

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Optimierungsstrategien für Gesichtsklassifikation bei der  
softwaregestützten Erkennung von Akromegalie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Richard Frohner

aus

Weikersheim

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Harald Jörn Schneider

Mitberichtersteller: Priv. Doz. Dr. Axel W.E. Wismüller

Prof. Dr. Stefan Wirth  
Priv. Doz. Dr. Jiri Adamec

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter

---

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2016

Meinen Eltern

---

## Inhaltsübersicht

1	Einleitung .....	7
1.1	Fragestellung der Arbeit .....	10
1.2	Beitrag des Doktoranden an der vorliegenden Arbeit.....	10
1.3	Beitrag von PD Dr. med. H. J. Schneider und seiner Arbeitsgruppe .....	11
1.4	Beitrag der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. R. P. Würtz .....	11
2	Material und Methoden .....	12
2.1	Vorgaben für die Erstellung der Frontal- und Seitenaufnahmen .....	12
2.2	Probandenkollektive .....	12
2.2.1	Einschluss der Probanden aus begleitenden Studien .....	13
2.2.2	Probandenkohorte der Originaldatenbank der Vorstudie .....	14
2.2.3	Probandenkohorte der optimierten Datenbank .....	14
2.2.4	Probandenkohorte für die externe Validitätsprüfung .....	16
2.3	Unverblindete Bearbeitung der Probandendaten .....	16
2.4	Mathematische Grundlagen und Verfahren.....	17
2.4.1	Auffinden des Gesichtes im Bild .....	17
2.4.2	Platzierung des Graphen in den Gesichtsfotografien .....	17
2.4.3	Klassifikation der Probanden .....	17
2.5	Die Analysesoftware FIDA.....	18
2.5.1	Vorbereitung der FIDA-Analysesoftware.....	21
2.5.1.1	Erstellen der Trainingsdatenbank der FIDA-Analysesoftware .....	21
2.5.1.2	Training der FIDA-Software mit einer Datenbank.....	22
2.5.2	Automatische Platzierung des Graphen in den Gesichtsfotografien.....	23
2.5.3	Manuelle Nachjustierung der Knotenpunkte .....	23
2.5.4	Anwendung der FIDA-Analysesoftware zur Klassifikation eines Probanden.....	23
2.5.4.1	Gewinnung der Rohdaten für die Klassifikation in FIDA .....	23
2.5.4.2	Platzierung des Graphen in der Fotografie in FIDA .....	23
2.5.4.3	Auswertung der Graph-Information in FIDA.....	24
2.5.4.4	Die Klassifikation eines Probanden in FIDA.....	24
2.6	Bewertung der Optimierungsstrategien.....	25
2.7	Validierung der Ergebnisse .....	25
2.7.1	Die interne Validierung.....	25
2.7.2	Die externe Validierung.....	27
2.7.2.1	Training der FIDA-Software.....	27
2.7.2.2	Klassifikation der Probanden der externen Validierungsdatenbank .....	27
2.8	Gruppierung der Datenbanken für die externe Validierung .....	28

2.8.1	Datenbanken für die externe Validierung .....	28
2.8.2	Verwendete Graphen für die externe Validierung .....	29
2.9	Optimierungsstrategien .....	29
2.9.1	Elimination irrelevanter Knoten des Originalgraphen .....	30
2.9.1.1	Schritt 1: Analyse des bisherigen Graphen .....	30
2.9.1.2	Schritt 2: Clusterung möglicher irrelevanter Knoten des Originalgraphen .....	31
2.9.1.3	Schritt 3: Eliminierung der irrelevanten Knoten des Originalgraphen .....	33
2.9.2	Neudefinition des Graphen .....	35
2.9.2.1	Ermittlung der Positionspunkte der Knoten des neuen Graphen .....	35
2.9.2.2	Weitere Einflussgrößen für die Neudefinition des Graphen .....	37
2.9.2.3	Bestandteile des neu definierten Graphen .....	38
2.9.2.4	Vorschrift für die Platzierung der Knoten beim neudefinierten Graphen .....	39
2.9.2.5	Bezugspunkte der Knoten in der Frontalansicht für den Neudefinierten Graphen .....	40
2.9.2.6	Bezugspunkte der Knoten in der Seitenansicht für den Neudefinierten Graphen .....	41
2.9.3	Einführung von Gewichtungsfaktoren .....	41
2.9.4	Optimierung der Datenbank .....	42
2.9.5	Qualitätskriterien für den Ein- oder Ausschluss von Probanden in die optimierte Datenbank. ....	43
2.9.5.1	Die Kriterien der Frontalansicht waren: .....	43
2.9.5.2	Die Kriterien der Seitenansicht waren: .....	44
2.10	Modifikation der Analysesoftware .....	47
2.10.1	Auftrennung der Grapheninformation .....	47
3	Ergebnisse .....	48
3.1	Elimination irrelevanter Knoten des Originalgraphen .....	48
3.2	Neudefinition des Graphen .....	49
3.3	Optimierung der Datenbank .....	50
3.4	Externe Validierung .....	53
3.5	Anwendung von Gewichtungsfaktoren für die Klassifikation .....	55
3.5.1	Analyse der numerischen Ähnlichkeitswerte .....	55
3.5.2	Definition der Gewichtungsfaktoren .....	57
3.6	Modifikationen an der FIDA-Software .....	61
3.7	Validierung der Ergebnisse durch neutralen Anwender .....	63
4	Diskussion der Ergebnisse .....	64
4.1	Limitation .....	68
4.1.1	Probandenkohorte .....	68
4.1.2	Altersverteilung: .....	68
4.1.3	Unverblindete Platzierung der Graphen .....	68
4.1.4	Modifikation der Graphen aus der Vorstudie .....	69

---

4.1.5	Einflüsse der FIDA-Software .....	69
4.2	Anwendungen der Methodik in der Praxis .....	69
4.2.1	Einsatzgebiet der Methodik.....	69
5	Zusammenfassung .....	73
6	Literaturverzeichnis .....	75
7	Verzeichnisse .....	81
7.1	Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme .....	81
7.2	Abbildungsverzeichnis .....	83
7.3	Tabellenverzeichnis: .....	84
8	Danksagung.....	85
9	Veröffentlichungen .....	86
10	Lebenslauf .....	87
11	Anhang .....	89

## 1 Einleitung

Der Begriff der Akromegalie wurde 1886 zum ersten Mal von dem französischen Neurologen Pierre Marie in einem Bericht über zwei Patienten benutzt. Der deutsche Internist und Physiologe Oskar Minkowski erkannte dann den Zusammenhang zwischen der vergrößerten Hypophyse und der Akromegalie. Dabei handelt es sich um eine systemische Erkrankung, die durch eine übermäßige Wachstumshormon-(GH)-Ausschüttung der Hypophyse bedingt ist (1-4). Bis auf wenige Ausnahmen liegt als Ursache ein gutartiges Hypophysenadenom zugrunde (2, 3, 5, 6). Dies führt zu einem ebenfalls erhöhten Serumspiegel des in der Leber synthetisierten Insulin-like growth factors I (IGF-1). GH und IGF-1 vermitteln systemische Effekte wie Knochenwachstum, Wachstum von Knorpel und Weichteilen sowie Veränderungen der Haut (6-9) und regulieren den Glukose- und Lipidhaushalt (1, 2, 5, 9-12). Bei Krankheitsbeginn im Kindes- oder Jugendalter kommt es zum Gigantismus (Riesenwuchs). Erkrankten Personen erst im Erwachsenenalter, so zeigt sich als häufige morphologische Veränderung das typische Bild der Akromegalie mit Wachstum von Teilen der Gesichtsknochen sowie der Akren. Entsprechend vielfältig sind die klinischen Erscheinungsbilder der Erkrankung. Veränderungen der Haut und der inneren Organe, Komplikationen wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Kardiomyopathien, Schlaf-Apnoe-Syndrom und Tumoren (13-20) sind die Folge. Verschiedene Studien zeigen eine erhöhte Mortalität bei einer akromegalen Erkrankung (19, 21-26). Im Bereich des Gesichtes kommt es zur Vergrößerung der Gesichtsknochen und des Weichteilgewebes. Auch an Händen und Füßen kann ein starker Größenzuwachs auftreten. Bei einer ausgedehnten Raumforderung des Hypophysenadenoms kann es zudem zu einer Beeinträchtigung der anderen Hormonachsen der Hypophyse kommen (Hormone des Hypophysenvorderlappens: Somatotropin: STH, Corticotropin: ACTH, Thyreotropin: TSH, Lipotropin: LPH, Follikel-stimulierendes Hormon: FSH: Luteinisierendes Hormon: LH, Prolactin: PRL, Melanotropin: MSH; Hormone des Hypophysenhinterlappens: Oxytocin, Antidiuretisches Hormon: ADH). Jeder hormonproduzierende Anteil der Hypophyse kann ausfallen (Hypopituitarismus). Ist die gesamte Hypophyse betroffen, spricht man von einem Panhypopituitarismus. Bei einer Kompression der in der Nähe liegenden Sehnervkreuzung können Gesichtsfeldausfälle bis hin zur Erblindung als Komplikation auftreten. Die Möglichkeiten der Akromegalie-Diagnostik sind vielfältig. Hinweise auf die Erkrankung geben im Rahmen einer Blickdiagnose offensichtliche morphologischen Veränderungen, vor allem des Gesichtes und der Hände, sowie eine Anamnese und klinische Untersuchungsbefunde zu

den häufigsten körperlichen Veränderungen (27). Zur Diagnosesicherung stehen labortechnische Analysen und bildgebende Verfahren zur Verfügung. Die Diagnose wird durch erhöhte IGF-1-Werte im Serum und durch eine unzureichende Suppression von GH im oralen Glukose-Toleranztest (oGTT) gesichert (3, 4, 12, 28, 29). Die Akromegalie ist eine seltene Erkrankung. Da das klinische Bild der Akromegalie sehr variiert und sich die Erkrankung meist langsam entwickelt, vergehen trotz vorhandener diagnostischer Möglichkeiten im Durchschnitt 6–10 Jahre zwischen der klinischen Erstmanifestation und der Diagnose der Erkrankung (1, 2, 6, 30, 31). Die Akromegalie ist behandelbar. Das therapeutische Ziel ist die Normalisierung der hormonellen Dysbalance. Die Therapie der Wahl ist die mikrochirurgische Intervention mit Resektion des Hypophysenadenoms (1, 3, 4, 28, 32, 33). Der Zugang erfolgt meist transsphenoidal. Ergänzend oder beim Vorliegen von Kontraindikationen zur chirurgischen Intervention können radiochirurgische Verfahren und medikamentöse Therapien zum Einsatz kommen (4, 28, 29).

Die therapeutische Erfolgsrate ist abhängig von der Größe des Hypophysenadenoms, des Schweregrades der Hormonstörung und der Erfahrung der behandelnden Ärzte. Jedoch bestehen überwiegend gute Erfolgsaussichten bis hin zur vollständigen Normalisierung der Hormonwerte (2, 28, 34).

Unbehandelt ist die Lebensqualität durch die fortschreitende Verschlechterung der Symptome und der systemischen Komplikationen zunehmend eingeschränkt; die Lebenserwartung ist deutlich, bis zu 10 Jahre reduziert (2, 6, 21, 22, 25, 26, 35, 36).

Die Akromegalie ist eine seltene Erkrankung. Konservativ geschätzt, erkranken jährlich in Deutschland etwa 300–500 Patienten (Inzidenz) neu an einer Akromegalie. Damit leben in Deutschland etwa 5000–10000 Patienten mit Akromegalie (ref: Deutsches Akromegalie Register/Epidemiologie). In letzter Zeit mehren sich aber Hinweise, dass viele betroffene Patienten übersehen werden. Studien mit aktiven Screening-Verfahren weisen auf deutlich höhere Prävalenzraten hin (5, 27, 37). Bedenkt man die systemischen Komplikationen, die anzunehmende Dunkelziffer bei leichten Verlaufsformen sowie die lange Latenzzeit bis zur Diagnosestellung mit teilweise irreversiblen gesundheitlichen Schädigungen bei vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten, ist davon auszugehen, dass sich viele Komplikationen der Akromegalie durch eine frühere Diagnose verhindern ließen (2, 6, 34, 38-41).

Vor diesem Hintergrund ist es wünschenswert, ergänzende Methoden zu entwickeln, die eine möglichst frühe Erkennung der Erkrankung erlauben. Ein vielversprechender Ansatz ist der Einsatz von Software-gestützten Verfahren. Graphische Informationen werden seit vielen Jahren zunehmend in verschiedenen medizinischen Disziplinen genutzt. Das Einsatzfeld von

---

Software-basierten Systemen reicht von der Planung von kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen bis hin zur Diskriminierung von genetischen, psychiatrischen oder metabolischen Erkrankungen (42-53). Als Datenbasis für die Extraktion und Verarbeitung dieser Informationen werden räumliche Daten (3D-Daten als Darstellung der Gesichtsoberfläche oder des Schädels) oder 2D-Daten (Fotografien des Gesichtes in verschiedenen Ansichten) genutzt (42, 45, 46, 49, 50, 54-67).

Die Arbeitsgruppe um Dr. Stefan Böhringer der Abteilung für Humangenetik des Universitätsklinikums Essen zeigte im Jahr 2006 und ergänzend 2011, dass sich mit Hilfe der Software-gestützten Gesichtsklassifikation verschiedene genetische Syndrome bei Kindern unterscheiden ließen (53, 68). Der Grundgedanke des Forschungsansatzes war, dass Veränderungen der Gesichtsmorphologie bei den betreuenden Ärzten häufig den Verdacht auf ein genetisches Syndrom lenken. Da die etablierte Diagnostik zu einer genauen Einordnung und somit zu einer zielgerichteten Behandlung sehr aufwändig ist, sollte eine besser verfügbare Methode entwickelt werden. Das Ausgangsmaterial für diese Studien waren Frontalaufnahmen der Gesichter betroffener Kinder. Die Arbeitsgruppe um Erik Learned-Miller an der University of Massachusetts zeigte, dass sich die Software-basierte Gesichtsklassifikation auch bei der Diagnostik der Akromegalie einsetzen lässt (51). Bei der verwendeten Methode wurde aus drei Aufnahmen des Patienten (Frontalansicht, Seitenansicht und Gesichtsfotografie unter 45 Grad seitlicher Drehung) ein 3D-Modell des Kopfes erstellt (69). Modelle von erkrankten und nicht-erkrankten Probanden wurden miteinander verglichen und einer der beiden Gruppen zugeordnet. 2011 verwendete die Studiengruppe um PD Dr. Harald Schneider die Software-basierte Klassifizierung von herkömmlichen Fotografien des Gesichtes als diagnostisches Instrument bei Akromegalie (30). Das übergeordnete Ziel des Forschungsprojekts war, ein einfaches und kostengünstiges Screening-Verfahren zur frühen Diagnosestellung bei einem Anfangsverdacht der Akromegalie zu entwickeln. Auf der Basis der Annahme, dass sich beim Krankheitsbild der Akromegalie diagnoserelevante Informationen aus den Veränderungen der knöchernen Strukturen (11, 31, 36, 57, 60, 70-80) und der Weichteile (1, 5, 7, 9, 11, 71, 81) des Gesichtes gewinnen lassen, wurden für das Verfahren Frontal- und Seitenaufnahmen des Kopfes verwendet. Eingesetzt wurden mathematische Analyseverfahren, die bereits bei der Gesichtserkennung vielfach erfolgreich angewendet wurden und nun bei der Gesichtsklassifikation ebenfalls gute Ergebnisse zeigten. Die Software-basierte Klassifikation übertraf sogar die Klassifikationsleistung von Experten (30).

Für die Anwendung im klinischen Alltag ist eine möglichst hohe Trennschärfe (Sensitivität und Spezifität) sowie eine leichte Zugänglichkeit und Anwendbarkeit erforderlich.

---

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, das Analyseverfahren der Vorstudie (30) zu optimieren und die Generalisierbarkeit zu überprüfen. Dazu wurden verschiedene Ansätze zur Verbesserung der Sensitivität und Spezifität der Methodik sowie die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Kollektive untersucht.

Ein wichtiger Grundbaustein der Klassifikation bildete die FIDA-Software (Facial Image Diagnostic Aid). Diese Software fand bereits in der Vorstudie (30) Verwendung und ist die programmtechnische Implementierung der mathematischen Grundlagen der Software-basierten Klassifikation Gabor wavelets und Elastic bunch (82).

## **1.1 Fragestellung der Arbeit**

Lässt sich durch eine Optimierung der Software-gestützten Erkennung über eine Gesichtsklassifikation (30) eine signifikante Verbesserung der Klassifikationsraten bei Probanden mit und ohne Akromegalie erzielen? Sind die erreichten Klassifikationsraten auf andere Kollektive übertragbar?

## **1.2 Beitrag des Doktoranden an der vorliegenden Arbeit**

Der Beitrag des Doktoranden Richard Frohner bestand in der Entwicklung und Untersuchung von Optimierungsansätzen. Die Ansätze hatten zum Ziel, den Einsatzbereich der Methodik zu erweitern, die Sensitivität und Spezifität der Klassifizierungsergebnisse zu verbessern und die Generalisierbarkeit der erzielten Ergebnisse zu evaluieren. Des Weiteren wirkte der Doktorand bei der Rekrutierung zusätzlicher Probanden mit. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Priv.-Doz. Dr. R. P. Würtz, Ruhr Universität Bochum, wurden anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie, Strategien zur Weiterentwicklung der FIDA-Software entwickelt und umgesetzt. Die Methodik wurde interessiertem medizinischem Personal über eine Web-Applikation zur Verfügung gestellt.

### **1.3 Beitrag von PD Dr. med. H. J. Schneider und seiner Arbeitsgruppe**

Der Beitrag des Doktorvaters und Betreuers Priv.-Doz. Dr. med. H. J. Schneider bestand in der Bereitstellung der Probandendaten aus der Vorstudie (Fotos und Originalgraph), der Vergabe des Arbeitstitels der Doktorarbeit sowie der Supervision des Doktoranden bei der wissenschaftlichen Tätigkeit und Studiendurchführung. Weitere Daten (Fotos weiterer Patienten) wurden aus parallel durchgeführten Doktorarbeiten zum Thema Aktomegalie von Frau Claudia Reinholz (Schlafapnoe und Akromegalie) und Frau Gudrun Hackenberg (Akromegalie und Veränderungen der Hände) zur Verfügung gestellt.

### **1.4 Beitrag der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. R. P. Würtz**

Der Beitrag des Priv.-Doz. Dr. R. P. Würtz und seiner Mitarbeiter Andreas Nilkens und Raul Grieben bestand in der Bereitstellung der FIDA-Software, dem Support und der programmtechnischen Umsetzung der in gemeinsamen Workshops erarbeiteten Weiterentwicklungen der FIDA-Software, der Programmierung der Web-Plattform Visual-Diagnostic-Tool (VIDISTO) sowie in der Hilfestellung bei Fragen hinsichtlich der mathematischen Grundlagen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Vorgaben für die Erstellung der Frontal- und Seitenaufnahmen**

In vorangegangenen Studien (30, 52, 83) und im Rahmen dieser Studie wurde deutlich, dass die Ergebnisse der korrekten Klassifizierung in hohem Maße von bestimmten Aufnahmebedingungen bei der Erstellung der Gesichtsfotografien abhängen. Zu diesen Faktoren zählten:

- Winkel der Kopfhaltung in Seiten- und Frontalansicht
- Kopf- und Augenbedeckung
- Gesichtsbehaarung (Barträger)
- Gesichtsmimik (Lächeln, offener Mund, geschlossene Augen)
- Schlagschatten im Gesichtsbereich (Ausleuchtung des Gesichtes bei der Erstellung der Fotografie)
- Bildhintergrund (Gegenstände im Bildhintergrund, Farbe des Bildhintergrundes)

Um eine Verbesserung des Klassifikationsergebnisses zu erzielen, war es notwendig, den Ablauf der Software-basierten Gesichtsklassifikation zu standardisieren. Für die in dieser Studie neu erstellten Frontal- und Seitenaufnahmen wurde diese Standardisierung durch die Definition von Kriterien in einem Aufnahmeprotokoll erreicht. Durch dieses Vorgehen konnte ein möglicher Bias durch unterschiedliche Aufnahmebedingungen minimiert werden.

### **2.2 Probandenkollektive**

Für alle Probanden lag ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie vor. Die Studie wurde gemäß den Vorgaben der Deklaration des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen (Deklaration von Helsinki) durchgeführt und von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) bewilligt.

Die Speicherung der Daten erfolgte kodiert, um eine durch Prof. Dr. med. Jochen Schopohl und PD Dr. med. Harald J. Schneider (Arbeitsgruppe Neuroendokrinologie) vorgegebene, weitgehende De-Identifikation und Pseudonymisierung zu erreichen. Zur Kodierung wurden weder die Initialen des Namens der Probanden noch das Geburtsdatum verwendet. Damit

---

wurden mit Ausnahme der Frontal- und Seitenaufnahmen des Gesichtes und des Geschlechts keine personenbezogenen Daten verwendet. Die Speicherung der Daten erfolgte ausschließlich auf Datenträgern im Netzwerk des Klinikums der Universität München. Nur autorisierte Personen erhielten Zugriff auf die Daten. Die Probandenrekrutierung erfolgte aus verschiedenen Quellen:

1. Probanden aus der Vorstudie(30)
2. Sprechstunde der endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik der Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München
3. Sprechstunde der Schlafapnoe-Ambulanz in Gauting
4. Universität Marmaris in Istanbul
5. Klinikum Essen
6. öffentlich zugängliche Bilder im Internet

#### 2.2.1 Einschluss der Probanden aus begleitenden Studien

In die Auswertung wurden auch Probanden einbezogen, die in begleitenden Studien der Arbeitsgruppe von PD Dr. Harald Schneider rekrutiert wurden. Auch von diesen Probanden lag eine schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie vor. Diese Studien wurden ebenfalls gemäß den Vorgaben der Deklaration des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen (Deklaration von Helsinki) durchgeführt und wurden von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) bewilligt.

Aus folgenden Studien wurden Probanden in diese Arbeit einbezogen:

1. Entwicklung einer Screening-Methode auf der Basis der Handgrößenbestimmung bei Akromegalie- und Kontroll-Patienten durch Frau Gudrun Hackenberg (Rekrutierung 10/2012 – 3/2014)
2. Akromegalie und Schlafapnoe durch Frau Claudia Reinholz (Rekrutierung 0/5 2012 - 03/2014)

Für die vorliegende Dissertation wurden Bilddaten (Fotografien der Frontal- und Seitenansicht) aus diesen Studien verwendet.

### 2.2.2 Probandenkohorte der Originaldatenbank der Vorstudie

Zur Bewertung der Optimierungsmaßnahmen wurde die Probandenkohorte aus der vorangegangenen Studie (30) verwendet. Die untersuchte Stichprobe bestand aus 57 an Akromegalie erkrankten Probanden (29 weiblich, 28 männlich; Akromegalie-Gruppe), sowie aus 59 nicht an Akromegalie erkrankten Probanden (29 weiblich, 30 männlich; Kontroll-Gruppe). Diese Probanden bildeten die Datenelemente der Originaldatenbank. In der vorliegenden Studie dienten sie als Vergleichsgruppe für die Validierung der einzelnen Optimierungsschritte zur Steigerung der Sensitivität und Spezifität. Die nachfolgende Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Probanden der Vorstudie (30).

**Tabelle 1 Probanden der Originaldatenbank aus der Vorstudie**

Probanden	Geschlecht	Anzahl	Alter (Jahre) (MW $\pm$ SD <sup>1</sup> )	Gesamtanzahl in den Gruppen/ Alter (Jahre) (MW $\pm$ SD <sup>1</sup> )
Akromegalie- Gruppe <sup>2</sup>	weiblich	29	58,5 $\pm$ 13,8	57
	männlich	28	50,1 $\pm$ 13,2	53,9 $\pm$ 13,9
Kontroll-Gruppe <sup>3</sup>	weiblich	29	55,4 $\pm$ 13,9	59
	männlich	30	52,1 $\pm$ 17,4	53,8 $\pm$ 15,9
Akromegalie- und Kontroll-Gruppe	weiblich	58	56,9 $\pm$ 13,9	116
	männlich	58	51,4 $\pm$ 13,9	54,28 $\pm$ 14,7

<sup>1</sup> MW  $\pm$  SD = Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, <sup>2</sup> Akromegalie-Gruppe: Probanden mit Akromegalie, <sup>3</sup> Kontroll-Gruppe: Probanden ohne Akromegalie

### 2.2.3 Probandenkohorte der optimierten Datenbank

Die in der ursprünglichen Studie (30) verwendete Datenbank enthielt 116 Datensätze unterschiedlicher Qualität. Auf der Basis der Datenbank der Vorstudie wurde eine Erkennungsrate der Akromegalie- und Kontroll-Probanden mittels FIDA-Software bestimmt. Eine Überarbeitung der Datenbank, mit dem Ziel nur Fotografien (Datensätze) zum Training der FIDA-Software zuzulassen, die einen Mindeststandard aufweisen, sollte zu einer Verbesserung der Klassifikationsergebnisse führen. Des Weiteren wurde davon ausgegangen, dass eine Erweiterung der Datenbank um zusätzliche Datensätze, die den Qualitätskriterien genügen, ebenfalls zu einer Verbesserung der Klassifikationsergebnisse beitragen könnte. Die nachfolgende Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Probanden der in dieser Studie entwickelten und verwendeten „optimierten Datenbank“.

**Tabelle 2** Probanden der optimierten Datenbank

Probanden	Probanden-Herkunft	Anzahl weiblich	Anzahl männlich	Gesamtanzahl
Akromegalie-Gruppen <sup>1</sup>	Ambulanz München	33	42	112
	Universität Marmara	13	24	
	Schlafapnoe-Ambulanz	0	0	
	Gesamt	46	66	
	Alter (Jahre) <sup>3</sup> (MW ± SD) <sup>4</sup>	57,3 ± 13,3	55,1 ± 15,3	56,3 ± 14,8
Kontroll-Gruppen <sup>2</sup>	Ambulanz München	90	67	367
	Universität Marmara	7	12	
	Schlafapnoe-Ambulanz	31	160	
	Gesamt	128	239	
	Alter (Jahre) <sup>3</sup> (MW ± SD) <sup>4</sup>	58,4 ± 17,9	57,6 ± 18,5	58,3 ± 18,3
Akromegalie- und Kontroll-Gruppe	Alle Quellen	174	305	479
	Alter (Jahre) <sup>3</sup> (MW ± SD) <sup>4</sup>	58,5 ± 17,9	58,3 ± 20,4	58,9 ± 17,9

<sup>1</sup> Akromegalie-Gruppe: Probanden mit Akromegalie, <sup>2</sup> Kontroll-Gruppe: Probanden ohne Akromegalie, <sup>3</sup> Durchschnittsalter ohne Probanden der Universität Marmara, da Alter nicht sicher bekannt, <sup>4</sup> MW ± SD = Mittelwert ± Standardabweichung

### 2.2.4 Probandenkohorte für die externe Validitätsprüfung

Zur Bewertung der externen Validität (Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf andere Zielpopulation) standen Probanden aus verschiedenen Projekten der endokrinologischen Studiengruppe sowie von weiteren Universitäten zur Verfügung. Diese Stichproben beinhalteten nur Probanden, deren Datensätze nicht zum Training der FIDA-Software verwendet wurden. Die nachfolgende Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Probanden der in der Studie verwendeten Datenbank für die externe Validierung.

**Tabelle 3 Probanden der externen Validierungskohorte**

Probanden-zugehörigkeit	Probanden-Herkunft	Anzahl weibliche Probanden	Anzahl männliche Probanden	Gesamt-anzahl Probanden
Akromegalie-Gruppen <sup>1</sup>	Ambulanz München	0	0	133
	Universität Marmara	17	4	
	Schlafapnoe-Ambulanz	0	0	
	Internet	9	49	
	Klinikum Essen	28	26	
	Gesamt	54	79	
Kontroll-Gruppen <sup>2</sup>	Ambulanz München	5	2	155
	Universität Marmara	7	1	
	Schlafapnoe-Ambulanz	2	23	
	Internet	17	90	
	Klinikum Essen	6	2	
	Gesamt	37	118	
Akromegalie- und Kontroll-Gruppen	alle Quellen	91	197	288

<sup>1</sup> Akromegalie-Gruppe: Probanden mit Akromegalie, <sup>2</sup> Kontroll-Gruppe: Probanden ohne Akromegalie

Ein Durchschnittsalter konnte für diese Gruppe nicht ermittelt werden, da diese Angabe in der Mehrzahl der Fälle nicht verfügbar war.

## 2.3 Unverblindete Bearbeitung der Probandendaten

Die Erstellung der Front- und Seitengraphen wurde vom Doktoranden unverblindet in Kenntnis der Zugehörigkeit der Probanden zur Akromegalie- oder Kontroll-Gruppe durchgeführt. Um einen durch dieses Vorgehen möglichen Bias zu beurteilen, wurden die Graphen (Frontal- und Seitenansicht) der Probanden der Originaldatenbank von einer neutralen Person zusätzlich verblindet erstellt. Hierbei war der neutralen Person nicht bekannt, ob der Proband an einer Akromegalie litt oder nicht. Ebenfalls wurde die Platzierung der Knoten des Graphen nicht beeinflusst. Zur Evaluation eines möglichen Bias wurde die Klassifikation der neutralen Person und des Doktoranden hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität miteinander verglichen.

