonaler Lymphommanifestationen und infektiöser Veränderungen, dabei Pilzinfiltraten im Besonderen, zu evaluieren. Die hierbei zu überprüfende Hypothese war, dass NICQs diese Entitäten mit mindestens akzeptabler diagnostischer Genauigkeit differenzieren.

Hierfür wurden insgesamt 83 Läsionen in 45 konsekutiven Patientinnen und Patienten analysiert (10 bakterielle Pneumonien, 16 Pilzpneumonien, 19 pulmonale Lymphommanifestationen). Wie zuvor wurde das standardisierte MRT-Protokoll genutzt; die Berechnung des T2w basierten T2-NICQ_{mean} und T2-NICQ_{90th} sowie des T1w basierten T1-Q_{mean} erfolgten analog zu Originalarbeit 2. Die Bilder wurden von einem Radiologen mit mehr als sieben Jahren und einer Radiologin mit einem Jahr Erfahrung in der Auswertung von Schnittbilddaten evaluiert. Für die statistische Aufarbeitung wurden der Kruskal-Wallis- oder Mann-Whitney U-Test, die ROC-Analyse mit Berechnung der AUC und Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICCs) verwendet. Ein ICC kleiner 0,5 wurde als schlecht, von 0,5 - 0,75 als mäßig, von 0,75 - 0,9 als gut und größer 0,9 als ausgezeichnet gewertet [63].

Sowohl der T2-NICQ_{mean} als auch der T2-NICQ_{90th} unterschieden sich signifikant beim Vergleich von infektiösen Läsionen und Lymphommanifestationen im Allgemeinen (T2-NICQ_{mean} 20,33 vs. 10,14; T2-NICQ_{90th} 34,96 vs. 25,52) bzw. Pilzinfiltraten und

Lymphommanifestationen im Besonderen (T2-NICQ_{mean} 19,00 vs. 10,14; T2-NICQ_{90th} 34,49 vs. 25,25). Die AUCs für beide T2-NICQs bei patientenbasierter Betrachtung betragen dabei zwischen 73% und 79%, für den T1-Q_{mean} zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die ICCs betragen mindestens > 0,85, mit Ausnahme des intrarater Tests für den T2-NICQ_{90th} (0,79).

Beide T2-NICQs bieten somit eine akzeptable diagnostische Genauigkeit, um infektiöse Veränderungen im Allgemeinen und Pilzinfiltrate im Besonderen von pulmonalen Lymphommanifestationen zu unterscheiden. Zudem zeigen die Ergebnisse eine gute bis ausgezeichnete intra- und interrater Reliabilität.

2.2 Verbesserung der differentialdiagnostischen Einordnung von Herdbefunden in der Magnetresonanztomographie der Lunge durch die Texturanalyse

2.2.1 Verbesserung der Differenzierung von pilzpneumonischen Infiltraten und pulmonalen Lymphommanifestationen durch die Texturanalyse (Originalarbeit 4)

Kim D, Elgeti T, Penzkofer T, Steffen IG, Jensen LJ, Schwartz S, Hamm B, **Nagel SN.**

Enhancing the differentiation of pulmonary lymphoma and fungal pneumonia in hematological patients using texture analysis in 3-T MRI.

Eur Radiol. 2021 Feb;31(2):695-705. DOI: [10.1007/s00330-020-07137-5](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07137-5)

Nachdem eine Möglichkeit zur Differenzierung pulmonaler Lymphommanifestationen und infektiöser Veränderungen mittels NICQs in Originalarbeit 3 gezeigt werden konnte, sollte die Texturanalyse zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit evaluiert werden.

Ziel dieser Arbeit war es, die diagnostische Genauigkeit von Texturmerkmalen der ersten Ordnung sowie der NICQs zur Differenzierung pulmonaler Pilzinfiltrate und Lymphommanifestationen zu vergleichen. Die zu prüfende Hypothese war, dass die Texturanalyse im Vergleich zu den NICQs eine bessere diagnostische Genauigkeit zeigt.

Für die Analyse wurden die Untersuchungen aus Originalarbeit 3 reevaluiert und dafür sämtliche ROIs neu gezeichnet, um anschließend mit den Programmen HeterogeneityCAD und PyRadiomics die Texturmerkmale zu extrahieren [64, 65]. Die NICQs wurden analog zu Originalarbeit 2 und 3 berechnet. Die statistische Aufarbeitung beinhaltete den Kruskal-Wallis- oder Mann-Whitney U-Test, die ROC-Analyse, die Cluster-ROC-Analyse und den DeLong-Test. Die intra- und interrater Reliabilität wurde mit ICCs überprüft.

Analysiert wurden 33 Pilzinfiltrate (16 Patienten) und 38 Lymphommanifestationen (19 Patienten). Unter Berücksichtigung jeweils einer Leading-Lesion zeigten T1w Entropy

(AUC 80%), T2w-Energy (80%), T1w Uniformity (80%) und T1w Energy (77%) die besten Ergebnisse; der beste Wert für NICQs betrug 72% für den T2-NICQ_{mean}. Die intra- und interrater Reliabilität für die vorgenannten Texturmerkmale war gut bis ausgezeichnet (ICC > 0,81), mit Ausnahme der mäßigen intrarater Reliabilität für T1w Energy (0,64).

T1w Entropy, T1w Uniformity sowie T2w Energy zeigen eine exzellente und T1w Energy eine akzeptable diagnostische Genauigkeit zur Differenzierung pulmonaler Pilzinfiltrate und Lymphommanifestationen. Zudem wird die diagnostische Genauigkeit der NICQs übertroffen.

2.2.2 Differenzierung von pilzpneumonischen Infiltraten und pulmonalen Lymphommanifestationen unter Verwendung ausschließlich schneller T1-gewichteter Sequenzen (Originalarbeit 5)

Jensen LJ, Kim D, Elgeti T, Steffen IG, Hamm B, **Nagel SN**.

Differentiation of Pulmonary Lymphoma Manifestations and Nonlymphoma Infiltrates in Possible Invasive Fungal Disease Using Fast T1-weighted Magnetic Resonance Imaging at 3 T – Comparison of Texture Analysis, Mapping, and Signal Intensity Quotients.

J Thorac Imaging. Epub 2021 Jul 15. DOI: [10.1097/RTI.0000000000000606](https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000606)

In Originalarbeit 4 konnte gezeigt werden, dass die Texturanalyse die diagnostische Genauigkeit zur Differenzierung von Pilzpneumonien und pulmonalen Lymphommanifestationen im Vergleich zu den NICQs verbessert. Dabei wurden drei aus T1w und ein aus T2w Bildern abgeleitetes Texturmerkmal als relevant identifiziert. Da die Akquirierung der T1w Bilder im Untersuchungsprotokoll die kürzeste Zeit beansprucht, sollte eine weitere Vereinfachung und Verkürzung der Untersuchung durch eine Beschränkung auf T1 GRE Sequenzen evaluiert werden.

Hierbei sollten sowohl die Texturanalyse, die Kartierung der T1-Relaxationszeiten und der T1- Q_{mean} evaluiert werden. Die Kartierung der Relaxationszeiten sollte dabei als Alternative zum semiquantitativen Ansatz des T1- Q_{mean} überprüft werden. Hierfür existieren unterschiedliche Techniken, wobei die Bildakquisition mit unterschiedlichen Flip Winkeln eine einfache und schnelle Methode darstellt: Die Signalintensität im Gewebe verhält sich abhängig vom Flip Winkel, womit eine gezielte Variation für die Ableitung der T1-Relaxationszeiten verwendet werden kann [66]. Die Ergebnisse lassen sich anschließend in einer automatisch generierten Parameterkarte ablesen, alternativ können die Signalintensitäten aus den mit unterschiedlichen Flip Winkeln akquirierten Bildern für eine händische Berechnung herangezogen werden. Für die Texturanalyse sowie zur Ermittlung des T1- Q_{mean} wurde die bereits zuvor eingesetzte T1 GRE-Sequenz und für die Kartierung der T1-Relaxationszeiten wurden zwei T1 GRE-Sequenzen mit Flip Winkel von 3 und 15 Grad verwendet. Zur prüfen waren folgende Hypothesen: 1. Die Texturanalyse zeigt eine mindestens akzeptable

diagnostische Genauigkeit. 2. Die Kartierung der T1-Relaxationszeiten zeigt eine bessere diagnostische Genauigkeit als der Ansatz über den T1-Q_{mean}.

