

Aus dem CharitéCentrum für diagnostische und interventionelle Radiologie und
Nuklearmedizin
Institut für Radiologie, Campus Mitte
Direktor: Prof. B. Hamm

Habilitationsschrift

Radiologisch-onkologische Schnittbildgebung mittels Computertomographie und Magnetresonanztomographie: Tumordetektion, -volumetrie, -perfusion und -diffusion

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Patrick Alexander Hein
Geboren am 15.06.1974 in München

Eingereicht: April 2010

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grütters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. E. Rummeny
2. Gutachter: Prof. Dr. med. S. Feuerbach

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielstellung	3
1.1. Einleitung	3
1.2. Zielstellung	5
2. Technische Grundlagen und spezifische Fragestellungen	6
2.1. Computer-assistierte Tumordetektion	6
2.2. Semi-automatische Segmentation und Tumorumetrie	8
2.3. Diffusionsbildgebung und Perfusionsuntersuchungen in der Tumordetektion	10
2.4. Perfusionsuntersuchungen und Diffusionsbildgebung im Therapieverlauf	13
2.5. Diffusionsbildgebung zur Differenzialdiagnostik in der posttherapeutischen Verlaufskontrolle	15
3. Eigene Originalarbeiten	17
3.1. Computer-assistierte Tumordetektion	17
3.1.1. Computer-assistierte Detektion pulmonaler Rundherde	17
3.1.2. Computer-assistierte Detektion in der CT-Kolographie	27
3.2. Semi-automatische Segmentation und Tumorumetrie	35
3.2.1. Volumetrie in der Thorax-CT – Ultra-Niedrigdosis-CT vs. Standarddosis-CT	35
3.2.2. Volumetrie in der Thorax-CT – Volumetrie vs. lineare Messungen	46
3.2.3. Volumetrie Hirnmetastasen in der cerebralen MRT	55
3.3. Diffusionsbildgebung und Perfusionsuntersuchungen in der Tumordetektion	64
3.3.1. Atemgetriggerte diffusions-gewichtete MRT fokaler Leberläsionen	64
3.3.2. CT-Perfusionsuntersuchung bei Patienten mit primärem Pankreaskarzinom	72
3.4. Perfusionsuntersuchungen und Diffusionsbildgebung im Therapieverlauf	79
3.4.1. DWI bei Patienten mit primärem Rektumkarzinom im Therapieverlauf	79
3.4.2. MR-Perfusion und DWI bei Patienten mit primärem Rektumkarzinom	89
3.5. Diffusionsbildgebung in der posttherapeutischen Verlaufskontrolle	98
3.5.1. DWI nach Radiatio bei Patienten mit höhergradigen Gliomen	98
4. Diskussion	108
5. Zusammenfassung	116
6. Literaturverzeichnis	119
Erklärung	126
Danksagung	127

1. EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG

1.1. Einleitung

Schnittbildverfahren besitzen einen sehr hohen klinischen Stellenwert in der radiologisch-onkologischen Diagnostik. Dabei beschränkt sich das Indikationsspektrum der am häufigsten angewendeten Modalitäten, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), nicht nur auf die Detektion der Malignome. Durch kontrastmittelunterstützte Untersuchungen in der Computertomographie und in der Magnetresonanztomographie können Tumore sowohl anhand ihres Wachstums- bzw. Infiltrationsmusters als auch aufgrund ihres Kontrastmittelverhaltens in dynamischen, mehrphasischen Untersuchungen bezüglich ihrer Dignität eingeordnet werden. Die in der klinischen Routine radiologisch gewonnenen Informationen dienen gleichzeitig einer morphometrischen Charakterisierung der Tumore hinsichtlich Größe und Beziehung zu Nachbarstrukturen im Rahmen des Tumorstaging. Zudem sichern Verlaufsuntersuchungen mittels CT oder MRT eine adäquate Klassifizierung der Tumore während einer onkologischen Therapie bzw. im posttherapeutischen Verlauf.

Fortschritte auf dem Gebiet der CT- bzw. MRT-Technik und eine Weiterentwicklung der Untersuchungsprotokolle ermöglichten eine fortlaufende Optimierung der Bildqualität und somit der Detektion, Darstellung und Klassifizierung von Tumoren. In der Computertomographie stellte vor allem die Entwicklung der Spiral-Technik einen Quantensprung dar in der Darstellung von Organregionen und damit auch von malignen Prozessen (1, 2). Die Weiterentwicklung zu Mehrzeilen-Systemen mit bis zu 320 Detektorzeilen führte zu einer deutlichen Verkürzung der Untersuchungszeit und einer sehr hohen zeitlichen (bis 75 ms) und örtlichen Auflösung (bis 0,35 mm) bei gleichzeitiger Reduzierung von Bewegungsartefakten (3). Die technischen Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der MRT haben das Indikationsspektrum dieser Untersuchungsmodalität ebenfalls fortlaufend erweitert. Leistungsfähige Gradientensysteme in Kombination mit Oberflächenspulen haben die Bildqualität entscheidend verbessert. Schnelle Pulssequenzen in Atemanhaltetechnik bzw. atemgetriggerte Sequenzen haben durch Atmung und Peristaltik verursachte Bewegungsartefakte deutlich vermindert.

Durch die Akquisition von Dünnschicht- bzw. Volumendatensätzen mit einer Schichtdicke von 0,5 mm und annähernd isotropen Volumenelementen (Voxeln) ist

eine Reformatierung der Bilddaten in axiale, koronale oder sagittale Raumebenen zum Standardverfahren geworden. Ein Volumendatensatz ist die entscheidende Voraussetzung einer dreidimensionalen Darstellung von Organsystemen. Die gewonnene dreidimensionale Darstellung kann sowohl zur primären Diagnostik als auch zur präoperativen Planung von Tumorresektionen genutzt werden (4).

Geräte- und softwaretechnische Fortschritte gepaart mit einer optimierten Untersuchungsdurchführung bildeten auch die Voraussetzung für neue Untersuchungs- und Bildevaluationsverfahren. Hierzu sind unter anderem die CT-Kolographie, CT-/MR-Perfusionsuntersuchungen, die diffusionsgewichtete MRT, computer-assistierte Detektions- (CAD-) Systeme und die semi-automatische Tumorummetrie zu zählen.

Die CT-Kolographie ist eine Untersuchungstechnik, die aus der konventionellen radiologischen Durchleuchtung auf die modernen Schnittbildverfahren übertragen wurde und die Doppelkontrastdarstellung des Dickdarms zu ersetzen vermag. Sie hat sich in den letzten Jahren als sehr sensitive Methode zur Detektion von kolorektalen Polypen und Karzinomen etabliert und bildet eine anerkannte Alternative zur fiberoptischen Koloskopie (5-7). Die weitgehend bewegungsartefaktfreie Darstellung der Dickdarmwand wird unter anderem durch Spasmolyse, automatische rektale Insufflation von CO₂-Gas und eine schnelle Untersuchung mittels eines Mehrzeilen-Spiral CT (MSCT) in einem Atemstopp gesichert (8). Wegen der optionalen dreidimensionalen Darstellung des Lumens in der Bildnachverarbeitung wird die Technik auch als virtuelle Koloskopie bezeichnet.

CT- und MRT-Perfusionsuntersuchungen sowie die diffusionsgewichtete MRT werden neben dem neuroradiologischen Hauptanwendungsgebiet (9-11] auch in der Tumordiagnostik genutzt. Eine repetitive, sehr schnelle Bilddatenakquisition der Tumorregion in der CT oder MRT nach Kontrastmittelapplikation ermöglicht die Ermittlung von Perfusionsparametern, welche wichtige Aussagen über die Mikrozirkulation der Tumoren zulassen (12, 13). Die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung (Diffusion-Weighted Imaging; DWI) basiert ebenfalls auf schnellen MR-Sequenzen und ist Basis der Schlaganfalldiagnostik. Zunehmend wird die spezielle MR-Bildgebung zur Detektion und zur Charakterisierung von Tumoren durch Ermittlung der Mikrostruktur des zu untersuchenden Gewebes in der onkologischen Diagnostik angewendet [14-17].

Software-basierte Techniken zur qualitativ hochwertigen computer-assistierten Detektion und Segmentation von Tumoren basieren auf Dünnschichtdatensätzen akquiriert mit CT oder MRT (18-21). So ermöglichen

komplexe mathematische Prozesse die Differenzierung einer potenziell pathologischen Raumforderung gegenüber dem umgebenden Gewebe. Die Raumforderung wird dem Radiologen durch das Detektionssystem präsentiert (computer-assistierte Detektion). Eine adäquate Abgrenzung von Nachbarstrukturen und dreidimensionale Konturierung (Segmentierung) kann zudem zur Volumenbestimmung der Raumforderung genutzt werden.

1.2. Zielstellung

Es besteht die Motivation zu einer fortlaufenden Optimierung der radiologischen Tumordiagnostik. Die durchgeführten Studien beziehen sich auf annähernd alle durch Bildgebung gesteuerten Aspekte im Rahmen des klinisch-onkologischen Managements von Patienten, mit folgenden Hypothesen:

- Auf dem Gebiet der Tumordetektion kann der Einsatz einer software-basierten, computer-assistierten Detektion von Tumoren subjektive Wahrnehmungsfehler im Befundungsprozess verringern.
- Im Rahmen des Stagings und Re-Stagings der Tumore kann eine semi-automatische Volumetrie von Tumoren die Messvariabilität linearer Messungen und somit Fehleinschätzungen bei der Bestimmung der Tumorausdehnung reduzieren.
- Die Detektion und Charakterisierung von Tumoren können neben den standardisierten, mehrphasischen kontrastmittelgestützten Untersuchungen durch den Einsatz von Perfusions- und Diffusionsmessungen erweitert werden.
- Mittels Bildgebung gewonnene Informationen über Mikrozirkulation (Tumorperfusion) und Gewebeeigenschaften (Tumordiffusion) der Tumore können zum Therapiemonitoring und gegebenenfalls als Prediktionsparameter für das Ansprechen auf eine Therapie herangezogen werden.
- Im Rahmen des posttherapeutischen Re-Staging von Tumoren können Diffusionsuntersuchungen die Differenzialdiagnostik unterstützen und die Abgrenzung eines Tumorrezidivs von Therapieeffekten erleichtern.

2. TECHNISCHE GRUNDLAGEN UND SPEZIFISCHE ZIELSTELLUNGEN

2.1. Computer-assistierte Tumordetektion

Die Geräteentwicklung der Computertomographie hat dazu geführt, dass durch Dünnschichtrekonstruktion und Submillimeterschichtdicken komplexe anatomische Details und pathologische Prozesse visualisiert und detektiert werden können. Im Gegenzug sieht sich der Radiologe einer Daten- bzw. Informationsflut von zum Teil mehr als 1000 Schichtbildern innerhalb eines Datensatzes ausgesetzt, welche sich ihrerseits kontraproduktiv auf die Detektion der Pathologien auswirken können (22). Subjektive Wahrnehmungsfehler sind weiterhin der Hauptgrund für eine fehlende Detektion von Pathologien bzw. Tumoren. Folglich wurden computer-assistierte Detektionssysteme (CAD) zur Anwendung in der Schnittbildgebung entwickelt, um eine Hilfestellung in der klinisch-radiologischen Entscheidungsfindung anzubieten und letztere zu verbessern.

Zwei Anwendungsgebiete von CAD-Systemen sind die Detektion pulmonaler Rundherde in der Thorax-CT und die Detektion kolorektaler Polypen und Karzinome in der CT-Kolographie (CT Colonography, CTC). Das Prinzip bzw. der Ablauf einer CAD lässt sich wie folgt zusammenfassen: Der Akquisition der axialen Schichtbilder folgt die Generierung eines Volumendatensatzes mit isotropen Voxeln. Das Zielorgan wird durch das System segmentiert, gewissermaßen aus dem gesamten Datensatz herausgelöst, und volumetrische Eigenschaften werden von Rundherden bzw. polypoiden Strukturen im Dickdarmlumen extrahiert. Der Extraktion der Strukturen folgt eine Analyse, Bewertung und schließlich Detektion einer Läsion. Die detektierten Läsionen werden dem Radiologen durch die CAD-Systeme präsentiert und können als richtig- oder falsch-positive Herde eingeordnet werden (23, 24).