## 2.4 Mathematische Grundlagen und Verfahren

Die verwendeten mathematischen Verfahren sollten Unterschiede in Gesichtsfotografien von Kontroll- und Akromegalie-Probanden auf der Basis von digitalisierten Fotos erkennen und klassifizieren können. Nachfolgend wird diese Methodik in ihren wesentlichen Schritten erläutert.

### 2.4.1 Auffinden des Gesichtes im Bild

Bevor eine Klassifizierung der Gesichtsfotografien im Sinne einer Zugehörigkeit zur Akromegalie- oder Kontrolle-Gruppe erfolgen konnte, musste zunächst das Gesicht im Bild identifiziert werden. Als Orientierungsbereiche dienten bekannte Gesichtsstrukturen wie Augen, Nase und Kinn.

Diese mittels mathematischer Funktionen wie „Maximum Likelihood“ und „Gabor Functions“ analysierten Strukturen(82) dienten bei der Analyse einer unbekanntes Gesichtsfotografie als Referenz und erlaubten die Identifizierung der entsprechenden Gesichtsbereich in der Fotografie(82).

### 2.4.2 Platzierung des Graphen in den Gesichtsfotografien

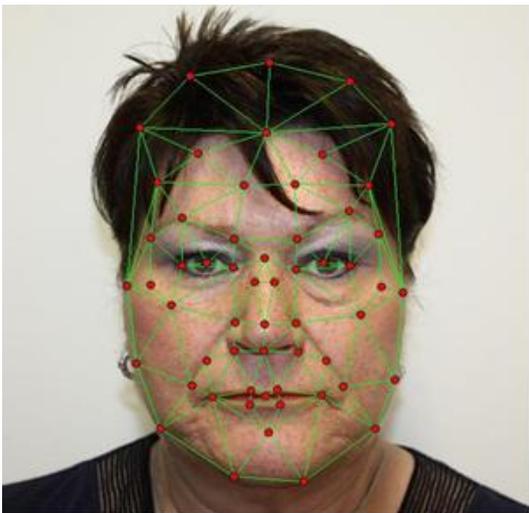
Nach der Identifizierung des Gesichtsbereichs wurde ein virtueller Graph über das Gesicht gespannt. Dieser bestand aus einzelnen Punkten (Knoten) und Verbindungslinien zwischen diesen Knoten. Die Verbindungslinien der Knoten lieferten verwertbare Informationen zu der räumlichen Position der Knoten untereinander. Dieser Graph (im Folgenden auch Klassifikationsgraph genannt) war notwendig, um im nachfolgenden Schritt durch eine mathematische Analyse den Probanden klassifizieren zu können.

### 2.4.3 Klassifikation der Probanden

Nach der Platzierung des Graphen erfolgte die Klassifikation des Probanden (Zuordnung zur Akromegalie- oder Kontrolle-Gruppe). Dazu wurden für jeden Knoten und seine Verbindungslinien zu anderen Knoten Umgebungsinformationen (Textur) und Lageinformationen (geometrische Information) ausgewertet. Voraussetzung für die Klassifikation war, dass zuvor aus den Bildmaterialien der Trainingsdaten zwei Klassen gebildet worden waren, die als Kontroll-Gruppe bzw. Akromegalie-Gruppe annotiert wurden. Bei der Klassifizierung eines Probanden wurde anhand der Vergleichswerte eine Zuordnung zu einer der beiden Klassen vorgenommen.

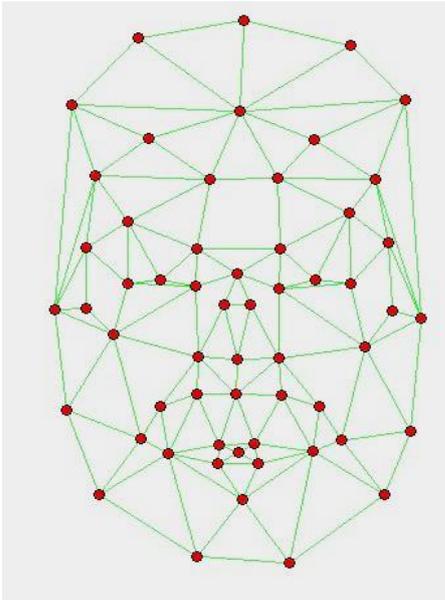
## 2.5 Die Analysesoftware FIDA

Für die Gesichtsklassifikation wurde die FIDA-Software verwendet. Die Projektgruppe von Priv.-Doz. Dr. R. P. Würtz des Instituts für Neuroinformatik, Ruhr-Universität, Bochum, stellte das Programm zur Verfügung, unterstützte den Promovenden bei der Handhabung und implementierte eventuelle Erweiterungen. In gemeinsamen Workshops wurde die FIDA-Software auf der Basis der Ergebnisse der vorliegenden Studie modifiziert, um ihren Einsatz im klinischen Alltag zu ermöglichen. Die FIDA-Software erlaubte die Verwaltung von Probandenkohorten als Datenbank sowie die Analyse der Fotografien im Sinne einer Klassifizierung der Probanden. Um auf der Basis von Probandenfotografien eine Klassifikation zu einem Krankheitsbild zu ermöglichen, waren mehrere Schritte notwendig. Zuerst wurde verwertbares Bildmaterial des Probanden mit einer Digitalkamera erstellt. Von jedem Probanden wurden eine Fotografie in Frontalansicht und Seitenansicht angefertigt. Diese digitalen Fotografien wurden in FIDA eingelesen. Im nächsten Schritt erfolgte die automatische Platzierung von Punkten (Knoten) an markanten Stellen des Gesichtes (siehe Abb. 1). Diese Knoten wurden mit Vektoren verbunden (Verbindungslinien zwischen benachbarten Knoten). Der Gesamtkomplex aus Knoten und Verbindungslinien wurde als Graph bezeichnet; er überzog das Gesicht in der Fotografie wie ein Gitternetz (siehe Abb. 2). Da der Graph bei der Software-basierten Klassifikation die Basis für die mathematische Analyse darstellte, wurde er auch als „Klassifikationsgraph“ bezeichnet.



**Abb. 1 Frontalansicht mit Graph**

Abbildung 1 zeigt die Frontalansicht eines Probanden mit überlagertem Graphen. Über das Gesicht verteilt liegen die Knotenpunkte an markanten und für die Analyse wichtigen Stellen (rote Punkte). Verbunden sind die Knotenpunkte mit Vektoren (grüne Linien). Knoten und Linien bilden zusammen den sogenannten Graphen.



**Abb. 2 Graph zur Klassifikation in FIDA**

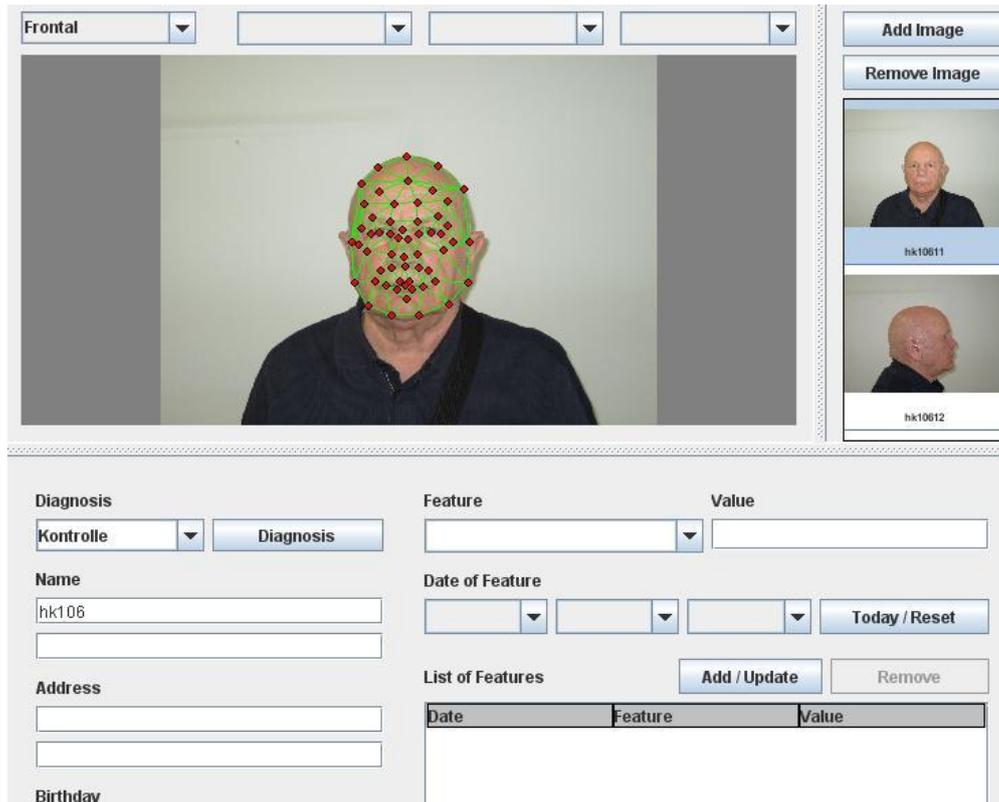
Abbildung 2 zeigt den Graphen der FIDA-Software als Struktur aus Knoten (rote Punkte) und Verbindungslinien zwischen den Knoten (grüne Linien).

Die FIDA-Software umfasste folgende Grundfunktionen:

1. Aufbau und Verwaltung einer Probandendatenbank
2. Bearbeitung von Bilddaten (hier Frontal- und Seitenaufnahmen) im Sinne der automatischen Platzierung eines Graphen und die Klassifizierung eines Probanden zu einem vorgegebenen Krankheitsbild
3. interne Validierung einer Probandenkohorte mittels Leave One Out cross validation- (LOO)-Analyse
4. Entwicklung und Modifikation von Klassifikationsgraphen
5. Klassifizierung von Probanden nach Analyse einer Trainingskohorte
6. manuelle Nachjustierung des Graphen sofern erforderlich

Die in der FIDA-Software verarbeiteten Daten waren graphische in digitaler Form vorliegende Daten. In den meisten Fällen handelte es sich um digitale oder digitalisierte Fotografien der Front- und/oder Seitenansicht eines Gesichtes. Weiter fanden digitalisierte Vorlagen von Papierbildern oder Dia-/Negativ-Vorlagen Verwendung. Zur Auswertung der Informationen der 2D-Fotografien wurde über jede Frontal- oder Seitenansicht ein Graph gelegt. Die Klassifikation (Kontroll- oder Akromegalie-Gruppe) erfolgte auf der Basis der Auswertung dieses Graphen. Die verwendete Analysesoftware beinhaltete eine Benutzeroberfläche zum Training der Analysesoftware und zur Klassifizierung neuer Probanden.

Die nachfolgende Abbildung 3 zeigt die Anwenderoberfläche der FIDA-Software an einem Beispiel. Abgebildet ist die Frontalaufnahme eines Probanden mit dem überlagerten Klassifikationsgraphen aus Knoten (rote Punkte) und Verbindungen (grüne Linien) zwischen den Knotenpunkten.



### Abb. 3 Bedienoberfläche der FIDA-Software

Abbildung 3 zeigt die Programmoberfläche der FIDA-Software. Zu sehen ist eine Frontalaufnahme eines Probanden mit dem netzförmig über das Gesicht gelegten Graphen. Die roten Punkte markieren die Knotenpunkte an markanten Stellen der Gesichtsaufnahme. Die grünen Linien sind Verbindungslinien zwischen den Knoten. Beide Elemente (Verbindungslinien und Knoten) bilden den sogenannten Graphen. In den Feldern der Bedienoberfläche können ergänzende Informationen zum Probanden vermerkt werden:

**Diagnosis:** Syndrom oder Kontrolle vermerkt die Zuordnung des Probanden zu einer der beiden Annotierungen Akromegalie-Gruppe oder Kontroll-Gruppe

**Name:** Bezeichnung des Probanden. In dieser Studie grundsätzlich anonymisiert. Hier trug der Proband die Bezeichnung: hk106. Alle weiteren Eingabefelder waren optionale Felder und wurden in dieser Studie nicht genutzt.

### 2.5.1 Vorbereitung der FIDA-Analysesoftware

Für die Verwendung der FIDA-Software als diagnostisches Mittel zur Klassifikation eines Probanden zu einem vorgegebenen Krankheitsbild waren vorbereitende Schritte notwendig. Diese Schritte waren nur einmal durchzuführen, sofern die Trainingselemente der Datenbank nicht verändert wurden. Mögliche Veränderungen waren einerseits Modifikation der verwendeten Graphen oder andererseits die Erweiterung der Trainingsdatenbank durch neue Datenelemente.

#### 2.5.1.1 Erstellen der Trainingsdatenbank der FIDA-Analysesoftware

Zur Klassifikation eines Probanden benötigte die FIDA-Software eine Trainingsdatenbank. Die Datenbasis bestand aus der Akromegalie-Gruppe und der Kontroll-Gruppe (Patienten ohne Akromegalie). Elemente dieser Gruppen waren ausgesuchte Datensätze, die eindeutig einer der beiden Gruppen zugeordnet werden konnten. Jeder Datensatz bestand aus mindestens einer Bildinformation (digitale Fotografie) und dem dazugehörigen Graphen. Jeder Graph bestand wiederum aus Knoten und Verbindungsvektoren zwischen diesen Knoten. Diese Datensätze der Probanden wurden zu einer Datenbank zusammengefasst, mit der die FIDA-Software trainiert wurde.

Wichtig war, dass die Software in ihrer Grundfunktion nicht eine Analyse zu einem bestimmten Krankheitsbild vornahm, sondern die Zuordnung zu einer von zwei definierten Gruppen traf. Die Zusammenstellung der Trainingselemente (Merkmale der Akromegalie) erlaubte dann die Klassifikation des Krankheitsbildes Akromegalie. In Abhängigkeit von den Datenelementen der Trainingsdatenbank können daher mit der FIDA-Software Probanden mit verschiedenen Krankheitsbildern (z. B. Akromegalie, Cushing-Syndrom) analysiert werden. Diese Feststellung war von Bedeutung für die Optimierungsansätze, da sich daraus ableiten ließ, dass die Anpassung des Graphen an erkrankungstypische morphologische Veränderungen einen sinnvollen Optimierungsansatz bot, zum Beispiel durch Berücksichtigung dieser Veränderungen bei der Wahl der Knoten und Verbindungslinien.

### 2.5.1.2 Training der FIDA-Software mit einer Datenbank

Für die Klassifikation eines Probanden musste die FIDA-Software mittels einer Datenbank „lernen“, welche Informationen mit Hilfe des Graphen aus den Probandendaten abzuleiten sind. Dieser Vorgang wurde mit dem Begriff „Training der FIDA-Software“ bezeichnet. Für jedes Geschlecht wurde ein eigener Trainingslauf mit einer geschlechterspezifischen Trainingsdatenbank durchgeführt. Dabei wurde die Information des Graphen jedes Datenelementes der Trainingsdatenbasis ausgewertet und in FIDA gespeichert. Hierbei erhielt die Software spezifische Informationen aus der Umgebung der Knoten der verwendeten Graphen. Erzeugt wurden Daten zur Topologie der Umgebung des Knoten sowie zu den geometrischen Positionen der Knoten zueinander. Diese Informationen bildeten bei der Klassifikation eines Probanden die Referenzbasis. Für die Auswertung der Informationen der Graphen standen verschiedene Modelle zur Verfügung. In den Vorstudien (30, 82) und in dieser Studie wurden fünf unterschiedliche mathematische Funktionen für Gabor Jets verwendet:

- A (scalar product)
- P (scalar product including phase)
- C (Canberra similarity);
- M (modified Manhattan similarity);
- D (disparity similarity)]

Die geometrische Analyse des Graphen erfolgte mit vier unterschiedlichen mathematischen Funktionen:

- E (edge length difference);
- L (edge difference length);
- H (edge vector difference);
- N (node position distance)]

Zusätzlich wurden Kombinationen aus beiden Analyseformen verwendet. Alle Funktionen wurden an den Frontal- und Seitenansichten der Kontroll- und Akromegalie-Probanden getestet. Das beste Ergebnis für die korrekte Klassifikation wurde in der Voruntersuchung mit der Kombination P+L (scalar product including phase und edge difference length) erzielt. Da diese Kombination auch in der vorliegenden Studie das beste Klassifikationsergebnis erreichte, wurde sie für die Bewertung der Optimierungsansätze verwendet. Die Verwendung einer geschlechtsspezifischen Probandendatenbank zeigte sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch vorausgegangenen Studien (30, 82) eine höhere Rate an korrekten Klassifizierungen.

### 2.5.2 Automatische Platzierung des Graphen in den Gesichtsfotografien

Die Platzierung des Graphen in der Frontal- und Seitenfotografie erfolgte automatisiert durch die FIDA-Software. Dazu nutzte die Software Informationen zu den verwendeten Positionen der Knoten der Datensätze der Trainingsdatenbank und Informationen zur Lage des Gesichtes im vorliegenden Bild.

### 2.5.3 Manuelle Nachjustierung der Knotenpunkte

Vorangegangene Untersuchungen belegen, dass die Erkennungsrate der Klassifikation von einer manuellen Nachjustierung der Knotenpunkte profitierte (30, 83). Weiter war eine manuelle Nachjustierung bei einigen Bildern notwendig, da Störfaktoren wie Brille, Bart, ausgeprägte Mimik, Kopfdrehung/-Winkel dazu führten, dass die automatische Platzierung des Graphen fehlerhaft erfolgte.

### 2.5.4 Anwendung der FIDA-Analysesoftware zur Klassifikation eines Probanden

Nach erfolgter Vorbereitung konnte die FIDA-Software als diagnostisches Werkzeug für die Klassifikation eines Probanden zu einem vorgegebenen Krankheitsbild verwendet werden. Die Klassifizierung eines Probanden erfolgte, wie nachfolgend beschrieben, in mehreren Schritten.

#### 2.5.4.1 Gewinnung der Rohdaten für die Klassifikation in FIDA

Die Basis der Analyse bildeten Rohdaten, die in digitaler Form vorlagen. In den meisten Fällen waren dies digitale oder digitalisierte Fotografien der Front- und/oder Seitenansicht eines Gesichtes. Daneben fanden auch digitalisierte Vorlagen wie Foto Dia-/Negative Verwendung. Zur Klassifizierung eines Probanden wurde vorhandenes Bildmaterial in digitalisierter Form eingelesen, oder es wurden mittels einer Digitalkamera Frontal- und Seitenaufnahmen des Probanden erstellt.

#### 2.5.4.2 Platzierung des Graphen in der Fotografie in FIDA

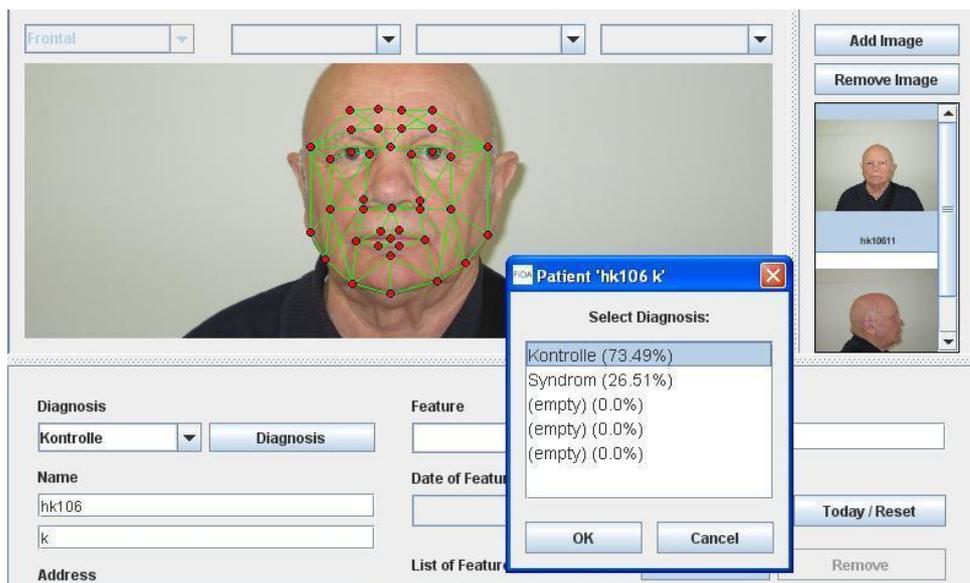
Im zweiten Schritt erfolgte die automatische Platzierung des Graphen mit Knotenpunkten und Verbindungslinien an vorgegebenen Punkten (z. B. Pupillen, Nasenspitze, Augenwinkel, Kinn) der digitalen Bildinformation (Frontal- oder Seitenaufnahme) Wenn die automatische Platzierung ungenügend genau im Zielpunkt des Knotens lag, schloss sich eine manuelle Nachjustierung an.

### 2.5.4.3 Auswertung der Graph-Information in FIDA

Nach der Platzierung des Graphen erfolgte die Klassifikation des Probanden. In der Nachbarschaft jedes Knotenpunktes wurde eine Texturanalyse der Bilddaten mittels Garbor Wavelet Transformationsanalyse durchgeführt. Die Lage der Knotenpunkte zueinander wurde ebenfalls in der geometrischen Analyse berücksichtigt. Die mathematischen Informationen wurden getrennt für jeden Knotenpunkt und für jede Verbindungslinie mit den Daten aus der Trainingsdatenbank verglichen und anschließend über alle Knoten aufsummiert.

### 2.5.4.4 Die Klassifikation eines Probanden in FIDA

Auf Basis der Auswertung der Graphen wurde dann als Klassifizierungsergebnis der Proband eindeutig der Kontroll- oder Akromegalie-Gruppe zugewiesen. Die Zuordnung erfolgte auf der Basis einer größtmöglichen Ähnlichkeit der Graphinformation des Probanden mit den Daten der Trainingsdatenbank. Die nachfolgende Abbildung 4 zeigt beispielhaft das Ergebnis der Klassifikation eines Probanden.



**Abb. 4 Klassifikationsergebnis eines Probanden mittels FIDA**

Abbildung 4 zeigt einen Bildschirmauszug der FIDA-Programmoberfläche bei der Klassifikation eines männlichen Probanden. Zu sehen ist eine Frontalaufnahme mit zugeordnetem Graphen. Weiterhin sind einige Felder der Bedieneroberfläche zu sehen, in denen ergänzende Informationen zum Probanden vermerkt werden können. Dazu zählen:

**Diagnosis** = Zuordnung des Probanden zu einer Kohorte als Ergebnis des Klassifikationsvorganges (hier Kontrolle)

**Name** = Name des Probanden als verschlüsselte Information (hier hk106 k)

**Fenster Patient 'hk106k'** := Darstellung des Klassifikationsergebnisses:

**Zuordnung Kontrolle:** 73,49% = Zuordnung zur Kontroll-Gruppe in %

**Zuordnung Syndrom:** 26,51% = Zuordnung zur Syndrom-Gruppe in %

Für das dargestellte Ergebnis ergab sich mit 73,49%iger Wahrscheinlichkeit eine Zugehörigkeit des Probanden zur Kontroll-Gruppe.

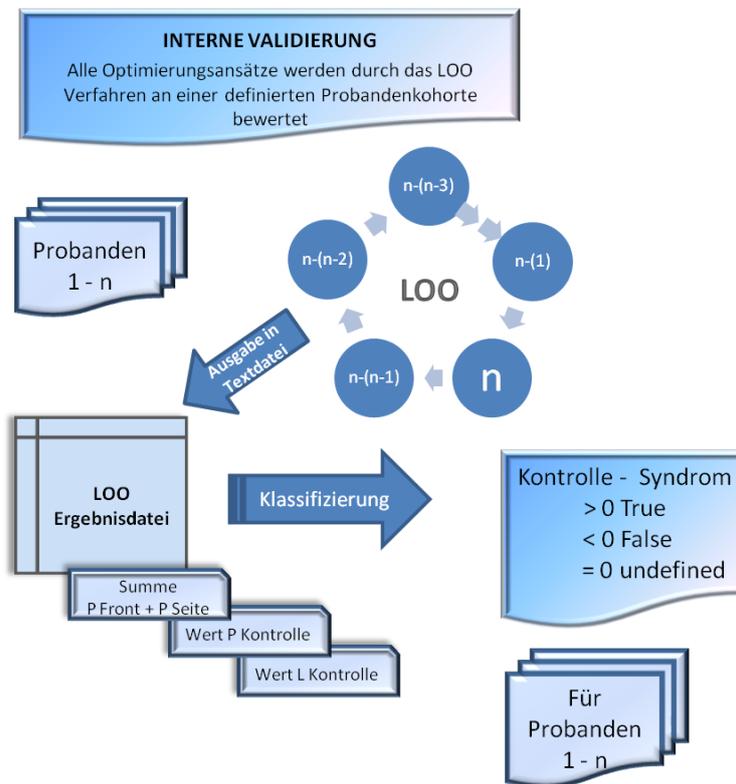
## 2.6 Bewertung der Optimierungsstrategien

Das Ziel dieser Arbeit war die Optimierung der bisher verwendeten Methodik aus der Vorstudie (30) sowie die Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit auf ein größeres Probandenkollektiv. Zur Einstufung der Wirksamkeit der Optimierungsansätze war eine Referenzgröße notwendig. Dazu wurden die bei der internen Validierung hinsichtlich Sensitivität und Spezifität erhobenen Daten der Vorstudie (30) verwendet. Der in der Vorstudie verwendete Graph wird im Folgenden als „Originalgraph“ bezeichnet. Alle internen und externen Validierungsergebnisse der Optimierungsansätze wurden mit diesen Ergebnissen hinsichtlich der erzielten Sensitivität und Spezifität verglichen. Nachfolgend ist die Methodik der Validierung und Bewertung detailliert beschrieben.

## 2.7 Validierung der Ergebnisse

### 2.7.1 Die interne Validierung

Ziel der internen Validierung war es, die Wirksamkeit der Optimierungsansätze an einer definierten Probandenkohorte zu untersuchen. Das Klassifikationsergebnis des Optimierungsansatzes (Zuordnung der Probanden zur Kontroll- oder Akromegalie-Gruppe) wurde mittels der FIDA-Software basierend auf dem LOO-Verfahren ermittelt. Bei dieser Vorgehensweise wurde die FIDA-Software mit den Probanden der Trainingsdatenbank unter Ausschluss eines einzelnen Probanden trainiert. Bei angenommenen 100 Probanden erfolgte das Training mit 99 Probanden und anschließend die Klassifizierung des im Training nicht berücksichtigten Probanden. Diese Prozedur wurde so oft wiederholt, bis jeder Proband einmal beim Training der Software ausgeschlossen und danach klassifiziert wurde. FIDA erzeugte als Ergebnis dieser LOO-Analyse eine Textdatei, in der für jeden Probanden ein numerischer Wert ausgewiesen wurde, der die festgestellte Ähnlichkeit zu den Vergleichsgruppen beschrieb. Für jede analysierte Ansicht (Frontal- und Seitenansicht) und für jede verwendete Methode (Textur- und Geometrieanalyse) erfolgte ein Eintrag in die Ausgabedatei (LOO-Ausgabedatei). Diese Zahlenwerte stellten numerische Ähnlichkeitswerte zu den beiden Gruppen dar. Nach einer Weiterverarbeitung in MS-Excel wurde letztlich das Klassifikationsergebnis je Proband angegeben. Im Detail ist die Verarbeitung der numerischen Werte bei der internen Validierung im Anhang beschrieben (siehe Abb. 27). Die nachfolgende Abbildung 5 veranschaulicht vereinfacht den Ablauf der internen Validierung.



**Abb. 5** Ablaufschema der internen Validierung

Die Abbildung 5 zeigt vereinfacht das Schema der internen Validierung. Der LOO-Lauf der internen Validierung mittels FIDA-Software erzeugte eine Ausgabedatei, in der für jeden Probanden der Datenbank ein Ergebnis in Form eines numerischen Wertes ausgewiesen wurde. Dieser wurde dann in einer Tabellenkalkulation (hier MS-Excel) verknüpft und ergab für die Probanden das jeweilige Klassifikationsergebnis.

Die interne Validierung wurde unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt:

A: mit verschiedenen Trainingsdatenbanken

1. Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) (siehe Kap. 2.2.2)
2. optimierte Datenbank mit Probanden, die definierte Qualitätskriterien erfüllten (siehe Kap. 2.2.3)

B: mit verschiedenen Graphen

1. Originalgraph aus der Vorstudie (30)
2. modifizierter Graph aus der Vorstudie (30) (siehe Kap. 2.9.1)
3. neu definierter Graph, der die morphologischen Besonderheiten des Krankheitsbildes der Akromegalie berücksichtigte (siehe Kap. 2.9.2)

## 2.7.2 Die externe Validierung

Die externe Validität hatte zum Ziel, die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu prüfen. Hierzu wurden Probanden, die nicht zu den Trainingskohorten der FIDA-Software gehörten, als externe Validierungskohorte zusammengefasst und klassifiziert.