Insgesamt wurden 20 Patientinnen und Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung eingeschlossen, davon zehn mit pulmonaler Lymphommanifestation und zehn mit pilzpneumonischen Infiltraten. Das Patientenkollektiv überschneidet sich partiell mit dem der vorherigen Studien; sämtliche Untersuchungen wurden reevaluiert und alle ROIs neu gezeichnet. Betrachtet wurde jeweils eine repräsentative Läsion, zu der entweder eine mikrobiologische oder histopathologische Diagnose vorlag (n=6 je Gruppe) oder die im Verlauf das deutlichste Therapieansprechen zeigte (n=4 je Gruppe). Als statistische Tests kamen der Mann-Whitney-U Test, die ROC-Analyse und ICCs zum Einsatz.

Die Texturmerkmale Variance ($p < 0,005$), Mean Absolute Deviation (MAD; $p < 0,01$), Robust Mean Absolute Deviation (RMAD; $p < 0,05$) und Interquartile Range (IQR; $p < 0,05$) zeigten jeweils höhere Werte für Pilzinfiltrate, Minimum ($p < 0,05$) war bei Pilzinfiltraten niedriger. Die Merkmale zeigten zudem eine exzellente Genauigkeit in der AUC-Analyse (Variance 87%, MAD 85%, RMAD 80%, IQR 82%, Minimum 80%) sowie eine mindestens gute inter- und intrarater Reliabilität.

Weder die vom Scanner automatisch ausgegebenen ($p = 0,353$) noch die manuell abgeleiteten ($p = 0,353$) T1-Relaxationszeiten noch der T1-Q_{mean} ($p = 0,143$) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Entitäten.

In den Bildern der schnellen T1 GRE Sequenzen können die Texturmerkmale Variance, MAD, RMAD, Interquartile Range und Minimum pulmonale Pilzinfiltrate und Lymphommanifestationen mit exzellenter diagnostischer Genauigkeit differenzieren.

2.3 Entwicklung einer neuen Methode zur Visualisierung und Quantifizierung von Texturmerkmalen

2.3.1 Ein neues Tool für die nutzerfreundliche Erstellung parametrischer Karten zur einfachen Visualisierung und Quantifizierung von Texturmerkmalen (Originalarbeit 6)

Kim D, Jensen LJ, Elgeti T, Steffen IG, Hamm B, **Nagel SN**.

Radiomics for Everyone: A new tool simplifies creating parametric maps for the visualization and quantification of radiomics features.

Tomography 2021, 7(3), 477-487. DOI: [10.3390/tomography7030041](https://doi.org/10.3390/tomography7030041)

Für eine vereinfachte Anwendung der Texturanalyse sollte ein Tool entwickelt werden, welches dem Nutzer eine unkomplizierte und schnelle Erstellung von Parameterkarten von Texturmerkmalen ermöglicht. Die Berechnung der Texturmerkmale sollte dabei durch die bereits etablierte und leistungsfähige Software PyRadiomics erfolgen [65]. Das Konzept zur Erstellung der Karten lässt sich wie folgt kurz zusammenfassen: Zunächst wird der Bilddatensatz in kleine Blöcke von benutzerdefinierter Größe unterteilt, für welche die Texturmerkmale durch PyRadiomics jeweils einzeln berechnet werden. Die Ergebnisse werden schließlich in Form einer Parameterkarte dargestellt, woraus sich in einem Standardbildbetrachter unmittelbar Werte für das jeweilige Texturmerkmal ablesen lassen. In geeigneten Bildbetrachtern lassen sich die Parameterkarten den anatomischen Bildern auch im Sinne von Fusionsbildern überlagern. Nutzerseitig ist für die Erstellung einer Parameterkarte lediglich die Auswahl eines Ordners mit einer CT- oder MRT-Untersuchung im DICOM-Format notwendig. Nach Berechnung der Karten werden diese wiederum im DICOM-Format exportiert und lassen sich in einen beliebigen Bildbetrachter laden.

Um das Konzept zu überprüfen, wurden für vier Beispiele (CT: unauffällige Leber, Bronchialkarzinom; MRT: Glioblastom, hepatozelluläres Karzinom) die Texturmerkmale aus einer konventionellen Extraktion mit denen aus Parameterkarten verglichen. Als potentielle Anwendung wurden in T1w MRT-Bildern pulmonale Lymphommanifestationen von Pilzinfiltraten unter Verwendung von Parameterkarten

mittels des Merkmals Variance differenziert, für CT-Bilder wurden benigne Lungenrundherde von Bronchialkarzinomen anhand der Merkmals Skewness unterschieden. Die diagnostische Genauigkeit wurde dabei mit der Beurteilung anhand morphologischer Kriterien verglichen. Zu prüfen waren dabei zwei Hypothesen: 1. Es existieren Texturmerkmale, für die die Werte aus einer konventionellen Extraktion und aus den Parameterkarten übereinstimmen. 2. Die Parameterkarten verbessern die diagnostische Genauigkeit gegenüber der morphologischen Beurteilung eines Befundes.

Insbesondere Texturmerkmale der ersten Ordnung zeigten sich dabei zwischen den Parameterkarten und einer konventionellen Extraktion konkordant, einige sogar gleichsinnig über alle Beispiele hinweg. Sowohl die Differenzierung von pulmonalen Lymphommanifestationen und Pilzinfiltraten in T1w MRT-Bildern als auch die Unterscheidung von benignen Rundherden und Bronchialkarzinomen in CT-Bildern gelang mit einer ausgezeichneten diagnostische Genauigkeit und konnte zudem durch die jeweilige Parameterkarte gegenüber der morphologischen Beurteilung verbessert werden.

Das neue Tool bietet eine leicht zu bedienende Benutzeroberfläche, welche eine Texturanalyse mittels der sonst nur schwer zugänglichen Software PyRadiomics ermöglicht. Durch die resultierenden Parameterkarten kann zudem die klinische Diagnostik verbessert werden. Insbesondere Texturmerkmale der ersten Ordnung wurden dabei als übereinstimmend zwischen den konventionellen Extraktionen und den Parameterkarten identifiziert.

3 Diskussion

In den aufgeführten Originalarbeiten konnte gezeigt werden, dass eine schnelle MR-Untersuchung der Lunge bei 3T zur Darstellung und Differenzierung unklarer pulmonaler Herdbefunde bei hämatologischer Grunderkrankung eingesetzt werden kann. Bereits mittels einfacher Signalintensitätsquotienten ist eine Differenzierung allgemeiner maligner und benigner Befunde mit ausgezeichneter diagnostischer Genauigkeit möglich. Durch die zusätzliche Verwendung der Texturanalyse lässt sich außerdem eine ausgezeichnete diagnostische Genauigkeit in der Unterscheidung pulmonaler Lymphommanifestationen und pilzpneumonischer Infiltrate erreichen. Um die Nutzung dieser Methode zu vereinfachen, wurde zudem ein Tool für die Erstellung von Parameterkarten entwickelt, aus welchen sich die Werte eines Texturmerkmals direkt ablesen lassen. In einer beispielhaften Anwendung ließen sich damit pulmonale Lymphommanifestationen und pilzpneumonische Infiltrate mit einer ebenfalls ausgezeichneten diagnostischen Genauigkeit unterscheiden. Somit bietet diese Methode insgesamt eine Möglichkeit zur Verbesserung der Diagnostik unklarer Lungenherde bei hämatologischer Grunderkrankung. Damit könnten sich invasive Verfahren, wie etwa die Bronchoskopie oder die Biopsie pulmonaler Rundherde bestenfalls ganz vermeiden, mindestens aber reduzieren bzw. gezielter einsetzen lassen, womit auch das Risiko für das Auftreten der damit verbundenen Komplikationen vermindert würde [67, 68]. Zudem könnte die Zeit zur Diagnosefindung verkürzt werden, da insbesondere die Behandlung einer potentiell lebensbedrohlichen Pilzpneumonie ohne Verzögerung erfolgen sollte [69, 70]. Umgekehrt kann die Therapie einer Lymphommanifestation ebenfalls früher gebahnt werden, denn immerhin finden sich in Autopsiestudien bei Hodgkin Lymphomem in 60% und bei Non-Hodgkin Lymphomem in 25% der Fälle sekundäre pulmonale Beteiligungen [71-73].