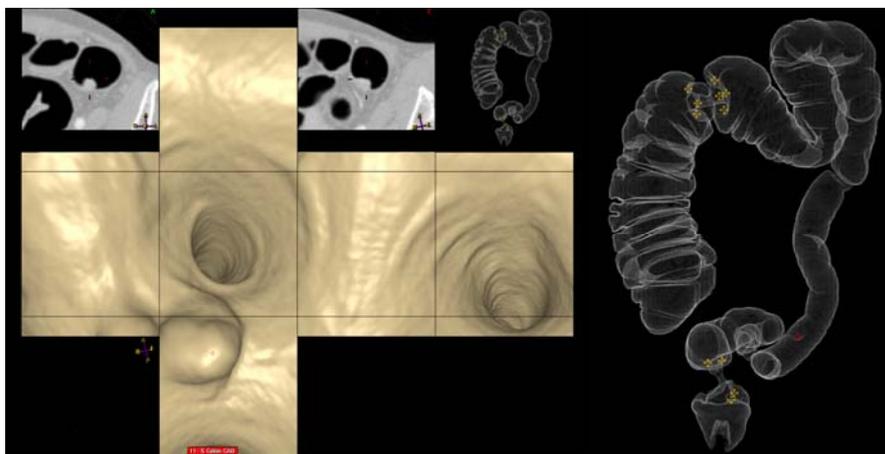
Abbildung 1 zeigt die Präsentation der Ergebnisse einer CAD-Analyse von Thorax-CT-Daten mit Detektion pulmonaler Rundherde sowie der Analyse einer CTC mit Detektion kolorektaler Polypen und Karzinome.

Abbildung 1:**Abbildung 1A**

Präsentation von CAD-Markern nach Analyse eines Thorax-CT zur Detektion pulmonaler Rundherde durch ein CAD-System in einem axialen CT-Schnittbild (aus Publikation 1) und Präsentation der Marker in einer Dickschicht-Maximum-Intensitäts-Projektion

**Abbildung 1B**

Präsentation von CAD-Markern nach Analyse einer CTC durch ein CAD-System zur Detektion von Polypen und Karzinomen in einer endoluminalen Ansicht des Dickdarmlumens und in einer dreidimensionalen Darstellung des Dickdarms (Pseudo-KE-Darstellung) (aus Publikation 2)



Wenngleich unterschiedliche CAD-Systeme in den genannten Anwendungsgebieten bisher in mehreren Studien untersucht wurden [25-31], so bedarf es einer weiteren Evaluation von CAD-Systemen hinsichtlich Unterschieden in bzw. Einflussfaktoren auf deren Leistungsfähigkeit. Wir untersuchten den Einfluss einer Strahlendosisreduktion mit Akquisition eines Ultra-Niedrigdosis-Thorax-CT-Datensatzes auf die Leistungsfähigkeit von CAD-Systemen zur Detektion pulmonaler Rundherde (Publikation 1). Als Referenz wurden Standarddosis-CT-

Datensätze in dem gleichen Untersuchungsgang akquiriert. Die CT-Datensätze auf unterschiedlichem Dosisniveau wurden durch zwei CAD-Systeme analysiert. Zielstellungen der Studie waren:

- Vergleich der Leistungsfähigkeit von zwei CAD-Systemen zur Detektion pulmonaler Rundherde in Thorax-CT-Datensätzen
- Evaluation eines Einflusses einer Dosisreduktion auf die Qualität der computer-assistierten Detektion - CAD auf Basis der Standarddosis-CT vs. Ultra-Niedrigdosis-CT

In einer weiteren Studie (Publikation 2) wurden in der klinischen Routine akquirierte CT-Kolographie-Datensätze retrospektiv durch drei unterschiedliche CAD-Systeme analysiert. Die in den CT-Kolographien enthaltenen, gesicherten Polypen bzw. Karzinome wurden in einer Polypen-Datenbank zusammengefasst und mit den Ergebnissen der CAD-Analysen verglichen. Hierdurch konnte die Sensitivität der computer-assistierten Detektion der verschiedenen Systeme ermittelt werden. Zielstellung der Studie war:

- Vergleich von drei unterschiedlichen CAD-Systemen zur Detektion polypoider Raumforderungen und kolorektaler Karzinome in der CT-Kolographie.

2.2. Semi-automatische Segmentation und Tumorvolumetrie

Wie bereits in den Grundlagen zu 2.1. angeführt, bilden Dünnschichtdaten aus der Schichtbildgebung die Grundlage für eine adäquate Segmentation von Läsionen bzw. Tumoren. Eine möglichst präzise Abtrennung von umgebenden Strukturen kann durch unterschiedliche mathematische Modelle realisiert werden und zur Volumenbestimmung der Läsionen dienen. Die komplexen Modelle beruhen vornehmlich auf zwei Ansätzen: einem dichtebasierten Ansatz, der Differenzierung der Läsion vom umgebenden Gewebe durch Dichteunterschiede (CT) bzw. Signalintensitätsunterschiede (MRT), und einem modellbasierten Ansatz, der Erkennung einer Läsion als tumoröse, kompakte Form und Differenzierung der Form vom umgebenden Gewebe. Zum Zwecke der komplexen mathematischen Segmentation nutzen die Systeme erstellte Matrizen und Densitäts- bzw. Intensitäts-Histogramm-Analysen aus den CT- oder MR-Quellbildern und bestimmen die Kontur der Läsion über Schrumpfungs- bzw. Wachstumsprozesse sowie über Fusions- bzw. Subtraktionsprozesse unter Zuhilfenahme der erstellten Objektmatrizen (32, 23, Abbildung 2)

Abbildung 2:

Abbildung 2A

Schematische Darstellung der komplexen Segmentationsprozesse aus (32)

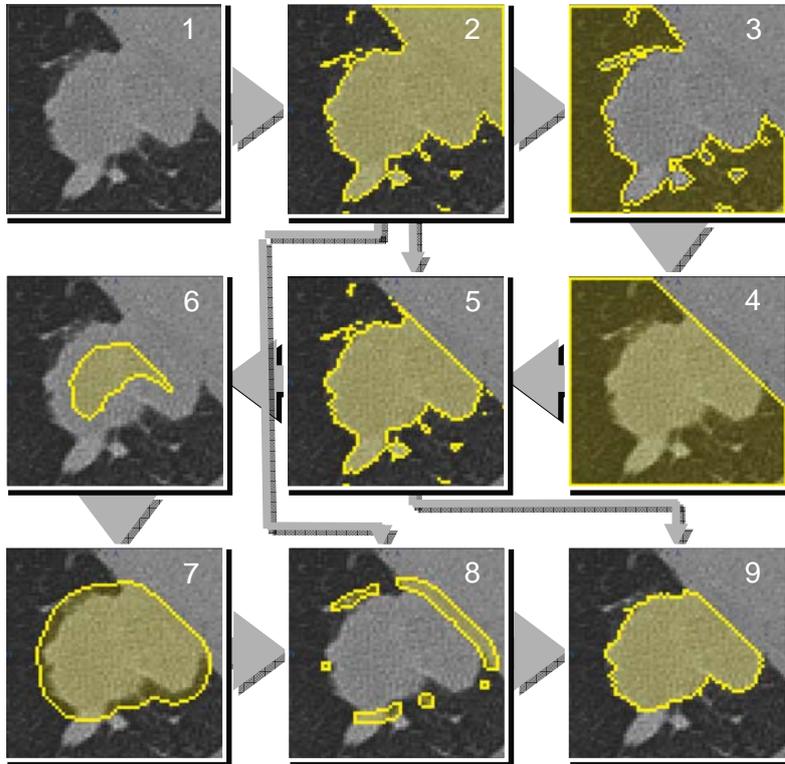
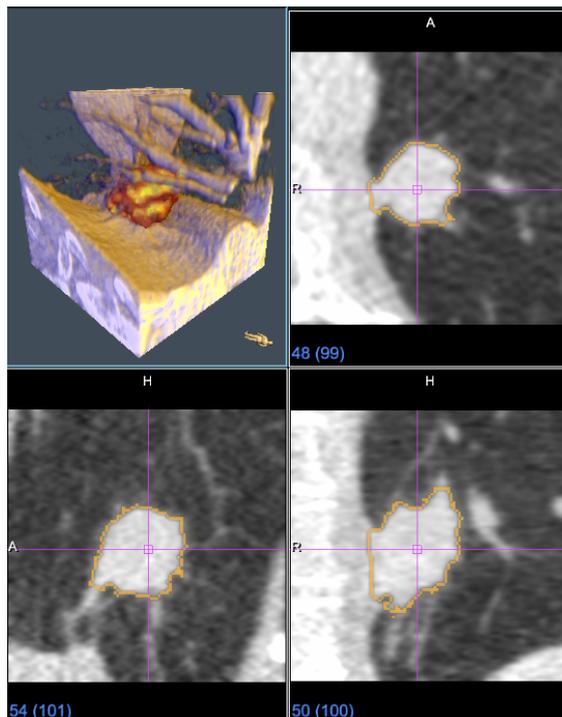


Abbildung 2B:

Rundherd-Segmentation und Volumetrie mit Darstellung des Herdes in drei Raumebenen und einer dreidimensionalen Volumendarstellung



Eine präzise semi-automatische Bestimmung des Volumens einer detektierten Läsion ist klinisch-onkologisch in zweierlei Hinsicht wünschenswert. Einerseits kann die Volumetrie im Vergleich zur linearen Messung im kurzfristigen Verlauf präziser einen Größenzuwachs einer aufgrund der geringen Größe nicht eindeutig einzuordnenden raumfordernden Läsion leisten und somit Aufschluss über deren Dignität geben. Andererseits kann durch eine möglichst untersucherunabhängige Evaluation der Tumorausdehnung in posttherapeutischen Verlaufskontrollen das Therapieansprechen adäquater bestimmt werden. Im Gegensatz zu der computer-assistierten automatischen Detektion besteht die Segmentierung zwar auch in einem computer-gestützten Prozess, welcher jedoch durch die manuelle Auswahl einer bereits detektierten Läsion initiiert und somit als semi-automatisch bezeichnet wird.

Tumorvolumetrie mittels eines semi-automatischen Segmentierungssystems wurde untersucht anhand von CT-Thorax-Daten (Publikation 3 und 4) und als Erstbeschreibung und Durchführbarkeitsstudie anhand von kranialen MRT-Daten (Publikation 5). Zielstellungen waren:

- Untersuchung der Reproduzierbarkeit und Variabilität einer semi-automatischen Segmentierung (Volumetrie) von pulmonalen Rundherden in der Thorax-CT auf Basis von Datensätzen, erhoben mit unterschiedlichem Dosisniveau
- Evaluation eines möglichen Einflusses der Dosisreduktion auf die Qualität der Segmentierung
- Vergleich der Variabilität der volumetrischen Messungen mit linearen Messungen nach etablierten Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RECIST)
- Evaluation der Durchführbarkeit von volumetrischen Messungen von Hirnmetastasen an kontrastmittelverstärkten kranialen MRT-Datensätzen
- Vergleich der Intra- und Interobserver-Variabilität der volumetrischen Messung von Hirnmetastasen gegenüber der Variabilität linearer Messungen nach RECIST

2.3. Diffusionsbildgebung und Perfusionsuntersuchungen in der Tumordetektion

Sehr schnelle MR-Sequenzen sowie die reduzierte Rotationszeit und zunehmende Detektorbreite von Mehrzeilen-CT-Systemen bilden die Grundlage für Diffusionsmessungen in der MRT und Perfusionsmessungen in der MRT und CT.

Im Rahmen der MR-Diffusionsbildgebung wird die Eigendiffusion von Wassermolekülen bzw. Wasserstoffprotonen (auch IVIM; Intra Voxel Incoherent Motion) im intra- oder extrazellulären Raum durch Diffusionsgewichtung des MRT-Bildes (Diffusion-Weighted Imaging, DWI) radiologisch „erkennbar“ dargestellt. Aus den Daten echo-planar imaging (EPI) basierter, diffusionsgewichteter MR-Sequenzen mit unterschiedlichen Diffusionswichtungen (b-Werten) lässt sich ein Diffusionskoeffizient (Apparent Diffusion Coefficient, ADC) berechnen. Sowohl ein diffusionsgewichtetes MR-Bild als auch der ADC-Wert liefern Informationen über die Möglichkeit von Wassermolekülen, frei im Gewebe zu diffundieren, soweit sie nicht durch Membranen in ihrer Ausbreitung eingeschränkt sind. Der Diffusionskoeffizient setzt sich aus der Diffusion in den unterschiedlichen Gewebekompartimenten zusammen. Aufgrund unterschiedlicher Dichte an limitierenden Membranen und Fasern findet man unterschiedliche Diffusionsmöglichkeiten in den einzelnen Gewebekompartimenten (intrazellulärer Raum und extrazellulärer Raum), welche ihrerseits zu unterschiedlichen Anteilen am Aufbau des spezifischen Gewebes beteiligt sind. Bei den in den MR-Sequenzen verwendeten Echozeiten würden die Wassermoleküle länger „wandern“, wären sie nicht durch Zell- und Faserstrukturen in ihrer Ausbreitung behindert. Wegen dieser eingeschränkten Diffusion wird der Diffusionskoeffizient deshalb als „scheinbarer“ Diffusionskoeffizient („apparent“) bezeichnet [33-37]. Durch die DWI entsteht die Möglichkeit, den zu untersuchenden Raum anhand dieses Parameters hinsichtlich seines morphologischen Zustandes und seiner Integrität zu beurteilen.

Eine Diffusionsrestriktion stellt sich im diffusionsgewichteten MR-Bild als Areal mit angehobenem Signal dar und korreliert mit einem erniedrigten ADC. In der Tumordiagnostik lassen sich zellreiche Areale durch eine im Vergleich zur Umgebung erniedrigte Diffusionsmöglichkeit von Wassermolekülen abgrenzen (38). Die diffusionsgewichteten Sequenzen bieten zudem einen hohen T2-Kontrast, welcher unter anderem in der MRT-basierten Leberdiagnostik zur Detektion von fokalen Leberläsionen genutzt werden kann (39, 40). Flussbedingte Signale, welche die Detektion von Läsionen erschweren, können durch die Verwendung von mehreren b-Werten unterdrückt werden. Aufgrund der sehr geringen Akquisitionszeit der Messungen wird jedoch die Qualität einer DWI maßgeblich durch Bewegungsartefakte innerhalb der Untersuchungsvolumens gestört. Im Gegensatz zur kranialen oder pelvinen MRT mit weitgehend bewegungsfreien Untersuchungsvolumina führen in der Leberdiagnostik die kontinuierlichen Bewegungen des Zwerchfells bei der Atmung zu einer deutlichen Abnahme der

Qualität der Messungen und somit zu einer reduzierten Detektionsmöglichkeit fokaler Läsionen.

Wir führten eine Studie durch, in welcher die Kombination einer DWI mit einer atemgetriggerten, navigatorgesteuerten Bildakquisition (PACE) evaluiert wurde (Publikation 6). Zielstellung war:

- Evaluation der Bildqualität und des Gewebekontrastes bzw. Leberläsionskontrastes einer atemgetriggerten EPI-DWI.

Kontrastmittel-gestützte Perfusionsuntersuchungen in der CT und MRT beruhen auf einer sehr schnellen repetitiven Abtastung des Untersuchungsvolumens vor, während und nach Applikation des Kontrastmittels. In der MRT kommen hierbei vorwiegend T1- oder T2*-gewichtete Gradientenecho-Sequenzen zur Anwendung (41). In der CT bestimmt bzw. limitiert die Detektorbreite maßgeblich die Größe des zu evaluierenden Untersuchungsvolumens. Aus der Bildinformation können Parameter abgeleitet werden, welche die Mikrozirkulation des untersuchten Gewebes widerspiegeln. Hierbei wird in der MRT die durch die Kontrastmittelapplikation über die Zeit veränderte Relaxivität des Gewebes und des arteriellen Blutes herangezogen, um relative Konzentration-Zeit-Kurven und Perfusionsindizes zu berechnen. Korrelierend dient in der CT der durch das jodhaltige Kontrastmittel veränderte Gewebekontrast- bzw. Dichteanstieg im arteriellen System zur Berechnung der Indizes.

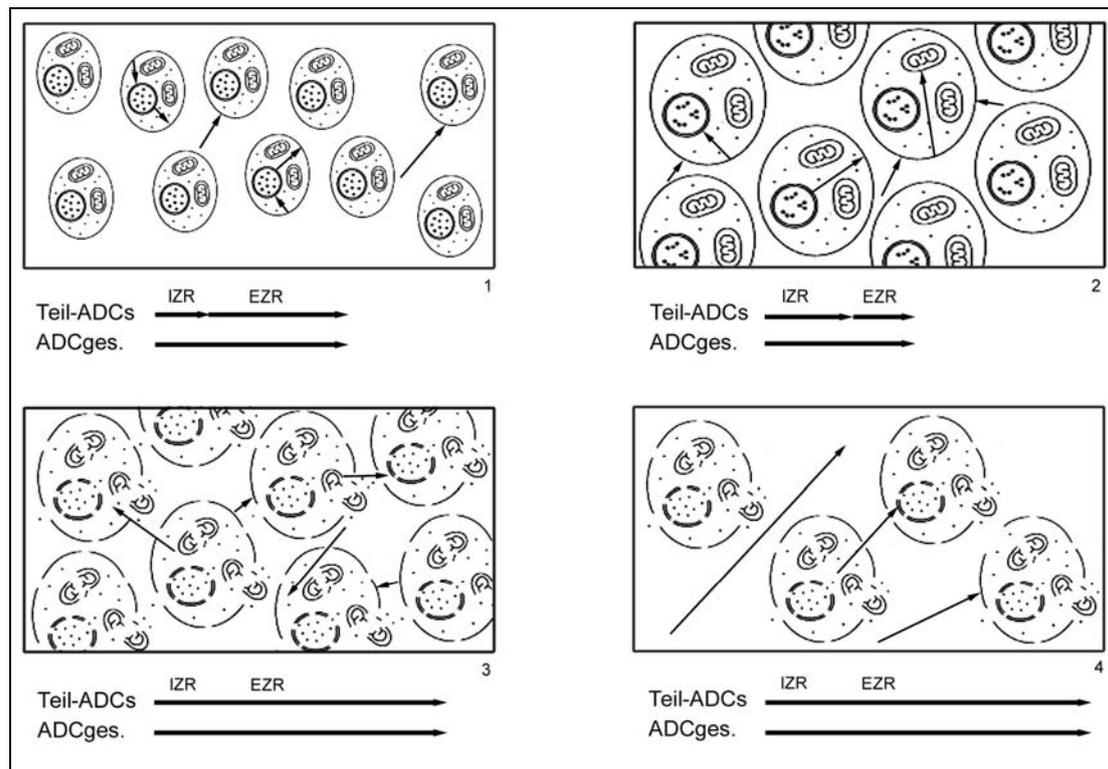
In der Computertomographie limitierte in den letzten Jahren die vergleichsweise geringe Detektorbreite der 64-Zeilen-Systeme die Registrierung eines größeren Ziel- bzw. gesamten Organvolumens innerhalb der Perfusionsuntersuchung (42). Zudem sind bei intraabdominellen Zielvolumina atmungsbedingte Bewegungsartefakte sowie die durch die repetitive Akquisition entstehende Strahlenexposition limitierende Faktoren. Eine neue CT-Generation mit 320 Detektorzeilen und einer Detektorbreite von 16 cm steht seit kurzer Zeit zur Verfügung. Eine Tumorentität mit einem in der konventionellen CT-Bildgebung vergleichsweise geringem Tumor-Umgebungs-Kontrast ist das Pankreaskarzinom, so dass es nahe lag, die Pankreasperfusion unter Verwendung des neuen 320-Zeilen-Systems zu evaluieren (Publikation 7). Zielstellungen waren:

- Durchführbarkeit einer Perfusionsuntersuchung mittels des 320-Zeilen-CT Systems mit Darstellung des gesamten Organvolumens des Pankreas.
- Darstellung von Unterschieden in der Gewebepерfusion von malignem Tumor und normalem Pankreasparenchym und hierdurch Verbesserung der Tumordetektion/-differenzialdiagnostik.

2.4. Perfusionsuntersuchungen und Diffusionsbildgebung im Therapieverlauf

Morphometrische Prognoseparameter, wie die Klassifizierung eines Tumors in einem Stagingssystem, vermögen nicht immer den Therapieverlauf und das Therapieansprechen des Tumors vorherzusagen. Bezüglich einer neoadjuvanten kombinierten Radiochemotherapie sind tumorbiologische Faktoren, welche die Strahlensensitivität des Tumors bzw. die Aufnahme und Retention der Chemotherapeutika im Tumorgewebe beeinflussen, für das Therapieansprechen von großer Bedeutung. Entsprechende Parameter, Mikrozirkulation und Mikrostruktur des Tumorgewebes, lassen sich durch Perfusions- und Diffusionsmessungen, wie sie im vorangegangenen Abschnitt methodisch erläutert wurden, evaluieren. Ein präoperatives Down-Sizing bzw. Down-Grading durch die neoadjuvante Therapie kann durch posttherapeutische MR- oder CT-Verlaufskontrollen ermittelt und als Therapieansprechen gewertet werden. Das bildgesteuerte Therapie-Monitoring mittels Perfusions- und Diffusionsbildgebung kann Aufschlüsse über therapie-induzierte Veränderungen im Tumorgewebe bringen.

Abbildung 3 verdeutlicht bekannte therapie-induzierte physiologische Veränderungen des Tumorgewebes anhand des Beispiels einer Gewebenekrose und deren Korrelation zu Veränderungen der Diffusionseigenschaften des Gewebes im Therapieverlauf.

Abbildung 3:**Abbildung 3:****Schematische Darstellung des Einflusses der Nekrose auf den ADC-Wert**

Legende: Rechteckige ROI mit konstanter Fläche; Pfeile zeigen Diffusionswege der Protonen an

- 1 Ausgangssituation
- 2 ADC-Wert (IZR) durch zytotoxisches Zellödem erhöht; ADC-Wert (EZR) durch Wasser shift erniedrigt; ADCges. dadurch erniedrigt
- 3 ADC-Wert (IZR) und ADC-Wert (EZR) durch Membranzerstörung „summiert“; ADCges. dadurch erhöht
- 4 ADC-Wert (IZR) und ADC-Wert (EZR) durch Membranzerstörung „summiert“; entzündliches Ödem; ADCges. dadurch erhöht

Bezüglich der Diagnostik maligner Tumoren bzw. des Monitorings von malignen Tumoren unter Therapie führten wir Studien an Patienten mit primären Rektumkarzinomen durch. Ein äußerst homogenes Patientenkollektiv (Staging und Grading) sowie eine standardisierte Therapie bildet die Grundvoraussetzung für valide Informationen, welche aus der Analyse der Mikrozirkulation und Mikrostruktur gewonnen werden können, und für die Evaluation eines potentiellen Prognosefaktors.

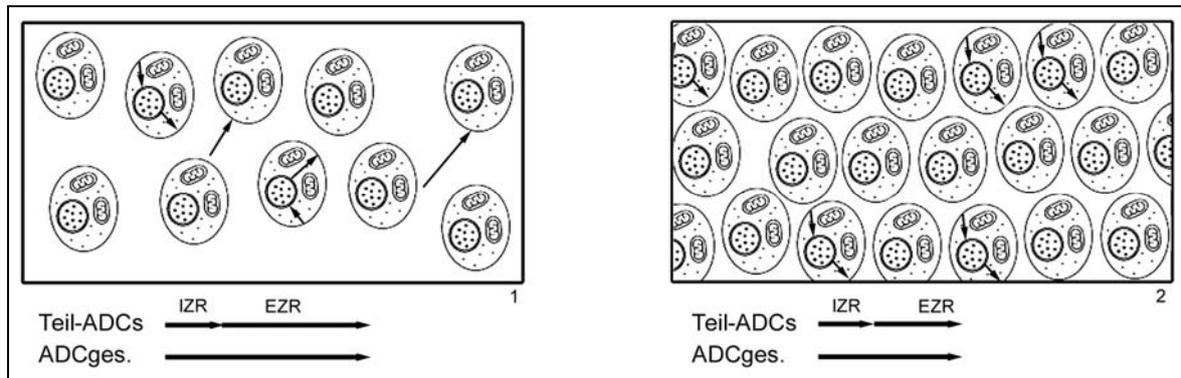
Im Rahmen der Studien (Publikationen 8 und 9) wurden folgende Zielstellungen bearbeitet:

- Untersuchung des Einflusses einer kombinierten Radiochemotherapie auf MR-tomographisch akquirierte Perfusionsparameter und Diffusionsparameter.
- Evaluation eines möglichen Einflusses der prätherapeutisch akquirierten Perfusions- und Diffusionskoeffizienten auf ein Therapieansprechen.

2.5. Diffusionsbildgebung zur Differenzialdiagnostik in der posttherapeutischen Verlaufskontrolle

Die Akquisition einer diffusions-gewichteten Sequenz innerhalb eines MRT-Bildgebungsprotokolls erfordert eine zusätzliche Untersuchungsdauer von 1-2 Minuten. Die aus der Bildgebung gewonnenen Informationen zur Gewebestruktur können zur Differenzialdiagnostik bei ähnlicher bildmorphologischer Präsentation zweier Pathologien in konventionellen MR-Sequenzen genutzt werden. Hierbei wird Zellreichtum des Tumorgewebes als physiologische Grundlage für die Abgrenzung bzw. die Detektion eines Tumors mittels DWI anhand des niedrigen MR-Signals angenommen. Eine strahleninduzierte Nekrose des Hirnparenchyms im Bestrahlungsfeld maligner primärer Hirntumoren ist eine relativ häufige Ursache für eine in der kranialen MRT ersichtliche Hirnschrankenstörung im posttherapeutischen Verlauf (43). Dieser Therapieeffekt ist anhand konventioneller kontrastmittelgestützter MR-Sequenzen differenzialdiagnostisch nicht eindeutig von einem Tumorrezidiv zu unterscheiden. Das postaktinische Nekroseareal und das Tumorrezidiv sollten sich - trotz weitgehend identischer Darstellung in der KM-gestützten T1-Wichtung als signal-enhancendes Areal - in der Mikrostruktur und somit im Diffusionsverhalten unterscheiden.

Abbildung 4 verdeutlicht schematisiert den potentiellen Einfluss eines zellreichen Tumorgewebes (im Vergleich zum umgebenden normalen Gewebe) auf die Diffusionsmöglichkeiten der Wasserstoff-Protonen und somit auf das Signal in der DWI und den resultierenden ADC.

Abbildung 4:**Abbildung 4:**

Schematische Darstellung des Einflusses der Zelldichte auf den ADC-Wert

Legende: Rechteckige ROI mit konstanter Fläche; Pfeile zeigen Diffusionswege der Protonen an

1 niedrige Zelldichte

2 ADC-Wert erniedrigt bei hoher Zelldichte

Im posttherapeutischen Verlauf wurde eine Studie zur DWI (Publikation 10) mit folgender Zielstellung durchgeführt:

- Evaluation der Wertigkeit der diffusions-gewichteten MR-Bildgebung in der Differenzialdiagnose Tumorrezidiv versus strahleninduzierte Nekrose.

3. EIGENE ORIGINALARBEITEN ALS BESTANDTEIL DER HABILITATIONSSCHRIFT

3.1. Computer-assistierte Tumordetektion

3.1.1. Computer-assistierte Detektion pulmonaler Rundherde

Publikation 1

Hein PA, Rogalla P, Klessen C, Lembcke A, Romano VC. Computer-Aided Pulmonary Nodule Detection - Performance of Two CAD Systems at Different CT Dose Levels. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren 2009; 181(11):1056-64. DOI: 10.1055/s-0028-1109394

Die Detektionsraten der CAD-Systeme erreichten bis zu 72% bei der Analyse von SD-CT bzw. 73% bei ULD-CT (253 Rundherde, 26 Patienten). Die Detektionsrate für Rundherde mit einem Durchmesser von >5 mm betrug bis zu 83% bei SD-CT bzw. 89% bei ULD-CT. Für beide CAD Systeme gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Detektionsrate bei SD-CT und ULD-CT ($p > 0.05$). Somit hatte die Verringerung der Strahlendosis keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Detektion von Lungenrundherden der zwei getesteten CAD-Systeme bei vergleichbarer Anzahl der falsch positiven Befunde.

Aus Copyright-Gründen wird auf den Literaturhinweis verwiesen

3.1.2. Computer-assistierte Detektion in der CT-Kolographie

Publikation 2

Hein PA, Krug LD, Romano VC, Kandel S, Hamm B, Rogalla P. Computer-aided Detection in Computed Tomography Colonography with Full Fecal Tagging: Comparison of Standalone Performance of 3 Automated Polyp Detection Systems. Canadian Association of Radiologists Journal. [in press, elektronische Publikation 12/09]

Die Detektionsraten für kolorektale Polypen und Karzinome in der CTC lag unter Verwendung von CAD-System 1 zwischen 73%-94% bei Berücksichtigung aller Läsionen (78%-100% für Läsionen ≥ 10 mm), von CAD-System 2 zwischen 64%-94% (78%-100% für Läsionen ≥ 10 mm) und von CAD-System 3 bei 76% (100% für Läsionen ≥ 10 mm). Auf dem höchsten Sensitivitätsniveau zeigte CAD-System 2 eine statistisch signifikant niedrigere Rate an falsch-positiven Befunden verglichen mit CAD-System 1 ($p = 0.001$). Bei der Berücksichtigung von Läsionen ≥ 10 mm zeigte CAD-System 3 eine signifikant niedrigere Rate an falsch-positiven Befunden verglichen mit CAD-System 1 und 2 ($p < 0.012$).

Aus Copyright-Gründen wird auf den Literaturhinweis verwiesen

3.2. Semi-automatische Segmentation und Tumervolumetrie

3.2.1. Volumetrie pulmonaler Rundherde in der Thorax-CT – Vergleich Ultra-Niedrigdosis-CT vs. Standarddosis-CT

Publikation 3

Hein PA, Romano VC, Rogalla P, Klessen C, Lembcke A, Bornemann L, Dicken V, Hamm B, Bauknecht HC. Variability of Semiautomated Lung Nodule Volumetry on Ultralow-Dose CT: Comparison with Nodule Volumetry on Standard-Dose CT. *Journal of Digital Imaging*. 2010; 23(1):8-17. DOI: 10.1007/s10278-008-9157-5

Resultierend aus über 1600 Messungen von 202 soliden, pulmonalen Rundherden (20 Patienten) zeigte sich die Robustheit des Segmentationssystem durch eine niedrige Intra- und Interobserver-Variabilität in der Intrascan-Analyse (95% Konfidenzintervall für relative Differenzen im Rundherdvolumen $\pm 9\%$ für SD-CT und $\pm 12\%$ für ULD-CT). Die errechnete Messvariabilität in der Interscan-Analyse war hinweisend auf die Unabhängigkeit der Messvariabilität von der vorgenommenen Strahlendosisreduktion.

Aus Copyright-Gründen wird auf den Literaturhinweis verwiesen

*3.2.2. Volumetrie pulmonaler Rundherde in der Thorax-CT – Vergleich
Volumetrie vs. lineare Messungen nach RECIST*

Publikation 4

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. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren 2009; 181(1):24-31. DOI 10.1055/s-0028-1109394

Bei der Auswertung von 229 Rundherden (33 Patienten) zeigten sich größere 95% Konfidenz-Intervalle (95% CI) für die relativen Unterschiede der RECIST Messungen (-31.0%; +27.0%, Mittel: -2.0% für SD-CT; -27.0%; +38.6%, Mittel: 5.8% für ULD-CT) im Vergleich zu den relativen Unterschieden der Volumenmessungen (-9.4%, 8.0%, Mittel: 0.7% für SD-CT; -13%, 13 %, Mittel: 0.0% für ULD-CT).

Unter Berücksichtigung der Messvariabilität zeigt sich im indirekten Vergleich zu linearen Messungen eine 3-fach höhere Präzision der Volumetrie in der Intrascan-Analyse und eine 8-fach höhere Präzision in der Intrascan-Analyse.

Aus Copyright-Gründen wird auf den Literaturhinweis verwiesen

3.2.3. *Volumetrie Hirnmetastasen in der cerebralen MRT – Vergleich
Volumetrie vs. lineare Messungen nach RECIST*

Publikation 5

Bauknecht HC, Romano VC, Rogalla P, Klingebiel R, Wolf C, Bornemann L, Hamm B, **Hein PA**. Intra- and Interobserver Variability of Linear and Volumetric Measurements of brain metastases using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Investigative Radiology* 2010; 45(1):49-56. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181c02ed5

Die Analyse von 75 MRT-Studien und 355 Metastasen zeigte, dass sowohl lineare als auch Volumenmessungen eine substantielle Messvariabilität aufweisen können (95% Konfidenzintervall $\pm 27,8\%$ - $33,0\%$ für lineare Messungen und $\pm 21,4\%$ - $23,3\%$ für Volumenmessungen). Der indirekte Vergleich erbrachte jedoch eine um den Faktor 4 geringere Messvariabilität der Volumetrie im Vergleich zu linearen Messungen.

Aus Copyright-Gründen wird auf den Literaturhinweis verwiesen

3.3. Diffusionsbildgebung und Perfusionsuntersuchungen in der Tumordetektion

3.3.1. Atemgetriggerte diffusions-gewichtete MRT fokaler Leberläsionen

Publikation 6

Asbach P, **Hein PA**, Stemmer A, Wagner M, Huppertz A, Hamm B, Taupitz M, Klessen C. Free-breathing echo-planar imaging based diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the liver with prospective acquisition correction. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2008; 32(3):372-378. DOI: 10.1097/RCT.0b013e3180dc930c.

Die Analyse von 40 Patienten (41 Leberläsionen) erbrachte einen signifikant höheren Leber-Milz-Kontrast der diffusions-gewichteten MRT im Vergleich zur T2-TSE in allen 3 verwendeten Diffusionswichtungen ($b=50$, $b=300$, $b=600$ s/mm²). Im Vergleich zur T2-TSE war der Leber-Läsions-Kontrast ebenfalls signifikant höher unter Verwendung der niedrigsten Diffusionswichtung ($b=50$ s/mm²).

Aus Copyright-Gründen wird auf den Literaturhinweis verwiesen

3.3.2. CT-Perfusionsuntersuchung bei Patienten mit primärem Pankreaskarzinom

Publikation 7

Kandel S, Kloeters C, Meyer H, **Hein P**, Hilbig A, Rogalla P. Whole-organ perfusion of the pancreas using dynamic volume CT in patients with primary pancreas carcinoma: acquisition technique, post-processing and initial results. *European Radiology* 2009; 19(11):2641-2646. DOI: 10.1007/s00300-009-1453-z

In der Durchführbarkeitsstudie an 30 Patienten war das gesamte Organ (Pankreas) konstant im gesamten anatomischen Umfang in den Perfusionsmessungen erfasst. Die Perfusionsparameterkarten und quantitative Analyse zeigte eine statistisch signifikant niedrigere Perfusion innerhalb des Tumorgewebes im Vergleich zum normalen Pankreasparenchym ($P < 0,001$).

Aus Copyright-Gründen wird auf den Literaturhinweis verwiesen

3.4. Perfusionsuntersuchungen und Diffusionsbildgebung im Therapieverlauf

3.4.1. DWI bei Patienten mit primärem Rektumkarzinom im Therapieverlauf

Publikation 8

Hein PA, Kremser C, Judmaier W, Griebel J, Pfeiffer KP, Kreczy A, Hug EB, Lukas P, DeVries AF. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. *European Journal of Radiology* 2003; 45(3):214-222. DOI:10.1016/S0720-048X(02)00231-0

Die Studie an 9 Patienten mit primärem Rektumkarzinom (cT3, G2) mit jeweils 5 DWI-Messungen (prätherapeutisch sowie Woche 1 bis 4 im Therapieverlauf) zeigte eine statistisch signifikante Abnahme des ADC im Tumorgewebe der Messungen in Woche 2, 3 und 4 im Vergleich zur prätherapeutischen Messung. Ein geringer Anstieg des ADC in Woche 1 konnte keine statistische Signifikanz erreichen, könnte jedoch durch Apoptose-Prozesse im Tumor erklärt werden. Der ADC-Abfall während bzw. gegen Ende der kombinierten Radiochemotherapie könnte durch ein zytotoxisches Ödem bzw. einen fibrotischen Umbau (histologisch gesichert durch das Tumorsektat) erklärt werden.

Aus Copyright-Gründen wird auf den Literaturhinweis verwiesen

3.4.2. MR-Perfusion und DWI als Prognoseparameter bei Patienten mit primärem Rektumkarzinom

Publikation 9

DeVries A, Kremser C, **Hein PA**, Judmaier W, Griebel J, Zunterer H, Lukas P. Tumor microcirculation and diffusion evaluated by MRI predicts therapy outcome for primary rectal carcinoma undergoing combined chemoradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* 2003;15;56(4):958-965. DOI: 10.1016/S0360-3016(30)00208-6

Von 34 Patienten mit primärem Rektumkarzinom (cT3, G2) zeigten 18 Patienten ein chirurgisch gesichertes Down-Staging durch die neoadjuvante Therapie. Eine statistisch signifikant höhere Frequenz von Arealen mit erhöhten ADC-Werten und erhöhten Perfusionsindizes (Histogramm-Analyse, $P < 0,001$) in der Non-Respondergruppe kann auf hochaggressive Tumorzell-Cluster im Tumorgewebe hinweisen.

Aus Copyright-Gründen wird auf den Literaturhinweis verwiesen

3.5. Diffusionsbildgebung zur Differenzialdiagnostik in der posttherapeutischen Verlaufskontrolle

3.5.1. DWI bei Patienten mit höhergradigen Gliomen –

Differenzialdiagnose Tumorrezidiv vs. strahleninduzierte Nekrose

Publikation 10

Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted Imaging in the Follow-up of Treated High-grade Gliomas: Tumor Recurrence vs. Radiation Injury. *American Journal of Neuroradiology* 2004; 25(2):201-209. ISSN: 0195-6108

DWI-Messungen von 18 Patienten mit histologisch gesicherten Gliomen (Grad II-IV) wurden im Rahmen der posttherapeutischen Verlaufskontrolle (nach fraktionierter Radiatio) durchgeführt und retrospektiv ausgewertet. Alle Patienten wiesen in der post-Gd T1-gewichteten MRT ein signal-enhancendes Areal. Patienten mit einem Tumorrezidiv zeigten innerhalb des signal-enhancenden Areals einen signifikant niedrigeren mittleren ADC ($P < 0,006$) als auch eine niedrigere ADC-Ratio ($P < 0,001$) im Vergleich zu Patienten mit strahleninduzierter Nekrose als Korrelat für das Signalenhancement.

Aus Copyright-Gründen wird auf den Literaturhinweis verwiesen

4. DISKUSSION

Die Entwicklung der CT- bzw. MR-Systeme und der Software-Technologie sowie neue bzw. optimierte Untersuchungstechniken führten in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Tumordiagnostik. Robuste und gleichzeitig sehr präzise radiologische Schnittbildverfahren zum Zwecke des Stagings und Re-Stagings von Tumoren sind unverzichtbare Hilfsmittel, um neu entwickelte Therapieschemata im Rahmen von Studien zu überprüfen. Neben morphologischen Charakteristika der Tumorentitäten werden zunehmend auch tumorphysiologische und tumorbiologische Charakteristika zur Auswahl der onkologischen bzw. chirurgischen Therapie von Tumoren herangezogen. Im Gegenzug lassen sich Effekte neuer Therapieformen, wie die Devaskularisierung von Tumoren durch Tumorangiogenesehemmer, durch moderne Schnittbildgebung direkt visualisieren (44). Gleichzeitig dienen radiologische Verfahren zur primären Tumorsuche. Hohe Sensitivitäten und Spezifitäten der Untersuchungsmodalitäten sind hierbei eine Grundvoraussetzung für die Etablierung einer Methode in der klinischen Routine. Meist werden die entwickelten Untersuchungstechniken am symptomatischen Patienten zur Tumorsuche angewendet. Nach der Einführung und Etablierung des Mammographie-Screenings zur Detektion von Brustkrebs (45) steht eine Ausweitung der Screening-Verfahren auf weitere Tumorentitäten mittels radiologischer Schnittbilddiagnostik zur Diskussion. Ein Ansatz besteht unter anderem in der frühen Detektion eines Lungenkarzinoms mittels CT. Der flächenhafte Einsatz einer radiologischen Methode mit relativ hoher Strahlenexposition in der potentiell gesunden Population muss vor seiner Implementierung eingehend diskutiert werden. Der Anteil der Computertomographie an den radiologischen Untersuchungen und die konsekutive Strahlenexposition der Gesamtbevölkerung sind in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen (46). Fortschritte in der CT-Gerätetechnologie, wie die Online-Dosis-Modulation, oder die Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Bildrekonstruktion, wie unter anderem der Einsatz optimierter Faltungskerne, Filter und iterative Rekonstruktionen, ermöglichten eine Dosisreduktion der CT-Untersuchungen ohne relevanten Verlust der Bildqualität. Folgend dem ALARA-Prinzip (as low as reasonable achievable) wurde die Evaluation von Niedrigdosis-Techniken in der Computertomographie insbesondere auf dem Gebiet der Thoraxdiagnostik vorangetrieben. Erste Screening-Programme (47-49) wurden unter Verwendung der Niedrigdosis-Untersuchung des Thorax eröffnet. Zur

Detektion des kolorektalen Karzinoms bzw. kolorektaler Polypen unter Verwendung der fiberoptischen Koloskopie wurden ebenfalls Vorsorgeprogramme initiiert (50). Mit der CT-Kolographie steht ein nicht-invasives Verfahren als alternative Untersuchungsoption zur Tumordetektion zur Verfügung. Durch mehrere Studien konnte die hohe Sensitivität der CT-Kolographie belegt werden (6, 51), wobei neuere Generationen von CT-Systemen auch bei der Durchführung einer CT-Kolographie eine Untersuchung in Niedrigdosistechnik erlauben (52, 53).

Computer-assistierte Detektion

CAD-Systeme wurden entwickelt, um die radiologische Detektion von Pathologien zu verbessern. CAD-Systeme können in unterschiedlichen Paradigmen, welche jeweils eigenständig in Studien untersucht wurden, in der klinischen Routine verwendet werden: Im „First-reader“-Paradigma oder in der „stand-alone performance“ analysiert das CAD-System den Datensatz ohne Interaktion des Radiologen, im „concurrent reading“ stehen dem Radiologen während der Erstbefundung die CAD-Ergebnisse zur Verfügung und als „second reader“ fungiert ein CAD-System, indem der Radiologie seine eigenständig erhobenen Ergebnisse mit den Ergebnissen der CAD-Analyse in einer Zweitbefundung vergleicht. Insbesondere bei der Funktion des CAD-Systems als second reader zeigten Studien, dass die Rundherddetektion durch CAD-Systeme verbessert werden kann (22, 54). Da jedoch bei der Nutzung des CAD-Systems als second-reader zusätzliche Befundungszeit in der klinischen Routine anfällt (55), ist die genaue Evaluation der Leistungsfähigkeit bzw. Qualität der computer-assisierten Detektion unabdingbar. Eine alleinige Erhöhung der Sensitivität bzw. Detektionsrate durch das CAD-System würde den Ansprüchen in der klinischen Routine nicht genügen, falls im Gegenzug eine unüberschaubare Anzahl an falsch-positiven Befunden angezeigt und überprüft werden müsste. In der Konsequenz würde die Befundungsdauer inakzeptabel ansteigen. Folglich kann die Qualität eines CAD-Systems als Relation zwischen der Detektionsrate und der Anzahl der durch das System erzeugten falsch-positiven Befunde angesehen werden.

Die Ergebnisse in der Literatur veröffentlichter CAD-Studien variieren stark (56). In erster Linie sind die Gründe für die Varianzen in Unterschieden der Patientenkollektive, der Rundherdmorphologie, der zur Auswertung zur Verfügung stehenden CAD-Systeme und der Akquisitionsparameter der analysierten CT-Datensätze zu suchen. Meta-Analysen können jedoch einen positiven Trend der letzten Jahre bezüglich der CAD-Ergebnisse aufzeigen mit konstant hohen bzw. ansteigenden Detektionsraten und verminderten Anzahlen falsch positiver Befunde.

Die erwähnten Varianzen stellen die Motivation zur eingehenden Evaluation einzelner Einflussfaktoren auf die Qualität der CAD pulmonaler Rundherde dar.

Durch die Verbreitung der Niedrigdosis-CT liegen dem Radiologen zunehmend Bilddatensätze mit durch die Dosisreduktion verursachtem hohem Bildrauschen zur Befundung vor. Zur Detektion kleiner Herde werden die CT-Daten zudem in Dünnschichten rekonstruiert. Dünnschichtrekonstruktion bedingt technisch ebenfalls ein gesteigertes Bildrauschen. Ein negativer Einfluss der Dosisreduktion und des erhöhten Bildrauschen auf eine Übereinstimmung zwischen der radiologischen, nicht computer-assistierten Befundung von Standard-CT und Niedrigdosis-CT wurde in früheren Studien beschrieben (57). Falsch positive Befunde in der CAD-Analyse sind üblicherweise durch Gefäßstrukturen bzw. -aufzweigungen, Bronchialwände, amorphe Parenchymtrübungen oder Artefakte bedingt (22). Durch die Akquisition in Niedrigdosis könnte insbesondere eine erhöhte Anzahl falsch-positiver Befunde hervorgerufen werden. Zudem könnte die Segmentation der Rundherde von Gefäßstrukturen oder der Pleura durch das erhöhte Bildrauschen eingeschränkt sein. Entgegen der Vermutungen konnte kein negativer Einfluss einer drastischen Dosisreduktion auf die Leistungsfähigkeit der CAD-Systeme in der von uns bearbeiteten Studie (Publikation 1) gefunden werden. Dabei verwendeten wir in Ultra-Niedrig-Dosis akquirierte CT-Datensätze (ULD; 120 kV, 5 mAs), welche von der Arbeitsgruppe erstmals 2005 vorgestellt wurden. Die Wertigkeit unserer Ergebnisse und der fortschreitenden technischen Innovation der modernen CT-Schnittbilddiagnostik und CAD-Systeme werden deutlich im Vergleich mit der bis dato größten Studie zur CAD-Analyse von Niedrigdosisdaten. Yuan et al. erzielten unter Verwendung von „Niedrigdosisdaten“ (120 kV, 80 mAs) zu unseren Ergebnissen vergleichbare Sensitivitäten und Raten an falsch-positiven Befunden, nach Auswertung von CT-Daten mit im Vergleich 16-fach höherer Akquisitionsdosis (29). Bei der Auswertung der 253 Rundherde konnten die CAD-Systeme Detektionsraten von bis zu 72% im Standarddosis-CT und bis zu 73% im ULD-CT erreichen. Die mediane Rate an falsch-positiven Befunden pro Patient lag für beide Dosisniveaus im akzeptablen Bereich. Die Detektionsraten erhöhten sich auf bis zu 89%, falls nur Rundherde ≥ 5 mm berücksichtigt wurden.

Eine im Vergleich zur Rundherddetektion ähnlich zeitintensive, von der Erfahrung des Radiologen abhängige und durch die Menge an Bilddaten fehleranfällige Aufgabe ist die Polypendetektion in der CT-Kolographie (CT colonography, CTC). Eine im Vergleich zur konventionellen Koloskopie verkürzte Vorbereitung/Darmreinigung, eine automatisierte rektale Insufflation von CO₂-Gas, die Applikation von Spasmolytika und ein Mehrzeilen-Spiral-CT sichern die kurze

Untersuchungsdauer, die weitgehend artefaktfreie Darstellung des Dickdarmlumens und letztlich die Compliance der Patienten. Die Robustheit und Qualität der Methode wurde durch eine zunehmende Standardisierung der Untersuchungstechnik verbessert, wobei die fast ausschließlich hohe Sensitivität der CTC in großen Studien (58, 59, 50) in der Anerkennung der Methode durch die ACS (American Cancer Society) als Screening-Verfahren in den USA mündete (60).

Wie bereits erwähnt, sieht sich eine Methode mit einer potentiellen Anwendung als Screeninguntersuchung einer äußerst kritischen Evaluierung der Sensitivität und Spezifität ausgesetzt. Zur Optimierung letzterer Parameter wurde die Entwicklung von CAD-Systemen für die CTC vorangetrieben. Prinzipiell, auch im Rahmen der CTC, bestehen die genannten Paradigmen zur Verwendung von CAD-Systemen, die Applikation des CAD-Systems als second reader wird jedoch favorisiert (61) und ist auch nur in diesem Anwendungsmodus durch die FDA (Food and Drug Administration) in den USA zugelassen. Unterschiedliche CAD-Systeme und Anwendungsparadigmen wurden in mehreren Studien bereits mit vielversprechenden Ergebnissen evaluiert (24-26, 62, 63). In der von unserer Arbeitsgruppe bearbeiteten Studie (Publikation 2) verwendeten wir 3 unterschiedliche CAD-Systeme und verglichen deren stand-alone performance hinsichtlich Sensitivität und Raten an falsch positiven Befunden. In unserer Studie wiesen die drei getesteten CAD-Systeme eine variable Leistungsfähigkeit auf. Vergleichbar mit den Ergebnissen der Rundherdanalyse mittels CAD stiegen die Detektionsraten bis auf 100%, falls nur größere Läsionen ($\geq 9\text{mm}$) in die Auswertung aufgenommen wurden. Für den einzelnen Patienten gewinnt letzteres Ergebnis an entscheidender Bedeutung, falls eine publizierte Kosten-Nutzen-Analyse berücksichtigt wird, in welcher eine Verlaufskontrolle mittels CTC und nicht zwingend die Entfernung kleinerer Polypen propagiert wird (64).

Semi-automatische Tumolvolumetrie

Lineare Messungen von Tumoren - pulmonale Rundherde und intrakranielle Metastasen eingeschlossen - besitzen eine sehr hohe Variabilität der Ergebnisse (65, 66). Dabei wird sowohl eine hohe Intra- als auch Interobserver-Variabilität beschrieben. Letztere Variabilitäten können im Therapiemonitoring oder der posttherapeutischen Verlaufskontrolle zu Fehleinschätzungen des Tumorsprechens führen. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass eine semi-automatische Segmentation von Einzelherden mit nachfolgender Volumetrie mit einer geringeren Messvariabilität behaftet ist. Grundvoraussetzungen für eine adäquate Volumenerfassung einer Läsion sind sowohl ein ausreichend hoher

Kontrast zwischen Läsion und Umgebung als auch eine möglichst geringe Schichtdicke der CT- bzw. MRT-Untersuchung. Die Lunge als Hochkontrastobjekt bietet sich somit für eine Rundherdvolumetrie besonders an. Trotz des günstigen Kontrastverhaltens der Rundherde besitzt jedoch auch die Rundherdvolumetrie eine Variabilität, sowohl bei der Analyse desselben Datensatzes (Intrascan-Variabilität) als auch bei der Analyse eines zum gleichen Zeitpunkt akquirierten zweiten Datensatzes (Interscan-Variabilität).

Die Messvariabilitäten sind durch mehrere Faktoren bedingt: technisch durch das Segmentationssystem, durch die Interaktion des Benutzers (semi-automatisch), durch die potentiell unterschiedliche Lokalisation des Segmentations-Startpunkts, durch unterschiedliche Rundherdmorphologien und -lokalisationen, sowie bezüglich der Interscan-Variabilität durch Faktoren wie unterschiedliche Atemlage oder Herzaktion unter Untersuchungsbedingungen (67).

Interscan-Variabilitäten wurden bereits bei volumetrischen Analysen von Datensätzen, akquiriert mit der gleichen Dosis (Standarddosis), beobachtet (68). Eine Dosisreduktion in der zu Grunde liegenden Thorax-CT kann durch erhöhtes Bildrauschen einen verringerten Läsion-Umgebungs-Kontrast hervorrufen. Wir konnten jedoch am Vergleich der Volumetrie von Rundherden - Standarddosis-CT vs. Ultraniedrigdosis-CT - zeigen, dass sich eine Dosisreduktion nicht negativ auf die Variabilität der Volumetrie der Rundherde auswirkt (Publikation 3). Weiterhin konnten wir die Überlegenheit der Volumetrie gegenüber linearen Messungen von Rundherden hinsichtlich der Messvariabilitäten aufzeigen (Publikation 4).

Durch die Weiterentwicklung der Segmentationssysteme konnte das Indikationsspektrum zur Tumolvolumetrie ausgeweitet werden. Der Läsion-Parenchym-Kontrast kontrastmittelgestützter, in Dünnschichten rekonstruierter CT-Untersuchungen der Leber sowie der Dichtesprung zwischen Lymphknotenmetastasen und umgebendem Fettgewebe erwies sich als ausreichend, um Tumolvolumetrie in diesen anatomischen Regionen zu studieren (69, 70).

In der MRT müssen Intensitätsunterschiede zur Volumetrie herangezogen werden. Zu diesem Zwecke erfolgte zwingend die Anpassung der Algorithmen der Segmentationssysteme auf die Untersuchungsmodalität. Zudem muss im mathematischen Segmentationsprozess berücksichtigt werden, ob sich die zu volumetrierende Läsion gegenüber der Umgebung als positiv-hyper- oder negativ-hypointens abgrenzen lässt. Die Entwicklung moderner MR-Systeme und Sequenzen führte zwar zu Dünnschichtuntersuchungen in einigen anatomischen Regionen, der Bildkontrast bzw. das Signal-Rausch-Verhältnis in den einzelnen Regionen variiert jedoch sichtlich. Die MRT bietet, im Vergleich zur CT, zwar einen

sehr hohen Weichteilkontrast, jedoch besitzen die routinemäßig durchgeführten Sequenzprotokolle meist eine Schichtdicke von $\geq 4\text{mm}$, welche sich negativ auf die Ergebnisse einer Volumetrie auswirken kann. Der negative Einfluss einer Dickschichtrekonstruktion auf die Volumetrie ist durch das resultierende relativ große Voxel zu erklären. Im Falle der Volumetrie einer kleinen Läsion kann sich eine relative Messvariabilität von mehreren Prozent durch den Ein- bzw. Ausschluss eines singulären Voxels in das Volumen der Läsion ergeben.

Eine günstige Kombination aus Dünnschichtrekonstruktion (1 mm) und positivem Kontrastverhalten bietet die kontrastmittelgestützte MP-RAGE-Sequenz in der kranialen MRT. Wir evaluierten solide Hirnmetastasen mittels semi-automatischer Volumetrie und konnten eine mit der Rundherdvolumetrie vergleichbare Messvariabilität aufzeigen (Publikation 5). Die Robustheit der Methode wurde auch durch einen zu vernachlässigenden Unterschied zwischen Inter- und Intraobserver-Variabilität der Volumetrie unterstrichen.

Tumorperfusion und Tumordiffusion

CT- bzw. MR-Perfusionsuntersuchungen sowie die diffusions-gewichtete MR-Bildgebung (DWI) erlauben gewissermaßen eine Funktions- bzw. Strukturanalyse von Tumoren. Diese Analysen können ihrerseits zum Zwecke der Tumordetektion, der differenzialdiagnostischen Einordnung und des Therapiemonitorings untersucht bzw. genutzt werden.

Hinsichtlich der Tumordetektion und des Umfangs der Untersuchungsregion (Schichtblock) ergeben sich bei der Anwendung der bewegungsartefakt-anfälligen DWI keine relevanten Reglementationen. Die repetitive Messung in der CT im Rahmen einer Perfusionsuntersuchung hingegen verhinderte bei CT-Geräten älterer Generationen (bis hin zum 64-Zeilen-Gerät) und gleichzeitig hoher Wiederholungsrate der Messungen eine Ausweitung der Untersuchungsregion über die Detektorbreite hinaus (40, 41). Die Wiederholungsrate reglementiert in der MR-Perfusionsuntersuchung ebenfalls den innerhalb der Messungen abgetasteten Raum. Die Evaluation einer Tumordetektion sowohl von Lebertumoren in der DWI als auch von Pankreaskarzinomen mit Darstellung des gesamten Organs in der CT-Perfusion wurde durch folgende technische Entwicklungen möglich bzw. optimiert: Der Kombination einer Atemtriggerung mittels Navigator und der DWI sowie der Entwicklung des 320-Zeilen-Systems mit einer zur Verfügung stehenden Detektorbreite von 16 cm.

Der hohe T2-Kontrast der DWI konnte genutzt werden, um Leberläsionen mit einer hohen Bildqualität darzustellen und somit zu detektieren (Publikation 6). Die

Anfälligkeit der DWI für Bewegungsartefakte kann durch die Navigatortechnik drastisch reduziert werden. Der mittels einer Regressionsanalyse aus den drei mit unterschiedlichen Diffusionswichtungen durchgeführten Sequenzen errechnete ADC sollte durch die Bewegungskorrektur mit höherer Validität erfolgen. Die Vorteile, welche die DWI zur Tumorsuche durch die hohe Signalintensität der Läsionen bietet, wird aktuell in mehreren Organsystemen genutzt. Geringe Bewegungsartefakte nach Anwendung von Spasmolytika innerhalb des kleinen Beckens oder die Verwendung einer Endorektalspule zur Prostata-MRT prädestinieren insbesondere diese anatomische Region für die Anwendung der DWI (16, 17).

Die von unserer Arbeitsgruppe entwickelten Perfusionsuntersuchungen bei Patienten mittels dynamischem 320-Zeilen-Volumen-CT konnten technisch stabil durchgeführt werden (Publikation 7). Zwar bedingt die hinsichtlich der Strahlenexposition obligate Niedrigdosistechnik ein erhöhtes Bildrauschen, die erstellten Parameterkarten nach Organregistrierung erwiesen sich jedoch nach qualitativer und quantitativer Auswertung als sehr effizient zur Detektion der Pankreasmalignome. Eine relevante Neuerung stellt die Ausweitung der Untersuchungsregion auf den gesamten Umfang des Organs dar, so dass auch Unterschiede in den Perfusionsparameterkarten zwischen Pankreaskopf, -korpus und -schwanz evaluiert werden konnten. CT-Perfusionsuntersuchungen unter Verwendung von 16- oder 64-Zeilen-CT Systemen wurden neben der Untersuchung des Pankreas (71) bereits an weiteren anatomischen Regionen wie Leber (72), Niere (73) oder Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich (74) und intrakraniellen Tumoren (75) vorgenommen. Eine Verwendung des neuen CT-Systems zum Zwecke des Therapiemonitorings ist zu erwarten, bei sehr kurzfristigen Kontrollintervallen wäre jedoch die resultierende Strahlenexposition kritisch zu betrachten.

Bei fehlender Strahlenexposition und Kontraindikationen für eine Kontrastmittelapplikation empfiehlt sich die Perfusionsbildgebung mittels MRT zum Therapiemonitoring mit kurzen Kontrollintervallen (76). Wir führten an einem sehr homogenem Patientenkollektiv mit Rektumkarzinomen - Tumorstadium cT3, Tumorgrad 2, keine vorangegangene Therapie - Perfusionsuntersuchungen und DWI durch. Die Untersuchungen, durchgeführt wöchentlich vor, während und nach Beendigung der Therapie, erbrachten potentielle Prognoseparameter, Perfusionsindex und ADC auf das Ergebnis einer kombinierten RadioChemotherapie (Publikationen 8 und 9). Gleichzeitig bestand auch die Möglichkeit, die Veränderungen der Parameter im Therapieverlauf mit bekannten tumorbiologischen bzw. -physiologischen Prozessen hypothetisch zu korrelieren. Zu den Prozessen,

welche die Gewebestruktur und somit den ADC unter Therapie zu verändern vermögen, gehören Apoptosevorgänge (77), ein vasogenes interstitielles Ödem, ein zytotoxischer Zellschaden und fibrotische Umbauvorgänge. ADC und Perfusionsindex können auch als Prognoseparameter dienen. Die Auswertung von 34 Patienten ergab eine höhere Frequenz von Arealen mit hohen Perfusionsindices und Diffusionskoeffizienten in Therapie-Non-Respondern. Die Ergebnisse weisen auf eine erhöhte Anzahl von hochaggressiven Tumorzell-Clustern innerhalb der Tumoren hin. Die Tumorareale wären charakterisiert durch eine ausgeprägte primär existierende oder sekundär durch Hypoxie induzierte Tumorangiogenese (korrelierend hohe Perfusionsindizes) sowie eine resultierende Tumornekrose (hohe ADC-Werte). Eine direkte Korrelation von hoher Gewebepерfusion und Therapieeffizienz, sei es durch einen hohen Blutfluss und hohe Sauerstoffversorgung oder korrelierend hohe Strahlensensitivität und hohe Versorgungsrate mit dem Chemotherapeutikum, konnte nicht hergestellt werden. Limitiert und kompliziert werden die Ergebnisse und Erklärungshypothesen zudem durch den technisch bedingten Einfluss von Gewebepерfusion und Membranpermeabilität auf den Perfusionsindex.

Hingegen hat sich die Hypothese der geringeren Diffusionsmöglichkeit für Wasserstoffprotonen in zellreichem Tumorgewebe (78) im Vergleich zu strahleninduziert nekrotischem Gewebe durch die DWI in der kranialen MRT im posttherapeutische Verlauf bestätigt (Publikation 10). Die Evaluation der ADC-Ratio, ein Quotient der ADC-Werte - ermittelt innerhalb des Tumors und der ADC-Werte innerhalb der korrelierenden anatomischen Region (weiße Substanz) der kontralateralen Hemisphäre - konnte die Signifikanz gegenüber den mittleren ADC-Werten erhöhen. Dieser methodische, zum Zeitpunkt der Studie neue Ansatz in der Auswertung der Ergebnisse der DWI, hat sich in Folgestudien durchgesetzt und wird unter anderem nun zur Ausbreitungsdiagnostik und Differenzialdiagnostik von zerebralen Glioblastomen genutzt (79). Die DWI steht entsprechend unseren Ergebnissen als Bildgebungsoption neben weiteren Modalitäten wie der Positron-Emissions-Tomographie (PET) (80) zur Lösung dieser sehr anspruchsvollen differenzialdiagnostischen Fragestellung zur Verfügung.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Management von Tumorpatienten wird hochgradig durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und Entscheidungsfindung beeinflusst. Die Entwicklung neuer Pharmaka, chemo- und radiotherapeutischer Therapieschemata oder neuer operativer Resektionsstrategien beeinflussen die Anforderungen an die moderne Bildgebung zur Tumordetektion, zum Tumorstaging und zur radiologischen Verlaufskontrolle. Sie bietet ihrerseits Perspektiven, Ansatzpunkte und die Motivation zur Entwicklung neuer radiologischer Untersuchungsmethoden. Der Fortschritt in der radiologischen Geräte-/Softwareentwicklung und Untersuchungstechnik optimiert die Voraussetzungen, Tumoren im Frühstadium zu detektieren, Prognoseparameter für den Verlauf einer Therapie zu finden, ein Therapie-Monitoring zu leisten und ein Tumorrezidiv von einem Therapieeffekt zu differenzieren. In der Konsequenz kann die frühzeitige Therapie, die in Abstimmung mit der Bildgebung getroffene Auswahl eines geeigneten Therapieregimes, der Abbruch und Wechsel der Therapie oder aber die Vermeidung eines uneffektiven chirurgischen Eingriffs dem Tumorpatienten dienen. Die radiologische Schnittbildgebung hat sich in den letzten Jahren weg von der „konventionellen“ Darstellung hin zu einer zunehmend funktionell-analysierenden Darstellung gewandelt. Dynamische Untersuchungen, Perfusions- und Diffusionsuntersuchungen in MRT oder CT und Kombinationsuntersuchungen unterschiedlicher Modalitäten wie das PET-CT bestimmen zunehmend die radiologisch-onkologische Landschaft.

Die Schnittbildgebung interferiert in allen Bereichen des Tumorpatienten-Workups und optimiert letzteres.

Durch die Analyse von 253 Rundherden in 26 Patienten durch zwei CAD-Systeme konnte gezeigt werden, dass eine Verringerung der Strahlendosis keinen statistisch signifikanten Effekt auf die computer-assistierte Detektion von Lungenrundherden besitzt (Publikation 1). Auch im Rahmen der CT-Kolographie operieren computer-assistierte Detektionssysteme auf einem hohen Sensitivitätsniveau (Publikation 2). Die Analyse von 37 CTC-Datensätzen durch drei unterschiedliche CAD-Systeme zeigte ebenfalls hohe Sensitivitätsraten, insbesondere für die klinisch relevanten Läsionen ≥ 10 mm, bei gleichzeitig akzeptablen Raten an falsch-positiven Befunden. CAD-Systeme, sowohl in der Thorax-CT als auch in der CT-Kolographie, werden die Tumordetektion in den genannten Anwendungsgebieten verbessern. Die Qualität der computer-gestützten

Methoden auf der Basis von Ultra-Niedrig-Dosis-CT-Daten ist qualitativ hochwertig und sowohl im Screening als auch in der Verlaufskontrolle nutzbar. Für den Patienten ist die reduzierte Strahlenexposition als zusätzlicher Gewinn zu werten.

Die Robustheit der Tumolvolumetrie und verminderte Variabilität von semi-automatischen volumetrischen Messungen gegenüber linearen Messungen wurde anhand von CT- und MRT-Dünnschichtdaten bewiesen. Durch Messungen von 202 soliden, pulmonalen Rundherden (Publikation 3) wurde die bereits erwähnte Unabhängigkeit der Volumenmessungen von der vorgenommenen Strahlendosisreduktion bewiesen. Bei der Auswertung von weiteren 229 Rundherden, mit je vier linearen und vier volumetrischen Messungen je Rundherd, wurde eine größere Variabilität der linearen RECIST Messungen gegenüber den Volumenmessungen beobachtet (Publikation 4). Auch die Analyse von 75 MRT-Studien und 355 intrakraniellen Metastasen (1420 Messungen) erbrachte im indirekten Vergleich eine deutlich geringere Variabilität der Volumetrie im Vergleich zu linearen Messungen (Publikation 5). Der Therapieerfolg des Patienten wird durch Aufnahme von schnittbildgesteuerten, semi-automatischen Volumenmessungen in onkologische Therapieprotokolle präziser evaluiert werden. Die Entscheidung über eine notwendige Fortführung bei Therapieansprechen oder unnötige Fortführung einer nebenwirkungsreichen Therapie im Falle eines Therapieversagens wird adäquater getroffen werden.

Im Rahmen der Analyse von 40 Patienten war unter Verwendung der DWI der Leber-Läsions-Kontrast, als primäre Voraussetzung zur Detektion einer tumorösen Läsion, im Vergleich zur konventionellen MR-Sequenz signifikant erhöht (Publikation 6). In der durchgeführten Pankreas-Perfusionsstudie, unter Verwendung des 320-Zeilen Volumen-CT, wurde bei 30 Patienten das gesamte Organ konstant im gesamten anatomischen Umfang in den Messungen erfasst (Publikation 7). Die ermittelten Parameterkarten und quantitative Analyse zeigten statistisch signifikant niedrigere Perfusionsparameter innerhalb des Tumorgewebes im Vergleich zum normalen Pankreasparenchym. Somit können Verfahren wie atemgetriggerte DWI und CT-Perfusion die Detektion und Charakterisierung hepatischer und pankreatischer Malignome verbessern.

Durch Therapiemonitoring mit wöchentlichen MR-Untersuchungen von 9 Patienten (Publikation 8) bzw. 34 Patienten (Publikation 9) konnten tumorbiologische bzw. -physiologische Gewebealterationen unter Radiochemotherapie mit Veränderungen der Perfusionsindizes bzw. Diffusionskoeffizienten (ADC) korreliert werden. Mittels MR-Bildgebung gewonnene

Diffusionskoeffizienten bzw. Perfusionsparameter können zudem als Prognoseparameter dienen.

Auch im posttherapeutischen Verlauf ist die DWI eine wichtige Bildgebungsoption. Den Ergebnissen der Auswertung von 18 Patienten mit histologisch gesicherten Gliomen (Grad II-IV) zufolge (Publikation 10) können durch Einschluss der DWI in das MRT-Protokoll die posttherapeutische Differenzialdiagnose Rezidiv vs. Strahlennekrose bei Gliompatienten erleichtert und unnötige chirurgische Wiederholungseingriffe verhindert werden.

Eine Optimierung des Tumormanagements zum Wohle des Patienten durch die fortlaufende Weiterentwicklung in allen beteiligten klinischen Disziplinen ist zu erwarten und weiterhin anzustreben.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Kalender WA, Vock P, Polacin A, Soucek M. Spiral-CT: a new technique for volumetric scans. I. Basic principles and methodology. *Röntgenpraxis* 1990; 43(9):323-330
- 2 Soucek M, Vock P, Daepf M, Kalender WA. Spiral-CT: a new technique for volumetric scans. II. Potential clinical applications. *Röntgenpraxis* 1990; 43(10):365-375
- 3 Rogalla P, Kloeters C, Hein PA. CT technology overview: 64-slice and beyond. *Radiol Clin North Am* 2009; 47(1):1-11
- 4 Bruzzi JF, Komaki R, Walsh GL, Truong MT, Gladish GW, Munden RF, Erasmus JJ. Imaging of non-small cell lung cancer of the superior sulcus: part 2: initial staging and assessment of resectability and therapeutic response. *Radiographics* 2008; 28(2):561-572
- 5 Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA* 2004; 291:1713-1719
- 6 Halligan S, Altman DG, Taylor SA, et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; 237:893-904
- 7 Johnson CD, Chen MH, Toledano AY et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359:1207-1217
- 8 Ferrucci J, Barish M, Choi R, et al. Working Group on Virtual Colonoscopy. Virtual colonoscopy. *JAMA* 2004; 292:431-432
- 9 Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217(2):331-345
- 10 Keir SL, Wardlaw JM. Systematic review of diffusion and perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31(11):2723-2731
- 11 Toth G, Albers GW. Use of MRI to estimate the therapeutic window in acute stroke: is perfusion-weighted imaging/diffusion-weighted imaging mismatch an EPITHET for salvageable ischemic brain tissue? *Stroke* 2009; 40(1):333-335
- 12 Kauczor HU, Zechmann C, Stieltjes B, Weber MA. Functional magnetic resonance imaging for defining the biological target volume. *Cancer Imaging* 2006; 6:51-55
- 13 Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiol Clin North Am* 2009; 47(1):161-178
- 14 Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30(2):249-255
- 15 Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, Van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJ, Taouli B, Choyke PL.

- Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009; 11(2):102-125
- 16 Namimoto T, Awai K, Nakaura T, Yanaga Y, Hirai T, Yamashita Y. Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. *Eur Radiol* 2009; 19(3):745-760
- 17 Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Muellner A, Hricak H. MR imaging of the prostate in clinical practice. *MAGMA* 2008; 21(6):379-392
- 18 Singh AK, Hiroyuki Y, Sahani DV. Advanced postprocessing and the emerging role of computer-aided detection. *Radiol Clin North Am* 2009; 47(1):59-77
- 19 Yoshida H, Dachman AH. CAD techniques, challenges, and controversies in computed tomographic colonography. *Abdom Imaging* 2005; 30(1):26-41
- 20 Wiemker R, Rogalla P, Blaffert T, Sifri D, Hay O, Shah E, Truyen R, Fleiter T. Aspects of computer-aided detection (CAD) and volumetry of pulmonary nodules using multislice CT. *Br J Radiol* 2005; 78 Spec No 1:S46-56
- 21 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(1):86-92
- 22 Rubin GD, Lyo JK, Paik DS, Sherbondy AJ, Chow LC, Leung AN, Mindelzun R, Schraedley-Desmond PK, Zinck SE, Naidich DP, Napel S. Pulmonary nodules on multi-detector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology* 2005; 234(1):274-283
- 23 Yoshida H, Masutani Y, MacEneaney P, Rubin DT, Dachman AH. Computerized detection of colonic polyps at CT colonography on the basis of volumetric features: pilot study. *Radiology* 2002; 222(2):327-336
- 24 Marten K, Engelke C. Computer-aided detection and automated CT volumetry of pulmonary nodules. *Eur Radiol* 2007; 17(4):888-901
- 25 Summers RM, Yao J, Pickhardt PJ, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy computer-aided polyp detection in a screening population. *Gastroenterology* 2005; 129:1832-1844
- 26 Fletcher JG, Booya F, Summers RM, et al. Comparative performance of two polyp detection systems on CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189:277-282
- 27 Summers RM, Handwerker LR, Pickhardt PJ, et al. Performance of a previously validated CT colonography computer-aided detection system in a new patient population. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:168-174
- 28 Kiss G, Van Cleynenbreugel J, Thomeer M, Suetens P, Marchal G. Computer-aided diagnosis in virtual colonography via combination of surface normal and sphere fitting methods. *Eur Radiol* 2002; 12:77-81
- 29 Das M, Mühlenbruch G, Mahnken A, et al. Small pulmonary nodules: effect of two computer-aided-detection systems on radiologist performance. *Radiology* 2006; 241:564-571

- 30 Yuan R, Vos PM, Cooperberg PL. Computer aided detection in screening CT for pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:1280-1287
- 31 Bae KT, Kim JS, Na YH, et al. Pulmonary nodules: automated detection on CT images with morphologic matching algorithm preliminary result. *Radiology* 2005; 236:286-294
- 32 Kuhnigk JM, Dicken V, Bornemann L, Bakai A, Wormanns D, Krass S, Peitgen HO. Morphological segmentation and partial volume analysis for volumetry of solid pulmonary lesions in thoracic CT scans. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; 25(4):417-434
- 33 Le Bihan D. Diffusion NMR Imaging with Spin Echoes. In: Le Bihan-D (ed.). *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging- Applications to Functional MRI*. Raven Press 1995; pp 19-27
- 34 Le Bihan D, Basser JB. Molecular Diffusion and Nuclear Magnetic Resonance. In: Le Bihan-D (ed.). *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging- Applications to Functional MRI*. Raven Press 1995; pp 5-17
- 35 Vavrek RM, MacFall JR. Hardware Considerations for Diffusion/Perfusion Imaging; In: Le Bihan-D (ed.). *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging- Applications to Functional MRI*. Raven Press 1995; pp 67-72
- 36 Le Bihan D. Intravoxel incoherent motion imaging using steady-state free precession. *Magn Reson Med* 1988; 7:346-351
- 37 Tanner JE, Stejskal EO. Restricted self-diffusion of protons in colloidal systems by pulsed-gradient, spin-echo method. *J Chem Phys* 1968; 49:1768-1777
- 38 Maeda M, Maier SE. Usefulness of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient in the assessment of head and neck tumors. *J Neuroradiol* 2008; 35(2):71-78
- 39 Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(2):397-402.
- 40 Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999; 210(3):617-623
- 41 Pandharipande PV, Krinsky GA, Rusinek H, Lee VS. Perfusion imaging of the liver: current challenges and future goals. *Radiology* 2005; 234(3):661-673
- 42 Wu GY, Ghimire P. Perfusion computed tomography in colorectal cancer: protocols, clinical applications and emerging trends. *World J Gastroenterol* 2009 14; 15(26):3228-3231
- 43 Wang YX, King AD, Zhou H, Leung SF, Abrigo J, Chan YL, Hu CW, Yeung DK, Ahuja AT. Evolution of radiation-induced brain injury: MR imaging-based study. *Radiology* 2010; 254(1):210-218

- 44 Gwyther SJ, Schwartz LH. How to assess anti-tumour efficacy by imaging techniques. *Eur J Cancer* 2008; 44(1):39-45
- 45 Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151(10):727-37, W237-42
- 46 Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 2008; 81(965):362-378
- 47 Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P; Writing Committee, Lung Screening Study Research Group. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004; 126(1):114-121
- 48 Ashraf H, Tønnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Døssing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009; 64(5):388-392
- 49 Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi L, Comin C, Spinelli C, Falaschi F, Grazzini M, Innocenti F, Ronchi C, Paci E; ITALUNG Study Research Group. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64(1):34-40
- 50 Arditi C, Peytremann-Bridevaux I, Burnand B, Eckardt VF, Bytzer P, Agréus L, Dubois RW, Vader JP, Froehlich F, Pittet V, Schusselé Filliettaz S, Juillerat P, Gonvers JJ; EPAGE II Study Group. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2009; 41(3):200-208
- 51 Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349:2191-2200
- 52 Florie J, van Gelder RE, Schutter MP, van Randen A, Venema HW, de Jager S, van der Hulst VP, Prent A, Bipat S, Bossuyt PM, Baak LC, Stoker J. Feasibility study of computed tomography colonography using limited bowel preparation at normal and low-dose levels study. *Eur Radiol* 2007; 17(12):3112-3122
- 53 Iannaccone R, Catalano C, Mangiapane F, Murakami T, Lamazza A, Fiori E, Schillaci A, Marin D, Nofroni I, Hori M, Passariello R. Colorectal polyps: detection with low-dose multi-detector row helical CT colonography versus two sequential colonoscopies. *Radiology* 2005; 237(3):927-937
- 54 Marten K, Seyfarth T, Auer F, et al. Computer-assisted detection of pulmonary nodules: performance evaluation of an expert knowledge based detection system in consensus reading with experienced and inexperienced chest radiologists. *Eur Radiol* 2004; 14:1930-1938
- 55 Beyer F, Zierott L, Fallenberg EM, Juergens KU, Stoeckel J, Heindel W, Wormanns D. Comparison of sensitivity and reading time for the use of computer-aided detection

- (CAD) of pulmonary nodules at MDCT as concurrent or second reader. *Eur Radiol* 2007; 17(11):2941-2947
- 56 Saba L, Caddeo G, Mallarini G. Computer-Aided Detection of Pulmonary Nodules in Computed Tomography: Analysis and Review of the Literature. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:611-619
- 57 Mayo JR, Kim KI, MacDonald SL, et al. Reduced radiation dose helical chest CT: effect on reader evaluation of structures and lung findings. *Radiology* 2004; 232:749-756
- 58 Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, Menias CO, Siewert B, Cheema JI, Obregon RG, Fidler JL, Zimmerman P, Horton KM, Coakley K, Iyer RB, Hara AK, Halvorsen RA Jr, Casola G, Yee J, Herman BA, Burgart LJ, Limburg PJ. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359(12):1207-1217
- 59 Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer C, Horst D, Becker CR, Nikolaou K, Lottes A, Geisbüsch S, Kramer H, Wagner AC, Diepolder H, Schirra J, Roth HJ, Seidel D, Göke B, Reiser MF, Kolligs FT. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut* 2009; 58(2):241-248
- 60 Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:130-160
- 61 Taylor SA, Charman SC, Lefere P, et al. CT colonography: investigation of the optimum reader paradigm by using computer-aided detection software. *Radiology* 2008; 246:463-471
- 62 Halligan S, Taylor SA, Dehmeshki J, et al. Computer-assisted detection for CT colonography: external validation. *Clin Radiol* 2006; 61:758-765
- 63 Halligan S, Altman DG, Mallett S, et al. Computed tomographic colonography: assessment of radiologist performance with and without computer-aided detection. *Gastroenterology* 2006; 131:1690-1699
- 64 Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, et al. Clinical management of small (6- to 9-mm) polyps detected at screening CT colonography: a cost-effectiveness analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:1509-1516
- 65 Watanabe H, Yamamoto S, Kunitoh H et al: Tumor response to chemotherapy: the validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients. *Cancer Sci* 2003; 94(11):1015-1020

- 66 Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, et al: Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol* 2003; 21(13):2574-2582
- 67 Boll DT, Gilkeson RC, Fleiter TR, Blackham KA, Duerk JL, Lewin JS. Volumetric assessment of pulmonary nodules with ECG-gated MDCT. *AJR* 2004; 183(5):1217-1223.
- 68 Goodman LR, Gulsun M, Washington L et al. Inherent variability of CT lung nodule measurements in vivo using semiautomated volumetric measurements. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:989-994
- 69 Puesken M, Juergens KU, Edenfeld A, Buerke B, Seifarth H, Beyer F, Suehling M, Osada N, Heindel W, Wessling J. Accuracy of liver lesion assessment using automated measurement and segmentation software in biphasic multislice CT (MSCT). *Fortschr Röntgenstr* 2009; 181(1):67-73
- 70 Fabel M, von Tengg-Koblighk H, Giesel FL, Bornemann L, Dicken V, Kopp-Schneider A, Moser C, Delorme S, Kauczor HU. Semi-automated volumetric analysis of lymph node metastases in patients with malignant melanoma stage III/IV--a feasibility study. *Eur Radiol* 2008; 18(6):1114-1122
- 71 Sheiman RG, Sitek A. Feasibility of measurement of pancreatic perfusion parameters with single-compartment kinetic model applied to dynamic contrast-enhanced CT images. *Radiology* 2008; 249(3):878-882
- 72 Meijerink MR, van Waesberghe JH, van der Weide L, van den Tol P, Meijer S, van Kuijk C. Total-liver-volume perfusion CT using 3-D image fusion to improve detection and characterization of liver metastases. *Eur Radiol* 2008; 18(10):2345-2354
- 73 Ng CS, Wang X, Faria SC, Lin E, Charmsangavej C, Tannir NM. Perfusion CT in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with interferon. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194(1):166-171
- 74 Faggioni L, Neri E, Bartolozzi C. CT perfusion of head and neck tumors: how we do it. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194(1):62-69.
- 75 Jain R, Ellika SK, Scarpace L, Schultz LR, Rock JP, Gutierrez J, Patel SC, Ewing J, Mikkelsen T. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(4):694-700
- 76 Morgan B, Utting JF, Higginson A, Thomas AL, Steward WP, Horsfield MA. A simple, reproducible method for monitoring the treatment of tumours using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Br J Cancer* 2006; 94(10):1420-1427
- 77 Liimatainen T, Hakumäki JM, Kauppinen RA, Ala-Korpela M. Monitoring of gliomas in vivo by diffusion MRI and (1)H MRS during gene therapy-induced apoptosis: interrelationships between water diffusion and mobile lipids. *NMR Biomed* 2009; 22(3):272-279

- 78 Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK. Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2000; 43(6):828-386
- 79 Toh CH, Castillo M, Wong AM, Wei KC, Wong HF, Ng SH, Wan YL. Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(3):471-475
- 80 Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001; 96:191-197

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.

24.02.2010

.....

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm, der mir an der Charité eine hervorragende klinische und wissenschaftliche Ausbildung sowie den Zugang zu modernster radiologischer Technologie ermöglicht hat.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Patrik Rogalla danken, der mir radiologische, klinische und wissenschaftliche Grundlagen vermittelt hat, jederzeit und über das übliche Maß hinaus für Probleme und Fragen ansprechbar war und in freundschaftlicher und humorvoller Zusammenarbeit das wissenschaftliche und klinische Arbeiten durch seine Motivation gefördert hat.

Ein herzlicher Dank gebührt auch Herrn Prof. Dr. med. Matthias Taupitz und Herrn Dr. med. Jürgen Stockhaus für die hervorragende Zusammenarbeit, wertvolle Ratschläge, Ausbildung und nicht zuletzt zeitaufwendige Dienstplangestaltung.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Eugen B. Hug danken, der mich gefördert, mich jederzeit unterstützt und mir viele wissenschaftliche Grundlagen vermittelt hat.

Bedanken möchte ich mich zudem bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Lukas und Herrn Prof. Dr. med. Alexander deVries für die Förderung und Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Lars Bornemann und Herrn Dr. Volker Dicken für die gute Zusammenarbeit und technische Unterstützung im Rahmen der Segmentations-Studien bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. univ. Valentina Romano und Herrn Dr. med. Hans-Christian Bauknecht, die sowohl durch die hervorragende kollegiale klinische Zusammenarbeit als auch durch viel Humor dafür gesorgt haben, dass die Arbeitsgruppe nicht dem nächtlichen Mess-Wahn erlag.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Alexander Lembcke für exzellente Zusammenarbeit in der kardiagnostischen Arbeitsgruppe. Danken möchte ich auch Frau Dr. med. Sonja Kandel sowie Drs. med. Patrick Asbach, Christian Klessen, Lasse Krug und Thomas Kröncke für die angenehme klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt möchte ich allen weiteren Mitarbeitern des Instituts für Radiologie der Charité Campus Mitte danken, die durch ihre Kollegialität das klinische und wissenschaftliche Arbeiten erleichtern und verbessern.