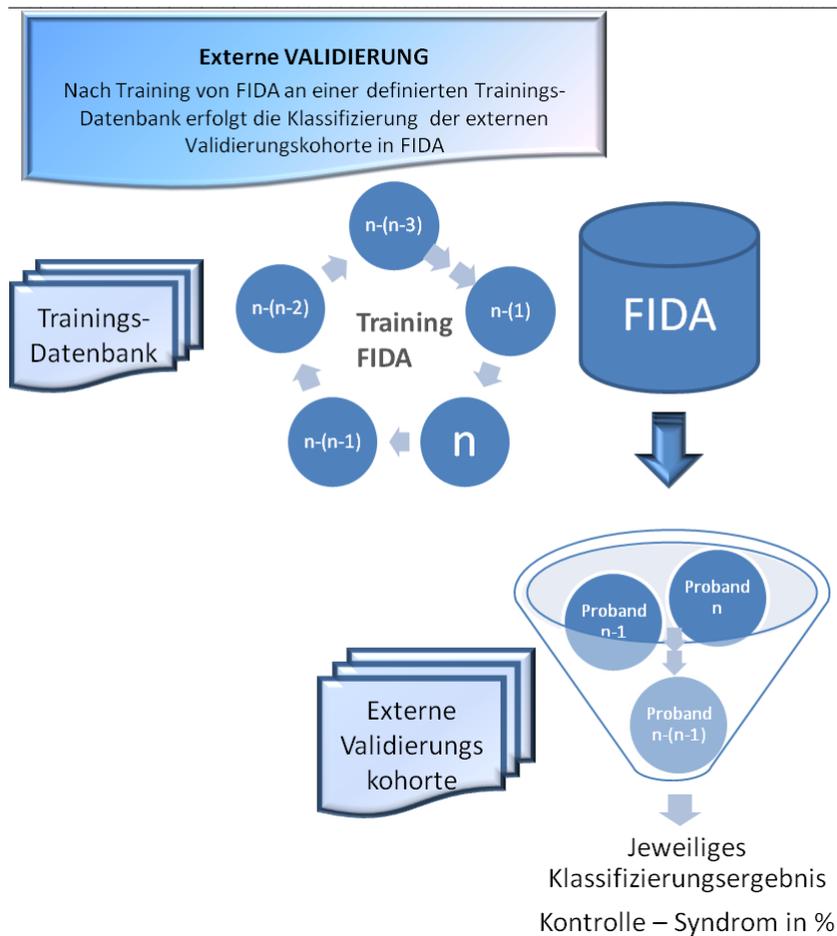
### 2.7.2.1 Training der FIDA-Software

Zum Aufbau einer Vergleichsdatenbasis wurde die FIDA-Software mit einer Trainingsdatenbank und einem Graphen trainiert. Dadurch „lernte“ die FIDA-Software die für die Kontroll- und Akromegalie-Gruppen spezifischen Eigenschaften (siehe Kap. 2.5.1.2). Das Training erfolgte geschlechterspezifisch.

### 2.7.2.2 Klassifikation der Probanden der externen Validierungsdatenbank

Nach dem Training erfolgte die Klassifikation der Probanden der externen Validierungsdatenbank. Hierzu wurde jeder Proband der externen Validierungskohorte in FIDA mit seinen Frontal- und Seitenfotografien eingelesen. Nach Platzierung des Graphen erfolgte die Zuordnung zur Kontroll- oder Akromegalie-Gruppe (siehe Kap. 2.5.4).

Die nachfolgende Abbildung 6 veranschaulicht das Schema der externen Validierung.



**Abb. 6 Ablaufschema der externen Validierung**

Die Abbildung 6 zeigt das Schema der externen Validierung. Nach einmaligem Training der FIDA-Software mit der ausgesuchten Trainingsdatenbank wurde jeder Proband der externen Validierungskohorte einzeln in FIDA mit seiner Frontal- und Seitenfotografie eingelesen und auf der Basis der trainierten FIDA-Software klassifiziert. Das Ergebnis der externen Validierung wurde als Erkennungsrate in % dargestellt. Ein Prozentwert größer 50% ergab den Ausschlag für das Klassifizierungsergebnis.

## 2.8 Gruppierung der Datenbanken für die externe Validierung

Zur Bewertung der externen Validität wurden die Erkennungsraten für eine externe Probandenkohorte ermittelt.

### 2.8.1 Datenbanken für die externe Validierung

Das Training der FIDA-Software für die externe Validierung erfolgte mit:

1. der Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) (siehe Kap. 2.2.2)
2. der optimierten Datenbank (siehe Kap. 2.2.3).

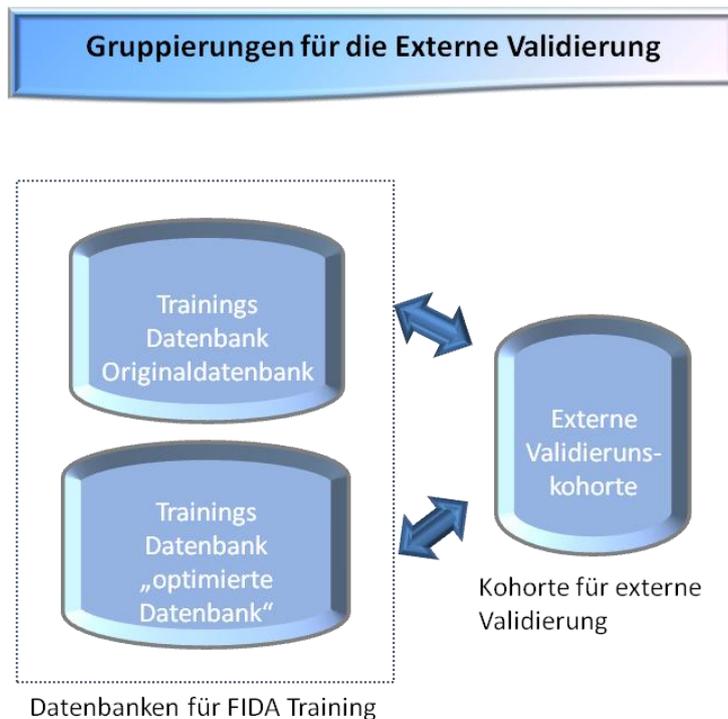
Die externe Validierung wurde durchgeführt mit

der „externen Validierungskohorte“ (siehe Kap. 2.2.4).

## 2.8.2 Verwendete Graphen für die externe Validierung

In allen externen Validierungen wurde der neu definierte Graph verwendet (siehe Kap. 2.9.2).

Die nachfolgende Abbildung 7 zeigt die Gruppierung der Datenbanken für die externe Validierung



**Abb. 7 Gruppierung der Datenbanken für die externe Validierung**

Abbildung 7 zeigt die verwendeten Datenbanken und Paarbildungen. In der Mitte, blau umrahmt, stehen die Trainingsdatenbanken der FIDA-Software (Originaldatenbank, siehe Kap. 2.2.2; optimierte Datenbank, siehe Kap. 2.2.3).

Die externe Validierung erfolgte mit der externen Validierungskohorte (siehe Kap. 2.2.4), rechts in der Grafik abgebildet. Die Pfeilbeziehungen zeigen an, mit welchen Paarbeziehungen die externe Validierung durchgeführt wurde.

## 2.9 Optimierungsstrategien

In der vorangegangenen Studie (30) wurde gezeigt, dass eine Klassifizierung von Kontroll- und Akromegalie-Probanden mit guten Ergebnissen möglich ist. Basierend auf dem in der Vorstudie verwendeten Probandenkollektiv und Graphen wurde im Rahmen dieser Arbeit die Methodik der Klassifizierung weiter optimiert. Hierbei wurden die nachfolgend im Detail beschriebenen Optimierungsansätze entwickelt und hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Sensitivität und Spezifität sowie auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein größeres Probandenkollektiv untersucht.

### 2.9.1 Elimination irrelevanter Knoten des Originalgraphen

Verschiedene Studien (52, 53, 68, 84) zeigen, dass in Abhängigkeit des zu analysierenden Krankheitsbildes nicht jeder Knotenpunkt des Graphen einen signifikanten Beitrag zu einer korrekten Klassifizierung liefert(52). Vielmehr stellen bestimmte Bereiche des Gesichtsfeldes „Störgrößen“ dar, die die Erkennungsraten negativ beeinflussen(53). Zudem enthielt das vorliegende Bildmaterial nicht in allen Fällen alle Kopfpfortien, die für die Platzierung aller Knoten des in der Vorstudie (30) verwendeten Graphen notwendig waren (z. B. abgeschnittene Bereiche am Hinterkopf, fehlender oberer Kopfanteil). Vor diesem Hintergrund wurde bei dem Optimierungsansatz „Elimination irrelevanter Knoten“ davon ausgegangen, dass eine Löschung bestimmter Knoten nicht zu einer signifikant verschlechterten Erkennungsrate führt. Weiterhin schien es möglich durch Einbeziehung von Bildmaterial mit fehlenden Gesichtsanteilen (z. B. Hinterkopf) das verwendbare Bildmaterial zu erweitern.

Im Rahmen der Optimierungsansätze wurde untersucht, wie sich die Löschung von einzelnen Knoten des Originalgraphen aus der Vorstudie (30) in bestimmten Bereichen der Vorder- und Seitenansicht auf das Klassifikationsergebnis auswirkt. Dazu wurde der Originalgraph in mehreren Schritten modifiziert.

#### 2.9.1.1 Schritt 1: Analyse des bisherigen Graphen

Der in der Vorstudie (30) verwendete Originalgraph wurde nach folgenden Gesichtspunkten analysiert:

- Welche Knotenpunkte des Graphen liegen in Bildbereichen, die sich im Vergleich der Frontal- und Seitenansicht des Probanden stark unterscheiden (z. B. Kopfbedeckung, Frisuren)?
- Welche Knoten lassen sich nicht exakt in jedem Bild an eindeutig erkennbaren Gesichtsmerkmalen positionieren und sind daher bei der Platzierung störanfällig (z. B. durch Haare verdeckte Ohren)?
- Welche Knoten liegen in Bereichen, die in den vorangegangenen Studien im Verdacht standen, starke Störgrößen (unwanted noise) für den Erkennungsprozess darzustellen (z. B. unterschiedlicher Bildhintergrund)?

---

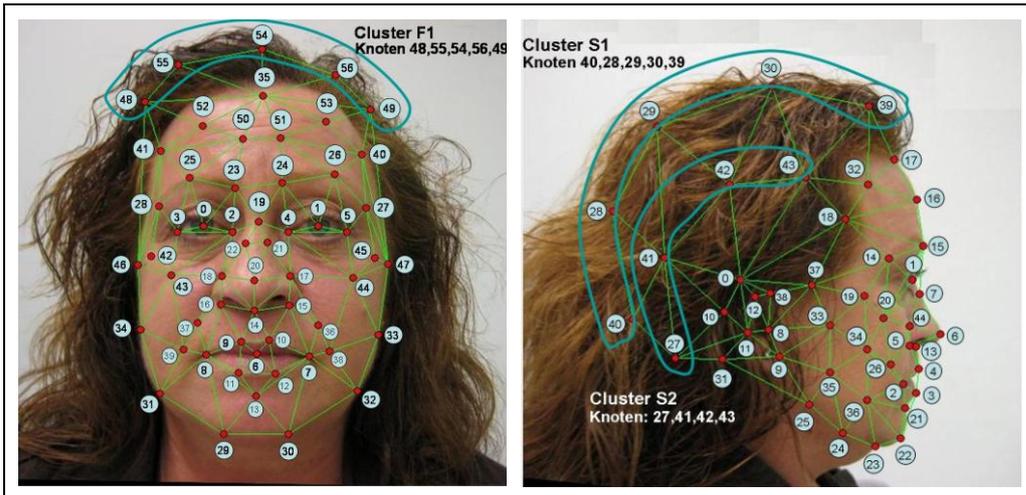
Die Analyse des Bildmaterials des Patientenkollektives und des verwendeten Graphen aus der Vorstudie (30) ergab folgende Ergebnisse:

- Teile der Knoten des Graphen aus der Vorstudie (30) lagen innerhalb des Bildmaterials in Bereichen, die sich innerhalb des Patientenkollektives durch die Behaarung stark unterscheiden. Dies betraf im Wesentlichen Bereiche der Kopf- sowie der Gesichtsbehaarung (Bart).
- Die verwendeten Orientierungspunkte im Bereich des Ohres zur Ausrichtung des Bildes und zur Platzierung des Graphen lagen bei 15% der Seitenansichten des weiblichen Probanden und bei 2% der Seitenansichten des männlichen Probanden in durch die Kopfbehaarung verdeckten Bereichen. Die Platzierung der Knoten konnte in diesen Fällen nur an den vermuteten, durch die Kopfbehaarung verdeckten Orientierungspunkten des Ohres erfolgen und war damit eine mögliche Fehlerquelle.
- Teile der Knoten des Graphen aus der Vorstudie (30) lagen in der Seitenansicht im Bereichen (z. B. Hinterkopf, oberer Kopfabschnitt), die nicht bei allen Fotografien abgebildet waren. Diese Teile des Graphen lagen außerhalb des Bildmaterials und konnten für die Klassifizierung nicht verwendet werden (starker Bias).

Auf der Grundlage dieser Analyseergebnisse wurde der in der Vorstudie (30) verwendete Originalgraph modifiziert. Zur besseren Handhabbarkeit wurden die zu löschenden Knoten des Graphen zu Clustern zusammengefasst.

#### 2.9.1.2 Schritt 2: Clusterung möglicher irrelevanter Knoten des Originalgraphen

Die Knoten des in der Vorstudie (30) verwendeten Originalgraphen, die nach den Kriterien gemäß Schritt 1 ausgewählt wurden, wurden zur besseren Identifikation in Clustern zusammengefasst. Die nachfolgende Abbildung 8 zeigt die zur Löschung vorgesehenen Knoten bzw. deren Clusterung.



**Abb. 8 Cluster möglicher irrelevanter Knoten des Originalgraphen**

Knoten, die zu Clustern zusammengefasst wurden, sind an einer blauen Umrahmung erkennbar. Linkes Bild: Frontansicht mit Cluster F1 (Front 1; Knoten: 48, 55, 54, 56, 49); Rechtes Bild: Seitenansicht mit Cluster S1 (Seite 1; Knoten: 40, 28, 29, 30, 39) und S2 (Seite 2; Knoten: 27, 41, 42, 43)

Das linke Bild in Abbildung 8 zeigt die Frontalansicht eines Probanden mit dem Originalgraphen. Im oberen Teil sind die Knoten 48, 55, 54, 56 und 49 zum Cluster F1 zusammengefasst. Diese Knoten und die dazugehörigen Verbindungslinien wurden im Rahmen der Optimierung aus dem Graphen der Frontalansicht gelöscht.

Das rechte Bild der Abbildung 8 zeigt die Seitenansicht eines Probanden mit dem Originalgraphen. Die Knoten 40, 28, 29, 30 und 39 wurden zum Cluster S1 und die Knoten 27, 41, 42 und 43 zum Cluster S2 zusammengefasst. Diese Knoten wurden im Rahmen der Optimierung aus dem Graphen der Seitenansicht gelöscht.

### 2.9.1.3 Schritt 3: Eliminierung der irrelevanten Knoten des Originalgraphen

Die Eliminierung der in Schritt 2 identifizierten Knoten erfolgte in zwei Schritten am Originalgraphen der Vorstudie (30). Dabei wurde darauf geachtet eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten und Störeinflüsse zu minimieren.

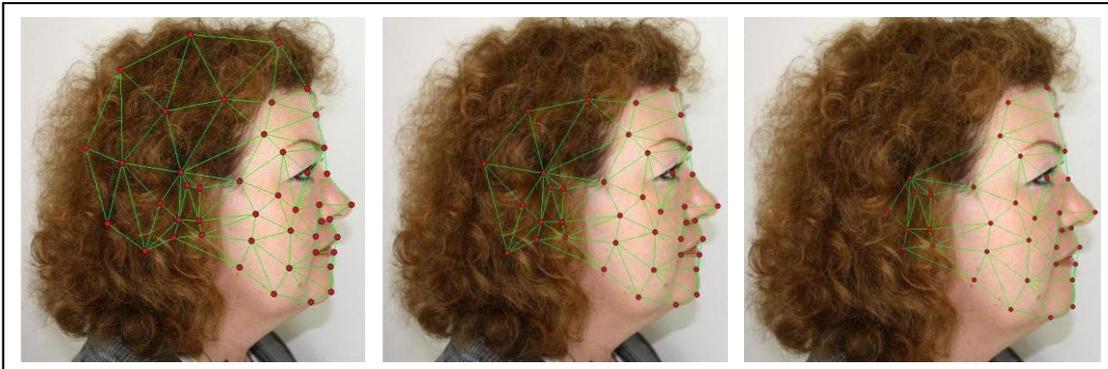
1. In FIDA wurde eine exakte Kopie der Originaldatenbank der Probanden aus der Vorstudie (30) erstellt. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Modifikation der Knoten am Originalgraphen der Vorstudie (30) erfolgte.
2. In den Graphen der Datenbankelemente wurden die jeweiligen Knoten der Cluster F1 in der Frontalansicht, sowie S1 und S2 in der Seitenansicht mittels FIDA schrittweise gelöscht und so ein modifizierter Graph erzeugt. Fehler oder Störgrößen, die durch den Austausch des Originalgraphen durch einen modifizierten Graphen auftreten könnten, wurden durch dieses Vorgehen vermieden. Als Ergebnis entstanden eigenständige Datenbanken der Probanden aus der Vorstudie (30) mit folgenden modifizierten Graphen:
  - Datenbank mit Graphen nach Löschen von Cluster F1 (F1 = Front 1)
  - Datenbank mit Graphen nach Löschen von Cluster F1, S1 (F1 = Front 1, S1 = Seite 1)
  - Datenbank mit Graphen nach Löschen von Cluster F1, S1, S2 (F1 = Front 1, S1 = Seite 1, S2 =Seite 2)

Durch diese Vorgehensweise entstand für jeden Optimierungsschritt eine eigene Datenbank, so dass die Bewertung der Optimierungsschritte (interne Validierung hinsichtlich Sensitivität und Spezifität) für jede Variante separat erfolgen konnte. Die nachfolgende Abbildung 9 zeigt den Originalgraphen und den modifizierten Graphen für die Frontalansicht.



**Abb. 9** Original- (links) und modifizierter Originalgraph (rechts) ohne Cluster F1 in der Frontalansicht

Die nachfolgende Abbildung 10 zeigt den Originalgraphen und den modifizierten Graphen für die Seitenansicht.



**Abb. 10** Original- (links) und modifizierte Originalgraphen (Mitte ohne Cluster S1; rechts ohne Cluster S1+S2) in der Seitenansicht

Eine weitere Eliminierung der Knotenpunkte im Bereich der Haare in der Seitenansicht wurde nicht durchgeführt, da dort der Knotenpunkt „0“ liegt, der für die Ausrichtung des Bilds in der Horizontalen benötigt wird. Daher konnte der Knoten „0“ nicht gelöscht werden.

### 2.9.2 Neudefinition des Graphen

Ausgehend von Ergebnissen vorausgegangener Arbeiten aus dem kieferorthopädischen Umfeld (76-78, 80, 85) und von klinisch bekannten Akromegalie-assoziierten morphologischen Veränderungen der Gesichtsknochen und des Weichteilbereiches (7-10, 12, 70, 86-88), konnten Bereiche des Gesichtes definiert werden, die in besonderem Maße von diesen Veränderungen betroffen waren. Es lag daher nahe, bei der Neuerstellung des Klassifikationsgraphen diese spezifischen morphologischen Veränderungen möglichst weitgehend zu berücksichtigen. Die Basis für den Klassifizierungsvorgang bildeten Informationen aus der Umgebung der Knoten (Texturanalyse) sowie die geometrische Beziehung der Knotenpunkte untereinander (siehe Kap. 2.4). Bei der Neudefinition des Klassifikationsgraphen wurden folgende Überlegungen berücksichtigt:

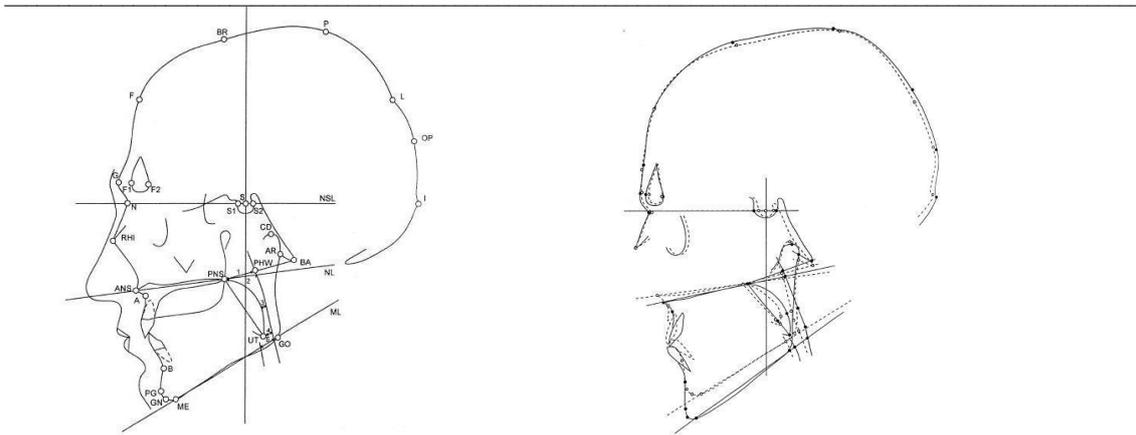
- Welche typischen morphologischen Veränderungen sind idealerweise bei einem akromegalen Krankheitsbild im Gesicht eines Probanden zu erwarten?
- Welche Koordinaten im Bild sind idealerweise als Positionspunkte für die Knoten des neuen Graphen zu verwenden?
- Welche Verbindungslinien zwischen den Knotenpunkten liefern mit hoher Wahrscheinlichkeit gute geometrische Informationen?

Wissenschaftliche Arbeiten aus dem klinischen Umfeld (7, 8, 10, 76-78, 80, 85) lieferten die Informationen darüber, welche Proportionen des Gesichtes sich bei einer Akromegalie typischerweise verändern und welche Bereiche des Gesichtes im Wesentlichen unverändert bleiben.

Diese Veränderungen galt es, bei der Neudefinition des Graphen zu identifizieren und zu berücksichtigen.

#### 2.9.2.1 Ermittlung der Positionspunkte der Knoten des neuen Graphen

Wesentliche Anhaltspunkte für die Ermittlung der Positionspunkte der Knoten und Verbindungslinien lieferten Arbeiten aus dem kieferorthopädischen Umfeld (76-78, 80, 85). In einem seitlichen Cephalogram des Schädels mit und ohne akromegale Veränderung werden die typischen knöchernen Veränderungen beim Krankheitsbild der Akromegalie ersichtlich (siehe Abb. 11).



**Abb. 11** Cephalogram mit typischen Bezugspunkten und Linien (77)

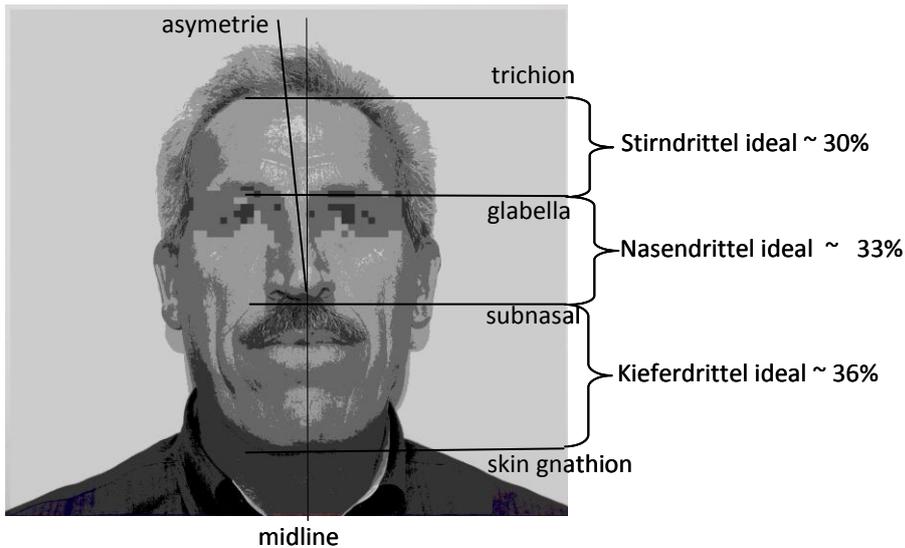
**Links:** Das Cephalogram zeigt eine Seitenansicht mit typischen Bezugspunkten und Linien der Schädelvermessung zur Bestimmung der Winkel- und Größenverhältnisse.

**Rechts:** Die gestrichelten Linien in dem Cephalogram zeigen die typischen Veränderungen bei einer akromegalen Erkrankung.

Besonders auffällig sind die Veränderungen im Bereich des Unterkiefers (Mandibula). Da die graphischen Informationen der Frontal- und Seitenansicht nur Informationen über die sichtbaren Gesichtsteile (Weichteile) boten, kamen nicht alle Bezugsgrößen für die Optimierungsansätze in Frage. Für die Analyse der Seitenansicht waren jedoch einige markante Punkte verwertbar, weil die knöchernen Veränderungen indirekt auch Weichteilveränderungen hervorrufen. Diese Punkte waren:

- PG: Pogonion molle (Supramentalsulcus)
- B: B-mollis, tiefste Einziehung zwischen Unterlippe und Pogonion molle (der am weitesten anterior gelegene Punkt der Weichteil-Kinnkontur)
- A: Subnasale (dorsales Ende der Columella, winkelförmiger Übergang der Nasenbasis in die Oberlippe)
- N: Nasion molle, tiefste Einziehung der Krümmung zwischen Stirn- und Nasenrücken an der Nasenwurzel

Nicht alle Bereiche des Gesichtsschädels verändern sich bei einer Akromegalie in gleichem Maße. Durch das nicht symmetrische Knochenwachstum entstehen in vielen Fällen Asymmetrien. Insbesondere das überproportionale Größenwachstum der unteren Gesichtshälfte (unterhalb der Subnasallinie) gegenüber dem Oberkiefer führt häufig zu Veränderungen des Unterkiefers und des Zahnstatus. Die nachfolgende Abbildung 12 zeigt beispielhaft die Disproportionen und Asymmetrien eines Patienten mit Akromegalie (78).



**Abb. 12 Disproportionen des Gesichtes bei Akromegalie (78)**

Studienergebnisse (78) belegen, dass Patienten mit Akromegalie in

- 86% der Fälle eine asymmetrische Gesichtsform aufweisen
- 78% der Fälle ein vergrößertes Kinn aufweisen
- 50% der Fälle eine Vergrößerung des Masseter-Muskels aufweisen
- 79% der Fälle ein vergrößertes unteres Drittel des Gesichtes (Strecke Subnasal – Skin gnathion) aufweisen

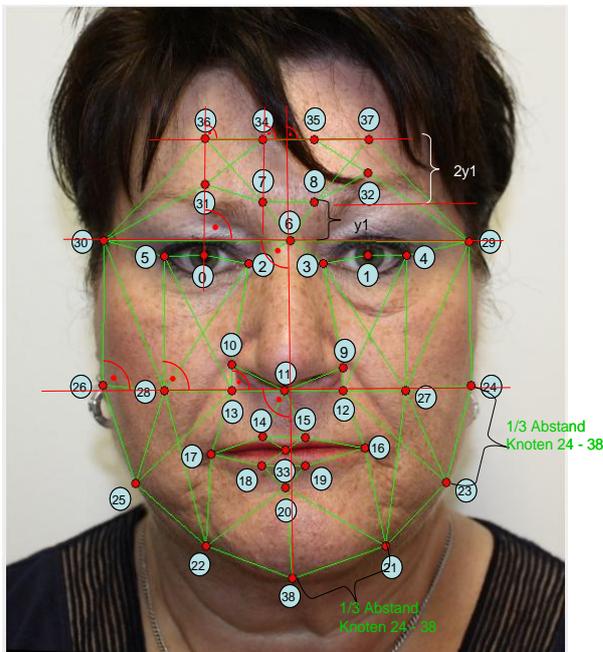
Aus diesen Befunden leiteten sich geometrische Strecken des Graphen mit subnasalem Ursprung zu Punkten des Unterkiefers ab.

#### 2.9.2.2 Weitere Einflussgrößen für die Neudefinition des Graphen

Für die weitgehende automatische Platzierung des Graphen durch FIDA war es notwendig, besonders markante Punkte des Gesichtes als Knotenpunkte mit einzubeziehen, die sich für die automatisierte Platzierung der Knoten leicht auffinden ließen, auch wenn diese nicht zwingend einen relevanten Beitrag zur korrekten Klassifikation lieferten. Solche markanten Punkte waren z. B. Pupillen, Nasenspitze, Begrenzung des Gesichtes, Ohren und Lippen. Für den menschlichen Betrachter erfolgt das Auffinden des Gesichtes im Bild und die Identifizierung von Nase, Gesichtsbegrenzung und Augen unbewusst. Bei der FIDA-Analysesoftware stellen diese Schritte einen wesentlichen Anteil an der Ermittlung der graphischen Informationen aus der Fotografie dar. Daher erleichtern markante Punkte die automatisierte Verarbeitung durch FIDA.

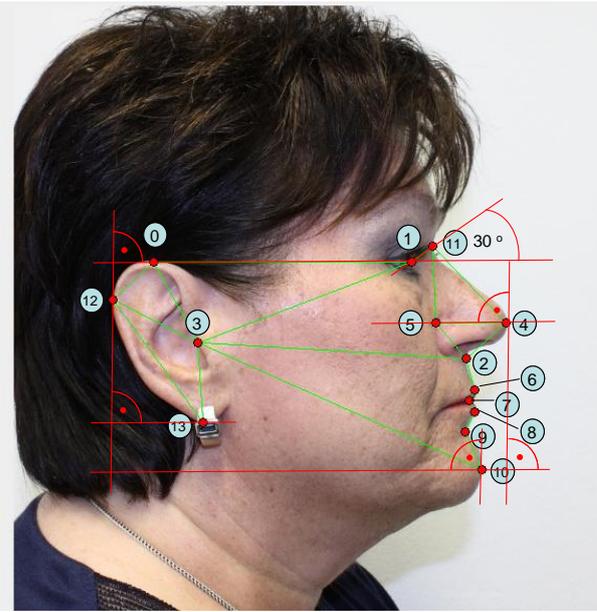
### 2.9.2.3 Bestandteile des neu definierten Graphen

Neben der Berücksichtigung der typischen morphologischen Veränderungen bei Akromegalie und der Hinzufügung von Knoten an markanten Punkten des Gesichtes wurde bei der Neuerstellung des Graphen auf eine möglichst exakte Definition der Knotenpositionen im Gesicht, zur Minimierung des Bias durch manuelle Nachjustierung geachtet. Dazu wurden die Winkelbeziehungen zwischen den Verbindungslinien der Knoten des Graphen definiert, die bei einer manuellen Nachjustierung den Freiheitsgrad des Anwenders reduzieren. Diese können in einem weiteren Schritt im FIDA-Programmcode Verwendung finden und die manuelle wie die automatische Platzierung des Graphen im Bild vereinfachen. Die nachfolgenden Abbildungen 13 und 14 veranschaulichen den neu erstellten Klassifikationsgraphen sowie die Winkelbeziehungen.



**Abb. 13 Neu definierter Graph in der Frontalansicht**

Die roten Punkte geben die neu definierten Knoten des Graphen an. Blau hinterlegte Ziffern zeigen die eindeutige Nummernbezeichnung des Knotens im Graphen. Die Verbindungslinien zwischen den Knoten sind als grüne Linien dargestellt. Zur Veranschaulichung der Abstände und Begrenzungen sind rote Hilfslinien eingezeichnet. Die roten Viertelkreise mit einem roten Punkt bezeichnen 90 Grad Winkelbeziehungen zwischen den dargestellten Linien. Diese Winkelbeziehungen sowie eine möglichst genaue Beschreibung der Referenzpunkte für die Knoten reduzieren Fehler bei der manuellen Nachjustierung des Graphen.



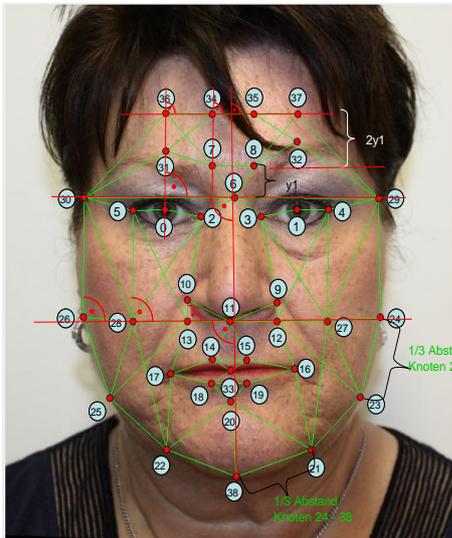
**Abb. 14 Neu definierter Graph in der Seitenansicht**

Die roten Punkte geben die neu definierten Knoten des Graphen an. Blau hinterlegte Ziffern zeigen die eindeutige Nummernbezeichnung des Knotens im Graphen. Die Verbindungslinien zwischen den Knoten sind als grüne Linien dargestellt. Zur Veranschaulichung der Abstände und Begrenzungen sind rote Hilfslinien eingezeichnet. Die roten Viertelkreise mit einem roten Punkt bezeichnen 90 Grad Winkelbeziehungen zwischen den dargestellten Linien. Diese Winkelbeziehungen sowie eine möglichst genaue Beschreibung der Referenzpunkte für die Knoten reduzieren Fehler bei der manuellen Nachjustierung des Graphen.

#### 2.9.2.4 Vorschrift für die Platzierung der Knoten beim neudefinierten Graphen

Zur Klassifizierung eines Probanden wurde von dem FIDA-Programm automatisch ein Graph über die jeweilige Front und/oder Seitenansicht gelegt. Je nach Qualität des Bildes (z. B. Vorhandensein von Störfaktoren wie abgedeckte Gesichtspartien, schlechte Qualität der Aufnahme, unterschiedlicher Bildhintergrund, Bartwuchs, Brille, Kopfbedeckung) konnte eine manuelle Nachjustierung der Bildpunkte notwendig werden. Um den Graph bzw. dessen Knoten möglichst unabhängig vom Anwender der Software zu platzieren, musste die Lokalisation der Knoten in Abhängigkeit von Bezugspunkten im Gesicht beschrieben werden. Gewählt wurden Bezugspunkte, die für die automatische Platzierung eine möglichst hohe Erfolgsrate versprachen und gleichzeitig dem Anwender bei einer eventuell notwendigen manuellen Nachjustierung möglichst wenig Interpretationsspielraum ließen. Ergänzend wurden Winkelbeziehungen definiert, die das Platzieren erleichterten. In den nachfolgenden Abbildungen 15 und 16 ist für jeden Knoten der zugehörige Bezugspunkt in der Fotografie beschrieben.

### 2.9.2.5 Bezugspunkte der Knoten in der Frontalansicht für den Neudefinierten Graphen

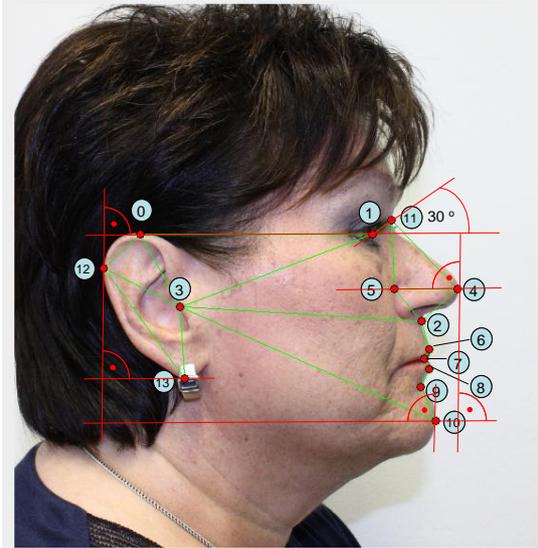


**Abb. 15** Positionangaben Frontalansicht

Abbildung 15 zeigt den neu definierten Graph in der Frontalansicht mit seinen Winkelbeziehungen und den numerischen Bezeichnungen der Knotenpunkte in FIDA.

Node 0:	rechte Pupille,
Node 1:	linke Pupille
Node 2:	rechter Augenwinkel innen
Node 3:	linker Augenwinkel innen
Node 4:	linker Augenwinkel außen
Node 5:	rechter Augenwinkel außen
Node 6:	Nasensprung mittig (tiefster Punkt der Einziehung)
Node 7:	rechte Augenhöhle Augenbraune – Lot auf rechten Nasensprung Außenrand
Node 8:	linke Augenhöhle Augenbraune – Lot auf linker Nasensprung Außenrand
Node 9:	lateralster Punkt Nasenwand links
Node 10:	lateralster Punkt Nasenwand rechts
Node 11:	Nasen mittig, Übergang Nase - Oberkiefer
Node 12:	dorsaler Schnittpunkt Lot Node 9- Horizontale Node 11
Node 13:	dorsaler Schnittpunkt Lot Node 10- Horizontale Node 11
Node 14:	cranialster Punkt Übergang Lippenrot rechte Oberlippe
Node 15:	cranialster Punkt Übergang Lippenrot linke Oberlippe
Node 16:	linker Mundwinkel
Node 17:	rechter Mundwinkel
Node 18:	Lot Node 14 auf dorsalster Punkt Übergang Lippenrot rechte Unterlippe
Node 19:	Lot Node 15 auf dorsalster Punkt Übergang Lippenrot linke Unterlippe
Node 20:	Lot Node 11 auf tiefste Einziehung Unterkiefer (Grübchen)
Node 21:	Unterkiefer links erstes Drittel Strecke Node 38– Node 24
Node 22:	Unterkiefer rechts erstes Drittel Strecke Node 38- Node 26
Node 23:	Unterkiefer links zweites Drittel Strecke Node 38– Node 24
Node 24:	linkes Ohr Unterkante
Node 25:	Unterkiefer rechts zweites Drittel Strecke Node 38 – Node 26
Node 26:	rechtes Ohr Unterkante
Node 27:	Dorsaler Schnittpunkt Lot Node 4 mit Horizontale durch Node 11
Node 28:	Dorsaler Schnittpunkt Lot Node 5 mit Horizontale durch Node 11
Node 29:	cranialer Schnittpunkt Lot Node 24 mit Horizontale durch Node 6
Node 30:	cranialer Schnittpunkt Lot Node 26 mit Horizontale durch Node 6
Node 31:	cranialer Schnittpunkt Lot Node 0 mit Oberkante Augenbraune
Node 32:	cranialer Schnittpunkt Lot Node 1 mit Oberkante Augenbraune
Node 33:	Schnittpunkt Lot Node 11 mit Grenze Ober-Unterlippe
Node 34:	Lot Node 7 mit Horizontale durch Node 36
Node 35:	Lot Node 8 mit Horizontale durch Node 36
Node 36:	Lot Node 31 Abstand 1x Strecke y1
Node 37:	Lot Node 32 mit Horizontale durch Node 36
Node 38:	dorsalster Punkt Kinn Mitte

### 2.9.2.6 Bezugspunkte der Knoten in der Seitenansicht für den Neudefinierten Graphen



<b>Node 0:</b>	oberster Punkt des Ohrläppchens (Lobulus auricularis)
<b>Node 1:</b>	Pupillenmitte frontalster Punkt
<b>Node 2:</b>	Subnasale (dorsales Ende der Columella, winkelförmiger Übergang der Nasenbasis in die Oberlippe).
<b>Node 3:</b>	Tragus des Ohres (dorsal, mittig)
<b>Node 4:</b>	Nasenspitze
<b>Node 5:</b>	Horizontale von Node 4 bis Nasenfalte
<b>Node 6:</b>	Oberlippe, Übergang zu Lippenrot (Lippenrotkante).
<b>Node 7:</b>	Stomion (Lippenkontaktpunkt der Oberlippe)
<b>Node 8:</b>	Unterlippe, Übergang zu Lippenrot (Lippenrotkante)
<b>Node 9:</b>	B-mollis, tiefste Einziehung zwischen Unterlippe und Pogonion molle (Supramentalsulcus)
<b>Node 10:</b>	Pogonion molle (der am weitesten anterior gelegene Punkt der Weichteil-Kinnkontur)
<b>Node 11:</b>	Nasion molle, tiefste Einziehung der Kurvatur zwischen Stirn- und Nasenrücken an der Nasenwurzel
<b>Node 12:</b>	dorsalster Punkt des Ohrläppchens (Lobulus auricularis)
<b>Node 13:</b>	caudalster (tiefster) Punkt des Ohrläppchens (Lobulus auricularis)

#### Abb. 16 Positionsangaben Seitenansicht

Abbildung 16 zeigt den neu definierten Graphen in der Seitenansicht mit seinen Winkelbeziehungen und den numerischen Bezeichnungen der Knotenpunkte in FIDA.

### 2.9.3 Einführung von Gewichtungsfaktoren

In diesem Abschnitt wurde untersucht, welchen Anteil die Frontal- und Seitenansichten mit ihren numerischen Erkennungswerten an der korrekten Klassifizierung haben und inwieweit es sinnvoll ist, Unterschiede durch Gewichtungsfaktoren auszugleichen, um die Erkennungsraten zu verbessern. Die Analysen wurden mit den Probanden der Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) sowie folgenden Graphen durchgeführt.

- Graph aus der Vorstudie (30) –im Folgenden als „Originalgraph“ bezeichnet
- modifizierter Graph der Vorstudie (30) nach Löschen der Knoten Cluster F1 in der Frontalansicht – im Folgenden als „F1“ bezeichnet
- modifizierter Graph der Vorstudie (30) nach Löschen der Knoten Cluster F1 in der Frontalansicht und der Cluster S1 in der Seitenansicht –im Folgenden als „F1S1“ bezeichnet
- modifizierter Graph aus der Vorstudie (30) nach Löschen der Knoten Cluster F1 in der Frontalansicht und der Cluster S1 und S2 in der Seitenansicht – im Folgenden als „F1S1S2“ bezeichnet

- 
- neu definierter Graph mit neuen Knoten, der die spezifischen morphologischen Veränderungen im Gesicht der an Akromegalie Erkrankten berücksichtigt – im Folgenden als „neu definierter Graph“ bezeichnet

Die Basis der Analyse bildeten die Ergebnisse der internen Validierung bzw. deren Ergebnisdateien aus dem LOO-Lauf. Der Aufbau dieser Dateien ist beispielhaft im Anhang in Abbildung 29 beschrieben.

#### 2.9.4 Optimierung der Datenbank

Die Grundlage dieses Optimierungsansatzes war die Überlegung, dass sowohl durch die Selektion des bisherigen Bildmaterials nach Qualitätskriterien als auch durch die numerische Vergrößerung der Anzahl der Datensätze (Probanden) in der FIDA-Datenbank eine Verbesserung der Klassifikationsraten erreicht werden konnte. Daher wurde eine verbesserte Sensitivität und Spezifität erwartet. Zur Umsetzung der Verbesserungsmaßnahmen wurden folgende Einzelmaßnahmen definiert und durchgeführt:

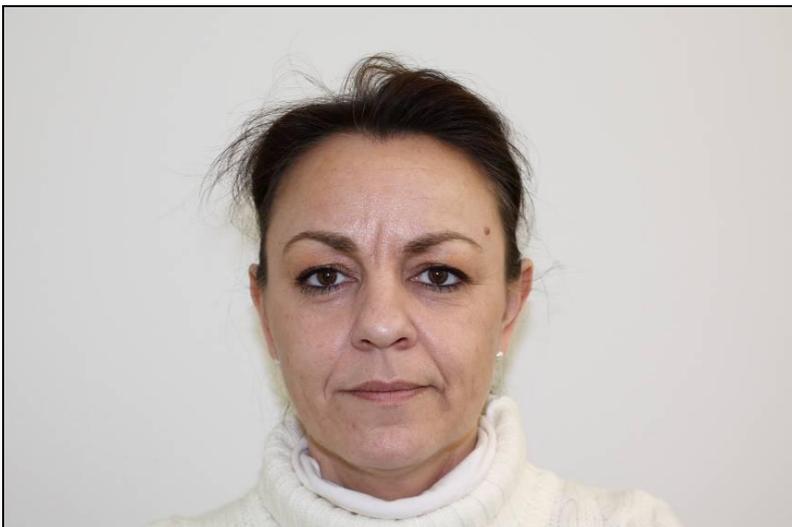
- **Aufstellung eines Qualitätskriterienkataloges (siehe Kap. 2.9.5):** Dieser enthielt Definitionen und Merkmale, denen das Bildmaterial der Probanden entsprechen musste, um in die neue optimierte Datenbank aufgenommen werden zu können. Vorangegangene Studien belegen, dass Unterschiede in der Bildqualität einen großen Einfluss auf die Klassifizierung haben (52, 83).
- **Bewertung der Probanden bzw. des Bildmaterials anhand des Qualitätskriterienkataloges:** Traf eines der Qualitätskriterien nicht zu, so war dies ein Ausschlusskriterium für den kompletten Datensatz (Frontal- und Seitenansicht). Dieses Verfahren wurde für alle bisher in der Studie verfügbaren Probanden angewendet. Das Bildmaterial wurde von zwei medizinischen Mitarbeitern bewertet. Unklare Fälle wurden von einer dritten Person als Schiedsrichter eindeutig ein- oder ausgeschlossen.
- **Erstellen einer Datenbank mit allen Probanden die den Qualitätskriterien genügten:** Diese Datenbank wurde im Folgenden als „optimierte Datenbank“ bezeichnet. Diese „optimierte Datenbank“ diente als weitere Trainingsdatenbank für die FIDA-Software.

2.9.5 Qualitätskriterien für den Ein- oder Ausschluss von Probanden in die optimierte Datenbank.

2.9.5.1 Die Kriterien der Frontalansicht waren:

1. Neutrale Mimik (keine Lächeln, das die Bereiche der Lippen relevant veränderte, z. B. sichtbare Zähne)
2. Beide Ohren mussten (sofern vorhanden) sichtbar sein, nicht zwingend in gleichem Maße.
3. Brillen waren zulässig, sofern das Brillengestell nicht ausgeprägt sichtbar war, wie z. B. bei einer klassischen Hornbrille. Sonnenbrillen waren nicht zulässig.
4. Die Gesichtsfläche musste vollständig auf dem Bild sichtbar sein (Wangen bis einschließlich Ohren, Kinn mit Halsansatz und Stirn. Haare im Stirnbereich waren zulässig.
5. Bei Bartwuchs mussten die Kinnpartien noch durch die Barthaare sichtbar abgrenzbar sein. Schnurrbart war zulässig.
6. Bei Kopfbedeckungen (z. B. Kopftücher, Mützen) durfte die gesamte Stirn bis zum Haaransatz nicht verdeckt sein. Ein teilweises Verdecken durch Haare war zulässig.
7. Das Bild musste ausreichend hell ausgeleuchtet sein, sodass alle Gesichtsdetails deutlich erkennbar waren. Die Ausleuchtung des Gesichtes musste seitengleich sein. Schatten auf einer Gesichtshälfte waren unzulässig.

Die nachfolgende Abbildung 17 zeigt beispielhaft eine Frontalansicht, die den Qualitätskriterien entsprach.



**Abb. 17** Beispiel einer idealen Frontalansicht

### 2.9.5.2 Die Kriterien der Seitenansicht waren:

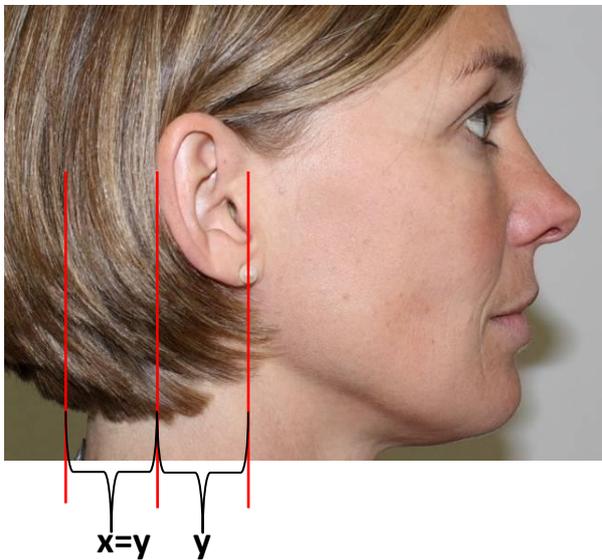
1. Beim Bereich hinter dem dorsalen Ohrhinterrand musste noch die Strecke Ohrhinterrand–Tragus erkennbar sein (siehe Abb. 19).
2. Das Ohr musste im Bereich des Tragus sichtbar sein. Bei einer Haarüberlagerung war es ausreichend, wenn die Kontur des Tragus zu erkennen war (siehe Abb. 20).
3. Neutrale Mimik (keine Lächeln, das die Bereiche der Lippen relevant veränderte, z. B. sichtbare Zähne)
4. Die Gesichtsfläche musste bis einschließlich der Stirn abgebildet sein. Haare im Stirnbereich waren zulässig, ebenfalls eng anliegende Kopftücher im Stirnbereich. Hüte oder vergleichbare auftragende Kopfbekleidung waren unzulässig.
5. Kinn mit Halsansatz musste abgebildet sein.
6. Bei Bartwuchs mussten die Kinnpartien noch durch die Barthaare sichtbar abgrenzbar sein. Ein Schnurrbart war zulässig.
7. Bei Kopfbedeckungen (z. B. Kopftücher, Mützen) durfte die Stirn bis zum Haaransatz nicht vollständig verdeckt sein. Ein teilweises Verdecken durch Haare war zulässig.
8. Das Bild musste ausreichend hell ausgeleuchtet sein, sodass alle Gesichtsdetails deutlich erkennbar waren.
9. Brillen waren zulässig, sofern das Brillengestell nicht ausgeprägt sichtbar war, wie bei einer klassischen Hornbrille. Sonnenbrillen waren nicht zulässig

Die nachfolgende Abbildung 18 zeigt beispielhaft eine Seitenansicht, die den Qualitätskriterien entspricht.



**Abb. 18** Beispiel einer idealen Seitenansicht

Die nachfolgende Abbildung 19 zeigt beispielhaft eine Seitenansicht mit minimal notwendigen Kopfanteilen, um den Qualitätsansprüchen zu genügen.



**Abb. 19** Beispiel einer Seitenansicht mit minimalen Kopfanteilen

„y“ bezeichnet den Abstand des Tragus zum lateralen Rand der Ohrmuschel. „X“ bezeichnet den minimal notwendigen Bildanteil der Seitenansicht zur Verwendung der Fotografie als Datensatz und ist als mindestens Strecke „y“ definiert.

Die nachfolgende Abbildung 20 zeigt ein weiteres Beispiel für eine Seitenansicht mit minimal sichtbarem Tragus, um den Qualitätsansprüchen zu genügen.



**Abb. 20** Beispiel einer Seitenansicht mit minimal sichtbarem Tragus  
Der Tragus musste durch die Haare noch in Umrissen sichtbar sein.

## 2.10 Modifikation der Analysesoftware

### 2.10.1 Auftrennung der Grapheninformation

Die FIDA-Analysesoftware-Version aus der Vorstudie (30) verwendete alle Knotenpunkte und Verbindungslinien des Graphen zur Klassifikation. Bei der Entwicklung des neuen Klassifikationsgraphen stellte sich heraus, dass nicht jeder Knotenpunkt in beiden Kategorien (Textur- und Geometrieerkennungsrate) einen relevanten Beitrag leistete. Häufig trug ein Knotenpunkt in der einen Kategorie (z. B. Texturanalyse) zur korrekten Klassifizierung bei, erwies sich aber für die andere Kategorie (z. B. geometrische Information) als schädlich, woraus insgesamt ein schlechteres Ergebnis resultierte. Auch lieferten die für die Platzierung des Graphen im Gesicht unabdingbaren Punkte nicht zwangsläufig einen sinnvollen Beitrag zur Klassifizierung (z. B. Pupille). In diesen Fällen sollten die Punkte als Bestandteil des Graphen verbleiben, jedoch bei der Klassifikation der Probanden keine Rolle spielen. Weiter erwies sich die bisherige Methode zur Modifikation des Graphen (Löschen von Knotenpunkten in jedem Graphen der Probanden der Trainingsdatenbank) mit zunehmender Anzahl an Datensätzen als nicht mehr sinnvoll handhabbar. Angestrebt wurde eine größere Variabilität bei der Einbeziehung von Knoten und Verbindungslinien des Graphen in den Klassifikationsprozess, ohne Modifikationen an jedem Graphen der Probanden vornehmen zu müssen, wie dies in der bisherigen Version notwendig war. Dies sollte durch eine Aufspaltung des Graphen in einen Anteil, der für die Klassifikation gebraucht wird, und einen Anteil des Graphen, der für die Platzierung des Graphen notwendig ist, erreicht werden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Elimination irrelevanter Knoten des Originalgraphen

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse basieren auf dem Optimierungsansatz „Elimination irrelevanter Knoten“ des Originalgraphen aus der Vorstudie (30) (siehe Kap. 2.9.1). Die dazu analysierten Probanden der Originaldatenbank wurden bereits unter Kap. 2.2.2 ausführlich beschrieben.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt die Klassifizierungsergebnisse nach Geschlechtern getrennt (Frauen, Männer und für beide Geschlechter zusammen nach Elimination der als irrelevant eingestuften Knoten des Originalgraphen (s. Kap. 2.9.1).

Alle Ergebnisse zeigten, dass sich durch die Elimination der als irrelevant eingestuften Knoten des Originalgraphen das Klassifizierungsergebnis lediglich geringfügig in einem Zwischenschritt verringerte (Vergleich: Variante Originalgraph und Graph ohne F1 und S1). Die anderen Varianten (Graph ohne F1; Graph ohne F1, S1 und S2) ergaben dagegen mit dem Originalgraphen identische Klassifikationswerte. Damit hatte die Modifikation des Originalgraphen durch das Löschen von als irrelevant eingestufte Knoten keinen Einfluss auf die Erkennungsraten. Dies traf für alle Probandenkohorten (Männer und Frauen) zu.

**Tabelle 4** Klassifizierungsraten nach „Elimination irrelevanter Knoten“

<b>Frauen FIDA Training mit Originaldatenbank N= 58</b>	<b>Akromegalie- und Kontroll- Gruppe</b>	<b>Akromegalie -Gruppe</b>	<b>Kontroll- Gruppe</b>
Originalgraph <sup>1</sup>	77,6%	62,7%	93,1%
ohne irrelevante Knoten (F1) <sup>2</sup>	77,6%	62,7%	93,1%
ohne irrelevante Knoten (F1S1) <sup>3</sup>	74,1%	58,6%	89,6%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>4</sup>	77,6%	62,7%	93,1%
<b>Männer FIDA-Training mit Originaldatenbank N= 58</b>	<b>Akromegalie- und Kontroll- Gruppe</b>	<b>Akromegalie -Gruppe</b>	<b>Kontroll- Gruppe</b>
Originalgraph <sup>1</sup>	84,5%	82,1%	86,6%
ohne irrelevante Knoten (F1) <sup>2</sup>	84,5%	82,1%	86,6%
ohne irrelevante Knoten (F1S1) <sup>3</sup>	81,0%	78,5%	83,3%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>4</sup>	84,5%	82,1%	86,6%
<b>Männer und Frauen FIDA Training mit Originaldatenbank N= 58</b>	<b>Akromegalie- und Kontroll- Gruppe</b>	<b>Akromegalie -Gruppe</b>	<b>Kontroll- Gruppe</b>
Originalgraph <sup>1</sup>	81,0%	71,9%	89,8%
ohne irrelevante Knoten (F1) <sup>2</sup>	81,0%	71,9%	89,8%
ohne irrelevante Knoten (F1S1) <sup>3</sup>	77,5%	68,5%	86,5%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>4</sup>	81,0%	71,9%	89,8%

<sup>1</sup> Originalgraph = Graph aus der Vorstudie (30); <sup>2</sup> F1 = Cluster F1 der Frontalansicht; <sup>3</sup> F1S1 = Cluster F1 der Frontalansicht + Cluster S1 der Seitenansicht; <sup>4</sup> F1S1S2 = Cluster F1 der Frontalansicht + Cluster S1/S2 der Seitenansicht

### 3.2 Neudefinition des Graphen

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse basieren auf dem Optimierungsansatz zur Neudefinition des Graphen (siehe Kap. 2.9.2). Die zugrunde liegende Datenbank war die Originaldatenbank, wie bereits unter Kap. 2.2.2 beschrieben.

Die Tabelle 5 zeigt die Erkennungsraten des neu definierten Graphen im Vergleich zu den Erkennungsraten des Originalgraphen und der modifizierten Versionen nach Elimination irrelevanter Knoten des Originalgraphen (siehe Kap. 2.9.1). Der neu definierte Graph enthielt neue Knoten, die die spezifischen morphologischen Veränderungen im Gesicht von an Akromegalie Erkrankten berücksichtigt (siehe Kap. 2.9.2). Die Ergebnisse belegen, dass sich durch die Verwendung des neu definierten Graphen die Erkennungsraten verbesserten. Dies traf auch für die geschlechtergetrennten Kohorten (Männer und Frauen) zu.

Das verbesserte Klassifikationsergebnis wurde bei einem deutlich reduzierten Aufwand und einer Abnahme der des Interpretationsspielraumes bei der Platzierung der Knoten erreicht. Weiter konnte durch die Beschränkung der Knotenpunkte des Graphen auf den

Gesichtsbereich die Anforderungen an das Bildmaterial reduziert werden und damit letztlich das verwendbare Bildmaterial erweitert werden.

**Tabelle 5 Klassifizierungsraten Originaldatenbank „alle Graphen“**

<b>Frauen Originaldatenbank N= 58</b>	<b>Akromegalie- und Kontroll- Gruppe</b>	<b>Akromegalie- Gruppe</b>	<b>Kontroll- Gruppe</b>
Originalgraph <sup>1</sup>	77,6%	62,7%	93,1%
ohne irrelevante Knoten (F1) <sup>2</sup>	77,6%	62,7%	93,1%
ohne irrelevante Knoten (F1S1) <sup>3</sup>	74,1%	58,6%	89,6%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>4</sup>	77,6%	62,7%	93,1%
neu definierter Graph <sup>5</sup>	79,3%	65,5%	93,1%
<b>Männer Originaldatenbank N= 58</b>	<b>Akromegalie- und Kontroll- Gruppe</b>	<b>Akromegalie- Gruppe</b>	<b>Kontroll- Gruppe</b>
Originalgraph <sup>1</sup>	84,5%	82,1%	86,6%
ohne irrelevante Knoten (F1) <sup>2</sup>	84,5%	82,1%	86,6%
ohne irrelevante Knoten (F1S1) <sup>3</sup>	81,0%	78,5%	83,3%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>4</sup>	84,5%	82,1%	86,6%
neu definierter Graph <sup>5</sup>	86,2%	82,1%	90,0%
<b>Männer und Frauen Originaldatenbank N= 116</b>	<b>Akromegalie- und Kontroll- Gruppe</b>	<b>Akromegalie- Gruppe</b>	<b>Kontroll- Gruppe</b>
Originalgraph <sup>1</sup>	81,0%	71,9%	89,8%
ohne irrelevante Knoten (F1) <sup>2</sup>	81,0%	71,9%	89,8%
ohne irrelevante Knoten (F1S1) <sup>3</sup>	77,5%	68,5%	86,5%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>4</sup>	81,0%	71,9%	89,8%
neu definierter Graph <sup>5</sup>	82,8%	73,7%	91,5%

<sup>1</sup> Originalgraph = Graph aus der Vorstudie (30); <sup>2</sup> F1 = Cluster F1 der Frontalansicht; <sup>3</sup> F1S1 = Cluster F1 der Frontalansicht + Cluster S1 der Seitenansicht; <sup>4</sup> F1S1S2 = Cluster F1 der Frontalansicht + Cluster S1/S2 der Seitenansicht; <sup>5</sup> Graph mit Knoten, die die Charakteristika von Gesichtsveränderungen bei Akromegalie berücksichtigen (siehe Kap. 2.9.2)

### 3.3 Optimierung der Datenbank

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse basieren auf dem in Kapitel 2.9.4 beschriebenen Optimierungsansatz. Dabei wurde die Datenbank für die FIDA-Applikation optimiert. Die Probanden der „optimierten Datenbank“ wurden bereits in Kapitel 2.2.3 ausführlich beschrieben. Die geschlechtergetrennte Analysen (Frauen, siehe Tab. 6; Männer, siehe Tab. 7) und die Gesamtanalyse (Männer + Frauen, siehe Tab. 8) zeigen, dass sich bei Verwendung der optimierten Datenbank anstelle der Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) die Erkennungsraten für alle verwendeten Graphen verbesserten. Das beste Klassifikationsergebnis wurde für die Kombination aus optimierter Datenbank und neu definiertem Graph erzielt. Die Verbesserungen bei Verwendung der optimierten Datenbank

anstelle der Originaldatenbank war für alle Graphen und alle untersuchten Kohorten festzustellen.

**Tabelle 6 Klassifizierungsraten Frauen Originaldatenbank versus optimierte Datenbank**

Frauen FIDA Training mit Originaldatenbank N= 58 optimierte Datenbank N = 174		Akromegalie- und Kontroll- Gruppe	Akromegalie- Gruppe	Kontroll- Gruppe
Originalgraph <sup>1</sup>	Original datenbank <sup>4</sup>	77,6%	62,7%	93,1%
Originalgraph <sup>1</sup>	optimierte Datenbank <sup>5</sup>	88,4%	69,0%	94,7%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>2</sup>	Original datenbank <sup>4</sup>	77,6%	62,7%	93,1%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>2</sup>	optimierte Datenbank <sup>5</sup>	89,1%	71,4%	94,7%
neu definierter Graph <sup>3</sup>	Original datenbank <sup>4</sup>	79,3%	65,5%	93,1%
neu definierter Graph <sup>3</sup>	optimierte Datenbank <sup>5</sup>	91,4%	78,6%	95,5%

<sup>1</sup> Originalgraph = Graph aus der Vorstudie (30); <sup>2</sup> F1S1S2 = Cluster F1 der Frontalansicht + Cluster S1/S2 der Seitenansicht; <sup>3</sup> Graph mit Knoten, die die Charakteristika von Gesichtsveränderungen bei Akromegalie berücksichtigen (siehe Kap. 2.9.2); <sup>4</sup> Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) (siehe Kap. 2.2.2); <sup>5</sup> Datenbank nach den in Kap. 2.2.3 beschriebenen Optimierungen

**Tabelle 7 Klassifizierungsraten Männer Originaldatenbank versus optimierte Datenbank**

Männer FIDA Training mit Originaldatenbank N= 58 optimierte Datenbank N = 305		Akromegalie- und Kontroll- Gruppe	Akromegalie- Gruppe	Kontroll- Gruppe
Originalgraph <sup>1</sup>	Original datenbank <sup>4</sup>	84,5%	82,1%	86,6%
Originalgraph <sup>1</sup>	optimierte Datenbank <sup>5</sup>	88,4%	82,3%	90,3%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>2</sup>	Original datenbank <sup>4</sup>	84,5%	82,1%	86,6%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>2</sup>	optimierte Datenbank <sup>5</sup>	88,2%	82,4%	91,1%
neu definierter Graph <sup>3</sup>	Original datenbank <sup>4</sup>	86,2%	82,1%	91,5%
neu definierter Graph <sup>3</sup>	optimierte Datenbank <sup>5</sup>	92,5%	94,1%	92,0%

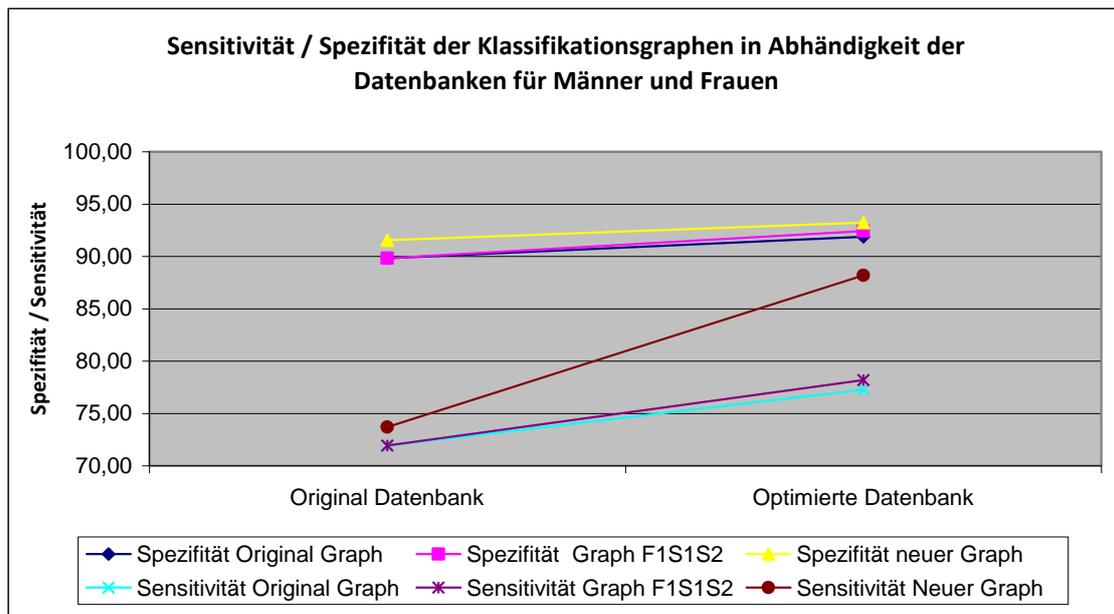
<sup>1</sup> Originalgraph = Graph aus der Vorstudie (30); <sup>2</sup> F1S1S2 = Cluster F1 der Frontalansicht + Cluster S1/S2 der Seitenansicht; <sup>3</sup> Graph mit Knoten, die die Charakteristika von Gesichtsveränderungen bei Akromegalie berücksichtigen (siehe Kap. 2.9.2); <sup>4</sup> Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) (siehe Kap. 2.2.2); <sup>5</sup> Datenbank nach den in Kap. 2.2.3 beschriebenen Optimierungen

**Tabelle 8 Klassifizierungsraten Männer und Frauen Originaldatenbank versus optimierte Datenbank**

Männer und Frauen FIDA Training mit Originaldatenbank N= 116 optimierte Datenbank N = 479		Akromegalie- und Kontroll- Gruppe	Akromegalie -Gruppe	Kontroll- Gruppe
Originalgraph <sup>1</sup>	Original datenbank <sup>4</sup>	81,0%	71,9%	89,8%
Originalgraph <sup>1</sup>	optimierte Datenbank <sup>5</sup>	88,5%	77,3%	91,9%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>2</sup>	Original datenbank <sup>4</sup>	81,0%	71,9%	89,8%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>2</sup>	optimierte Datenbank <sup>5</sup>	89,1%	78,2%	92,4%
neu definierter Graph <sup>3</sup>	Original datenbank <sup>4</sup>	82,7%	73,7%	91,5%
neu definierter Graph <sup>3</sup>	optimierte Datenbank <sup>5</sup>	92,1%	88,2%	93,2%

<sup>1</sup> Originalgraph = Graph aus der Vorstudie (30); <sup>2</sup> F1S1S2 = Cluster F1 der Frontalansicht + Cluster S1/S2 der Seitenansicht; <sup>3</sup> Graph mit Knoten, die die Charakteristika von Gesichtsveränderungen bei Akromegalie berücksichtigen (siehe Kap. 2.9.2); <sup>4</sup> Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) (siehe Kap. 2.2.2); <sup>5</sup> Datenbank nach den in Kap. 2.2.3 beschriebenen Optimierungen

Wie bereits aus den Tabellen 6, 7, 8 ersichtlich, zeigte die Kombination der Optimierungsansätze „optimierte Datenbank“ und „neu definierter Graph“ einen additiven Effekt auf die Klassifikationsergebnisse. Die Abbildung 21 verdeutlicht, dass der größte Zugewinn an Sensitivität durch die Kombination der Maßnahmen „optimierte Datenbank“ und „neu definierter Graph“ zu erzielen war. Die Werte für die Sensitivität in der Originaldatenbank lagen für alle Graphen in einem engen Korridor zwischen 72% und 74%. Durch die Verwendung der optimierten Datenbank als Trainingsdatenbank stieg die Sensitivität des Verfahrens für alle untersuchten Graphen an, die größte Verbesserung wurde mit dem neu definierten Graphen erzielt. Die Spezifität lag in den Versuchsreihen mit der Originaldatenbank um 90% und steigerte sich bei Verwendung der optimierten Datenbank auf 93 %. Zusammenfassend belegen die Daten, dass durch die kombinierten Optimierungsmaßnahmen am Klassifikationsgraphen und an den Trainingsdatenbanken (Optimierung durch Vergrößerung der Probandenzahl und der Anwendung von Qualitätsmaßnahmen) eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität erreicht werden konnte. Ebenso gelangen die Reduzierung des Aufwandes bei der Platzierung der Knoten, sowie eine Verminderung des Interpretationsspielraumes und damit des Bias bei einer notwendigen manuellen Nachjustierung der Knoten durch die exakte Beschreibung der Knotenpunkte und Winkelbeziehungen in dem neu erstellten Graphen.



**Abb. 21** Sensitivität und Spezifität der internen Klassifikationsanalysen bei Verwendung verschiedener Graphen und Datenbanken

Abbildung 21 zeigt die Klassifizierungskenngrößen Sensitivität und Spezifität bei Verwendung verschiedener Graphen (Original Graph = Graph aus der Vorstudie (30); F1S1S2 = Graph ohne Cluster F1 der Frontalansicht + Cluster S1/S2 der Seitenansicht; Neuer Graph: Graph mit Knoten, die die Charakteristika von Gesichtsveränderungen bei Akromegalie berücksichtigen (siehe Kap. 2.9.2)) und Datenbanken (Originaldatenbank = Bank aus der Vorstudie (30); Optimierte Datenbank = Datenbank nach den in Kap. 2.2.3 beschriebenen Optimierungen)

### 3.4 Externe Validierung

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse betreffen die externe Validierung, also die Bewertung der Übertragbarkeit der erzielten Ergebnisse auf andere Kohorten. Die Optimierungsansätze zur Verbesserung der Klassifikation (siehe Kap. 2.9.1; 2.9.2; 2.9.4) erwiesen sich auch in der externen Validierung als erfolgreich. Die erreichten Sensitivitäts- und Spezifitätswerte lagen aber unter denen der internen Validierung. Gegenüber dem Training der FIDA-Software mit der Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) kam es nach dem Training der FIDA-Software mit der optimierten Datenbank zu einer deutlichen Verbesserung der Sensitivität und Spezifität. Wie bereits bei der internen Validierung zeigte die Verwendung des neu definierten Graphen und der optimierten Datenbank die besten Ergebnisse. Zur besseren Übersicht wurde im Folgenden auf die Darstellung der Ergebnisse der anderen Graphen (Originalgraph, F1, F1S1S2) verzichtet, da diese in allen Fällen eine deutlich geringere Sensitivität und Spezifität aufwiesen.

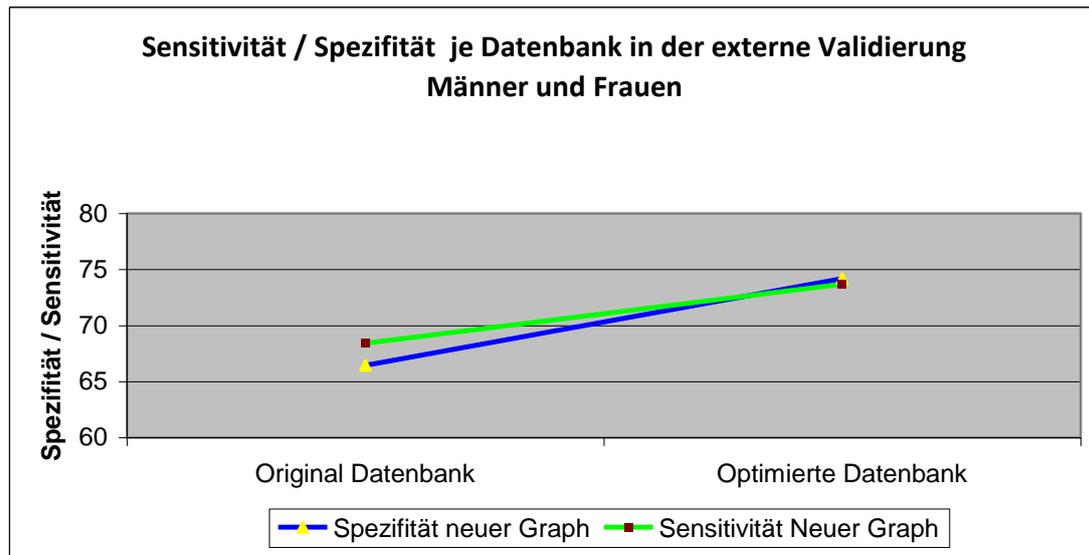
Die Tabelle 9 zeigt, dass sich durch die Verwendung der optimierten Datenbank anstelle der Originaldatenbank aus der Vorstudie, die Erkennungsraten in der externen Kohorte deutlich verbesserten. Der neu erstellte Graph in Kombination mit der optimierten Datenbank erzielte die größte Sensitivitäts- und Spezifitätssteigerung. Durch die Verwendung der optimierten Datenbank in Verbindung mit dem neu erstellten Graphen verbesserten sich die Erkennungsraten für die externe Kohorte. Dies traf auch für die geschlechtsspezifischen Probandenkohorten (Männer und Frauen) zu.

**Tabelle 9 Klassifikationsraten der externen Validierung**

<b>Frauen N = 91; FIDA Training mit Originaldatenbank N= 58 Optimierte Datenbank N = 174</b>		<b>Akromegalie- und Kontroll-Gruppe</b>	<b>Akromegalie-Gruppe</b>	<b>Kontroll-Gruppe</b>
neu definierter Graph <sup>1</sup>	Originaldatenbank <sup>2</sup>	69,2%	70,4%	67,6%
	optimierte Datenbank <sup>3</sup>	72,5%	72,2%	73,0%
<b>Männer N = 197; FIDA Training mit Originaldatenbank N= 58 Optimierte Datenbank N = 305</b>		<b>Akromegalie- und Kontroll-Gruppe</b>	<b>Akromegalie-Gruppe</b>	<b>Kontroll-Gruppe</b>
neu definierter Graph <sup>1</sup>	Originaldatenbank <sup>2</sup>	66,5%	67,1%	66,1%
	optimierte Datenbank <sup>3</sup>	74,6%	74,6%	74,5%
<b>Männer und Frauen N = 288; FIDA Training mit Originaldatenbank N= 116 Optimierte Datenbank N = 479</b>		<b>Akromegalie- und Kontroll-Gruppe</b>	<b>Akromegalie-Gruppe</b>	<b>Kontroll-Gruppe</b>
neu definierter Graph <sup>1</sup>	Originaldatenbank <sup>2</sup>	67,4%	68,4%	66,4%
	optimierte Datenbank <sup>3</sup>	74,0%	73,7%	74,2%

<sup>1</sup> Graph mit Knoten, die die Charakteristika von Gesichtsveränderungen bei Akromegalie berücksichtigen (siehe Kap. 2.9.2); <sup>2</sup> Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) (siehe Kap. 2.2.2); <sup>3</sup> Datenbank nach den in Kap. 2.2.3 beschriebenen Optimierungen

Wie bereits bei der internen Validierung zeigte auch bei der externen Validierung die Kombination der Optimierungsansätze „optimierte Datenbank“ und „neu definierter Graph“ einen additiven Effekt auf die Sensitivität und Spezifität (siehe Abb. 22). Bei der Verwendung der Originaldatenbank betrug die Sensitivität 68,4% und die Spezifität 66,4%. Diese Werte konnten nach dem Training mit der optimierten Datenbank deutlich gesteigert werden (Sensitivität 73,7%, Spezifität 74,2%).



**Abb. 22**      **Sensitivität und Spezifität der externen Klassifikationsanalysen bei Verwendung verschiedener Datenbanken und des neuen Graphen**

Die Abbildung 22 zeigt die Klassifizierungskenngrößen Sensitivität und Spezifität für den neuen Graphen (Graph mit Knoten, die die Charakteristika von Gesichtsveränderungen bei Akromegalie berücksichtigen (siehe Kap. 2.9.2)) und verschiedene Datenbanken (Originaldatenbank = Bank aus der Vorstudie (30); Optimierte Datenbank = Datenbank nach den in Kap. 2.2.3 beschriebenen Optimierungen)

### 3.5 Anwendung von Gewichtungsfaktoren für die Klassifikation

#### 3.5.1 Analyse der numerischen Ähnlichkeitswerte

Bei der Programmierung der FIDA-Software wurde davon ausgegangen, dass die Textur- und Geometrieanalyse der Ansichten (Frontal- und Seitenansicht) zu gleichen Anteilen zu der Erkennung beitragen. Deshalb wurden für die Klassifikation eines Probanden die ermittelten numerischen Werte aller Analysen zu gleichen Teilen addiert. Die Ergebnisse der Analyse waren in Ergebnisdateien einsehbar, die die FIDA-Software als Ausgabedateien bei der internen Validierung mittels der LOO-Funktion erzeugte (siehe Abb. 23). In diesen Dateien waren die korrekt erkannten Kontroll- und Akromegalie-Patienten in % ausgewiesen (Correct recognition rate). Bei der Betrachtung der Einzelanalysen, stellte sich heraus, dass die Erkennungsraten der Textur- und Geometrieanalyse in der Frontal- und Seitenansicht nicht identisch waren. Das nachfolgende Beispiel stellt diesen Sachverhalt dar:

Erkennungsraten für die Frontalansicht:

1. die Texturerkennung lag bei 0,758 (76%) (Frontal + P)
2. die Geometriererkennung lag bei 0,482759 (48%) (Frontal + L)

Erkennungsraten für die Seitenansicht:

3. Texturerkennung lag bei 0,655 (66%) (Seite +P)
4. Geometriererkennung lag bei 0,446786 (67%) (Seite + L)

Frontal + P			
file	Kontrolle	Syndrom	
k00211(Kontrolle)		-0.826301	-0.681788
k00511(Kontrolle)		-0.420914	-0.839146k00712
(Kontrolle)	-0.336323	-0.638081	
correct recognition rate: 0.758621			
Frontal + L			
file	Kontrolle	Syndrom	
k00211(Kontrolle)		-0.618266	-0.529217
k00511(Kontrolle)		-0.154141	-0.342535
k00712(Kontrolle)		-0.583497	-0.864084
correct recognition rate: 0.482759			
Seite + P			
file	Kontrolle	Syndrom	
k00213x(Kontrolle)		-0.46667	-0.448481
k00513x(Kontrolle)		0.0722361	0.232873
k00714(Kontrolle)		0.243302	0.0332794
correct recognition rate: 0.655172			
Seite + L			
file	Kontrolle	Syndrom	
k00213x(Kontrolle)		-0.383154	-0.623099
k00513x(Kontrolle)		-0.0765339	-0.0214889
k00714(Kontrolle)		-0.298936	-0.281353
correct recognition rate: 0.446786			

**Abb. 23 Auszug einer Ergebnisdatei der interner Validierung – LOO-Lauf in FIDA**

Abbildung 23 zeigt beispielhaft eine vereinfachte Ausgabedatei mit numerischen Ähnlichkeitswerten des Originalgraphen. Relevant sind die unterschiedlichen Erkennungsraten (correct recognition rate) der jeweiligen Ansichten (Front + P = Texturerkennung der Frontalansicht; Front + L = Geometriererkennung der Frontalansicht; Seite + P = Texturerkennung der Seitenansicht; Seite + L = Geometriererkennung der Seitenansicht).

### 3.5.2 Definition der Gewichtungsfaktoren

Um die unterschiedlichen Anteile der Frontal- und Seitenansichten an der korrekten Klassifikation der Probanden zu berücksichtigen, wurden Korrekturfaktoren eingefügt

Diese Korrekturfaktoren wurden aus den Zahlenwerten der „correct recognition rate“-Werte der Ergebnisdatei des LOO-Laufes abgeleitet. Damit bilden die Korrekturfaktoren das Verhältnis der %-Anteile an der Erkennung ab. Ob die Anwendung der Faktoren einen Einfluss auf die Erkennungsraten hatte, wurde mittels Simulation in einer Tabellenkalkulation (hier MS Excel) untersucht. Gegenübergestellt wurde dabei die ungewichtete Addition der numerischen Ähnlichkeitswerte (Verhältnis 1:1) und die nach den tatsächlichen Anteilen gewichtete Addition.

Folgende Faktoren wurden definiert und bewertet

- **F1: (P-Front + P-Seite) / (L-Front + L-Seite)**

Verhältnis der Textur- zur Geometrieerkennung aus der Summe der Texturerkennung (P) der Frontal- und Seitenansicht zu der Summe der Geometrieerkennung (L) der Frontal- und Seitenansicht.

- **F2: (P-Front / P-Seite)**

Verhältnis der Texturerkennungen Frontal- zu Seitenansicht

- **F3: (L-Front / L-Seite)**

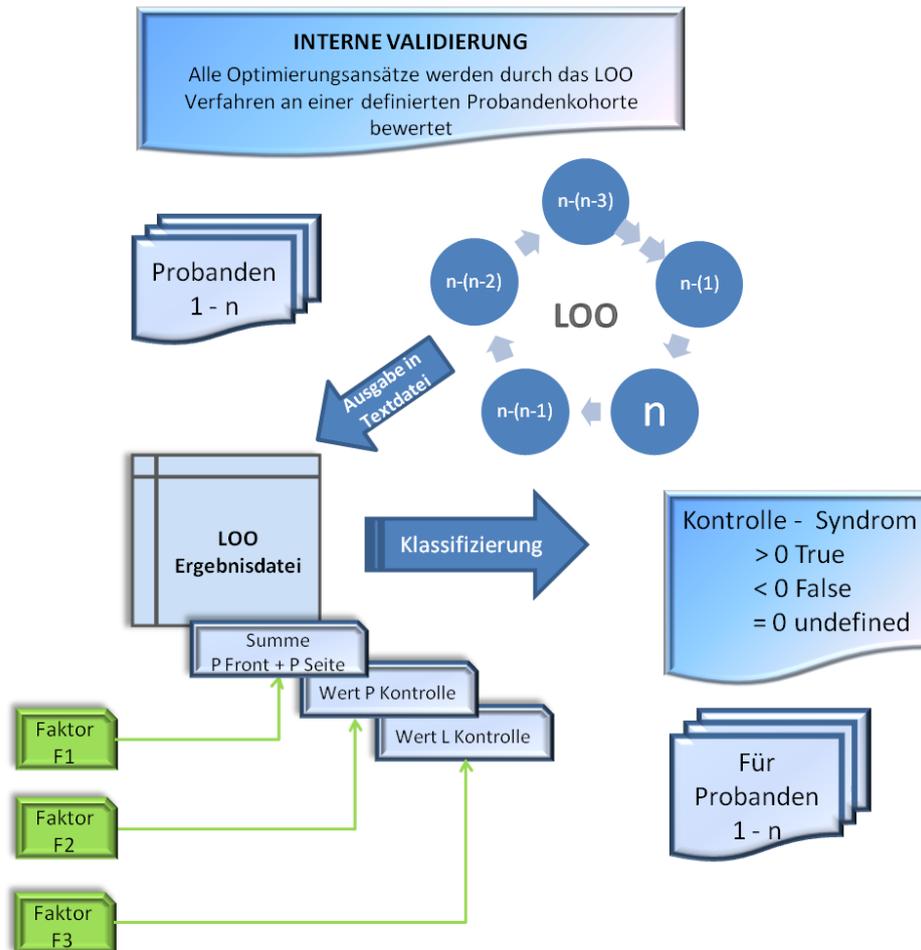
Verhältnis der Geometrieerkennungen: Frontal zur Seitenansicht

Dabei bezeichnete P die korrekte Texturklassifikation und L die korrekte Geometrieklassifikation der Front- und Seitenbilder. Untersucht wurden der Originalgraph aus der Vorstudie (30), dessen optimierte Version (F1S1S2) und der neu definierte Graph. Die Datenbasis bildete die Originaldatenbank der Vorstudie.

Hieraus ergaben sich folgende Gewichtungsfaktoren.

Original Graph:	F1: 1,52;	F2: 1,15;	F3: 1,09
Optimierter Graph:	F1: 1,24;	F2: 1,10;	F3: 0,99
Neuer Graph:	F1: 1,03;	F2: 0,98;	F3: 0,97

Diese Gewichtungsfaktoren gingen als Faktor an verschiedenen Stellen in die Simulation ein. Die nachfolgende Abbildung 24 veranschaulicht das Vorgehen im Überblick.



**Abb. 24 Ablaufschema der internen Validierung mit Gewichtungsfaktoren**

Abbildung 24 veranschaulicht das Vorgehen zur Berücksichtigung der gebildeten Gewichtungsfaktoren. Die ursprüngliche interne Validierung sah vor, dass die Textur- und Geometrieerkennung der Frontal- und Seitenaufnahmen bei der Klassifizierung im gleichen Maße berücksichtigt wurde (einfache Addition). Mit diesem Vorgehen wurden nicht die tatsächlichen Anteile der Frontal- und Seitenansicht (Geometrie- und Texturerkennung) an der korrekten Klassifikation abgebildet. Durch die Bildung von Korrekturfaktoren wurden die Summanden entsprechend ihrer tatsächlichen Wertigkeit verändert. Im Detail ist dieser Prozess in Abbildung 28 im Anhang beschrieben.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der internen Klassifizierung nach Geschlechtern getrennt (Frauen: siehe Tab. 10; Männer: siehe Tab. 11) und für beide Geschlechter zusammen (siehe Tab. 12) unter Einbezug der Gewichtungsfaktoren (F1 bis F3) (s. Kap. 2.9.3).

Es zeigte sich, dass sich durch die Anwendung der Gewichtungsfaktoren die Erkennungsraten für den Originalgraphen und für den Graphen mit den eliminierten Knoten F1S1S2 verbessern ließ. Bei Verwendung des neuen Graphen wurden die Klassifikationsraten nicht verändert. Von den drei definierten Gewichtungsfaktoren zeigte der Faktor „F1“ den größten Effekt bei dem

Originalgraphen. Bei Verwendung der optimierten Variante mit den eliminierten Knoten F1S1S2 schwächte sich dieser Effekt jedoch bereits ab. Die Verwendung des neuen Graphen ergab dann keine nennenswerten Verbesserungen. Ursache für diesen fehlenden Effekt bei dem neu definierten Graphen war die Angleichung der Erkennungsraten der Front- und Seitenansicht sowie der Textur- (P) und Geometrieerkennungsraten (L), deren Beitrag für das Klassifikationsergebnis nahezu identisch war und daher durch die Korrekturfaktoren nicht wesentlich verändert wurde.

**Tabelle 10 Interne Validierung der Klassifizierung bei Verwendung von Gewichtungsfaktoren – Frauen**

Blau gekennzeichnet ist der Faktor mit dem größten Unterschied zur ungewichteten Validierung.

Frauen – Originaldatenbank <sup>4</sup> N= 58				
Verwendeter Graph	Gewichtungsfaktoren	Akromegalie- und Kontroll-Gruppe	Akromegalie-Gruppe	Kontroll-Gruppe
Originalgraph <sup>1</sup>	ungewichtet	77,6%	62,7%	93,1%
	Faktor F1	84,6%	76,3%	94,0%
	Faktor F2	79,4%	69,0%	93,4%
	Faktor F3	77,3%	62,7%	93,1%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>2</sup>	ungewichtet	77,6%	62,7%	93,1%
	Faktor F1 <sup>5</sup>	80,6%	70,5%	93,2%
	Faktor F2 <sup>5</sup>	77,1%	62,5%	93,1%
	Faktor F3 <sup>5</sup>	77,1%	62,5%	93,1%
neu definierter Graph <sup>3</sup>	ungewichtet	79,3%	65,5%	93,1%
	Faktor F1 <sup>5</sup>	79,4%	65,7%	93,2%
	Faktor F2 <sup>5</sup>	79,3%	65,6%	93,1%
	Faktor F3 <sup>5</sup>	79,1%	65,3%	93,0%

<sup>1</sup> Originalgraph = Graph aus der Vorstudie (30); <sup>2</sup> F1S1S2 = Cluster F1 der Frontalansicht + Cluster S1/S2 der Seitenansicht; <sup>3</sup> Graph mit Knoten, die die Charakteristika von Gesichtsveränderungen bei Akromegalie berücksichtigen (siehe Kap. 2.9.2); <sup>4</sup> Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) (siehe Kap. 2.2.2); <sup>5</sup> F1: (P-Front + P-Seite) / (L-Front + L-Seite); F2: (P-Front / P-Seite) F3: (L-Front / L-Seite) mit P = Texturerkennung und P = Geometrieerkennung

**Tabelle 11 Interne Validierung der Klassifizierung bei Verwendung von Gewichtungsfaktoren – Männer**

Blau gekennzeichnet ist der Faktor mit dem größten Unterschied zur ungewichteten Validierung.

Männer – Originaldatenbank <sup>4</sup> N= 58				
Verwendeter Graph	Gewichtungsfaktoren	Akromegalie- und Kontroll-Gruppe	Akromegalie-Gruppe	Kontroll-Gruppe
Originalgraph <sup>1</sup>	ungewichtet	84,5%	82,1%	86,6%
	Faktor F1	86,6%	86,3%	87,0%
	Faktor F2	85,4%	84,4%	86,8%
	Faktor F3	84,4%	82,0%	86,7%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>2</sup>	ungewichtet	84,5%	82,1%	86,6%
	Faktor F1 <sup>5</sup>	86,4%	85,8%	87,1%
	Faktor F2 <sup>5</sup>	84,1%	83,7%	86,8%
	Faktor F3 <sup>5</sup>	84,3%	82,0%	86,1%
neu definierter Graph <sup>3</sup>	ungewichtet	86,2%	82,1%	90,0%
	Faktor F1 <sup>5</sup>	86,2%	82,0%	90,2%
	Faktor F2 <sup>5</sup>	86,2%	82,0%	90,1%
	Faktor F3 <sup>5</sup>	86,2%	82,0%	90,0%

<sup>1</sup> Originalgraph = Graph aus der Vorstudie (30); <sup>2</sup> F1S1S2 = Cluster F1 der Frontalansicht + Cluster S1/S2 der Seitenansicht; <sup>3</sup> Graph mit Knoten, die die Charakteristika von Gesichtsveränderungen bei Akromegalie berücksichtigen (siehe Kap. 2.9.2); <sup>4</sup> Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) (siehe Kap. 2.2.2); <sup>5</sup> F1: (P-Front + P-Seite) / (L-Front + L-Seite); F2: (P-Front / P-Seite) F3: (L-Front / L-Seite) mit P = Texturerkennung und P = Geometrieerkennung

**Tabelle 12 Interne Validierung der Klassifizierung bei Verwendung von Gewichtungsfaktoren – Männer und Frauen**

Blau gekennzeichnet ist der Faktor mit dem größten Unterschied zur ungewichteten Validierung

Männer und Frauen – Originaldatenbank <sup>4</sup> N= 116				
Verwendeter Graph	Gewichtungsfaktoren	Akromegalie- und Kontroll-Gruppe	Akromegalie-Gruppe	Kontroll-Gruppe
Originalgraph <sup>1</sup>	ungewichtet	81,0%	71,9%	89,8%
	Faktor F1	85,8%	81,3%	90,5%
	Faktor F2	83,3%	76,7%	89,9%
	Faktor F3	80,8%	71,9%	89,8%
ohne irrelevante Knoten (F1S1S2) <sup>2</sup>	ungewichtet	81,0%	71,9%	89,8%
	Faktor F1 <sup>5</sup>	84,0%	78,1%	90,1%
	Faktor F2 <sup>5</sup>	81,5%	73,1%	89,9%
	Faktor F3 <sup>5</sup>	79,9%	71,8%	89,7%
neu definierter Graph <sup>3</sup>	ungewichtet	82,8%	73,7%	91,5%
	Faktor F1 <sup>5</sup>	82,7%	73,6%	91,6%
	Faktor F2 <sup>5</sup>	82,7%	73,6%	91,5%
	Faktor F3 <sup>5</sup>	82,6%	73,5%	91,5%

<sup>1</sup> Originalgraph = Graph aus der Vorstudie (30); <sup>2</sup> F1S1S2 = Cluster F1 der Frontalansicht + Cluster S1/S2 der Seitenansicht; <sup>3</sup> Graph mit Knoten, die die Charakteristika von Gesichtsveränderungen bei Akromegalie berücksichtigen (siehe Kap. 2.9.2); <sup>4</sup> Originaldatenbank aus der Vorstudie (30) (siehe Kap. 2.2.2); <sup>5</sup> F1: (P-Front + P-Seite) / (L-Front + L-Seite); F2: (P-Front / P-Seite) F3: (L-Front / L-Seite) mit P = Texturerkennung und P = Geometrieerkennung

---

### 3.6 Modifikationen an der FIDA-Software

Basierend auf den Erfahrungen beim Arbeiten mit dem Klassifikationsgraphen wurden Anforderungen an die Handhabung des Klassifikationsgraphen definiert und unter Einbeziehung der Entwickler (Arbeitsgruppe Herrn Priv.-Doz. Dr. R. P. Würtz, Ruhr-Universität Bochum) wie folgt umgesetzt:

- Der Graph wurde programmtechnisch in einen Haupt- und einen Klassifizierungsgraphen unterteilt.
- Der Hauptgraph umfasste alle Knoten und Verbindungslinien.
- Der Klassifizierungsgraph entsprach einer Untermenge der Knoten und Verbindungslinien des Hauptgraphen. Nur die Knoten und Verbindungslinien des Klassifizierungsgraphen fanden bei der Klassifikation Verwendung. Die Knoten und Verbindungslinien des Klassifizierungsgraphen konnten über ein FIDA-Menü einzeln aus dem Hauptgraphen hinzugefügt und wieder eliminiert werden. Zusätzlich war auch das Hinzufügen einer Verbindungslinie zwischen zwei Knoten, die nicht im Hauptgraphen definiert war, möglich (siehe Abb. 25).
- Nach der Definition des Klassifikationsgraphen erfolgte die Auswertung der Modifikation des Graphen in FIDA nach der zuvor beschriebenen LOO-Methode auf der Basis des nun veränderten Klassifikationsgraphen.

Mit diesen Anpassungen wurde die Entwicklung weiterer Graphen erleichtert:

- Einfachere und schnellere Bewertung neuer Varianten eines bestehenden Graphen durch Hinzufügen oder Elimination des Einflusses eines „**Knoten**“ auf die Klassifikation durch das FIDA-Benutzer-Menü, ohne dass eine Modifikation der Graphen der Probanden im Hauptdatensatz notwendig ist.
- Einfachere und schnellere Bewertung neuer Varianten eines bestehenden Graphen durch Hinzufügen oder Elimination des Einflusses von „**Verbindungslinien**“ zwischen Knoten auf die Klassifikation durch das FIDA-Benutzer-Menü, ohne dass eine Modifikation der Graphen der Probanden im Hauptdatensatz notwendig ist.

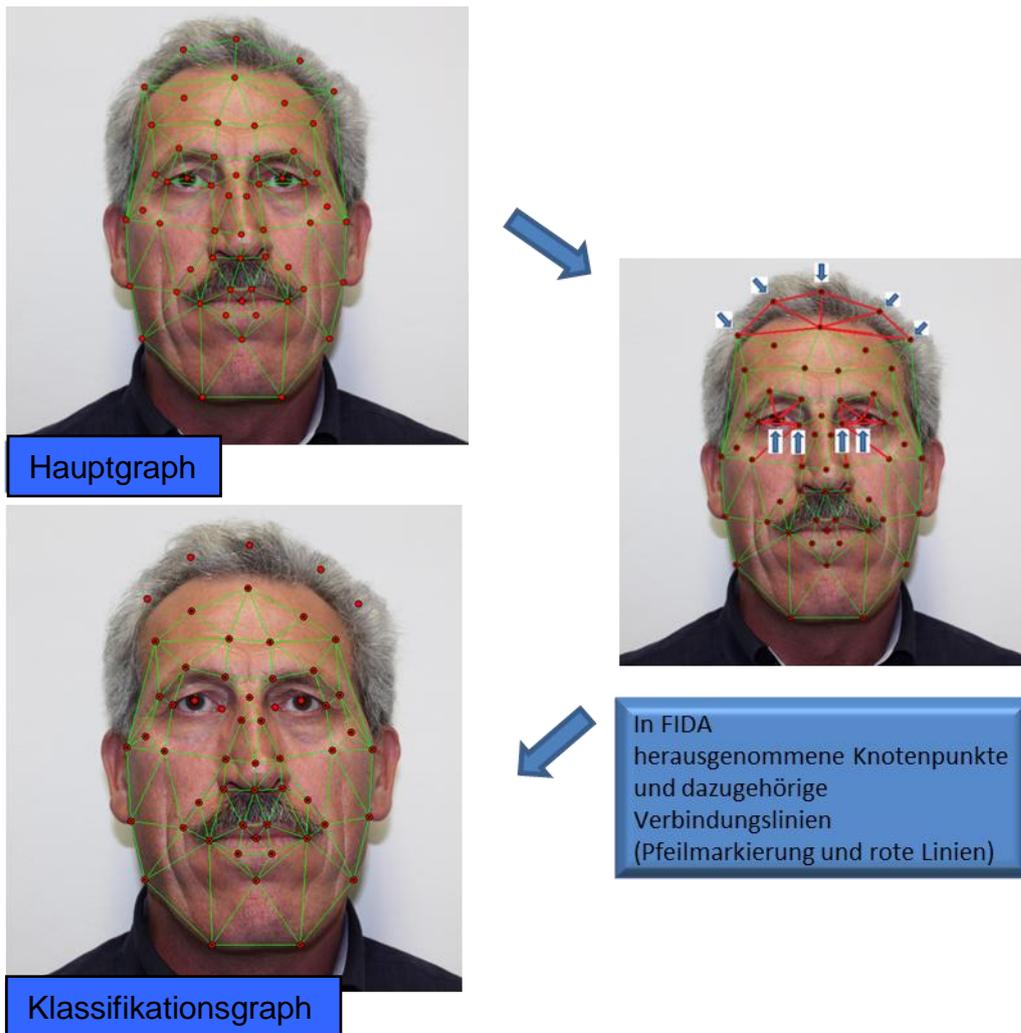


Abb. 25 **Modifikation eines Graphen mit der modifizierten FIDA-Software**  
 Abbildung 25 zeigt die grundsätzliche Vorgehensweise bei der Erstellung eines Klassifikationsgraphen aus dem Hauptgraphen. Der Klassifikationsgraph dient anschließend zur Analyse der Sensitivitäts- und Spezifitätsänderungen gemäß der LOO-Methode der internen Validierung.

#### **Grundsätzliches Vorgehen bei der Manipulation und Auswertung in der neuen FIDA Software**

Der Hauptgraph eines beliebigen Probanden wird in FIDA geladen. Dann werden diejenigen Punkte und damit verbundenen Linien gelöscht, die bei der Klassifikation nicht mehr in die Auswertung eingehen sollen. Danach erfolgt die automatische Validierung der Kohorte nach dem LOO-Verfahren in FIDA (siehe Kap. 2.7.1).

Die Änderung an einem Graphen erfolgt nur einmal. Diese Änderung wird dann bei der Klassifizierung auf alle Probanden der Datenbank angewandt.

### 3.7 Validierung der Ergebnisse durch neutralen Anwender

Bei der manuellen Nachjustierung nach der Platzierung der Graphen durch die FIDA-Software war dem Doktoranden Richard Frohner die Zuordnung der Probanden zur Akromegalie- oder Kontroll-Gruppe teilweise bekannt. Zur Abschätzung eines potentiellen Untersucher-Bias erfolgte eine verblindete Kontrolle an einer Subgruppe der Probanden durch eine neutrale Person. Als Subgruppe wurde die Originalkohorte aus der Vorstudie (30) verwendet. Die Platzierung des „neu definierten Graphen“ (siehe Kap. 2.9.2) wurde durch die neutrale Person ohne Kenntnis über die Zugehörigkeit der Probanden zur Kontroll-/Akromegalie-gruppe durchgeführt. Anschließend erfolgt eine interne Validierung der Klassifikationsergebnisse ohne Beteiligung des Doktoranden. Die Analyse wurde für die Geschlechter getrennt und für beide Geschlechter zusammen durchgeführt. Da die Erkennungsraten der neutralen Person häufig höher lagen, wirkte sich der Untersucher-Bias eher negativ auf die Erkennungsraten aus (siehe Tab. 13).

**Tabelle 13 Vergleich der internen Validierung durch den Doktoranden und durch eine neutrale Person**

Probanden der Originaldatenbank der Vorstudie Verwendeter Graph: „neu definierter Graph“; Frauen = 58; Männer = 58		Klassifikationsergebnisse – Erkennungsraten in %		
Geschlecht der Probanden	Bewerter	Akromegalie- und Kontroll- Gruppe	Akromegalie- Gruppe	Kontroll- Gruppe
Frauen	Neutrale Person <sup>1</sup>	79,4%	66,1%	92,8%
Frauen	Doktorand <sup>2</sup>	79,3%	65,5%	93,1%
Männer	Neutrale Person <sup>1</sup>	87,1%	81,45%	91,4%
Männer	Doktorand <sup>2</sup>	86,2%	82,1%	90,1%
Männer und Frauen	Neutrale Person <sup>1</sup>	84,7%	74,0%	92,2%
Männer und Frauen	Doktorand <sup>2</sup>	82,8%	73,7%	91,5%

<sup>1</sup> Neutrale Person = Person die ohne Kenntnis über die Zugehörigkeit der Probanden zur Kontroll-/Akromegalie-gruppe die Platzierung des Graphen durchführte und das Ergebnis auswertete.

<sup>2</sup> Doktorand = Richard Frohner

## 4 Diskussion der Ergebnisse

In vorliegende Studie belegt eindeutig, dass durch eine Optimierung der in der Vorstudie (30) verwendeten Methodik zur Gesichtsklassifizierung eine Verbesserung der Klassifikationsergebnisse erreicht werden konnte. Jede einzelne Optimierungsmaßnahme führte zu einer deutlichen Verbesserung der Klassifizierungsergebnisse oder der Anwendbarkeit der Methodik. Die Kombination der verschiedenen Optimierungsmaßnahmen ergab einen additiven Effekt. Durch die Implementierung der Optimierungsmaßnahmen hinsichtlich des verwendeten Graphen und der Datenbank („neuer Graph“; „optimierte Datenbank“) wurden 88,18% der an Akromegalie erkrankten Probanden korrekt in die Akromegalie-Gruppe klassifiziert (Sensitivität). Probanden ohne Akromegalie wurden zu 93,22% korrekt der Kontroll-Gruppe zugeordnet (Spezifität).

Bei der externen Validierung wurde bei dem Einsatz der Optimierungsmaßnahmen („neuer Graph“; „optimierte Datenbank“) eine Sensitivität von 73,77% und eine Spezifität von 74,19% erreicht. # Zum Vergleich: In der Kombination der Optimierungsmaßnahmen („neuer Graph“; „Originaldatenbank“) betrug die Sensitivität 68,40% und die Spezifität 66,46%.

Die erzielte Verbesserung der externen Validierung lag unter der bei der internen Validierung für die vergleichbaren Optimierungsmaßnahmen. # Zum Vergleich: In der Kombination der Optimierungsmaßnahmen („neuer Graph“; „optimierte Datenbank“) der internen Validierung betrug die Sensitivität 88,18% und die Spezifität 93,22%, in der Kombination der Optimierungsmaßnahmen („neuer Graph“; „Originaldatenbank“) betrug die Sensitivität 73,68% und die Spezifität 91,53%. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist das Probandenkollektiv der externen Kohorte. In das Kollektiv wurden auch frei verfügbare Bilddaten aus dem Internet mit meist geringer Bildqualität aufgenommen. Aufgenommen wurden auch Aufnahmen, die den Qualitätskriterien für die „optimierte Datenbank“ (siehe Kap. 2.9.4) nicht entsprachen. Ausgehend von der Prognose, dass zukünftiges Bildmaterial für die Probanden der externen Validierungskohorte nach den in Kapitel 2.9.5 dargestellten Vorgaben erstellt werden, sind deutlich verbesserte Ergebnisse zu erwarten.

Vorausgegangene Arbeiten (51) erzielten Klassifikationsraten von 71% für die korrekte Zuordnung der Probanden zur Akromegalie-Gruppe. Die gesamte Klassifikationsrate (Akromegalie und Kontrolle) lag bei 85,7%. Die Autoren der Studie (51) merkten an, dass ihre Studie mit 25 Akromegalie-Probanden und 24 Kontrollprobanden nur eine kleine Probandenzahl enthielt. Die Probanden wurden darüber hinaus nicht nach Geschlecht

---

getrennt bewertet. Die Probanden der Akromegalie-Gruppe waren weiblichen und männlichen Geschlechts und gehörten unterschiedlichen ethnischen Gruppen an. Der Probanden der Kontroll-Gruppe bestand ausschließlich aus weißen Männern. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Ergebnisse einem starken Bias unterlagen.

In der „Follow-up“-Studie von 2011 (89) verglichen die Autoren die Ergebnisse der Klassifikation durch die Software mit den Diagnosen von zehn nicht endokrinologisch spezialisierten Ärzten. Die Software ordnete in 86% der insgesamt 200 Fälle die Probanden korrekt zu (korrekte Klassifikation über Syndrom und Kontrolle), die Ärzte dagegen nur in 26% der Fälle.

2013 zeigten Gencturk et al. (90) unter Verwendung von „Local binary patterns“ und dem Manhattan Classifier eine korrekte Zuordnung der Probanden in eine Akromegalie- und Kontroll-Gruppe in 96% der Fälle.

Die bisher publizierten Studien (51, 89, 30, 90) belegen, dass die Anwendung einer softwarebasierten Klassifikation auch beim Krankheitsbild der Akromegalie mit guten Ergebnissen möglich ist. Jedoch kamen diese Studien über einen präliminären Status nicht hinaus. In der vorliegenden Studie wurde durch die Zusammenführung der optimierten Klassifikationssoftware mit einer Web-basierten Applikation die Methodik erstmals außerhalb einer Studienumgebung als Screeningtool zur Klassifikation von Akromegalie-Patienten zur Verfügung gestellt. Eine Validierung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine externe Kohorte, wie sie in dieser Studie mit positivem Ergebnis realisiert wurde, wurde in keiner der genannten Studien durchgeführt. Weiter sollte berücksichtigt werden, dass die genannten Studien oftmals mit kleinen, teilweise inhomogenen Kohorten durchgeführt wurden. Demgegenüber basiert die vorliegende Studie auf einer Stichprobe von insgesamt 479 Probanden (174 Frauen, 305 Männer).

Vergleicht man die softwarebasierte Gesichtsklassifikation der Akromegalie mit der anderer endokriner Erkrankungen, scheinen auf den ersten Blick die Erkennungsraten vergleichbar. Eine mittels identischer Software und nach den gleichen mathematischen Prinzipien durchgeführte Klassifikationsanalyse zum Cushing-Syndrom (91) ergab in 91,7% der Fälle eine korrekte Zuordnung zur Syndrom-Gruppe und in 85% der Fälle eine korrekte Zuordnung zur Kontroll-Gruppe. Die Patienten der Studie wurden nach den Ursachen des Cushing-Syndroms in Gruppen mit adrenalem Cushing und iatrogenem Cushing kategorisiert.

Trotz der Sensitivität von 85% wurde kein Proband mit adrenalem Cushing korrekt klassifiziert. Die Ursache hierfür ist bisher unklar. Möglicherweise spielt die Zusammensetzung und die Größe der Kohorte eine Rolle. Alle Probanden der kleinen Kohorte waren Frauen und es fand kein

Abgleich des Body-Mass-Index (BMI) zwischen Kontroll- und Syndrom-Gruppe statt. In der Studie fand der optimierte Graph F1S1S2 dieser Arbeit Verwendung. Eine Anpassung des Klassifikationsgraphen an die morphologischen Besonderheiten des Cushing-Syndroms erscheint sinnvoll und notwendig.

Die publizierten Arbeiten zur softwarebasierten Klassifikation der Gesichtsmorphologie bei genetischen Syndromen umfassen eine Vielzahl von Erkrankungen. In den Publikationen finden sich unterschiedliche Ansätze zur Datengenerierung und Auswertung. Boehringer et al. (53) und Loos et al. (52) verwenden zur Datengenerierung ausschließlich eine Texturanalyse mittels Gabor Wavelet Transformation zur Datengenerierung. Die Stichprobe bestand zunächst aus 55 Patienten die an fünf unterschiedlichen genetischen Syndromen litten. Nach einer Erweiterung wurden insgesamt 147 Patienten mit zehn unterschiedlichen genetischen Syndromen eingeschlossen. Im Mittel (alle Syndrome) wurden 76% bzw. 75,7% der Patienten korrekt klassifiziert.

Schwerpunkt vieler Arbeiten bei der Klassifikation von genetischen Syndromen ist das Down-Syndrom (47, 67, 92-94). Saraydemir et al. (47) erzielten bei der Verwendung der Gabor Wavelet Transformation eine korrekte Klassifikation in 97,34% der Fälle. Der Umfang der Stichprobe betrug 15 Kontroll- und 15 Syndrom-Probanden. In einer weiteren Studie aus der Türkei (94) betrug die Rate der korrekten Klassifikationen über alle Probanden 90%. In dieser Arbeit wurden 107 Gesichtsfotografien (51 Probanden mit Down-Syndrom, 56 gesunde Kontrollen) aus dem Internet ausgewertet. Zhao et al. (44) zeigten eine korrekte Zuordnung von 96,7% über alle Probanden. Die Stichprobe bestand aus 130 Probanden (50 Down-Syndrom und 80 Kontrollen). Bei der Klassifizierung von 20 selteneren genetischen Syndromen betrug die Rate der korrekten Zuordnung 76% (67).

In den Studien zur Klassifikation der Gesichtsmorphologie fanden unterschiedliche mathematische Ansätze und Datenmodelle Verwendung. Da sich die Studiendesigns hinsichtlich des Stichprobenumfang und der Datenquellen stark unterscheiden, ist ein Vergleich der mathematischen Modelle nicht sinnvoll durchführbar. Ein Modellvergleich wäre nur bei identischen Studiengruppen möglich, diese liegen aber aktuell nicht vor.

In den zahlreichen Publikationen zur Gesichtsanalyse finden zwei Modelle zur Erstellung der Ausgangsdaten Anwendung: Unterschieden werden können volumetrische 3D- und 2D-Ansätze (Fotografien). Hinsichtlich der Einschätzung, welcher Ansatz langfristig zu den besten Ergebnissen führen wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt kein abschließendes Urteil getroffen werden. 2D-Daten sind einfach und nahezu überall zu erstellen.

Weiter zeichnet sich die 2D-Technik durch die Möglichkeit der Verwendung von vorhandenen Fotografien aus, etwa von Fotografien, die vor der Erkrankung entstanden sind, sofern diese den Qualitätsanforderungen genügen. 3D-Systeme sind im Vergleich weniger mobil und meist kostspieliger. Jedoch ist auf diesem Sektor eine erhebliche Dynamik hinsichtlich des Preises und des Ausbaus der Mobilität zu erkennen. Eine Sonderstellung nimmt die „3D-Stereophotogrammetrie“ (63) ein, die auf drei 2D-Fotografien (die Fotos sind untereinander mit einem Winkel von 45 Grad seitlich gedreht) basiert. Nachteilig bei diesem Verfahren ist die starke Abhängigkeit von der Beleuchtung.

Bei der Wahl der Methodik stellt sich darüber hinaus die Frage nach der Zielsetzung der Anwendung. Wenn die Methodik vorwiegend in spezialisierten Zentren eingesetzt werden soll, können auch 3D-basierte Verfahren zum Einsatz kommen. Soll die Methode möglichst flächendeckend einsetzbar sein, so wie in der Zielsetzung der vorliegenden Arbeit angedacht, sind 2D-Verfahren geeigneter.

Die in dieser Studie erzielten Klassifikationsraten sind mit laborchemischen Ergebnissen bei der Messung von IGF-1 bzw. IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) vergleichbar. Als Screening-Parameter für das Vorhandensein einer Akromegalie sind IGF-1 und IGFBP-3 vielen Einflussfaktoren unterworfen. Die fehlende Standardisierung verwendeter Testverfahren, falsch-hohe Werte bei einer Schwangerschaft, falsch-negative Werte bei systemischen Erkrankungen der Niere, Leber, bei Diabetes mellitus und bei einem niedrigen Sexualhormonstatus sowie die Abhängigkeit von Geschlecht und Alter erschweren die Verwendung von IGF-1 und IGFBP-3 (IGF binding protein) als Screening-Parameter (95). Die Studienlage zu dieser Thematik ist nicht eindeutig. Kim et al. (95) geben die Sensitivität von IGF-I bzw. von IGFBP-3 mit 97,4% bzw. 81,8% an.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde auch die Verwendung von vorhandenen Fotografien von Patienten mit Akromegalie diskutiert, um die Datenbank zu optimieren. Dieser Ansatz wurde jedoch wieder verworfen, da er potentiell mit einem zu großen Bias behaftet ist. Die Untersuchungen der Studiengruppe um Herrn PD. Dr. med. H. J. Schneider und die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen den starken Einfluss der Kopfneigung und der Kopfdrehung auf das Klassifikationsergebnis. Verfügbare Aufnahmen in einer neutralen Position, wie sie in dieser Studie als Standard definiert wurde, standen nicht in relevanter Anzahl zur Verfügung. Mit der Einführung des standardisierten Formats für Ausweisdokumente kann dieser Ansatz jedoch für die Zukunft eine interessante Option darstellen, da diese Standards den Anforderungen in der Frontalansicht entsprechen.

---

## 4.1 Limitation

Hinsichtlich der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Studie auf andere Populationen müssen die folgenden potentiellen Limitationen berücksichtigt werden.

### 4.1.1 Probandenkohorte

Alle Probanden der in der vorliegenden Studie verwendeten Kohorten sind mit wenigen Ausnahmen (einige Probanden der Universität Marmara) Eurasier mit weißer Hautfarbe. Eine Übertragung der Ergebnisse auf Probandenkohorten mit abweichender Hautfarbe und Abstammung ist ohne die Einbeziehung von Probanden mit vergleichbarer Abstammung in die bisherige Trainingsdatenbank nicht möglich. Bei der Erstellung der Kohorte für die externe Validierung wurde aufgrund der geringen Anzahl an zur Verfügung stehenden Probanden mit Akromegalie auf frei zugängliches Datenmaterial aus dem Internet zurückgegriffen. Bei diesen Probanden war aufgrund der verfügbaren Informationen zur Person eine akromegale Grunderkrankung wahrscheinlich. Jedoch konnte hier keine Validierung durch entsprechende Laboranalysen (oGTT Test) erfolgen. Dieses Vorgehen stellt daher einen möglichen Bias bei der externen Validierung dar.

### 4.1.2 Altersverteilung:

Das Durchschnittsalter der Trainingskohorte „optimierte Datenbank“ konnte nicht exakt ermittelt werden, da das Alter der Probanden der Universität Marmara größtenteils nicht bekannt war. Für die Originaldatenbank lag der Unterschied des Durchschnittsalters der Probanden in der Akromegalie- und Kontroll-Gruppe im Bereich < 5%.

### 4.1.3 Unverblindete Platzierung der Graphen

Die Platzierung der „neu erstellten Graphen“ wurde durch den Doktoranden Richard Frohner mit der FIDA-Software vorgenommen und eventuell manuell nachkorrigiert. Hierbei war dem Doktorand die Zuordnung der Probanden zur Akromegalie- und Kontroll-Gruppe bekannt. Die internen Validierungsergebnisse in Kap. 3.7 zeigen, dass der potentielle Bias durch die unverblindete Platzierung des Graphen durch den Doktoranden als gering eingestuft werden kann. Eine Wiederholung der Platzierung des Graphen durch einen neutralen Anwender in einem verblindeten Setting erfolgte aber nur für die Originaldatenbank. Eine Überprüfung dieses Ergebnisses für die Gesamtkohorte war aus Ressourcengründen nicht möglich. Für die Gesamtkohorte darf bei gleicher Vorgehensweise ein möglicher Bias als ebenfalls gering angenommen werden.

#### 4.1.4 Modifikation der Graphen aus der Vorstudie

Im Optimierungsschritt „irrelevante Knoten“ wurde der Graph aus der Vorstudie modifiziert. Um hier ein potentiell auftretenden Bias so gering wie möglich zu halten, wurden alle Modifikationen an den bereits in der Vorstudie (30) erstellten Graphen durchgeführt. Im Rahmen der Modifikation wurden lediglich Knoten gelöscht, in keinem Fall wurde durch den Doktoranden neue Knoten platziert. Bei dem Vergleich der auf dem Originalgraphen aus der Vorstudie und auf dem modifizierten Originalgraphen basierenden Ergebnisse wurde durch dieses Vorgehen ein möglicher Untersucher-Bias ausgeschlossen.

#### 4.1.5 Einflüsse der FIDA-Software

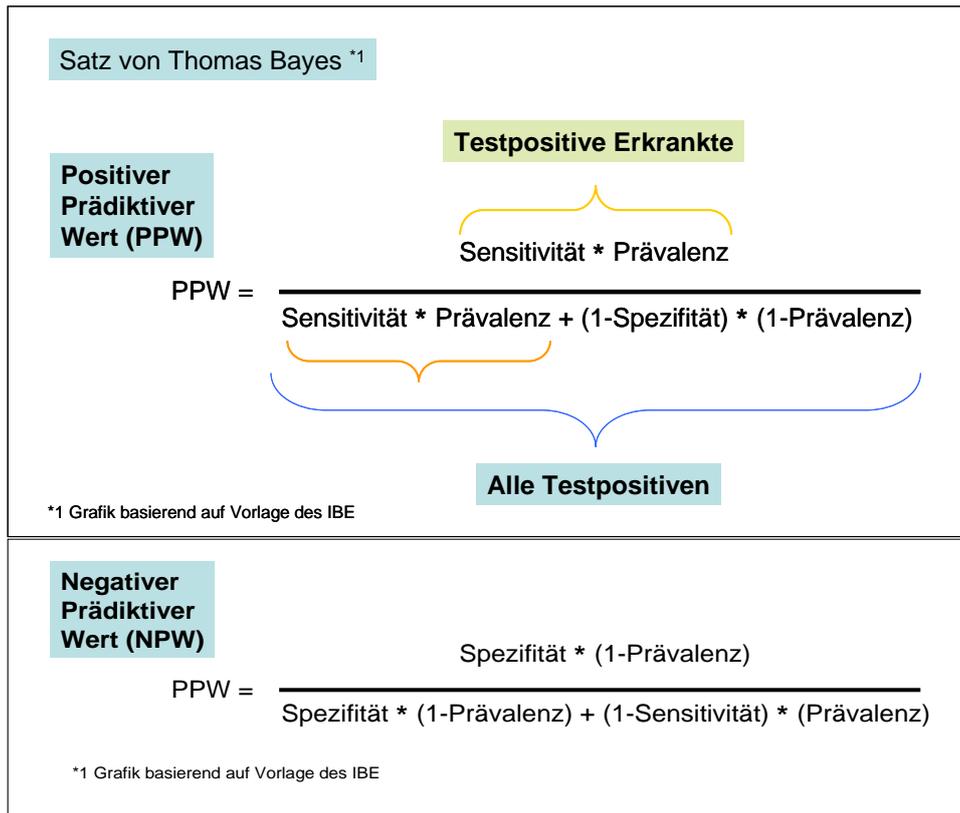
Im Verlauf dieser Arbeit wurde die FIDA-Software in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern von Herrn PD. Dr. Rolf Würtz in gemeinsamen Workshops um verschiedene Funktionen erweitert. Dadurch entstanden neue Versionen der FIDA-Software. Um einen möglichen Bias durch die Änderung der Software-Version abschätzen zu können, wurden die Validierungen mit beiden Versionen (Originalversion aus der Vorstudie (30) und neueste Version aus dem Jahr 2014) durchgeführt. Der Vergleich ergab keine Abweichungen in den Klassifikationsergebnissen.

## 4.2 Anwendungen der Methodik in der Praxis

Für die Bewertung des potentiellen klinischen Nutzens der Methodik sind neben der Sensitivität und Spezifität der Methodik auch Parameter der Handhabbarkeit der Analyse im medizinischen Alltag von Bedeutung. In weiteren Studien sollte daher, unter Einbeziehung der Erfahrungen aus der VIDISTO-Anwendung, untersucht werden, welche Veränderungen erforderlich sind, um die Software-Applikation zu etablieren. Dazu müssen weitere Analysen zur Verbesserung des Klassifikationsgraphen erfolgen, sowie weitere Probanden nach QS-Kriterien in die vorhandene Trainingsdatenbank integriert werden.

#### 4.2.1 Einsatzgebiet der Methodik

Zur Beurteilung der potentiellen Einsatzfelder der Methodik ist die Betrachtung des positiven und negativen prädiktiven Wertes sinnvoll. Die Akromegalie ist mit einer Prävalenz von 0,01% eine seltene Erkrankung. Die positiven und negativen prädiktiven Werte können nach dem Satz von Thomas Bayes berechnet werden (siehe Abb. 26).



**Abb. 26** Satz von Thomas Bayes zur Berechnung des positiven prädiktiven Wertes (PPW, oben) und des negativen prädiktiven Wertes (NPW, unten)

Bei einer

1. Prävalenz von 0,01% und
2. bei den in dieser Studie ermittelten Werten von ca. 88% für die Sensitivität und von ca. 93% für die Spezifität

ergibt sich ein positiver prädiktiver Wert von

$$PPW = (88\% * 0,01\%) / ((88\% * 0,01) + (100\% - 93\%) * (100\% - 0,01\%))$$

$$= \mathbf{0,001255}$$
 und damit von 0,12%

Der PPW (positive prädiktive Wert) gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens festgestellt wurde, auch tatsächlich krank sind. Mit den in der vorliegenden Studie ermittelten Sensitivitäts- und Spezifitätswerten und der vorgegebenen Prävalenz von 0,01% liegt der PPW bei lediglich 0,12%. Das bedeutet, dass nur 0,12% der positiv getesteten Personen auch tatsächlich eine Akromegalie haben.

Unter der Annahme, dass sich durch geeignete Maßnahmen die Sensitivität und Spezifität auf 99% steigern ließen, ergäbe sich bei einer gleichbleibenden Prävalenz von 0,01% ein positiver prädiktiver Wert von  $\mathbf{0,009804 = 0,98\%}$ .

Bei einer angenommenen hohen Dunkelziffer an Patienten mit Akromegalie (Prävalenz von 1:10000 oder 1:1000 oder 1:100), deren Erkrankung aufgrund eines milden Verlaufes nicht diagnostiziert wurde würden sich der PPW und NPW ebenfalls deutlich verändern (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 14 Positiver prädiktiver (PPW) und negativ prädiktiver Wert (NPW) in Abhängigkeit der Prävalenz**

Bei der Berechnung wurde von einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 99% ausgegangen.

Prävalenz	PPW	NPW
1:10000 = 0,01%	0,98%	99,99990%
1:1000 = 0,1%	9,02%	99,99899%
1:100 = 1%	50,0%	99,98980%

Mit anderen Worten, selbst bei einer Prävalenz von 1:100 wäre noch jeder zweite positiv getestete Patient, falsch positiv. Anhand dieser Berechnungen lässt sich erkennen, dass selbst bei einer Sensitivität und Spezifität von 99% kein zufriedenstellender positiv-prädiktiver Wert für ein generelles Screening-Verfahren erreicht werden kann. Für eine sinnvolle Anwendung wäre deshalb eine Vorselektion der Patienten notwendig. Beispielsweise könnte ein Anfangsverdacht die Zielgruppe auf Personen begrenzen, die mit einer Akromegalie einhergehende Symptome aufweisen. Dies können beispielsweise Personen sein, deren äußeres Erscheinungsbild sich morphologisch verändert hat (Vergrößerung der Schuhgröße, Ringfinger), Personen mit therapieresistenten orthopädischen Symptombildern, für die keine auslösende Ursache gefunden werden konnte, und Personen mit Veränderungen des Kiefers (Dysgnatie), die nach einer Korrektur mit Rezidiven einhergehen. In diesem Kontext könnte die Gesichtsfeldererkennung zur Verkürzung der Latenzzeit zwischen Erstmanifestation der Erkrankung und Diagnosestellung beitragen und die bestehende Diagnostik sinnvoll ergänzen. Der behandelnde Arzt muss bei typischen Symptomen und Untersuchungsbefunden die Akromegalie zunächst als Differentialdiagnose in Erwägung ziehen. Ärzte, die häufig Kontakt zu diesen Patienten haben, könnten die automatische Gesichtsklassifikation als einfach anzuwendendes nicht-invasives Diagnostikverfahren in ihren Praxisalltag integrieren.

Die Platzierung des Graphen in der Fotografie erfolgt semiautomatisch und erfordert je nach Bildqualität eine manuelle Nachjustierung. Dabei kann es durch den Anwender der FIDA-Software zu einem möglichen Bias kommen.

Zusammenfassend scheint die vorgestellte Methodik als zusätzliches Screening-Tool bei Patienten mit einem Anfangsverdacht geeignet, kann aber sicher nicht die etablierte biochemische Analyse zur Diagnosesicherung ersetzen. Aufgrund der dargestellten Limitationen (z. B. Datenbank bestand fast ausschließlich aus Eurasiern weißer Hautfarbe) sind jedoch vor der Etablierung der Methodik in die Klinik weitere Analysen notwendig.

Um die Akzeptanz der Nutzer weiter zu verbessern, muss der Prozess von der Bilderstellung bis zur Bewertung möglichst automatisiert werden. Weiteres Verbesserungspotential besteht daher bei der semiautomatischen Platzierung der Knoten im Bild. Um die Klassifikationsergebnisse zu verbessern, ist eine qualitative sowie quantitative Erweiterung der Datenbasis sinnvoll. Ein weiterer möglicher Einsatzbereich der softwaregestützten Klassifizierung von Gesichtsfeldveränderungen ist die Therapiekontrolle auf Basis von Verlaufsfotografien in Ergänzung zu laborchemischen Analysen. Der Einsatzbereich der Web-Plattform ist aktuell auf die Erkennung von Akromegalie ausgelegt. Grundsätzlich ist jedoch eine Erweiterung zur Diagnostik anderer Erkrankungen möglich.

## 5 Zusammenfassung

Die Akromegalie zeichnet sich durch eine lange Latenzzeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnose aus. Die Etablierung von zusätzlichen einfachen Diagnoseverfahren in den klinischen Alltag wäre daher sinnvoll. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch verschiedene Optimierungen die softwaregestützte Erkennung von Patienten mit Akromegalie auf der Basis von Gesichtsfotografien zu verbessern. In einer Vorstudie wurde die FIDA-Software (Facial Image Diagnostic Aid) bereits zur Klassifikation von Akromegalie-Probanden eingesetzt.

### Methodik

In der vorliegenden Studie wurden mit herkömmlichen Digitalkameras erzeugte Fotografien als Frontal- und Seitenansichten des Gesichtes verwendet. Analysiert wurden die Kohorte der Vorstudie sowie weitere neu rekrutierte Probanden. Unterschieden wurden grundsätzlich Probanden ohne (Kontroll-Gruppe) und mit Akromegalie (Akromegalie-Gruppe). Die mathematischen Methoden zur Extraktion und Verarbeitung der Daten aus den Fotografien basierten auf der Gabor Wavelet Transformation. Die FIDA-Software wurde zur Verwaltung der Probandenkohorte, zur Bereitstellung der mathematischen Ansätze und zur Klassifikation der Probanden verwendet. Als Orientierungspunkte für die Extraktion der geometrischen und Umgebungsdaten dienten Knotenpunkte, die an markanten Punkten des Gesichtes platziert wurden. Die Knotenpunkte mit den Verbindungslinien wurden als Graph bezeichnet. Die Analyse der Bilddaten erfolgte in aufeinander aufbauenden Einzelschritten. Zunächst wurden an morphologisch relevanten Punkten der Gesichtsfotografie durch FIDA Knotenpunkte platziert. Je nach Qualität der Daten war eine manuelle Nachjustierung der Knoten notwendig. Danach wurden die Geometrie- und Texturinformationen extrahiert und verarbeitet, so dass die Probanden der Kontroll- oder Akromegalie-Gruppe zugeordnet werden konnten. Um den Effekt der Optimierungsmaßnahmen bewerten zu können, erfolgte eine interne sowie externe Validierung. Diese Validierungsergebnisse wurden nachfolgend verwendet, um die durch die Optimierungsschritte hervorgerufenen Veränderungen der Klassifikationskenngrößen bewerten zu können. Die Optimierungsansätze umfassten die Modifikation des Klassifikationsgraphen der Vorstudie (Wegfall irrelevanter Knoten), die Neuerstellung des Klassifikationsgraphen mit Knoten, die die Charakteristika von Gesichtsveränderungen nach den idealerweise zu erwartenden morphologischen Veränderungen bei Akromegalie berücksichtigten, die Modifikation des Klassifikationsvorgangs

(Einführung von Gewichtungsfaktoren), die Optimierung der Probandendatenbank hinsichtlich ihres Umfangs und der Qualität sowie die Modifikationen der FIDA-Software.

### **Ergebnisse**

Durch die Optimierung der Methodik der Vorstudie konnte eine Verbesserung der Klassifikationsergebnisse erzielt und eine Vereinfachung der Anwendung erreicht werden. Die externe Validierung zeigte, dass die Ergebnisse der Klassifikation auf andere Populationen außerhalb der Studiengruppe übertragbar sind. Durch die Einbindung der Methodik in eine Web-basierte Umgebung kann die entwickelte Methodik zur Klassifikation von Akromegalie im klinischen Umfeld genutzt werden. Hierfür benötigt der Anwender lediglich eine Digitalkamera, einen Internetanschluss sowie einen gängigen Web-Browser.

### **Schlussfolgerung und Ausblick**

Die softwaregestützte Gesichtsfeldererkennung kann als Screening-Tool bei dem Verdacht auf eine akromegale Erkrankung genutzt werden, die bisherige laborchemische Diagnosesicherung aber nicht ersetzen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. **Melmed S** 2009 Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 119:3189-3202
2. **Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, Lamerson M, Bakker B** 2013 Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med* 6:31-38
3. **Katznelson L** 2005 Diagnosis and treatment of acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 15 Suppl A:S31-S35
4. **Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, Force AAT** 2011 American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly--2011 update: executive summary. *Endocr Pract* 17:636-646
5. **Chanson P, Salenave S** 2008 Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 3:17
6. **Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G** 2004 Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 25:102-152
7. **Lange M, Thulesen J, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Vahl N, Jorgensen JO, Christiansen JS, Poulsen SS, Sneppen SB, Juul A** 2001 Skin morphological changes in growth hormone deficiency and acromegaly. *Eur J Endocrinol* 145:147-153
8. **Dahar M, Danilowicz K, Malavela M, Velásquez D, Allevato M, Cabrera H, Bruno OD** 2009 Cutaneous manifestations of acromegaly. *Dermatol Argent* 15:186-190
9. **Ben-Shlomo A, Melmed S** 2006 Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 24:256-259
10. **Ardran GM, Kemp FH** 1972 The tongue and mouth in acromegaly. *Clin Radiol* 23:434-444
11. **Borlu M, Karaca Z, Yildiz H, Tanriverdi F, Demirel B, Elbuken G, Cakir I, Dokmetas HS, Colak R, Unluhizarci K, Kelestimur F** 2012 Acromegaly is associated with decreased skin transepidermal water loss and temperature, and increased skin pH and sebum secretion partially reversible after treatment. *Growth Horm IGF Res* 22:82-86
12. **Lugo G, Pena L, Cordido F** 2012 Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012:540398
13. **Unal A, Sahin Y, Kelestimur F** 1993 Acromegaly with polycystic ovaries, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a case report. *Endocr J* 40:207-211
14. **Edvabnaia EM, Kiandarian GG** 1978 [X-ray changes in the cardiovascular system in acromegaly]. *Vestn Rentgenol Radiol*:69-74
15. **Badui E, Gonzalez C, Garcia Rubi D, Futran J, Olguin R, Espinosa R** 1984 [Cardiovascular changes in acromegaly. Prospective study]. *Arch Inst Cardiol Mex* 54:287-292
16. **Bertoni PD, Morandi G, Ambrosetti P, Di Michele R** 1979 [Cardiovascular changes in acromegaly]. *Boll Soc Ital Cardiol* 24:1259-1264
17. **Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchialla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottoli S, Losa M, Cannavo S, Minuto F, Montini M, Bondanelli M, De**

- 
- Menis E, Martini C, Angeletti G, Velardo A, Peri A, Faustini-Fustini M, Tita P, Pigliaru F, Borretta G, Scaroni C, Bazzoni N, Bianchi A, Appetecchia M, Cavagnini F, Lombardi G, Ghigo E, Beck-Peccoz P, Colao A, Terzolo M** 2012 Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol* 167:189-198
18. **van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Corssmit EP, van der Wall EE, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM** 2006 Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res* 16:101-107
  19. **Melmed S** 2001 Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 86:2929-2934
  20. **Nemes A, Gavaller H, Csajbok E, Julesz J, Forster T, Csanady M** 2008 Aortic stiffness is increased in acromegaly--a transthoracic echocardiographic study. *Int J Cardiol* 124:121-123
  21. **Ayuk J, Sheppard MC** 2008 Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* 9:33-39
  22. **Friedrich N, Schneider H, Dorr M, Nauck M, Volzke H, Klotsche J, Sievers C, Pittrow D, Bohler S, Lehnert H, Pieper L, Wittchen HU, Wallaschofski H, Stalla GK** 2011 All-cause mortality and serum insulin-like growth factor I in primary care patients. *Growth Horm IGF Res* 21:102-106
  23. **Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Loyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E** 2005 A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4081-4086
  24. **Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD** 2008 A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 159:89-95
  25. **Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP** 2008 Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93:61-67
  26. **Holdaway IM** 2007 Excess mortality in acromegaly. *Horm Res* 68:166-172
  27. **Rosario PW, Calsolari MR** 2012 Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units. *Pituitary* 15:179-183
  28. **Teubner A, Breidert M, Baehring T, Hensen J, Bornstein SR** 1997 [Clinical picture, diagnosis and therapy of acromegaly patients in Eastern and Western Germany]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 91:739-745
  29. **Plöckinger U** 2012 Medical therapy of acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012:268957
  30. **Schneider HJ, Kosilek RP, Gunther M, Roemmler J, Stalla GK, Sievers C, Reincke M, Schopohl J, Würtz RP** 2011 A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2074-2080
  31. **Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU** 2010 Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:203-208
  32. **Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT** 1998 Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3419-3426
  33. **Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O** 2003 Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:86-91
  34. **Petersenn S** 2005 Efficacy and limits of somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest* 28:53-57

35. **Colao A, Vandeve S, Pivonello R, Grasso LF, Nachev E, Auriemma RS, Kalinov K, Zacharieva S** 2014 Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy). *Eur J Endocrinol* 171:263-273
36. **Imran SA, Tiemensma J, Kaiser SM, Vallis M, Doucette S, Abidi E, Yip CE, De Tugwell B, Siddiqi F, Clarke DB** 2016 Morphometric changes correlate with poor psychological outcomes in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 174:41-50
37. **Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK** 2008 High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:432-435
38. **Resmini E, Barreca A, Ferone D, Giusti M, Sidoti M, Minuto F** 2005 Effect of different therapeutic modalities on spontaneous GH secretion in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:294-297
39. **Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM, Roelfsema F** 2005 Current pharmacotherapy for acromegaly: a review. *Expert Opin Pharmacother* 6:2393-2405
40. **Siegel S, Streez-van der Werf C, Schott JS, Nolte K, Karges W, Kreitschmann-Andermahr I** 2012 Diagnostic delay is associated with psychosocial impairment in acromegaly. *Pituitary* 16:507-514
41. **Molitch ME** 1992 Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:597-614
42. **Aldridge K, George ID, Cole KK, Austin JR, Takahashi TN, Duan Y, Miles JH** 2011 Facial phenotypes in subgroups of prepubertal boys with autism spectrum disorders are correlated with clinical phenotypes. *Mol Autism* 2:15
43. **Allanson JE, Bohring A, Dörr HG, Dufke A, Gilllessen-Kaesbach G, Horn D, König R, Kratz CP, Kutsche K, Pauli S, Raskin S, Rauch A, Turner A, Wieczorek D, Zenker M** 2010 The face of Noonan syndrome: Does phenotype predict genotype. *Am J Med Genet A* 152A:1960-1966
44. **Zhao Q, Okada K, Rosenbaum K, Kehoe L, Zand DJ, Sze R, Summar M, Linguraru MG** 2014 Digital facial dysmorphology for genetic screening: Hierarchical constrained local model using ICA. *Med Image Anal* 18:699-710
45. **Douglas TS, Mutsvangwa TE** 2010 A review of facial image analysis for delineation of the facial phenotype associated with fetal alcohol syndrome. *Am J Med Genet A* 152A:528-536
46. **Fang S, McLaughlin J, Fang J, Huang J, Autti-Ramö I, Fagerlund A, Jacobson SW, Robinson LK, Hoyme HE, Mattson SN, Riley E, Zhou F, Ward R, Moore ES, Foroud T** 2008 Automated diagnosis of fetal alcohol syndrome using 3D facial image analysis. *Orthod Craniofac Res* 11:162-171
47. **Saraydemir S, Taspinar N, Erogul O, Kayserili H, Dinckan N** 2012 Down syndrome diagnosis based on Gabor Wavelet Transform. *J Med Syst* 36:3205-3213
48. **Buckley PF, Dean D, Bookstein FL, Han S, Yerukhimovich M, Min KJ, Singer B** 2005 A three-dimensional morphometric study of craniofacial shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162:606-608
49. **Hennessy RJ, Baldwin PA, Browne DJ, Kinsella A, Waddington JL** 2007 Three-dimensional laser surface imaging and geometric morphometrics resolve frontonasal dysmorphology in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 61:1187-1194
50. **Ferry Q, Steinberg J, Webber C, FitzPatrick DR, Ponting CP, Zisserman A, Nellaker C** 2014 Diagnostically relevant facial gestalt information from ordinary photos. *Elife* 3:e02020

- 
51. **Learned-Miller E, Lu Q, Paisley A, Trainer P, Blanz V, Dedden K, Miller R** 2006 Detecting acromegaly: screening for disease with a morphable model. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 9:495-503
  52. **Loos HS, Wiczorek D, Würtz RP, von der Malsburg C, Horsthemke B** 2003 Computer-based recognition of dysmorphic faces. *Eur J Hum Genet* 11:555-560
  53. **Boehringer S, Vollmar T, Tasse C, Würtz RP, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B, Wiczorek D** 2006 Syndrome identification based on 2D analysis software. *Eur J Hum Genet* 14:1082-1089
  54. **Hammond P** 2007 The use of 3D face shape modelling in dysmorphology. *Arch Dis Child* 92:1120-1126
  55. **Hammond P, Suttie M** 2012 Large-scale objective phenotyping of 3D facial morphology. *Hum Mutat* 33:817-825
  56. **Paternoster L, Zhurov AI, Toma AM, Kemp JP, Pourcain BS, Timpson NJ, McMahon G, McArdle W, Ring SM, Smith GD Richmond S, Evans DM** 2012 Genome-wide association study of three-dimensional facial morphology identifies a variant in PAX3 associated with nasion position. *Am J Hum Genet* 90:478-485
  57. **Kosilek RP, Frohner R, Würtz RP, Berr CM, Schopohl J, Reincke M, Schneider HJ** 2015 Diagnostic use of facial image analysis software in endocrine and genetic disorders: review, current results and future perspectives. *Eur J Endocrinol* 173:M39-44
  58. **Berssenbrügge P, Berlin NF, Kebeck G, Runte C, Jung S, Kleinheinz J, Dirksen D** 2014 2D and 3D analysis methods of facial asymmetry in comparison. *J Craniomaxillofac Surg* 42:e327-334
  59. **Akhil G, Senthil Kumar KP, Raja S, Janardhanan K** 2015 Three-dimensional assessment of facial asymmetry: A systematic review. *J Pharm Bioallied Sci* 7:S433-S437
  60. **Wagenmakers MA, Roerink SH, Maal TJ, Pelleboer RH, Smit JW, Hermus AR, Berge SJ, Netea-Maier RT, Xi T** 2015 Three-dimensional facial analysis in acromegaly: a novel tool to quantify craniofacial characteristics after long-term remission. *Pituitary* 18:126-134
  61. **Ceinos R, Tardivo D, Bertrand MF, Lupi-Pegurier L** 2016 Inter- and Intra-Operator Reliability of Facial and Dental Measurements Using 3D-Stereophotogrammetry. *J Esthet Restor Dent* (Epub ahead of print)
  62. **Kuijpers MA, Chiu YT, Nada RM, Carels CE, Fudalej PS** 2014 Three-dimensional imaging methods for quantitative analysis of facial soft tissues and skeletal morphology in patients with orofacial clefts: a systematic review. *PLoS One* 9:e93442
  63. **Heike CL, Upson K, Stuhaug E, Weinberg SM** 2010 3D digital stereophotogrammetry: a practical guide to facial image acquisition. *Head Face Med* 6:18
  64. **Plooij JM, Swennen GR, Rangel FA, Maal TJ, Schutyser FA, Bronkhorst EM, Kuijpers-Jagtman AM, Berge SJ** 2009 Evaluation of reproducibility and reliability of 3D soft tissue analysis using 3D stereophotogrammetry. *Int J Oral Maxillofac Surg* 38:267-273
  65. **Berlin NF, Berssenbrügge P, Runte C, Wermker K, Jung S, Kleinheinz J, Dirksen D** 2014 Quantification of facial asymmetry by 2D analysis—A comparison of recent approaches. *J Craniomaxillofac Surg* 42:265-271
  66. **Hammond P, Hutton TJ, Allanson JE, Buxton B, Campbell LE, Clayton-Smith J, Donnai D, Karmiloff-Smith A, Metcalfe K, Murphy KC, Patton M, Pober B, Prescott K, Scambler P, Shaw A, Smith AC, Stevens AF, Temple IK, Hennekam R, Tassabehji M** 2005 Discriminating power of localized three-dimensional facial morphology. *Am J Hum Genet* 77:999-1010

- 
67. **Dalal AB, Phadke SR** 2007 Morphometric analysis of face in dysmorphology. *Comput Methods Programs Biomed* 85:165-172
  68. **Boehringer S, van der Lijn F, Liu F, Gunther M, Sinigerova S, Nowak S, Ludwig KU, Herberz R, Klein S, Hofman A, Uitterlinden AG, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A, Würtz RP, Nothen MM, Horsthemke B, Wieczorek D, Mangold E, Kayser M** 2011 Genetic determination of human facial morphology: links between cleft-lips and normal variation. *Eur J Hum Genet* 19:1192-1197
  69. **Blanz V** 2006 Face recognition based on a 3D morphable model. 7th International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition (FGR2006) 617-624
  70. **Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG** 1994 Acromegaly: clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 73:233-240
  71. **Atreja G, Atreja SH, Jain N, Sukhija U** 2012 Oral manifestations in growth hormone disorders. *Indian J Endocrinol Metab* 16:381-383
  72. **Balos Tuncer B, Canigur Bavbek N, Ozkan C, Tuncer C, Eroglu Altinova A, Gungor K, Akturk M, Balos Toruner F** 2015 Craniofacial and pharyngeal airway morphology in patients with acromegaly. *Acta Odontol Scand* 73:433-440
  73. **Cohen RB, Wilcox CW** 1993 A case of acromegaly identified after patient complaint of apertognathia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75:583-586
  74. **Kashyap RR, Babu GS, Shetty SR** 2011 Dental patient with acromegaly: a case report. *J Oral Sci* 53:133-136
  75. **Yagi T, Kawakami M, Takada K** 2004 Surgical orthodontic correction of acromegaly with mandibular prognathism. *Angle Orthod* 74:125-131
  76. **Gosau M, Vogel C, Moralis A, Proff P, Kleinheinz J, Driemel O** 2009 Mandibular prognathism caused by acromegaly - a surgical orthodontic case. *Head Face Med* 5:16
  77. **Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J** 2003 Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg* 31:80-87
  78. **Herrmann BL, Mortsch F, Berg C, Weischer T, Mohr C, Mann K** 2011 Acromegaly: a cross-sectional analysis of the oral and maxillofacial pathologies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:9-14
  79. **Jackson IT, Meland NB, Keller EE, Sather AH** 1989 Surgical correction of the acromegalic face. A one stage procedure with a team approach. *J Craniomaxillofac Surg* 17:2-8
  80. **Künzler A, Farmand M** 1991 Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg* 19:332-340
  81. **Akoglu G, Metin A, Emre S, Ersoy R, Cakir B** 2013 Cutaneous findings in patients with acromegaly. *Acta Dermatovenerol Croat* 21:224-229
  82. **Günther M, WÜRTZ RP** 2012 Face detection and recognition using maximum likelihood classifiers on Garbor graphs. *Int J Patt Recogn Artif Intell* 23, 433 (2009)
  83. **Vollmar T, Maus B, Würtz RP, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B, Wieczorek D, Boehringer S** 2008 Impact of geometry and viewing angle on classification accuracy of 2D based analysis of dysmorphic faces. *Eur J Med Genet* 51:44-53
  84. **Boehringer S, Guenther M, Sinigerova S, Wurtz RP, Horsthemke B, Wieczorek D** 2011 Automated syndrome detection in a set of clinical facial photographs. *Am J Med Genet A* 155A:2161-2169
  85. **Ousterhout DK** 1992 Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg* 20:362

- 
86. **Lisniewska-Machorowska B, Dzwirska-Korczala K, Zych F, Ilewicz L, Ksedzek-Bonk H, Hatlapa A** 1993 [The morphology of the facial skull in patients with active acromegaly based on lateral-view teleroentgenograms]. *Stomatologia (Mosk)* 72:43-45
  87. **Kozlowski T, Cybulska M, Blaszczyk B, Krajewska M, Jesman C** 2014 Skull deformations in cranosynostosis and endocrine disorders: morphological and tomographic analysis of the skull from the crypt of the Silesian Piasts in Brzeg (16th-17th century), Poland. *Homo* 65:400-422
  88. **Kuan EC, Peng KA, Kita AE, Bergsneider M, Wang MB** 2015 Acromegaly: otolaryngic manifestations following pituitary surgery. *Am J Otolaryngol* 36:521-525
  89. **Miller RE, Learned-Miller EG, Trainer P, Paisley A, Blanz V** 2011 Early diagnosis of acromegaly: computers vs clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75:226-231
  90. **Gencturk B, Nabiye V, Ustubioglu A** 2013 ACromegaly Pre-Diagnosis Based On Principal Component And Linear Discriminant Analysis. *Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), 2013 21st*, 2013, pp 1-4
  91. **Kosilek RP, Schopohl J, Grunke M, Reincke M, Dimopoulou C, Stalla GK, Wurtz RP, Lammert A, Gunther M, Schneider HJ** 2013 Automatic face classification of Cushing's syndrome in women - a novel screening approach. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 121:561-564
  92. **Saraydemir S, Tas N, x, pinar, Erog O, x, ul, Kayserili H** 2014 A medical decision support system based on Gabor fisher classifier for evaluation of Down syndrome affecteds. *Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), 2014 22nd*, 2014, pp 2253-2256
  93. **Zhao Q, Okada K, Rosenbaum K, Zand DJ, Sze R, Summar M, Linguraru MG** 2013 Hierarchical constrained local model using ICA and its application to Down syndrome detection. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 16:222-229
  94. **Burçin K, Vasif NV** 2011 Down syndrome recognition using local binary patterns and statistical evaluation of the system. *Expert Systems with Applications* 38:8690-8695
  95. **Kim HJ, Kwon SH, Kim SW, Park DJ, Shin CS, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK** 2001 Diagnostic value of serum IGF-I and IGFBP-3 in growth hormone disorders in adults. *Horm Res* 56:117-123

## 7 Verzeichnisse

### 7.1 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

GH	growth hormon: Wachstumshormon der Hypophyse
IGF-1	insulin-like growth factor I: in der Leber synthetisiertes Hormon (Differenzierungs- und Wachstumsfaktor)
IGFBP-3	IGF binding protein: bindet und reguliert den IGF-1 (Insulin-like-growth-factor)
FIDA	Facial Image Diagnostic Aid: Software zur Analyse von Fotografien
oGTT Test	oraler Glucose Toleranz Test, aktueller Goldstandard als Labortest bei Verdacht auf eine akromegale Erkrankung
Kontroll-Gruppe	enthält Probanden, die nicht an Akromegalie erkrankt sind
Akromegalie-Gruppe	enthält Probanden, die nicht an Akromegalie erkrankt sind
Klassifikation	Zuordnung eines Probanden mittel der FIDA-Software zu einer der beider annotierten Probandengruppen, hier Kontroll- und Akromegalie-Gruppe
Texturanalyse	mathematische Analyse der Umgebung eines Knotenpunktes des Graphen in FIDA
Geometrieanalyse	mathematische Analyse der Lage der Knotenpunkte des Graphen zueinander sowie Längen- und Winkelverhältnisse in FIDA
Graph	Gebilde aus Knoten und Verbindungslinien zwischen den Knoten, die über die Fotografie des Gesichtes des Probanden gelegt werden.
Klassifikationsgraph	Synonym für den Begriff „Graph“, wenn dieser zur Klassifikation eines Probanden eingesetzt wird.
LOO	Leave one out cross validation, mathematische Methode zur internen Validierung
Originalgraph	Graph aus der Vorstudie (30)
F1	Graph aus der Vorstudie (30) ohne die Knoten des Clusters F1 der Frontalansicht
F1S1	Graph aus der Vorstudie (30) ohne die Knoten des Clusters F1 der Frontalansicht und S1 der Seitenansicht

---

F1S1S2	Graph aus der Vorstudie (30) ohne die Knoten des Clusters F1 der Frontalansicht und S1S2 der Seitenansicht
Neu definierter Graph	neu erstellter Graph in Anlehnung an morphologische Veränderungen des Gesichtes bei Akromegalie
Originaldatenbank	Probandenkollektiv aus der Vorstudie (30)
Optimierte Datenbank	Probanden, die den Qualitätskriterien für die Bildqualität bei der Erstellung der optimierten Datenbank genügt haben.
Interne Validierung	Bewertung der Optimierungsmaßnahmen durch Validierung an einer definierten Probandenkohorte mittels LOO-Verfahren
Externe Validierung	Bewertung der Optimierungsmaßnahmen durch Validierung an einer Probandenkohorte außerhalb der Trainingskohorte mittels Klassifikation durch FIDA zum Zwecke der Übertragbarkeit der Ergebnisse der internen Validierung
Trainingsdatenbank	Probandenkohorte zum Training der Analysesoftware FIDA
Interne Validierungskohorte	Probandenkohorte zur Bewertung der Optimierungsmaßnahmen
Externe Validierungskohorte	Probandenkohorte zur Bewertung der Übertragbarkeit der Optimierungsergebnisse auf eine Zielpopulation außerhalb der Studie
VIDISTO	(Visual-Diagnostic-Tool), Web-Applikation-Analyse von Gesichtsfotografien bei Verdacht auf eine akromegale Grunderkrankung
Web-Applikation	Bereitstellung der Methodik für medizinisches Personal als Web-Browser basiertes Program
Bias	Störgröße, die einen möglichen verfälschenden Einfluss auf das Studienergebnis haben kann.
Proband	männliche und weibliche Teilnehmer der Studie
IBE	Institut für medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie der medizinischen Fakultät der LMU München
PPW	positiver prädiktiver Wert: Gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens festgestellt wurde, auch tatsächlich krank sind.
NPW	negativer prädiktiver Wert: Gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens nicht festgestellt wurde, auch tatsächlich gesund sind.

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Frontalansicht mit Graph.....	18
Abb. 2	Graph zur Klassifikation in FIDA.....	19
Abb. 3	Bedienoberfläche der FIDA-Software .....	20
Abb. 4	Klassifikationsergebnis eines Probanden mittels FIDA .....	24
Abb. 5	Ablaufschema der internen Validierung.....	26
Abb. 6	Ablaufschema der externen Validierung .....	28
Abb. 7	Gruppierung der Datenbanken für die externe Validierung.....	29
Abb. 8	Cluster möglicher irrelevanter Knoten des Originalgraphen .....	32
Abb. 9	Original- (links) und modifizierter Originalgraph (rechts) ohne Cluster F1 in der Frontalansicht .....	34
Abb. 10	Original- (links) und modifizierte Originalgraphen (Mitte ohne Cluster S1; rechts ohne Cluster S1+S2) in der Seitenansicht.....	34
Abb. 11	Cephalogram mit typischen Bezugspunkten und Linien (77) .....	36
Abb. 12	Disproportionen des Gesichtes bei Akromegalie (78) .....	37
Abb. 13	Neu definierter Graph in der Frontalansicht .....	38
Abb. 14	Neu definierter Graph in der Seitenansicht.....	39
Abb. 15	Positionsangaben Frontalansicht.....	40
Abb. 16	Positionsangaben Seitenansicht .....	41
Abb. 17	Beispiel einer idealen Frontalansicht.....	43
Abb. 18	Beispiel einer idealen Seitenansicht .....	45
Abb. 19	Beispiel einer Seitenansicht mit minimalen Kopfanteilen .....	45
Abb. 20	Beispiel einer Seitenansicht mit minimal sichtbarem Tragus .....	46
Abb. 21	Sensitivität und Spezifität der internen Klassifikationsanalysen bei Verwendung verschiedener Graphen und Datenbanken .....	53
Abb. 22	Sensitivität und Spezifität der externen Klassifikationsanalysen bei Verwendung verschiedener Datenbanken und des neuen Graphen.....	55
Abb. 23	Auszug einer Ergebnisdatei der internen Validierung – LOO-Lauf in FIDA.....	56
Abb. 24	Ablaufschema der internen Validierung mit Gewichtungsfaktoren .....	58
Abb. 25	Modifikation eines Graphen mit der modifizierten FIDA-Software.....	62
Abb. 26	Satz von Thomas Bayes zur Berechnung des positiven prädiktiven Wertes (PPW, oben) und des negativen prädiktiven Wertes (NPW, unten) .....	70
Abb. 27	Bildungsvorschrift für die Klassifikation in FIDA .....	90
Abb. 28	Bildungsvorschrift für die Klassifikation in FIDA mit Faktoren F1-F2-F3.....	91
Abb. 29	Auszug einer Ergebnisdatei der internen Validierung mittels LOO-Lauf in FIDA .....	92

---

### 7.3 Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1	Probanden der Originaldatenbank aus der Vorstudie .....	14
Tabelle 2	Probanden der optimierten Datenbank .....	15
Tabelle 3	Probanden der externen Validierungskohorte .....	16
Tabelle 4	Klassifizierungsraten nach „Elimination irrelevanter Knoten“ .....	49
Tabelle 5	Klassifizierungsraten Originaldatenbank Frauen „alle Graphen“ .....	50
Tabelle 6	Klassifizierungsraten Frauen Originaldatenbank versus optimierte Datenbank .....	51
Tabelle 7	Klassifizierungsraten Männer Originaldatenbank versus optimierte Datenbank .....	51
Tabelle 8	Klassifizierungsraten Männer und Frauen Originaldatenbank versus optimierte Datenbank .....	52
Tabelle 9	Klassifikationsraten der externen Validierung .....	54
Tabelle 10	Interne Validierung der Klassifizierung bei Verwendung von Gewichtungsfaktoren – Frauen .....	59
Tabelle 11	Interne Validierung der Klassifizierung bei Verwendung von Gewichtungsfaktoren – Männer .....	60
Tabelle 12	Interne Validierung der Klassifizierung bei Verwendung von Gewichtungsfaktoren – Männer und Frauen .....	60
Tabelle 13	Vergleich der internen Validierung durch den Doktoranden und durch eine neutrale Person .....	63
Tabelle 14	Positiver prädiktiver (PPW) und negativ prädiktiver Wert (NPW) in Abhängigkeit der Prävalenz .....	71

## 8 Danksagung

Mein Dank gilt all jenen, die mich während meiner Dissertationsarbeit unterstützt haben und in großem Maße zur Entstehung und Fertigstellung der Dissertation beigetragen haben.

Diese Arbeit entstand in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. med. Jochen Schopohl unter der Betreuung durch Herrn PD. Dr. med. Harald Schneider in der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der LMU Innenstadt. Ich bedanke mich sehr herzlich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit im Rahmen der Forschungsgruppe.

Insbesondere gilt mein Dank meinem Doktorvater PD Dr. med. Harald Schneider für die Vergabe des Themas und die exzellente und lückenlose Betreuung. Er unterstützte mich stets während des gesamten Prozesses der Entstehung dieser Arbeit und stand mir immer mit wertvollen Ratschlägen und hilfreicher fachlicher Diskussion zur Seite. Ebenso ermöglichte er mir die Publikation und Vorstellung der Zwischenergebnisse auf Fachkongressen.

Mein Dank gilt des Weiteren sowohl Herrn Robert P. Kosilek für die Bereitstellung und Durchführung der Vorstudie, als auch Frau Svetlana Dragic und Frau Sandra Rutz für die organisatorische Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und Verwaltung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD. Dr. Rolf Würtz und seinen Mitarbeitern aus der Forschungsgruppe Neuroinformatik der Universität Bochum: Herrn Andreas Nilkens für die stetige Weiterentwicklung und Bereitstellung der FIDA-Software sowie Herrn Raul Grieben für die professionelle Bereitstellung der VIDISTO-Plattform, über die interessiertes Fachpersonal nun Zugriff auf die die optimierte Methodik hat.

Ebenso bedanke ich mich bei meinen Kolleginnen Frau Claudia Reinholz und Frau Gudrun Hackeberg für die Bereitstellung von Patientendaten aus ihren Doktorarbeiten zum Thema Akromegalie.

Abschließend möchte ich Frau Dörte Aksu und Frau Beatrice Kilz für die geduldige Unterstützung und hilfreichen Kommentare beim Korrekturlesen dieser Arbeit herzlich danken.

Mein Dank gilt nicht zuletzt allen Patienten, die durch ihre Zustimmung und Teilnahme an dieser Studie diese Arbeit und generell Forschung zum Thema Akromegalie erst ermöglicht haben.

## 9 Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Teilen auf folgenden Kongressen als Posterpräsentation und als Abstract veröffentlicht:

1. **Richard Frohner**, Robert P. Kosilek, Claudia Reinholz, Gudrun Hackeberg, Dilek Gogas, Alexander Lammert, M. Reincke, J. Schopohl, Rolf P. Würtz, Andreas Nilkens, Raul Grieben, Günter K. Stalla, C. Sievers, Harald J. Schneider<sup>1</sup>  
Using face classification for detecting acromegaly in a web-based environment  
*DGE 2015 Lübeck*
2. **Richard Frohner**, Robert P. Kosilek, Claudia Reinholz, Gudrun Hackeberg, Dilek Gogas, Alexander Lammert, S. Störmann, J. Schopohl, Rolf P. Würtz, Harald J. Schneider  
Optimising strategies for face classification in the detection of acromegaly  
*ENEA 2013 Tel Aviv, Israel*
2. **Richard Frohner**, Robert P. Kosilek, Claudia Reinholz, Dilek Gogas, Alexander Lammert, Rolf P. Würtz, Harald J. Schneider  
Optimising strategies for face classification in the detection of acromegaly  
*ECE 2013 Kopenhagen, Dänemark*
3. **Richard Frohner**, Robert P. Kosilek, Dilek Gogas, Alexander Lammert, Rolf P. Würtz, Harald J. Schneider  
Optimising strategies for face classification in the detection of acromegaly  
*DGE 2013 Düsseldorf*
4. **Richard Frohner**, Robert P. Kosilek, Dilek Gogas, Alexander Lammert, Rolf P. Würtz, Harald J. Schneider  
Optimizing strategies for face classification in the detection of acromegaly  
*ENEA 2012 Wien, Österreich*

Teile der Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgenden Fachzeitschriften als Originalarbeiten veröffentlicht:

1. **Richard Frohner**; Rolf P. Würtz; Robert Kosilek; Harald J. Schneider  
Optimierung der Gesichtsklassifikation bei der Erkennung von Akromegalie  
*J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6(3):20-4*

---

## 10 Lebenslauf

Richard Frohner



### CURRICULUM VITAE

---

#### **Persönliche Daten**

Richard Frohner  
Friedenstrasse 5  
89073 Ulm

geboren am 30.10.1958 in Weikersheim  
unverheiratet, deutsch

---

#### **Studium der Humanmedizin**

Ludwig-Maximilian-Universität München

- |                 |   |
|-----------------|---|
| 10/2013         | Abschluss des Studiums der Humanmedizin/LMU München<br>Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 08/2012–07/2013 | Praktisches Jahr im Kreisklinikum Fürstfeldbruck  |
| 10/2009–10/2013 | Ludwig-Maximilian-Universität München<br>Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin     |
| 09/2009         | erstes Staatsexamen des Studiums der Humanmedizin   |
| 10/2007         | Beginn des Studiums der Humanmedizin an der<br>Ludwig-Maximilian-Universität München            |

---

**Praktika im Rahmen des Studiums der Humanmedizin**

03/2012	Famulatur hausärztliche Praxis Dr. Kretschmar München
09/2011	Famulatur hausärztliche Praxis Dr. Kretschmar München
09/2010	Famulatur Barmherzige Schwestern/Innere Medizin München
03/2010	Famulatur Barmherzige Brüder/Innere Medizin München
02/2009	Pflegepraktika in der Neurologischen Klinik München Schwabing
08/2008	Pflegepraktika in der Chirurgischen Klinik München-Bogenhausen
03/2008	Pflegepraktika in der Neurologischen Klinik München Schwabing

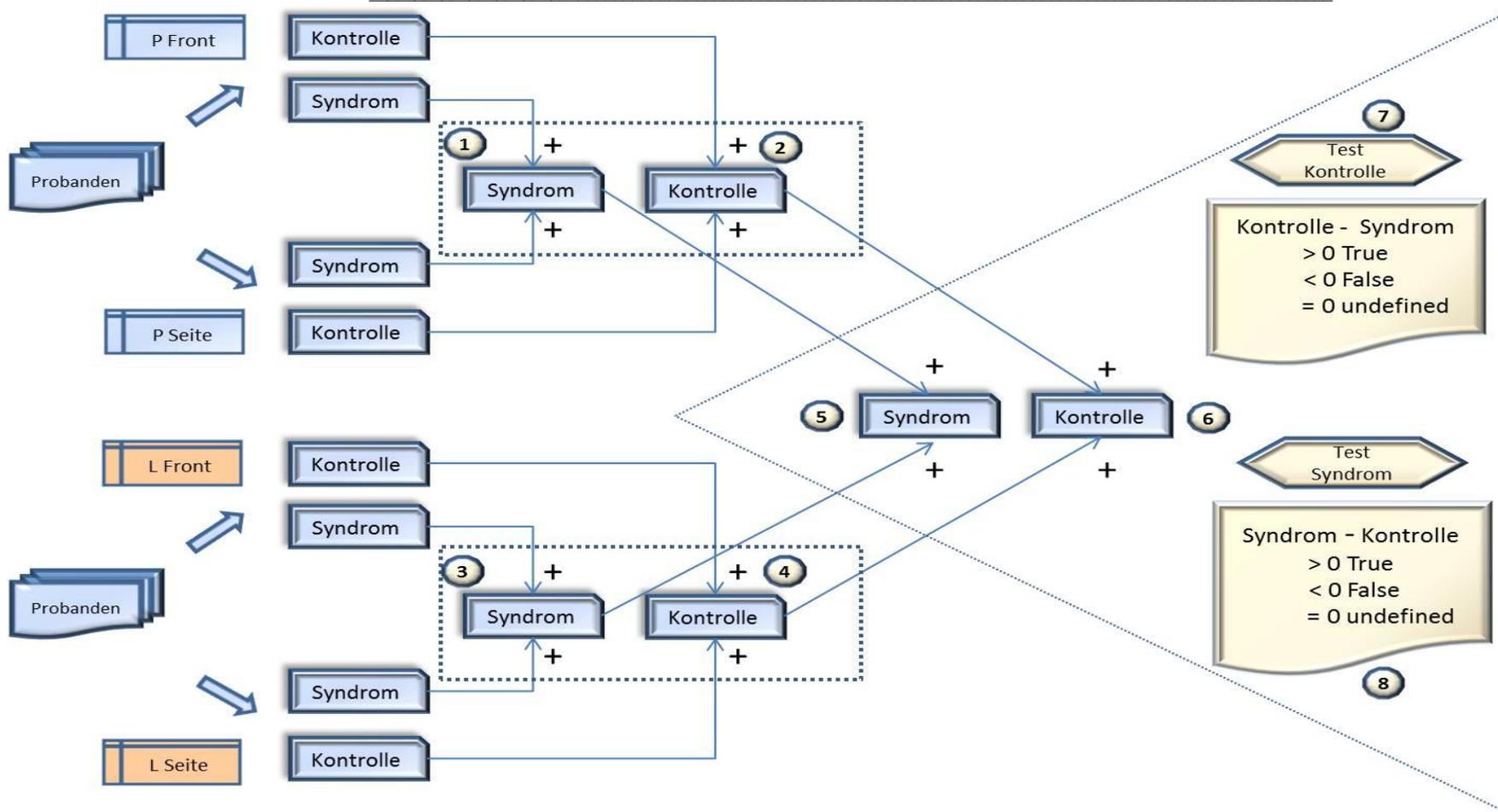
**Berufliche Tätigkeiten**

Seit 02/2015	Assistenzarzt Innere Medizin Klinikum Eichstätt / Donauklinik NU
02/2014–01/2015	Assistenzarzt am Klinikum der Universität München
2004–12/2007	E.ON IS Position: Integrationsmanager internationale Großprojekte
10/2000–02/2004	KirchPayTV (ehemals Premiere heute SKY) Position: Leitung Kommunikationssysteme
07/1999–09/2000	Victoria Versicherung Position: Leitung Bereich KT3 (Kommunikation/Technik)
05/1997–06/1999	IDG (Informationsverarbeitung und Dienstleistungen GmbH) Position: Abteilungsleitung IT Betrieb-Services
05/1994–04/1997	START Informatik / START Holding Position 1: Systemanalytiker (05/94–03/96) Position 2: Abteilungsleiter IDS
01/1989–04/1994	Digital Equipment Coop. Position: freiberuflicher Dozent für EDV-Betriebssysteme und Netzwerke
05/1986–12/1988	AEG ULM Position: Systemmanager EDV-Systeme

**Schulische Ausbildung**

03/1982–04/1986	Fachhochschule Aalen <b>Studium Maschinenbau – Dipl. Ing.(FH)</b>
10/1979–10/1980	Erwerb der Fachhochschulreife/Bad Mergentheim
08/1977–10/1979	Lehre zum Werkzeugmacher Facharbeiterbrief nach verkürzter Ausbildung

## 11 Anhang



**Abb. 27** Bildungsvorschrift für die Klassifikation in FIDA

Erläuterung der Grafik: Aus den numerischen Werten des LOO-Laufs werden für jeden Probanden Summen gebildet.

P-Wert der Frontalansicht für Syndrom + P-Wert Seitenansicht Syndrom (1). P-Wert der Frontalansicht für Kontrolle + P-Wert Seitenansicht Kontrolle (2).

L-Wert der Frontalansicht für Syndrom + L-Wert Seitenansicht Syndrom (3). L-Wert der Frontalansicht für Kontrolle + L-Wert Seitenansicht Kontrolle (4).

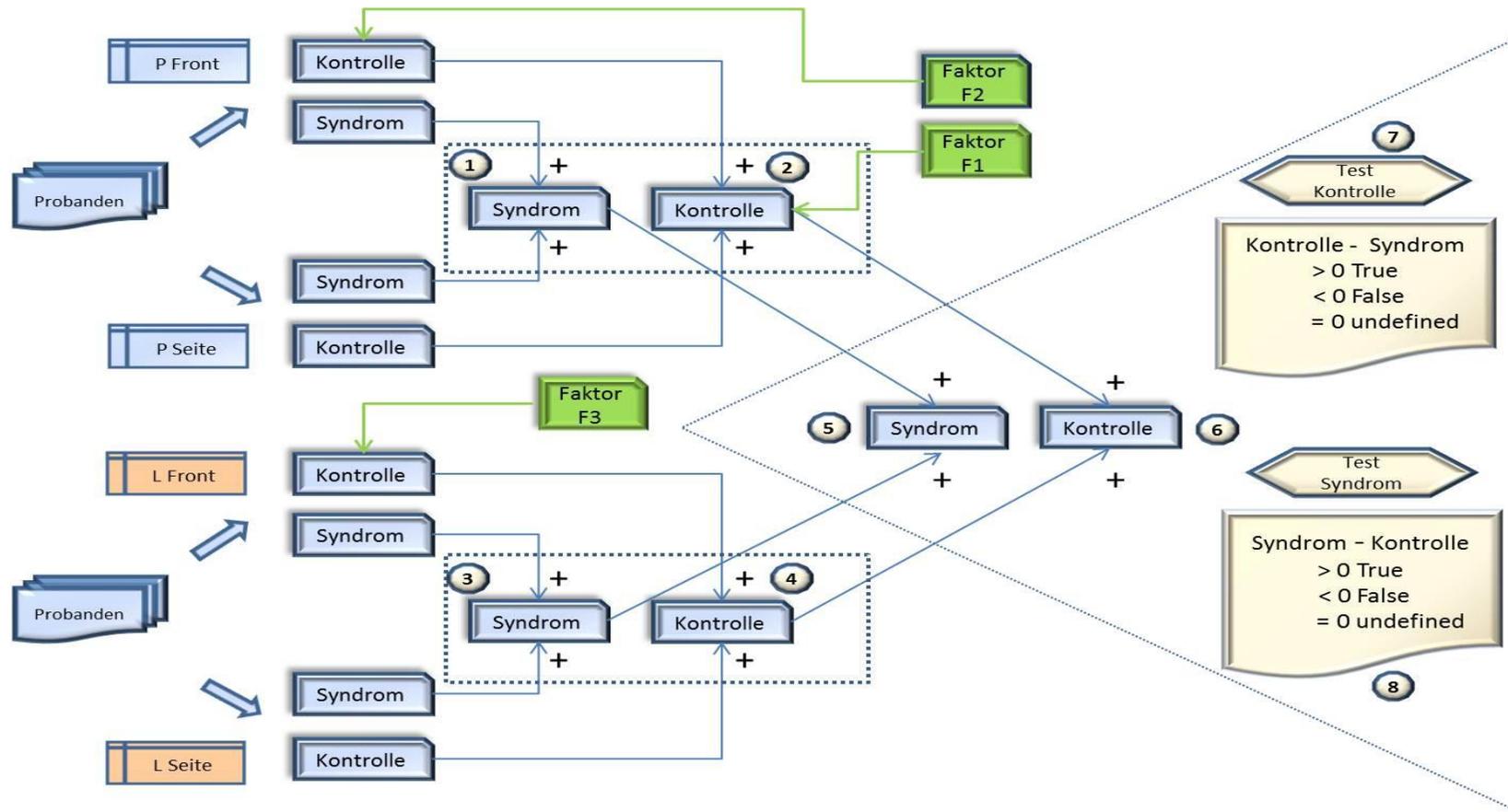
Summe der Werte für Kontrolle „P“ + Summe der Werte für Kontrolle „L“ (2;4) → (6)

Summe der Werte für Syndrom „P“ + Summe der Werte für Syndrom „L“ (1;3) → (5)

Die Klassifikation „Kontrolle“ bzw. „Syndrom“ erfolgt durch Subtraktion „Kontrolle – Syndrom für Kontrolle (7), bzw. Syndrom – Kontrolle für Syndrom (8).

Werte > 0 werden als TRUE gewertet, Werte < 0 als False, Werte = 0 als undefined.

Verknüpfung der Daten zur Bestimmung der korrekten Erkennungsraten in Abhängigkeit des verwendeten Faktors F1-F2-F3.



**Abb. 28** Bildungsvorschrift für die Klassifikation in FIDA mit Faktoren F1-F2-F3

Erläuterung der Grafik: Aus den numerischen Werten des LOO-Laufs werden für jeden Probanden Summen gebildet. Dies erfolgt wie unter Abb. 27 beschrieben.

Jedoch werden die aus dem LOO Lauf ermittelten numerischen Ähnlichkeitswerte durch die Faktoren F1,F2,F3 modifiziert.

P-Wert der Frontalansicht für Syndrom + P-Wert Seitenansicht Syndrom (1). P-Wert der Frontalansicht für Kontrolle + P-Wert Seitenansicht Kontrolle (2)

L-Wert der Frontalansicht für Syndrom + L-Wert Seitenansicht Syndrom (3). L-Wert der Frontalansicht für Kontrolle + L-Wert Seitenansicht Kontrolle (4).

Summe der Werte für Kontrolle „P“ + Summe der Werte für Kontrolle „L“ (2;4) → (6) Summe der Werte für Syndrom „P“ + Summe der Werte für Syndrom „L“ (1;3) → (5)

Die Klassifikation „Kontrolle“ bzw. „Syndrom“ erfolgt durch Subtraktion „Kontrolle – Syndrom für Kontrolle (7), bzw. Syndrom – Kontrolle für Syndrom (8).

Werte > 0 werden als TRUE gewertet, Werte < 0 als False, Werte = 0 als undefined.

Frontal + P		
file	Kontrolle	Syndrom
k00414(Kontrolle)	-0.365639	-0.246565
k00812(Kontrolle)	-0.179858	-0.29382
05611(Syndrom)	-1.53434	-1.56301
05811(Syndrom)	-0.317815	-0.371236
correct recognition rate: 0.758621		
Frontal + L		
file	Kontrolle	Syndrom
k00414(Kontrolle)	0.0204206	-0.111573
k00812(Kontrolle)	0.0379463	0.0446817
05611(Syndrom)	-1.19535	-0.942894
05811(Syndrom)	-0.0200345	-0.0100188
correct recognition rate: 0.482759		
Seite + P		
file	Kontrolle	Syndrom
k00418(Kontrolle)	0.0099085	-0.0768836
k00813(Kontrolle)	0.35885	0.213745
05612(Syndrom)	-0.749147	-1.13356
05812(Syndrom)	-0.20818	-0.21202
correct recognition rate: 0.655172		
Seite + L		
file	Kontrolle	Syndrom
k00418(Kontrolle)	-0.112601	-0.0582561
k00813(Kontrolle)	-0.0541201	-0.122886
05612(Syndrom)	-0.363428	-0.20578
05812(Syndrom)	-0.0129352	-0.0366878
correct recognition rate: 0.672414		

**Abb. 29** Auszug einer Ergebnisdatei der internen Validierung mittels LOO-Lauf in FIDA

Folgende Informationen sind in der LOO-Ausgabedatei enthalten.

- Angaben der ausgewerteten Fotoansicht  
 Frontal= Frontalansicht  
 Seite = Seitenansicht
- Ergänzung des verwendeten Algorithmus für die Textur- und Geometrieanalyse  
 P = „scalar product including phase“  
 L = „edge difference length“

correct recognition rate: = korrekt erkannte Kontrollen und Syndrome in %

Aus obigem Beispiel ergibt sich:

Für Frontalansicht

Texturerkennung der Frontansicht 0,758 (76%) (Frontal + P)

Geometrierkennung der Frontalansicht 0,482 (48%) (Frontal + L)

Für Seitenansicht

Texturerkennung der Seitenansicht 0,655 (66%) (Seite +P)

Geometrierkennung der Seitenansicht 0,672 (67%) (Seite + L)

## Eidesstattliche Versicherung

**Frohner Richard Franz Erwin**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Optimierungsstrategien für Gesichtsklassifikation bei der  
softwaregestützten Erkennung von Akromegalie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**31.10.2016**

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand