

Aus dem
CharitéCentrum 6 für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Klinik für Strahlenheilkunde der Charité Campus Virchow
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Computerassistierte Diagnoseverfahren in der Radiologie: Klinische Anwendungen, Benefit und Limitationen

Zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Diane Miriam Esther Renz
geboren am 04.11.1973 in Sindelfingen

Eingereicht: November 2013
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grütters-Kieslich
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Joachim Lotz
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Silvia Obenauer

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG: CAD-Techniken in der Radiologie	1
1.1.	Historische Entwicklung und Definitionen	1
1.2.	Funktionsweise und Evaluation	3
1.3.	Wichtige Anwendungsgebiete	5
1.3.1.	<i>Röntgenmammographie</i>	5
1.3.2.	<i>Projektionsradiographie</i>	9
1.3.3.	<i>Schnittbildverfahren: Volumetrie</i>	11
1.3.4.	<i>Magnetresonanztomographie der Mamma</i>	12
2.	ZIELSETZUNG der ARBEIT	16
3.	EIGENE ORIGINALARBEITEN	17
3.1.	Reproduzierbarkeit einer computerassistierten Analyse der Brustgewebezusammensetzung (Originalarbeit 1)	17
3.2.	Vergleich einer primären und sekundären Osteoporoseform mittels der Digitalen Radiogrammetrie (Originalarbeit 2)	25
3.3.	Detaillierte Evaluation einer computerunterstützten MR-Volumetrie der Hypophyse (Originalarbeit 3)	37
3.4.	CAD-Auswertungen von dynamischen Signalintensitäts-Zeitkurven in der MR-Mammographie (Originalarbeit 4)	50
3.5.	Komplett automatische morphologische und dynamische Interpretation von MR-Mammographien (Originalarbeit 5)	60
3.6.	Einsatz eines CAD-Systems für die Beurteilung des Erfolgs einer neoadjuvanten Chemotherapie (Originalarbeit 6)	73
3.7.	Neuer pharmakokinetischer Ansatz zur Differenzierung von Brusttumoren in der MR-Mammographie (Originalarbeit 7)	84
4.	DISKUSSION	95
4.1.	Computerassistierte Diagnostik in der Brustbildgebung	95
4.2.	CAD-Techniken in der Muskuloskelettalen Diagnostik	104
4.3.	Segmentierung und Volumetrie	108
4.4.	Limitationen und Ausblick	110
5.	ZUSAMMENFASSUNG	112
6.	ÜBERSICHT der einbezogenen EIGENEN ORIGINALARBEITEN	115
7.	LITERATURVERZEICHNIS	116
8.	ANHANG	128
8.1.	Abkürzungsverzeichnis	128
8.2.	Danksagung	130
8.3.	Erklärung	131

1. Einleitung: CAD-Techniken in der Radiologie

Die computerunterstützte Bildbearbeitung, Analyse, Detektion und Diagnostik nimmt in der Radiologie einen immer breiteren Raum ein. Eine leistungsstarke Computertechnik ist unverzichtbarer Bestandteil für die Anfertigung, Befundung und Archivierung von Patientenaufnahmen in der radiologischen Diagnostik und interventionellen Therapie. Darüber hinaus werden zunehmend Computersysteme entwickelt, welche die Radiologen bei der Detektion pathologischer Veränderungen und bei der Diagnostik spezifischer Fragestellungen während der täglichen Befundung unterstützen sollen. Diese so genannte computerunterstützte Detektion oder auch Diagnostik („Computer-aided detection/diagnosis“, auch als „Computer-assisted detection/diagnosis“ bezeichnet, kurz CAD) gilt aktuell als einer der Forschungsschwerpunkte in der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie. Dabei sind ein Teil der evaluierten und ständig sich weiter entwickelnden computerassistierten Techniken bereits fest in der klinischen Routine etabliert. Der Einsatz der CAD-Methoden umfasst ein zunehmendes Indikationsspektrum; zum einen bezogen auf die Organe bzw. Organsysteme, zum anderen bezogen auf die radiologischen Modalitäten und Fragestellungen. Durch die immer leistungsfähigere Computertechnik, die ständige Weiterentwicklung sowohl der radiologischen Modalitäten als auch der CAD-Techniken und durch das zunehmende Anwendungsspektrum der CAD-Systeme steht die Radiologie in Forschung und klinischer Routine vor der Herausforderung, die verfügbaren Verfahren indikationsgerecht zum optimalen Nutzen der Patienten in die tägliche Befundung zu integrieren.

1.1. Historische Entwicklung und Definitionen

Die ersten Ansätze einer computerassistierten radiologischen Befundung reichen bis in die 1950/ 1960er Jahre zurück [1, 2]. Die vermutlich erste Veröffentlichung stammt aus dem Jahre 1963 von Lodwick et al. [3], die eine Wahrscheinlichkeitsformel evaluierten, welche die histologische Diagnose von Knochentumoren vorhersagen sollte; dies gelang in 77,9% der 77 eingeschlossenen Knochentumoren [3]. Meyers et al. [4] verglichen in ihrer 1964 veröffentlichten Arbeit den kardiothorakalen Durchmesser (transversaler Herzdurchmesser/ Thoraxdurchmesser), ermittelt mittels Computeranalyse, mit manuellen Messungen anhand von Röntgenaufnahmen des Thorax und fanden dabei gute Übereinstimmungen. In der vermutlich ersten Publikation über einen CAD-Einsatz in der

Röntgenmammographie beschrieben Winsberg et al. [5] im Jahr 1967 die Möglichkeit einer automatischen Detektion pathologischer Verdichtungen.

Die ersten wissenschaftlichen Studien verfolgten den Schwerpunkt einer „automatischen Diagnose“; das zugrunde liegende Konzept war dabei, den Radiologen durch den Einsatz von Computertechniken möglichst komplett zu ersetzen [1]. Dieses ambitionierte Ziel, die limitierten Rechnerkapazitäten und die eingeschränkten Möglichkeiten der Digitalisierung von radiologischen Aufnahmen erschwerten jedoch die Implementierung dieser ersten CAD-Ansätze in die tägliche klinische Patientenversorgung [1, 2, 6]. In den 1980er Jahren begann ein Team der „Kurt Rossmann Laboratories for Radiologic Image Research“ an der Universität von Chicago (IL, U.S.A.) unter der Leitung von Prof. Dr. Kunio Doi mit der systematischen Entwicklung und Evaluation von CAD-Techniken in der Radiologie [1, 2, 6]. Dabei war das Ziel der Wissenschaftler die klinische Etablierung von CAD-Systemen, die Radiologen bei ihrer Befundung unterstützen („computer-aided“/ „computer-assisted“), nicht ersetzen sollten, wobei die endgültige Diagnosestellung weiterhin durch die Radiologen zu erfolgen hatte [1, 2, 6, 7].

Begünstigt durch stetig verbesserte Rechnerleistungen und rasante technische Entwicklungen, vor allem in den Schnittbildverfahren (z.B. durch die Mehrschichtzeilen-Computertomographie, CT), gewinnen computerunterstützte Verfahren an wachsender Relevanz in der radiologischen Befundung [1, 2, 8, 9]. Dabei beziehen sich die meisten Forschungsprojekte der letzten Jahre auf die drei Organsysteme Mamma, Thorax und Kolon [9]. Ein weiterer Meilenstein in der computerassistierten, radiologischen Befundung ist die Entwicklung so genannter Künstlicher Neuronaler Netze (KNN; „Artificial neural networks“, ANN), die Nervenzellverbindungen im menschlichen Gehirn und deren logische Denkweise nachzuahmen versuchen [9, 10]. Zum vermutlich ersten Mal wurden KNN in der Radiologie in den 1990er Jahren zur Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen eingesetzt [9, 11]. Neben der Thoraxradiologie stellt ein weiterer wichtiger Forschungsschwerpunkt dieser Künstlichen Neuronalen Netze die Brustbildgebung dar, insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) der Mamma [9, 10, 12, 13]. Ein wesentlicher Vorteil der KNN ist deren Lernfähigkeit, d.h. ihre diagnostische Genauigkeit vom Prinzip her selbständig optimieren zu können [9, 10].

Bezüglich der Befundungsassistenz können die in der Radiologie verfügbaren CAD-Techniken generell in zwei Hauptkategorien unterteilt werden [2, 14]:

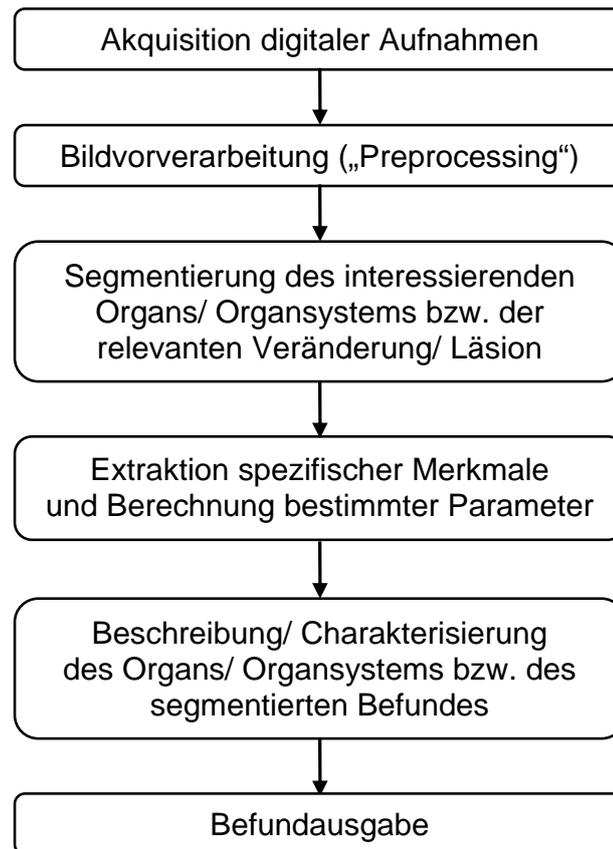
- **Computerunterstützte Detektion** („Computer-aided“ oder „Computer-assisted detection“), auch mit „CADE“ abgekürzt: Auffällige Befunde werden vom CAD-System visuell hervorgehoben, um den Radiologen zu sensibilisieren, eine fokussierte Bewertung dieser Veränderungen vorzunehmen;
- **Computerunterstützte Diagnostik** („Computer-aided“ oder „Computer-assisted diagnosis“), auch mit „CADx“ abgekürzt: Vorher definierte oder vom CAD-System als auffällig bewertete Veränderungen werden computergestützt analysiert; das CAD-System trägt somit zur Stellung der Diagnose bei bzw. liefert klinisch relevante weiterführende Informationen, beispielsweise durch dignitätsabhängige, farbliche Markierungen von Läsionen, Wahrscheinlichkeitsanalysen für Malignität, Durchführung von Volumetriem, Berechnung vorher definierter Parameter etc.

Die in dieser Habilitationsschrift evaluierten CAD-Methoden unterstützen jeweils die radiologische Diagnosestellung („CADx“), so dass sich die Abkürzung „CAD“ in der vorliegenden Forschungsarbeit in erster Linie auf die „computerassistierte Diagnostik“ von unterschiedlichen Indikationen in mehreren radiologischen Modalitäten bezieht.

1.2. Funktionsweise und Evaluation

Die meisten in der Radiologie zum Einsatz kommenden CAD-Systeme verarbeiten die Bilddaten mittels vergleichbarer Rechenschritte [2, 8, 14] (vgl. **Abbildung 1**). Unabdingbare Voraussetzung für alle CAD-Methoden sind digitale Aufnahmen, entweder primär digital oder sekundär digitalisiert durch Scannen von radiologischen Filmaufnahmen [1, 2, 7]. Das „Preprocessing“ (Bildvorverarbeitung) dient in der Regel der Verbesserung der Bildqualität, z.B. durch Kontrastverstärkung, Reduktion von Rauschen oder Bewegungsartefakten [2, 8]. Die Segmentierung eines ausgewählten Organs führen einige CAD-Techniken auch vor dem „Preprocessing“ durch; die Segmentierung interessierender Läsionen folgt gewöhnlich der Bildvorverarbeitung [2, 7, 8]. Die Segmentierung dient der Identifizierung und dem digitalen Herausschneiden der zu analysierenden Strukturen innerhalb der radiologischen Aufnahmen [8, 15]. Um die interessierenden Befunde beschreiben, charakterisieren oder klassifizieren zu können, extrahiert bzw. berechnet das CAD-System spezifische Merkmale und Parameter, jeweils abhängig von der Fragestellung, des zu analysierenden Organs bzw. der ausgewählten Läsionen [2, 6, 7]. In der Befundausgabe können die erhobenen Befunde zum einen durch Markierungen in den Aufnahmen hervorgehoben werden; zum anderen kann das CAD-

System einen schriftlichen Bericht erstellen, der u.a. Berechnungen über die erhobenen Parameter, das Organvolumen, die Größe, Lokalisation oder Malignitätswahrscheinlichkeit der jeweiligen Läsion enthält [2, 7, 14]. Ein Teil der CAD-Methoden führt eine komplett automatische Analyse – ohne manuelle Beeinflussung durch einen Observer – durch; bei semi-automatischen CAD-Techniken sind bestimmte Vorgaben erforderlich, wie die Auswahl oder Abgrenzung einer Läsion [9, 16-19].

**Abbildung 1:**

Schematische Darstellung der Analyseschritte von gängigen CAD-Methoden in der Radiologie (eigene Abbildung; in Anlehnung an Giger, Chan und Boone [2], Dammann [8] sowie Obenauer und Hermann [14])

Um den diagnostischen Benefit der CAD-Systeme systematisch zu evaluieren, können die erhobenen Befunde anhand folgender Definitionen klassifiziert werden [2, 6, 9, 14]:

- **Richtig positiv:** vom CAD-System richtig markiert bzw. charakterisiert;
- **Richtig negativ:** vom CAD-System korrekterweise nicht kodiert bzw. als benigne oder nicht relevante Veränderung richtig klassifiziert;

- **Falsch positiv:** vom CAD-System markiert, aber nicht vorhanden, bzw. fälschlicherweise als maligne oder relevante Läsion bestimmt;
- **Falsch negativ:** vom CAD-System fälschlicherweise nicht markiert bzw. nicht korrekt charakterisiert, obwohl eine maligne oder relevante Veränderung vorliegt.

Neben der Detektionsrate für eine spezifische Diagnose oder Fragestellung können – basierend auf den beschriebenen Klassifikationen – die Sensitivität, Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert sowie die diagnostische Genauigkeit einer CAD-Technik berechnet werden, um ihre diagnostische Performance, aber auch mögliche Limitationen und Verbesserungspotentiale zu bestimmen [2, 6, 9, 14].

1.3. Wichtige Anwendungsgebiete

Neben den dominierenden Forschungsschwerpunkten Mamma, Thorax und Kolon werden CAD-Techniken in der radiologischen Diagnostik mittlerweile für nahezu alle Organe entwickelt und evaluiert, unter anderem auch in der Neuroradiologie und in der Muskuloskelettalen Diagnostik. Bezogen auf die radiologischen Modalitäten erlangen CAD-Methoden vor allem in der Projektionsradiographie und aufgrund der Fülle an Bilddaten auch in den Schnittbildverfahren, d.h. in der CT und MRT, eine zunehmende klinische Bedeutung; CAD-Techniken können jedoch auch in der Sonographie oder der Digitalen Subtraktionsangiographie sinnvoll eingesetzt werden und eine nützliche Hilfestellung in der Interventionellen Radiologie bieten.

1.3.1. Röntgenmammographie

Seit der ersten Veröffentlichung über einen CAD-Einsatz in der Röntgenmammographie von Winsberg et al. [5] beschäftigen sich vor allem seit den 1980er Jahren vielfältige Forschungsprojekte mit der CAD-Analyse mammographisch nachweisbarer Mikrokalzifikationen und Verdichtungen zur Brustkrebsdetektion und -diagnostik [6, 20, 21]. Im Jahre 1998 wurde das erste kommerzielle CAD-System für Röntgenmammographie, der „ImageChecker™ M1000“ (R2 Technology, Los Altos, CA, U.S.A.), von der „Food and Drug Administration“ (FDA) für das Screening und 2001 auch für diagnostische Mammographien zugelassen [6, 22]. Aktuell sind zahlreiche, in klinischer Anwendung befindliche CAD-Methoden für Röntgenmammographien verfügbar [14, 20-22]. Bei den ersten Systemen handelte es sich um reine Detektionstechniken, die das Erkennen suspekter Veränderungen in den Mammogrammen erleichtern sollten;

zunehmend integrieren die CAD-Verfahren eine Bewertung hinsichtlich der Dignität intramammärer Läsionen im Sinne einer computerassistierten Diagnostik [20-23]. Einen wesentlichen Vorteil für die CAD-Methoden stellt die rapide wachsende Verbreitung der digitalen Mammographieaufnahmetechniken dar, bei denen mögliche Verluste an Bildqualität durch das Einscannen von Filmaufnahmen vor einer CAD-Analyse wegfallen [20-25].

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebsart in der weiblichen Bevölkerung weltweit [26, 27]. Nach aktuellen Angaben des Robert Koch-Institutes erkrankten im Jahre 2008 in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) nahezu 72.000 Frauen an Brustkrebs mit steigender Tendenz; die altersstandardisierte Inzidenz war 2008 ca. um die Hälfte höher verglichen mit dem Jahr 1980 [27]. Aktuell erkrankt jede achte Frau in Deutschland im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom, dabei ist jede vierte betroffene Frau bei der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre, jede zehnte jünger als 45 Jahre [27].

Mit dem Ziel der Mortalitätsreduktion wurde in der BRD im Jahre 2005 ein nationales Mammographiescreening eingeführt; im Rahmen dieses Programms erhalten alle Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in zweijährigem Abstand eine Einladung zu einer beidseitigen Röntgenmammographie, organisiert über spezialisierte Zentren [28]. In der Röntgenmammographie können sich Malignome durch gruppierte, irregulär konfigurierte Mikrokalzifikationen, unscharf begrenzte bzw. spikulierte Herdbefunde oder auch in Form von Architekturstörungen und asymmetrischen Verdichtungen darstellen [29-32] (s. auch **Abbildung 2**). Die Sensitivität und Spezifität der Mammographie können Werte über 90% erreichen, die bei dichtem Drüsengewebe und diffuser Tumorausbreitung jedoch deutlich sinken können [21, 33, 34]; in nahezu bis zu 30% der Fälle werden eindeutige Malignomzeichen vom Erstbefunder unter Screeningbedingungen nicht detektiert bzw. falsch interpretiert (falsch negative Befunde) [35-37]. In einer Untersuchung an 11.343 Frauen kamen Thurfjell et al. [38] zu dem Schluss, dass 15% mehr Karzinome im Mammographiescreening durch eine Zweitbefundung entdeckt werden können. Eine Doppelbefundung wird daher nach den Europäischen und Deutschen Leitlinien für das Mammographiescreening generell empfohlen [39, 40].

Ein weiterer Grund für die teils geringe Sensitivität dürfte die niedrige Karzinominzidenz in der Screeningpopulation sein; pro 1.000 untersuchte Frauen werden im Schnitt lediglich 4 bis 7 Mammakarzinome diagnostiziert [28, 41, 42]. Aufgrund der Fülle an nicht-pathologischen Mammogrammen können Computerdetektionstechniken die Sensitivität

der Befunder durch den Hinweis auf suspekte Areale signifikant verbessern [25, 42-44]. In veröffentlichten Studien erhöhte die Auswertung des Bildmaterials zusammen mit einem CAD-System die Karzinomdetektionsrate um 7-20% verglichen mit der Befundung ohne CAD-Option [25, 42-44]. In Untersuchungen, welche die alleinige diagnostische Genauigkeit der CAD-Techniken evaluierten, betrug die Detektionsrate für maligne Mikrokalzifikationen 86-100% und für maligne Herdbefunde 73-90% (vgl. auch **Abbildung 2**) [24, 45-47]. Für die Computerdetektion von Architekturstörungen berechneten Baker et al. [48] Sensitivitäten von <50%. Weitere wichtige Limitationen der gängigen CAD-Techniken für die Mammographie sind die relativ hohe Anzahl falsch positiver Befunde, die erhöhte Wiedereinbestellrate und ein Anstieg unnötiger bioptischer Abklärungen bei reduzierter Spezifität [14, 21, 23, 49]. Ob CAD-Systeme im Mammographiescreening an die Stelle des zweiten Befunders treten können, wird aktuell kontrovers diskutiert [50, 51]. Nach Angabe der Deutschen S3-Leitlinie zum Mammakarzinom [40] kann aufgrund der aktuellen Studienlage bisher nicht eindeutig beantwortet werden, ob der Einsatz von computerassistierten Detektionssystemen die Befundung durch einen zweiten Observer ersetzen kann.

Die diagnostische Genauigkeit der CAD-Systeme für die Röntgenmammographie hängt nach aktuellen Ergebnissen u.a. von folgenden Faktoren ab [14, 20-22, 46, 52-54]:

- Bei malignen Herdbefunden <10 mm Größe weisen die CAD-Techniken im Vergleich zu größeren Läsionen eine geringere Sensitivität auf.
- Bei sehr dichtem Drüsenparenchym kann die diagnostische Genauigkeit der CAD-Methoden v.a. für die Detektion von malignen Herdbefunden eingeschränkt sein.
- Ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den histopathologischen Karzinomsubtypen und der diagnostischen Genauigkeit der CAD-Systeme besteht, ist nicht eindeutig anhand der aktuellen Studienlage geklärt. Malich et al. [46] beschrieben eine höhere CAD-Detektionsrate für invasiv duktales Malignom im Vergleich zu anderen histologischen Mammakarzinomtypen; hingegen fanden Brem et al. [52] eine tendenziell höhere CAD-Sensitivität für invasiv lobuläre vs. invasiv duktales Karzinome.
- Anhand der Ergebnisse der meisten Studien ist der diagnostische Benefit der CAD-Techniken umso größer, je geringer die Erfahrung der Observer ist, da weniger erfahrene Untersucher von einem Anstieg ihrer Sensitivität, zurückzuführen auf den Einsatz eines CAD-Systems, in größerem Umfang profitieren.

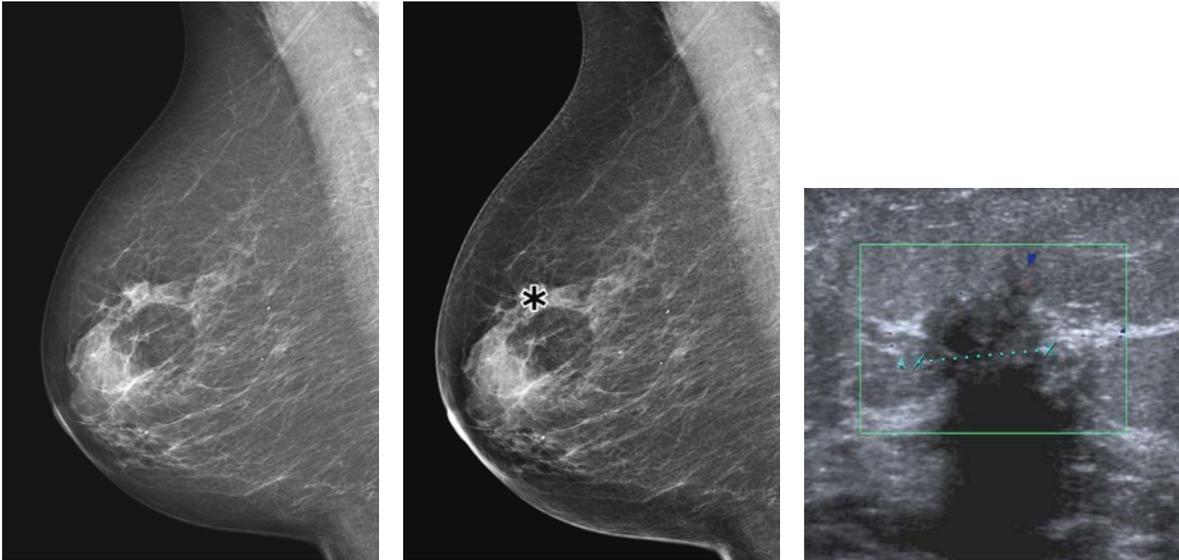


Abbildung 2:

Invasiv lobuläres Karzinom einer 69-jährigen Patientin in der rechten Brust, visuell in der MLO („Mediolateral-oblique“)-Mammographieaufnahme (linkes Bild) erschwert abgrenzbar, vom CAD-System „ImageChecker“ (R2 Technology) korrekt als Herdbefund mit einem Stern markiert (mittleres Bild) und in Korrelation sonographisch als irregulärer Herd mit dorsaler Schallauslöschung (rechtes Bild) dargestellt

Die diagnostische Genauigkeit von Röntgenmammographien ist bei dichtem Drüsenparenchym eingeschränkt und somit kommt der automatischen computerassistierten Bewertung der Drüsengewebedichte eine große Bedeutung zu, wobei im Vergleich zur computerunterstützten Mammakarzinomdetektion deutlich weniger Forschungsergebnisse zu dieser Indikation existieren [20-23, 55-57]. Eine hohe Parenchymdichte gilt zudem als Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms [58]. In der klinischen Routine wird die Brustgewebedichte anhand der BI-RADS („Breast imaging reporting and data system“)-Klassifikation des „American College of Radiology“ (ACR) in vier Typen eingeteilt [59]. Diese visuelle Beurteilung weist jedoch eine teils bedeutsame Intra- und Inter-Observer-Variabilität auf [60]. Neben der fehlenden Intra- und Inter-Observer-Variabilität ist ein weiterer Vorteil einer komplett automatischen computerassistierten Bestimmung, dass die Brustgewebezusammensetzung detaillierter im Vergleich zu der visuellen Kategorisierung erfasst werden kann [55-57]. Zu den erhobenen Parametern gehören das Volumen der Brust und des Drüsenparenchyms sowie der prozentuale Anteil des Drüsenparenchyms am gesamten Brustvolumen [Originalarbeit 1]. Welche dieser drei Parameter die beste Reproduzierbarkeit, zum einen bezogen auf serielle Mammographieuntersuchungen, zum anderen auf unterschiedliche Röntgenanlagen, aufweist, wurde in der **Originalarbeit 1** untersucht.

1.3.2. Projektionsradiographie

In Röntgenaufnahmen des Thorax übersehen Radiologen bis zu 30% der vorhandenen pulmonalen Rundherde; die Hauptursachen für die fehlende Detektion stellen der geringe Kontrast der Rundherde zum umgebenden Lungenparenchym und die Überlagerung durch benachbarte Strukturen (Herz, Rippen u.v.m.) dar [2, 6, 7, 61]. Vergleichbar mit der Röntgenmammographie wurden computerunterstützte Detektionssysteme entwickelt und evaluiert mit dem Ziel, das Auffinden von Rundherden in Röntgenaufnahmen des Thorax zu verbessern [2, 6, 7, 61]. In einer Studie mit 146 Observern zeigten MacMahon et al. [62], dass sich die diagnostische Genauigkeit für die Detektion pulmonaler Rundherde durch den Einsatz eines CAD-Systems signifikant erhöhte, und zwar für alle vier untersuchten Berufsgruppen: spezialisierte Thoraxradiologen, radiologische Fach- und Assistenzärzte sowie Nicht-Radiologen. In der Arbeit von Bley et al. [63] wies eine automatische CAD-Technik eine höhere Sensitivität für die Detektion von pulmonalen Herden zwischen 5 und 15 mm Größe verglichen mit der jeweiligen visuellen Beurteilung von drei Observern auf (bei zwei signifikanter Unterschied, bei einem Tendenz). Zudem existieren computerunterstützte Diagnosesysteme, die zusätzlich eine Klassifizierung zwischen malignen und benignen Rundherden vornehmen, teils unter Zuhilfenahme von KNN [1, 64-66]. Neben der Diagnostik pulmonaler Rundherde stellen weitere Indikationen für den Einsatz von CAD-Systemen in der Befundung von Röntgenaufnahmen des Thorax dar: interstitielle Lungenerkrankungen, Kardiomegalie, Pneumothorax und Wirbelkörperfrakturen [1, 2].

In der Muskuloskelettalen Diagnostik kommt den CAD-Techniken ebenso eine relevante Bedeutung zu. Neben Winkel- und Achsenmessungen, beispielsweise im Rahmen von präoperativen Analysen in der Endoprothetik, fungiert als wichtiger Schwerpunkt die computerunterstützte Quantifizierung von Gelenkveränderungen [67, 68]. Die Rheumatoide Arthritis als häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des rheumatischen Formenkreises ist, betont an den peripheren Gelenken, durch eine Gelenkspaltverschmälerung, periartikuläre Demineralisation und Erosionen mit fortschreitender Gelenkdestruktion gekennzeichnet [69-71]. Zur Bestimmung des Schweregrades der Rheumatoiden Arthritis und zur Beurteilung des Therapieerfolges werden in der täglichen Routine Scoringsysteme, wie der etablierte Larsen- und Sharp-Score, angewandt, die jeweils visuell das Ausmaß, wie Gelenkspaltverschmälerung und Erosionen, klassifizieren [70, 71]. Weil diese Scoringsysteme eine teils erhebliche Inter-Observer-Variabilität aufweisen, findet die computerunterstützte Analyse von

Gelenkspaltverschmälerungen und teilweise auch von Erosionen ein zunehmendes Interesse [17, 67, 68, 72]. Diese semi- bzw. komplett automatischen CAD-Techniken weisen eine vielversprechende Zuverlässigkeit und Reliabilität auf [67, 73-78].

Im Gegensatz zu Gelenkspaltverschmälerungen und Erosionen, die häufig erst im Verlauf der Erkrankung auftreten, ist die periartikuläre Demineralisation eines der Frühzeichen der Rheumatoiden Arthritis; ein Verlust an Knochenmasse kann in Röntgenaufnahmen visuell jedoch erst bei einer Abnahme von mehr als einem Drittel der Knochenmineraldichte zuverlässig diagnostiziert werden [19, 69, 79, 80]. Erste manuell durchgeführte, objektivierbare Messungen – die Konventionelle Radiogrammetrie – wurden in den 1960er Jahren durchgeführt; Barnett und Nordin ermittelten einen Metakarpal-Index (Verhältnis der Kortikalen Dicke zum Äußeren Knochendurchmesser) am Os metacarpale II anhand von Röntgenaufnahmen der nicht-dominanten Hand als Korrelat für eine kortikale Knochenmineraldichte [19, 81]. Jedoch war die klinische Relevanz dieser Konventionellen Radiogrammetrie durch untersucherabhängige Limitationen mit einer hohen Intra- und Inter-Observer-Variabilität eingeschränkt [81, 82]. Der Verlust an kortikalem Knochen wird in der Osteoporosedagnostik und -forschung im Vergleich zum spongiösen Knochenabbau oft unterschätzt, obwohl ca. 80% der menschlichen Knochenmasse kortikalen Ursprungs ist [83].

Die Digitale Radiogrammetrie („Digital X-ray radiogrammetry“, DXR) ist ein CAD-System zur automatischen Bestimmung der kortikalen Knochenmineralisation an den Ossa metacarpalia II bis IV anhand von Röntgenaufnahmen der Hand im anterior-posterioren Strahlengang [19, 84-89]. Durch die Möglichkeit der observerunabhängigen Identifikation anatomischer Strukturen und der Kortikaliskontur gelingt die Berechnung mehrerer Parameter basierend auf einer radiogeometrischen Analyse, z.B. der Kortikalen Knochenmineraldichte („Bone mineral density“, DXR-BMD), was zu einer zunehmenden Akzeptanz in der Rheumatologie, Osteologie und Pädiatrie führt [19, 84-89]. Zudem weist die DXR gute Korrelationen mit Werten der Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie („Dual energy X-ray absorptiometry“, DXA), dem aktuellen Goldstandard zur Diagnostik der postmenopausalen Osteoporose, auf; des Weiteren besitzt sie eine hohe Präzision sowie eine exzellente Intra- und Inter-Röntgenbild-Reproduzierbarkeit [19, 84, 90, 91].

Bezogen auf ihre Ätiologie kann die Osteoporose in primäre und sekundäre Formen (als Folge einer bestimmten Ursache oder Grunderkrankung) unterteilt werden [83, 92]. Unter der primären Form wird in erster Linie die postmenopausale Osteoporose der Frau und die

senile Osteoporose (Männer und Frauen >70 Jahre) definiert, wobei die senile im Vergleich zur postmenopausalen Osteoporose eine größere Beteiligung des kortikalen Knochens und der peripheren Skelettanteile aufweist [83, 93-95]. In der **Originalarbeit 2** wurde mittels der DXR eine primäre Form, d.h. ein möglicher altersbedingter Knochenabbau, mit einer durch Amputation induzierten sekundären Demineralisation verglichen. Dazu wurden in einem longitudinalen Studiendesign Männer untersucht, die Amputationsverletzungen von Fingern infolge eines Kreissägenunfalls erlitten hatten; die DXR-Messungen wurden an Röntgenaufnahmen der Hand durchgeführt, welche direkt nach dem Trauma und im weiteren Verlauf angefertigt wurden. Diese DXR-Messungen wurden den entsprechenden Werten von Männern älter als 70 Jahren gegenübergestellt. Bei beiden Gruppen wurden neben der DXR-BMD die Parameter Kortikale Dicke („Cortical thickness“, DXR-CT), der Äußere Knochendurchmesser (Weite; „Width“, DXR-W), der Innere Knochenmarkdurchmesser („Medullary diameter“, DXR-MD) und der „Metacarpal index“ (DXR-MCI) erhoben, um die beiden möglichen Osteoporoseformen und deren pathomorphologischen Charakteristika detaillierter beschreiben und charakterisieren zu können [**Originalarbeit 2**].

1.3.3. Schnittbildverfahren: Volumetrie

Die stetige Zunahme von Bilddaten, insbesondere bei den sich rasch weiterentwickelnden Schnittbildtechniken, und die hierdurch zeitintensive Auswertung von zahlreichen Einzelbildern fördern die Etablierung von CAD-Innovationen in der klinischen Diagnostik. In der täglichen Routine zeitaufwändig und anspruchsvoll ist zudem die Durchführung von dreidimensionalen Messungen zur Berechnung von Volumina, wobei es gilt, das Volumen von Herdläsionen, Organsystemen oder ganzen Organen zu ermitteln. Ein Vorteil der Spiral-CT-Technik ist in dieser Hinsicht die Generierung eines Volumendatensatzes mit dünnen Schichten; auch mittels dreidimensionaler Sequenzen kann in der MRT ein Volumendatensatz akquiriert werden. CAD-Techniken können anhand dieser dreidimensionalen Datensätze exakte Volumetrien durchführen, denen prinzipiell eine Segmentierung der interessierenden Strukturen mit anschließender Berechnung der Summe aus allen segmentierten Voxeln zugrunde liegt [8, 96-100]. Computerunterstützte Volumetrien zeigen gute Korrelationen mit anhand von Operationspräparaten bestimmten Volumina sowie eine hohe Präzision, Intra- und Inter-Observer- sowie Intra- und Inter-Scan-Reproduzierbarkeit [96-100].

Bezogen auf die CAD-Volumetrie von Läsionen ist ein, bereits seit den Anfängen bedeutender Forschungsgegenstand und mittlerweile etablierte diagnostische Option die computerassistierte Volumenbestimmung detektierter pulmonaler Rundherde und kolorektaler Polypen in der CT-Diagnostik [96, 101, 102]. Auf Organebene sind die Volumenmessungen von Lappen bzw. Segmenten von Lunge und Leber bereits klinischer Standard, z.B. zur Therapieevaluation einer minimal-invasiven Emphysebehandlung oder vor geplanter Leberlebenspende und Leberteilresektion [8, 99, 103]. In der Magnetresonanz (MR)-gestützten CAD-Volumetrie rücken zunehmend neuroradiologische Indikationen in den Blickpunkt, um die initiale Diagnose bzw. eine Krankheitsprogression zu erfassen oder um Therapieeffekte zu objektivieren [104].

Bei allen CAD-Volumetrien ist die Reproduzierbarkeit prinzipiell limitierter, je kleiner die zu segmentierenden anatomischen Strukturen sind [105]. Die Hypophyse an der Schädelbasis ist ein ausgesprochen kleines Organ mit einer Höhe von ca. 5-10 mm, einer Länge von ca. 10 mm und einer Breite von ca. 10-15 mm; für die Segmentierung kommt die enge anatomische Beziehung zu benachbarten Strukturen (z.B. Sinus cavernosus, Dorsum sellae) erschwerend hinzu [106, 107]. In der **Originalarbeit 3** wurde zum ersten Mal eine computerunterstützte MR-Volumetrie der Hypophyse angewandt und detailliert evaluiert. Die Zuverlässigkeit, Präzision und Reproduzierbarkeit dieser semi-automatischen CAD-Technik wurde in vitro an Phantomen und in vivo an gesunden Probanden eruiert [**Originalarbeit 3**].

1.3.4. Magnetresonanztomographie der Mamma

Verglichen mit den Modalitäten Röntgenmammographie und Mammasonographie ist die MRT das sensitivste Verfahren zur Detektion von Brustkrebs mit Sensitivitäten bis nahezu 100% bei ebenfalls sehr guter Spezifität; insbesondere bei dichtem Brustdrüsengewebe ist die MRT den beiden anderen Verfahren an diagnostischer Genauigkeit überlegen [108-111]. In der therapeutischen Planung bei Patientinnen mit Brustkrebs ist die MRT in der Lage, röntgenmammographisch und sonographisch okkulte unilaterale und kontralaterale Malignome zu detektieren sowie die Tumorgöße im Vergleich zum histopathologischen Durchmesser exakter als die beiden anderen Modalitäten zu bestimmen [108, 111-115]. Zudem vermag die MRT, zuverlässiger die radiologisch schwierige Diagnose des prognostisch ungünstigen Inflammatorischen Mammakarzinoms zu stellen und von der benignen Mastitis zu differenzieren [112, 116].

Die Diagnostik maligner und benigner Brustläsionen gelingt in der Kontrastmittel (KM)-gestützten MR-Mammographie am genauesten durch die Berücksichtigung einer Kombination aus dynamischen und morphologischen Parametern [117-120]; der international anerkannte BI-RADS MRT Atlas [119] beinhaltet neben der definierten Einstufung der Dignität von Läsionen auch standardisierte Beschreibungskategorien für dynamische und morphologische Parameter. Die dynamischen Signalintensitäts-Zeitkurven nach KM-Gabe (intravenös, i.v., appliziert) werden typischerweise in eine initiale KM-Anreicherung und eine postinitiale Phase unterteilt; dabei weisen maligne Läsionen häufig einen kräftigen initialen Signalanstieg mit anschließendem Plateau ($\pm 10\%$ Signaländerung) oder „Wash-out“ (Auswasch)-Phänomen ($>10\%$ Signalabfall) auf, benigne einen verzögerten Anstieg mit postinitialem kontinuierlichen Verlauf ($>10\%$ Signalanstieg) [117, 121, 122] (vgl. **Abbildung 3**). In der klinischen Routine wird der dynamische Kurvenverlauf durch die manuelle Positionierung interessierender Regionen (mind. drei „Regions of interest“, ROIs) in die am stärksten KM-anreichernden Anteile einer Läsion bestimmt; um mögliche Observereinflüsse zu minimieren, kommen zunehmend CAD-Systeme zum Einsatz. Ein weiterer Vorteil der computerassistierten dynamischen Auswertung besteht darin, dass CAD-Analysen nicht nur ausgewählte Bereiche, sondern das KM-Anreicherungsverhalten einer gesamten Läsion erfassen; dies erfolgt in der Regel mittels Farbkodierung und einer tabellarischen Übersicht über die prozentualen Anteile definierter relativer initialer Signalanstiege, z.B. 50-100%, $>100\%$, und postinitialer Verläufe (kontinuierlich, Plateau, „Wash-out“) [16].

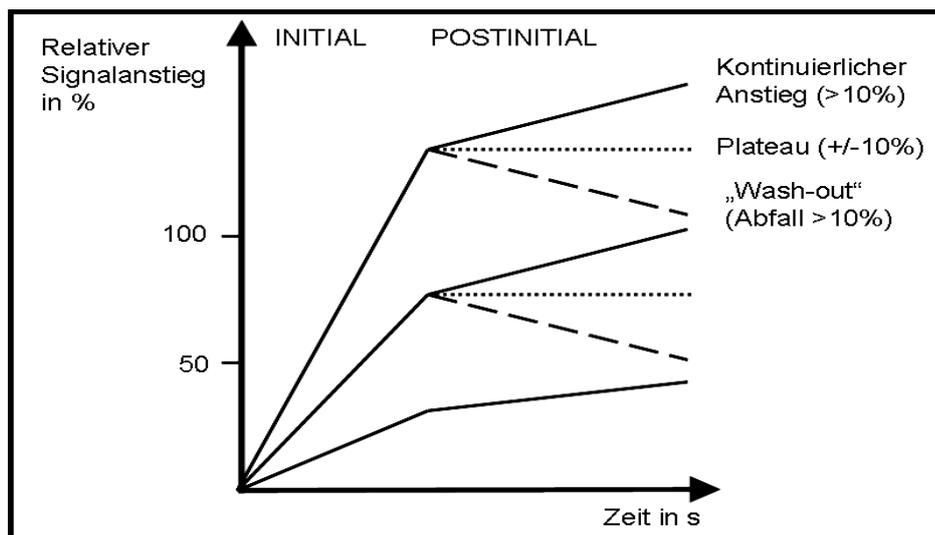


Abbildung 3:

Charakteristische Signalintensitäts-Zeitkurven in der MR-Mammographie nach i.v. KM-Gabe (eigene Abbildung; in Anlehnung an Baltzer, Renz et al. [16] und Baum et al. [117])

Die CAD-Analysen unterstützen die Radiologen durch Farbkodierungen bei der Detektion auffälliger Veränderungen und können neben der tabellarischen Kurvenübersicht weitere diagnostische Informationen liefern, z.B. das Volumen oder der suspekteste Kurvenverlauf einer Läsion [122, 123]. Die computerassistierten dynamischen Berechnungen wiesen in einigen Studien einen diagnostischen Benefit gegenüber manuellen ROI-Auswertungen auf [124-126]. Ob die in der Regel semi-automatischen, kommerziell verfügbaren dynamischen CAD-Analysen einen größeren diagnostischen Nutzen für erfahrene oder unerfahrene Nutzer beinhalten, ist nicht eindeutig geklärt. Im Gegensatz zu der Röntgenmammographie, bei der die Datenlage relativ einheitlich einen größeren Benefit in Form eines höheren Sensitivitätsanstiegs für unerfahrene Observer beschreibt, ist bei der MR-Mammographie die Sensitivität bereits visuell (ohne CAD-Auswertung) sehr hoch. Die **Originalarbeit 4** evaluierte einen Einfluss von CAD-Analysen auf die diagnostische Genauigkeit und Diagnosesicherheit bei der Interpretation von MR-Mammographien in Abhängigkeit von der Erfahrung. Dabei beurteilten drei Observer (zwei erfahrene, ein unerfahrener) zunächst rein visuell die Dignität KM-anreichernder Läsionen und gaben ihre Sicherheit bezüglich dieser Einschätzung an; im Anschluss führten sie eine Analyse mittels zweier unterschiedlicher CAD-Systeme durch. Dabei wurde eruiert, inwiefern sich die Sensitivität, Spezifität und die diagnostische Sicherheit für die jeweiligen Befunder ändern [**Originalarbeit 4**].

Die kommerziell verfügbaren CAD-Techniken legen einen Schwerpunkt auf die dynamischen Kurvenanalysen; die morphologische Charakterisierung erfolgt bei der täglichen Befundung von MR-Mammographien weiterhin in der Regel visuell, mit jedoch teils substantieller Inter-Observer-Variabilität [118, 127, 128]. Seit einigen Jahren gibt es wissenschaftliche Bestrebungen, auch morphologische Parameter computerunterstützt zu bewerten, beispielsweise durch den Einsatz Künstlicher Neuronaler Netze [12, 129-131]. In der **Originalarbeit 5** wurde ein komplett automatisches CAD-System für MR-Mammographien detailliert beschrieben und evaluiert, das auf dem Prinzip der KNN basiert. Die Besonderheit dieser evaluierten CAD-Technik beruhte auf der automatischen Bewertung dynamischer als auch morphologischer Charakteristika, wobei sich die Beschreibungen an den international anerkannten, standardisierten Kategorien nach BI-RADS orientierten [119]. Die **Originalarbeit 5** untersuchte, ob das CAD-System in der Lage ist, histologisch verifizierte benigne und maligne Herdbefunde zu detektieren, korrekt zu charakterisieren und zu klassifizieren.

Bei der multimodalen Therapie des Mammakarzinoms kommt der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) präoperativ eine wachsende Bedeutung zu. Initial wurde die NACT vor allem bei primär inoperablem Brustkrebs eingesetzt, aktuell wird diese Option zunehmend zur Tumorreduktion angewandt, um statt einer Mastektomie brusterhaltend operieren zu können [132, 133]. Die **Originalarbeit 6** untersuchte Patientinnen mit invasiv duktalem Mammakarzinom, die eine NACT erhielten. Dabei wurde bei den Patientinnen vor und nach Chemotherapie eine standardisierte MR-Mammographie durchgeführt, die mittels der beschriebenen automatischen CAD-Technik [**Originalarbeit 5**] sowie von zwei geblindeten Observern ausgewertet wurde. Eine Hauptfragestellung dieser Studie war, ob sich in den Resultaten des CAD-Systems ein Ansprechen auf die Chemotherapie widerspiegelt. In einer Follow-up-Analyse wurde eine mögliche Assoziation zwischen allen eingeschlossenen klinischen, histopathologischen, dynamischen und morphologischen (ausgewertet visuell und mittels CAD) Parametern mit dem Auftreten von Fernmetastasen überprüft [**Originalarbeit 6**].

Neben den dynamischen und morphologischen Beschreibungen von Brustläsionen existiert ein physikalisch-mathematischer Ansatz in der MR-Mammographie, der auf der Charakterisierung von Brusttumoren mittels pharmakokinetischer Modelle fokussiert, welche prinzipiell die Verteilung des Kontrastmittels in Blut und Gewebe beschreiben. Die meisten der in der MR-Mammographie entwickelten pharmakokinetischen Ansätze beruhen auf den Modellen von Tofts und Kermode [134] und Brix et al. [135]. Deren Basis ist ein offenes Zwei-Kompartiment-Modell, bestehend aus dem zentralen (Blutplasma) und dem peripheren Kompartiment (Gewebeinterstitium), zwischen denen ein bilateraler Transport in Abhängigkeit von der Gewebezusammensetzung stattfindet [134, 135]. Eine mögliche klinische Applikation pharmakokinetischer Berechnungen ist die Erstellung parametrischer Farbkarten in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Gewebeart, welche in CAD-Systeme zur weiteren Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen integriert werden können [136, 137]. Die **Originalarbeit 7** untersuchte einen neuen pharmakokinetischen Ansatz, bei dem – im Gegensatz zu den klassischen Modellen von Tofts und Kermode [134] sowie Brix et al. [135] – der Transport zwischen Plasma und Interstitium als konstant angenommen wurde, unabhängig von dem zugrunde liegenden Gewebe. Das Modell basierte stattdessen auf dem Parameter Tumorflussverweildauer, dem Quotienten von Blutvolumenanteil durch Blutfluss, und wurde an insgesamt 60 histologisch verifizierten Brustläsionen evaluiert.

2. Zielsetzung der Arbeit

Aus den in der Einleitung dargelegten Grundlagen und Zusammenhängen ergaben sich die folgenden wissenschaftlichen Herausforderungen und Fragestellungen:

1. Ist die computerassistierte Analyse der Brustgewebezusammensetzung ein reproduzierbares Verfahren bezogen auf serielle Mammographieuntersuchungen und in Abhängigkeit von Röntgenanlagen mit differierenden technischen Parametern?
2. Kann die Digitale Radiogrammetrie mit der Erhebung verschiedener Parameter zwischen einer möglichen primären Osteoporoseform (dem senilen Knochenabbau) und einer sekundär nach Amputationstrauma induzierten Demineralisation differenzieren und diese beiden Entitäten detailliert charakterisieren?
3. Liefert eine computerunterstützte MR-Volumetrie der Hypophyse trotz der geringen Größe des Organs valide und reliable Ergebnisse?
4. Inwiefern können semi-automatische CAD-Auswertungen von dynamischen Signalintensitäts-Zeitkurvenverläufen die Interpretation von MR-Mammographien durch Ärzte mit unterschiedlicher Erfahrung beeinflussen?
5. Kann ein vollständig automatisches CAD-System für die MR-Mammographie, das auf der Basis Künstlicher Neuronaler Netze funktioniert, histologisch verifizierte maligne und benigne Herdbefunde anhand der standardisierten dynamischen und morphologischen BI-RADS-Kategorien zuverlässig charakterisieren und valide zwischen den Tumorentitäten differenzieren?
6. Welchen diagnostischen Benefit kann ein komplett automatisches CAD-System für die MR-Mammographie bei der Beurteilung des Erfolgs einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit invasiv duktalem Mammakarzinom liefern?
7. Lassen sich Signalintensitäts-Zeitkurven maligner und benigner Brustläsionen mittels eines einzigen pharmakokinetischen Parameters – der Tumorflussverweildauer – simulieren, und eignet sich diese Kenngröße zur Integration in ein CAD-System, um die Tumorcharakterisierung in der MR-Mammographie weiter zu optimieren?

Die folgenden Originalarbeiten evaluieren diese Fragestellungen anhand von in vivo- und in vitro-Untersuchungen.

3. Eigene Originalarbeiten

3.1. Reproduzierbarkeit einer computerassistierten Analyse der Brustgewebezusammensetzung (Originalarbeit 1)

Engelken F, Singh JM, Fallenberg EM, Bick U, Böttcher J, **Renz DM.**

Volumetric breast composition analysis: reproducibility of breast percent density and fibroglandular tissue volume measurements in serial mammograms.

Acta Radiologica 2013; Jul 22 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/0284185113492721

Technische Unterschiede bei der Durchführung von Mammographieaufnahmen, z.B. in der Positionierung und Kompression der Mammae oder aufgrund unterschiedlicher Röntgenanlagen, üben möglicherweise einen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der computerassistierten Analyse der Brustgewebezusammensetzung auf. Das Ziel dieser Studie war, die Reproduzierbarkeit einer derartigen CAD-Methode zu evaluieren, zum einen bezogen auf serielle Mammographieuntersuchungen, zum anderen in Abhängigkeit von zwei unterschiedlichen Röntgengeräten.

Die computerassistierte Auswertung (Quantra™ Version 1.3; Hologic Inc., Bedford, MA, U.S.A.) berechnete das absolute Volumen der gesamten Brust („Breast volume“, BV) und des Drüsenparenchyms („Fibroglandular tissue volume“, FTV) sowie den prozentualen Anteil des Drüsenparenchyms am gesamten Brustvolumen („Breast percent density“, PD). Eingeschlossen wurden 174 Patientinnen, bei denen zwei Mammographieuntersuchungen an derselben Röntgenanlage durchgeführt wurden, und 32 Patientinnen, die zudem eine dritte Untersuchung an einem zweiten Gerät erhielten.

Bezogen auf serielle Untersuchungen an derselben Röntgenanlage waren die absoluten Berechnungen BV und FTV reproduzierbarer im Vergleich zu dem relativen Parameter PD, wobei der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen den beiden seriellen Untersuchungen signifikant höher für FTV (0,947) im Vergleich zu PD (0,920) war. Zwischen den beiden Mammographieanlagen wies PD keine signifikanten Unterschiede auf, jedoch zeigten BV und FTV ca. 15% höhere Mittelwerte an dem zweiten Gerät.

Die Ergebnisse zeigen, dass BV und FTV reproduzierbare, absolute Parameter für serielle Mammographieuntersuchungen darstellen, jedoch mit Limitationen bei der Verwendung verschiedener Röntgenanlagen. Eine standardisierte Kalibrierung scheint daher bei der routinemäßigen Nutzung der computerassistierten Bestimmung absoluter Volumina und gezielter Analyse der Brustgewebezusammensetzung bedeutend zu sein.

Originalarbeit 1

Engelken F, Singh JM, Fallenberg EM, Bick U, Böttcher J, **Renz DM.**

Volumetric breast composition analysis: reproducibility of breast percent density and fibroglandular tissue volume measurements in serial mammograms.

Acta Radiologica 2013; Jul 22 [Epub ahead of print]

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185113492721>

PMID: 23878356

Aus Copyright-Gründen wird auf die Literaturangabe verwiesen

3.2. Vergleich einer primären und sekundären Osteoporoseform mittels der Digitalen Radiogrammetrie (Originalarbeit 2)

Schäfer ML, Böttcher J, Pfeil A, Hansch A, Malich A,

Maurer MH, Streitparth F, Röttgen R, **Renz DM.**

Comparison between amputation-induced demineralization and age-related bone loss using digital X-ray radiogrammetry.

Journal of Clinical Densitometry 2012; 15: 135-145

Die Studienintention war ein Vergleich des primären senilen Knochenabbaus mit einer durch Amputation induzierten Demineralisation mittels der Digitalen Radiogrammetrie.

In einem longitudinalen Studiendesign wurden 35 Männer mit Fingeramputationen infolge eines Kreissägenunfalls eingeschlossen; initiale Röntgenaufnahmen der Hand wurden direkt nach dem Trauma, die zweiten Aufnahmen nach einem Median von 84 Tagen, die dritten bei 13 Patienten nach einem Median von 159 Tagen angefertigt. Des Weiteren wurden 215 Männer älter als 70 Jahre untersucht. Folgende Parameter wurden an den Ossa metacarpalia II bis IV berechnet: Kortikale Knochenmineraldichte (DXR-BMD), Kortikale Dicke (DXR-CT), Äußerer Knochendurchmesser (DXR-W), Innerer Knochenmarkdurchmesser (DXR-MD) und Metakarpal-Index (DXR-MCI).

In der Amputationsgruppe zeigten DXR-BMD, DXR-CT, DXR-W und DXR-MCI einen raschen initialen Abfall zwischen der ersten und zweiten Aufnahme mit einer prolongierteren Abnahme zur dritten Untersuchung; der DXR-MD wies eine signifikante Reduktion zwischen der ersten und zweiten Aufnahme auf ($p < 0,05$), gefolgt von einem nicht signifikanten durchschnittlichen Anstieg von 1,1%. Verglichen mit der zweiten und dritten Messung, d.h. der Manifestation einer möglichen Osteoporose nach Amputation, zeigten die Männer >70 Jahre geringere Werte für DXR-BMD, DXR-CT und DXR-MCI, jedoch höhere Werte für DXR-W und DXR-MD ($p < 0,001$). Der DXR-MD der Männer >70 Jahre war auch sogar höher als die initialen Werte der Amputationsgruppe ($p < 0,001$).

Demnach lassen sich die beiden Entitäten mittels der DXR anschaulich unterscheiden, da die senile Demineralisation vor allem eine Zunahme des DXR-MD und geringer des DXR-W zur Folge hat, wohingegen die amputationsbedingte Osteoporose typischerweise zu einer frühzeitigen Reduktion des Äußeren Knochendurchmessers führt; diese frühe Abnahme ist pathognomonisch und unterscheidet sich von anderen sekundären Osteoporoseformen, z.B. nach Immobilisation.

Originalarbeit 2

Schäfer ML, Böttcher J, Pfeil A, Hansch A, Malich A,
Maurer MH, Streitparth F, Röttgen R, **Renz DM**.

Comparison between amputation-induced demineralization and
age-related bone loss using digital X-ray radiogrammetry.

Journal of Clinical Densitometry 2012; 15: 135-145

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2011.08.006>

PMID: 22560013

Aus Copyright-Gründen wird auf die Literaturangabe verwiesen

3.3. Detaillierte Evaluation einer computerunterstützten MR-Volumetrie der Hypophyse (Originalarbeit 3)

Renz DM, Hahn HK, Schmidt P, Rexilius J, Lentschig M, Pfeil A, Sauner D, Fitzek C, Mentzel HJ, Kaiser WA, Reichenbach JR, Böttcher J.

Accuracy and reproducibility of a novel semi-automatic segmentation technique for MR volumetry of the pituitary gland.

Neuroradiology 2011; 53: 233-244

Die derzeitige klinische Volumenbestimmung der Hypophyse basiert auf manuellen Messungen, die eine bedingt zuverlässige Größenbeurteilung der Hypophyse erlauben. Aktuell ist die MRT wegen ihrer hohen räumlichen Auflösung die Bildgebungsmethode der Wahl bei hypophysären Pathologien. Diese Forschungsarbeit evaluierte detailliert eine vor kurzem entwickelte computerassistierte MR-Volumetrie der Hypophyse.

Unter Verwendung eines 1,5 Tesla-MRT-Gerätes wurde eine hochaufgelöste T1-gewichtete 3D-Gradientenechosequenz mit einer Voxelgröße von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ akquiriert. Die computerunterstützte Volumetrie basierte auf einer interaktiven Segmentierung (mittels Wasserscheiden-Transformation; „Interactive watershed transform“, IWT) mit anschließender Berechnung der Summe aus allen segmentierten Voxeln zur Volumenkalkulation. Zum einen wurde die CAD-Technik an Phantomen mit definierten Volumina (0,3, 0,9 und 1,62 ml), zum anderen an Probanden (26-38 Jahre) ohne klinischen und MR-tomographischen Hinweis auf eine Hypophysenerkrankung getestet. Drei Observer mit unterschiedlicher Software- und neuroradiologischer Erfahrung führten die Volumetrien an den Bilddaten der Phantome und Hypophysen der Probanden durch.

Eine hohe Präzision der CAD-Methode wurde in den Phantommessungen bestimmt: Die Messfehler betragen alle $<4\%$ mit einem mittleren Messfehler von $2,2\%$. Eine hohe Reproduzierbarkeit der semi-automatischen CAD-Technik wurde in vivo ermittelt; die Scan-Rescan-Variabilität wies einen mittleren Wert von $3,2\%$, die Intra-Observer-Variabilität von $1,8\%$ und die Inter-Observer-Variabilität von $3,3\%$ auf.

Anhand der Studienergebnisse zeigt die evaluierte computerassistierte MR-Volumetrie eine zuverlässige und reproduzierbare Kalkulation des Hypophysenvolumens. Mögliche klinische Indikationen der CAD-Methode können endokrinologische Erkrankungen mit dadurch bedingter Atrophie oder Hyperplasie der Hypophyse und das Monitoring von Therapiemaßnahmen durch eine präzise Volumenbestimmung darstellen.

Originalarbeit 3

Renz DM, Hahn HK, Schmidt P, Rexilius J, Lentschig M, Pfeil A, Sauner D, Fitzek C, Mentzel HJ, Kaiser WA, Reichenbach JR, Böttcher J.

Accuracy and reproducibility of a novel semi-automatic segmentation technique for MR volumetry of the pituitary gland.

Neuroradiology 2011; 53: 233-244

[http://dx.doi.org/ 10.1007/s00234-010-0727-0](http://dx.doi.org/10.1007/s00234-010-0727-0)

PMID: 20563571

Aus Copyright-Gründen wird auf die Literaturangabe verwiesen

3.4. CAD-Auswertungen von dynamischen Signalintensitäts-Zeitkurven in der MR-Mammographie (Originalarbeit 4)

Renz DM, Baltzer PA, Kullnig PE, Böttcher J, Vag T, Gajda M,
Camara O, Runnebaum IB, Kaiser WA.

Klinische Wertigkeit computergestützter Analysen in der MR-Mammographie. Ein Vergleich zwischen zwei Systemen und drei Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung.

Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren (RöFo) 2008; 180: 968-976

Zentrales Ziel der Studie war es zu untersuchen, inwiefern computerassistierte Analysen dynamischer Signalintensitäts-Zeitkurvenverläufe die diagnostische Genauigkeit von Ärzten mit unterschiedlicher Erfahrung in der MR-Mammographie beeinflussen.

Dazu beurteilten drei Observer (zwei erfahrene, ein unerfahrener) die MR-Mammographien von 48 Patientinnen mit insgesamt 88 Läsionen (43 malignen, 45 benignen Herdbefunden) zunächst rein visuell mittels morphologischer und dynamischer Kriterien und stufen sie anhand der folgenden fünf Kategorien der BI-RADS-Klassifikation ein: kein Befund, gutartig, wahrscheinlich gutartig, verdächtig, hochverdächtig; zudem gaben sie ihre subjektive Sicherheit bezüglich dieser Einstufung an. Im Anschluss führten die Ärzte semi-automatische dynamische Analysen mittels zweier technisch unterschiedlicher CAD-Systeme durch: Full-time-point-Methode (Cadsciences, White Plains, NY, U.S.A.) und Dynacad Version 1.1 (Invivo, Pewaukee, WI, U.S.A.). Anschließend bewerteten die drei Befunder die 88 Brustläsionen erneut.

Die erfahrenen Untersucher 1 und 2 zeigten zwar einen Anstieg ihrer Sensitivität nach den beiden jeweiligen CAD-Auswertungen; dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant. Auch ihre Spezifität unterschied sich nicht signifikant nach beiden CAD-Analysen zu den jeweiligen visuellen Ausgangswerten. Der weniger erfahrene Observer 3 wies nach beiden CAD-Auswertungen eine signifikante Erhöhung seiner Sensitivität und seiner Diagnosesicherheit, jedoch auch eine signifikante Abnahme seiner Spezifität auf.

Bei weniger erfahrenen Ärzten steigt demnach zwar die Karzinomdetektionsrate durch computerassistierte Auswertungen dynamischer Signalintensitäts-Zeitkurvenverläufe in der MR-Mammographie, jedoch kann die Spezifität bei geringer Expertise sinken. Dies impliziert, dass semi-automatische dynamische CAD-Analysen von MR-Mammographien nicht das Potential besitzen, die berufliche Erfahrung von Radiologen zu ersetzen.

Originalarbeit 4

Renz DM, Baltzer PA, Kullnig PE, Böttcher J, Vag T, Gajda M,
Camara O, Runnebaum IB, Kaiser WA.

Klinische Wertigkeit computergestützter Analysen in der MR-Mammografie. Ein Vergleich zwischen zwei Systemen und drei Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung.

*Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der
bildgebenden Verfahren (RöFo)* 2008; 180: 968-976

<http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1027772>

PMID: 18855300

Aus Copyright-Gründen wird auf die Literaturangabe verwiesen

3.5. Komplett automatische morphologische und dynamische Interpretation von MR-Mammographien (Originalarbeit 5)

Renz DM, Böttcher J, Diekmann F, Poellinger A, Maurer MH, Pfeil A, Streitparth F, Colletini F, Bick U, Hamm B, Fallenberg EM.

Detection and classification of contrast-enhancing masses by a fully automatic computer-assisted diagnosis system for breast MRI.

Journal of Magnetic Resonance Imaging 2012; 35: 1077-1088

In dieser Arbeit wurde eine vollständig automatische CAD-Auswertung von MR-Mammographien evaluiert; die Besonderheit dieser CAD-Technik war, dass dynamische sowie morphologische Parameter berücksichtigt wurden und sich die Charakterisierung der Läsionen an die international anerkannten BI-RADS-Kategorien orientierte.

In die Studie wurden die MR-Mammographien von 108 Patientinnen mit insgesamt 141 histologisch verifizierten Herdbefunden (88 malignen, 53 benignen) eingeschlossen. Das CAD-System (Breast MRI Carebox; Bracco Imaging, Mailand, Italien) wertete die MR-Aufnahmen anhand der folgenden Analyseschritte automatisch aus: Dreidimensionale Bewegungskorrektur, Segmentierung zur Detektion kontrastmittelanreichernder Brustläsionen, Berechnung mehrerer dynamischer und morphologischer Parameter sowie abschließende Klassifikation der Herdbefunde. Dabei wurde die Malignitätswahrscheinlichkeit der detektierten Läsionen anhand eines Prozentwertes berechnet (mittels des Morpho-Dynamik-Indexes, MDI, 0-100%).

Das CAD-System wies eine hohe Detektionsrate auf; nur vier benigne Brustläsionen und zwei maligne Herdbefunde (eines je bifokalen Mammakarzinoms) wurden nicht kodiert. Hinsichtlich der dynamischen und morphologischen Charakterisierung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen detektierten malignen und benignen Herdbefunden ($p < 0,01$). Der mittlere MDI der malignen Läsionen (86,1% +/-15,4%) war signifikant höher ($p < 0,001$) im Vergleich zu dem Mittelwert der benignen Herde (41,8% +/-22,0%). Die CAD-Technik erzielte eine diagnostische Genauigkeit von 93,5%; bei einem Trennwert des MDI von 50% betrug ihre Sensitivität 96,5% und ihre Spezifität 75,5%.

Die evaluierte bedienerunabhängige CAD-Technik ist demnach in der Lage, maligne und benigne Herdbefunde valide zu charakterisieren und korrekt zu klassifizieren. Daher scheint dieses System geeignet, als eine mögliche additive diagnostische Unterstützung bei der routinemäßigen Befundung von MR-Mammographien zu fungieren.

Originalarbeit 5

Renz DM, Böttcher J, Diekmann F, Poellinger A, Maurer MH, Pfeil A,
Streitparth F, Colletini F, Bick U, Hamm B, Fallenberg EM.

Detection and classification of contrast-enhancing masses by a fully automatic
computer-assisted diagnosis system for breast MRI.

Journal of Magnetic Resonance Imaging 2012; 35: 1077-1088

<http://dx.doi.org/10.1002/jmri.23516>

PMID: 22247104

Aus Copyright-Gründen wird auf die Literaturangabe verwiesen

3.6. Einsatz eines CAD-Systems für die Beurteilung des Erfolgs einer neoadjuvanten Chemotherapie (Originalarbeit 6)

Böttcher J*, Renz DM*, Zahm DM, Pfeil A, Fallenberg EM, Streitparth F, Maurer MH,

Hamm B, Engelken FJ. *Geteilte Erstautorenschaft

Response to neoadjuvant treatment of invasive ductal

breast carcinomas including outcome evaluation:

MRI analysis by an automatic CAD system in comparison to visual evaluation.

Acta Oncologica 2013; Dec 3 [Epub ahead of print].

DOI: 10.3109/0284186X.2013.852688

Diese Studie analysierte den Stellenwert einer komplett automatischen CAD-Auswertung von MR-Mammographien zur Beurteilung des Erfolgs einer standardisierten NACT.

Dazu wurden 54 Patientinnen mit invasiv duktalem Mammakarzinom untersucht, bei denen eine MR-Mammographie vor Beginn und nach Abschluss einer neoadjuvanten Chemotherapie in bestimmten Abständen durchgeführt wurde. Alle MR-Mammographien wurden von dem CAD-System sowie zwei geblindeten Observern ausgewertet, wobei dynamische und morphologische Parameter als auch eine Tumorgößenbestimmung, basierend auf den international anerkannten Kriterien nach RECIST („Response evaluation criteria in solid tumors“), berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse der MRT-Auswertungen wurden mit dem histopathologischen Ansprechen auf die NACT und dem möglichen Auftreten von Fernmetastasen in einer Verlaufsanalyse korreliert.

Im Gegensatz zu den morphologischen Parametern änderte sich der initiale und postinitiale dynamische Kurvenverlauf nach NACT bezogen auf die Ausgangswerte vor NACT signifikant ($p < 0,01$); dies galt für die manuellen ROI- und die CAD-Auswertungen. Im Vergleich zu dem histopathologischen Ansprechen auf die NACT erzielte die visuelle Evaluation eine Sensitivität von 85,7%, Spezifität von 91,7% und diagnostische Genauigkeit von 87,0%, die CAD-Auswertung eine Sensitivität von 52,4%, Spezifität von 100,0% und diagnostische Genauigkeit von 63,0%. Neben traditionellen klinischen und histopathologischen Prognosefaktoren waren auch dynamische Parameter (ausgewertet manuell und mittels CAD) mit dem Auftreten von Fernmetastasen assoziiert.

Aufgrund ihrer sehr hohen Spezifität und der objektiven Erhebung von dynamischen Signalintensitäts-Zeitkurven können CAD-Systeme als eine sinnvolle Ergänzung zu der visuellen Auswertung von MR-Mammographien im Rahmen einer NACT dienen.

Originalarbeit 6

Böttcher J*, **Renz DM***, Zahm DM, Pfeil A, Fallenberg EM, Streitparth F, Maurer MH,
Hamm B, Engelken FJ. *Geteilte Erstautorenschaft

Response to neoadjuvant treatment of invasive ductal
breast carcinomas including outcome evaluation:
MRI analysis by an automatic CAD system in comparison to visual evaluation.

Acta Oncologica 2013; Dec 3 [Epub ahead of print]

<http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2013.852688>

PMID: 24299492

Aus Copyright-Gründen wird auf die Literaturangabe verwiesen

3.7. Neuer pharmakokinetischer Ansatz zur Differenzierung von Brusttumoren in der MR-Mammographie (Originalarbeit 7)

Renz DM, Diekmann F, Schmitzberger FF, Pietsch H, Fallenberg EM, Durmus T, Huppertz A, Böttcher J, Bick U, Hamm B, Lawaczeck R.

Pharmacokinetic approach for dynamic breast MRI to indicate signal intensity time curves of benign and malignant lesions by using the tumor flow residence time.

Investigative Radiology 2013; 48: 69-78

Das Ziel war, Signalintensitäts-Zeitkurven, die standardmäßig in der MR-Mammographie bestimmt werden, anhand eines neuen pharmakokinetischen Ansatzes zu simulieren.

Dazu wurde in ein vor kurzem entwickeltes, pharmakokinetisches Modell, das die Verteilung und Ausscheidung nierengängiger Kontrastmittel im gesamten Körper beschreibt, ein Tumormodell integriert. Die Parameter des Ganzkörper-Modells – darunter der Austausch zwischen Gewebeinterstitium und Blutplasma – wurden als konstante Werte definiert. Lediglich zwei tumorspezifische Parameter, d.h. der Blutvolumenanteil und der Blutfluss, wurden variiert, um Signalintensitäts-Zeitkurven von insgesamt 60 histologisch verifizierten Brusttumoren bestmöglich simulieren zu können. Dabei wurden die vom Modell berechneten Gadolinium-Konzentrations-Zeitkurven mit den in den MR-Mammographien gemessenen Signalintensitäts-Zeitkurven verglichen.

Bei allen benignen Läsionen wurde ein kontinuierlicher Signalintensitäts-Zeitkurvenverlauf bestimmt, bei allen malignen Tumoren eine „Wash-out“-Kurve. Nach den Kalkulationen des angewandten pharmakokinetischen Modells führte die Variation des Quotienten von Blutvolumenanteil durch Blutfluss, der die Tumorflussverweildauer („Tumor flow residence time“, τ_r) abbildet, zu Gadolinium-Konzentrationszeitkurven, die mit den Verläufen der gemessenen Signalintensitäts-Zeitkurven kongruent waren. Dabei erwiesen sich niedrige Werte der τ_r charakteristisch für maligne, hohe Werte der τ_r typisch für benigne Läsionen, mit einem bestmöglichen Trennwert von 200 s.

Auf der Basis dieses pharmakokinetischen Modells können Signalintensitäts-Zeitkurven, die bei der Interpretation von dynamischen MR-Mammographien erhoben werden, durch einen einzigen Parameter – die Tumorflussverweildauer τ_r – in maligne ($\tau_r < 200$ s) und benigne ($\tau_r > 200$ s) Verläufe eingeteilt werden. Eine mögliche zukunftsweisende klinische Applikation dieses Modells ist die Generierung parametrischer Farbkarten, welche die Tumorflussverweildauer abbilden und in CAD-Systeme integriert werden können.

Originalarbeit 7

Renz DM, Diekmann F, Schmitzberger FF, Pietsch H, Fallenberg EM, Durmus T, Huppertz A, Böttcher J, Bick U, Hamm B, Lawaczeck R.

Pharmacokinetic approach for dynamic breast MRI to indicate signal intensity time curves of benign and malignant lesions by using the tumor flow residence time.

Investigative Radiology 2013; 48: 69-78

<http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e31827d29cf>

PMID: 23262793

Aus Copyright-Gründen wird auf die Literaturangabe verwiesen

4. Diskussion

Die computerassistierte Detektion und Diagnostik hat sich in der Radiologie in den letzten Jahren zu einem Forschungsschwerpunkt mit ständig zunehmendem Indikationsspektrum entwickelt. Der Einsatz von CAD-Verfahren wird durch steigende Untersuchungszahlen und Bilddaten aufgrund rasanter technischer Entwicklungen und parallel einhergehenden Limitationen an personellen Ressourcen gefördert. Die ständige Weiterentwicklung erfordert eine detaillierte Evaluation, bei welchen Organen, Modalitäten und Indikationen CAD-Systeme Radiologen während ihrer täglichen Befundung bestmöglich unterstützen können. Die vorliegenden Arbeiten dokumentieren vielversprechende Optionen, aber auch Grenzen von CAD-Techniken in aktuell klinisch relevanten Anwendungsgebieten der Diagnostischen Radiologie.

4.1. Computerassistierte Diagnostik in der Brustbildgebung

Von Beginn der CAD-Forschung an stellt die Brustbildgebung eines der dominierenden Anwendungsgebiete von CAD-Techniken in der Diagnostischen Radiologie dar; Gründe hierfür dürften die teils limitierte Sensitivität der Röntgenmammographie und die geringe Mammakarzinominzidenz in Screeningpopulationen sein [1, 9, 41, 42]. Der wesentliche diagnostische Benefit von CAD-Systemen für die Röntgenmammographie ist die Erhöhung der Karzinomdetektionsrate und damit der Sensitivität [25, 42-44]. Die Sensitivität der Röntgenmammographie sinkt bei dichtem Drüsengewebe, wodurch ein Sensitivitätsanstieg mittels eines CAD-Systems theoretisch hervorragende diagnostische Möglichkeiten für diese Indikation eröffnet [33, 34, 110, 111]. Jedoch kann die diagnostische Genauigkeit von computerunterstützten Detektionstechniken für die Röntgenmammographie bei sehr dichtem Drüsenparenchym ebenfalls sinken, was eine wichtige Limitation der etablierten CAD-Methoden bedeutet [20, 21]. Obenauer et al. [53] untersuchten 226 Karzinome, die als Mikrokalzifikationen, Herdbefunde oder als Herdbefunde mit Mikrokalzifikationen in Röntgenmammogrammen zur Darstellung kamen; die Röntgenmammogramme wiesen eine Drüsenparenchymdichte nach ACR von Typ I bis IV auf. Dabei zeigte sich die Tendenz, dass umso weniger Mammakarzinome von einem CAD-System detektiert werden konnten, je dichter das Brustdrüsenparenchym war [53]. Ho und Lam [138] fanden eine Sensitivität für einen CAD-Einsatz in der Röntgenmammographie von 93,3% mit 1,3 falsch positiven Markierungen pro Aufnahme bei geringer Parenchymdichte (Typ I nach ACR); die Sensitivität sank signifikant auf

64,3% bei sehr dichtem Gewebe (ACR Typ IV), wobei sich die Anzahl falsch positiver Markierungen nicht wesentlich änderte (1,2 Markierungen). In der Studie von Brem et al. [139] war die Sensitivität für die korrekte Detektion von malignen Herdbefunden, nicht jedoch für maligne Mikrokalzifikationen signifikant abhängig von der Parenchymdichte. Um die Sensitivität von CAD-Systemen für dichtes Drüsenparenchym zu erhöhen, werden Computeralgorithmen entwickelt und getestet, welche den Kontrast in Röntgenmammogrammen anheben [140].

Nicht nur vor dem Hintergrund einer limitierten Sensitivität der Röntgenmammographie bei dichtem Drüsengewebe ist eine valide, reproduzierbare Bestimmung der Brustdrüsenparenchymdichte in Röntgenmammogrammen von Bedeutung, da dichtes Brustdrüsengewebe auch als Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms fungiert [58]. Die computerassistierte automatische Parenchymdichtebestimmung ermöglicht eine weitaus detailliertere Beurteilung der Brustgewebezusammensetzung im Vergleich zu der visuellen Einteilung in vier Dichtetypen und weist zudem eine hohe Reliabilität auf [55-57]. In der Studie von Singh et al. [141] erzielte eine komplett automatische Parenchymdichtebestimmung mittels der Software Quantra™ (Hologic Inc., Bedford, MA, U.S.A.) eine signifikant höhere Übereinstimmung zwischen zwei Mammographieaufnahmen derselben Patientinnengruppe (Intraklassen-Korrelationskoeffizient, „Intraclass correlation coefficient“, ICC 0,91) verglichen mit der Übereinstimmung der jeweils visuell bewerteten Brustgewebedichte von drei Observern (ICC 0,75 – 0,81).

In der **Originalarbeit 1** konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die computerunterstützte, automatische Beurteilung der Brustgewebedichte bzw. -zusammensetzung ein reproduzierbares Verfahren bezogen auf serielle Mammographieuntersuchungen ist. Die detaillierte Analyse der erhobenen Parameter kam zu dem Ergebnis, dass sich die absoluten Werte – Volumen der gesamten Brust (BV) bzw. des Drüsenparenchyms (FTV) – als reproduzierbarer im Vergleich zu der relativen Kenngröße PD (dem prozentualen Anteil des Drüsenparenchyms am gesamten Brustvolumen) erwiesen [**Originalarbeit 1**]. Ein wichtiger Nachteil der absoluten Parameter ist jedoch, dass die Mittelwerte von BV und FTV an der zweiten eingesetzten Röntgeneinheit (Siemens Mammomat Novation DR; Siemens Healthcare, Erlangen) um ca. 15% höher als die entsprechenden Werte an der ersten zur Anwendung kommenden Mammographieanlage (Senographe 2000D; GE Healthcare, Chalfont St. Giles, U.K.) waren; wohingegen sich die Mittelwerte für den

relativen Parameter PD nicht zwischen den beiden Röntgengeräten unterschieden. Diese Resultate implizieren, dass die absoluten Berechnungen eines CAD-Systems signifikant von technischen Parametern während der Bildakquisition abhängen können, was eine relevante Limitation von CAD-Methoden darstellt; eine Standardisierung der Bildakquisition bzw. eine regelmäßige Kalibrierung ist demnach eine Grundvoraussetzung für reproduzierbare CAD-Ergebnisse, zumindest im Hinblick auf absolute Volumenberechnungen.

Der Großteil der routinemäßig in der Röntgenmammographie zum Einsatz kommenden CAD-Systeme funktioniert komplett automatisch, d.h. ohne Benutzerinteraktion. Der maximale diagnostische Effekt der CAD-Techniken für die Röntgenmammographie ergibt sich nach Aussagen der meisten publizierten Studien, je geringer die Erfahrung der Untersucher ist und somit ein größerer Spielraum für einen Anstieg ihrer Sensitivität besteht [14, 21, 54, 142]. Im Gegensatz zu CAD-Methoden in der Röntgenmammographie arbeiten die kommerziell erhältlichen CAD-Techniken in der MR-Mammographie in der Regel semi-automatisch, d.h. die Befunder legen eine interessierende Läsion fest, von der sie eine detaillierte dynamische Kurvenanalyse erhalten möchten [16, 125, 126, 143]. Die **Originalarbeit 4** evaluierte, ob sich die Sensitivität und Spezifität von drei Observern nach zwei technisch unterschiedlichen CAD-Analysen im Vergleich zur vorherigen visuellen Auswertung in Abhängigkeit von der Erfahrung der Befunder ändert. Dabei zeigten die beiden erfahrenen Observer (Befundung von >500 diagnostischen MR-Mammographien) keine signifikante Änderung ihrer bereits visuell hohen Sensitivität und Spezifität; im Gegensatz dazu wies der wenig erfahrene Befunder (<50 MR-Mammographien) eine signifikant höhere Sensitivität, jedoch kombiniert mit einer signifikant geringeren Spezifität nach beiden CAD-Auswertungen auf [**Originalarbeit 4**].

In einer Metaanalyse, bei der zehn Originalpublikationen über dynamische CAD-Auswertungen in der MR-Mammographie – darunter die **Originalarbeit 4** – analysiert wurden, kamen Dorrius et al. [143] zu dem Ergebnis, dass sich für erfahrene Observer die Sensitivität nicht aufgrund einer CAD-Auswertung unterschied (mit und ohne CAD: 89%); jedoch beschrieben die Autoren – im Gegensatz zu den Resultaten der **Originalarbeit 4** – eine geringere Spezifität der erfahrenen Befunder mittels CAD-Analyse (82%) im Vergleich zur Auswertung ohne CAD (86%) [143]. Für wenig erfahrene Observer fanden Dorrius et al. [143] eine höhere Sensitivität mittels CAD-Analysen (89%) als mit einer Evaluation ohne CAD (72%) und bestätigten damit die Ergebnisse der **Originalarbeit 4** eines umso

höheren Sensitivitätsanstiegs aufgrund von CAD-Analysen, je geringer die Erfahrung eines Observers ist. Die Spezifität war für wenig erfahrene Untersucher in der Metaanalyse lediglich geringfügig geringer mit (78%) vs. ohne CAD-Auswertung (79%) [143]. Von den zehn in der Metaanalyse untersuchten Publikationen schlossen neben der **Originalarbeit 4** zwei weitere Studien [126, 144] sowohl erfahrene als auch weniger erfahrene Befunder ein. Dabei stellten Veltman et al. [144] fest, dass sich die diagnostische Genauigkeit von zwei wenig erfahrenen Befundern mittels dynamischer CAD-Auswertungen im Vergleich zur Evaluation ohne CAD signifikant erhöhte; die diagnostische Genauigkeit von zwei erfahrenen Untersuchern änderte sich jedoch aufgrund der CAD-Analysen nicht [144]. In der Studie von Meeuwis et al. [126] unterschieden sich die Sensitivität und Spezifität von zwei wenig erfahrenen Untersuchern nach dynamischen CAD-Analysen nicht signifikant von den entsprechenden Werten erfahrener Observer. Diese beiden Publikationen belegen einen diagnostischen Effekt von dynamischen CAD-Auswertungen in der MR-Mammographie vor allem für weniger erfahrene Befunder, vergleichbar mit den Ergebnissen für die Röntgenmammographie. In einer vor kurzem publizierten Arbeit von Lehman et al. [145] erzielten neun erfahrene und elf weniger erfahrene Untersucher eine signifikant höhere Sensitivität mittels dynamischen CAD-Analysen von MR-Mammographien im Vergleich zur Auswertung ohne CAD: Erfahrene Observer 91% vs. 84%, wenig erfahrene Untersucher 83% vs. 77%. Die Spezifität der erfahrenen Befunder war ohne und mit CAD-Evaluation nahezu gleich: 61% vs. 62%; für wenig erfahrene Untersucher betrug die Spezifität ohne CAD-Analyse 67% und mit CAD-Auswertung 63% [145].

Insgesamt ist zu konstatieren, dass vergleichbar mit den Ergebnissen für die Röntgenmammographie auch die CAD-Systeme für die MR-Mammographie als wichtiger diagnostischer Effekt zu einem Anstieg der Sensitivität, jedoch bei einem Teil der Observer, möglicherweise gerade bei wenig erfahrenen Befundern, zu einer parallelen Reduktion der Spezifität führen kann. In der **Originalarbeit 4** sank die Spezifität des weniger erfahrenen Observers vor allem nach den CAD-Auswertungen mittels der Full-time-point-Methode (Cadsciences, White Plains, NY, U.S.A.) von visuell 77,8% auf 66,7%; diese CAD-Technik wies einen Schwellenwert der initialen Kontrastmittelanreicherung von 33% auf, oberhalb dessen KM-anreichernde Brustläsionen farbkodiert werden. Die zweite evaluierte CAD-Methode Dynacad Version 1.1 (Invivo, Pewaukee, WI, U.S.A.) benutzte einen höheren Schwellenwert von 50%, was zu einer geringeren Reduktion der Spezifität von visuell 77,8% auf 73,3% des weniger erfahrenen Observers führte. Vor allem die

Farbkodierung zahlreicher, auch benigner Läsionen impliziert eine mögliche Gefahr von CAD-Auswertungen in Form eines Anstiegs falsch positiver Befunde (und damit eine Reduktion der Spezifität), vermutlich gerade bei geringerer radiologischer Erfahrung. Neben der Beurteilung der Läsionen wurde in der **Originalarbeit 4** die diagnostische Sicherheit der Untersucher bezüglich der Einteilung in die jeweilige BI-RADS-Kategorie mittels eines dichotomen Konfidenzscore erhoben (1: unsicher, 2: sicher). Dabei erhöhte sich die visuell geringe Sicherheit (62,5%) des weniger erfahrenen Observers nach beiden CAD-Analysen signifikant (Full-time-point-Methode: 84,1%, Dynacad-Version: 95,5%). Die Kodierung von wenigen als benigne zu wertenden Läsionen durch ein CAD-System scheint die diagnostische Sicherheit der Befunder insbesondere zu erhöhen, was sich auch in einem signifikanten Anstieg der Konfidenz für die beiden erfahrenen Untersucher nach den Analysen mittels der Dynacad-Methode widerspiegelte. CAD-Systeme können demnach als eine objektiv empfundene Unterstützung bei der Befundung dienen, mit jedoch der potentiellen Gefährdung, die Interpretation ausschließlich auf die CAD-Auswertungen zu stützen. Als eine wichtige Limitation von CAD-Systemen ergibt sich anhand der dargelegten Daten, dass die computerassistierte Analyse von dynamischen Kurvenverläufen Radiologen zwar bei der Befundung von MR-Mammographien unterstützen kann, nicht aber die fachspezifische Erfahrung eines Radiologen komplett ersetzen wird.

Die diagnostische Sicherheit von CAD-Optionen für die MR-Mammographie könnte möglicherweise optimiert werden, wenn weitere Kenngrößen, z.B. morphologische Parameter, Berücksichtigung finden und die Auswertungen bedienerunabhängig durchgeführt werden. Die kommerziell erhältlichen, semi-automatischen CAD-Systeme für die MR-Mammographie beinhalten eine diagnostische Einschränkung, indem prinzipiell ein Schwerpunkt auf die Analyse dynamischer Kurvenverläufe gelegt wird. Die Bewertung der morphologischen Parameter erfolgt während der täglichen Befundung bisher in der Regel ausschließlich visuell, obwohl eine teils substantielle Inter-Observer-Variabilität bei der visuellen Beurteilung morphologischer Parameter von Brustläsionen besteht [118, 127, 128]. Um die Übereinstimmung hinsichtlich der Charakterisierung von Brustläsionen nach den BI-RADS-Kategorien zu evaluieren, ließen Ikeda et al. [127] sieben Radiologen KM-anreichernde Brustläsionen in insgesamt 85 MR-Mammographien beschreiben und fanden teilweise lediglich moderate Übereinstimmungen der morphologischen Charakterisierungen zwischen den Befundern, z.B. Begrenzung (Kappa-Koeffizient 0,55) und Form eines Herdbefundes (0,42) oder Anreicherungscharakteristik (0,41). Um

Observereinflüsse zu minimieren, ist eine logische Konsequenz die Evaluation, neben dynamischen auch morphologische Parameter in der MR-Mammographie computerunterstützt zu bewerten, meist unter Zuhilfenahme Künstlicher Neuronaler Netze [129, 130, 146]. Viele dieser CAD-Techniken arbeiten nach einem semi-automatischen Prinzip, d.h. ein Observer umrandet manuell die Grenzen der interessierenden Befunde oder platziert zumindest einen Marker innerhalb der ausgewählten Läsion [129, 130, 146]. Dies setzt die visuelle Identifikation eines Befundes durch den Observer voraus.

Die **Originalarbeit 5** evaluierte detailliert eine komplett automatische CAD-Technik, deren Funktionsweise auf der Basis von KNN beruhte. Die Besonderheit dieses innovativen CAD-Systems war dessen benutzerunabhängige Beurteilung dynamischer und ebenso morphologischer MRT-Parameter, deren Beschreibungen sich an die Kategorien der BI-RADS-Klassifikation orientierten; zudem wurde die Malignitätswahrscheinlichkeit der detektierten Läsionen anhand eines Prozentwertes (des Morpho-Dynamik-Indexes, 0-100%) bestimmt [**Originalarbeit 5**]. Hinsichtlich der Bewertung dynamischer und morphologischer Charakteristika sowie der Beurteilung der Malignitätswahrscheinlichkeit zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen malignen und benignen Herdbefunden; die von dem CAD-System bestimmten morphologischen Charakteristika wiesen darüber hinaus eine hohe Übereinstimmung mit den visuellen Beurteilungen eines Observers auf (Kappa-Koeffizienten zwischen 0,71 und 0,87). Die diagnostische Genauigkeit des CAD-Systems zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Herdläsionen betrug 93,5%; bei einem Trennwert des MDI von 50% war die Sensitivität 96,5% und die Spezifität 75,5% [**Originalarbeit 5**]. Demnach beinhaltet das evaluierte CAD-System ein hohes Potential einer möglichen diagnostischen Unterstützung für einen Radiologen bei der Befundung von MR-Mammographien.

Ein wesentlicher diagnostischer Vorteil der in der **Originalarbeit 5** evaluierten CAD-Methode ist die gleichzeitige Evaluation von dynamischen und morphologischen Parametern. In der Arbeit von Newell et al. [129] war die diagnostische Genauigkeit zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Herdbefunden in der MR-Mammographie geringfügig höher bei der ausschließlichen Beurteilung dynamischer Parameter (88%) verglichen mit der Bewertung lediglich morphologischer Charakterisierungen (87%), wobei die Analysen ebenfalls mittels eines auf KNN basierenden CAD-Systems durchgeführt wurden. Die diagnostische Genauigkeit der CAD-Technik erhöhte sich auf 93% bei der gleichzeitigen Berücksichtigung dynamischer und

morphologischer MRT-Parameter zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Herdbefunden [129]; dieser Wert ist vergleichbar mit der berechneten diagnostischen Genauigkeit von 93,5% in der **Originalarbeit 5**. Anhand der Ergebnisse von Newell et al. [129] ist der diagnostische Benefit eines auf KNN basierenden CAD-Systems höher bei der korrekten Charakterisierung von Herdbefunden verglichen mit nicht-herdförmigen Kontrastmittelanreicherungen (kombinierte diagnostische Genauigkeit 78%). Der geringere diagnostische Effekt von CAD-Methoden bei nicht-herdförmigen Anreicherungen beruht insbesondere auf der erschwerten Segmentierung dieser Läsionen aufgrund ihrer schlechter definierten Abgrenzbarkeit [127, 129]. Vag et al. [147] beschrieben einen vielversprechenden diagnostischen Benefit in der dynamischen Evaluation nicht-herdförmiger, benigner und maligner KM-Anreicherungen mittels eines semi-automatischen, kommerziell erhältlichen CAD-Systems; im Gegensatz zu den manuellen ROI-Analysen unterschieden sich die mittels CAD ausgewerteten postinitialen Kurvenverläufe zwischen benignen und malignen Läsionen signifikant [147].

Eine wesentliche Limitation der in der **Originalarbeit 5** evaluierten CAD-Technik war daher die dynamische und morphologische Analyse von ausschließlich Herdbefunden, da sich die morphologischen Beschreibungen des CAD-Systems an die BI-RADS-Kategorien von Herdbefunden anlehnten und die morphologischen Deskriptoren von nicht-herdförmigen Läsionen aktuell noch nicht in die CAD-Technik implementiert sind. Obwohl die MRT im Gegensatz zur Röntgenmammographie keine Mikrokalzifikationen abbilden kann, kommt der MR-Mammographie in der Diagnostik des Duktalen Karzinoms in situ („Ductal carcinoma in situ“, DCIS) dennoch eine zunehmende Bedeutung zu; das DCIS stellt sich in der MRT jedoch überwiegend als eine nicht-herdförmige Kontrastmittelanreicherung dar [148-150]. Künftige Herausforderungen für CAD-Systeme mit Einsatz in der MR-Mammographie sind eine valide Bewertung nicht-herdförmiger Kontrastmittelanreicherungen und sehr kleiner Brustläsionen.

Relevante diagnostische Limitationen von sämtlichen, in der MR-Mammographie angewendeten CAD-Systemen, auch der in der **Originalarbeit 5** evaluierten CAD-Technik, sind zudem die ausschließliche Evaluation von T1-gewichteten Sequenzen. T2-gewichtete Aufnahmen finden in den computerunterstützten Auswertungen von MR-Mammographien aktuell keine Berücksichtigung, obwohl sie wichtige Zusatzinformationen liefern können, z.B. Signalintensität von Brustläsionen in der T2-Wichtung oder Vorkommen und Lokalisation eines intramammären Ödems [116, 151, 152]. Weitere

Grenzen computerunterstützter Analysen sind die fehlende Bewertung einer möglichen tumorösen Infiltration in die Haut, Pektoralismuskulatur oder Lymphknoten, deren Existenz zur Initiierung eines individuell optimalen Therapiekonzepts bei Vorliegen eines Mammakarzinoms eine zentrale Rolle zukommt.

Bei der multimodalen, leitlinienkonformen Behandlung des Mammakarzinoms wird zunehmend eine neoadjuvante Chemotherapie vor einer Brustoperation durchgeführt. Die **Originalarbeit 6** untersuchte, welchen diagnostischen Benefit das oben beschriebene, komplett automatische CAD-System bei der Beurteilung des Erfolgs einer neoadjuvanten Chemotherapie liefern kann. Trotz der zunehmenden Verbreitung untersuchten bisher nur sehr wenige Publikationen einen möglichen diagnostischen Nutzen von dynamischen CAD-Analysen im Rahmen der Therapieevaluation einer NACT [153, 154]. Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen beiden genannten Studien und der **Originalarbeit 6** ist, dass die MR-Mammographien vor und nach NACT sowohl von einem CAD-System als auch durch zwei geblindete Observer ausgewertet wurden. Verglichen mit dem histopathologischen Ansprechen auf die NACT erzielte die visuelle Evaluation der Observer eine Sensitivität von 85,7%, eine Spezifität von 91,7% und eine diagnostische Genauigkeit von 87,0%, während die CAD-Analyse eine Sensitivität von 52,4%, eine Spezifität von 100,0% und eine diagnostische Genauigkeit von 63,0% erreichte [**Originalarbeit 6**]. Die niedrige Sensitivität von CAD-Techniken nach NACT beruht auf der geringen posttherapeutischen KM-Aufnahme verbliebener Tumoranteile; die verminderte KM-Affinität ist bedingt durch therapeutisch induzierte Tumorgrößenreduktion, verminderte Vitalität der Tumorzellen, Divergenz von Tumorfoki und den möglichen antiangiogenetischen Effekt von Chemotherapeutika, wobei Läsionen mit einer geringen Anreicherung nicht detektiert werden können [155-158]. Das evaluierte CAD-System, das einen adaptiven Schwellenwert zur Segmentierung benutzte, erzielte eine Rate an falsch negativen Befunden von 37,0% (zum Vergleich visuelle falsch negative Rate: 11,1%) [**Originalarbeit 6**]. Das semi-automatische CAD-System in der Studie von DeMartini et al. [153] mit einem fixierten Schwellenwert von 100% hatte eine falsch negative Rate von 53,8%. Die geringe Sensitivität von CAD-Systemen nach NACT stellt demnach einen relevanten Nachteil der computerunterstützten Auswertung dar; aufgrund der hohen Spezifität (in der **Originalarbeit 6**: 100,0%) können CAD-Systeme dennoch sinnvoll zur additiven Beurteilung im Rahmen einer NACT eingesetzt werden, um den Therapieerfolg durch mögliche objektive und quantifizierbare Daten bewerten zu können.

Ein weiterer diagnostischer Vorteil von CAD-Systemen in der MR-Mammographie beruht auf der Systemkonfiguration, dass dynamische Informationen über das gesamte Volumen einer Läsion mit voxelweiser Analyse, nicht nur über ausgewählte Anteile (wie bei der manuellen ROI-Auswertung) verfügbar sind. In einem longitudinalen Studiendesign wiesen postinitiale Kurvenverläufe vor NACT der gesamten KM-anreichernden Malignome einen signifikanten Zusammenhang mit dem späteren Auftreten von Fernmetastasen auf, nicht jedoch postinitiale Kurvenverläufe der am meisten anreichernden Anteile der Tumoren (ausgewertet manuell und mit CAD) [**Originalarbeit 6**]. Nach NACT waren jedoch nur die postinitialen Kurvenverläufe der am meisten anreichernden Tumorregionen signifikant mit dem Auftreten von Fernmetastasen assoziiert [**Originalarbeit 6**]. Demnach sind die dynamischen Informationen über die gesamten Läsionen als auch über die am meisten anreichernden Anteile (wie von vielen CAD-Systemen durchgeführt) diagnostisch bedeutsam. Auch im Hinblick auf einen Methodenvergleich ist die Bewertung der gesamten Läsionen entscheidend, um nicht in unkorrekter Weise verschieden ausgewählte Läsionsareale miteinander zu vergleichen. Fröling et al. [159] untersuchten Signalintensitäts-Zeitkurven von KM-gestützten Mammographie-Tomosynthesen im Vergleich zu dynamischen Kurvenverläufen von MR-Mammographien an histologisch verifizierten Brustläsionen. Die Autoren beschrieben eine signifikante Übereinstimmung zwischen den Signalintensitäts-Zeitkurven, die in der Tomosynthese nach i.v. Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel erhoben wurden, und den dynamischen Kurvenverläufen der gesamten Läsionen in der MR-Mammographie, wobei diese Kurvenverläufe mittels des vorgestellten automatischen CAD-Systems bestimmt wurden [159].

Durch den Erhalt von Informationen über gesamte Läsionen eröffnen sich weitere diagnostische Optionen für CAD-Systeme in der MR-Mammographie, etwa indem Volumetriemessungen von segmentierten Befunden erzeugt werden können. Takeda et al. [160] verglichen manuelle Messungen der größten Tumorausdehnung mit Volumenbestimmungen, durchgeführt mittels eines kommerziell erhältlichen CAD-Systems, um das Ansprechen einer NACT zu evaluieren. Dabei fanden die Autoren eine signifikant höhere Inter-Observer-Reliabilität der CAD-Volumetriemessungen verglichen mit den manuellen Messungen [160]. Die dargelegten Ergebnisse implizieren, dass während der Befundung von MR-Mammographien indikationsgerecht eingesetzte CAD-Techniken ein vielversprechendes Potential unter Berücksichtigung ihrer Limitationen beinhalten, eine zweite, unabhängige Interpretation mit weiterführenden Informationen zu gewinnen.

4.2. CAD-Techniken in der Muskuloskelettalen Diagnostik

Die in der **Originalarbeit 2** evaluierte Digitale Radiogrammetrie gilt als geeignetes osteodensitometrisches Messverfahren zur präzisen Bestimmung der kortikalen Knochenmineralisation bei verschiedenen Osteoporoseformen. Die DXR weist eine hohe Intra- und Inter-Röntgenbild-Reproduzierbarkeit, jedoch eine gewisse Abhängigkeit von technischen Parametern, v.a. der Röhrenspannung, bei der Bildakquisition auf [19, 84, 85, 91]. Anhand den Ergebnissen von prospektiven Untersuchungen an mehreren Tausend postmenopausalen Frauen scheint die DXR in der Lage zu sein, als Prädiktor für osteoporotisch bedingte Frakturen sowohl am peripheren als auch am axialen Skelett zu fungieren, obwohl die Messungen ausschließlich peripher an den Ossa metacarpalia durchgeführt werden [87, 88]. Zu Beginn beschränkte sich die Osteoporoseforschung nahezu ausschließlich auf Diagnostik und Folgen des postmenopausalen Knochenverlustes bei Frauen; erst in den letzten Jahren rückt der Knochenabbau und dessen Konsequenzen zunehmend auch für das männliche Geschlecht in den Blickpunkt [93-95]. Bedeutsam ist, dass nach einer osteoporotisch bedingten Schenkelhalsfraktur Männer eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zu Frauen aufweisen [161, 162]. In der Studie von Trombetti et al. [161] betrug die Krankenhausmortalität infolge einer osteoporotisch bedingten Schenkelhalsfraktur bei älteren Männern (mittleres Alter 80,3 Jahre) 15% vs. 8% bei Frauen vergleichbaren Alters (Mittelwert 81,4 Jahre); die Mortalität infolge einer osteoporotisch bedingten Schenkelhalsfraktur berechnete sich nach einem Jahr für die männlichen Patienten mit 39% vs. 19% für die Patientinnen [161]. Vasenoon et al. [162] kamen zu ähnlichen Ergebnissen, indem sie eine Ein-Jahres-Mortalität von 31% bei Männern >50 Jahren vs. 16% bei gleichaltrigen Frauen nach einer osteoporotisch bedingten Schenkelhalsfraktur beschrieben. Neben den individuellen und sozioökonomischen Auswirkungen der männlichen senilen Osteoporose ist im klinischen Alltag auch von Belang, dass bei Männern häufiger als bei Frauen sekundäre Osteoporoseformen auftreten, wie z.B. nach Immobilisation oder als Folge von Grunderkrankungen mit Einfluss auf den Knochenmetabolismus [83, 93, 94].

Nach unserer Kenntnis verglich die **Originalarbeit 2** als bisher einzige publizierte Studie bei Männern eine mögliche primäre – d.h. die senile – Osteoporose mit der sekundär bedingten Demineralisation nach Fingeramputationsverletzungen, wobei die radiogeometrische Osteodensitometrie jeweils mittels der DXR durchgeführt wurde. Als Folge eines Amputationstraumas der Finger wiesen in der vorliegenden Studie alle

eingeschlossenen Parameter, d.h. die Kortikale Knochenmineraldichte (DXR-BMD), die Kortikale Dicke (DXR-CT), der Äußere Knochendurchmesser (DXR-W), der Innere Knochenmarkdurchmesser (DXR-MD) und der Metakarpal-Index (DXR-MCI) – gemessen an den Mittelhandknochen II bis IV proximal der Amputationstraumata – einen raschen initialen Abfall mit einer anschließenden prolongierteren Abnahme bzw. einem nicht signifikanten Anstieg des Parameters DXR-MD auf [**Originalarbeit 2**]. Die rasche Reduktion der kortikalen Knochenmineraldichte scheint pathognomonisch für die amputationsbedingte Osteoporose zu sein. Bei einer Osteoporose als Folge einer Immobilisation, z.B. durch eine Gipsbehandlung, tritt, pathologischen Untersuchungen zufolge, ein Abbau des spongiösen Knochens innerhalb der ersten zwei Wochen auf; eine Atrophie der Kortikalis entsteht jedoch in der Regel erst nach einer Immobilisation von vier Wochen mit wesentlich langsamerem Verlauf [163]. Die Folgen einer Langzeitimmobilisation evaluierten Frey-Rindova et al. [164], indem sie 29 querschnittgelähmte Patienten mittels peripherer Quantitativer Computertomographie (pQCT), die eine Unterscheidung zwischen spongiösem und kortikalem Knochen erlaubt, in einem longitudinalen Studiendesign untersuchten. Die Autoren beobachteten einen beträchtlichen Verlust an spongiöser Knochenmineraldichte bereits innerhalb der ersten sechs Monate nach der Wirbelsäulenverletzung; der kortikale Knochenabbau war jedoch erst nach zwölf Monaten deutlich nachweisbar [164]. Die Phasen des Knochenabbaus münden bei fortwährender Immobilisation in der Regel in einem „Steady state“ mit verminderter, jedoch stabiler Knochenmineraldichte. Dieses „Steady state“ ist – Studienergebnissen zufolge – nach der Ruhigstellung einer Extremität nach ca. 40 Wochen und nach spinaler Querschnittlähmung nach ca. drei Jahren erreicht [165, 166].

Neben der raschen initialen Abnahme der kortikalen Knochenmineraldichte scheint ein weiteres Charakteristikum im Rahmen einer amputationsbedingten Osteoporose die frühzeitige Reduktion des Knochenaußendurchmessers zu sein. Dabei offenbart sich der wesentliche diagnostische Benefit der DXR; neben der osteodensitometrischen Bestimmung der Knochenmineraldichte ermöglicht die DXR gleichzeitig eine präzise radiogeometrische Analyse des Knochenaufbaus mit Berechnung des Äußeren Knochendurchmessers, der Kortikalen Dicke und des Inneren Knochenmarkdurchmessers. In der **Originalarbeit 2** wiesen Patienten mit amputationsbedingter Osteoporose signifikante geringere Werte für den Äußeren Knochendurchmesser und den Inneren Knochenmarkdurchmesser im Vergleich zu Männern >70 Jahren mit senilem Knochenverlust auf. Auch die durch Immobilisation

bedingte, sekundäre Osteoporose scheint – im Gegensatz zu der Osteoporose in Folge von Amputationstraumata – erst zu einem späten Zeitpunkt zu einer Reduktion des Äußeren Knochendurchmessers zu führen. In einer experimentellen Untersuchung an Kaninchen mit Gipsimmobilisation eines Beins zeigte sich nach sechs Wochen zwar eine signifikante Abnahme der Kortikalisdicke des ruhig gestellten Femurs; der Außendurchmesser der Femurdiaphyse unterschied sich jedoch nicht signifikant im Vergleich zur nicht ruhig gestellten Gegenseite [167]. Nach einer länger als zwei Jahre anhaltenden spinalen Querschnittlähmung beobachteten Modlesky et al. [168], dass keine Unterschiede zwischen den Femurgesamtdurchmessern der gelähmten Patienten und den entsprechenden Werten einer Kontrollgruppe bestanden. Im Gegensatz dazu ist nach den Ergebnissen von Sherk et al. [169] bei Patienten mit Unterschenkelamputation, die länger als drei Jahre zurücklag, die mittels pQCT gemessene Querschnittsfläche der proximal der Amputation gelegenen Tibia im Vergleich zu der Gegenseite signifikant geringer. Um einen möglichen Effekt des Amputationsausmaßes auf die DXR-Werte zu bestimmen, wurde das Kollektiv der **Originalarbeit 2** in zwei Untergruppen mit einer Amputation von 1-2 vs. 3-5 amputierten Fingern eingeteilt. Schäfer et al. [170] wiesen in einer initialen Studie, in die 28 Patienten (26 Männer, 2 Frauen) nach Amputationsverletzung der Finger ohne Vergleichskollektiv eingeschlossen wurden, keine Unterschiede der DXR-Werte bezogen auf die Schwere der Amputation nach. In der **Originalarbeit 2** konnte erstmals der Einfluss des Amputationsausmaßes auf die kortikale Demineralisation gezeigt werden.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass als ein wesentlicher diagnostischer Benefit der DXR die pathognomonischen Charakteristika der amputationsbedingten Osteoporose mittels dieser CAD-Technik identifiziert werden können und diese damit eine eigenständige sekundäre Osteoporoseentität in Abgrenzung zum Knochenverlust nach Immobilisation darstellt. Der frühzeitige Knochenabbau kann durch begleitende Gefäß- und Nervenverletzungen im Rahmen der Amputation bedingt sein. Des Weiteren gelingt anhand der DXR-Messungen eine präzise Differenzierung zwischen amputationsbedingter sekundärer Osteoporose und der primären senilen Demineralisation. Mit zunehmendem Alter kommt es physiologisch zu einer endostalen Knochenresorption; die kortikale Ausdünnung wird durch eine periostale Knochenapposition versucht zu kompensieren [171]. Die endostale Resorption und periostale Apposition führen zu einer Zunahme des Außendurchmessers und des inneren Markdurchmessers der Metakarpalia [171, 172], was auch durch die Ergebnisse der **Originalarbeit 2** bestätigt werden konnte. Bei Männern ist der Kompensationsmechanismus des periostalen Knochenbaus verglichen

mit Frauen ausgeprägter [171, 172]. Der Kompensationsmechanismus gestaltet sich dann als ineffektiv, wenn das Ausdünnen der Kortikalis schneller voranschreitet als die Zunahme des Außendurchmessers, was zu einer quantifizierbaren Osteoporose führt [171, 172].

Der diagnostische Benefit der DXR wurde bisher vor allem in der Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis belegt [19]. Bei der „Computer-aided joint space analysis“ (CAJSA, Computerassistierte Gelenkspaltweitemessung) handelt es sich um eine weitere, in der Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis eingesetzten CAD-Technik, welche eine semi-automatische Bestimmung der Gelenkspaltweite an den peripheren Fingergelenken, d.h. an den Metakarpo-Phalangeal-, den proximalen und distalen Interphalangeal-Gelenken, vornimmt [17, 76, 77]. Die Methoden CAJSA und DXR sind geeignet, die Rheumatoide Arthritis frühzeitig zu diagnostizieren, den Schweregrad durch quantitative Daten objektiv zu bestimmen und als möglicher Prädiktor für den Krankheitsverlauf zu dienen [17, 19, 76, 78]. Durch die präzise Schweregradeinteilung und Einschätzung der Progression kann ein rechtzeitiges, auf die Patienten individuell angepasstes Therapiekonzept initiiert werden [17, 19, 76, 78]. An Patienten mit Rheumatoider Arthritis wurde zudem gezeigt, dass CAJSA und DXR die Effizienz verschiedener Therapiekonzepte auf den Krankheitsverlauf nachweisen können [89].

Ein wesentlicher Vorteil der CAD-Methoden DXR und CAJSA ist, dass die Messungen an Handröntgenaufnahmen ohne zusätzliche Strahlenexposition prospektiv und retrospektiv durchgeführt werden können und damit kosten- und zeiteffizient in den radiologischen Alltag integrierbar sind. Aufgrund der fehlenden Strahlenexposition eignet sich die DXR insbesondere auch zur Osteodensitometrie im Kindes- und Jugendalter. So konnte an Handröntgenaufnahmen, die zum Frakturausschluss angefertigt wurden, nachgewiesen werden, dass Kinder und Jugendliche mit distalen Radiusfrakturen geringere Werte der kortikalen Knochenmineralisation (DXR-BMD) zwischen 15-18 Jahren für Jungen und 13-16 Jahren für Mädchen verglichen mit altersentsprechenden Referenzgruppen ohne Frakturen aufwiesen (bisher unveröffentlichte, vorliegende Daten). Als generelle Limitation der DXR ist zu nennen, dass sie ausschließlich die kortikale Mineralisation bestimmt und keinerlei Informationen über die Knochenmineraldichte des stoffwechselaktiven spongösen Knochens liefert; zudem besteht eine gewisse Abhängigkeit der DXR-Resultate von technischen Parametern bei der Bildakquisition.

4.3. Segmentierung und Volumetrie

Eine zuverlässige Segmentierung der interessierenden Organe oder Läsionen ist eine Grundvoraussetzung für valide CAD-Analysen, insbesondere auch für Volumetrien, die auf der Summenberechnung der detektierten Voxel beruhen. Es existieren zahlreiche verschiedene Algorithmen, mittels derer eine Identifikation und digitale Separierung von Strukturen aus dem Bilddatensatz durchgeführt werden können [8]. Eine technisch relativ einfache Lösung ist die Segmentierung basierend auf einem definierten Schwellenwert, unterhalb dessen keine Kodierung der entsprechenden Pixel bzw. Voxel stattfindet [8, 173]; in der CT kann dieser Schwellenwert auf den Hounsfield-Einheiten beruhen, in der MRT dient in der Regel eine bestimmte Signalintensität nativ oder nach Kontrastmittelgabe als definierter Grenzwert [8, 122, 173, 174]. Kommerziell erhältliche CAD-Systeme zur Auswertung dynamischer Kurvenverläufe in der MR-Mammographie arbeiten häufig mit einem derartigen fixierten Schwellenwert [122, 143, 174]. Die Festsetzung des Schwellenwertes übt jedoch einen Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der CAD-Systeme aus. In der Tendenz zeigt sich, dass bei niedrigem Schwellenwert die Sensitivität der CAD-Systeme für die MR-Mammographie steigt, jedoch ihre Spezifität absinkt; bei höheren Schwellenwerten verhalten sich die Sensitivität und die Spezifität gegenläufig [143, 174]. Die Abhängigkeit der diagnostischen Performance von einem festgelegten Schwellenwert spiegelt einen wichtigen Nachteil von CAD-Techniken wider, vor allem auch vor dem Hintergrund, dass keine international anerkannten Richtlinien für einen einheitlichen Schwellenwert und eine standardisierte Segmentierungstechnik existieren.

Das in den **Originalarbeiten 5 und 6** eingesetzte CAD-System für die MR-Mammographie benutzte statt eines fixierten einen adaptiven Schwellenwert, dessen technisch-mathematisches Prinzip auf einer hierarchischen Anordnung der Signalintensitäten in Form einer Gauß'schen Pyramide basierte [175, 176]. Ein Vorteil dieses Segmentierungsverfahrens ist, dass im Gegensatz zur Nutzung eines fixierten Schwellenwerts auch Läsionen mit einer geringeren KM-Aufnahme detektiert werden können [175]; jedoch führte diese Technik ebenfalls zu einer hohen Rate nicht detektierter Malignome (37,0%) nach neoadjuvanter Chemotherapie, aufgrund der deutlich reduzierten KM-Affinität und teilweise Zerstreuung der Tumorreste mit dadurch erschwelter Segmentierung [**Originalarbeit 6**]. Somit können therapieinduzierte Effekte zu einer Limitation des Segmentierungsergebnisses und damit der diagnostischen Performance von CAD-Systemen führen, mit dadurch eingeschränkter Beurteilbarkeit des Therapieerfolges.

Alle Segmentierungen sind zudem erschwert im Falle von kleinen zu analysierenden Befunden mit schlechter Abgrenzbarkeit zu benachbarten anatomischen Strukturen [105]. Die **Originalarbeit 3** untersuchte eine MR-gestützte CAD-Volumetrie der Hypophyse, bei der die korrekte Segmentierung eine besondere Herausforderung aufgrund ihrer geringen Organgröße und ihrer engen anatomischen Beziehung zu benachbarten Regionen darstellt. Die in der **Originalarbeit 3** evaluierte CAD-Technik benutzte eine Wasserscheiden-Segmentierung, die prinzipiell auf einer Anordnung der Signalintensitäten anhand eines mathematischen topographischen Reliefs basiert [8, 177]. Der in der **Originalarbeit 3** zum Einsatz kommende Segmentierungsalgorithmus war eine Weiterentwicklung dieser Technik, die so genannte Interaktive Wasserscheiden-Transformation (IWT). Die IWT beruhte sowohl auf einer hierarchischen als auch auf einer reliefartigen Darstellung der Signalintensitäten der einzelnen Bildelemente; nach dieser Sortierung der Bildelemente im Hinblick auf die jeweilige Signalintensität erfolgte eine mathematische Bewertung jedes einzelnen Bildelementes unter Berücksichtigung benachbarter Elemente, um die interessierende Struktur von ihrer Umgebung digital hervorzuheben [178]. Die Observer hatten zudem die Möglichkeit, interaktiv das Segmentierungsergebnis zu optimieren, indem sie Marker innerhalb und außerhalb der Hypophyse platzierten [178].

In der Neuroradiologie wurde die Technik der IWT erfolgreich in der CAD-Volumetrie eingesetzt, z.B. in der Bestimmung der Volumina der inneren Liquorräume oder des Temporallappens [179, 180]. Die **Originalarbeit 3** konnte in vitro und in vivo nachweisen, dass die auf der IWT basierende CAD-Volumetrie der schwierig zu segmentierenden Hypophyse zu präzisen und reproduzierbaren Ergebnissen führt. Mögliche klinische Applikationen der MR-gestützten CAD-Volumetrie der Hypophyse sind eine Atrophie oder Hyperplasie des Organs, z.B. aufgrund einer endokrinen Erkrankung, und das präzise Monitoring des Hypophysenvolumens im Rahmen etwa einer medikamentösen Therapie. Eine relevante Limitation der in der **Originalarbeit 3** eingesetzten, MR-gestützten CAD-Volumetrie war die ausschließliche Bestimmung des gesamten Hypophysenvolumens, ohne eine Differenzierung zwischen der embryologisch getrennt entstehenden Adeno- und Neurohypophyse vorzunehmen. Weitere Studien könnten die Entwicklung und Evaluation einer computerassistierten Volumetrie noch kleinerer Strukturen zum Ziel haben, beispielsweise die präzise und reliable Volumenbestimmung von Mikroadenomen der Hypophyse.

4.4. Limitationen und Ausblick

Neben den in den Originalarbeiten detailliert aufgeführten Limitationen der jeweiligen Studien, inklusive der verwendeten Methoden (darunter der eingesetzten CAD-Techniken), stellt der teils retrospektive Charakter der Datenerhebung einen Nachteil dar. Eine andere generelle Limitation ist, dass die in die Studien eingeschlossenen Fallzahlen an Patienten bzw. Probanden höher hätten sein können; die Mindestanzahl für eine valide statistische Analyse wurde im Rahmen einer Studienplanung vor Beginn jeweils detailliert geprüft. Die evaluierten CAD-Techniken führten die Bildanalysen basierend auf unterschiedlichen technischen Algorithmen durch, sind dadurch untereinander schwer vergleichbar, spiegeln jedoch aufgrund der Breite das vielfältige Indikationsspektrum von CAD-Techniken im klinisch-radiologischen Alltag realistisch wider.

Die in den Originalarbeiten im Detail beschriebenen CAD-Techniken beinhalten ein hohes diagnostisches Potential, verfügen jedoch ebenso über teils bedeutende diagnostische Grenzen, die in den Originalarbeiten im Einzelnen erläutert werden. Als allgemeingültiger Vorteil computerunterstützter Befundung ist die Objektivierbarkeit der Daten, die einfache Verfügbarkeit einer Zweitbefundung sowie die Gewinnung sinnvoller, zusätzlicher, möglicherweise therapieentscheidender Informationen zu konstatieren; die computerunterstützte Befundung kann jedoch die fachliche Expertise des einzelnen Radiologen als Resümee nicht ersetzen und kann dadurch lediglich als additive Befundungsassistenz, nicht als alleinige diagnostische Interpretation fungieren. Ein weiterer allgemeingültiger Nachteil ist eine gewisse Abhängigkeit der diagnostischen Performance im Prinzip aller CAD-Systeme von technischen Parametern bei der Bildakquisition. Dies stellt eine große Schwäche der CAD-Verfahren im klinisch-radiologischen Alltag dar, da in der Regel keine allgemeingültigen Richtlinien für die Bildakquisition vorliegen, mit möglichem Einfluss auf die Bildinterpretation. Bei der Analyse dreier verschiedener technischer Untersuchungsprotokolle für die MR-Mammographie fanden Jansen et al. [181] signifikante Unterschiede in den dynamischen Kurvenverläufen von Brustläsionen. Das verwendete Kontrastmittel und die Dosis können ebenso die initiale KM-Anreicherung beeinflussen [182, 183], die als festgelegter Schwellenwert eine entscheidende Rolle für die diagnostische Performance der kommerziell erhältlichen CAD-Systeme für die MR-Mammographie spielt. Eine zukunftsweisende Richtung von CAD-Techniken könnte das Erkennen von relevanten Unterschieden in der Bildakquisition und die nachträgliche Standardisierung der Bildparameter sein. Eine generelle Limitation der

vorliegenden Originalarbeiten ist des Weiteren, dass Zeitfaktoren nicht im Einzelnen berücksichtigt wurden, wie z.B. Datenladegeschwindigkeit, technische Rechenzeit oder Beurteilungszeit; es wurde auch nicht geprüft, ob die CAD-Analysen zu einer Zeitersparnis oder längeren Befundungszeit führen. In der Studie von Sohns et al. [184] hatten CAD-Analysen eine längere Befundungszeit von Röntgenmammogrammen für einen Medizinstudenten und einen Assistenzarzt, nicht jedoch für einen Spezialisten zur Folge.

Insgesamt hat die vorliegende Habilitationsschrift den Charakter einer aktuellen Stuserhebung mit zahlreichen weiteren Forschungsoptionen. Ein Ansatzpunkt zur innovativen Weiterentwicklung von CAD-Techniken besteht in der Implementierung neuer diagnostisch aussagekräftiger Parameter. Mit einer derartigen Intention wurde in der **Originalarbeit 7** in ein vor kurzem entwickeltes pharmakokinetisches Modell, das die Verteilung und Ausscheidung nierengängiger KM beschreibt [185], ein Tumormodell integriert. Die Ergebnisse zeigen, dass anhand des Parameters Tumorflussverweildauer Signalintensitäts-Zeitkurven von dynamischen MR-Mammographien in maligne und benigne Kurvenverläufe eingeteilt werden können. Als bestmöglicher Trennwert erwies sich eine Tumorflussverweildauer von $\tau_r = 200$ s; dabei waren niedrige Werte der τ_r (<200 s) charakteristisch für maligne, hohe Werte ($\tau_r > 200$ s) typisch für benigne Verläufe. Aufgrund dieser klaren Trennung ist dieser Parameter zur Generierung parametrischer Farbkarten und damit zur Integration in ein CAD-System prädestiniert, um die Tumorcharakterisierung in der MR-Mammographie weiter zu optimieren. Aufgrund ihres quantitativen Charakters eignen sich pharmakokinetische Parameter für CAD-Analysen. In der Studie von El Khouli et al. [137] führte die Verwendung eines pharmakokinetischen Modells zu einer Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit der MR-Mammographie im Vergleich zur rein morphologischen Auswertung, in ähnlichem Umfang wie die Berücksichtigung dynamischer Signalintensitäts-Zeitkurven. Veltman et al. [136] berichteten, dass die Benutzung pharmakokinetischer Parameter, die mittels MRT-Sequenzen mit hoher zeitlicher Auflösung akquiriert wurden, zu einer signifikanten Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit der MR-Mammographie führte. Diese Ergebnisse implizieren, dass pharmakokinetische Modelle mit der Generierung neuer Parameter zu aussichtsreichen Weiterentwicklungen in der computerunterstützten Befundung führen können. Das diagnostische Potential von CAD-Techniken in der Radiologie ist zum aktuellen Zeitpunkt keineswegs ausgeschöpft und unterliegt einer ständigen Optimierung mit neuen Perspektiven.

5. Zusammenfassung

Die computerunterstützte Detektion und Diagnostik ist aktuell ein Forschungsschwerpunkt in der Diagnostischen Radiologie. Durch die ständige Weiterentwicklung der radiologischen Modalitäten als auch der CAD-Techniken steht die Radiologie in Forschung und klinischer Routine vor der Herausforderung, die vielfältigen CAD-Methoden indikationsgerecht zum optimalen Nutzen der Patienten bestmöglich in die tägliche Befundung zu integrieren. Das Ziel dieser Habilitationsschrift war, aktuelle klinische Indikationen von CAD-Systemen näher zu beleuchten und die breit gefächerten Anwendungen kritisch vor dem Hintergrund ihres diagnostischen Benefits und ihrer möglicher Limitationen zu hinterfragen. Dazu wurden CAD-Systeme für eine Anwendung in der Röntgenmammographie, der Muskuloskelettalen Diagnostik, der MRT des Neurokraniums und der MR-Mammographie evaluiert.

Seit den 1960er Jahren ist die Brustbildgebung eines der dominierenden CAD-Anwendungsgebiete in der Diagnostischen Radiologie. Die diagnostische Genauigkeit von Röntgenmammogrammen ist bei dichtem Drüsenparenchym eingeschränkt, das zudem als Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms gilt. Die computerunterstützte Analyse ermöglicht eine weitaus detailliertere Bestimmung der individuellen Brustgewebebedichte und -zusammensetzung in Röntgenmammogrammen verglichen mit der visuellen Kategorisierung. In der **Originalarbeit 1** wurde das klinische Potential einer computerassistierten Analyse der Brustgewebekombi-zusammensetzung mit dem Fokus der Reproduzierbarkeit der Methodik untersucht. Eingeschlossen wurden 174 Patientinnen, die zwei serielle Mammographieuntersuchungen an derselben Röntgeneinheit erhielten, und 32 Patientinnen, bei denen zudem eine dritte Untersuchung an einem zweiten Mammographiegerät durchgeführt wurde. Das CAD-System berechnete das absolute Volumen der gesamten Brust (BV) und des Drüsenparenchyms (FTV) sowie den prozentualen Anteil des Drüsenparenchyms am gesamten Brustvolumen (PD). Dabei waren die absoluten Volumina (BV und FTV) reproduzierbarer in seriellen Untersuchungen an demselben Gerät im Vergleich zur relativen Kenngröße PD. An der zweiten Röntgenanlage wiesen BV und FTV ca. 15% höhere Mittelwerte auf, der Parameter PD zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Geräten. Diese Ergebnisse belegen eine mögliche Limitation von CAD-Systemen, welche eine Standardisierung der technischen Parameter bei der Bildakquisition sowie eine Kalibrierung für eine reliable Berechnung absoluter Volumina einfordert.

Auch die Digitale Radiogrammetrie liefert nur präzise Resultate, wenn die technischen Parameter der Bildakquisition, v.a. die Röhrenspannung, standardisiert werden. In der **Originalarbeit 2** gelang die klinische Differenzierung zweier unterschiedlicher Osteoporoseformen, dem primären senilen Knochenverlust vs. der sekundären Demineralisation nach Amputationstrauma, auf der Basis einer radiogeometrischen CAD-Analyse. Unter Einschluss von 215 Männern >70 Jahre konnte mittels der DXR nachgewiesen werden, dass die senile Osteoporose eine Zunahme v.a. des Inneren Knochenmarkdurchmessers (DXR-MD) und geringer des Äußeren Knochendurchmessers (DXR-W) der Ossa metacarpalia zur Folge hat. In einem longitudinalen Studiendesign an 35 Männern mit Fingeramputationen führte die amputationsbedingte Osteoporose zu einer frühzeitigen Reduktion des DXR-W (um durchschnittlich 8,6%); diese frühzeitige Abnahme ist pathognomonisch und weist auf eine eigenständige Osteoporoseentität verglichen mit anderen sekundären Formen, z.B. nach Immobilisation, hin.

Die DXR kann geringe, visuell nicht wahrnehmbare, krankheitsspezifische Alterationen quantifizieren. Jedoch ist die Segmentierung von Strukturen im Rahmen einer CAD-Analyse technisch umso schwieriger, je kleiner die morphologischen Korrelate bzw. die Volumina der ausgewählten Strukturen sind. Die CAD-Volumetrie der Hypophyse stellt eine besondere Herausforderung dar, da es sich um ein sehr kleines Organ mit enger Beziehung zu benachbarten Strukturen handelt. Die **Originalarbeit 3** evaluierte detailliert eine computerassistierte MR-Volumetrie, die auf einer innovativen Segmentierungstechnik (der IWT) basierte. In vitro-Untersuchungen an drei Phantomen mit definierten Volumina und in vivo-Studien an gesunden Probanden belegten eine hohe Präzision und Reproduzierbarkeit (z.B. Inter-Observer-Variabilität lediglich 3,3%) dieser CAD-Technik.

In der CAD-Analyse von MR-Mammographien sind die berechneten Volumina von KM-anreichernden Brustläsionen nur ein Bestandteil einer Vielzahl erfassbarer Parameter; hierbei legen die kommerziell erhältlichen CAD-Systeme einen Schwerpunkt auf die Analyse objektiver dynamischer Kriterien. Welche Rolle die Erfahrung des Untersuchers bei der Interpretation von MR-Mammographien mittels semi-automatischer, dynamischer CAD-Analysen spielt, untersuchte die **Originalarbeit 4**. Als Fazit zeigte sich, dass die Karzinomdetektionsrate (Sensitivität) bei geringer Erfahrung zwar durch die CAD-Auswertungen anstieg (um bis zu 14,0%), jedoch die Spezifität bei geringer fachlicher Expertise sank (um bis zu 11,1%). Dies impliziert, dass CAD-Systeme nicht das Potential besitzen, die fachspezifische Erfahrung von Radiologen komplett zu ersetzen.

Im Gegensatz zu der dynamischen CAD-Analyse von MR-Mammographien erfolgt die morphologische Bewertung in der klinischen Routine nahezu ausschließlich visuell, mit teils substantieller Inter-Observer-Variabilität. Das Potential einer vollständig automatischen CAD-Analyse für MR-Mammographien eruierte die **Originalarbeit 5**, wobei die Besonderheit dieser CAD-Technik war, dass sie dynamische als auch morphologische Parameter berücksichtigte und sich die Charakterisierung der Herdbefunde an die international anerkannten BI-RADS-Kategorien orientierte. In der Evaluation an 141 histologisch verifizierten Herdbefunden erzielte das CAD-System eine diagnostische Genauigkeit von 93,5%, so dass es als eine wertvolle diagnostische Unterstützung bei der Befundung von MR-Mammographien fungieren kann. Die **Originalarbeit 6** untersuchte den Stellenwert dieser komplett automatischen CAD-Technik zur Beurteilung des Erfolgs einer neoadjuvanten Chemotherapie. Dabei erzielte die CAD-Auswertung eine Sensitivität von 52,4%, Spezifität von 100,0% und diagnostische Genauigkeit von 63,0% in Korrelation zum histopathologischen Ansprechen auf die Chemotherapie. Aufgrund ihrer sehr hohen Spezifität können CAD-Systeme die visuelle Auswertung von MR-Mammographien im Rahmen einer NACT sinnvoll ergänzen. Ein weiterer Vorteil ist die objektive Erhebung von dynamischen Signalintensitäts-Zeitkurven mit Informationen über die gesamten Läsionen; in einer Verlaufsanalyse waren dynamische Parameter (ausgewertet manuell und mit CAD) mit dem Auftreten von Fernmetastasen assoziiert. Die geringe Sensitivität, bedingt durch die reduzierte KM-Aufnahme von Tumorresten nach NACT, zeigt jedoch eine bedeutende Limitation von CAD-Systemen aufgrund posttherapeutischer Effekte auf.

Durch die Implementierung neuer Parameter kann die diagnostische Performance von CAD-Verfahren weiter optimiert werden. Die **Originalarbeit 7** untersuchte einen pharmakokinetischen Ansatz, der auf der Tumorflussverweildauer τ_r (dem Quotienten von Blutvolumenanteil durch Blutfluss) basierte, und an insgesamt 60 histologisch verifizierten Brustläsionen evaluiert wurde. Auf der Basis dieses Modells können Signalintensitäts-Zeitkurven der MR-Mammographie mittels der Tumorflussverweildauer in maligne ($\tau_r < 200$ s) und benigne ($\tau_r > 200$ s) Verläufe eingeteilt werden, so dass sich dieser Parameter zur weiteren Tumordifferenzierung und zur Integration in CAD-Techniken eignet.

Insgesamt haben die vorliegenden Originalarbeiten zukunftsweisende Perspektiven, jedoch auch Grenzen von CAD-Techniken in der Diagnostischen Radiologie aufgezeigt. Die dargelegten Studien bieten Anregungen für zahlreiche weitere Forschungsoptionen in der sich ständig optimierenden computerunterstützten Befundung.

6. Übersicht der einbezogenen Eigenen Originalarbeiten

1. Engelken F, Singh JM, Fallenberg EM, Bick U, Böttcher J, **Renz DM**.
Volumetric breast composition analysis: reproducibility of breast percent density and fibroglandular tissue volume measurements in serial mammograms.
Acta Radiologica 2013; Jul 22 [Epub ahead of print].
DOI: 10.1177/0284185113492721
2. Schäfer ML, Böttcher J, Pfeil A, Hansch A, Malich A, Maurer MH, Streitparth F, Röttgen R, **Renz DM**.
Comparison between amputation-induced demineralization and age-related bone loss using digital X-ray radiogrammetry.
Journal of Clinical Densitometry 2012; 15: 135-145
3. **Renz DM**, Hahn HK, Schmidt P, Rexilius J, Lentschig M, Pfeil A, Sauner D, Fitzek C, Mentzel HJ, Kaiser WA, Reichenbach JR, Böttcher J.
Accuracy and reproducibility of a novel semi-automatic segmentation technique for MR volumetry of the pituitary gland.
Neuroradiology 2011; 53: 233-244
4. **Renz DM**, Baltzer PA, Kullnig PE, Böttcher J, Vag T, Gajda M, Camara O, Runnebaum IB, Kaiser WA.
Klinische Wertigkeit computergestützter Analysen in der MR-Mammografie. Ein Vergleich zwischen zwei Systemen und drei Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung.
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren (RöFo) 2008; 180: 968-976
5. **Renz DM**, Böttcher J, Diekmann F, Poellinger A, Maurer MH, Pfeil A, Streitparth F, Colletini F, Bick U, Hamm B, Fallenberg EM.
Detection and classification of contrast-enhancing masses by a fully automatic computer-assisted diagnosis system for breast MRI.
Journal of Magnetic Resonance Imaging 2012; 35: 1077-1088
6. Böttcher J*, **Renz DM***, Zahm DM, Pfeil A, Fallenberg EM, Streitparth F, Maurer MH, Hamm B, Engelken FJ. *Geteilte Erstautorenschaft
Response to neoadjuvant treatment of invasive ductal breast carcinomas including outcome evaluation: MRI analysis by an automatic CAD system in comparison to visual evaluation.
Acta Oncologica 2013; Dec 3 [Epub ahead of print].
DOI: 10.3109/0284186X.2013.852688
7. **Renz DM**, Diekmann F, Schmitzberger FF, Pietsch H, Fallenberg EM, Durmus T, Huppertz A, Böttcher J, Bick U, Hamm B, Lawaczeck R.
Pharmacokinetic approach for dynamic breast MRI to indicate signal intensity time curves of benign and malignant lesions by using the tumor flow residence time.
Investigative Radiology 2013; 48: 69-78

7. Literaturverzeichnis

1. **Doi K.** Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential. *Comput Med Imaging Graph* 2007; 31: 198-211
2. **Giger ML,** Chan HP, Boone J. Anniversary paper: History and status of CAD and quantitative image analysis: the role of Medical Physics and AAPM. *Med Phys* 2008; 35: 5799-5820
3. **Lodwick GS,** Haun CL, Smith WE, Keller RF, Robertson ED. Computer diagnosis of primary bone tumors. A preliminary report. *Radiology* 1963; 80: 273-275
4. **Meyers PH,** Nice CM, Becker HC, Nettleton WJ, Sweeney JW, Meckstroth GR. Automated computer analysis of radiographic images. *Radiology* 1964; 83: 1029-1033
5. **Winsberg F,** Elkin M, Macy J, Bordaz V, Weymouth W. Detection of radiographic abnormalities in mammograms by means of optical scanning and computer analysis. *Radiology* 1967; 89: 211-215
6. **Doi K.** Current status and future potential of computer-aided diagnosis in medical imaging. *Br J Radiol* 2005; 78 (Spec No. 1): S3-S19
7. **Doi K,** MacMahon H, Katsuragawa S, Nishikawa RM, Jiang Y. Computer-aided diagnosis in radiology: potential and pitfalls. *Eur J Radiol* 1999; 31: 97-109
8. **Dammann F.** Bildverarbeitung in der Radiologie. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: 541-550
9. **Shiraishi J,** Li Q, Appelbaum D, Doi K. Computer-aided diagnosis and artificial intelligence in clinical imaging. *Semin Nucl Med* 2011; 41: 449-462
10. **Dayhoff JE,** DeLeo JM. Artificial neural networks: opening the black box. *Cancer* 2001; 91: 1615-1635
11. **Asada N,** Doi K, MacMahon H, Montner SM, Giger ML, Abe C, Wu Y. Potential usefulness of an artificial neural network for differential diagnosis of interstitial lung diseases: pilot study. *Radiology* 1990; 177: 857-860
12. **Vomweg TW,** Buscema M, Kauczor HU, Teifke A, Intraligi M, Terzi S, Heussel CP, Achenbach T, Rieker O, Mayer D, Thelen M. Improved artificial neural networks in prediction of malignancy of lesions in contrast-enhanced MR-mammography. *Med Phys* 2003; 30: 2350-2359
13. **Szabó BK,** Wiberg MK, Boné B, Aspelin P. Application of artificial neural networks to the analysis of dynamic MR imaging features of the breast. *Eur Radiol* 2004; 14: 1217-1225
14. **Obenauer S,** Hermann KP. CAD in der Mammadiagnostik: Einsatz bei Mammografie und MRT. *Radiologie up2date* 2012; 12: 55-72
15. **Lucas-Quesada FA,** Sinha U, Sinha S. Segmentation strategies for breast tumors from dynamic MR images. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6: 753-763
16. **Baltzer PA,** Renz DM, Kullnig PE, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Application of computer-aided diagnosis (CAD) in MR-mammography (MRM): do we really need whole lesion time curve distribution analysis? *Acad Radiol* 2009; 16: 435-442
17. **Pfeil A,** Renz DM, Hansch A, Kainberger F, Lehmann G, Malich A, Wolf G, Böttcher J. The usefulness of computer-aided joint space analysis in the assessment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 380-385
18. **Chen W,** Giger ML, Bick U, Newstead GM. Automatic identification and classification of characteristic kinetic curves of breast lesions on DCE-MRI. *Med Phys* 2006; 33: 2878-2887

19. **Pfeil A**, Haugeberg G, Hansch A, **Renz DM**, Lehmann G, Malich A, Wolf G, Böttcher J. Value of digital X-ray radiogrammetry in the assessment of inflammatory bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 666-674
20. **Dromain C**, Boyer B, Ferré R, Canale S, Delalogue S, Balleyguier C. Computed-aided diagnosis (CAD) in the detection of breast cancer. *Eur J Radiol* 2013; 82: 417-423
21. **Malich A**, Fischer DR, Böttcher J. CAD for mammography: the technique, results, current role and further developments. *Eur Radiol* 2006; 16: 1449-1460
22. **Aichinger U**, Schulz-Wendtland R, Bautz W. Der Stellenwert von CAD-Systemen. *Radiologe* 2002; 42: 270-274
23. **Jalalian A**, Mashohor SB, Mahmud HR, Saripan MI, Ramli AR, Karasfi B. Computer-aided detection/diagnosis of breast cancer in mammography and ultrasound: a review. *Clin Imaging* 2013; 37: 420-426
24. **Birdwell RL**, Ikeda DM, O'Shaughnessy KF, Sickles EA. Mammographic characteristics of 115 missed cancers later detected with screening mammography and the potential utility of computer-aided detection. *Radiology* 2001; 219: 192-202
25. **Freer TW**, Ulissey MJ. Screening mammography with computer-aided detection: prospective study of 12,860 patients in a community breast center. *Radiology* 2001; 220: 781-786
26. **Ferlay J**, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917
27. **Robert Koch-Institut** und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. Krebs in Deutschland 2007/2008. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2012; 8. Ausgabe
28. **Krainick-Strobel U**, Majer M, Wallwiener D, Junkermann H. Brustkrebsdiagnostik. Update Mammografie-Screening 2012. *Geburtsh Frauenheilk* 2013; 73: 101-104
29. **Fischer U**, Hermann KP. Röntgenmammographie. *Thieme* 2003; 1. Auflage
30. **Sickles EA**. Breast masses: mammographic evaluation. *Radiology* 1989; 173: 297-303
31. **Sakka E**, Prentza A, Koutsouris D. Classification algorithms for microcalcifications in mammograms. *Oncol Rep* 2006; 15: 1049-1055
32. **Fallenberg EM**, Dimitrijevic L, Diekmann F, Diekmann S, Kettritz U, Poellinger A, Bick U, Winzer KJ, Engelken F, **Renz DM**. Impact of magnification views on the characterization of microcalcifications in digital mammography. *Fortschr Röntgenstr* 2013; Sep 2 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1055/s-0033-1350572
33. **Kerlikowske K**, Barclay J. Outcomes of modern screening mammography. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 105-111
34. **Carney PA**, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, Geller BM, Abraham LA, Taplin SH, Dignan M, Cutter G, Ballard-Barbash R. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003; 138: 168-175
35. **Yankaskas BC**, Schell MJ, Bird RE, Desrochers DA. Reassessment of breast cancers missed during routine screening mammography: a community-based study. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 535-541
36. **Bird RE**, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 1992; 184: 613-617
37. **Warren Burhenne LJ**, Wood SA, D'Orsi CJ, Feig SA, Kopans DB, O'Shaughnessy KF, Sickles EA, Tabar L, Vyborny CJ, Castellino RA. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology* 2000; 215: 554-562

38. **Thurfjell EL**, Lernevall KA, Taube AA. Benefit of independent double reading in a population-based mammography screening program. *Radiology* 1994; 191: 241-244
39. **Perry NM**, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S. European guidelines for quality assurance in mammography screening. *European Commission Publication* 2001; 3. Auflage
40. **Interdisziplinäre S3-Leitlinie** für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. *Leitlinienprogramm Onkologie* 2012; Langversion 3.0
41. **Sickles EA**, Ominsky SH, Sollitto RA, Galvin HB, Monticciolo DL. Medical audit of a rapid-throughput mammography screening practice: methodology and results of 27,114 examinations. *Radiology* 1990; 175: 323-327
42. **Cupples TE**, Cunningham JE, Reynolds JC. Impact of computer-aided detection in a regional screening mammography program. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 944-950
43. **Morton MJ**, Whaley DH, Brandt KR, Amrami KK. Screening mammograms: interpretation with computer-aided detection – prospective evaluation. *Radiology* 2006; 239: 375-383
44. **Birdwell RL**, Bhandodkar P, Ikeda DM. Computer-aided detection with screening mammography in a university hospital setting. *Radiology* 2005; 236: 451-457
45. **Yang SK**, Moon WK, Cho N, Park JS, Cha JH, Kim SM, Kim SJ, Im JG. Screening mammography-detected cancers: sensitivity of a computer-aided detection system applied to full-field digital mammograms. *Radiology* 2007; 244: 104-111
46. **Malich A**, Sauner D, Marx C, Facius M, Boehm T, Pfeleiderer SO, Fleck M, Kaiser WA. Influence of breast lesion size and histologic findings on tumor detection rate of a computer-aided detection system. *Radiology* 2003; 228: 851-856
47. **Kim SJ**, Moon WK, Kim SY, Chang JM, Kim SM, Cho N. Comparison of two software versions of a commercially available computer-aided detection (CAD) system for detecting breast cancer. *Acta Radiol* 2010; 51: 482-490
48. **Baker JA**, Rosen EL, Lo JY, Gimenez EI, Walsh R, Soo MS. Computer-aided detection (CAD) in screening mammography: sensitivity of commercial CAD systems for detecting architectural distortion. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 1083-1088
49. **Bick U**. Computerassistierte Diagnose in der Screeningmammographie. *Radiologe* 1996; 36: 72-80
50. **James JJ**, Gilbert FJ, Wallis MG, Gillan MG, Astley SM, Boggis CR, Agbaje OF, Brentnall AR, Duffy SW. Mammographic features of breast cancers at single reading with computer-aided detection and at double reading in a large multicenter prospective trial of computer-aided detection: CADET II. *Radiology* 2010; 256: 379-386
51. **Azavedo E**, Zackrisson S, Mejåre I, Heibert Arnlin M. Is single reading with computer-aided detection (CAD) as good as double reading in mammography screening? A systematic review. *BMC Med Imaging* 2012; 12: 22
52. **Brem RF**, Rapelyea JA, Zisman G, Hoffmeister JW, Desimio MP. Evaluation of breast cancer with a computer-aided detection system by mammographic appearance and histopathology. *Cancer* 2005; 104: 931-935
53. **Obenauer S**, Sohns C, Werner C, Grabbe E. Impact of breast density on computer-aided detection in full-field digital mammography. *J Digit Imaging* 2006; 19: 258-263
54. **Sohns C**, Angic B, Sossalla S, Konietschke F, Obenauer S. Computer-assisted diagnosis in full-field digital mammography – results in dependence of readers experiences. *Breast J* 2010; 16: 490-497

55. **Ciatto S**, Bernardi D, Calabrese M, Durando M, Gentilini MA, Mariscotti G, Monetti F, Moriconi E, Pesce B, Roselli A, Stevanin C, Tapparelli M, Houssami N. A first evaluation of breast radiological density assessment by QUANTRA software as compared to visual classification. *Breast* 2012; 21: 503-506
56. **Tagliafico A**, Tagliafico G, Astengo D, Cavagnetto F, Rosasco R, Rescinito G, Monetti F, Calabrese M. Mammographic density estimation: one-to-one comparison of digital mammography and digital breast tomosynthesis using fully automated software. *Eur Radiol* 2012; 22: 1265-1270
57. **Martin KE**, Helvie MA, Zhou C, Roubidoux MA, Bailey JE, Paramagul C, Blane CE, Klein KA, Sonnad SS, Chan HP. Mammographic density measured with quantitative computer-aided method: comparison with radiologists' estimates and BI-RADS categories. *Radiology* 2006; 240: 656-665
58. **Boyd NF**, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227-236
59. **American College of Radiology**. Breast Imaging Reporting and Data System Mammography Atlas. *American College of Radiology* 2003; 4. Auflage
60. **Redondo A**, Comas M, Macià F, Ferrer F, Murta-Nascimento C, Maristany MT, Molins E, Sala M, Castells X. Inter- and intraradiologist variability in the BI-RADS assessment and breast density categories for screening mammograms. *Br J Radiol* 2012; 85: 1465-1470
61. **Giger ML**, Doi K, MacMahon H, Metz CE, Yin FF. Pulmonary nodules: computer-aided detection in digital chest images. *Radiographics* 1990; 10: 41-51
62. **MacMahon H**, Engelmann R, Behlen FM, Hoffmann KR, Ishida T, Roe C, Metz CE, Doi K. Computer-aided diagnosis of pulmonary nodules: results of a large-scale observer test. *Radiology* 1999; 213: 723-726
63. **Bley TA**, Baumann T, Saueressig U, Pache G, Treier M, Schaefer O, Neitzel U, Langer M, Kotter E. Comparison of radiologist and CAD performance in the detection of CT-confirmed subtle pulmonary nodules on digital chest radiographs. *Invest Radiol* 2008; 43: 343-348
64. **Shiraishi J**, Abe H, Li F, Engelmann R, MacMahon H, Doi K. Computer-aided diagnosis for the detection and classification of lung cancers on chest radiographs: ROC analysis of radiologists' performance. *Acad Radiol* 2006; 13: 995-1003
65. **Nakamura K**, Yoshida H, Engelmann R, MacMahon H, Katsuragawa S, Ishida T, Ashizawa K, Doi K. Computerized analysis of the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with use of artificial neural networks. *Radiology* 2000; 214: 823-830
66. **Shiraishi J**, Abe H, Engelmann R, Aoyama M, MacMahon H, Doi K. Computer-aided diagnosis to distinguish benign from malignant solitary pulmonary nodules on radiographs: ROC analysis of radiologists' performance – initial experience. *Radiology* 2003; 227: 469-474
67. **Peloschek P**, Boesen M, Donner R, Kubassova O, Birngruber E, Patsch J, Mayerhöfer M, Langs G. Assessment of rheumatic diseases with computational radiology: current status and future potential. *Eur J Radiol* 2009; 71: 211-216
68. **Peloschek PL**, Sailer J, Kainberger F, Boegl K, Imhof H. Radiologische Quantifizierung von Gelenkveränderungen. Ein methodischer Überblick. *Radiologe* 2000; 40: 1154-1162
69. **Grassi W**, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998; 27 (Suppl 1): S18-S24

70. **Sharp JT**, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, Decker JL, Genant HK, Gofton JP, Goodman N, et multi al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1326-1335
71. **Larsen A**. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J Rheumatol* 1995; 22: 1974-1975
72. **Sharp JT**, Wolfe F, Lassere M, Boers M, van der Heijde D, Larsen A, Paulus H, Rau R, Strand V. Variability of precision in scoring radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis by experienced readers. *J Rheumatol* 2004; 31: 1062-1072
73. **Pfeil A**, Hansch A, Sommerfeld J, Fröber R, **Renz DM**, Lehmann G, Malich A, Wolf G, Böttcher J. Reproducibility and influence of hand rotation on computer-aided joint space analysis. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 384-388
74. **Angwin J**, Heald G, Lloyd A, Howland K, Davy M, James MF. Reliability and sensitivity of joint space measurements in hand radiographs using computerized image analysis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1825-1836
75. **Lukas C**, Sharp JT, Angwin J, Boers M, Duryea J, Hall JR, Kauffman JA, Landewé R, Langs G, Bernelot Moens HJ, Peloschek P, van der Heijde D. Automated measurement of joint space width in small joints of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1288-1293
76. **Pfeil A**, Schäfer ML, Lehmann G, Seidl BE, Eidner T, Malich A, **Renz DM**, Oelzner P, Hansch A, Wolf G, Hein G, Kaiser WA, Böttcher J. Implementation of Z-scores as an age- and sex-independent parameter for estimating joint space widths in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 717-723
77. **Pfeil A**, Hansch A, Lehmann G, Eidner T, Schäfer ML, Oelzner P, **Renz DM**, Wolf G, Hein G, Kaiser WA, Böttcher J. Impact of sex, age, body mass index and handedness on finger joint space width in patients with prolonged rheumatoid arthritis using computer-aided joint space analysis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 517-524
78. **Pfeil A**, Oelzner P, Bornholdt K, Hansch A, Lehmann G, **Renz DM**, Wolf G, Böttcher J. Joint damage in rheumatoid arthritis: assessment of a new scoring method. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R27
79. **Jergas M**, Uffmann M, Escher H, Glüer CC, Young KC, Grampp S, Köster O, Genant HK. Interobserver variation in the detection of osteopenia by radiography and comparison with dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine. *Skeletal Radiol* 1994; 23: 195-199
80. **Deodhar AA**, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 309-322
81. **Barnett E**, Nordin BE. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol* 1960; 11: 166-174
82. **Adams P**, Davies GT, Sweetnam PM. Observer error and measurements of the metacarpal. *Br J Radiol* 1969; 42: 192-197
83. **Bartl R**. Osteoporose. Prävention, Diagnostik, Therapie. *Thieme* 2010; 4. Auflage
84. **Rosholm A**, Hyldstrup L, Bæksgaard L, Grunkin M, Thodberg HH. Estimation of bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry: theoretical background and clinical testing. *Osteoporos Int* 2001; 12: 961-969
85. **Böttcher J**, Pfeil A, Rosholm A, Sörös P, Petrovitch A, Schaefer ML, Seidl BE, Malich A, Hansch A, Wolf G, Kaiser WA. Computerized quantification of joint space narrowing and periarticular demineralization in patients with rheumatoid arthritis based on digital X-ray radiogrammetry. *Invest Radiol* 2006; 41: 36-44

86. **Mentzel HJ**, Blume J, Böttcher J, Lehmann G, Tuchscherer D, Pfeil A, Kramer A, Malich A, Kauf E, Hein G, Kaiser WA. The potential of digital X-ray radiogrammetry (DXR) in the assessment of osteopenia in children with chronic inflammatory bowel disease. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 415-420
87. **Bouxsein ML**, Palermo L, Yeung C, Black DM. Digital X-ray radiogrammetry predicts hip, wrist and vertebral fracture risk in elderly women: a prospective analysis from the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2002; 13: 358-365
88. **Bach-Mortensen P**, Hyldstrup L, Appleyard M, Hindsø K, Gebuhr P, Sonne-Holm S. Digital X-ray radiogrammetry identifies women at risk of osteoporotic fracture: results from a prospective study. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 1-6
89. **Pfeil A**, Lippold J, Eidner T, Lehmann G, Oelzner P, **Renz DM**, Hansch A, Wolf G, Hein G, Kaiser WA, Böttcher J. Effects of leflunomide and methotrexate in rheumatoid arthritis detected by digital X-ray radiogrammetry and computer-aided joint space analysis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 287-295
90. **Elliot JR**, Fenton AJ, Young T, Mansfield A, Burton C, Wilkinson TJ. The precision of digital X-ray radiogrammetry compared with DXA in subjects with normal bone density or osteoporosis. *J Clin Densitom* 2005; 8: 187-190
91. **Böttcher J**, Pfeil A, Rosholm A, Malich A, Petrovitch A, Heinrich B, Lehmann G, Mentzel HJ, Hein G, Linss W, Kaiser WA. Influence of image-capturing parameters on digital X-ray radiogrammetry. *J Clin Densitom* 2005; 8: 87-94
92. **Sambrook P**, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367: 2010-2018
93. **Gaines JM**, Marx KA, Caudill J, Parrish S, Landsman J, Narrett M, Parrish JM. Older men's knowledge of osteoporosis and the prevalence of risk factors. *J Clin Densitom* 2010; 13: 204-209
94. **Khosla S**. Update in male osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3-10
95. **Thomas-John M**, Codd MB, Manne S, Watts NB, Mongey AB. Risk factors for the development of osteoporosis and osteoporotic fractures among older men. *J Rheumatol* 2009; 36: 1947-1952
96. **Marten K**, Engelke C. Computer-aided detection and automated CT volumetry of pulmonary nodules. *Eur Radiol* 2007; 17: 888-901
97. **Wormanns D**, Kohl G, Klotz E, Marheine A, Beyer F, Heindel W, Diederich S. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. *Eur Radiol* 2004; 14: 86-92
98. **Hein PA**, Romano VC, Rogalla P, Klessen C, Lembcke A, Dicken V, Bornemann L, Bauknecht HC. Linear and volume measurements of pulmonary nodules at different CT dose levels - intrascan and interscan analysis. *Fortschr Röntgenstr* 2009; 181: 24-31
99. **Frericks BB**, Caldarone FC, Nashan B, Savellano DH, Stamm G, Kirchhoff TD, Shin HO, Schenk A, Selle D, Spindler W, Klempnauer J, Peitgen HO, Galanski M. 3D CT modeling of hepatic vessel architecture and volume calculation in living donated liver transplantation. *Eur Radiol* 2004; 14: 326-333
100. **Lukas C**, Hahn HK, Bellenberg B, Rexilius J, Schmid G, Schimrigk SK, Przuntek H, Köster O, Peitgen HO. Sensitivity and reproducibility of a new fast 3D segmentation technique for clinical MR-based brain volumetry in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2004; 46: 906-915
101. **Gavrielides MA**, Kinnard LM, Myers KJ, Petrick N. Noncalcified lung nodules: volumetric assessment with thoracic CT. *Radiology* 2009; 251: 26-37
102. **Bielen D**, Kiss G. Computer-aided detection for CT colonography: update 2007. *Abdom Imaging* 2007; 32: 571-581

103. **Brown MS**, Kim HJ, Abtin F, Da Costa I, Pais R, Ahmad S, Angel E, Ni C, Kleerup EC, Gjertson DW, McNitt-Gray MF, Goldin JG. Reproducibility of lung and lobar volume measurements using computed tomography. *Acad Radiol* 2010; 17: 316-322
104. **Giorgio A**, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1-14
105. **Jack CR Jr**, Bentley MD, Twomey CK, Zinsmeister AR. MR imaging-based volume measurements of the hippocampal formation and anterior temporal lobe: validation studies. *Radiology* 1990; 176: 205-209
106. **Castillo M**. Pituitary gland: development, normal appearances, and magnetic resonance imaging protocols. *Top Magn Reson Imaging* 2005; 16: 259-268
107. **Amar AP**, Weiss MH. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14: 11-23
108. **Kuhl CK**. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007; 244: 672-691
109. **Kuhl CK**, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, Kuhn W, Schild HH. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8469-8476
110. **Pediconi F**, Catalano C, Roselli A, Dominelli V, Cagioli S, Karatasiou A, Pronio A, Kirchin MA, Passariello R. The challenge of imaging dense breast parenchyma: is magnetic resonance mammography the technique of choice? A comparative study with X-ray mammography and whole-breast ultrasound. *Invest Radiol* 2009; 44: 412-421
111. **Sardanelli F**, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, Lattanzio V, Del Maschio A. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1149-1157
112. **Sardanelli F**, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296-1316
113. **Lehman CD**, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, Peacock S, Smazal SF, Maki DD, Julian TB, DePeri ER, Bluemke DA, Schnall MD. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1295-1303
114. **Berg WA**, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830-849
115. **Renz DM**, Böttcher J, Baltzer PA, Dietzel M, Vag T, Gajda M, Camara O, Runnebaum IB, Kaiser WA. The contralateral synchronous breast carcinoma: a comparison of histology, localization, and magnetic resonance imaging characteristics with the primary index cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 449-459
116. **Renz DM**, Baltzer PA, Böttcher J, Thaher F, Gajda M, Camara O, Runnebaum IB, Kaiser WA. Magnetic resonance imaging of inflammatory breast carcinoma and acute mastitis. A comparative study. *Eur Radiol* 2008; 18: 2370-2380
117. **Baum F**, Fischer U, Vosschenrich R, Grabbe E. Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 2002; 12: 1087-1092

118. **Wedegärtner U**, Bick U, Wörtler K, Rummeny E, Bongartz G. Differentiation between benign and malignant findings on MR-mammography: usefulness of morphological criteria. *Eur Radiol* 2001; 11: 1645-1650
119. **American College of Radiology**. Breast Imaging Reporting and Data System MRI Atlas. *American College of Radiology* 2003; 1. Auflage
120. **Peters NH**, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, Mali WP, Moons KG, Peeters PH. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology* 2008; 246: 116-124
121. **Kuhl CK**, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999; 211: 101-110
122. **Baltzer PA**, Freiberg C, Beger S, Vag T, Dietzel M, Herzog AB, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Clinical MR-mammography: are computer-assisted methods superior to visual or manual measurements for curve type analysis? A systematic approach. *Acad Radiol* 2009; 16: 1070-1076
123. **Takeda K**, Kanao S, Okada T, Kataoka M, Ueno T, Toi M, Ishiguro H, Mikami Y, Togashi K. Assessment of CAD-generated tumor volumes measured using MRI in breast cancers before and after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2627-2631
124. **Pediconi F**, Catalano C, Venditti F, Ercolani M, Carotenuto L, Padula S, Moriconi E, Roselli A, Giacomelli L, Kirchin MA, Passariello R. Color-coded automated signal intensity curves for detection and characterization of breast lesions: preliminary evaluation of a new software package for integrated magnetic resonance-based breast imaging. *Invest Radiol* 2005; 40: 448-457
125. **Baltzer PA**, Dietzel M, Vag T, Beger S, Freiberg C, Herzog AB, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Can color-coded parametric maps improve dynamic enhancement pattern analysis in MR mammography? *Fortschr Röntgenstr* 2010; 182: 254-260
126. **Meeuwis C**, van de Ven SM, Stapper G, Fernandez Gallardo AM, van den Bosch MA, Mali WP, Veldhuis WB. Computer-aided detection (CAD) for breast MRI: evaluation of efficacy at 3.0 T. *Eur Radiol* 2010; 20: 522-528
127. **Ikeda DM**, Hylton NM, Kinkel K, Hochman MG, Kuhl CK, Kaiser WA, Weinreb JC, Smazal SF, Degani H, Viehweg P, Barclay J, Schnall MD. Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 889-895
128. **Stoutjesdijk MJ**, Fütterer JJ, Boetes C, van Die LE, Jager G, Barentsz JO. Variability in the description of morphologic and contrast enhancement characteristics of breast lesions on magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2005; 40: 355-362
129. **Newell D**, Nie K, Chen JH, Hsu CC, Yu HJ, Nalcioglu O, Su MY. Selection of diagnostic features on breast MRI to differentiate between malignant and benign lesions using computer-aided diagnosis: differences in lesions presenting as mass and non-mass-like enhancement. *Eur Radiol* 2010; 20: 771-781
130. **Nie K**, Chen JH, Yu HJ, Chu Y, Nalcioglu O, Su MY. Quantitative analysis of lesion morphology and texture features for diagnostic prediction in breast MRI. *Acad Radiol* 2008; 15: 1513-1525
131. **Meinel LA**, Stolpen AH, Berbaum KS, Fajardo LL, Reinhardt JM. Breast MRI lesion classification: improved performance of human readers with a backpropagation neural network computer-aided diagnosis (CAD) system. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 89-95
132. **Mauri D**, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-194

133. **Swain SM**, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN Jr, Bader J, Wesley MN, Steinberg SM, Lippman ME. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 3889-3894
134. **Tofts PS**, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med* 1991; 17: 357-367
135. **Brix G**, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 621-628
136. **Veltman J**, Stoutjesdijk M, Mann R, Huisman HJ, Barentsz JO, Blickman JG, Boetes C. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: the value of pharmacokinetic parameters derived from fast dynamic imaging during initial enhancement in classifying lesions. *Eur Radiol* 2008; 18: 1123-1133
137. **El Khouli RH**, Macura KJ, Kamel IR, Jacobs MA, Bluemke DA. 3-T dynamic contrast-enhanced MRI of the breast: pharmacokinetic parameters versus conventional kinetic curve analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 1498-1505
138. **Ho WT**, Lam PW. Clinical performance of computer-assisted detection (CAD) system in detecting carcinoma in breasts of different densities. *Clin Radiol* 2003; 58: 133-136
139. **Brem RF**, Hoffmeister JW, Rapelyea JA, Zisman G, Mohtashemi K, Jindal G, Disimio MP, Rogers SK. Impact of breast density on computer-aided detection for breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 439-444
140. **Nunes FL**, Schiabel H, Benatti RH. Contrast enhancement in dense breast images using the modulation transfer function. *Med Phys* 2002; 29: 2925-2936
141. **Singh JM**, Fallenberg EM, Diekmann F, **Renz DM**, Witlandt R, Bick U, Engelken F. Volumetric breast density assessment: reproducibility in serial examinations and comparison with visual assessment. *Fortschr Röntgenstr* 2013; 185: 844-848
142. **Balleyguier C**, Kinkel K, Fermanian J, Malan S, Djen G, Taourel P, Helenon O. Computer-aided detection (CAD) in mammography: does it help the junior or the senior radiologist? *Eur J Radiol* 2005; 54: 90-96
143. **Dorrius MD**, Jansen-van der Weide MC, van Ooijen PM, Pijnappel RM, Oudkerk M. Computer-aided detection in breast MRI: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2011; 21: 1600-1608
144. **Veltman J**, Mann RM, Meijer FJ, Heesakkers RA, Heufke M, Blickman JG, Boetes C. The additional value of three time point color coding in dynamic contrast-enhanced MRI of the breast for inexperienced and experienced readers. *Eur J Radiol* 2010; 74: 514-518
145. **Lehman CD**, Blume JD, DeMartini WB, Hylton NM, Herman B, Schnall MD. Accuracy and interpretation time of computer-aided detection among novice and experienced breast MRI readers. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: W683-W689
146. **Gilhuijs KG**, Giger ML, Bick U. Computerized analysis of breast lesions in three dimensions using dynamic magnetic-resonance imaging. *Med Phys* 1998; 25: 1647-1654
147. **Vag T**, Baltzer PA, Dietzel M, Zoubi R, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Kinetic analysis of lesions without mass effect on breast MRI using manual and computer-assisted methods. *Eur Radiol* 2011; 21: 893-898
148. **Kuhl CK**, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, Kuhn W, Schild HH. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007; 370: 485-492
149. **Vag T**, Baltzer PA, **Renz DM**, Pfeleiderer SO, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Diagnosis of ductal carcinoma in situ using contrast-enhanced magnetic resonance mammography compared with conventional mammography. *Clin Imaging* 2008; 32: 438-442

150. **Facius M, Renz DM**, Neubauer H, Böttcher J, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Characteristics of ductal carcinoma in situ in magnetic resonance imaging. *Clin Imaging* 2007; 31: 394-400
151. **Kuhl CK**, Klaschik S, Mielcarek P, Gieseke J, Wardelmann E, Schild HH. Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 187-196
152. **Baltzer PA**, Yang F, Dietzel M, Herzog A, Simon A, Vag T, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Sensitivity and specificity of unilateral edema on T2w-TSE sequences in MR-mammography considering 974 histologically verified lesions. *Breast J* 2010; 16: 233-239
153. **DeMartini WB**, Lehman CD, Peacock S, Russell MT. Computer-aided detection applied to breast MRI: assessment of CAD-generated enhancement and tumor sizes in breast cancers before and after neoadjuvant chemotherapy. *Acad Radiol* 2005; 12: 806-814
154. **Yi A**, Cho N, Im SA, Chang JM, Kim SJ, Moon HG, Han W, Park IA, Noh DY, Moon WK. Survival outcomes of breast cancer patients who receive neoadjuvant chemotherapy: association with dynamic contrast-enhanced MR imaging with computer-aided evaluation. *Radiology* 2013; 268: 662-672
155. **Yuan Y**, Chen XS, Liu SY, Shen KW. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: 260-268
156. **Wasser K**, Sinn HP, Fink C, Klein SK, Junkermann H, Lüdemann HP, Zuna I, Delorme S. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2003; 13: 1213-1223
157. **Kim HJ**, Im YH, Han BK, Choi N, Lee J, Kim JH, Choi YL, Ahn JS, Nam SJ, Park YS, Choe YH, Ko YH, Yang JH. Accuracy of MRI for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: relation to response patterns on MRI. *Acta Oncol* 2007; 46: 996-1003
158. **Grant DS**, Williams TL, Zahaczewsky M, Dicker AP. Comparison of antiangiogenic activities using paclitaxel (taxol) and docetaxel (taxotere). *Int J Cancer* 2003; 104: 121-129
159. **Froeling V**, Diekmann F, **Renz DM**, Fallenberg EM, Steffen IG, Diekmann S, Lawaczeck R, Schmitzberger FF. Correlation of contrast agent kinetics between iodinated contrast-enhanced spectral tomosynthesis and gadolinium-enhanced MRI of breast lesions. *Eur Radiol* 2013; 23: 1528-1536
160. **Takeda K**, Kanao S, Okada T, Kataoka M, Ueno T, Toi M, Ishiguro H, Mikami Y, Togashi K. Assessment of CAD-generated tumor volumes measured using MRI in breast cancers before and after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2627-2631
161. **Trombetti A**, Herrmann F, Hoffmeyer P, Schurch MA, Bonjour JP, Rizzoli R. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 731-737
162. **Vaseenon T**, Luevitoonvechkij S, Wongtriratanachai P, Rojanasthien S. Long-term mortality after osteoporotic hip fracture in Chiang Mai, Thailand. *J Clin Densitom* 2010; 13: 63-67
163. **Eichler J**. Inaktivitätsosteoporose. *Z Rheumaforsch* 1972; 31: 367-387
164. **Frey-Rindova P**, de Bruin ED, Stüssi E, Dambacher MA, Dietz V. Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by peripheral quantitative computed tomography. *Spinal Cord* 2000; 38: 26-32
165. **Uthhoff HK**, Jaworski ZF. Bone loss in response to long-term immobilisation. *J Bone Joint Surg Br* 1978; 60: 420-429

166. **Frotzler A**, Berger M, Knecht H, Eser P. Bone steady-state is established at reduced bone strength after spinal cord injury: a longitudinal study using peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Bone* 2008; 43: 549-555
167. **Claes L**, Burri C. Mechanische und histologische Befunde bei Inaktivitätsosteoporose. *Hefte Unfallheilkd* 1979; 138: 297-302
168. **Modlesky CM**, Slade JM, Bickel CS, Meyer RA, Dudley GA. Deteriorated geometric structure and strength of the midfemur in men with complete spinal cord injury. *Bone* 2005; 36: 331-339
169. **Sherk VD**, Bembem MG, Bembem DA. BMD and bone geometry in transtibial and transfemoral amputees. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1449-1457
170. **Schäfer ML**, Pfeil A, **Renz DM**, Lehmann G, Schmidt M, Hansch A, Hein G, Wolf G, Kaiser WA, Böttcher J. Effects of long-term immobilisation on cortical bone mass after traumatic amputation of the phalanges estimated by digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1291-1299
171. **Russo CR**, Lauretani F, Seeman E, Bartali B, Bandinelli S, Di Iorio A, Guralnik J, Ferrucci L. Structural adaptations to bone loss in aging men and women. *Bone* 2006; 38: 112-118
172. **Maggio D**, Pacifici R, Cherubini A, Simonelli G, Luchetti M, Aisa MC, Cucinotta D, Adami S, Senin U. Age-related cortical bone loss at the metacarpal. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 94-97
173. **Achenbach T**, Vomweg T, Heussel CP, Thelen M, Kauczor HU. Computerunterstützte Diagnostik in der Thoraxradiologie – aktuelle Schwerpunkte und Techniken. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175: 1471-1481
174. **Williams TC**, DeMartini WB, Partridge SC, Peacock S, Lehman CD. Breast MR imaging: computer-aided evaluation program for discriminating benign from malignant lesions. *Radiology* 2007; 244: 94-103
175. **Mayer D**, Vomweg TW, Faber H, Weinheimer O, Mattiuzzi M, Buscema M, Düber C. Fully automatic breast cancer diagnosis in contrast enhanced MRI. *Int J CARS* 2006; 1: 325-343
176. **Burt PJ**. The pyramid as a structure for efficient computation. In: Rosenfeld A (Hrsg.). Multiresolution image processing and analysis. *Springer Series in Information Sciences* 1984; 6-35
177. **Haris K**, Efstratiadis SN, Maglaveras N, Katsaggelos AK. Hybrid image segmentation using watersheds and fast region merging. *IEEE Trans Image Process* 1998; 7: 1684-1699
178. **Hahn HK**, Peitgen HO. IWT – Interactive Watershed Transform: a hierarchical method for efficient interactive and automated segmentation of multidimensional grayscale images. *Proc Medical Imaging SPIE* 2003; 5032: 643-653
179. **Hahn HK**, Millar WS, Klinghammer O, Durkin MS, Tulipano PK, Peitgen HO. A reliable and efficient method for cerebral ventricular volumetry in pediatric neuroimaging. *Methods Inf Med* 2004; 43: 376-382
180. **Giesel FL**, Hahn HK, Thomann PA, Widjaja E, Wignall E, von Tengg-Kobligk H, Pantel J, Griffiths PD, Peitgen HO, Schroder J, Essig M. Temporal horn index and volume of medial temporal lobe atrophy using a new semiautomated method for rapid and precise assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1454-1458
181. **Jansen SA**, Shimauchi A, Zak L, Fan X, Wood AM, Karczmar GS, Newstead GM. Kinetic curves of malignant lesions are not consistent across MRI systems: need for improved standardization of breast dynamic contrast-enhanced MRI acquisition. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 832-839

182. **Pediconi F**, Catalano C, Occhiato R, Venditti F, Fraioli F, Napoli A, Kirchin MA, Passariello R. Breast lesion detection and characterization at contrast-enhanced MR mammography: gadobenate dimeglumine versus gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 2005; 237: 45-56
183. **Makkat S**, Luypaert R, Sourbron S, Stadnik T, De Mey J. Assessment of tumor blood flow in breast tumors with T1-dynamic contrast-enhanced MR imaging: impact of dose reduction and the use of a prebolus technique on diagnostic efficacy. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 556-561
184. **Sohns C**, Angic BC, Sossalla S, Konietschke F, Obenauer S. CAD in full-field digital mammography – influence of reader experience and application of CAD on interpretation of time. *Clin Imaging* 2010; 34: 418-424
185. **Lawaczeck R**, Jost G, Pietsch H. Pharmacokinetics of contrast media in humans: model with circulation, distribution, and renal excretion. *Invest Radiol* 2011; 46: 576-585

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology (Amerikanische Vereinigung für Radiologie)
BI-RADS	Breast imaging reporting and data system (Standardisierte internationale Klassifikation zur Befundung in der Brustbildgebung)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BV	Breast volume (Brustvolumen)
bzw.	beziehungsweise
ca.	Lateinisch: circa (ungefähr)
CA	California (Kalifornien)
CAD	Computer-aided detection/ diagnosis (Computerunterstützte Detektion/ Diagnostik) oder auch Computer-assisted detection/ diagnosis (Computerassistierte Detektion/ Diagnostik)
CADe	Computerunterstützte/ Computerassistierte Detektion
CADx	Computerunterstützte/ Computerassistierte Diagnostik
CAJSA	Computer-aided joint space analysis (Computerassistierte Gelenkspaltweitemessung)
CT	Computertomographie
DCIS	Ductal carcinoma in situ (Duktales Karzinom in situ)
d.h.	das heißt
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry (Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie)
DXR	Digital X-ray radiogrammetry (Digitale Radiogrammetrie)
DXR-BMD	Bone mineral density (Knochenmineraldichte), erfasst mittels der DXR
DXR-CT	Cortical thickness (Kortikale Dicke), erfasst mittels der DXR
DXR-MCI	Metacarpal index (Metakarpal-Index), berechnet mittels der DXR
DXR-MD	Medullary diameter (Innerer Knochenmarkdurchmesser), erfasst mittels der DXR
DXR-W	Width (Weite, Äußerer Knochendurchmesser), erfasst mittels der DXR
et al.	Lateinisch: et alii oder et aliae (und andere)
etc.	Lateinisch: et cetera (und so weiter)
FDA	Food and Drug Administration (Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde in den Vereinigten Staaten von Amerika)

FTV	Fibroglandular tissue volume (Volumen des Drüsenparenchyms)
ICC	Intraclass correlation coefficient (Intraklassen-Korrelationskoeffizient)
IL	Illinois
i.v.	intravenös
IWT	Interactive watershed transform (Interaktive Wasserscheiden-Transformation)
KM	Kontrastmittel
KNN	Künstliche Neuronale Netze (Artificial neural networks, ANN)
MA	Massachusetts
MDI	Morpho-Dynamik-Index
mind.	mindestens
MLO	Mediolateral-oblique
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
NY	New York
PD	Breast percent density (Prozentualer Anteil des Drüsenparenchyms am gesamten Brustvolumen)
pQCT	periphere Quantitative Computertomographie
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors (standardisierte Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren)
ROI	Region of interest (interessierende Region)
s.	siehe
τ	Altgriechisches Alphabet: Tau
u.a.	unter anderem
U.K.	United Kingdom (Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland)
U.S.A.	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
u.v.m.	und vieles mehr
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	Lateinisch: versus (gegenüber)
WI	Wisconsin
z.B.	zum Beispiel

8.2. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir auf meinem akademischen Weg hilfreich zur Seite gestanden und damit zum Gelingen dieser Habilitation beigetragen haben. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernd Hamm, Leiter des CharitéCentrums 6, der mir durch seine großzügige Unterstützung die Möglichkeit eröffnete, diese Arbeit zu erstellen. Seine intensive Förderung schuf die fachlichen und technischen Voraussetzungen, die vorliegende Arbeit durchzuführen und abzuschließen. An dieser Stelle möchte ich mich auch bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Werner A. Kaiser, Direktor des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie I des Universitätsklinikums Jena, besonders bedanken, der meine wissenschaftlichen Anfänge in großem Maße begleitete und engagiert förderte.

Bei der Durchführung der vorgelegten Studien haben mich folgende Personen maßgeblich unterstützt, bei denen ich mich ebenfalls besonders bedanken möchte:

- Den Herren Dr. Toni Vomweg, Heiner Faber und Dirk Iwamaru (alle Firma CADMEI, Bingen) für die Entwicklung der Software Breast MRI Carebox (Bracco Imaging, Mailand, Italien) und deren Bereitstellung zur detaillierten klinischen Evaluation;
- Herrn Dr. Anders Rosholm als Patentinhaber und wissenschaftlicher Wegbereiter für die gerätetechnische Ausstattung der Digitalen Radiogrammetrie;
- Herrn Prof. Dr. Horst K. Hahn (Fraunhofer MEVIS, Bremen) für die Entwicklung der MR-Volumetrie der Hypophyse und die Zusammenarbeit bei der Evaluation;
- Herrn PD Dr. Rüdiger Lawaczek für die Konzeption des evaluierten pharmakokinetischen Modells für die MR-Mammographie;
- Alle Autoren der in dieser Habilitationsschrift eingeschlossenen Publikationen und alle Personen und Firmen, die in den Danksagungen der Originalarbeiten genannt sind, haben zum Zustandekommen der jeweiligen Publikation dankenswerterweise beigetragen.

Mein Dank geht darüber hinaus an alle aktuellen und ehemaligen Kolleginnen und Kollegen der radiologischen Institute der Charité Berlin und des Universitätsklinikums Jena, die meinen beruflichen Weg und meine wissenschaftliche Arbeit unterstützt haben. Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meiner Familie bedanken: Meinem Lebenspartner PD Dr. Joachim Böttcher und meiner Mutter Inge Renz, denen beiden diese Habilitationsschrift gewidmet ist.

8.3. 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.

Berlin, den 25.11.2013

Dr. med. Diane M. Renz