3.1 Die Magnetresonanztomographie zur Untersuchung der Lunge und Einordnung von Herdbefunden

Um die Magnetresonanztomographie der Lunge für die Differenzierung unklarer pulmonaler Herdbefunde bei hämatologischer Grunderkrankung weiterentwickeln zu können, war es zunächst erforderlich, das selbstentwickelte Untersuchungsprotokoll im Zielkollektiv zu evaluieren. Neben der grundsätzlichen Anwendbarkeit an einem

3 Tesla Scanner konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Sensitivität für herdförmige Infiltrate > 5 mm exzellent ist. Studien in gemischt-onkologischen Patientenpopulationen oder Phantomstudien ermittelten etwas geringere Sensitivitäten, wobei die Größe der Herdbefunde der in den Literatur verwendeten Untersuchungen zwischen 12 mm und 18 mm betrug und somit sogar deutlich größer war, als im hier untersuchten Kollektiv [49, 74, 75]. Aber auch Studien mit ähnlichen, immunkompromittierten onkologischen Patientinnen und Patienten zeigten eine gute Konkordanz im Hinblick auf herdförmige Infiltrate [47, 48]. Methodisch bedingt lässt sich diesbezüglich ein direkter Vergleich der Sensitivität jedoch nur zur Studie von Eibel et al. ziehen: Dort zeigte sich eine akzeptable Sensitivität für alle herdförmigen Infiltrate bzw. eine exzellente Sensitivität für Befunde ≥ 10 mm [48].

Dass sich bei Berücksichtigung lediglich einer Sequenz die höchste Sensitivität für T2 FS Bilder zeigte ist gut damit erklärbar, dass der durchschnittliche Durchmesser dort am längsten gemessen wurde, womit auch von einer besseren Sichtbarkeit kleinerer Infiltrate auszugehen ist. Auch Yan et. al fanden größere Durchmesser für infektiöse Herde in T2 gewichteten Bildern [76]. Analog zu akut entzündlichen Veränderungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen scheint hierfür ein verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis bedingt durch eine Ödematisierung verantwortlich [77]. Diese Beobachtung passt zur Pathophysiologie eines infektiösen Geschehens, welches auch mit einer Ödematisierung des Gewebes einhergeht [78]. Hierzu tragen unter anderem die Freisetzung unterschiedlicher Mediatoren oder der Untergang von Gewebe selbst bei [78]. Die Idee, in den folgenden Arbeiten das Signalverhalten zur Charakterisierung pulmonaler Rundherde zu nutzen, wurde von diesen Erkenntnissen wesentlich unterstützt. Denn wie unter 2.1.2 bereits erläutert, unterscheidet sich die Zusammensetzung infektiöser und maligner Befunde, was einen Einfluss auf das Signalverhalten erwarten lässt: Malignome wie das Bronchialkarzinom bestehen typischerweise aus Verbänden eines oder weniger Zellklone, wohingegen infektiöse Veränderungen diverse Komponenten wie Flüssigkeitseinlagerungen, Zellen der Immunabwehr und Fibrin enthalten [60, 61]. Aber trotz ihrer unterschiedlichen Zusammensetzung lassen sich gerade pilzpneumonische Infiltrate und pulmonale Lymphomanifestationen makromorphologisch in der Bildgebung nicht zwangsläufig unterscheiden [38-40].

Nachdem die grundsätzliche Anwendbarkeit der MRT der Lunge bei hämatologischen Patientinnen und Patienten erfolgreich demonstriert werden konnte, sollten

Signalintensitätsquotienten zur Differenzierung pulmonaler Rundherde evaluiert werden. Diese Quotienten stellen eine pragmatische und unkomplizierte Methode dar, die sich ohne den Einsatz weiterer Software mithilfe der Standardwerkzeuge gängiger klinischer Bildbetrachter anwenden lässt.

In der Differenzierung allgemeiner infektiöser und maligner Lungenherde konnten der $T1-Q_{\text{mean}}$ und $T2-NICQ_{90\text{th}}$ in Kombination eine ausgezeichnete diagnostische Genauigkeit erreichen. Die Ergebnisse weisen dabei auf einen erhöhten Wassergehalt von infektiösen im Vergleich zur malignen Lungenbefunden hin: Der höhere $T2-NICQ_{\text{mean}}$ und $T2-NICQ_{90\text{th}}$ zeigen eine längere T2-Relaxationszeit an, was durch einen erhöhten Wassergehalt der Läsion erklärbar ist. Das umgekehrte Verhalten des $T1-Q_{\text{mean}}$ lässt sich auf dieselbe Weise erklären, wobei der höhere Wassergehalt eine Verlängerung der T1-Zeit und eine entsprechende Signalabschwächung bedingt. In der Literatur wird aber auch ein umgekehrtes Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in T2 gewichteten Bildern beschreiben [52, 53]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass sich das Signalverhalten infektiöser pulmonaler Veränderungen offenbar abhängig von einer stattfindenden antiinfektiösen Therapie ändert. Demzufolge ist der Zeitpunkt der Untersuchung in Relation zum Beginn einer antiinfektiösen Therapie ein möglicher Störfaktor. In den vorgelegten Arbeiten zeigten sich bei MR-Untersuchungen innerhalb von 24h nach Initiierung einer antiinfektiösen Therapie höhere Werte der T2-NICQs, als danach. Zudem kann auch die Entität eines malignen Rundherdes das Signalverhalten beeinflussen. So waren die einzigen nicht-infektiösen Läsionen oberhalb des Grenzwertes des $T2-NICQ_{90\text{th}}$ pulmonale Adenokarzinome. Eine Ursache hierfür kann der höhere Anteil muzinöser Komponenten sein, die das T2-Signal erhöhen [51]. Ein höherer $T1-Q_{\text{mean}}$ bei malignen Veränderungen hingegen kann durch eine erhöhte Zelldichte und die damit einhergehende erhöhte Konzentration von Proteinen bedingt sein [79]. Zudem können Einblutungen die T1-Zeit verkürzen und, wobei diese jedoch sowohl bei infektiösen als auch malignen Veränderungen möglich sind, etwa durch die Angioinvasivität von Pilzen oder durch die Tumor bedingte Gefäßarrosion [80, 81]. Nichtsdestotrotz sind Quotienten grundsätzlich hilfreich für die Differenzierung benigner und maligner Lungenherde im MRT. Dies wird auch durch eine gute Korrelation von normalisierten T1- und T2-Signalintensitäten zu SUV-Werten im PET/CT in einer Arbeit von Koo et al. verdeutlicht [82].

Die vielversprechenden Ergebnisse zu den NICQs sollten anschließend in einem hämatologischen Patientenkollektiv evaluiert werden. Bei ausschließlicher Betrachtung von pulmonalen Lymphommanifestationen sowie bakteriellen und fungalen Infiltraten, fanden sich übereinstimmend zu den vorherigen Ergebnissen höhere Werte der T2-NICQs bzw. ein tendenziell niedrigerer T1-Q_{mean} für infektiöse Läsionen. Dabei erreichten der T2-NICQ_{mean} und T2-NICQ_{90th} jeweils eine hohe akzeptable Genauigkeit zur Unterscheidung einer Lymphommanifestation von einer bakteriellen Pneumonie bzw. eine mittlere akzeptable Genauigkeit zur Unterscheidung einer Lymphommanifestation von einer fungalen Pneumonie. Die Genauigkeit des T1-Q_{mean} hingegen war nicht diagnostisch. Damit lagen die Ergebnisse insgesamt hinter denen der vorangegangenen Studie zurück. Bei der Überprüfung der Reliabilität wiederum zeigte der T1-Q_{mean} bessere Werte, als die T2-NICQs. Ein Grund hierfür mag die einfache Tatsache sein, dass für den T1-Q_{mean} lediglich zwei Messungen erforderlich sind, womit der Einfluss von Messunterschieden reduziert wird. Ein anderer Grund kann sein, dass sich T1 GRE Sequenzen weniger anfällig für Magnetfeldinhomogenitäten zeigen, weshalb unterschiedliche Lokalisationen der ROIs, insbesondere für die Referenzmessungen in der Skelettmuskulatur, geringere Messunterschiede bedeuten könnten [83]. Insgesamt war die Reliabilität der Quotienten gut bis ausgezeichnet.

3.2 Verbesserung der differentialdiagnostischen Einordnung von Herdbefunden in der Magnetresonanztomographie der Lunge durch die Texturanalyse

Da insbesondere die Differenzierung pulmonaler Lymphommanifestationen und pilzpneumonischer Infiltrate von hoher klinischer Relevanz ist, wurde eine Verbesserung der Diagnostik durch die Anwendung der Texturanalyse angestrebt.

Hierbei zeigten die drei Parameter T1w Entropy, T2w Energy sowie T1w Uniformity eine ausgezeichnete und T1w Energy eine akzeptable Genauigkeit und übertrafen in damit die Signalintensitätsquotienten deutlich, welche in derselben Studie eine niedrige akzeptable diagnostische Genauigkeit erreichten. Zwei dieser Texturparameter, T1w Entropy und T1w Uniformity, beschreiben dabei die Gleichförmigkeit der Grauwertverteilung innerhalb der Läsion. In der Auswertung zeigte sich in Lymphommanifestationen jedoch unerwarteter Weise eine niedrigere

Uniformity und höhere Entropy, was dem histopathologischen Bild von gleichmäßig dichtgepackten Lymphozyten widerspricht [84]. Hingegen zeigten die histopathologisch eher chaotischen pilzpneumonischen Infiltrate, bestehend aus Flüssigkeit, Infiltration von Zellen der Immunabwehr, Einblutungen und Nekrosen eine höhere Uniformity und niedrigere Entropy [85]. In diesem Zusammenhang muss beachtet werden, dass die Texturanalyse in diesem Fall lediglich die Grauwertverteilung in einem makroskopischen Bild beschreibt, dessen räumliche Auflösung insbesondere im Vergleich zu einer histopathologischen Aufarbeitung nur sehr gering ist. Die Texturanalyse muss also nicht zwangsläufig mit dem histopathologischen Bild korrelieren. Und obwohl Entropy zwar grundsätzlich die Komplexität eines Bildes beschreibt, muss auch sie nicht grundsätzlich höher sein, wenn eine große Bandbreite an Grauwerten vorhanden ist, da sie lediglich von der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einzelner Grauwerte abhängt. Eine größere Bandbreite an Grauwerten hingegen wird durch die Varianz erfasst, die für diese Daten allerdings keinen Unterschied zwischen den Entitäten zeigte.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass bestimmte Texturmerkmale eine bereits an der Berechnungsmethode erkennbare Abhängigkeit von der Größe der Läsion aufweisen, wozu auch der Parameter Energy zählt [32]. Die Beurteilung der Läsionsgröße war zwar nicht primäres Ziel der Untersuchungen, in einer post Hoc Analyse zeigten sich dennoch systematische Unterschiede zwischen den Entitäten. Vor diesem Hintergrund ist die diagnostische Wertigkeit des Texturmerkmals Energy kritisch zu betrachten, da Unterschiede unter Umständen nur durch einen Größenunterschied der Läsionen bedingt sein können.

Im Sinne der oft schwer erkrankten Patientinnen und Patienten und in Anbetracht der vielversprechenden Ergebnisse der Texturanalyse basierend auf T1w Bildern, wurde anschließend ein vereinfachtes und verkürztes Untersuchungsprotokoll zur Differenzierung pulmonaler Lymphomanifestationen und pilzpneumonischer Infiltrate evaluiert, welches ausschließlich auf schnellen T1 GRE Sequenzen basiert. Untersucht wurden einerseits die Texturanalyse und der T1- Q_{mean} sowie als Alternative zum T1- Q_{mean} außerdem die T1 Kartierungstechnik zur direkten Bestimmung der T1-Relaxationszeit.

In dieser Untersuchung zeigten die Texturmerkmale Variance, Mean Absolute Deviation, Robust Mean Absolute Deviation, Interquartile Range und Minimum eine

ausgezeichnete diagnostische Genauigkeit. Hingegen waren weder der $T1-Q_{\text{mean}}$ noch die $T1$ -Kartierung diagnostisch, was allerdings in sich konsistent ist. Der $T1-Q_{\text{mean}}$ zeigte zudem bereits zuvor von allen Quotienten stets die niedrigste diagnostische Genauigkeit, womit die alleinige Verwendung ohnehin wenig wahrscheinlich war. Allerdings waren auch die $T1$ -Relaxationszeiten pilzpneumonischer Infiltrate kürzer, als die pulmonaler Lymphommanifestationen, was der Hypothese einer Ödem bedingten Verlängerung der $T1$ -Zeiten widerspricht. Wie bereits angeführt, kann es durch die Angioinvasivität von Pilzinfiltraten jedoch zu Einblutungen mit Hämoglobineinlagerungen kommen, wodurch die $T1$ -Zeit verkürzt würde [80]. Hinzu kommt, dass Pilze Eisenmoleküle einlagern, was ebenfalls zu einer Verkürzung der $T1$ -Zeit führt [86, 87]. Damit könnte es in pilzpneumonischen Infiltraten trotz einer Ödematisierung zu einer insgesamt verkürzten $T1$ -Zeit kommen. Grundsätzlich sollten diese Ergebnisse dennoch nicht in der Weise interpretiert werden, dass die Ermittlung der $T1$ -Relaxationszeiten für diese Fragestellung grundsätzlich ungeeignet ist. Die verwendete Sequenz mit nur zwei Flip Winkeln wurde aufgrund ihrer kurzen Akquisitionsdauer ausgewählt. Eine höhere Anzahl an Flip Winkeln oder das Ergänzen des $T2$ -Mappings könnten hilfreich sein.

Von den Texturmerkmalen, die zwischen pilzpneumonischen Infiltraten und pulmonalen Lymphommanifestationen unterscheiden konnten, beschreiben Variance, Mean Absolute Deviation, Robust Mean Absolute Deviation und Interquartile Range die Bandbreite der Grauwertverteilung. Diese zeigte in pilzpneumonischen Infiltraten eine größere Varianz, eine größere Abweichung vom Mittelwert und ein größeres Spektrum an Grauwerten, was mit dem chaotischen, histopathologischen Bild gut vereinbar ist [85]. Entgegen der vorherigen Ergebnisse zeigten Uniformity und Entropy keine Unterschiede, wobei es – wie zuvor bereits angemerkt – keine unmittelbare Korrelation dieser Parameter zur Bandbreite der Grauwerte gibt.

3.3 Entwicklung einer neuen Methode zur Visualisierung und Quantifizierung von Texturmerkmalen

Um die Texturanalyse sinnvoll im klinischen Alltag einsetzen zu können, sollte schließlich ein Tool entwickelt werden, mit dem sich Parameterkarten einzelner Texturmerkmale einfach und nutzerfreundlich erstellen lassen. Damit wäre der sonst

umständliche und wenig alltagstaugliche Ansatz von der Segmentierung über die Merkmalsextraktion hin zu mit abstrakten Zahlen gefüllten Tabellen nicht mehr länger notwendig.

Bei der Anwendung des Tools wurden zunächst die Ergebnisse aus konventionellen Extraktionen mit denen aus Parameterkarten verglichen, da für einige Texturmerkmale eine Abhängigkeit von der ROI-Größe besteht [32, 88]. Da sich das Volumen der einzelnen Voxel in den Parameterkarten jedoch mitunter deutlich vom Gesamtvolumen einer segmentierten Läsion unterscheiden kann, sollten hier zunächst übereinstimmende Texturmerkmale identifiziert werden. Dabei zeigten sich Mean, Median und Root Mean Squared konkordant, was sich mit eigenen Ergebnissen zur Überprüfung der Stabilität von Texturmerkmalen an einem Wasserphantom deckt [89]. Gleichmaßen verhielten sich zudem fünf Higher-Order Texturmerkmale konkordant in den überprüften Beispielen. Für Second- und Higher-Order Merkmerkmale ist allerdings eine geringere Reproduzierbarkeit bekannt. In einer Untersuchung an Mammakarzinomen und der Darstellung in T1w und T2w Bilddaten etwa konnte keines der Second- oder Higher-Order Merkmale als stabil identifiziert werden [90]. Für CT-Bilder hat sich eine schlechte Reproduzierbarkeit sogar bei konstanten Untersuchungsbedingungen gezeigt [91-93].

Da zu den bereits ohnehin zahlreichen Einstellungsmöglichkeiten einer Extraktion nun zusätzlich die Voxelgröße ins Spiel kommt, sind variierende Ergebnisse hinsichtlich der Stabilität von Texturmerkmalen zu erwarten. Unter Umständen kann ein variieren der ROI-Größe jedoch auch gezielt genutzt werden, etwa größere ROIs zur Detektion von Läsionen und kleinere ROIs für die Klassifizierung. Dennoch können und werden in den einzelnen Voxeln die Anteile verschiedener Strukturen enthalten sein, was zu Abweichungen von den Ergebnissen einer rein läsionsbezogenen Extraktion führen kann. Beispielsweise ist bekannt, dass bereits die Berücksichtigung von Rand- bzw. Kernanteilen einer Läsion unterschiedliche Ergebnisse zur Folge hat [94]. Nichtsdestotrotz ist die Möglichkeit zur Korrelation anatomischer Bilder mit Parameterkarten, je nach Funktionsumfang des verwendeten Bildbetrachters auch in Form von Fusionsbildern, als ein Hauptvorteil der Methode zu sehen.

In zwei exemplarisch durchgeführten Anwendungstests konnte mithilfe der Parameterkarten zudem die Diagnostik gegenüber rein morphologischen Kriterien verbessert werden. Hier konnten in Parameterkarten des Texturmerkmals Variance

generiert aus T1w MR-Bildern pilzpneumonische Infiltrate und pulmonale Lymphommanifestationen mit nahezu exzellenter diagnostischer Genauigkeit differenziert werden. Mithilfe von Parameterkarten des Merkmals Skewness generiert aus CT-Bildern konnten Bronchialkarzinome und nicht-maligne Rundherde bzw. Raumforderungen mit ausgezeichneter Genauigkeit unterschieden werden. Zudem reduzierte sich die Zeit bis zur Diagnosestellung und war letztlich nur durch die Dauer des Einzeichnens einer ROI definiert. Die Ergebnisse wurden zudem in diesem aller ersten Ansatz ohne vorherige Erkenntnisse über etwaige Optimierungsmöglichkeiten erzielt. Auch wenn in der Literatur keine vergleichbaren Studien existieren, konnten etwa Baeßler et al. die Differenzierung von chronischer und akuter heart-failure like Myokarditis durch die Texturanalyse von T1- und T2-Karten gegenüber der alleinigen Verwendung der Karten verbessern [95].

3.4 Limitationen

Eine Limitation der hier vorgelegten Habilitationsschrift ist die insgesamt geringe Zahl an untersuchten Patientinnen und Patienten. Die ist zum einen auf das sehr genau definierte Patientenkollektiv und das notwendige Vorhandensein eines pulmonalen Rundherdes in einer MR-morphologisch fassbaren Größe und Gestalt zurückzuführen. Und obwohl Pilzpneumonien im Rahmen einer hämatologischen Grunderkrankung nicht selten sind, wurde zum anderen die Teilnahme an den MR-Untersuchungen mehrmals von den Patientinnen und Patienten aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustandes abgelehnt [96, 97]. Die konkrete Anzahl an abgelehnten Teilnahmen oder der klinische Zustand der ablehnenden Patientinnen und Patienten wurden jedoch nicht explizit erfasst.

Als weitere Limitation kommt hinzu, dass sich die Patientenkollektive der einzelnen Arbeiten in Teilen überschneiden, womit die Ergebnisse nicht gänzlich unabhängig voneinander sind. Die Bildanalysen erfolgten jedoch stets von Neuem und im Falle von mehreren pulmonalen Befunden wurde angestrebt, die wiederholte Verwendung desselben Rundherdes zu vermeiden.

Außerdem muss auch der diagnostische Goldstandard, bzw. die diagnostische Sicherung der Entität der untersuchten pulmonalen Herdbefunde angeführt werden. Grundsätzlich sollten die Patientinnen und Patienten klinischerseits so wenigen

invasiven diagnostischen Maßnahmen wie nötig unterzogen werden. Eine histologische Aufarbeitung war daher nicht in allen Fällen vorhanden, weshalb hilfsweise Laborparameter, die Größendynamik einer Läsion und der klinische Verlauf herangezogen wurden.

In Bezug auf die Texturanalyse muss schließlich noch die Komplexität, mit der sich einzelne Faktoren auf das Gesamtergebnis auswirken, beachtet werden. Die Einstellungen der Bildakquisition, die eingesetzten Bildrekonstruktionsalgorithmen, die verwendeten Sequenzen im MRT oder Rekonstruktionskernel im CT, die Parameter der Extraktion – letztlich alle Schritte vor und während der Texturanalyse – können das Ergebnis beeinflussen, was die Reproduzierbarkeit verringert [98-102]. Um diesem Umstand zumindest in einem Aspekt zu begegnen, wird derzeit angestrebt, die Ergebnisse verschiedener Software-Anwendungen durch eine Kalibrierung der Analysesoftware zu standardisieren [103]. Eventuell besteht eine vergleichsweise einfache Möglichkeit zur Standardisierung sogar bereits in der Verwendung der hier vorgestellten Parameterkarten, da die voxelweise Berechnung zumindest die Volumenabhängigkeit der Texturmerkmale eliminiert.

4 Zusammenfassung

Mit der Magnetresonanztomographie steht ein bildgebendes Verfahren zur Verfügung, welches einen hervorragenden Weichteilkontrast bietet. Zudem können mit der Texturanalyse wertvolle Zusatzinformationen aus Bilddaten extrahiert werden. Aus diesen Gründen wurde in dieser Arbeit die Magnetresonanztomographie in Verbindung mit der Texturanalyse zur verbesserten Einordnung unklarer pulmonaler Herdbefunde bei hämatologischer Grunderkrankung weiterentwickelt und klinisch erprobt. Dazu wurden drei Anforderungen definiert: 1. kurze Untersuchungsdauer, 2. unkomplizierte Auswertung und 3. hohe diagnostische Genauigkeit.

Zunächst wurden 13 Patientinnen und Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung und CT-morphologisch nachgewiesenen herdförmigen Infiltraten mittels eines standardisierten und auf Schnelligkeit optimierten 3 Tesla Protokolls untersucht (**Originalarbeit 1**). Analysiert wurden axiale Bilder einer T1 GRE und zweier T2 FSE Sequenzen. Im Vergleich zum CT konnten 93,2% aller Rundherde detektiert werden, bei Herden > 5 mm betrug die Rate 97,9%. Danach wurden Signalintensitätsquotienten zur Differenzierung allgemeiner infektiöser und maligner Lungenveränderungen an 29 Patientinnen und Patienten (15 infektiöse und 14 maligne Befunde) überprüft (**Originalarbeit 2**). Die Quotienten wurden aus der Signalintensität der Läsion und lokaler Skelettmuskulatur bzw. lokalem Fettgewebe gebildet. Die beste AUC von 83% zeigte eine Kombination der Quotienten T1- Q_{mean} und T2-NICQ_{90th}. Diese Methode wurde noch einmal zur Differenzierung infektiöser Veränderungen und pulmonaler Lymphommanifestationen in 45 ausschließlich hämatologischen Patientinnen und Patienten (10 bakterielle und 16 fungale Pneumonien, 19 pulmonale Lymphommanifestationen) angewandt (**Originalarbeit 3**). Hier zeigten der T2-NICQ_{mean} und T2-NICQ_{90th} eine AUC von 74% bzw. 73% in der Differenzierung von pilzpneumonischen Infiltraten bzw. von jeweils 79% in der Differenzierung von bakteriellen Infiltraten gegenüber Lymphommanifestationen. Um eine mögliche Verbesserung der Diagnostik zu erreichen wurde daraufhin die Texturanalyse in 35 Patientinnen und Patienten (16 Pilzpneumonien, 19 pulmonale Lymphommanifestationen) zu den NICQs verglichen (**Originalarbeit 4**). T1w Entropy, T2w Energy und T1w Uniformity erreichten dabei eine AUC von je 80%, T1w Energy von 77%. Die beste AUC für die Quotienten betrug 72% für den T2-NICQ_{mean}. Es sollte anschließend noch geprüft werden, ob eine Differenzierung auch unter

ausschließlicher Verwendung von schnellen T1-Sequenzen möglich ist (**Originalarbeit 5**). Verglichen wurden dabei die Texturanalyse und die Quotienten sowie zusätzlich das T1-Mapping, da letzteres im Gegensatz zum Ansatz über Quotienten die T1-Relaxationszeit direkt quantifiziert. Hierzu wurden 20 Patientinnen und Patienten (10 Pilzpneumonien, 10 pulmonale Lymphommanifestationen) untersucht. Dabei zeigten die Texturmerkmale Variance, Mean Absolute Deviation, Robust Mean Absolute Deviation, Interquartile Range und Minimum eine AUC von > 80%, der T1- Q_{mean} von 70% und das Mapping von lediglich 63%.

Um die Anwendung der Texturanalyse alltagstauglich und nutzerfreundlich zu gestalten, wurde eine Vereinfachung der Methode angestrebt. Mittels des schließlich entwickelten, auf der Software PyRadiomics aufbauenden Tools können jetzt Parameterkarten erstellt werden, aus denen sich die Werte eines Texturmerkmals in einem Standardbildbetrachter direkt ablesen lassen (**Originalarbeit 6**). Damit entfallen die sonst üblichen Arbeitsschritte von der Segmentierung über die Extraktion hin zu mit abstrakten Zahlenwerten gefüllten Tabellen. Die aus den Karten ermittelten Werte wurden dabei zu denen der konventionellen Extraktion verglichen, wobei sich acht Texturmerkmale konkordant verhielten. Zudem folgte die Evaluation zweier beispielhafter klinischer Anwendungen, wobei die Differenzierung von pulmonalen Lymphommanifestationen und Pilzinfiltraten in Karten von Variance generiert aus T1w MR-Bildern und die Unterscheidung von benignen Rundherden und Bronchialkarzinomen in Karten von Skeweness generiert aus CT-Bildern eine AUC von 89% bzw. 83% erreichten.

Die in dieser Habilitationsarbeit durchgeführten Untersuchungen bestätigen eine kurze Untersuchungsdauer der MRT der Lunge bei Patientinnen und Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung zur Detektion pulmonaler Rundherde. Darüber hinaus kann bereits mit einer unkomplizierten Auswertung eine hohe diagnostische Genauigkeit in der differentialdiagnostischen Einordnung erreicht werden. Zudem wurde erfolgreich ein neuer voxelbasierter Ansatz der Texturanalyse entwickelt und erprobt, der eine vereinfachte Anwendung dieser komplexen Methodik erlaubt.

5 Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

1. **Nagel SN**, Wyschkon S, Schwartz S, Hamm B, Elgeti T.
Can magnetic resonance imaging be an alternative to computed tomography in immunocompromised patients with suspected fungal infections? Feasibility of a speed optimized examination protocol at 3 Tesla.
Eur J Radiol. 2016;85(4):857-863. DOI: [10.1016/j.ejrad.2016.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.02.009)
2. **Nagel SN**, Kim D, Penzkofer T, Steffen IG, Wyschkon S, Hamm B, Schwartz S, Elgeti T.
Pulmonary MRI at 3T: Non-enhanced pulmonary magnetic resonance Imaging Characterization Quotients for differentiation of infectious and malignant lesions.
Eur J Radiol. 2017;89:33-39. DOI: [10.1016/j.ejrad.2017.01.012](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.01.012)
3. **Nagel SN**, Kim D, Wylutzki T, Steffen IG, Schwartz S, Penzkofer T, Hamm B, Elgeti T.
Diagnostic Performance and Reliability of Non-Enhanced Imaging Characterization Quotients for the Differentiation of Infectious and Malignant Pulmonary Nodules in Hematological Patients Using 3T MRI.
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren. 2020;192(4):327-334. DOI: [10.1055/a-1005-7424](https://doi.org/10.1055/a-1005-7424)
4. Kim D, Elgeti T, Penzkofer T, Steffen IG, Jensen LJ, Schwartz S, Hamm B, **Nagel SN**.
Enhancing the differentiation of pulmonary lymphoma and fungal pneumonia in hematological patients using texture analysis in 3-T MRI.
Eur Radiol. 2021 Feb;31(2):695-705. DOI: [10.1007/s00330-020-07137-5](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07137-5)
5. Jensen LJ, Kim D, Elgeti T, Steffen IG, Hamm B, **Nagel SN**.
Differentiation of Pulmonary Lymphoma Manifestations and Nonlymphoma Infiltrates in Possible Invasive Fungal Disease Using Fast T1-weighted Magnetic Resonance Imaging at 3 T – Comparison of Texture Analysis, Mapping, and Signal Intensity Quotients.
J Thorac Imaging. Epub 2021 Jul 15. DOI: [10.1097/RTI.0000000000000606](https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000606)
6. Kim D, Jensen LJ, Elgeti T, Steffen IG, Hamm B, **Nagel SN**.
Radiomics for Everyone: A new tool simplifies creating parametric maps for the visualization and quantification of radiomics features.
Tomography 2021. 7(3), 477-487. DOI: [10.3390/tomography7030041](https://doi.org/10.3390/tomography7030041)

6 Literatur

7. Wormanns, D. and O.W. Hamer. *[Glossary of Terms for Thoracic Imaging-- German Version of the Fleischner Society Recommendations]*. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren 2015. 187(8):638-61. DOI: 10.1055/s-0035-1553216.
8. Hansell, D.M., et al. *Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging*. Radiology 2008. 246(3):697-722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712.
9. Gould, M.K., et al. *Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules*. Am J Respir Crit Care Med 2015. 192(10):1208-14. DOI: 10.1164/rccm.201505-0990OC.
10. Azour, L., et al. *Incidental Lung Nodules on Cross-sectional Imaging: Current Reporting and Management*. Radiol Clin North Am 2021. 59(4):535-549. DOI: 10.1016/j.rcl.2021.03.005.
11. Loverdos, K., et al. *Lung nodules: A comprehensive review on current approach and management*. Ann Thorac Med 2019. 14(4):226-238. DOI: 10.4103/atm.ATM_110_19.
12. Davis, S.D. *CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy*. Radiology 1991. 180(1):1-12. DOI: 10.1148/radiology.180.1.2052672.
13. Franquet, T. *High-resolution computed tomography (HRCT) of lung infections in non-AIDS immunocompromised patients*. Eur Radiol 2006. 16(3):707-18. DOI: 10.1007/s00330-005-0008-1.
14. Biederer, J., et al. *MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how?* Insights Imaging 2012. 3(4):355-71. DOI: 10.1007/s13244-011-0146-8.
15. Jankowski, A., et al. *Pulmonary nodule detection on MDCT images: evaluation of diagnostic performance using thin axial images, maximum intensity projections, and computer-assisted detection*. Eur Radiol 2007. 17(12):3148-56. DOI: 10.1007/s00330-007-0727-6.
16. Beig, N., et al. *Perinodular and Intranodular Radiomic Features on Lung CT Images Distinguish Adenocarcinomas from Granulomas*. Radiology 2019. 290(3):783-792. DOI: 10.1148/radiol.2018180910.
17. NHS UK 2021. Abgerufen Oktober 2021. Verfügbar unter: <https://www.england.nhs.uk/statistics/wp-content/uploads/sites/2/2021/07/DID-Table-4-2020-21-Bodysite-Provider-Counts-2021-07-15XLSX.-224KB.xlsx>
18. Speets, A.M., et al. *Chest radiography in general practice: indications, diagnostic yield and consequences for patient management*. Br J Gen Pract 2006. 56(529):574-8.
19. Cardinale, L., et al. *Revisiting signs, strengths and weaknesses of Standard Chest Radiography in patients of Acute Dyspnea in the Emergency Department*. J Thorac Dis 2012. 4(4):398-407. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.05.05.
20. Del Ciello, A., et al. *Missed lung cancer: when, where, and why?* Diagn Interv Radiol 2017. 23(2):118-126. DOI: 10.5152/dir.2016.16187.
21. MacMahon, H., et al. *Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society*. Radiology 2005. 237(2):395-400. DOI: 10.1148/radiol.2372041887.
22. Mettler, F.A., Jr., et al. *Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources--1950-2007*. Radiology 2009. 253(2):520-31. DOI: 10.1148/radiol.2532082010.

23. Brenner, D.J. and E.J. Hall. *Computed tomography--an increasing source of radiation exposure*. N Engl J Med 2007. 357(22):2277-84. DOI: 10.1056/NEJMra072149.
24. Berrington de Gonzalez, A., et al. *Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007*. Arch Intern Med 2009. 169(22):2071-7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.440.
25. Ju, Y.H., et al. *Ultra-low-dose lung screening CT with model-based iterative reconstruction: an assessment of image quality and lesion conspicuity*. Acta Radiol 2018. 59(5):553-559. DOI: 10.1177/0284185117726099.
26. Davenport, M.S., et al. *Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate*. Radiology 2013. 268(3):719-28. DOI: 10.1148/radiol.13122276.
27. Kopp, A.F., et al. *Prevalence of acute reactions to iopromide: postmarketing surveillance study of 74,717 patients*. Acta Radiol 2008. 49(8):902-11. DOI: 10.1080/02841850802282811.
28. Wild, J.M., et al. *MRI of the lung (1/3): methods*. Insights Imaging 2012. 3(4):345-53. DOI: 10.1007/s13244-012-0176-x.
29. Quick, H.H. *Hochfeld-MRT: Was ist anders?* Radiologie up2date 2010. 10(3):255-271. DOI: 10.1055/s-0030-1255584.
30. Fink, C., et al. *Lung MRI at 1.5 and 3 Tesla: observer preference study and lesion contrast using five different pulse sequences*. Invest Radiol 2007. 42(6):377-83. DOI: 10.1097/01.rli.0000261926.86278.96.
31. Rizzo, S., et al. *Radiomics: the facts and the challenges of image analysis*. Eur Radiol Exp 2018. 2(1):36. DOI: 10.1186/s41747-018-0068-z.
32. PyRadiomics Community 2021. Abgerufen Oktober 2021. Verfügbar unter: <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html>
33. Caruana, G., et al. *Texture analysis in susceptibility-weighted imaging may be useful to differentiate acute from chronic multiple sclerosis lesions*. Eur Radiol 2020. 30(11):6348-6356. DOI: 10.1007/s00330-020-06995-3.
34. Wang, Y., et al. *Potential value of CT radiomics in the distinction of intestinal-type gastric adenocarcinomas*. Eur Radiol 2020. 30(5):2934-2944. DOI: 10.1007/s00330-019-06629-3.
35. Coppola, F., et al. *Radiomics and Magnetic Resonance Imaging of Rectal Cancer: From Engineering to Clinical Practice*. Diagnostics (Basel) 2021. 11(5). DOI: 10.3390/diagnostics11050756.
36. Pinto Dos Santos, D., M. Dietzel, and B. Baessler. *A decade of radiomics research: are images really data or just patterns in the noise?* Eur Radiol 2021. 31(1):1-4. DOI: 10.1007/s00330-020-07108-w.
37. Wingard, J.R., J.W. Hiemenz, and M.A. Jantz. *How I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation*. Blood 2012. 120(9):1791-800. DOI: 10.1182/blood-2012-02-378976.
38. Lee, Y.R., et al. *CT halo sign: the spectrum of pulmonary diseases*. Br J Radiol 2005. 78(933):862-5. DOI: 10.1259/bjr/77712845.
39. Tanaka, N., Y. Kunihiro, and N. Yanagawa. *Infection in Immunocompromised Hosts: Imaging*. J Thorac Imaging 2018. 33(5):306-321. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000342.
40. Cao, Y., C. Shao, and Y. Song. *Analysis of the clinical features of invasive bronchopulmonary aspergillosis*. Clin Respir J 2018. 12(4):1635-1643. DOI: 10.1111/crj.12722.

41. Gao, Y. and A. Soubani. *Advances in the diagnosis and management of pulmonary aspergillosis*. *Adv Respir Med* 2019. 87(6):231-243. DOI: 10.5603/ARM.2019.0061.
42. Perea, S. and T.F. Patterson. *Invasive Aspergillus infections in hematologic malignancy patients*. *Semin Respir Infect* 2002. 17(2):99-105. DOI: 10.1053/srin.2002.33443.
43. Puntmann, V.O., et al. *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I - analytical validation and clinical qualification*. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018. 20(1):67. DOI: 10.1186/s12968-018-0484-5.
44. Treibel, T.A., S.K. White, and J.C. Moon. *Myocardial Tissue Characterization: Histological and Pathophysiological Correlation*. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2014. 7(3):9254. DOI: 10.1007/s12410-013-9254-9.
45. Ferreira, V.M., et al. *Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging: novel applications of T1 and T2 mapping*. *J Thorac Imaging* 2014. 29(3):147-54. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000077.
46. Friedrich, M.G. *Tissue characterization of acute myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance*. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008. 1(5):652-62. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.07.011.
47. Attenberger, U.I., et al. *3Tesla proton MRI for the diagnosis of pneumonia/lung infiltrates in neutropenic patients with acute myeloid leukemia: Initial results in comparison to HRCT*. *Eur J Radiol* 2014. 83(1):e61-6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.09.002.
48. Eibel, R., et al. *Pulmonary abnormalities in immunocompromised patients: comparative detection with parallel acquisition MR imaging and thin-section helical CT*. *Radiology* 2006. 241(3):880-91. DOI: 10.1148/radiol.2413042056.
49. Schroeder, T., et al. *Detection of pulmonary nodules using a 2D HASTE MR sequence: comparison with MDCT*. *AJR Am J Roentgenol* 2005. 185(4):979-84. DOI: 10.2214/AJR.04.0814.
50. Kono, R., et al. *Dynamic MRI of solitary pulmonary nodules: comparison of enhancement patterns of malignant and benign small peripheral lung lesions*. *AJR Am J Roentgenol* 2007. 188(1):26-36. DOI: 10.2214/AJR.05.1446.
51. Kurihara, Y., et al. *MRI of pulmonary nodules*. *AJR Am J Roentgenol* 2014. 202(3):W210-6. DOI: 10.2214/AJR.13.11618.
52. Henz Concatto, N., et al. *Magnetic resonance imaging of pulmonary nodules: accuracy in a granulomatous disease-endemic region*. *Eur Radiol* 2016. 26(9):2915-20. DOI: 10.1007/s00330-015-4125-1.
53. Çakır, Ç., et al. *Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging for the Characterization of Solitary Pulmonary Lesions*. *Balkan Med J* 2015. 32(4):403-9. DOI: 10.5152/balkanmedj.2015.15663.
54. Cakmak, V., F. Ufuk, and N. Karabulut. *Diffusion-weighted MRI of pulmonary lesions: Comparison of apparent diffusion coefficient and lesion-to-spinal cord signal intensity ratio in lesion characterization*. *J Magn Reson Imaging* 2017. 45(3):845-854. DOI: 10.1002/jmri.25426.
55. Zhang, F., et al. *Diffusion-weighted MRI in solitary pulmonary lesions: associations between apparent diffusion coefficient and multiple histopathological parameters*. *Sci Rep* 2018. 8(1):11248. DOI: 10.1038/s41598-018-29534-z.
56. Jiang, B., H. Liu, and D. Zhou. *Diagnostic and clinical utility of dynamic contrast-enhanced MR imaging in indeterminate pulmonary nodules: a metaanalysis*. *Clin Imaging* 2016. 40(6):1219-1225. DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.08.017.

57. Tang, X., et al. *Elaboration of a multimodal MRI-based radiomics signature for the preoperative prediction of the histological subtype in patients with non-small-cell lung cancer*. Biomed Eng Online 2020. 19(1):5. DOI: 10.1186/s12938-019-0744-0.
58. Mahon, R.N., G.D. Hugo, and E. Weiss. *Repeatability of texture features derived from magnetic resonance and computed tomography imaging and use in predictive models for non-small cell lung cancer outcome*. Phys Med Biol 2019. DOI: 10.1088/1361-6560/ab18d3.
59. Park, H., S.W. Yoon, and A. Sokolov. *Scaled signal intensity of uterine fibroids based on T2-weighted MR images: a potential objective method to determine the suitability for magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids*. Eur Radiol 2015. 25(12):3455-8. DOI: 10.1007/s00330-015-3806-0.
60. Jain, V., et al., *Pneumonia Pathology*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL). Abgerufen November 2021. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526116/>
61. Zheng, M. *Classification and Pathology of Lung Cancer*. Surg Oncol Clin N Am 2016. 25(3):447-68. DOI: 10.1016/j.soc.2016.02.003.
62. Bligh, D.A., *What's the use of lectures?* 1st ed. The Jossey-Bass higher and adult education series. 2000, San Francisco: Jossey-Bass Publishers. xx, 346 p.
63. Koo, T.K. and M.Y. Li. *A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research*. J Chiropr Med 2016. 15(2):155-63. DOI: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.
64. HeterogeneityCAD für Slicer 3D. Abgerufen August 2019. Verfügbar unter: <https://www.slicer.org/wiki/Documentation/Nightly/Modules/HeterogeneityCAD>
65. van Griethuysen, J.J.M., et al. *Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype*. Cancer Res 2017. 77(21):e104-e107. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0339.
66. Fram, E.K., et al. *Rapid calculation of T1 using variable flip angle gradient refocused imaging*. Magn Reson Imaging 1987. 5(3):201-8. DOI: 10.1016/0730-725x(87)90021-x.
67. Manhire, A., et al. *Guidelines for radiologically guided lung biopsy*. Thorax 2003. 58(11):920-36. DOI: 10.1136/thorax.58.11.920.
68. Martin, M.L. and P.H. Lennox. *Sedation and analgesia in the interventional radiology department*. J Vasc Interv Radiol 2003. 14(9 Pt 1):1119-28. DOI: 10.1097/01.rvi.0000086536.86489.82.
69. Maschmeyer, G., A. Haas, and O.A. Cornely. *Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients*. Drugs 2007. 67(11):1567-601. DOI: 10.2165/00003495-200767110-00004.
70. Ruhnke, M., et al. *Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO)*. Ann Oncol 2012. 23(4):823-33. DOI: 10.1093/annonc/mdr407.
71. Stolberg, H.O., et al. *Hodgkin's Disease of the Lung. Roentgenologic-Pathologic Correlation*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1964. 92:96-115.
72. Berkman, N. and R. Breuer. *Pulmonary involvement in lymphoma*. Respir Med 1993. 87(2):85-92. DOI: 10.1016/0954-6111(93)90133-k.

73. Colby, T.V., R.T. Hoppe, and R.A. Warnke. *Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 659 cases*. *Cancer* 1982. 49(9):1848-58. DOI: 10.1002/1097-0142(19820501)49:9<1848::aid-cnrcr2820490918>3.0.co;2-y.
74. Dewes, P., et al. *Comparative evaluation of non-contrast CAIPIRINHA-VIBE 3T-MRI and multidetector CT for detection of pulmonary nodules: In vivo evaluation of diagnostic accuracy and image quality*. *Eur J Radiol* 2016. 85(1):193-198. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.11.020.
75. Stolzmann, P., et al. *Detection rate, location, and size of pulmonary nodules in trimodality PET/CT-MR: comparison of low-dose CT and Dixon-based MR imaging*. *Invest Radiol* 2013. 48(5):241-6. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31826f2de9.
76. Yan, C., et al. *Lung MRI of invasive fungal infection at 3 Tesla: evaluation of five different pulse sequences and comparison with multidetector computed tomography (MDCT)*. *Eur Radiol* 2015. 25(2):550-7. DOI: 10.1007/s00330-014-3432-2.
77. Udayasankar, U.K., et al. *Role of spectral presaturation attenuated inversion-recovery fat-suppressed T2-weighted MR imaging in active inflammatory bowel disease*. *J Magn Reson Imaging* 2008. 28(5):1133-40. DOI: 10.1002/jmri.21574.
78. Scallan, J., V.H. Huxley, and R.J. Korthuis, in *Capillary Fluid Exchange: Regulation, Functions, and Pathology*. 2010: San Rafael (CA).
79. Kuetting, D., et al. *Evaluation of malignant effusions using MR-based T1 mapping*. *Sci Rep* 2021. 11(1):7116. DOI: 10.1038/s41598-021-86632-1.
80. Bradley, W.G., Jr. and P.G. Schmidt. *Effect of methemoglobin formation on the MR appearance of subarachnoid hemorrhage*. *Radiology* 1985. 156(1):99-103. DOI: 10.1148/radiology.156.1.4001427.
81. Robbers, L., et al. *The influence of microvascular injury on native T1 and T2* relaxation values after acute myocardial infarction: implications for non-contrast-enhanced infarct assessment*. *Eur Radiol* 2018. 28(2):824-832. DOI: 10.1007/s00330-017-5010-x.
82. Koo, C.W., et al. *Can MRI contribute to pulmonary nodule analysis?* *J Magn Reson Imaging* 2018. DOI: 10.1002/jmri.26587.
83. Ibrahim, T.S., et al. *Dielectric resonances and B(1) field inhomogeneity in UHFMRI: computational analysis and experimental findings*. *Magn Reson Imaging* 2001. 19(2):219-26.
84. William, J., et al. *Lymphoproliferative neoplasms of the lung: a review*. *Arch Pathol Lab Med* 2013. 137(3):382-91. DOI: 10.5858/arpa.2012-0202-RA.
85. Guarner, J. and M.E. Brandt. *Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century*. *Clin Microbiol Rev* 2011. 24(2):247-80. DOI: 10.1128/CMR.00053-10.
86. Schrettl, M., et al. *Siderophore biosynthesis but not reductive iron assimilation is essential for Aspergillus fumigatus virulence*. *J Exp Med* 2004. 200(9):1213-9. DOI: 10.1084/jem.20041242.
87. Pfister, J., et al. *Hybrid Imaging of Aspergillus fumigatus Pulmonary Infection with Fluorescent, (68)Ga-Labelled Siderophores*. *Biomolecules* 2020. 10(2). DOI: 10.3390/biom10020168.
88. Traverso, A., et al. *Machine learning helps identifying volume-confounding effects in radiomics*. *Phys Med* 2020. 71:24-30. DOI: 10.1016/j.ejmp.2020.02.010.
89. Jensen, L.J., et al. *Stability of Radiomic Features across Different Region of Interest Sizes-A CT and MR Phantom Study*. *Tomography* 2021. 7(2):238-252. DOI: 10.3390/tomography7020022.

90. Roy, S., et al. *Optimal co-clinical radiomics: Sensitivity of radiomic features to tumour volume, image noise and resolution in co-clinical T1-weighted and T2-weighted magnetic resonance imaging*. EBioMedicine 2020. 59:102963. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102963.
91. Berenguer, R., et al. *Radiomics of CT Features May Be Nonreproducible and Redundant: Influence of CT Acquisition Parameters*. Radiology 2018. 288(2):407-415. DOI: 10.1148/radiol.2018172361.
92. Caramella, C., et al. *Can we trust the calculation of texture indices of CT images? A phantom study*. Med Phys 2018. 45(4):1529-1536. DOI: 10.1002/mp.12809.
93. Nardone, V., et al. *Delta-radiomics increases multicentre reproducibility: a phantom study*. Med Oncol 2020. 37(5):38. DOI: 10.1007/s12032-020-01359-9.
94. Suo, S., et al. *Assessment of Heterogeneity Difference Between Edge and Core by Using Texture Analysis: Differentiation of Malignant From Inflammatory Pulmonary Nodules and Masses*. Acad Radiol 2016. 23(9):1115-22. DOI: 10.1016/j.acra.2016.04.009.
95. Baessler, B., et al. *Cardiac MRI and Texture Analysis of Myocardial T1 and T2 Maps in Myocarditis with Acute versus Chronic Symptoms of Heart Failure*. Radiology 2019. 292(3):608-617. DOI: 10.1148/radiol.2019190101.
96. De La Rosa, G.R., R.E. Champlin, and D.P. Kontoyiannis. *Risk factors for the development of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients*. Transpl Infect Dis 2002. 4(1):3-9. DOI: 10.1034/j.1399-3062.2002.00010.x.
97. Marr, K.A., et al. *Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors*. Blood 2002. 100(13):4358-66. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1496.
98. Lambin, P., et al. *Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine*. Nat Rev Clin Oncol 2017. 14(12):749-762. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.141.
99. Baessler, B., K. Weiss, and D. Pinto Dos Santos. *Robustness and Reproducibility of Radiomics in Magnetic Resonance Imaging: A Phantom Study*. Invest Radiol 2019. 54(4):221-228. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000530.
100. Zhang, L., et al. *IBEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics*. Med Phys 2015. 42(3):1341-53. DOI: 10.1118/1.4908210.
101. Traverso, A., et al. *Stability of radiomic features of apparent diffusion coefficient (ADC) maps for locally advanced rectal cancer in response to image pre-processing*. Phys Med 2019. 61:44-51. DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.04.009.
102. Lu, L., et al. *Reliability of Radiomic Features Across Multiple Abdominal CT Image Acquisition Settings: A Pilot Study Using ACR CT Phantom*. Tomography 2019. 5(1):226-231. DOI: 10.18383/j.tom.2019.00005.
103. Zwanenburg, A., et al. *The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping*. Radiology 2020. 295(2):328-338. DOI: 10.1148/radiol.2020191145.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm, der mir eine hervorragende radiologische und wissenschaftliche Ausbildung ermöglicht hat. Insbesondere hervorheben möchte ich dabei auch die Unterstützung meiner Habilitation.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Thomas Elgeti als meinem wissenschaftlichen Mentor für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft, mit der er mich fortwährend in den unterschiedlichsten Phasen dieser Arbeit unterstützt hat. Seine Ratschläge sowie die akribischen Analysen haben diese Arbeit in wesentlichen Punkten geprägt.

Ebenfalls großer Dank gilt Herrn Dr. Ingo Steffen, der mich bei den statistischen Aufarbeitungen ganz wesentlich unterstützt und meinen Ehrgeiz für die Datenanalyse mit R geweckt hat. Einen nicht minder großen Einfluss hatte PD Dr. Tobias Penzkofer, mit dessen Hilfe die Texturanalyse Teil dieser Arbeit werden konnte. Für die Erläuterung der mir ansonsten weniger vertrauten klinischen Aspekte möchte ich mich zudem bei Herrn PD. Dr. Stefan Schwartz bedanken. Außerdem gilt ein großer Dank auch Frau Dr. Laura Jensen und Herrn Dr. Damon Kim für ihre Mitarbeit.

Ebenfalls nicht unerwähnt bleiben darf, dass ich diese Arbeit nicht ohne die Unterstützung der Kolleginnen und Kollegen in der Radiologie am Campus Benjamin Franklin hätte zu Ende bringen können. Ich schätze es sehr, dass auch von dieser Seite mein Weg zur Habilitation mitgetragen wurde.

Meinen Eltern und Großeltern, letztlich aber meiner gesamten eigenen und angeheirateten Familie möchte ich für ihre stets zuverlässige und großzügige Hilfsbereitschaft in den unterschiedlichsten Lebenslagen danken, weshalb ich meine Ziele stets recht sorgenfrei verfolgen kann.

Und schließlich möchte ich mich noch von Herzen bei meiner Frau Theresa für ihre Geduld, Unterstützung und insbesondere auch Zeit bedanken, die sie neben den eigenen beruflichen Herausforderungen unter anderem mit der Betreuung unserer Töchter verbracht hat. Meinen Töchtern Amalia Marie und Hannah Josefine wiederum danke ich dafür, dass sie mich mit ihrer Fröhlichkeit und Neugierde immer wieder daran erinnern, wie wichtig auch andere Dinge im Leben sind.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift