

Aus dem
CharitéCentrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie
und Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Einsatz von standardisierten Befundungssystemen und Magnetresonanzelastographie in der radiologischen Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dr. med. Fabian Henry Jürgen Elsholtz

Eingereicht: Juli 2022

Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Thomas J. Vogl, Frankfurt

2. Gutachter: Prof. Dr. Marc-André Weber, M.Sc., Rostock

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkung.....	4
Abkürzungen und Symbolverzeichnis	5
1. Einleitung und Zielsetzungen	6
2. Eigene Arbeiten	12
2.1. Magnetresonanzelastographie der Ohrspeicheldrüsen – technische Machbarkeit und Referenzwerte (Originalarbeit 1)	12
2.2. Reliabilität von NI-RADS bei CT-Untersuchungen in der Surveillance von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx (Originalarbeit 2).....	20
2.3. Reliabilität von NI-RADS bei MRT-Untersuchungen in der Surveillance von Kopf-Hals-Tumoren unter Berücksichtigung der potentiellen Rolle der diffusionsgewichteten Bildgebung (Originalarbeit 3)	29
2.4. Validität von NI-RADS bei CT- und MRT-Untersuchungen in der Surveillance von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (Originalarbeit 4)	41
2.5. Einfluss der Supervision auf die Genauigkeit von NI-RADS in der Surveillance von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (Originalarbeit 5)	52
2.6. Einführung des Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): ein Konzept für die standardisierte Evaluation von Lymphknotenmetastasen solider Tumoren.....	62
3. Diskussion.....	73
3.1. Multifrequente MRE der Ohrspeicheldrüsen	73
3.2. Reliabilität von NI-RADS.....	75
3.3. Biostatistische Aspekte und Limitationen der Reliabilitätsmessung	78
3.4. Validität von NI-RADS.....	79
3.5. Rolle der Supervision unter der Anwendung von NI-RADS	80
3.6. Limitationen.....	81
3.7. Konzeption von Node-RADS.....	82
4. Zusammenfassung.....	83
5. Eigene Arbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind.....	86

5.1. Originalarbeiten.....	86
5.2. Leitlinie.....	86
6. Literaturangaben.....	87
Danksagung.....	92
Erklärung.....	93

Vorbemerkung

In der vorliegenden Arbeit werden Neubildungen von Körpergeweben als „Tumoren“ bezeichnet. Wenngleich die Begriffe „Neoplasien“ oder „Raumforderungen“ in der medizinischen und insbesondere radiologischen Terminologie treffender wären, ist „Tumoren“ die in der deutschen und englischen Literatur sowie über die Fachdisziplinen hinweg gängigste Begrifflichkeit.

Abkürzungen und Symbolverzeichnis

ACR	englisch: <i>American College of Radiology</i>
BI-RADS	englisch: <i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
CT	Computertomographie
cTNM	englisch: <i>clinical Tumor, Node, Metastasis</i>
CUP	englisch: <i>cancer of unknown primary</i>
FDG	Fluordesoxyglukose
DWI	diffusionsgewichtete Bildgebung (englisch: <i>diffusion-weighted imaging</i>)
EPI	echoplanare Bildgebung (englisch: <i>echo-planar imaging</i>)
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
LI-RADS	englisch: <i>Liver Imaging Reporting and Data System</i>
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MRE	Magnetresonanzelastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NI-RADS	englisch: <i>Neck Imaging Reporting and Data System</i>
Node-RADS	englisch: <i>Node Reporting and Data System</i>
PET	Positronenemissionstomographie
PI-RADS	englisch: <i>Prostate Imaging Reporting and Data System</i>
RADS	englisch: <i>Reporting and Data System</i>
ROC	Operationscharakteristik eines Beobachters (englisch: <i>receiver operating characteristic</i>)
pTNM	englisch: <i>pathological Tumor, Node, Metastasis</i>
ROI	interessierende Region (englisch: <i>region of interest</i>)
SWS	Scherwellengeschwindigkeit (englisch: <i>shear wave speed</i>)
ϕ (phi)	Verlustwinkel des Schermoduls

1. Einleitung und Zielsetzungen

Die radiologische Terminologie subsumiert unter dem Begriff „Kopf-Hals-Region“ alle anatomischen Strukturen dieser Körperabschnitte mit Ausnahme jener des zentralen Nervensystems, also des Gehirns, des Rückenmarks und der assoziierten Hirnhäute (Meningen) (1). Die anatomische Komplexität der Kopf-Hals-Region mit mehreren Subregionen spiegelt sich auch in der Vielfalt der auftretenden Tumorentitäten wider (2). Im Jahr 2020 wurden weltweit ausschließlich des Schilddrüsenkarzinoms über 900.000 neue Fälle und mehr als 450.000 Todesfälle bei Patientinnen und Patienten mit malignen Kopf-Hals-Tumoren registriert (3). Plattenepithelkarzinome, welche von den Epithelien der Schleimhäute (Mukosa) ausgehen, stellen dabei die mit Abstand häufigste maligne Entität dar (4). In den großen, paarig angelegten Speicheldrüsen, insbesondere aber in den Ohrspeicheldrüsen (*Glandulae parotideae*), treten hingegen überwiegend benigne Tumorentitäten auf (5).

Die radiologische Bildgebung spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren und muss der Erwartungshaltung, zu verschiedenen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufes verschiedene Fragestellungen beantworten zu können, gerecht werden. Die initialen Herausforderungen an die radiologische Kompetenz lassen sich dabei durch die folgende Trias beschreiben: „Detektion eines bildmorphologischen Korrelates für die klinisch erfassten oder vermuteten Tumoren“, „Einschätzung der Tumordignität“ und „Benennen von Differentialdiagnosen mit fundierter Gewichtung der Wahrscheinlichkeit“. Im Falle einer hochwahrscheinlichen oder bereits histologisch gesicherten malignen Entität werden daraufhin im Rahmen einer radiologisch-klinischen Klassifikation des Ausmaßes der Erkrankung (englisch: *Staging*) die lokale Ausbreitung sowie das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen mit dem Ziel der Festlegung der cTNM-Kategorien (englisch: *clinical Tumor, Node, Metastasis*) evaluiert, aus denen sich das Tumorstadium ergibt. Sowohl kurativ als auch palliativ therapierte maligne Entitäten werden schließlich mit dem Ziel der Kontrolle des Therapieerfolges (englisch: *Surveillance*) oder des Therapieansprechens (englisch: *Re-Staging*) klinisch und radiologisch verlaufskontrolliert.

Es ist dabei ebenfalls radiologische Aufgabe, die für den jeweiligen Fall am besten geeignete Modalität – die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und in seltenen Fällen auch die Sonographie – auszuwählen oder zu empfehlen (6, 7). So bietet beispielsweise der hohe intrinsische Weichteilkontrast der MRT

in Kombination mit der Möglichkeit zur Anwendung funktioneller Techniken wie der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI, englisch: *diffusion-weighted imaging*) gegenüber der CT Vorteile in der Beurteilbarkeit von Weichgewebsstrukturen, während letztere bei der Beurteilung von Prozessen mit knöcherner Beteiligung überlegen ist. Darüber hinaus spielen weitere relative oder absolute Kontraindikationen wie die Toleranz der Untersuchungsbedingungen (englisch: *compliance*), die Unverträglichkeit gegenüber iodhaltigem Kontrastmittel, eine große Anzahl von metallischen Zahnimplantaten oder implantierte Herzschrittmacher eine Rolle bei der Modalitätenwahl. Die Sonographie kann in erster Linie ergänzend und mit spezifischen Fragestellungen, vor allem der Evaluation einzelner Lymphknoten, an verschiedenen Punkten des diagnostischen Zeitstrahls eingesetzt werden. Darüber hinaus spielt die nuklearmedizinische Modalität der Positronen-Emissionstomographie (PET), kombiniert mit der CT oder der MRT (PET/CT, PET/MRT), eine zunehmende Rolle, wird in Deutschland aktuell jedoch eher in Ausnahmefällen oder bei unklarem Primarius (sogenanntes CUP-Syndrom, englisch: *cancer of unknown primary*) eingesetzt (8-10). Für die Kopf-Hals-Region wird typischerweise der radioaktive Tracer Fluordesoxyglukose (FDG) mit dem Radionuklid ^{18}F appliziert und dessen Zerfall mithilfe einer Gamma-Kamera detektiert. Durch Fusion mit den zusätzlich akquirierten CT- oder MRT-Bildern kann schließlich eine anatomische Glukosestoffwechselkarte abgebildet werden.

Trotz hochentwickelter Schnittbildgebungstechniken bestehen je nach Subregion weiterhin Limitationen in der Bestimmung von Dignität und Entität der Kopf-Hals-Tumoren. Im Falle der Ohrspeicheldrüsen weisen die verschiedenen Tumorentitäten auch in der für diese Fragestellung als Modalität der Wahl geltenden MRT Überlappungen hinsichtlich ihrer Bildcharakteristika auf und können insbesondere ohne Anwendung von Kontrastmittel nur mit eingeschränkter Konfidenz eingeordnet werden (11-13). Deshalb wird fortwährend nach geeigneten Methoden in der radiologischen Diagnostik geforscht. So handelt es sich bei der multifrequenten Magnetresonanzelastographie (MRE) um ein Verfahren, welches die viskoelastischen Eigenschaften von Gewebe über die Berechnung der Scherwellengeschwindigkeit (SWS in m/s) und des Verlustwinkels des Schermoduls (ϕ in rad) als Surrogatparameter für die Steifigkeit und Viskosität oder Fluidität abzubilden versucht. Dieses hat seinen Ursprung in den 1990er Jahren, als begonnen wurde, die medizinische Anwendung des Ultraschalls um elastographische Techniken zu ergänzen (14, 15). Die Elastographie beruht dabei auf dem

Prinzip der Palpation, welches als eines der ältesten Verfahren ärztlicher Diagnostik in der körperlichen Untersuchung angewendet wird. Während jedoch durch die Palpation lediglich qualitative Aussagen über die Gewebesteifigkeit getroffen werden können, stellt die Elastographie eine quantitative Messmethode dar. Anfangs wurde diese Technik durch Anwendung externer Kompression und die Messung der hieraus resultierenden Gewebeerformung realisiert (Kompressionselastographie, englisch: *strain elastography*) (15). Neben einer geringen Eindringtiefe war die Kompressionselastographie jedoch auf die Ermittlung relativer elastischer Werte für die Zielstrukturen im Vergleich mit dem erfassten Umgebungsgewebe limitiert. Mit der Einführung der bis heute weit verbreiteten ARFI-Technik (englisch: *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging*) konnten nicht nur die Eindringtiefe erhöht, sondern auch absolute quantitative Messungen vorgenommen werden (16). Durch den Einsatz akustischer Kurzimpulse werden hierbei nicht nur die zuvor fokussierte Gewebeschicht ausgelenkt, sondern auch Scherwellen erzeugt, die lateral von ebenjenem Fokus wegpropagieren und deren Messbarkeit Grundlage der Quantifizierung bilden. Im Unterschied zu dieser transienten Technik können die zu untersuchenden Gewebe jedoch auch durch Einkopplung kontinuierlich-periodischer Vibrationen in Schwingung versetzt werden. Während sich die MRE bereits als Goldstandard der nicht-invasiven Messung der Gewebesteifigkeit bei Patientinnen und Patienten mit Leberfibrose etabliert hat, stellt die Anwendung dieser Technik in der Kopf-Hals-Region eine weitgehend neue Herausforderung dar (17).

Im Rahmen der radiologischen Erstdiagnose von Kopf-Hals-Tumoren können die Informationen aus der Patientenanamnese und der klinischen Untersuchung die Liste der Differentialdiagnosen eingrenzen. Die klinische Situation mit entweder der unmittelbaren Inspektion und Palpation zugänglichen, also zumindest anteilig in der Haut oder den Schleimhauthäuten lokalisierten, oder lediglich indirekt, durch ihre raumfordernde Wirkung, Schmerzen oder Funktionsausfälle, beurteilbaren Tumoren, lässt sich auf die etablierte Einteilung der Kopf-Hals-Region in die oberflächlichen Schleimhäute des Aerodigestivtraktes und die vorrangig durch die tiefe Halsfaszie begrenzten tiefen Räume übertragen (18-20). Die korrekte Zuordnung von Tumoren zu einer oberflächlichen Subregion, wie beispielsweise der Mundhöhle, oder einem der tiefen Räume, wie beispielsweise dem Parotisraum, ist der entscheidende erste Schritt in der radiologischen Differentialdiagnostik. In Zusammenschau mit dem Effekt auf

unmittelbare Umgebungsstrukturen wie Verdrängung oder Infiltration und dem Ermitteln sämtlicher Bildeigenschaften können nach Wahrscheinlichkeit gewichtete Differentialdiagnosen benannt werden (21). Vor allem die radiologische Klassifikation in wahrscheinlich benigne, dignitätsunklare oder wahrscheinlich maligne Tumoren ist für das weitere Prozedere von hoher Relevanz.

Liegt nämlich ein in der radiologischen Bildgebung hochwahrscheinlich maligner oder durch Probenentnahme und histologische Diagnostik gesichert maligner Tumor vor, werden durch radiologische *Staging*-Untersuchungen die cTNM-Kategorien und somit das Tumorstadium festgelegt (22, 23). Neben dem Primärtumor (auch Primarius, englisch: *primary*) werden hier der Status einer Metastasierung in die Lymphknoten des Halses und eine Fernmetastasierung bestimmt. Insbesondere das Zweite gilt als große Herausforderung, da die Kopf-Hals-Region zu den lymphknotenreichsten des menschlichen Körpers zählt. Deshalb kommt der Kenntnis der mit römischen Zahlen belegten Level und den nach anatomischer Lage benannten Gruppen eine besondere Bedeutung zu (24, 25).

Interdisziplinäre Kopf-Hals-Tumorkonferenzen, bestehend aus den chirurgischen Fächern Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG) und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO), sowie Onkologie, Strahlentherapie, Radiologie, Nuklearmedizin und Pathologie, sprechen Empfehlungen für individuelle, kurativ oder palliativ intendierte Therapiekonzepte aus. Sofern Primarius, Lymphknoten- oder Fernmetastasen vollständig oder teilweise entfernt und der pathologischen Begutachtung zugeführt wurden, erfahren die cTNM-Kategorien im Anschluss eine Bestätigung oder Korrektur in pTNM-Kategorien (englisch: *pathological Tumor, Node, Metastasis*).

Das Therapieansprechen, nach chirurgischer Resektion, Radiotherapie und Chemotherapie, alleinstehend oder in Kombination, wird durch klinische und radiologische Untersuchungen überwacht. Die Verlaufskontrollen dieser *Surveillance* erfolgen dabei nach einem festen zeitlichen Prozedere, die radiologischen Untersuchungen der *Re-Stagings* werden nach klinischem Bedarf und somit zeitlich variabel eingesetzt.

Dabei sieht die radiologische Routine insbesondere in den Zentren der interdisziplinären Versorgung von Kopf-Hals-Tumoren zumeist das Konzept der Supervision vor. Dies bedeutet, dass unter Anwendung des „4-Augen-Prinzips“ assistenzärztlich verfasste Befunde durch erfahrenere Radiologinnen und Radiologen freigegeben und gegebenenfalls modifiziert werden. Qua ihrer Funktion beantwortet die radiologische

Befundung der im Rahmen der *Surveillance* angefertigten CT- oder MRT-Untersuchungen die Fragestellungen nach dem Auftreten eines Lokalrezidivs in der Lokalisation des behandelten Primarius, nach neuen, das heißt im *Staging* oder der vorherigen *Surveillance* nicht demarkierten Lymphknotenmetastasen und, je nach zusätzlichen erfassten Untersuchungsregionen, nach ebenso neuen Fernmetastasen. Vor allem die radiologische Abgrenzung typischer lokaler posttherapeutischer gegenüber rezidivverdächtigen Veränderungen ist komplex, sodass innerhalb der Ausformulierung des radiologischen Befundes erhebliche Schwankungen hinsichtlich der Bewertung, deren Konfidenz und der verwendeten Terminologie resultieren (26). Dies wiederum erschwert einerseits den Dialog mit den zuweisenden Fachdisziplinen und birgt andererseits die Gefahr eines unerwünschten Verlaufes der weiteren *Surveillance*, entweder durch einen kritischen Zeitverlust bis zur histologischen Sicherung eines eigentlich vorhandenen Lokalrezidivs oder aber durch eine unnötige Eskalation der Frequenz und Invasivität weiterführender Diagnostik bei eigentlich vorliegender Rezidivfreiheit.

Diesen aufgeführten Limitationen versucht das im Jahr 2018, zwei Jahre nach erstmaliger Erwähnung in der Literatur, vom *American College of Radiology* (ACR) in einem White Paper veröffentlichte NI-RADS (englisch: *Neck Imaging Reporting and Data System*) beizukommen (27, 28). Dieses speziell für die Anwendung in der radiologischen *Surveillance* von Kopf-Hals-Tumoren entwickelte Konzept standardisiert die Nomenklatur der Befundbeschreibung und ordnet diesen erhobenen Befunden im Sinne einer Risiko-Stratifizierung Kategorien von 1 bis 4 zu, wobei höhere Zahlenwerte ein höheres Risiko für ein Tumorrezidiv reflektieren sollen. Damit ergänzt NI-RADS eine Reihe weiterer *Reporting and Data Systems* (RADS), die ebenfalls, und überwiegend organspezifisch, standardisierte Befundung in der Tumordiagnostik anbieten. Als Auftakt und Modellsystem gilt dabei das im Jahr 1997 für die Befundung von Mammographien im Rahmen der Brustkrebsdiagnostik veröffentlichte und heute weltweit akzeptierte BI-RADS (englisch: *Breast Imaging*). LI-RADS (englisch: *Liver Imaging*) und PI-RADS (englisch: *Prostate Imaging*) sind zwei weitere Beispiele (29-32). Nach NI-RADS erstellte radiologische Befunde weisen zwei Kategorien aus, einerseits für die Einschätzung eines Lokalrezidivs am Ort des ehemaligen Primarius (englisch: *primary site*) und andererseits für die Evaluation von zervikalen Lymphknotenmetastasen (englisch: *neck*). Die Kategorie 1 beschreibt jeweils keinen Anhalt für ein Tumorrezidiv mit möglicherweise typischen posttherapeutischen Veränderungen. Unter der Kategorie 2

werden Befunde mit niedriger Rezidivwahrscheinlichkeit subsumiert, wobei für die *primary site* zusätzlich eine weitere Differenzierung in die Kategorien 2a bei oberflächlichen – das heißt mukosalen – und 2b bei in den tiefen Räumen lokalisierten Veränderungen vorgenommen wird. Kategorie 3 beschreibt hohe Rezidivwahrscheinlichkeiten und Kategorie 4 das zum Zeitpunkt der Befundung bereits wesentlich histologisch gesicherte oder radiologisch und klinisch eindeutige Tumorrezidiv. Ursprünglich für die *Surveillance* von Kopf-Hals-Tumoren mittels kontrastmittelgestützter CT entwickelt, kann NI-RADS auch auf die MRT und sogar hybride Bildgebung mittels FDG-PET/CT oder -/MRT angewendet werden, wobei für letztere zusätzliche Kriterien definiert wurden. Über die Funktion der Risiko-Stratifizierung hinausgehend legt NI-RADS mit den vergebenen Kategorien auch den Fortgang des weiteren Prozederes der *Surveillance* fest. So können Empfehlungen für ein Beibehalten des Zeitplans der *Surveillance* (*primary site* und *neck* 1), für eine anhand des radiologischen Befundes fokussierte klinische Inspektion (*primary site* 2a), für eine Verkürzung des Intervalls bis zur nächsten radiologischen Bildgebung (*primary site* 2b, *neck* 2), für eine Biopsie (*primary site* und *neck* 3) oder für ein klinisches Management nach Ermessen (*primary site* und *neck* 4) ausgesprochen werden.

Während NI-RADS im Rahmen der radiologischen *Surveillance* Anwendung findet, ist für die Einordnung von Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt des *Stagings* bisher kein standardisiertes Befundungssystem gültig, sodass die für die *Surveillance* durch NI-RADS adressierten Limitationen fortbestehen.

In Konsequenz der voranstehenden Überlegungen verfolgt die vorliegende Arbeit folgende Ziele:

- Die technische Machbarkeit der multifrequenten MRE der Ohrspeicheldrüsen wird an gesunden Probandinnen und Probanden erprobt und dabei physiologische Referenzwerte gewonnen.
- Die Reproduzierbarkeit (Reliabilität) von NI-RADS wird separat für die beiden Modalitäten CT und MRT evaluiert.
- Die Gültigkeit (Validität) von NI-RADS wird für die Modalitäten CT und MRT gemeinsam evaluiert.
- Der Einfluss der Supervision auf die Validität von NI-RADS wird quantifiziert.
- Zusätzlich wird das *Node Reporting and Data System* (Node-RADS) für die Evaluation von Lymphknotenmetastasen im *Staging* entwickelt und veröffentlicht.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Magnetresonanzelastographie der Ohrspeicheldrüsen – technische Machbarkeit und Referenzwerte (Originalarbeit 1)

Elsholtz FHJ, Reiter R, Marticorena Garcia SR, Braun J, Sack I, Hamm B, Schaafs LA

Multifrequency magnetic resonance elastography-based tomoelastography of the parotid glands – feasibility and reference values

Dentomaxillofac Radiol. 2022 Jan 1;51(1):20210337. Epub 2021 Sep 24.

DOI: <https://doi.org/10.1259/dmfr.20210337>.

Quantitative Bildgebungstechniken wie die MRE werden in der modernen Radiologie in zunehmendem Maße erforscht und auch in der Routine angewendet (33). Die mit bisher etablierten radiologischen Bildgebungstechniken limitierte Einordnung der Dignität oder gar Entität von Tumoren der Ohrspeicheldrüsen macht die Anwendung der MRE an diesen Organen interessant. Bisher wurde die multifrequente MRE in der Kopf-Hals-Region jedoch lediglich im Rahmen eines Case Reports bei einem Patienten mit einem fortgeschrittenen Ameloblastom des Unterkiefers und lokalen Lymphknotenmetastasen beschrieben (34). Der gleiche Versuchsaufbau mit Vibrationseinkopplung über eine okzipitale Aufliegefläche wurde in einer prospektiven Studie zur MRE der Ohrspeicheldrüsen verwendet, mit der die technische Machbarkeit bewiesen und initiale Referenzwerte bestimmt werden sollten (35).

Hierzu wurden 20 gesunden Probandinnen und Probanden bei einer Feldstärke von 3 Tesla und Scherwellenfrequenzen von 25, 30, 40 und 50 Hz untersucht. Über tomoelastographische Bildnachbearbeitungen wurden daraufhin hochauflösende Karten mit Abbildung der Zielparameter SWS und φ als Surrogate für die Gewebesteifigkeit und -viskosität oder -fluidität rekonstruiert und durch Einzeichnen interessierender Regionen (ROI, englisch: *region of interest*) um die Organgrenzen ausgewertet. Zudem wurden 10 Probandinnen oder Probanden wiederholt mit dem gleichen Protokoll untersucht, um die Reliabilität über die Berechnung des Intraklassenkoeffizienten zu bestimmen.

Im arithmetischen Mittel und unter Betrachtung beider Seiten der paarigen Organanlage betrug die SWS $0,97 \pm 0,13$ m/s, und ϕ $0,59 \pm 0,05$ rad, ohne dass jedoch jeweils eine statistisch signifikante Seitendifferenz festgestellt werden konnte ($p = 0,88 / 0,87$). In der Reliabilitätstestung verhielt sich SWS gut (ICC = 0,84 beidseits / ICC = 0,77 rechts / ICC = 0,79 links) und ϕ gut bis exzellent (ICC = 0,94 / 0,86 / 0,90). Hieraus konnte geschlussfolgert werden, dass die multifrequente MRE der Ohrspeicheldrüsen technisch machbar und verlässlich ist. Zukünftige Studien können somit auf diese Technik zur Charakterisierung der viskoelastischen Eigenschaften von Tumoren der Ohrspeicheldrüsen zurückgreifen.

2.2. Reliabilität von NI-RADS bei CT-Untersuchungen in der Surveillance von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx (Originalarbeit 2)

Elsholtz FHJ, Ro SR, Shnayien S, Erxleben C, Bauknecht HC, Lenk J, Schaafs LA, Hamm B, Niehues SM

Inter- and Intrareader Agreement of NI-RADS in the Interpretation of Surveillance Contrast-Enhanced CT after Treatment of Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma

AJNR Am J Neuroradiol. 2020 May;41(5):859-865. Epub 2020 Apr 23.

DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6529>.

Durch die Anwendung von NI-RADS werden qualitative radiologische Befunde von *Surveillance*-Untersuchungen sprachlich standardisiert und in Kategorien überführt, die bisher übliche Freitexte ersetzen und das Risiko für ein Tumorrezidiv stratifizieren. Jedoch lagen wenige Daten zur Reliabilität und Validität des Systems vor (36-38). Anhand eines dezidierten Kollektivs von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx, die eine *Surveillance*-Untersuchung mittels CT erhalten hatten, wurde eine retrospektive Studie mit dem Ziel der Reliabilitätstestung von NI-RADs durchgeführt (39).

In diese wurden die CT-Datensätze von 101 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und vier Radiologinnen und Radiologen vergaben gemäß den Kriterien von NI-RADS Kategorien für die *primary site* und den *neck*. Als Maße für die Interreader- und Intrareader-Übereinstimmung wurden Kendall's Konkordanzkoeffizient (W), Kendall's Rangkorrelationskoeffizient (τ_B), Fleiss' Kappa (κ_F) und Cohen's gewichtetes Kappa (κ_w) berechnet.

Hierbei zeigte sich je nach verwendetem statistischem Maß eine starke oder moderate Interreader-Übereinstimmung für die *primary site* ($W = 0,74$, $\kappa_F = 0,48$) und den *neck* ($W = 0,80$, $\kappa_F = 0,50$). Die Interreader-Übereinstimmung war in Fällen mit bestätigtem Rezidivvorliegen sowohl für die *primary site* ($W = 0,96$ gegenüber $0,56$, $\kappa_F = 0,65$ gegenüber $0,30$) als auch den *neck* ($W = 0,78$ gegenüber $0,56$, $\kappa_F = 0,41$ gegenüber $0,29$) höher als in solchen mit Rezidivfreiheit. Die Intrareader-Übereinstimmung zeigte

sich moderat bis stark oder nahezu perfekt für die *primary site* ($\tau_B = 0,67-0,82$, $\kappa_W = 0,85-0,96$) und stark oder nahezu perfekt für den neck ($\tau_B = 0,76-0,88$, $\kappa_W = 0,89-0,95$). Aus den Ergebnissen dieser Studie konnte geschlossen werden, dass NI-RADS bei im Rahmen der *Surveillance* von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx angefertigten CT-Untersuchungen eine akzeptable Reliabilität aufweist. Diesbezügliche Einschränkungen bestehen jedoch in den Fällen, deren posttherapeutische Veränderungen sich im weiteren Verlauf nicht als Tumorrezidive herausstellten.

2.3. Reliabilität von NI-RADS bei MRT-Untersuchungen in der Surveillance von Kopf-Hals-Tumoren unter Berücksichtigung der potentiellen Rolle der diffusionsgewichteten Bildgebung (Originalarbeit 3)

Elsholtz FHJ, Erxleben C, Bauknecht HC, Dinkelborg P, Kreutzer K, Hamm B, Niehues SM

Reliability of NI-RADS criteria in the interpretation of contrast-enhanced magnetic resonance imaging considering the potential role of diffusion-weighted imaging

Eur Radiol. 2021 Aug;31(8):6295-6304. Epub 2021 Feb 3.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07693-4>.

Der intrinsisch hohe Weichteilkontrast der MRT sorgt für eine im Vergleich mit der CT detailreichere Darstellung des Weichgewebes, was in der posttherapeutischen Situation und bei zusätzlich uneinheitlich genutzten Geräteherstellern und Untersuchungsprotokollen allerdings auch eine hohe Komplexität in der Bildbefundung bedeutet. Darüber hinaus existiert in der MRT mit der DWI eine in der klinischen Routine etablierte Methode der funktionellen Bildgebung, welche nach initialer Nutzung in der Schlaganfall- inzwischen auch einen festen Platz in der Tumordiagnostik gefunden hat. Das Ziel einer weiteren retrospektiven Studie war es, in Ergänzung zu der bereits untersuchten CT, die Reliabilität von NI-RADS in der MRT samt potentielltem Nutzen der bis dato nicht inkludierten DWI zu evaluieren (40).

Hierzu wurden MRT-Datensätze von 104 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die wegen verschiedener Subtypen von malignen Kopf-Hals-Tumoren in kurativer Intention behandelt worden waren. Drei Radiologinnen und Radiologen werteten diese Datensätze in zwei Schritten aus, nämlich zunächst nach den definierten Kriterien von NI-RADS und anschließend und nur für die *primary site* anhand der vorliegenden DWI. Kappa-Statistiken und die absoluten Übereinstimmungen (A_0) wurden als Maße für die Interreader- und Intrareader-Übereinstimmung berechnet.

Bei Betrachtung aller Fälle war die Interreader-Übereinstimmung moderat für die *primary site* ($\kappa_{\text{Fleiss}} = 0,53$), substantiell für den neck ($\kappa_{\text{Fleiss}} = 0,67$) und nahezu perfekt für die DWI auf der *primary site* ($\kappa_{\text{Fleiss}} = 0,83$). Besonders gering war die Interreader-Übereinstimmung für die *primary site* in Fällen mit anschließend bestätigtem Tumorrezidiv ($\kappa_{\text{Fleiss}} = 0,35$) und nach Zusammenlegung der Kategorien 2a, 2b und 3. Auch die

Intrareader-Übereinstimmung war für die *primary site* ($A_o = 53,3-70,0\%$) deutlich geringer als für den *neck* ($A_o = 83,3-90,0\%$) und die DWI der *primary site* ($A_o = 93,3-100,0\%$).

In dieser Studie zur radiologischen *Surveillance* bei verschiedenen Subtypen von Kopf-Hals-Tumoren unter Anwendung von NI-RADS zeigte sich die Interreader-Übereinstimmung für den *neck* ausreichend hoch, während für die *primary site* deutliche Einschränkungen bestanden. Mit der Aufnahme der DWI in die Kriterien von NI-RADS könnte letztere insbesondere in den Kategorien 2a, 2b und 3 verbessert werden.

2.4. Validität von NI-RADS bei CT- und MRT-Untersuchungen in der Surveillance von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (Originalarbeit 4)

Dinkelborg P, Ro SR, Shnayien S, Schaafs LA, Koerdt S, Kreutzer K, Heiland M, Hamm B, **Elsholtz FHJ**

Retrospective Evaluation of NI-RADS for Detecting Postsurgical Recurrence of Oral Squamous Cell Carcinoma on Surveillance CT or MRI

AJR Am J Roentgenol. 2021 Jul;217(1):198-206. Epub 2020 Sep 2.

DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24209>.

Nach der Untersuchung der Reliabilität, das heißt der Reproduzierbarkeit von Ergebnissen unter gleichen Bedingungen, in den **Originalarbeiten 2 und 3**, war die Validität, das heißt der Grad an Genauigkeit mit dem ein Merkmal gemessen wird, das entscheidende weitere zu bestimmende Gütekriterium für NI-RADS und Zielsetzung einer weiteren retrospektiven Studie (41).

Hierzu wurden insgesamt 503 CT- und MRT-Untersuchungen von 158 Patientinnen und Patienten identifiziert, die im Rahmen der *Surveillance* von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle durchgeführt worden waren. Vier Radiologinnen und Radiologen wurden zufällig zu jeweils maximal einem Bilddatensatz einer Patientin oder eines Patienten zugeordnet und vergaben NI-RADS-Kategorien für die *primary site* und den *neck*, sodass insgesamt Daten in 1006 Kategorien erhoben werden konnten. Die Fläche unter der ROC (englisch: *receiver operating characteristic*)-Kurve wurde als Maß für die Validität berechnet. Nach erneuter Befunderstellung für die randomisiert ausgewählten Datensätze von 50 Patientinnen und Patienten wurde die Interreader-Übereinstimmung durch Kalkulation des Kendall'schen Konkordanzkoeffizienten *W* bestimmt.

Bestätigte Tumorrezidive traten in 7,6% (38/503) für die *primary site* und in 6,2% (31/503) für den *neck* auf. Unterteilt nach Kategorien traten diese Tumorrezidive in 1,0% (*primary site 1*), 7,1% (*primary site 2a*), 5,6% (*primary site 2b*), 66,7% (*primary site 3*) und 100% (*primary site 4*) beziehungsweise 0,5% (*neck 1*), 7,0% (*neck 2*), 80% (*neck 3*) und 100% (*neck 4*) auf. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,934 für die

primary site und 0,959 für den *neck*. Die Interreader-Übereinstimmung war mit 0,67 für die *primary site* und 0,81 für den *neck* moderat oder stark.

Aus diesen Ergebnissen ließ sich also eine sehr gute diagnostische Trennschärfe von NI-RADS für CT- und MRT-Untersuchungen von Patientinnen und Patienten mit Mundhöhlenkarzinom ableiten.

2.5. Einfluss der Supervision auf die Genauigkeit von NI-RADS in der Surveillance von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (Originalarbeit 5)

Elsholtz FHJ, Ro SR, Shnayien S, Dinkelborg P, Hamm B, Schaafs LA

Impact of double reading on NI-RADS diagnostic accuracy in reporting oral squamous cell carcinoma surveillance imaging – a single center study

Dentomaxillofac Radiol. 2022 Jan 1;51(1):20210168. Epub 2021 Jul 8.

DOI: <https://doi.org/10.1259/dmfr.20210168>.

Die Reliabilität und Validität von NI-RADS wurde in den **Originalarbeiten 2, 3 und 4** untersucht. Jedoch ist auch die Anwendbarkeit eines solchen Befundungssystems unter den Aspekten der täglichen klinischen Routine von großem Interesse. Insbesondere in den radiologischen Abteilungen großer Kliniken werden Untersuchungen zunächst von Radiologinnen und Radiologen in Weiterbildung befundet und anschließend von erfahreneren Radiologinnen und Radiologen, gegebenenfalls mit Subspezialisierung, supervidiert. Hierdurch ergeben sich regelmäßig Änderungen zwischen initialen und endgültigen radiologischen Befunden. Ziel einer letzten retrospektiven Studie war daher die Quantifizierung und qualitative Auswertung dieser Befundmodifikationen unter Verwendung von NI-RADS (42).

Hierzu wurden 150 CT- und MRT-Datensätze, die von Patientinnen und Patienten im Rahmen der *Surveillance* nach definitiver Therapie eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle akquiriert wurden, zunächst einer trainierten Assistenzärztin und einem trainierten Assistenzarzt zur Befundung mit der Vergabe von NI-RADS-Kategorien vorgelegt und deren Befunde anschließend von zwei subspezialisierten Radiologen supervidiert. Für die einzelnen Kategorien wurden Tumorrezidivraten und zusätzlich die Fläche unter den ROC-Kurven berechnet. Anschließend wurden die von NI-RADS definierten Kategorien auf zwei verschiedene Weisen dichotomisiert (Kategorie 1 gegenüber Kategorie 2+3+4, sowie Kategorie 1+2 gegenüber Kategorie 3+4) und hiervon ausgehend die Sensitivität, Spezifität sowie die positiven und negativen prädiktiven Werte bestimmt.

Im Rahmen der Supervision wurden Änderungen an 26% der Befunde vorgenommen. Hierdurch konnte die Fläche unter der ROC-Kurve sowohl für die *primary site* (von 0,86 auf 0,89) als auch für den *neck* (von 0,91 auf 0,94) vergrößert werden, jedoch waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant. Unter den dichotomisierten Datensätzen bestanden statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Spezifität und dem positiv prädiktiven Wert für die *primary site* (bei Kategorie 1 gegenüber Kategorie 2+3+4 und Kategorie 1+2 gegenüber Kategorie 3+4) und auch bei gemeinsamer Betrachtung der *primary site* und des *neck* (bei Kategorie 1 gegenüber 2+3+4). Aus diesen Ergebnisse kann geschlussfolgert werden, dass NI-RADS von mit dem System vertrauten Assistenzärztinnen und Assistenzärzten bei CT- und MRT-Untersuchungen im Rahmen der *Surveillance* von Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle mit hoher resultierender Trennschärfe angewendet werden kann. Die Durchführung der Supervision durch subspezialisierte Kopf-Hals-Radiologinnen und -Radiologen erhöht jedoch zusätzlich die Spezifität der Befunde.

2.6. Einführung des Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): ein Konzept für die standardisierte Evaluation von Lymphknotenmetastasen solider Tumoren

Elsholtz FHJ, Asbach P, Haas M, Becker M, Beets-Tan RGH, Thoeny HC, Padhani R, Hamm B

Introducing the Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer

Eur Radiol. 2021 Aug;31(8):6116-6124. Epub 2021 Feb 14.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07572-4>.

NI-RADS findet in der radiologischen *Surveillance* von Kopf-Hals-Tumoren Anwendung und deckt mit der Kategorie *neck* auch die Evaluation der Halslymphknoten ab. Im prätherapeutischen *Staging* kann NI-RADS mit seinen Kriterien formal jedoch nicht angewendet werden. Und auch für die Evaluation potentieller Lymphknotenmetastasen sämtlicher anderer Primärtumore des Körpers liegen bisher keine generell akzeptierten standardisierten Beurteilungsalgorithmen vor. Diese Situation gab den Anlass, das *Node Reporting and Data System* (Node-RADS) mit dem Ziel eines einheitlichen Beurteilungsmaßstabes zu entwickeln (43). Auf Grundlage der bestehenden wissenschaftlichen Literatur wurde Node-RADS durch eine Expertenkommission von Radiologinnen und Radiologen verschiedener europäischer Institutionen und verschiedenen Subspezialisierungen veröffentlicht.

Das zentrale Element dieser Leitlinie ist wortwörtlich eine Seite mit einem Flowchart und erläuternden Tabellen. Anhand der Kriterien „Größe“ (englisch: *size*) und „Konfiguration“ (englisch: *configuration*), letztere mit den zu bestimmenden Kategorien „Textur“ (englisch: *texture*), „Begrenzung“ (englisch: *border*) und „Form“ (englisch: *shape*), werden Radiologinnen und Radiologen bei der Beurteilung eines Lymphknotens durch das System geführt, wobei letztendlich ein finaler Score im Sinne einer Likert-Skala mit den Zahlenwerten 1 („sehr gering“) bis 5 („sehr hoch“) die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lymphknotenmetastase ausdrückt.

Node-RADS ist sowohl in der kontrastmittelgestützten CT als auch in der nativen oder kontrastmittelgestützten MRT bei bekanntem oder vermutetem solidem Primarius, nicht jedoch bei zugrunde liegenden malignen hämatologischen Erkrankungen wie

Lymphomen anwendbar. Als Version 1.0 versteht sich Node-RADS als lebendiges System, das, ganz wie am Beispiel von NI-RADS dargelegt, durch Studien zur Reliabilität und Validität Anpassungen erfahren kann und soll.

3. Diskussion

Wie das gesamte radiologische Fachgebiet hat sich die Kopf-Hals-Radiologie stets die zur Verfügung stehenden technischen Neuerungen zu Nutze gemacht und auf diese Weise umfassend zu den Fortschritten in der Diagnostik und Therapie von Patientinnen und Patienten beitragen können (44, 45). Die Geburtsstunde der Radiologie schlug 1895, als Wilhelm Conrad Röntgen die von ihm selbst zunächst als „X-Strahlen“ bezeichneten Röntgenstrahlen entdeckte und noch im gleichen Jahr eine Aufnahme der Hand seiner Ehefrau anfertigte (46). In der Kopf-Hals-Region wurden diese „neuartigen Strahlen“ zunächst mit dem Ziel der Detektion von Fremdkörpern angewendet, doch bereits wenig später erlaubten fluoroskopische Untersuchungen wie jene des Phonationsprozesses und des Schluckaktes erste funktionelle radiologische Diagnostiken (47, 48). Durch Modifikation der Projektionsradiographie konnte eine sehr frühe tomographische Technik schon in der 1930er Jahren auf den Larynx übertragen werden (49). Durch die Einführung der Schnittbildgebungstechniken Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie in den 1950er bis 1980er Jahren wurde die Kopf-Hals-Radiologie einerseits in die Lage versetzt, eine Vielzahl neuer Fragestellungen bildgebend beantworten zu können, andererseits prägen diese Modalitäten noch bis heute das alltägliche und in der breiten Öffentlichkeit wahrgenommene Bild des gesamten radiologischen Fachgebietes (50-52). Deren stetige technische Fortentwicklung ist ein unverändert hochdynamischer Prozess, der die nicht nur in der Radiologie bestehende Tendenz zur Subspezialisierung von ärztlichem und nicht-ärztlichem Personal beschleunigt (53). So wurden und werden rein morphologische radiologische Bildgebungen um funktionelle Techniken und rein auf Anatomie beziehungsweise makroskopisch fassbarer Pathologie basierende Bildauswertungen um die Erhebung von Biomarkern ergänzt (54, 55).

3.1. Multifrequente MRE der Ohrspeicheldrüsen

Ganz im Sinne einer solchen Erweiterung der rein morphologischen Bildgebung um eine quantitative Technik ist auch die in der **Originalarbeit 1** vorgestellte Studie zu sehen, deren Konzeption durch die Erfahrungen aus den interdisziplinären Konferenzen mit den Kolleginnen und Kollegen der HNO und MKG motiviert war. In diesen Konferenzen werden regelmäßig Fälle von Patientinnen und Patienten mit Tumoren

der Ohrspeicheldrüsen oder unmittelbar angrenzender Räume diskutiert. Die Vorhersagbarkeit der Dignität oder gar Entität ist allerdings je nach vorliegender Modalität und bei häufig extern durchgeführten Untersuchungen mit stark differierenden Untersuchungsprotokollen, deutlich limitiert. Aus einer verbesserten Detektion vor allem maligner Entitäten würden potentielle therapeutische Konsequenzen erwachsen. Wenngleich die anzuwendende chirurgische Therapie der Wahl, nämlich die superfizielle, totale und (erweiterte) radikale Parotidektomie Gegenstand der Diskussion ist, ziehen maligne gegenüber benignen Entitäten tendenziell ausgedehntere operative Maßnahmen mit entsprechenden Auswirkungen auf den durch die Glandula parotidea verlaufenden Nervus facialis nach sich (56). Ein radiologischer Beitrag in der Versorgung kann durch die optimierte Vorhersage somit darin bestehen, Patientinnen und Patienten kosmetische und funktionelle Einschränkungen oder mehrzeitige Eingriffe zu ersparen.

Es liegen bereits eine Vielzahl wissenschaftlicher Studien zur Rolle der Ultraschall-elastographie in pathologischen Prozessen der Kopf-Hals-Region und insbesondere bei Tumoren der Ohrspeicheldrüsen vor (57). Auch wenn hier überwiegend die Differenzierung zwischen den beiden häufigen benignen Entitäten pleomorphes Adenom und Warthin-Tumor gelang, konnten benigne nicht sicher gegenüber malignen Entitäten differenziert werden (58). Initial vielversprechende Evaluationen der DWI in der MRT konnten ebenfalls nicht bestätigt werden. Zwar können mit dieser Technik pleomorphe Adenome und myoepitheliale Adenome gegenüber anderen Entitäten differenziert werden, aufgrund der Überlappungen bei Warthin-Tumoren und verschiedenen malignen Entitäten bestehen jedoch auch hier erhebliche Limitationen (11, 59, 60). Durch Anwendung von Kontrastmitteldynamiken in der MRT (DCE, englisch: *dynamic contrast-enhanced*) konnte eine Studie zwar eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Detektion maligner Entitäten feststellen, aber auch hier zeigten sich Überlappungen bei Lymphomen und Warthin-Tumoren (61). Bei insgesamt heterogener Datenlage liegt die Schlussfolgerung nahe, dass nur durch die Kombination verschiedener Techniken höhere positive und negative prädiktive Werte hinsichtlich der Differenzierung von benignen und malignen Entitäten erzielt werden können. Dies würde jedoch zum aktuellen Zeitpunkt die Applikation von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel obligatorisch machen, das neben ökonomischen und ökologischen Überlegungen zuletzt aufgrund unklarer Konsequenzen seiner Ablagerungen in Körpergeweben in der

öffentlichen Diskussion stand (62). Das Potential der multifrequenten MRE hinsichtlich der Differenzierung von Tumoren der Ohrspeicheldrüsen zu untersuchen, erschien vor diesem Hintergrund sinnvoll. Ein erster Schritt wurde mit der in **Originalarbeit 1** dargelegten Studie gezeigt, welche in einem hinsichtlich der Zielorgane gesunden Kollektiv von Probandinnen und Probanden nachweisen konnte, dass die multifrequente MRE der Ohrspeicheldrüsen technisch machbar ist und reproduzierbare Ergebnisse liefert. Sowohl die SWS als auch φ als Surrogatparameter für die Steifigkeit und Viskosität oder Fluidität von Ohrspeicheldrüsengewebe wiesen eine akzeptable Reliabilität auf, sodass die jeweils erhobenen Normalwerte als Grundlage für zukünftige Beurteilungen des Pathologischen genutzt werden können. Es bleibt abzuwarten, ob über die Messung dieser Surrogatparameter in Tumoren der Ohrspeicheldrüsen ein echter diagnostischer Nutzen erzielt werden kann. Während die Gewebesteifigkeit, definiert durch die ermittelte SWS, ein insbesondere in Studien zur Ultraschallelastographie bereits vielfach untersuchter Parameter ist, liegen zur Fluidität vergleichsweise wenige Daten vor. Bereits veröffentlichte Arbeiten zur multifrequenten MRE bei Patienten mit Prostatakarzinom sowie Patientinnen und Patienten mit Hirntumoren geben Hinweise darauf, dass pathologisch erhöhte Werte von φ als Hinweis auf die Infiltration oder Infiltrationsfähigkeit der Tumoren in umliegendes Gewebe interpretiert werden können (63, 64). Diese Tatsache könnte für die radiologische Diagnosestellung und klinische Prognose bei Patientinnen und Patienten mit malignen Tumoren der Ohrspeicheldrüsen möglicherweise eine relevante Rolle spielen. Studien unter Einschluss von Patientinnen und Patienten mit klinisch und sonographisch vermuteten Tumoren der Ohrspeicheldrüsen müssen letztlich Aufschluss über die diagnostische Wertigkeit der MRE im klinischen Alltag geben.

3.2. Reliabilität von NI-RADS

Auch wenn quantitative Bildgebungstechniken wie die MRE neben Forschungsanwendungen zunehmend Einzug in die klinische Routine finden, stehen qualitative Befunderhebungen und deren Kommunikation mit Patientinnen und Patienten sowie zuweisenden Kolleginnen und Kollegen nach wie vor im Zentrum der täglichen radiologischen Arbeit. Dies gilt auch für die *Surveillance* von Kopf-Hals-Tumoren, in welcher CT und MRT eine entscheidende Rolle spielen. Während das Erkennen, Beschreiben und Kommunizieren einer aus radiologischer Sicht hochwahrscheinlichen

Rezidivfreiheit beziehungsweise eines aus radiologischer Sicht hochwahrscheinlichen Rezidivvorliegens im interdisziplinären Arbeiten überwiegend unmissverständlich abläuft, ziehen uneindeutige Befunde komplexere Abläufe nach sich. Da nämlich die Graduierung der Unsicherheit keiner im Konsens festgelegten Nomenklatur folgt und ebenso wenig konkret definierte Konsequenzen für das weitere klinische Prozedere existieren, können für beide Aspekte in der Praxis große Schwankungen festgestellt werden. NI-RADS wurde mit dem Ziel entwickelt, dieser Problematik beizukommen. Wie zuvor ausgeführt, werden in diesem System die in einem Lexikon definierten Begrifflichkeiten der möglichen Befunde in der posttherapeutischen Kopf-Hals-Region in Kategorien mit ansteigender Wahrscheinlichkeit für ein Rezidivvorliegen überführt, und zwar sowohl für die *primary site* als auch den *neck*. Aus den vergebenen Kategorien wird zudem das Prozedere im weiteren Verlauf der *Surveillance* abgeleitet. Wie alle RADS ist NI-RADS ein Element der standardisierten radiologischen Befundung, deren Ziel eine einheitliche, reproduzierbare und auf wissenschaftlich fundierten Kriterien basierende Befundung ist. Hiervon begrifflich abzugrenzen ist die strukturierte Befundung, welche lediglich ein festes Format und eine konsistente Organisation des schriftlichen Befundes vorsieht (65).

Zum Zeitpunkt der Erstellung der **Originalarbeiten 2 und 3** lagen noch keine dezidierten öffentlichen Daten zur Reliabilität von NI-RADS vor. In diesen Studien konnte schließlich eine insgesamt akzeptable Reliabilität von NI-RADS in der CT und MRT nachgewiesen werden. Für beide Modalitäten fanden sich allerdings schwächere Übereinstimmungen zwischen Radiologin und Radiologen (Interreader-Übereinstimmung, englisch: *interreader agreement*) bei der Einschätzung der *primary site* als bei dem *neck*. Für die Retest-Reliabilität, also die Übereinstimmung zwischen Beurteilungen einer einzelnen Radiologin oder eines einzelnen Radiologen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (Intrareader-Übereinstimmung, englisch: *intrareader agreement*), konnte diese Tendenz insbesondere in der MRT bestätigt werden. Diese Ergebnisse erscheinen nicht überraschend in Anbetracht der Tatsache, dass der im Vergleich mit der CT hohe intrinsische Weichteilkontrast der MRT insbesondere im durch erfolgte Strahlentherapie veränderten Weichgewebe für eine sehr komplexe und unübersichtliche Bildmorphologie sorgt. Eine bemerkenswerte Abweichung ergab sich im Vergleich zwischen den **Originalarbeiten 2 und 3** hinsichtlich der Subgruppenanalyse. Denn während sich in der CT eine eher niedrige Intrareader-Übereinstimmung bei

rezidivfreien Patientinnen und Patienten zeigte, lag in der MRT selbiges in gegenteiliger Weise bei Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Rezidiv vor. Unklar bleibt jedoch, ob dies eine reale und in anderen Studien beobachtbare Tendenz ist, oder ob lediglich ein zufälliger Effekt begünstigt durch einen Selektionsbias oder die kleinen Stichprobenzahlen ist.

In **Originalarbeit 3** wurde zusätzlich das Potential der zu diesem Zeitpunkt noch nicht als Kriterium von NI-RADS aufgeführten DWI untersucht. Dabei ergaben sich sehr hohe Werte für die Interreader- und Intrareader-Übereinstimmung, sodass über die Ergänzung der DWI als weiteres Kriterium eine Verbesserung der Reliabilität von NI-RADS bei der Einschätzung der *primary site* in der MRT erwartet werden kann. In einer externen Studie wurde bereits der Einfluss von T2-gewichteten Sequenzen und der DWI auf die Validität von NI-RADS in der MRT untersucht und eine deutliche Verbesserung der Sensitivität, Spezifität sowie der positiven und negativen prädiktiven Werte festgestellt (66). In Zusammenschau mit **Originalarbeit 3** besteht somit eine initiale Datenlage für die Ergänzung von NI-RADS um spezifische MRT-Kriterien. Das ACR hat im November 2021 nunmehr eine zusätzliche Fassung von NI-RADS mit Kriterien für MRT-Untersuchungen auf seiner Webseite veröffentlicht (67). Die DWI spielt hier allerdings weiterhin eine untergeordnete Rolle.

In einer externen Studie mit acht teilnehmenden Radiologinnen und Radiologen wurde die Interreader-Übereinstimmung von NI-RADS in der PET/CT untersucht. Entgegen der Erwartung, dass durch die zusätzliche und vor allem objektivere Komponente der Glukosestoffwechselsteigerung eine Verbesserung der Reliabilität erreicht wird, konnte hier lediglich eine moderates Interreader-Übereinstimmung nachgewiesen werden (68). An dieser Stelle sei jedoch darauf hingewiesen, dass NI-RADS, ähnlich mit dem für die Evaluation der DWI in **Originalarbeit 3** gewählten Studiendesign, für die FDG-Tracermehranreicherung eine semi-quantitative Charakterisierung in die Kategorien mild/moderat (englisch: *mild/moderate* und kräftig (englisch: *intense*) vornimmt, wodurch sich Interpretationsspielräume, eventuell zu Lasten der Reliabilität, ergeben. Für Untersuchungen beider Modalitäten wurde in den **Originalarbeiten 2 und 3** die Definition der Kategorie *neck 2* als potentielle Ursache für eine Reduktion der Interreader-Übereinstimmung identifiziert. Gemäß Definition werden im Verlauf der *Surveillance* neu abgrenzbare oder großengroßprogrede Lymphknoten dieser Kategorie zugeordnet. Da allerdings unterschiedliche Annahmen für eine „signifikante“

Größenprogredienz existieren, liegt hier ein großer Interpretationsspielraum vor. Um dieser Limitation entgegenzutreten, könnten metrisch fassbare Grenzwerte für Größenzunahmen in ebenfalls zu definierenden Raumorientierungen für objektivere Einschätzungen sorgen (69). Diesem Beispiel folgt auch das kürzlich veröffentlichte Node-RADS, in dem eine Größenprogredienz von mindestens 2 mm gemessen im Kurzachsensdurchmesser in axialer Raumorientierung als pathologisch erachtet wird (43). Im Unterschied zu NI-RADS geht der absolute Wert oder die Dynamik des Lymphknotendiameters mit Ausnahme sehr stark vergrößerter Lymphknoten, sogenannter *bulks*, nur gemeinsam mit Kriterien der Konfiguration in die finale Malignitätsabschätzung in Form einer Likert-Skala von 1-5 ein. An dieser Stelle sei erwähnt, dass auch die Schlussfolgerungen und Erfahrungen aus den **Originalarbeiten 2, 3, 4 und 5** Einfluss auf die Konzeption des in **Leitlinie 1** veröffentlichten Node-RADS hatten.

3.3. Biostatistische Aspekte und Limitationen der Reliabilitätsmessung

Die statistische Methodik der als Reliabilitätsstudien entworfenen **Originalarbeiten 2 und 3** verdient an dieser Stelle eine besondere Diskussion. Einerseits werden die Ergebnisse solcher Arbeiten durch das Studiendesign, die Auswahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten respektive der radiologischen Untersuchungen oder der teilnehmenden Radiologinnen und Radiologen verzerrt (englisch: *bias*). Andererseits ist die Wahl der statistischen Methodik zur Quantifizierung der Reliabilität bedeutend und durchaus Gegenstand von Diskussionen. Das einfachste und wohl intuitivste statistische Maß ist das der absoluten Übereinstimmung (A_o , englisch: *absolute agreement / observed agreement*), welche den Anteil der Fälle mit derselben Beurteilung durch die beteiligten Radiologinnen und Radiologen prozentual wiedergibt (70). Aufgrund der NI-RADS zugrundeliegenden Likert-Skala (Kategorien 1-4) können die generierten Daten als ordinalskaliert aufgefasst werden. Somit sind die in der biomedizinischen Forschung weit verbreiteten, ursprünglich jedoch für nominalskalierte Daten entwickelten Kappa-Statistiken anwendbar (70). In den **Originalarbeiten 2 und 3** wurde dabei auf die Varianten Cohen's Kappa (κ_{Cohen}), Cohen's gewichtetes Kappa (κ_w), Fleiss' Kappa ($\kappa_F/\kappa_{\text{Fleiss}}$) und Conger's Kappa (κ_{Conger}) zurückgegriffen. In deren Berechnung geht neben der absoluten auch die zufällig erwartete Übereinstimmung mit ein. Ausschließlich für das Ordinalskalenniveau sind hingegen Kendall's Korrelationskoeffizienten geeignet, welche deshalb teilweise in der Literatur als nicht-

parametrische Tests bei der Auswertung vergleichbarer Daten präferiert werden (71). In den **Originalarbeiten 2 und 4** fanden Kendall's Rangkorrelationskoeffizient (τ_B) und Kendall's Konkordanzkoeffizient (W) Anwendung. Es gilt zu beachten, dass über Rangkorrelationen Konkordanzen gemessen werden, in denen stärkere Abweichungen anders als bei den Kappa-Statistiken auch stärker ins Gewicht fallen (Beispiel: Ein Radiologe vergibt die Kategorie *primary site 2a* und eine andere Radiologin die Kategorie *primary site 4*). Nachteilig hingegen ist, dass bei beständig gleichgerichteter Vergabe der Kategorien zwischen zwei Radiologinnen oder Radiologen eine hohe Konkordanz gemessen werden, obwohl keine einzige exakte Übereinstimmung vorliegt (Beispiel: Radiologe 1 vergibt in drei Fällen die Kategorien *neck 1*, *3* und *2*, Radiologin 2 hingegen die Kategorien *neck 2*, *4* und *3*). Die Nutzung der verschiedenen statistischen Tests erfolgte teils mit dem Ziel, eine Vergleichbarkeit mit externen Studien zu ermöglichen, und teils, um Limitationen bestimmter statistischer Maße auszugleichen (siehe auch Diskussion in **Originalarbeit 3**). Eine realistische Einschätzung der Reliabilität von NI-RADS bei der Anwendung durch die radiologische Gemeinschaft wird sich in Zukunft nur in Zusammenschau mit weiteren Studien externer Institutionen gewinnen lassen. Nicht zuletzt hierfür ist auch eine kritische Auseinandersetzung mit der Auswahl oder Beurteilung statistischer Tests bedeutsam.

3.4. Validität von NI-RADS

Als sekundäre Ergebnisse wurden in den **Originalarbeiten 2 und 3** auch Daten zur Validität gewonnen. Diese konnten in den eingeschlossenen 101 CT- beziehungsweise 104 MRT-Untersuchungen die von den NI-RADS-Autoren beabsichtigte Vorhersagekraft der jeweiligen Kategorien bestätigen, wenngleich diese Tendenzen in der CT deutlicher ausgeprägt waren als in der MRT. Um jene Validität mit aus statistischer Sicht angemesseneren Fallzahlen weiter untersuchen zu können, wurden in der in **Originalarbeit 4** vorgestellten Studie insgesamt 503 CT- und MRT-Untersuchungen eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Konzeption dieser Arbeit lagen zwei externe Studien zur Validität von NI-RADS unter Anwendung der PET/CT vor. Hier wurden in sehr dezidierten Patientenkollektiven einerseits in der ersten radiologisch-nuklearmedizinischen Bildgebung nach Abschluss der Behandlung mit dem primären Endpunkt einer Rezidivfreiheit eine relevante Differenz der negativen prädiktiven Werte zwischen den Kategorien 1 und 2 und andererseits mit den NI-RADS-Kategorien ansteigende, hohe

prädiktive Werte nachgewiesen (38, 72). Die auch aus den in **Originalarbeit 4** gewonnenen Ergebnissen geschlussfolgerte exzellente Trennschärfe von NI-RADS wurde vor allem aus der hohen Differenz der positiven wie negativen prädiktiven Werte zwischen den Kategorien 2 (respektive 2a und 2b für die *primary site*) und 3 abgeleitet. Diese Beobachtung ist deshalb bedeutsam, da zwischen diesen Kategorien gemäß NI-RADS der Wechsel eines nicht-invasiven (Inspektion oder Verkürzung des Intervalls für die nächste folgende Untersuchung der radiologischen *Surveillance*) zu einem invasiven Prozedere (Biopsie) vollzogen wird, was entsprechende Risiken für die Patientinnen und Patienten impliziert.

3.5. Rolle der Supervision unter der Anwendung von NI-RADS

Die Tendenz hin zu einer Subspezialisierung innerhalb des radiologischen Fachgebietes kann bereits seit längerer Zeit beobachtet werden und besteht fort (53, 73). Dieser Entwicklung sollte deshalb auch in der Evaluation von NI-RADS Rechnung getragen werden. Denn während die Beschäftigung subspezialisierter Kopf-Hals-Radiologinnen und -Radiologen in einem Zentrum der tertiären Versorgung und gerade im akademischen Umfeld verbreitet ist, kann dies in kleineren Zentren und in Institutionen der sekundären Versorgung nicht erwartet werden. Zudem besteht im Rahmen der fachärztlichen Ausbildung das Konzept der Supervision, in dem von radiologischen Assistenzärztinnen und -ärzten verfasste Befunde durch Fachärztinnen und Fachärzte supervidiert und gegebenenfalls angepasst werden (englisch: *double reading*). Der Effekt dieser Supervision auf die diagnostische Genauigkeit von NI-RADS wurde in **Originalarbeit 5** untersucht. Die Befunde einer Assistenzärztin und eines Assistenzarztes, die bereits weit in der fachärztlichen Ausbildung fortgeschritten waren, wurden durch erfahrenere Kollegen mit einer Subspezialisierung in der Kopf-Hals-Radiologie supervidiert. Hier konnte gezeigt werden, dass in gut einem Viertel der Befunde Änderungen vorgenommen wurden. Während die diagnostische Fähigkeit zur Differenzierung zwar eine geringe, jedoch nicht statisch signifikante Differenz aufwies, konnte über die durchgeführten Dichotomisierungen der NI-RADS-Kategorien ein Nutzen der Supervision hinsichtlich der Spezifität, insbesondere für die *primary site*, aufgezeigt werden. Hieraus ergibt sich ein praktischer Nutzen in Aspekten der Sicherheit und psychologischen Belastung der Patientinnen und Patienten, aber auch hinsichtlich der Ökonomie,

da im Rahmen der weiteren *Surveillance* weniger nicht notwendige Folgeuntersuchungen und -eingriffe terminiert werden.

3.6. Limitationen

Die in **Originalarbeit 1** untersuchte Machbarkeit der MRE der Ohrspeicheldrüse wurde an 20 für das paarige Organ gesunden Probandinnen und Probanden mit einem mittleren Alter von 32 Jahren durchgeführt. Deutlich ältere und morbidere Patientinnen und Patienten könnten gegenüber den speziellen Untersuchungsbedingungen, das heißt den Vibrationen und der Notwendigkeit einer konstant zu haltenden Kopfposition, weniger tolerant sein. Zudem lagen in dem Kollektiv aus Probandinnen und Probanden nur überschaubare metallische Zahnimplantate vor, die keine für die Auswertbarkeit relevanten Artefakte hervorriefen. Studien an Patientinnen und Patienten müssen deshalb nicht nur Aufschluss über die Vorteilhaftigkeit der Methode bei Pathologien sondern auch über die Einsatzfähigkeit in einem differenten, mutmaßlich komplizierteren Klientel geben.

Neben den im Abschnitt 3.3 bereits detailliert diskutierten biostatistischen Aspekten zur Reliabilitätsmessung ergeben sich für die Originalarbeiten 2-5 weitere Limitationen. So liegt eine solche der **Originalarbeit 4** in dem vergleichsweise niedrigen Anteil der eingeschlossenen MRT-Untersuchungen, weshalb eine Subgruppenanalyse statistisch nicht zielführend gewesen wäre. Auf Grundlage der Ergebnisse aus den **Originalarbeiten 3 und 4** verbleibt somit ein unvollständiges Bild der Reliabilität und Validität von NI-RADS in der MRT, das ausdrücklich Gegenstand zukünftiger Studien sein sollte.

Eine wesentliche Limitation der **Originalarbeit 5** bestand darin, dass aufgrund des Supervisionsprozesses keine verbindlichen Aussagen hinsichtlich potentieller Differenzen des alleinigen diagnostischen Potentials zwischen in der Kopf-Hals-Radiologie erfahreneren und weniger erfahreneren Radiologinnen und Radiologen getroffen werden konnte.

Trotz zunehmender Erwähnung in der Literatur kann zu diesem Zeitpunkt nicht von einer weit verbreiteten Kenntnis und Anwendung von NI-RADS ausgegangen werden. Mit dieser Feststellung ist allerdings auch die Hoffnung verbunden, dass eine zunehmende Verbreitung und Erfahrung im Umgang mit einem vergleichsweise jungen

RADS sowie der stetige und lebendige Austausch innerhalb und außerhalb einer Institution einen positiven Einfluss auf dessen Reliabilität und Validität haben werden.

3.7. Konzeption von Node-RADS

Das in **Leitlinie 1** veröffentlichte Node-RADS 1.0 dient der Einordnung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Lymphknotenmetastase von soliden Tumoren. Im Gegensatz zu NI-RADS ist Node-RADS nicht spezifisch für die Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren konzipiert, sondern gültig für jeden soliden Primärtumor des menschlichen Körpers. Damit hat Node-RADS insbesondere in Institutionen mit einem onkologischen Schwerpunkt das Potential, von Radiologinnen und Radiologen trotz unterschiedlicher Untersuchungsregionen regelmäßig angewendet und von Kolleginnen und Kollegen verschiedener anfordernder Fachrichtungen akzeptiert zu werden. Mit Ausnahme von NI-RADS, dessen Kategorie *neck* eigene, nicht kongruente Kategorien für die Lymphkotenevaluation aufweist, ist eine Kombination von Node-RADS mit aktuellen und eventuell zukünftig entwickelten onkologischen RADS möglich und sogar erwünscht. Wenngleich die Entwicklung von Node-RADS auf den Erkenntnissen der bisher etablierten wissenschaftlichen Literatur basiert, müssen, ähnlich wie in den **Originalarbeiten 2-5**, zwingend Daten zur Reliabilität und Validität erhoben werden, um einen dauerhaften Einsatz zu rechtfertigen. Sofern sich Node-RADS in der klinischen Routine als nützlich erweisen kann, sind Anpassungen in nachfolgenden Versionen auf Grundlage ebensolcher Studien zu erwarten – es wird als lebendiges System verstanden.

4. Zusammenfassung

Die moderne medizinische Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist ein hochspezialisierter und interdisziplinärer Prozess, in dem die Radiologie an verschiedenen Punkten eine entscheidende Rolle einnimmt. Hieraus erwächst einerseits die große Verantwortung, stets auf dem aktuellen Stand der fach eigenen Methodik zu arbeiten und andererseits bietet sich die Gelegenheit, mit der Konzeption und Erforschung neuer Wege zu einer weiteren Fortentwicklung beizutragen. Sowohl technische Innovationen in der Bildakquisition als auch neue Strategien der Bildauswertung und Befunderstellung bilden die großen Themen der diagnostischen Radiologie. Ganz in diesem Sinne hat auch die vorliegende Arbeit verschiedene Ziele verfolgt. Einerseits wurde die technische Machbarkeit der multifrequenten Magnetresonanztomographie (MRE) der Ohrspeicheldrüsen untersucht, um einen Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit dort lokalisierten Tumoren vorzubereiten. Anschließend wurde das für die standardisierte radiologische Befundung in der *Surveillance* von Kopf-Hals-Tumoren vom *American College of Radiology* veröffentlichte *Neck Imaging Reporting and Data System* (NI-RADS) eingehend evaluiert, welches in zwei Kategorien mittels Likert-Skalen sowohl den Ort des ehemaligen Primarius (*primary site*) als auch die Halslymphknoten (*neck*) hinsichtlich eines Tumorrezidivs beurteilt. Abschließend wurde das für die standardisierte radiologische Befundung von Lymphknotenmetastasen solider Tumoren des gesamten menschlichen Körpers gültige *Node Reporting and Data System* (Node-RADS) konzipiert und als Leitlinie veröffentlicht.

Die multifrequente MRE hat sich in einem Kollektiv von 20 gesunden Probandinnen und Probanden als technisch machbar erwiesen. Die erhobenen arithmetischen Mittelwerte von $0,97 \pm 0,13$ m/s für die Scherwellengeschwindigkeit SWS (Surrogatparameter für die Gewebesteifigkeit) und $0,59 \pm 0,05$ rad für den Verlustwinkel des Schermoduls ϕ (Surrogatparameter für die Gewebeviskosität oder -fluidität) können als erste Referenzwerte für gesundes Ohrspeicheldrüsengewebe gelten. Die Methode war zudem sowohl für SWS (ICC = 0,84) als auch ϕ (ICC = 0,94) gut reproduzierbar und kann deshalb mit geringem zeitlichem Mehraufwand in bereits bestehende MRT-Untersuchungsprotokolle für die Differentialdiagnostik von Tumoren der Ohrspeicheldrüsen integriert werden. Die Einordnung des klinischen Nutzens muss jedoch Gegenstand zukünftiger Studien sein.

NI-RADS kann in der radiologischen *Surveillance* sowohl für die CT als auch die MRT angewendet werden. In zwei separaten Studien wurde die Reliabilität, das heißt die Reproduzierbarkeit des standardisierten Befundungssystems für diese beiden Modalitäten untersucht. Für die CT war die Interreader-Überstimmung über alle eingeschlossenen Fälle je nach verwendetem statistischem Maß stark oder moderat sowohl für die *primary site* ($W = 0,74$, $\kappa_F = 0,48$) als auch den *neck* ($W = 0,80$, $\kappa_F = 0,50$), die Intrareader-Übereinstimmung moderat bis stark oder nahezu perfekt für die *primary site* ($\tau_B = 0,67-0,82$, $\kappa_W = 0,85-0,96$) und stark oder nahezu perfekt für den *neck* ($\tau_B = 0,76-0,88$, $\kappa_W = 0,89-0,95$). Allerdings war die Interreader-Übereinstimmung in Fällen mit bestätigtem Tumorrezidiv höher als in solchen mit Rezidivfreiheit, und zwar sowohl für die *primary site* als auch den *neck* ($W = 0,78$ gegenüber $0,56$, $\kappa_F = 0,41$ gegenüber $0,29$). Für die MRT fanden sich zunächst ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Interreader-Übereinstimmung bei der Betrachtung sämtlicher Fälle, welche moderat für die *primary site* ($\kappa_{\text{Fleiss}} = 0,53$) und substantiell für den *neck* ($\kappa_{\text{Fleiss}} = 0,67$) ausfielen, sowie für die Intrareader-Übereinstimmungen, die deutlich geringer für die *primary site* ($A_o = 53,3-70,0\%$) als für den *neck* ($A_o = 83,3-90,0\%$) waren. Im Gegensatz zu der CT-Studie war die Interreader-Übereinstimmung jedoch besonders gering in Fällen mit bestätigtem Tumorrezidiv ($\kappa_{\text{Fleiss}} = 0,35$). Zusätzlich wurde die bis dato nicht in den Kriterien von NI-RADS vertretene diffusionsgewichtete Bildgebung für die *primary site* evaluiert, wobei aus einer nahezu perfekten Interreader-Übereinstimmung ($\kappa_{\text{Fleiss}} = 0,83$) und einer sehr hohen Intrareader-Übereinstimmung ($A_o = 93,3-100,0\%$) ein großes Potential für die Verbesserung der Reliabilität abgeleitet werden konnte. Auf Grundlage dieser Ergebnisse sollte beim Training der Anwendung von NI-RADS durch Radiologinnen und Radiologen ein Hauptaugenmerk auf der Beurteilung der *primary site* liegen.

In einer anschließend zur Bestimmung der Validität von NI-RADS mit 503 CT- und MRT-Bilddatensätzen durchgeführten Studie bestätigte sich die in den vorherigen Reliabilitätsstudien nur als Nebenergebnis zu vermutende hohe Trennschärfe des Systems. Bestätigte Tumorrezidive traten dieser zufolge in $1,0\%$ (*primary site* 1), $7,1\%$ (*primary site* 2a), $5,6\%$ (*primary site* 2b), $66,7\%$ (*primary site* 3) und 100% (*primary site* 4) beziehungsweise $0,5\%$ (*neck* 1), $7,0\%$ (*neck* 2), 80% (*neck* 3) und 100% (*neck* 4) auf. Hierzu passend betrug die Fläche unter der *receiver operating characteristic* (ROC)-Kurve $0,934$ für die *primary site* und $0,959$ für den *neck*.

Der Einfluss der Supervision auf die Validität von NI-RADS wurde in einer diesen Themenkomplex abschließenden Studie quantifiziert. An 26% der von einer Assistenzärztin und einem Assistenzarzt zu 150 repräsentativen CT- und MRT-Untersuchungen erstellten Befunde wurden von zwei subspezialisierten Kopf-Hals-Radiologen Modifikationen vorgenommen. Die hierdurch erreichten Vergrößerungen der Flächen unter den ROC-Kurven (von 0,86 auf 0,89 für die *primary site* und von 0,91 auf 0,94 für den *neck*) waren jedoch nicht statistisch signifikant. Nach Dichotomisierungen der Datensätze konnten hingegen statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Spezifität und des positiv prädiktiven Wertes für die *primary site* (bei Kategorie 1 gegenüber Kategorie 2+3+4 und Kategorie 1+2 gegenüber Kategorie 3+4) und auch für die *primary site* und den *neck* gemeinsam (bei Kategorie 1 gegenüber 2+3+4) nachgewiesen werden. Diese Verbesserung der Spezifität kann in der klinischen Routine bedeutsam sein, da hierdurch für Patientinnen und Patienten unnötige oder invasivere Folgeuntersuchungen vermieden werden können und eine ökonomischere Nutzung der radiologischen Großgeräte ermöglicht wird.

Die Erfahrungen aus diesen Studien konnten teilweise für die Konzeption von Node-RADS genutzt werden. Im Hinblick auf die radiologische Diagnostik von malignen soliden Kopf-Hals-Tumoren schließt dieses neue System die Lücke im vor der Therapieeinleitung durchgeführten *Staging*, in welchem NI-RADS definitionsgemäß nicht anwendbar ist. Node-RADS fasst die in der bestehenden Literatur erarbeiteten und diskutierten Kriterien der Lymphknotengröße und -konfiguration in einem Flussdiagramm zusammen und vertritt dabei den Anspruch, neben der Schaffung eines Konsens auch ein leicht verständliches und ohne größeren zeitlichen Mehraufwand anwendbares Konzept anzubieten.

Die multifrequente MRE der Ohrspeicheldrüsen, NI-RADS und Node-RADS sind radiologische Werkzeuge, die zu einer modernen und standardisierten radiologischen Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren beitragen können. Während für NI-RADS aufgrund der sich verdichtenden Datenlage bereits eine Nutzungsempfehlung ausgesprochen werden kann, sind hierzu noch zukünftige Studien für die multifrequente MRE der Ohrspeicheldrüsen und Node-RADS notwendig.

5. Eigene Arbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

5.1. Originalarbeiten

1. **Elsholtz FHJ**, Reiter R, Marticorena Garcia SR, Braun J, Sack I, Hamm B, Schaafs LA. Multifrequency magnetic resonance elastography-based tomoelastography of the parotid glands – feasibility and reference values. *Dentomaxillofac Radiol.* 2022 Jan 1;51(1):20210337.
2. **Elsholtz FHJ**, Ro SR, Shnayien S, Erxleben C, Bauknecht HC, Lenk J, Schaafs LA, Hamm B, Niehues SM. Inter- and Intrareader Agreement of NI-RADS in the Interpretation of Surveillance Contrast-Enhanced CT after Treatment of Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 May;41(5):859-865.
3. **Elsholtz FHJ**, Erxleben C, Bauknecht HC, Dinkelborg P, Kreutzer K, Hamm B, Niehues SM. Reliability of NI-RADS criteria in the interpretation of contrast-enhanced magnetic resonance imaging considering the potential role of diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol.* 2021 Aug;31(8):6295-6304.
4. Dinkelborg P, Ro SR, Shnayien S, Schaafs LA, Koerdt S, Kreutzer K, Heiland M, Hamm B, **Elsholtz FHJ**. Retrospective Evaluation of NI-RADS for Detecting Postsurgical Recurrence of Oral Squamous Cell Carcinoma on Surveillance CT or MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2021 Jul;217(1):198-206.
5. **Elsholtz FHJ**, Ro SR, Shnayien S, Dinkelborg P, Hamm B, Schaafs LA. Impact of double reading on NI-RADS diagnostic accuracy in reporting oral squamous cell carcinoma surveillance imaging – a single center study. *Dentomaxillofac Radiol.* 2022 Jan 1;51(1):20210168.

5.2. Leitlinie

1. **Elsholtz FHJ**, Asbach P, Haas M, Becker M, Beets-Tan RGH, Thoeny HC, Padhani AR, Hamm B. Introducing the Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer. *Eur Radiol.* 2021 Feb;31(8):6116-6124.

6. Literaturangaben

1. Koch BL, Vattoth S, Chapman PR. Diagnostic Imaging: Head and Neck. 4th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Health Sciences; 2021 October 25, 2021. 1350 p.
2. Tshering Vogel DW, Thoeny HC. Cross-sectional imaging in cancers of the head and neck: how we review and report. *Cancer Imaging*. 2016;16(1):20.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021.
4. Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):92.
5. Thoeny HC. Imaging of salivary gland tumours. *Cancer Imaging*. 2007;7:52-62.
6. Seeburg DP, Baer AH, Aygun N. Imaging of Patients with Head and Neck Cancer: From Staging to Surveillance. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2018;30(4):421-33.
7. Junn JC, Soderlund KA, Glastonbury CM. Imaging of Head and Neck Cancer With CT, MRI, and US. *Semin Nucl Med*. 2021;51(1):3-12.
8. Queiroz MA, Hullner M, Kuhn F, Huber G, Meerwein C, Kollias S, et al. PET/MRI and PET/CT in follow-up of head and neck cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41(6):1066-75.
9. Goel R, Moore W, Sumer B, Khan S, Sher D, Subramaniam RM. Clinical Practice in PET/CT for the Management of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2017;209(2):289-303.
10. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0 [Internet]. 2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OLI_S3-Diagnostik-Therapie-Mundhoehlenkarzinom_2021-03.pdf.
11. Habermann CR, Arndt C, Graessner J, Diestel L, Petersen KU, Reitmeier F, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging of primary parotid gland tumors: is a prediction of different histologic subtypes possible? *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009;30(3):591-6.
12. Zheng N, Li R, Liu W, Shao S, Jiang S. The diagnostic value of combining conventional, diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI for salivary gland tumors. *The British journal of radiology*. 2018;91(1089):20170707.
13. Wu Q, Zhu LN, Jiang JS, Bu SS, Xu XQ, Wu FY. Characterization of parotid gland tumors using T2 mapping imaging: initial findings. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2020;61(5):629-35.
14. Cespedes I, Ophir J, Ponnekanti H, Maklad N. Elastography: elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrason Imaging*. 1993;15(2):73-88.
15. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991;13(2):111-34.
16. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound in medicine & biology*. 2003;29(12):1715-23.
17. Asbach P, Klatt D, Schlosser B, Biermer M, Muche M, Rieger A, et al. Viscoelasticity-based staging of hepatic fibrosis with multifrequency MR elastography. *Radiology*. 2010;257(1):80-6.

18. Gamss C, Gupta A, Chazen JL, Phillips CD. Imaging evaluation of the suprahyoid neck. *Radiologic clinics of North America*. 2015;53(1):133-44.
19. Warshafsky D, Goldenberg D, Kanekar SG. Imaging anatomy of deep neck spaces. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45(6):1203-21.
20. Guidera AK, Dawes PJ, Fong A, Stringer MD. Head and neck fascia and compartments: no space for spaces. *Head & neck*. 2014;36(7):1058-68.
21. Aiken AH, Shatzkes DR. Approach to Masses in Head and Neck Spaces. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020-2023: Diagnostic Imaging*. IDKD Springer Series. Cham (CH)2020. p. 203-14.
22. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. New York, USA: Springer International Publishing; 2017. 1032 p.
23. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2017. 272 p.
24. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. *AJR American journal of roentgenology*. 2000;174(3):837-44.
25. Gregoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):172-81.
26. Saito N, Nadgir RN, Nakahira M, Takahashi M, Uchino A, Kimura F, et al. Posttreatment CT and MR imaging in head and neck cancer: what the radiologist needs to know. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2012;32(5):1261-82; discussion 82-4.
27. Aiken AH, Farley A, Bagnon KL, Corey A, El-Deiry M, Duszak R, et al. Implementation of a Novel Surveillance Template for Head and Neck Cancer: Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS). *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2016;13(6):743-6.e1.
28. Aiken AH, Rath TJ, Anzai Y, Branstetter BF, Hoang JK, Wiggins RH, et al. ACR Neck Imaging Reporting and Data Systems (NI-RADS): A White Paper of the ACR NI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2018;15(8):1097-108.
29. D'Orsi CJ, Kopans DB. Mammography interpretation: the BI-RADS method. *American family physician*. 1997;55(5):1548-50, 52.
30. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*. 2012;22(4):746-57.
31. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP, Leao Filho HM, Thupili CR, Veniero JC. LI-RADS: a case-based review of the new categorization of liver findings in patients with end-stage liver disease. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2012;32(7):1977-95.
32. An JY, Unsdorfer KML, Weinreb JC. BI-RADS, C-RADS, CAD-RADS, LI-RADS, Lung-RADS, NI-RADS, O-RADS, PI-RADS, TI-RADS: Reporting and Data Systems. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2019;39(5):1435-6.
33. Manduca A, Bayly PJ, Ehman RL, Kolipaka A, Royston TJ, Sack I, et al. MR elastography: Principles, guidelines, and terminology. *Magn Reson Med*. 2021;85(5):2377-90.

34. Beier M, Sack I, Beck-Broichsitter B, Hamm B, Marticorena Garcia SR. Tomoelastography for non-invasive detection of ameloblastoma and metastatic neck lymph nodes. *BMJ Case Rep.* 2020;13(9).
35. Elsholtz FHJ, Reiter R, Marticorena Garcia SR, Braun J, Sack I, Hamm B, et al. Multifrequency magnetic resonance elastography-based tomoelastography of the parotid glands-feasibility and reference values. *Dentomaxillofac Radiol.* 2022;51(1):20210337.
36. Krieger DA, Hudgins PA, Nayak GK, Baugnon KL, Corey AS, Patel MR, et al. Initial Performance of NI-RADS to Predict Residual or Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2017;38(6):1193-9.
37. Wangaryattawanich P, Branstetter B, Hughes M, Clump DA, 2nd, Heron DE, Rath TJ. Negative Predictive Value of NI-RADS Category 2 in the First Posttreatment FDG-PET/CT in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2018;39(10):1884-8.
38. Hsu D, Chokshi FH, Hudgins PA, Kundu S, Beitler JJ, Patel MR, et al. Predictive Value of First Posttreatment Imaging Using Standardized Reporting in Head and Neck Cancer. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2019:194599819865235.
39. Elsholtz FHJ, Ro SR, Shnayien S, Erxleben C, Bauknecht HC, Lenk J, et al. Inter- and Intra-reader Agreement of NI-RADS in the Interpretation of Surveillance Contrast-Enhanced CT after Treatment of Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2020;41(5):859-65.
40. Elsholtz FHJ, Erxleben C, Bauknecht HC, Dinkelborg P, Kreutzer K, Hamm B, et al. Reliability of NI-RADS criteria in the interpretation of contrast-enhanced magnetic resonance imaging considering the potential role of diffusion-weighted imaging. *European radiology.* 2021;31(8):6295-304.
41. Dinkelborg P, Ro SR, Shnayien S, Schaafs LA, Koerdt S, Kreutzer K, et al. Retrospective Evaluation of NI-RADS for Detecting Post-Surgical Recurrence of Oral Squamous Cell Carcinoma on Surveillance CT or MRI. *AJR American journal of roentgenology.* 2020.
42. Elsholtz FHJ, Ro SR, Shnayien S, Dinkelborg P, Hamm B, Schaafs LA. Impact of double reading on NI-RADS diagnostic accuracy in reporting oral squamous cell carcinoma surveillance imaging - a single-center study. *Dentomaxillofac Radiol.* 2022;51(1):20210168.
43. Elsholtz FHJ, Asbach P, Haas M, Becker M, Beets-Tan RGH, Thoeny HC, et al. Introducing the Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): A Concept for Standardized Assessment of Lymph Nodes in Cancer. *European Radiology.* 2021.
44. Weber AL. History of head and neck radiology: past, present, and future. *Radiology.* 2001;218(1):15-24.
45. Hoeffner EG, Mukherji SK, Srinivasan A, Quint DJ. Neuroradiology back to the future: head and neck imaging. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2012;33(11):2026-32.
46. Röntgen WC. Ueber eine neue Art von Strahlen. Vorläufige Mittheilung. Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik-medie Gesellschaft 1895. Würzburg 1895.
47. Johnston F, Holland CT. Two Cases of a Halfpenny in the Oesophagus. *Br Med J.* 1896;2(1875):1677.

48. Scheier M. Zur Verwertung der Röntgenstrahlen für die Physiologie des Schluckaktes. *Fortschritte Röntgenstrahlen*. 1911;18:377.
49. Ziedses des Plantes BG. Eine Neue Methode zur Differenzierung in der Röntgenographie (Planigraphie). *Acta Radiologica*. 1932;os-13(2):182-92.
50. Kitamura T, Kaneko T, Asano H, Muira T. Ultrasonic diagnosis in otorhinolaryngology. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1969;48(5):329-37.
51. Lampert VL, Zelch JV, Cohen DN. Computed tomography of the orbits. *Radiology*. 1974;113(2):351-4.
52. Lufkin R, Hanafee W. MRI of the head and neck. *Magn Reson Imaging*. 1988;6(1):69-88.
53. Rosenkrantz AB, Hughes DR, Duszak R, Jr. Increasing Subspecialization of the National Radiologist Workforce. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2020;17(6):812-8.
54. Smith JJ, Sorensen AG, Thrall JH. Biomarkers in imaging: realizing radiology's future. *Radiology*. 2003;227(3):633-8.
55. deSouza NM, Achten E, Alberich-Bayarri A, Bamberg F, Boellaard R, Clement O, et al. Validated imaging biomarkers as decision-making tools in clinical trials and routine practice: current status and recommendations from the EIBALL* subcommittee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights into imaging*. 2019;10(1):87.
56. Lombardi D, McGurk M, Vander Poorten V, Guzzo M, Accorona R, Rampinelli V, et al. Surgical treatment of salivary malignant tumors. *Oral Oncol*. 2017;65:102-13.
57. McQueen AS, Bhatia KS. Head and neck ultrasound: technical advances, novel applications and the role of elastography. *Clinical radiology*. 2018;73(1):81-93.
58. Bhatia KS, Cho CC, Tong CS, Lee YY, Yuen EH, Ahuja AT. Shear wave elastography of focal salivary gland lesions: preliminary experience in a routine head and neck US clinic. *European radiology*. 2012;22(5):957-65.
59. Habermann CR, Gossrau P, Graessner J, Arndt C, Cramer MC, Reitmeier F, et al. Diffusion-weighted echo-planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors? *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2005;177(7):940-5.
60. Thoeny HC, De Keyser F, King AD. Diffusion-weighted MR imaging in the head and neck. *Radiology*. 2012;263(1):19-32.
61. Lam PD, Kuribayashi A, Imaizumi A, Sakamoto J, Sumi Y, Yoshino N, et al. Differentiating benign and malignant salivary gland tumours: diagnostic criteria and the accuracy of dynamic contrast-enhanced MRI with high temporal resolution. *The British journal of radiology*. 2015;88(1049):20140685.
62. Mathur M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium Deposition and Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Radiologist's Primer. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2020;40(1):153-62.
63. Streitberger KJ, Lilaj L, Schrank F, Braun J, Hoffmann KT, Reiss-Zimmermann M, et al. How tissue fluidity influences brain tumor progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(1):128-34.
64. Asbach P, Ro SR, Aldoj N, Snellings J, Reiter R, Lenk J, et al. In Vivo Quantification of Water Diffusion, Stiffness, and Tissue Fluidity in Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. *Investigative radiology*. 2020;55(8):524-30.
65. Nobel JM, Kok EM, Robben SGF. Redefining the structure of structured reporting in radiology. *Insights into imaging*. 2020;11(1):10.

66. Ashour MM, Darwish EAF, Fahiem RM, Abdelaziz TT. MRI Posttreatment Surveillance for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Proposed MR NI-RADS Criteria. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2021;42(6):1123-9.
67. NI-RADS MRI Category Descriptors, Imaging Findings, and Management [Internet]. 2021. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/NI-RADS/ACR-NI-RADS-MRI-Table.pdf>.
68. Hsu D, Rath TJ, Branstetter BF, Anzai Y, Phillips CD, Juliano AF, et al. Interrater Reliability of NI-RADS on Posttreatment PET/Contrast-enhanced CT Scans in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Radiol Imaging Cancer*. 2021;3(3):e200131.
69. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer*. 2009;45(2):261-7.
70. Hripcsak G, Heitjan DF. Measuring agreement in medical informatics reliability studies. *Journal of biomedical informatics*. 2002;35(2):99-110.
71. Kendall MG, Babington Smith B. The problem of m rankings. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1939;10:275-87.
72. Wangaryattawanich P, Branstetter BF, Ly JD, Duvvuri U, Heron DE, Rath TJ. Positive Predictive Value of Neck Imaging Reporting and Data System Categories 3 and 4 Posttreatment FDG-PET/CT in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2020;41(6):1070-5.
73. Capp MP. Subspecialization in radiology. *AJR American journal of roentgenology*. 1990;155(3):451-4.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm danken, durch dessen Förderung ich von der hervorragenden klinischen und wissenschaftlichen Umgebung der Klinik für Radiologie an der Charité besonders profitieren durfte.

Ganz besonderen Dank spreche ich PD Dr. Lars-Arne Schaafs aus, dessen Wissen und Einschätzung mir so häufig eine große Hilfe waren und sind. Ohne ihn als stetigen Ansprechpartner wäre die komplizierte Welt der Universitätsradiologie eine noch komplizierte.

Wie die vorliegende Arbeit hoffentlich betonen konnte, verstehe ich das radiologische Berufsbild als Teamarbeit. Dr. Christoph Erxleben, Dr. Sa-Ra Ro und Dr. Seyd Shnayien gilt ein herzlicher Dank, denn ohne ihre bedingungslose Mitarbeit wäre eine praktische Umsetzung der meisten Studien nicht möglich gewesen. Herrn Prof. Dr. Dr. Niehues ist es zu verdanken, dass ich die Kopf-Hals-Radiologie für mich entdeckt habe.

Auch vielen weiteren Kolleginnen und Kollegen ist zu verdanken, dass ich bis heute mit großem Stolz am Campus Benjamin Franklin arbeite und lerne. Prof. Dr. Patrick Asbach, Dr. Julia Kamp und Dr. Julian Lenk möchte ich hierbei ausdrücklich hervorheben.

Meinen Eltern Michaela und Andreas bin ich zu größtem Dank verpflichtet. Sie haben sich zu häufig zurückgenommen und mir unter größtem Einsatz meinen bisherigen Weg ermöglicht. Auf meine Schwester Florentine kann ich in jeder Situation zählen und ihre Geradlinigkeit versuche ich mir bis heute zum Vorbild zu nehmen. Ich kann mich sehr glücklich schätzen, meine Ehefrau Martha an meiner Seite zu wissen, die mich in jeder Lage unterstützt und stets die positiven Seiten betont. Zu guter Letzt danke ich allen aktuellen und früheren vierbeinigen Mitbewohnern, die mir auch in anstrengenden Zeiten immer Kraft zu spenden wussten.

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