

Aus dem Institut für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Köln
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. Maintz

Detektion von Hirnmetastasen in Black Blood MRT Sequenzen und T1 Sequenzen durch Convolutional Neural Networks

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Hannah Jendreizik
aus München

promoviert am 14. April 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. Borggrefe
2. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. A. Hampl

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. Jan Borggrefe
Herr Jonathan Kottlors

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden MRT-Untersuchungen wurden im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln durchgeführt. Die Recherche zu den in der Studie eingeschlossenen Patient*innen, die Erfassung der klinischen Daten, sowie die Auswertung der magnetresonanztomographischen Aufnahmen führte ich nach entsprechender Einarbeitung selbständig durch. Dasselbe gilt für die Literaturrecherche, die ich ohne die Hilfe Dritter erarbeitete.

Die Vorbereitung der MRT Bilder zur Anwendung des Convolutinal Neural Networks wurde größtenteils von mir durchgeführt. Die Anwendung des Convolutional Neural Networks sowie die Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Jonathan Kottlors (Assistenzarzt für Radiologie) und Prof. Dr. Jan Borggrefe.

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 22.01.2022

Unterschrift:



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, die mich bei der Erstellung und Arbeit an dieser Dissertation in vielerlei Hinsicht unterstützt haben. Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jan Borggreffe für die Überlassung dieses spannenden Themas und der engagierten Betreuung meiner Arbeit bedanken. Außerdem gilt mein Dank Herrn Jonathan Kottlors für die Hilfe bei der Anwendung des Convolutional Neural Networks und bei der Auswertung der Daten.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Freund*innen für ihre stetige Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit. Meinen Eltern, Bruder und Oma danke ich für ihre Unterstützung während meines Studiums, ihre Liebe und ihre Geduld, die sie immer für mich hatten. Zum Schluss danke ich meinem Freund, der immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich motivierte diese Arbeit fertig zu stellen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Zusammenfassung	7
2. Einleitung	9
2.1 Epidemiologie und Klinik von Hirnmetastasen.....	10
2.2 Ätiologie von Hirnmetastasen.....	11
2.3 Staging im MRT.....	12
2.4 MRT Technik und BB Sequenzen	14
2.4.1 Rotation der Wasserstoffprotonen und Präzession.....	14
2.4.2 Relaxation und T1/T2 Zeiten	16
2.4.3 Bildkontrast, Repetitionszeit, Echozeit und Flipwinkel	17
2.4.4 Gradientenspulen, Voxel und 3D Rekonstruktion.....	18
2.4.5 K- Raum und Signal-zu-Rausch-Verhältnis	18
2.4.6 Spin Echo Sequenz	20
2.4.7 Black Blood Sequenz	21
2.4.8 Kontrastmittel	22
2.5 Künstliche Intelligenz	23
2.5.1 Computergestützte Diagnosesoftware	24
2.6 Deep Learning und CNNs	25
2.6.1 Struktur eines CNN.....	25
2.6.2 Das CNN Inception V3.....	26
2.7 Fragestellung und Ziel der Arbeit	31
3. Material und Methoden.....	32
3.1 Patient*innenkollektiv und Datenerhebung	32
3.2 MRT Protokoll und Vorbereitung der MRT Bilder	33
3.3 Anwendung des CNNs und statistische Analyse	35
4. Ergebnisse	37
5. Diskussion	40

6. Literaturverzeichnis.....	47
7. Anhang	53
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	53
7.2. Tabellenverzeichnis.....	55
8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen	56

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve/ Fläche unter der Kurve
BB	Black Blood
BRATS	Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark
CAD	Computer Aided Diagnosis
CNN	Convolutional Neural Network
CT	Computertomographie
EMT	Epitheliale-zu-Mesenchymale Transition
GRE	Gradientenecho
KPS	Karnofsky Performance Score
MET	Mesenchymale-zu-Epitheliale Transition
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
RMSProp	Root Mean Squared Propagation
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROI	Region Of Interest / Dichtemessung im CT
SAD	Short Axis Diameter
SE	Spin Echo
SNR	Signal-to-Noise-Ratio / Signal-zu-Rausch-Verhältnis
T	Tesla
TE	Time to Echo / Echozeit
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TR	Time to Repetition / Repetitionszeit
Voxel	Volumenelement

1. Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren zeigt sich eine steigende Inzidenz von Hirnmetastasen^{1,2,3}, deren Diagnose die Überlebenszeit von Patient*innen auf eine Prognose von wenigen Monaten einschränkt^{4,5,6,7}. Daher ist eine sensitive und spezifische Diagnostik von Hirnmetastasen zur Planung einer individualisierten und interdisziplinären Therapie unerlässlich⁸. Zur Detektion von Hirnmetastasen ist die Magnetresonanztomographie (MRT) das Verfahren der Wahl und der Computertomographie (CT) überlegen⁹. Besonders die Detektion kleinerer Metastasen (<15mm²; <5mm Short Axis Diameter (SAD)) in der MRT Standardsequenz, der Kontrastmittel verstärkten T1 Spin Echo (T1 SE) Sequenz, ist aufgrund der Ähnlichkeit der Metastasen zu kontrastierten angeschnittenen Blutgefäßen problematisch^{7,10,11}. Eine andere Sequenz, die Black Blood (BB) Sequenz, hat das Potenzial dieses Problem zu lösen. BB Sequenzen unterdrücken das Signal des fließenden Blutes und stellen dieses dadurch hypointens dar. In Folge dessen sind die durch eine Kontrastmittelgabe hyperintens betonten Metastasen besser sichtbar^{12,13,14}. Inwiefern dieser visuelle Vorteil jedoch einen klinischen Vorteil in der Hirnmetastasendetektion bedingt, wurde bislang noch nicht ausreichend untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es zu zeigen, ob ein vortrainiertes Convolutional Neural Network (CNN) besser an T1 SE Sequenzen oder an BB Sequenzen trainiert werden sollte, um sensitiver und spezifischer Hirnmetastasen zu detektieren.

85 Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen. Davon wiesen 26 Patient*innen insgesamt 47 Hirnmetastasen auf. Durch Augmentation der Bilder erstellten wir 316 BB Sequenzen von Hirnmetastasen und 1175 Kontrollbilder sowie 274 T1 Sequenzen von Hirnmetastasen und 981 Kontrollbilder, an denen das CNN trainiert wurde. Vor der Bildaugmentation wurden 10% der Originalbilder als Evaluationsdatenbank für die spätere Testung des CNNs zur Seite gelegt. Ab dem 45. Trainingsschritt zeigte das mit den BB Sequenzen trainierte Netzwerk, gemessen an der Validierungsgenauigkeit, eine signifikant bessere Performance als das an konventionellen T1 Daten trainierte Netzwerk ($p < 0,01$). Die Analyse der Evaluationsdatenbank ergab für das mit T1 SE Sequenzen trainierte Netzwerk eine niedrige Spezifität und Sensitivität mit einer Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve; (AUC)) von 0,534, während das auf BB Sequenzen basierende Netzwerk, mit einer AUC von 0,869, deutlich besser performte. Die Rate von falsch positiven Ergebnissen lag bei nur zwei pro Fall. Besonders die Detektion kleinerer Metastasen (<15mm²; <5mm SAD) erwies sich sowohl bei der Trainingsdatenbank als auch bei der Ergebnisdatenbank als effektiver durch das mit BB Sequenzen trainierte Netzwerk ($p < 0,5$).

Folglich konnten wir zeigen, dass der Einsatz von BB Sequenzen als Trainingssequenzen und Diagnostiksequenzen für CNNs zur Detektion von Hirnmetastasen empfehlenswert und der T1 SE Sequenz überlegen ist. Weitere größere Studien, die den Nutzen der unterschiedlichen Sequenzen für CNNs weiter belegen, sind jedoch notwendig.

2. Einleitung

Die Inzidenz von Hirnmetastasen ist in den vergangenen Jahren, aufgrund von Erfolgen in der Therapie der peripheren Tumorlast, angestiegen^{1,2,3}. Nach der Diagnose von Hirnmetastasen beträgt die mittlere Überlebenszeit von Krebspatient*innen jedoch nach wie vor nur wenige Monate. Die Hirnmetastasen schränken die Überlebenszeit von Krebspatient*innen also erheblich ein^{4,5,6,7}. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer detaillierten Diagnostik und einer optimalen individualisierten und interdisziplinären Therapie von Hirnmetastasen⁸. Für das Staging von Hirnmetastasen ist die Bildgebung mit der MRT das Verfahren der Wahl und der CT aufgrund der deutlich höheren Sensitivität überlegen⁹. Die Indikationen für eine MRT Untersuchung des Gehirns sind vielfältig und in verschiedenen Leitlinien verankert. Sie umfassen beispielsweise Verlaufskontrollen bekannter Hirnmetastasen, den Ausschluss von Metastasen bei bekannten Primärtumoren oder die Abklärung neurologischer Symptome bei schwer kranken Patient*innen. Zur besseren Darstellung von Metastasen wird im MRT standardmäßig ein Gadolinium haltiges Kontrastmittel verwendet. Im MRT gibt es unterschiedliche Sequenzen. Zur Diagnostik von Hirnmetastasen wird aktuell die T1 3D SE Sequenz verwendet. Eine andere Sequenz, die BB Sequenz hat das Potenzial, der T1 3D SE Sequenzen überlegen zu sein und könnte zukünftig als Standard Sequenz verwendet werden^{13,15}. Sie unterdrückt das Signal des Blutflusses und erleichtert so, nach Kontrastmittelgabe, die Detektion von Metastasen. Besonders die Detektion kleinerer Metastasen (<15 mm²; <5 mm SAD) erweist sich bei der radiologischen Untersuchung als Herausforderung^{7,10,11}. Bei der Befundung von MRT Bildern mit Kontrastmittel kann es selbst für erfahrene Radiolog*innen schwierig sein zwischen Hirnmetastasen und kleinen Blutgefäßen zu differenzieren. Beide werden durch die Kontrastmittelgabe hyperintens dargestellt und sind so besonders bei kleinen Läsionen und räumlicher Nähe schwer voneinander abgrenzbar^{7,10,11}. BB Sequenzen machen Metastasen für den/die Betrachter* in deutlich besser sichtbar, vereinfachen so die Diagnostik und verringern die Rate an übersehenen Metastasen¹².

In den vergangenen zehn Jahren wurden kontinuierlich neue computergestützte Diagnosewerkzeuge (Computer Aided Diagnosis (CAD)) zur automatisierten Hirntumordetektion entwickelt, um die Radiolog*innen bei Ihrer Arbeit zu unterstützen. Diese Softwarelösungen wurden durch die Food and Drug Administration wie auch die Europäische Union (CE Label) zugelassen^{16,17,18,19}. Sie sollen die bisweilen schwierige, langwierige Diagnostik von kleinen Hirnmetastasen erleichtern. Im Praxistest erwiesen sie sich jedoch lange Zeit als nicht alltagstauglich, da zu viele falsch positive und falsch negative Ergebnisse

generiert wurden, um einen Vorteil für die Patient*innenversorgung zu gewährleisten. Die neueren Entwicklungen in diesem Bereich verwenden nun sogenannte „künstliche Intelligenz“ und wenden CNNs an, um die Bildanalyse zu präzisieren. Aber auch hier zeigte sich unter Verwendung der konventionellen MRT-Sequenzen (T1 gewichtete kontrastmittelgestützte SE und Gradientenechosequenzen (GRE)) ein suboptimales Ergebnis mit vielen falsch positiven Ergebnissen.

2.1 Epidemiologie und Klinik von Hirnmetastasen

Zerebrale Metastasen sind Absiedelungen von Krebszellen in das zentrale Nervensystem im Rahmen einer onkologischen Grunderkrankung. In den vergangenen Jahren wird eine stetig steigende Inzidenz von Hirnmetastasen beschrieben^{1,2,3}. Das Überleben onkologischer Patient*innen hat sich aufgrund von optimierten lokalen und systemischen Therapien und neuerer verfeinerter Screening- und Bildgebungsverfahren bedeutend verbessert^{3,8,10}. Das führt jedoch gleichzeitig dazu, dass heute weiter fortgeschrittene Krankheitsstadien mit Fernmetastasen häufiger vorkommen, wodurch sich die steigende Inzidenz erklären lässt. Mehr als 25% der Patient*innen mit Karzinomen entwickeln Hirnmetastasen⁴. Hirnmetastasen sind durch ihre hämatogene Ausbreitung diffus, meist kortexnah lokalisiert und stammen von extrakraniellen Tumoren oder selten auch von primären Hirntumoren^{5,6}. Mehr als 1/3 der Patient*innen präsentieren multiple Hirnmetastasen, die meist kortikal oder subkortikal lokalisiert sind^{7,8,11}.

Die häufigsten Primärtumore, die ins Gehirn metastasieren, sind das Lungenkarzinom, gefolgt vom Mammakarzinom, dem malignen Melanom, Nierenzellkarzinom und gastrointestinalen Tumoren^{9,10}. In ca. 10% der Fälle ist der Primärtumor unbekannt³. Durch histologische Untersuchungen des Metastasengewebes lässt sich die ursprüngliche Tumorart identifizieren. Tumore des zentralen Nervensystems werden nach der Weltgesundheitsorganisation in 10 verschiedene Entitäten eingeteilt, wobei Metastasen eine eigene Tumorentität bilden. Sie sind damit die häufigste Tumorerkrankung im Gehirn des Menschen.

Hirnmetastasen äußern sich durch klassische Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Krampfanfälle und fokale neurologische Defizite^{9,12}. Sie werden jedoch auch häufig im Rahmen des Tumorstaging als Zufallsbefunde entdeckt. Die Ausprägung der Symptome ist individuell von Patient*in zu Patient*in unterschiedlich und hängt mit der Art des Primärtumors, der Wachstumsgeschwindigkeit und der Lokalisation der Metastasen

zusammen. Die Detektion von Hirnmetastasen führt zu einer verschlechterten Prognose für die Patient*innen und führt in der Regel zu einer palliativen Situation.

Die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnose von Hirnmetastasen beträgt nur wenige Monate^{4,6,10,11} und ist unter anderem vom Allgemeinzustand der Patient*innen (KPS, Karnofsky Performance Score), der Histologie und Lokalisation des Primärtumors, dem Alter der Patient*innen, der Anzahl der Fernmetastasen und der Anzahl der Hirnmetastasen abhängig^{4,12}. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer detaillierten Diagnostik und einer optimalen individualisierten und interdisziplinären Therapie^{12,20}. Die Herausforderung der Therapie liegt nicht primär im Verlängern der Lebenszeit der Patient*innen, sondern viel mehr in einer Verbesserung der Lebensqualität in der verbliebenen Lebenszeit.

Es gibt unterschiedliche palliative Therapieansätze, deren optimale Kombination jedoch umstritten ist. Historisch ist die Ganzhirnbestrahlung die Therapie der Wahl bei Hirnmetastasen und auch heute noch die am häufigsten angewendete Form³. In den letzten Jahren wurde diese durch stereotaktische Radiochirurgie, neurochirurgische Eingriffe oder in einigen Fällen auch Chemotherapie ergänzt^{4,6}. Je nach Tumorentität kommen auch molekulare und immunologische Therapien zum Einsatz. Welche Therapieform zum Einsatz kommt ist immer eine individuell angepasste Entscheidung.

2.2 Ätiologie von Hirnmetastasen

Tumorzellen können sich auf unterschiedlichen Wegen im Körper ausbreiten. Es wird zwischen lymphogener und hämatogener Metastasierung unterschieden²¹. Der Abfluss des Tumors erfolgt lymphogen und venös. Bei der lymphogenen Metastasierung wandern die Zellen des Primärtumors entlang der Lymphabflusswege und infiltrieren Lymphknoten und andere Organe. Die hämatogene Metastasierung erfolgt entlang des Blutstroms, wobei sich Tumorzellen in naheliegenden Organen absetzen. Bei Hirnmetastasen erfolgt dies meist über die hämatogene Verteilung von Tumorzellen. Andere bevorzugte hämatogene Metastasierungsorte sind der Hals, die Knochen oder auch die Leber²¹. Damit Tumorzellen sich verbreiten können müssen sie eine Vielzahl von Hürden überwinden, die als

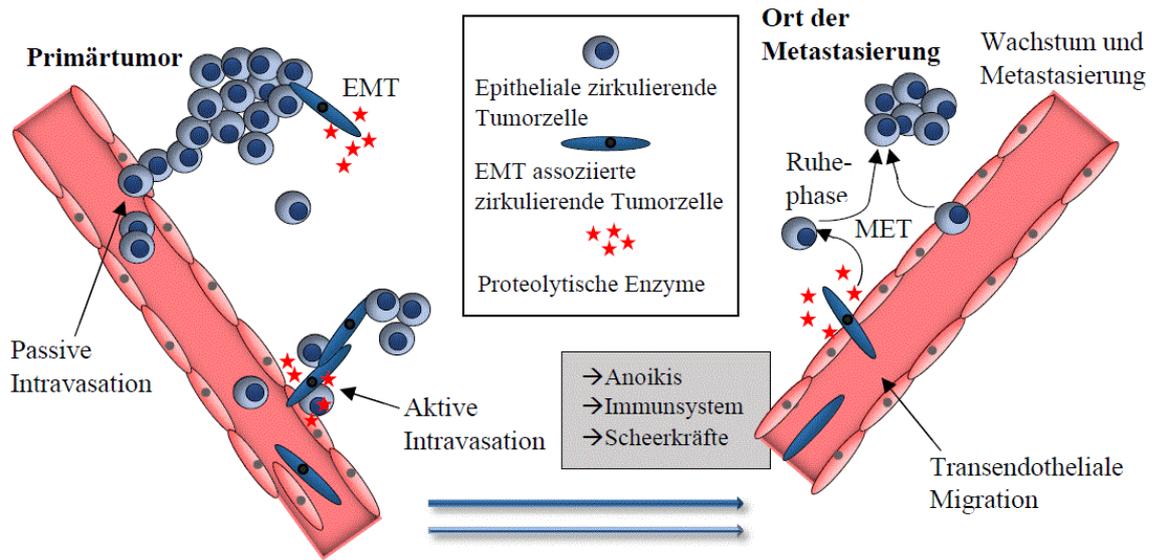


Abb. 1: Metastasierungskaskade.

Metastasierungskaskade (siehe Abb. 1) beschrieben werden²². Im ersten Schritt, der Intravasation, können sich die Zellen entweder aktiv durch die extrazelluläre Matrix bewegen und anschließend Membranen und Endothelwände durchbrechen oder sie werden passiv durch das Tumorwachstum, mechanische Kräfte oder Reibung bewegt. Die aktiv migrierenden Zellen können sich die Epitheliale-zu-Mesenchymale Transition (EMT) zu Nutze machen, die von gesunden Zellen in der Embryogenese zur Differenzierung verwendet werden, um so ihre epithelialen Features zu verlieren und dadurch die Fähigkeit zur Migration zu erlangen. Ein anderer aktiver Mechanismus ist die Zentrosom Amplifikation, die zu fehlerhaften Mitosen führt. Im zweiten Schritt, der Streuung, müssen sich die Tumorzellen gegen Anoikis (den programmierten Zelltod von Zellen ohne Zell Matrix Kontakt), Scherkräfte in der Blutbahn oder auch das Immunsystem durchsetzen. Nachdem die Tumorzellen es an einen neuen Ort geschafft haben, folgt der dritte Schritt, die Extravasation. Die Tumorzellen wandeln sich durch die Mesenchymale-zu-Epitheliale Transition (MET) in epitheliale Zellen zurück und bilden Metastasen oder verbleiben im inaktiven Zustand.

2.3 Staging im MRT

Exakte und detaillierte Diagnostik ist ausschlaggebend für die interdisziplinäre Therapieplanung und somit für die Verbesserung der Lebensqualität der Patient*innen. Der

Tumor wird analysiert und nach der TNM Klassifikation (Tumor, Nodus, Metastasen) klassifiziert. Dadurch kann die Prognose der Patient*innen eingeschätzt und die optimale Therapie geplant werden. Zum Staging gehört, neben der Suche nach Fernmetastasen, auch die Bestimmung der Größe des Primärtumors und der Befall von Lymphknoten. Je nach Tumorentität spielt auch die molekulare Identifikation von Mutationen eine Rolle. Auch das histologische Grading eines Tumors kann Hinweise für die geeignete Therapie geben. Jede Tumorentität hat ihre bevorzugten Metastasierungsorte, die im Verlauf der Diagnostik untersucht werden. Im Rahmen des Stagings werden so auch asymptomatische Metastasen entdeckt. Bei den Hirnmetastasen, die primär von Lungen-, Mammakarzinomen oder dem malignen Melanom stammen, wird zwischen singulären und soliden Hirnmetastasen unterschieden^{9,10}. Sind extrazerebral weitere Metastasen desselben Primärtumors nachweisbar, handelt es sich um eine singuläre Metastase, während eine solitäre Metastase die einzige gefundene Metastase im Körper darstellt³. Die Anzahl der Hirnmetastasen korreliert mit der Prognose der Patient*innen. Bei einzelnen Hirnmetastasen beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit ca. 5 Monate, während sie bei mehr als 3 Hirnmetastasen nur ca. 3 Monate beträgt⁷. Übersehene Hirnmetastasen können das Überleben der Patient*innen und die Lebensqualität massiv einschränken und zu falschen Therapieentscheidungen führen.

Zur Detektion von Hirnmetastasen ist die MRT das Verfahren der Wahl und der CT überlegen²³. Dies liegt an dem deutlich besseren Weichteilkontrast der MRT und der ausgezeichneten Detaildarstellung. Außerdem gibt es die Möglichkeit, durch verschiedene Sequenztechniken Gewebeeigenschaften differenzierter darzustellen. In einzelnen Fällen kann die Positronen-Emission-Tomographie zusätzliche Informationen zur MRT zeigen. Nachteil der MRT Bildgebung ist, dass ferromagnetische Metallimplantate (Prothesen, Herzschrittmacher, Ohrimplantate, etc.) zu Wechselwirkungen mit dem Magnetfeld des Tomographen führen. Bei Patient*innen mit diesen Implantaten ist eine MRT Untersuchung häufig kontraindiziert oder sie generieren mitunter starke Bildartefakte.

Hirnmetastasen sind meist gut abgrenzbar und weisen ein verdrängendes, glattrandiges Wachstum auf¹¹. Durch die gestörte Blut-Hirn Schranke und ein daraus resultierendes perifokales Ödem sind sie gut durch Kontrastmittel darstellbar¹¹. Besonders die Detektion kleinerer Metastasen (<5mm SAD) erweist sich, aufgrund von ihrer Ähnlichkeit zu Blutgefäßen, jedoch als Herausforderung^{6,24,25}. Auch andere Strukturen die Kontrastmittel anreichern können die Diagnostik von Hirnmetastasen erschweren. Beispielsweise reichern das Tentorium oder Aneurysmen Kontrastmittel an.

2.4 MRT Technik und BB Sequenzen

Die MRT Untersuchung ist das Standard bildgebende Verfahren zur Detektion von Hirnmetastasen. Ein großer Vorteil gegenüber der CT Bildgebung ist das Fehlen der Strahlenbelastung und deren möglichen Folgeerkrankungen. Außerdem können verschiedene Gewebeeigenschaften besser abgebildet werden. Dabei macht sich die MRT Technik die unterschiedliche Zusammensetzung von Gewebearten und deren Wassergehalt zu Nutze. Variationen in der Frequenz der Hochfrequenzimpulse, der Magnetfeldstärke, der Echozeit (TE, Time to Echo), der Repetitionszeit (TR, Time to Repetition), des Flipwinkels α und der Inversionszeit charakterisieren unterschiedliche MRT-Sequenzen²⁶. Die daraus resultierenden Signalintensitätsunterschiede der verschiedenen Gewebe werden zur Darstellung genutzt.

2.4.1 Rotation der Wasserstoffprotonen und Präzession

Grundlage der MRT ist die elektromagnetische Ausrichtung rotierender Wasserstoffatomkerne im menschlichen Körper durch die Applikation starker Magnetfelder. Die Protonen in den Wasserstoffatomkernen erzeugen ein kleines Magnetfeld, indem sie mit einer bestimmten Frequenz um sich selbst rotieren und dadurch eine elektrische Ladung produzieren (siehe Abb. 2 a) und 2 c)). Diese Rotation wird auch Spin genannt, woher auch der Begriff Kernspin stammt. Neben der Erzeugung des Magnetfeldes bildet die Rotation der Protonen einen

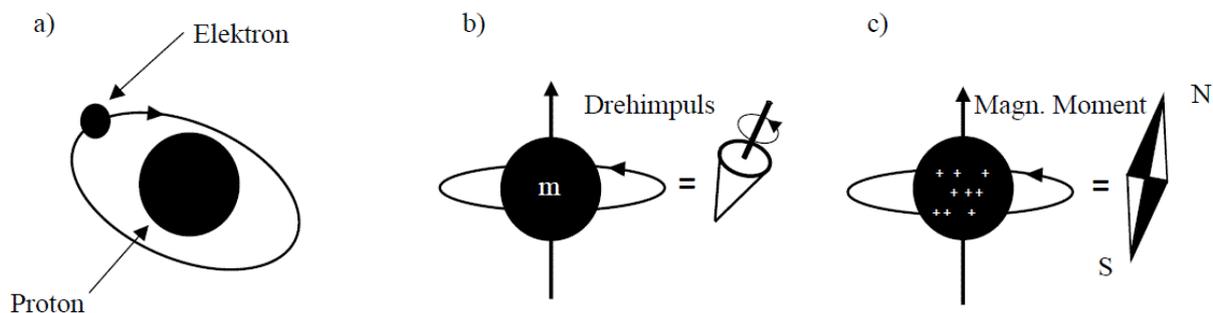


Abb. 2:

2 a): Das Wasserstoffproton kreist um das Elektron der Hülle.

2 b): Das Proton dreht sich um sich selbst, wie ein Kreisel (Spin). Es besitzt einen Drehimpuls, wodurch es nach der räumlichen Lage der Rotationsachse strebt.

2 c): Ein rotierendes Proton erzeugt eine elektrische Ladung, die sich wie ein kleiner Magnet verhält.

Drehimpuls, wobei sich die Protonen an der räumlichen Lage der Rotationsachse orientieren (siehe Abb. 2 b)).

Begibt sich der menschliche Körper in das Magnetfeld des MRT, orientieren sich diese Rotationen der Wasserstoffatomkerne am Magnetfeld B_0 . Hierbei richten sich einige Protonen parallel und andere antiparallel zum Magnetfeld aus. Da der antiparallele Zustand ein höheres Energieniveau benötigt, richtet sich der Gesamtvektor parallel aus und bildet damit die longitudinale Magnetisierung entlang der sogenannten z-Achse²⁷. Die z-Achse verläuft entlang des Magnetfeldes B_0 und steht senkrecht auf der x- und y-Achse.

Neben der Rotation um sich selbst erfolgt auch eine Rotation, auch Präzession genannt, um die Achse des angelegten Magnetfeldes. Der Zusammenhang der Rotationsfrequenz und der Magnetfeldstärke wird auch Larmorfrequenz genannt und durch die Lamorgleichung beschrieben²⁷.

Larmor-Gleichung: $\omega = B_0 \times \gamma$

ω = Larmor-Frequenz in Megahertz (MHz), B = Stärke des Magnetfeldes in Tesla (T), γ = gyromagnetisches Verhältnis, Konstante, welche für jede Komponente einen typischen Wert besitzt (Protonen: $\gamma=42,58$ MHz/T)

Je höher also die Stärke des Magnetfeldes ist, desto höher ist auch die Larmorfrequenz. Die spezifische Abgabe von Hochfrequenzimpulsen in Form elektromagnetischer Wellen führt zu einer Auslenkung der Protonen um einen definierten Winkel (90° , 180° oder $<90^\circ$, $<180^\circ$ je nach Sequenz). Dadurch verteilen sich die parallel und antiparallel ausgerichteten Protonen gleichmäßig und heben sich gegenseitig auf (siehe Abb. 3 a-d)).

In Folge dieser Ausrichtung wird die longitudinale Magnetisierung gleich null. Während die Protonen um die Magnetlängsachse präzedieren, liegen sie nicht alle zur gleichen Zeit an der gleichen Position. Wenn sich alle Protonen in die gleiche Richtung ausrichten, sind sie „in Phase“. „Außer Phase“ befinden sich Protonen, die nicht gleich präzedieren.

Durch den Radiofrequenzimpuls präzedieren alle Protonen „in Phase“ um die Längsachse des angelegten Magnetfeldes, sodass eine transversale Magnetisierung entsteht. Diese Quermagnetisierung wird in der Empfangsspule als Wechselspannung messbar und bildet das MRT Signal. Es ist entscheidend, dass die Frequenz der Impulse der Larmor-Frequenz der Protonen entspricht, also in Resonanz steht. Diese liegt für Wasserstoffprotonen bei etwa 42,6 MHz/T, also im Radiofrequenzbereich²⁸. Daher spricht man auch von Radiofrequenzimpulsen.

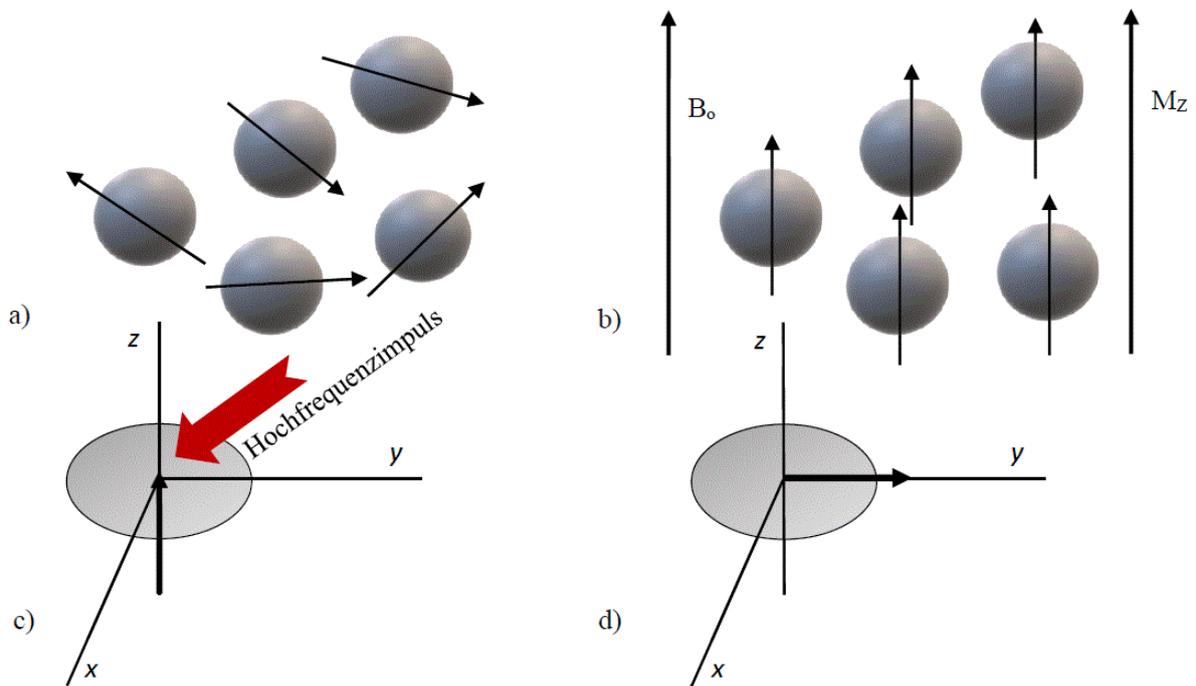


Abb. 3: Ausrichtung der Protonenspins nach der Abgabe eines Hochfrequenzimpulses.
 3 a) Rotation der Spins in unbestimmte Richtung ohne den Einfluss eines Magnetfeldes.
 3 b) Ausrichtung der Spins im Magnetfeld in Richtung des Hauptmagnetfeldes B_0 , dadurch Erzeugung einer Längsmagnetisierung M_z .
 3 c) Ein definierter Hochfrequenzimpuls lenkt diesen Vektor der Längsmagnetisierung um einen bestimmten Winkel aus (in diesem Beispiel 90°).
 3 d) Durch den Hochfrequenzimpuls entsteht eine transversale Magnetisierung, welche in der Empfangspule als Wechselspannung messbar ist.

2.4.2 Relaxation und T1/T2 Zeiten

In der Pause zwischen den Impulsen relaxieren die Protonen, wodurch der Längsvektor (longitudinale Relaxation) zunimmt und der Quervektor (transversale Relaxation) abnimmt. Nach dem Abschalten des Radiofrequenzimpulses streben die Protonen wieder nach ihrem ursprünglichen Zustand. Die T2 Relaxation beschreibt den Zeitpunkt, an dem die transversale Magnetisierung zu 63% abgenommen hat, also die Protonen wieder „außer Phase“ präzedieren. Dadurch nimmt der Quervektor ab. Als T1 Zeit oder auch longitudinale Relaxation bezeichnet man den Zeitpunkt, an dem sich die longitudinale Magnetisierung der Wasserstoffprotonen zu 63% wiederaufgebaut hat. Die T1-Zeit beträgt 300-2000ms, die T2-Zeit 30-150ms²⁸. Die Quermagnetisierung nimmt also schneller ab, als die Längsmagnetisierung zunimmt.

Unterschiedliche Gewebe besitzen unterschiedliche T1 und T2 Zeiten. Gewebe mit einem hohen Wasseranteil haben beispielsweise eine längere T1 und T2 Zeit als Wasserstoffprotonen in Fettsäuren.

2.4.3 Bildkontrast, Repetitionszeit, Echozeit und Flipwinkel

Der Bildkontrast einzelner Gewebe ist abhängig von deren Protonendichte und damit der T1 und T2 Zeit²⁷. Dadurch können, auch ohne den Einsatz von Kontrastmittel, Gewebe voneinander unterschieden werden. Die TR zwischen den einzelnen Hochfrequenzimpulsen bestimmt die Stärke des T1 Kontrastes. Je kürzer der Abstand zwischen den einzelnen Impulsen gewählt wird, desto mehr wird das Bild von Geweben dominiert, die eine kurze T1 Zeit besitzen, wie beispielsweise Fettgewebe. Das Bild ist dann T1 gewichtet (siehe Tab. 1). Wenn die TR ca. 1500ms überschreitet, resultiert daraus eine Abnahme der T1 Gewichtung.

	TR	TE
T1 gewichtet	Kurz	Kurz
T2 gewichtet	Lang	Lang
Protonengewichtet	Lang	Kurz

Tab. 1: Zusammenhang zwischen Repetitionszeit, Echozeit und Gewichtung des Bildes.

Als Echo bezeichnet man den Zeitpunkt an dem sich die Spins wieder „in Phase“ befinden und ein Magnetresonanz Signal messbar wird. Daher beschreibt die TE den Zeitraum zwischen der Abgabe des Hochfrequenzimpulses und der Messung des Magnetresonanz Signals. Von ihr ist die Stärke der T2 Gewichtung abhängig (siehe Tab. 1). Je länger die TE gewählt wird, desto stärker ist die T2 Gewichtung. Gewebe und Flüssigkeiten mit einem hohen Protonenanteil und damit einer langen T2 Zeit, werden als hell dargestellt.

Bei kurzer TR kann sich nur wenig der longitudinalen Magnetisierung wiederaufbauen und bei erneuter Anregung durch einen Hochfrequenzimpuls kommt es zu geringerer Anregung. Wird die Anregung mehrfach wiederholt, kommt es irgendwann zum Phänomen der Sättigung. Das heißt, dass das zurückkommende Signal immer geringer wird. Um dieses Phänomen zu verhindern, kommen sogenannte Flip-Angels (reduzierte Pulswinkel) zum Einsatz. Statt die Spins mit einem 90° Impuls auszulenken wird beispielsweise nur ein 30° Impuls verwendet. So ist die Signalstärke auch bei kurzen TR größer.

2.4.4 Gradientenspulen, Voxel und 3D Rekonstruktion

Das Magnetfeld läuft immer in z-Richtung. Damit selektiv Schichten angeregt werden können, wird über zusätzliche Magneten am Kopfende des Tomographen ein inhomogenes Magnetfeld erzeugt, dessen Magnetfeldgradient in Kopfrichtung zunimmt. Durch Variierung der Gradientenstärke über sogenannte Gradientenspulen, kann die Schichtdicke der Protonen mit der gleichen Präzessionsfrequenz variiert werden. Auch die Schichtposition kann durch eine Änderung der Frequenzbandbreite des Radiofrequenzimpulses verändert werden. Die so festgelegte Dicke und Position der Schichten wird auch Schichtgradient genannt. Um auch den Ort genau koordinieren zu können, werden im Weiteren Gradientenspulen in x- und y-Richtung angewandt. Der in y-Richtung angelegte Phasengradient sorgt für eine absteigende Larmofrequenz von oben nach unten, wodurch die Spins unterschiedlich präzedieren und in ihrer Phase identifiziert werden können. Der in x-Richtung angelegte Frequenzgradient sorgt dafür, dass die Spins links schneller präzedieren als rechts.

Erfolgt ein Hochfrequenzimpuls in Resonanz zur Larmofrequenz, die proportional zur Magnetfeldstärke ist, ist nun jedes Voxel (Volumenelement) durch seine eigene Phase und Frequenz kodiert. Zur mathematischen Berechnung der Frequenz- und Phasenaufteilung wird die Messequenz mit verschiedenen starken Phasengradienten wiederholt und mit Hilfe der Fourier Transformation werden die x- und y- Koordinaten berechnet. Um 3D Bilder zu erstellen, erfolgt eine weitere Phasenkodierung über einen Gradienten in z-Richtung. Mit Hilfe der dreidimensionalen Fourier Transformation kann dann ein 3D Bild rekonstruiert werden.

2.4.5 K- Raum und Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Die akquirierten mathematischen Daten liegen zunächst im sogenannten K-Raum vor. Die horizontale Richtung (K_x) des K-Raums stellt die Frequenz- und die vertikale Richtung (K_y) die Phasenrichtung dar (siehe Abb. 4). Der K-Raum ist, bevor die Fourier Transformation durchgeführt wird, eine topographische Matrix von Magnetresonanztomographischen Daten.

Pro Messung entsteht i.d.R. eine eigene Zeile und für jeden Phasengradienten wird eine Zeile erstellt. Wenn der K-Raum gefüllt ist, wird die zwei- oder dreidimensionale Fourier Transformation durchgeführt, wobei die Peripherie vor allem die Rauminformationen und das Zentrum des K-Raumes vor allem die Kontrastinformationen enthält.

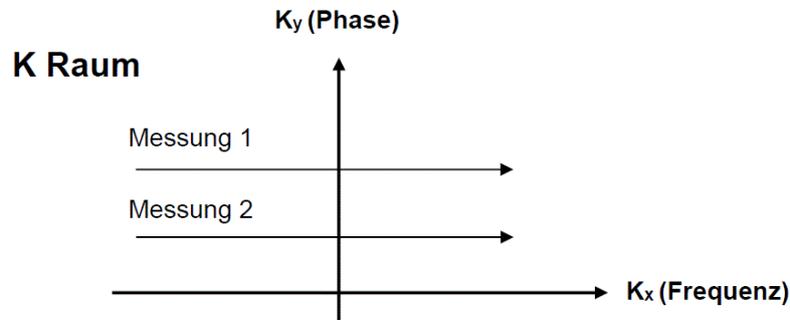


Abb. 4: Der K Raum. Jede Messung liegt auf einer anderen K_y Koordinate.

Entscheidend für eine gute Bildgebung ist ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR, Signal-to-Noise-Ratio), welches aus dem Quotienten zwischen der Signalintensität der interessanten Fläche (ROI, Region Of Interest) dividiert durch die Standardabweichung der Signalintensität der Fläche außerhalb des Körpers besteht.

$$\text{SNR} = \frac{\text{Signalintensität der ROI}}{\text{Standardabweichung der Signalintensität der Fläche außerhalb des Körpers}}$$

Das SNR ist abhängig von der Anzahl der Messungen einer einzelnen Schicht, welche proportional zur Bildaufnahmezeit ist. Außerdem spielen auch der Sequenztyp, die TR, die TE, der Flipangel, die Stärke des Magnetfeldes und die Wahl der Spulen, die die Impulse erzeugen, eine Rolle beim SNR.

2.4.6 Spin Echo Sequenz

In der Detektion von Metastasen hat sich die T1 3D SE MRT Sequenz als überlegen gegenüber der GRE Sequenz erwiesen und ist hiermit der Goldstandard in der MRT Diagnostik von Hirnmetastasen^{29,30,31}. Bei der T1 3D SE Sequenz beträgt der schichtselektive Pulswinkel 90° , gefolgt von einem 180° Impuls, nach der Hälfte der gewünschten TE (siehe Abb. 5). Nach dem 90° Impuls sind die präzedierenden Spins anfällig für störende Einflüsse äußerer Magnetfelder, wodurch die Querrelaxation beschleunigt werden kann. Um dies zu verhindern, folgt ein 180° Impuls, der die Spins synchronisiert. Nach der zweiten Hälfte der TE befinden sich alle Spins wieder „in Phase“ und es entsteht ein maximal T2 gewichtetes Echo.

Vorteile dieser Sequenz sind eine sehr hohe Bildqualität, eine niedrigere Rate an Suszeptibilitätsartefakten und eine geringere Anfälligkeit für statische Inhomogenitäten. Nachteil ist die lange Messungszeit, die zu einer Anfälligkeit für Bewegungsartefakte führt.

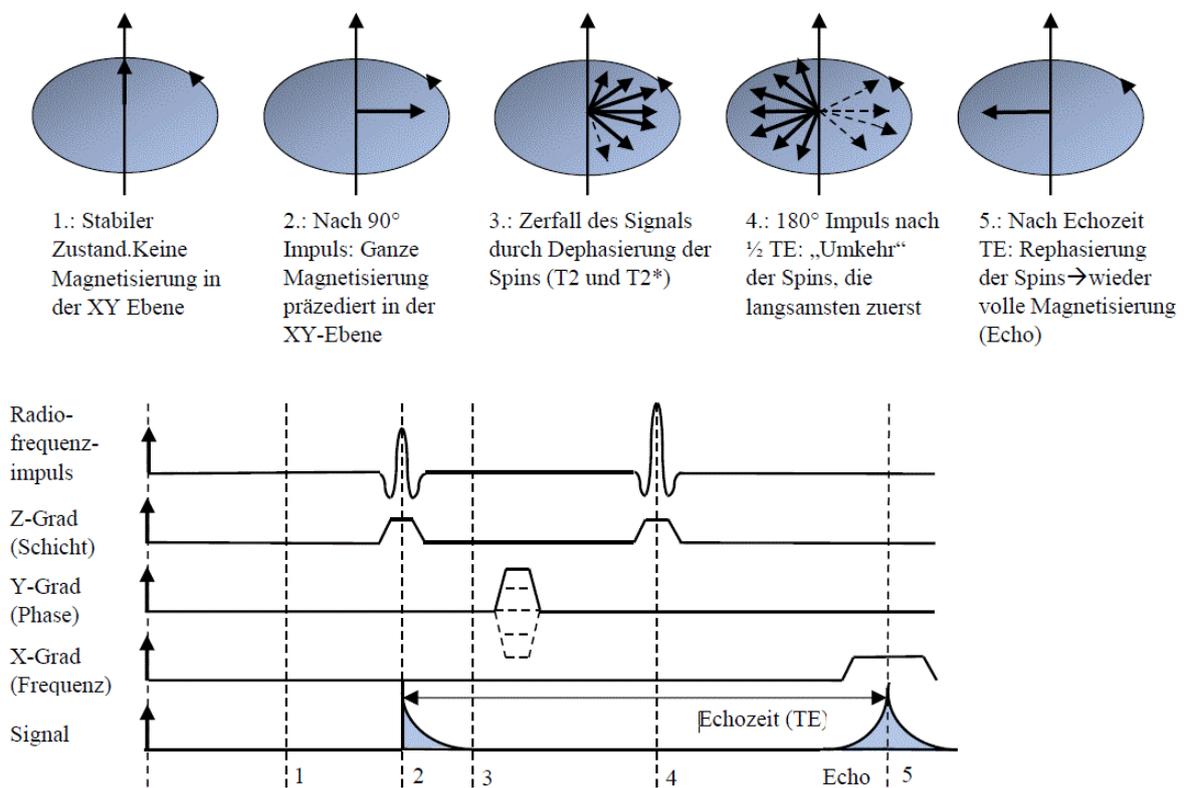


Abb. 5: Darstellung der SE Sequenz. Auf den 90° Impuls folgt ein 180° Impuls.

2.4.7 Black Blood Sequenz

Die Technik der BB Bildgebung basiert grundsätzlich auf derselben Technik wie die T1 GRE Sequenz. Bei der Befundung von MRT Bildern mit Kontrastmittel kann es selbst für erfahrene Radiolog*innen problematisch sein zwischen Hirnmetastasen und kleinen Blutgefäßen zu differenzieren. Beide werden durch die Kontrastmittelgabe hyperintens dargestellt und sind so besonders bei kleinen Läsionen und räumlicher Nähe schwer voneinander abgrenzbar ^{6,24,25}. BB Sequenzen unterdrücken das Signal des fließenden Blutes, indem sie es durch Blut ersetzen, welches von außen in die Abbildungsebene einströmt und kein Signal erzeugt. Der 90° Impuls lenkt die Spins der Protonen im Blut zwar aus, jedoch wird beim Einstrahlen des 180° Impulses kein Signal erzeugt, wenn das Blut die Ebene bereits verlassen hat. Ebenso verhält es sich mit Blut, das erst nach der Abgabe des 90° Impulses in die Abbildungsebene eintritt. Neben der GRE Technik kommt in der BB Sequenz eine weitere Feinheit zum Einsatz, die Double Inversion Recovery (Doppelinversion). Durch einen nicht selektiven 180° Impuls wird, gefolgt von einem schichtselektiven 180° Impuls, gezielt die longitudinale Magnetisierung außerhalb der Abbildungsebenen in die negative z-Achse gedreht. Diese longitudinale Magnetisierung relaxiert, geht durch den Nullpunkt und regeneriert sich entlang der positiven z-Achse. Die Double Inversion Recovery der longitudinalen Magnetisierung, einige hundert Millisekunden vor Messung des Signals, verbessert die Blutunterdrückung weiterhin. Um den Effekt der Double Inversion Recovery optimal nutzen zu können, muss sich das Blut zum Zeitpunkt des ersten 180° Impulses außerhalb der Abbildungsebene befinden und dann vor der Messung des Signals in die Bildebene hineinfließen. Wenn die relaxierte longitudinale Magnetisierung des Blutes durch den Nullpunkt geht, wird der K-Raum mit Daten gefüllt (siehe Abb. 6).

- a. Erster 180° Impuls: nichtselektive Inversion
- b. Zweiter 180° Impuls: schichtselektive Inversion
- c. Relaxation invertierter Magnetisierung und Fluss

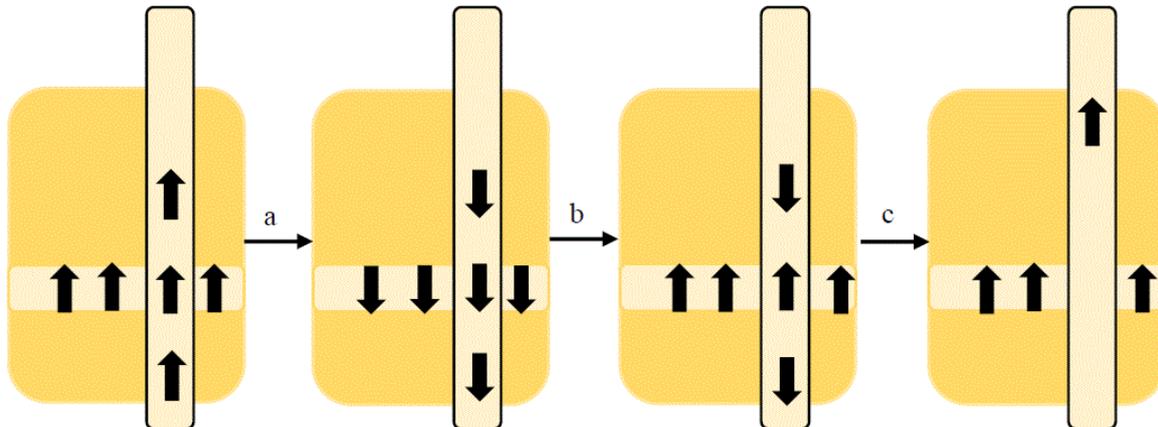


Abb. 6: Double Inversion Recovery in der BB Bildgebung. Die schwarzen Pfeile zeigen die longitudinale Magnetisierung der Protonen im Blut in den entsprechenden Voxeln.

BB Sequenzen sind seit einigen Jahren als 3D-Sequenzen verfügbar und benötigen mittlerweile keinen Präimpuls mehr. Sie werden bisher zum Beispiel in der Darstellung von Verkalkungen in den Gefäßwänden, zur Diagnostik von pulmonaler Hypertension oder zur Diagnostik von Vaskulitiden eingesetzt^{32,33,34}. Aber auch in der Detektion von Hirnmetastasen haben sie Potenzial. Die Unterdrückung des Blutsignals führt dazu, dass hyperintens betonte Metastasen besser sichtbar sind²⁶. Durch den Einsatz variabler Flipwinkel können Metastasen differenzierter detektiert werden. Besonders die Detektion kleinerer Metastasen (<5mm SAD) erweist sich aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu Blutgefäßen für Radiolog*innen als Herausforderung^{6,24,25}. Die BB Bildgebung hat das Potenzial die radiologisch-diagnostische Performance zu verbessern^{13,15}. Trotz der vielversprechenden Eigenschaften der BB Sequenz ist sie aktuell nicht die Standardsequenz zur Detektion von Hirnmetastasen.

2.4.8 Kontrastmittel

Die MRT Bildgebung basiert auf den verschiedenen Gewebeeigenschaften, die durch deren individuelle Zusammensetzung bestimmt wird und in unterschiedlichen Signalintensitäten

resultiert. Der Bildkontrast einzelner Gewebe ist abhängig von deren Protonendichte, deren T1 und T2 Zeit, dem verwendeten Sequenztyp, der TR, der TE, dem Flip Angel, der Stärke des Magnetfeldes und der Wahl der Spulen, die die Impulse erzeugen²⁷. Der Einsatz von MRT Kontrastmitteln zur Kontrasterhöhung dient der Verbesserung der diagnostischen Qualität der akquirierten Bilder und bietet, dank ihrer dynamischen Information, zusätzliche Orientierung. In erster Linie katalysiert das Kontrastmittel sowohl die longitudinale- als auch die transversale Relaxation der Protonen und führt damit zu Signalveränderungen. MRT Kontrastmittel müssen eine hohe Anzahl an singulären Spins und damit Magnetfeldinduktion besitzen, wie es beispielsweise bei Gadolinium der Fall ist. Gadolinium weist in gelöster Form sieben singuläre Elektronenspins auf. Da gelöstes Gadolinium aufgrund seines ähnlichen Ionendurchmessers zu Kalzium relativ giftig ist, wird es an Chelatliganden gebunden. Die so gebildeten Gadolinium Komplexe sind gut wasserlöslich und werden vorwiegend renal eliminiert.

Die MRT Untersuchung zur Metastasendetektion wird sowohl nativ als auch mit Kontrastmittel durchgeführt, um Signalpathologien besser voneinander abgrenzen zu können. Besonders gut vaskularisierte Läsionen reichern das Kontrastmittel an und werden so nachweisbar. Das hydrophile, gadoliniumhaltige Kontrastmittel verteilt sich nach der intravenösen Applikation vaskulär und im interstitiellen Raum. Das Gewebe der Hirnmetastasen besitzt keine intakte Blut-Hirn-Schranke mehr, wodurch das Kontrastmittel im extrazellulären, extravaskulären Raum akkumuliert¹¹. Dieser Effekt kann durch T1 gewichtete Sequenzen verstärkt werden. Vorteil dieses Kontrastmittels gegenüber jodhaltigem Röntgen-Kontrastmittel ist die geringere Nephrotoxizität und die fehlende Gefahr eine thyreotoxische Krise auszulösen²⁶. Trotzdem setzt die Kontrastmittelgabe eine ausreichende Nierenfunktion voraus. Des Weiteren hat gadoliniumhaltiges Kontrastmittel ein geringes Allergisierungspotenzial und eine schnellere Eliminationshalbwertszeit als jodhaltiges Kontrastmittel²⁷.

2.5 Künstliche Intelligenz

CNNs bilden eine Untergruppe des maschinellen Lernens und werden zunehmend in der Radiologie eingesetzt, um die diagnostische Performance von Radiolog*innen zu optimieren. Sie helfen dabei die Befundung zeiteffizienter zu gestalten und Fehler zu minimieren. Ihre Vernetzung basiert auf dem Vorbild der neuronalen Vernetzung des Gehirns. Die Vernetzung der Bilddaten mit den klinischen Daten, wie auch die automatisierte Texturanalyse von

Läsionen (Radiomics), sind ein wichtiges radiologisches Forschungsgebiet. Beispielsweise hat sich künstliche Intelligenz in der Radiologie bereits in der Vergangenheit als hilfreich in der Detektion, Segmentierung und Klassifizierung von Tumoren^{35,36,37,38,39,40}, der Prognosebestimmung für die Patient*innen^{37,41,17} und der Abschätzung des Therapieerfolges erwiesen^{37,17}.

Aufgrund optimierter MRT Technik wachsen Größe und Komplexität der Bilddatensätze, die Radiolog*innen analysieren müssen, stetig. Dies führt zu einer steigenden Arbeitsbelastung⁴⁰. Da die Diagnostik der Radiolog*innen auf deren Erfahrungen und medizinischem Wissen basieren, ist sie subjektiv und vom Grad des Trainings abhängig. Dadurch ist sie anfällig für Fehler. Systeme, die auf künstlicher Intelligenz basieren, haben das Potenzial die radiologische Arbeit zu unterstützen und effizienter zu gestalten.

2.5.1 Computergestützte Diagnosesoftware

Die Verwendung CAD zur Unterstützung der Radiolog*innen ist ein sehr aktuelles Thema in der medizinischen Bildanalyse. Beispielsweise haben sich CAD in Beobachtungsstudien als hilfreich erwiesen^{16,18}. Im Vergleich zur Detektion durch Radiolog*innen ist die Dauer der Befundung kürzer und die diagnostische Sensitivität erhöht^{40,42,43}. In anderen Studien wurde ein 3D selektiver Verstärkungsfilter zur Detektion von Hirnmetastasen entwickelt und verschiedene template matching based algorithms (Algorithmen zum Vorlagenabgleich) vorgestellt^{19,44,45,46}.

Allerdings weisen die oben genannten Systeme ein Defizit bei der Detektion kleiner Läsionen auf^{37,16,18} und liefern eine hohe Rate an falsch positiven Ergebnissen^{37,16}. Ein Problem, spezifisch bei der Detektion von Metastasen, ist die durch Kontrastmittel identisch produzierte Hyperintensität der Metastasen und der Blutgefäße, die diese, besonders bei kleineren Läsionen, schwer voneinander abgrenzbar machen. Auch die CAD Systeme können dieses Problem nicht optimieren und fungieren so bisher nur als grobe Orientierungshilfe für Radiolog*innen³⁷.

Der Entwicklungsprozess der CAD wird unter anderem durch öffentliche Wettbewerbe vorangetrieben. Bedeutsam auf dem Gebiet der Hirntumor-Analyse ist die Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS) challenge, die seit 2012 existiert und sich auf die Glioblastomdetektion fokussiert^{40,47}. Außerdem gibt es auch den ImageNet Wettbewerb, der bereits Fortschritte im Bereich der Bildsegmentierung durch Deep Learning

erbracht hat. Diesen Wettbewerb gewannen im Jahr 2012 Krizhevsky et al. mittels eines CNNs, das sich AlexNet nennt, und leiteten damit eine neue Ära ein⁴⁸. Die Entwicklung der CNNs befindet sich jedoch noch am Anfang und es ist noch nicht abzusehen, wie stark sich ihr Einsatz in den nächsten Jahren verbreiten wird. Es ist bereits jetzt abzusehen, dass sie große Entwicklungsmöglichkeiten bergen und ihr Einsatz die medizinische Arbeit revolutionieren wird.

2.6 Deep Learning und CNNs

Der Forschungsbereich der klinischen Anwendung von Deep Learning Methoden hat die Aufmerksamkeit der Forschungswelt auf sich gezogen und birgt großes Potenzial in der Optimierung der medizinischen Bildanalyse. Deep Learning Netzwerke stellen eine Erweiterung der CNNs dar, in dem sie große Mengen von Daten eigenständig prozessieren, analysieren und dadurch ihre Fähigkeiten zur Analyse verbessern. Sie sind den vorherigen Technologien überlegen, da sie keine manuelle Beschreibung der Charakteristika zur Klassifizierung durch Experten, sog. „Feature Engineering“, benötigen, sondern diese automatisch erkennen. Im Bereich der Forschung zur künstlichen Intelligenz in Bezug auf die medizinische Bildanalyse kommen vor allem CNNs zur Anwendung.

Die CNN gestützte CT Befundung von Lungentumoren hat sich bereits als effiziente Anwendung in der Routine Bildgebung erwiesen⁴⁹. Auch die automatische Detektion von Meningeomen, Gliomen und die T1 3D basierte Metastasen Erkennung wurden etabliert^{39,50,51,52,53,55,56}. Allerdings sind die bisherigen CAD, die auf T1 GRE oder T1 SE Sequenzen basieren, noch nicht detailliert und spezifisch genug, wodurch es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommt^{40,19,45,46,50,51,56}.

2.6.1 Struktur eines CNN

CNNs bestehen aus mehreren Schichten (Layers), sog. Filtern (Convolutional Layers), Aggregationsschichten (Pooling Layers) und abschließend Neuronen ähnlichen dicht vernetzten Schichten (Fully Connected Layers)⁴⁰.

Der Vorgang der Bildanalyse läuft folgendermaßen ab: Bilddaten des MRT Bildes (Input Daten) werden durch verschiedene Filterzusammensetzungen kleinschrittig analysiert. In den Inputdaten erkennen die CNNs spezifische Strukturen mit Hilfe der Filter und werden dabei mit jeder Ebene detaillierter. So lernen sie ortsunabhängig komplexe Strukturen zu identifizieren. Beispielsweise erkennt der erste Filter Formen wie Kanten, der nächste Filter Kurven oder Ecken, der darauffolgende Filter Kreise oder Rechtecke etc.⁵⁷. Mit jeder Ebene können die Filter spezifischere Dinge erkennen. So detektieren tiefere Filter zum Beispiel Gefäße oder Nerven und noch tiefere Filter ganze Organe oder Knochen (siehe Abb.7). Durch Training mit großen Datensätzen erlangen sie beeindruckende Sensitivität und Spezifität in der Bildanalyse⁴⁰. Am Ende präsentieren sie einen Output, welcher vorher definierten Einheiten oder Kategorien zugeordnet wird^{37,58}. In den vergangenen Jahren hat sich die Zahl der Schichten und Operationen innerhalb der CNNs verändert. Das CNN AlexNet von Krizhevsky et al. (2012) besaß nur 9 Schichten, während das in unserem Projekt verwendete CNN Inception V3 nach Szegedy et al. (2015) von Google 48 Schichten aufweist^{58,59}.

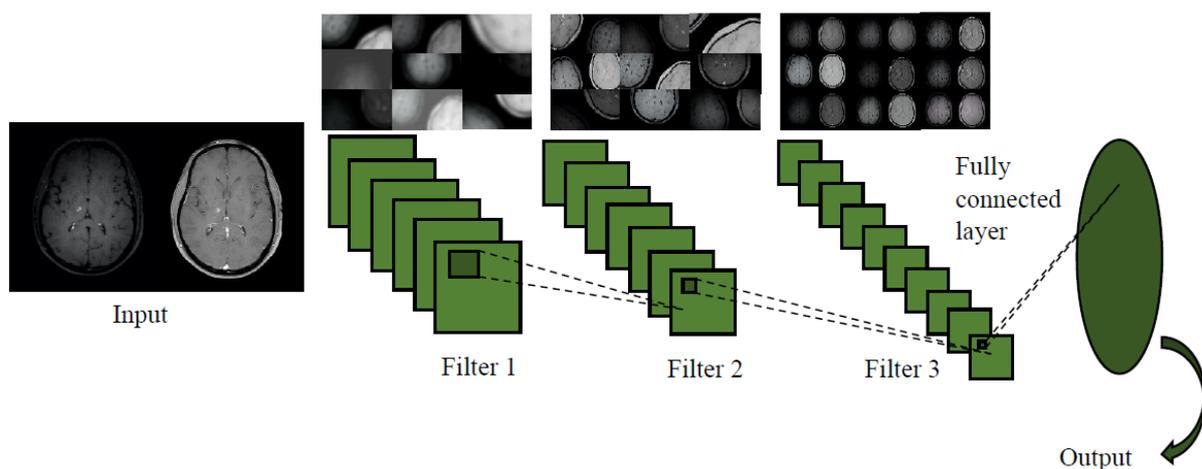


Abb. 7: Schematischer Aufbau eines CNN.

2.6.2 Das CNN Inception V3

Inception V3 (Google, Mountain View, CA, USA) ist ein weitverbreitetes, Open Access Deep Learning Neural Network, das im Jahre 2015 den 2. Platz bei der ImageNet Challenge belegte⁵⁹. Es basiert auf der Idee von Szegedy et al. aus dem Jahr 2015 und stellt eine Weiterentwicklung des Inception V1 Netzwerks dar. Ziel des Netzwerks, im Vergleich zu seinen Vorgängern, ist die Reduzierung der Rechenoperationen ohne dabei Einbußen in der

Effizienz des Netzwerks zu verursachen⁵⁹. Hierdurch wird das Problem der Überanpassung reduziert, welches auf übermäßigem Training basiert und dazu führt, dass das Netzwerk sich zu sehr an die erkannten Strukturen gewöhnt, statt sie tatsächlich zu analysieren. Außerdem soll der Representational Bottleneck (Repräsentationsengpass) reduziert werden, der dadurch entsteht, dass die Input-Daten zu kleinschrittig analysiert werden und dadurch Daten verloren gehen⁵⁹. Inception V3 besteht aus 48 Schichten mit symmetrischen und asymmetrischen Teilen. Es gibt parallel verschiedene Faltungen aus denen später die Ergebnisse konkateniert werden. Weitere Bausteine sind die Average-Pooling-, Max-Pooling- und Dropout- Layers. Die Average-Pooling-Layer ermittelt den Durchschnitt der Ergebnisse, um die Größe der Eingabe zu verringern. Mit dem gleichen Ziel wählt die Max-Pooling-Layer die Maximalwerte aus. Die Dropout-Layer führt zu einem schnelleren Trainingserfolg und reduziert die Überanpassung. Der Klassifizierungsteil des Netzwerks enthält vollständig verbundene Schichten und eine Softmax-Layer zur Verlustberechnung (siehe Abb. 8) ⁶⁰. Das CNN besteht aus 11 Modulen, unterteilt in 3 Arten. Das Ziel der drei Module ist die Faktorisierung und damit die Reduzierung der Operationen, durch symmetrische und asymmetrische Faltung. Im Weiteren wird Batchnormalisierung angewendet, um ein schnelleres Training zu ermöglichen.

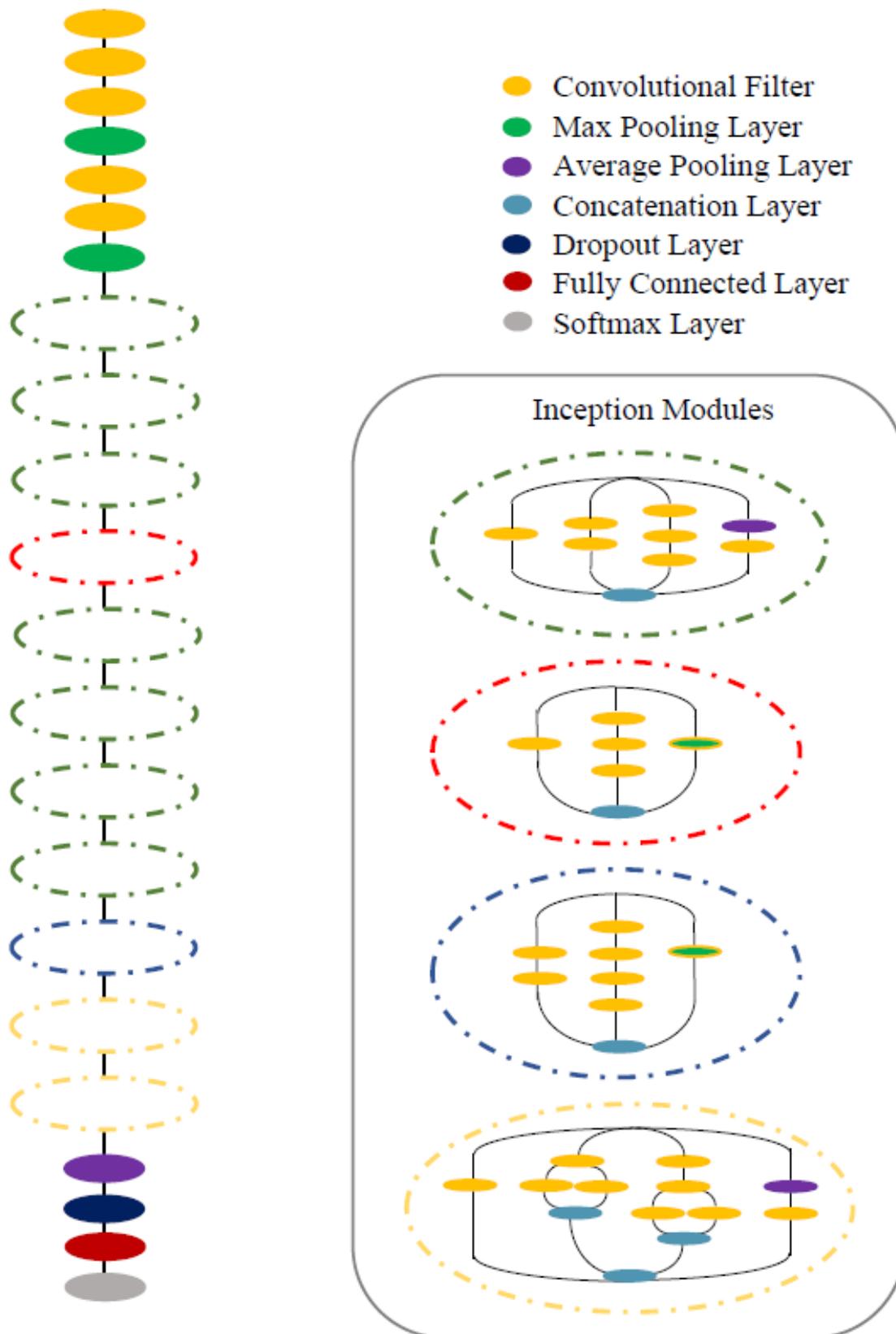


Abb. 8: Architektur von Inception V3. Das Netzwerk besteht aus 11 Modulen (gestrichelte Linien). Von links nach rechts: rot: 3x Inception V3 Modul A, gelb: Grid Size Reduction, rot: 4x Inception V3 Modul B, grün: Grid Size Reduction, blau: 2x Inception V3 Modul C. Darauf folgt die Hilfsklassifizierungsschicht und 3 Fully Connected Layers. Die finale Schicht ist eine Softmax Layer zur Verlust Berechnung.

Im Vergleich zu seinen Vorgängerversionen wird bei Inception V3 die Root Mean Squared Propagation (RMSProp) angewendet, die eine Erweiterung der stochastischen Gradientenabstiegs-Optimierungsmethode darstellt und die Lernrate nach jedem Parameter anpasst.

Im Folgenden werden die Verbesserungen an den drei verschiedenen Arten von Modulen detailliert dargestellt. In Inception Modul A wird ein 5x5 Filter durch zwei 3x3 Filter (vgl. GoogLeNet, Inception v1) ersetzt, wodurch die Zahl der generierten Daten von 25 auf 18 reduziert wird (siehe Abb. 9).

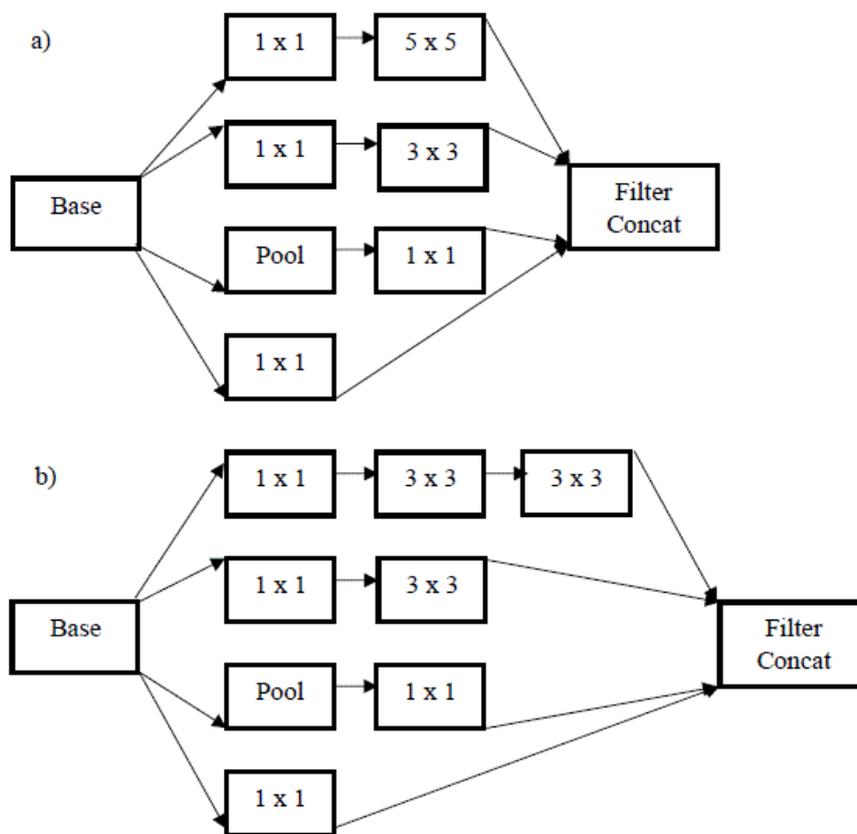


Abb. 9: Inception V3 Modul A.

9 a): ursprüngliche Inception Filterarchitektur.

9 b): Inception V3 Modul A: ein 5x5 Filter wird durch zwei 3x3 Filter ersetzt.

In Inception Modul B werden zwei 7x7 Filter durch zwei 1x7 Filter ersetzt, gefolgt von zwei 7x1 Filter und ein 7x7 Filter anstatt eines 1x7 und 7x1 Filters (siehe Abb. 10).

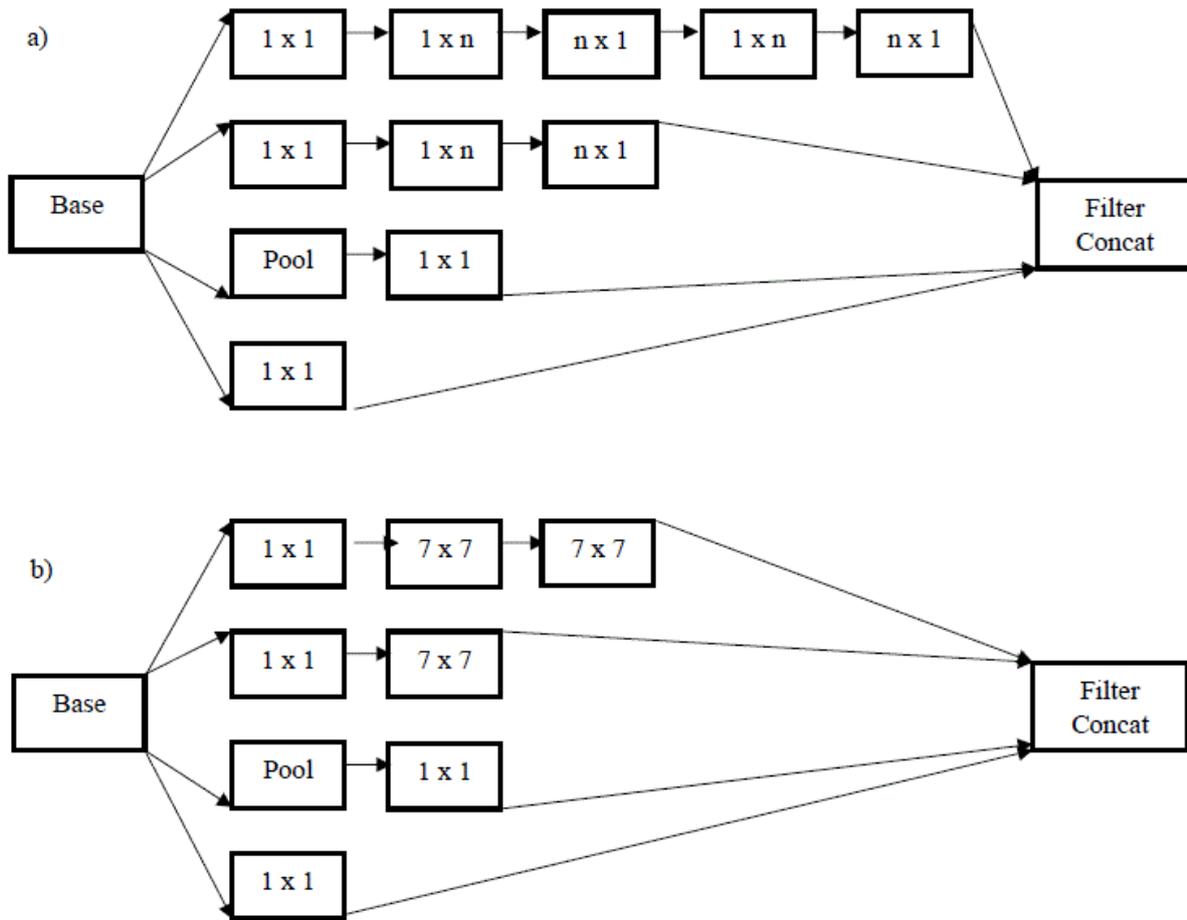


Abb. 10: Inception V3 Modul B, $n=7$.

10 a) ursprüngliche Inception Filterarchitektur.

10 b) zwei 7×7 Filter werden durch zwei 7×1 und zwei 1×7 Filter ersetzt.

Im dritten Inception Modul C geht es um hochdimensionale Analyse durch asymmetrische Faktorisierung (siehe Abb. 11).

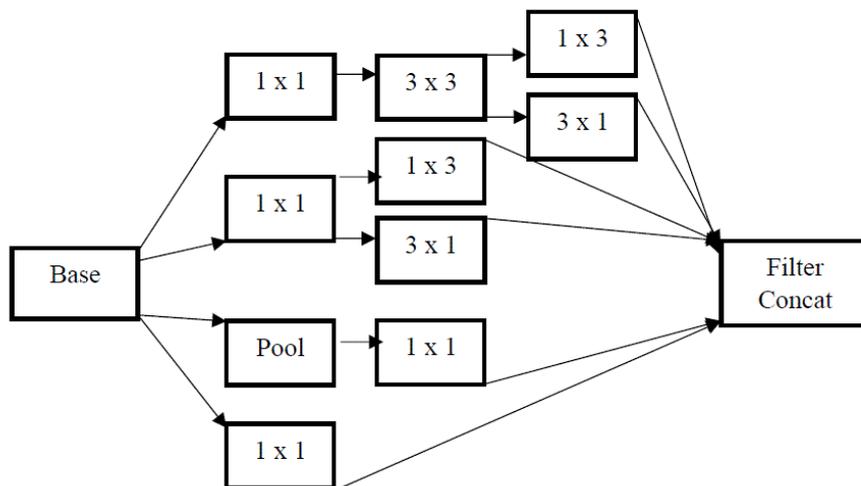


Abb. 11: Inception V3 Modul C. Hochdimensionale Analyse mit asymmetrischer Faktorisierung.

Zur Verbesserung der Effizienz des Netzwerks wurden zwischen den verschiedenen Modulen Pooling Layers zur Grid Size Reduction (Verkleinerung der Rastergröße) eingefügt. Diese reduzieren die Anzahl der Parameter und damit die Rechenleistung. Außerdem wird so das Risiko der Überanpassung minimiert. Mit dem Ziel die Netzwerk Konvergenz zu optimieren, folgt auf die letzte Filter Layer des Modul C der Einsatz einer Hilfsklassifizierungs-Schicht. Im Anschluss gibt es drei Fully Connected Layers und eine Softmax Layer zur Klassifizierung.

Das Netzwerk wird mit der ImageNet Datenbank, die mehr als 1,4 Mio. beschriftete Bilder beinhaltet und der Öffentlichkeit frei zugänglich ist, überwacht vortrainiert. Die Datenbank wird in Trainings- und Evaluationssets aufgeteilt, um die Trainingsgenauigkeit überprüfen zu können. Damit ein optimaler Trainingseffekt erzeugt wird, wird das Trainingsset 140-200mal durchlaufen, wobei es durch Vorverarbeitung kontinuierlich verändert wird.

2.7 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die diagnostische Performance eines CNNs anhand von BB Sequenzen und T1 SE/ GRE Sequenzen zu vergleichen. Hierfür wurde das CNN sowohl mit BB Sequenzen als auch mit T1 Sequenzen trainiert und der Lernprozess, sowie auch die finale diagnostische Sicherheit, bei den unterschiedlichen Sequenzen verglichen. Unsere Hypothese lautete, dass die diagnostische Performance des CNNs beim Training unter Verwendung von BB Sequenzen signifikant besser ist als beim Training und Anwendung regulärer T1 Sequenzen.

3. Material und Methoden

3.1 Patient*innenkollektiv und Datenerhebung

127 Patient*innen wurden retrospektiv in unsere Studie aufgenommen. Für die Aufnahme mussten folgende Kriterien erfüllt werden:

- Klinisch indizierte MRT-Untersuchung.
- Anforderung der Bildgebung mit Fragestellung nach Hirnmetastasen bei bekannter maligner Grunderkrankung oder Verlaufskontrolle bei bekannten Hirnmetastasen.
- Simultan akquirierte 3D T1 SE Sequenzen und BB Sequenzen.

Ein Ausschluss der Patient*innen aus der Studie erfolgte beim Vorliegen eines der folgenden Kriterien (42 Patient*innen ausgeschlossen):

- Mehr als 8 bekannte oder neue metastasensuspekte Läsionen (4).
- Bekannte oder neu detektierte Meningeosis carcinomatosa (6).
- Zustand nach neurochirurgischer Intervention (32).

Daraus ergab sich eine Gesamtzahl von 85 Patient*innen. Bei 26 der Patient*innen konnten eine oder mehrere metastasensuspekte Läsionen nachgewiesen werden. Dies führte zu einer Gesamtzahl von 47 detektierten Hirnmetastasen. Die übrigen 59 Patient*innen wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen. Eine Darstellung der Durchmesser der detektierten Hirnmetastasen findet sich in Abb. 12.

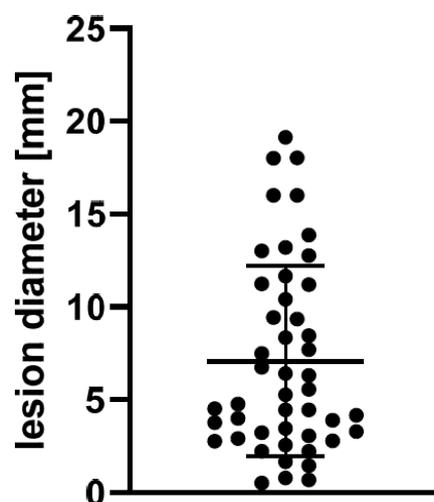


Abb. 12: Durchmesser der detektierten Hirnmetastasen⁶⁹.

Die MRT Untersuchungen der Patient*innen fanden zwischen Juni und Oktober 2017 statt. Alle Untersuchungen wurden im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln an baugleichen MRT Geräten (Philips Ingenia 3.0 Tesla, Philips Healthcare, Best, Niederlande) mit entsprechenden Phased-Array-Spulen (16-Kanal-Kopfspule) durchgeführt. Die Scans wurden nach dem klinischen Standardprotokoll durchgeführt. Alle 127 Patient*innen erhielten Gadolinium-haltiges Kontrastmittel (Dotarem, Guerbet GmbH, Roissy, Frankreich; 0.5 mmol/mL, 1 mL = 279.3 mg Gadotersäure = 78.6 mg Gadolinium) mit einer Dosierung von 0.1 mmol/kg Körpergewicht über einen venösen Zugang in der Vena mediana cubiti.

Zur Vervollständigung der krankheitsrelevanten- und patientenbezogenen Daten wurden diese aus den digitalen Patientenakten (IMPAX EE Software und ORBIS von Agfa HealthCare GmbH, Bonn, Köln) bezogen. Hierzu zählt das Alter, das Geschlecht, Voruntersuchungen, Lokalisation der metastasensuspekte(n) Läsion(en) und relevante Nebendiagnosen.

3.2 MRT Protokoll und Vorbereitung der MRT Bilder

Das Standardprotokoll zur Detektion von Hirnmetastasen in der Radiologie der Universitätsklinik Köln umfasst verschiedene Sequenzen, zu denen auch die simultan akquirierten BB und T1 SE Sequenzen zählen. Dadurch sind identische BB Sequenzen (n=26 der Patient*innen mit metastasensuspekten Läsionen, n=59 der gesunden Patient*innen) und T1 SE Sequenzen (n=26 der Patient*innen mit metastasensuspekten Läsionen, n=59 der gesunden Patient*innen) der metastasensuspekten Läsionen vorhanden (siehe Abb. 13).

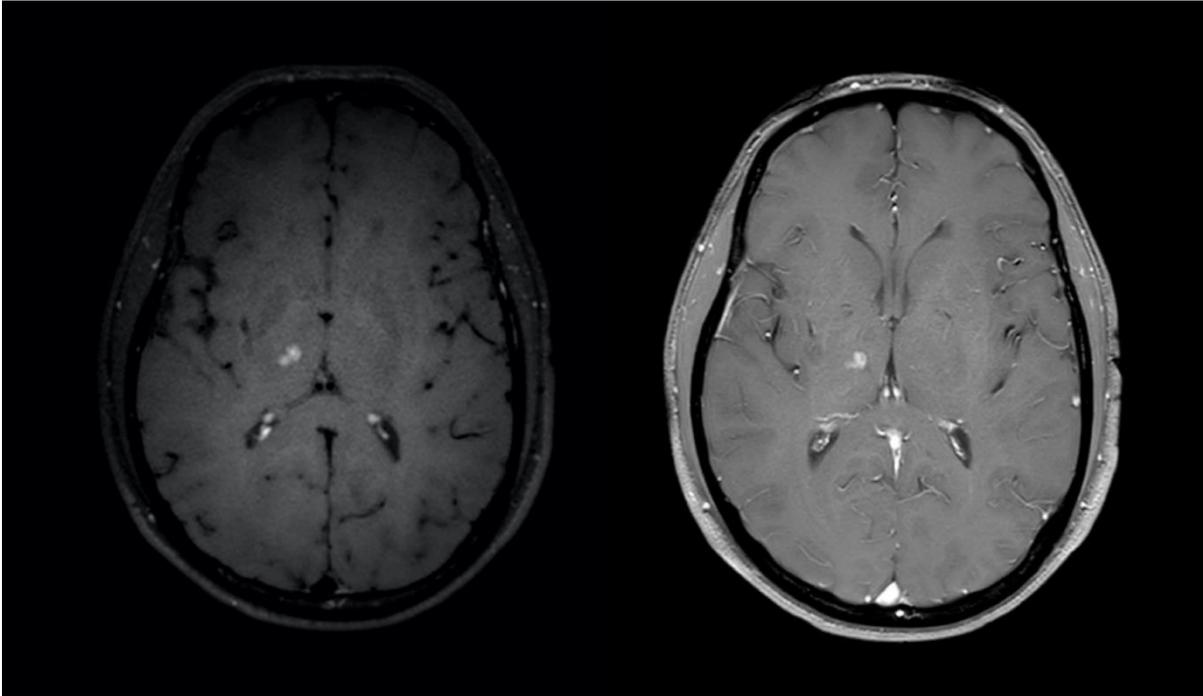


Abb. 13: links: BB Sequenz mit Metastasen-suspekten Läsionen im rechten Thalamus, rechts: korrespondierende Axiale T1 Sequenz⁶⁹.

Die verwendete Matrix lautet $404 \times 254 \times 30$ für T1 SE und $404 \times 254 \times 410$ für die BB Sequenzen. Als Pixelgröße wurde $0.62 \times 0.75 \times 5$ mm für die T1 SE und $0.8 \times 0.8 \times 0.8$ mm für die BB Sequenzen gewählt. Die TE beträgt 4,61ms für die T1 SE und 35ms für die BB Sequenzen, mit einem Flip Angel von 80° in beiden Sequenzen.

Um die Bilder für die Analyse durch das Netzwerk vorzubereiten, wurden alle axialen 2D Schichten, in denen die Läsion abgebildet ist, extrahiert und die übrigen verworfen. Um sicherzustellen, dass für den Lernprozess jede Schicht mit einer Hirnläsion eine korrespondierende Schicht ohne Läsion besitzt, wurde eine Kontrollgruppe mit den 59 gesunden Patient*innen erstellt (Gesamtzahl an Schichten: für T1 $n=43$ Bilder mit Läsion, 545 Kontrollbilder und für BB $n=88$ Bilder mit metastasensuspekten Läsionen, 1306 Kontrollbilder) (siehe Abb. 14).

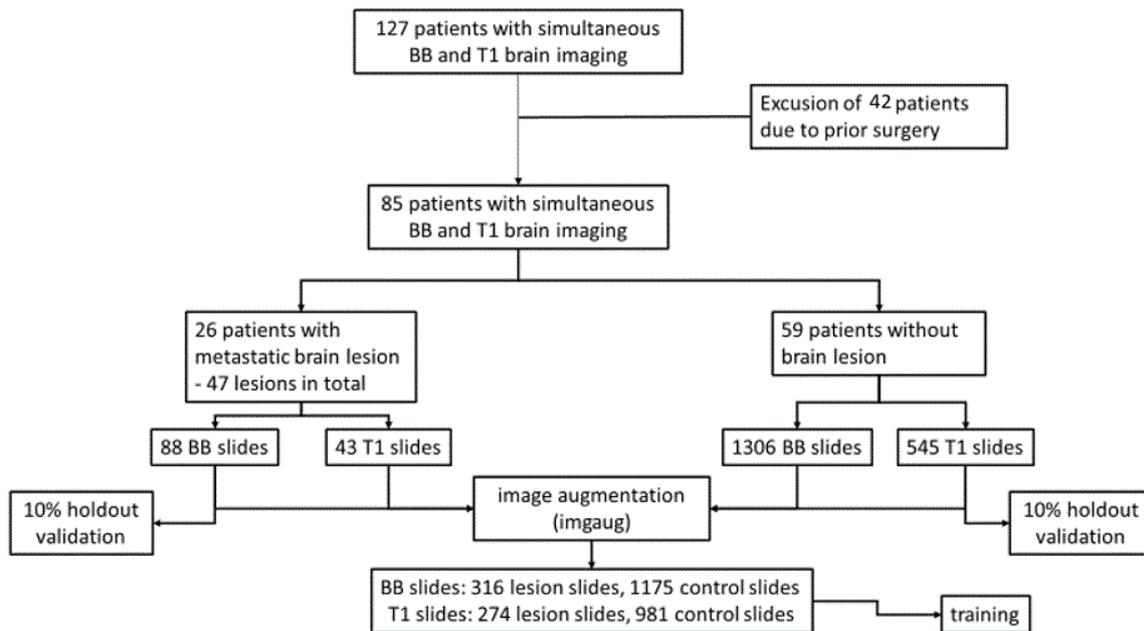


Abb. 14: Flow Chart zur Patient*innenselektion und Bildvorbereitung⁶⁹.

Anschließend wurden 10% der Originalbilder als Evaluationsdatenbank für die spätere Testung des CNNs zur Seite gelegt. Um die Anzahl der Trainingsbilder in beiden experimentellen Gruppen zu vermehren, nutzten wir Bild-Augmentation und kreierten so, durch variable Bilddrehung um bis zu 20°, eine Gesamtzahl an Bildern von n=274 Bilder mit metastasensuspekten Läsionen, 981 Kontrollbilder (T1) und n=316 Bilder mit metastasensuspekten Läsionen, 1175 Kontrollbilder (BB) (siehe Abb. 14). Zur Augmentation wurde das Python Paket imgaug in Python 3.7 verwendet⁶¹.

3.3 Anwendung des CNNs und statistische Analyse

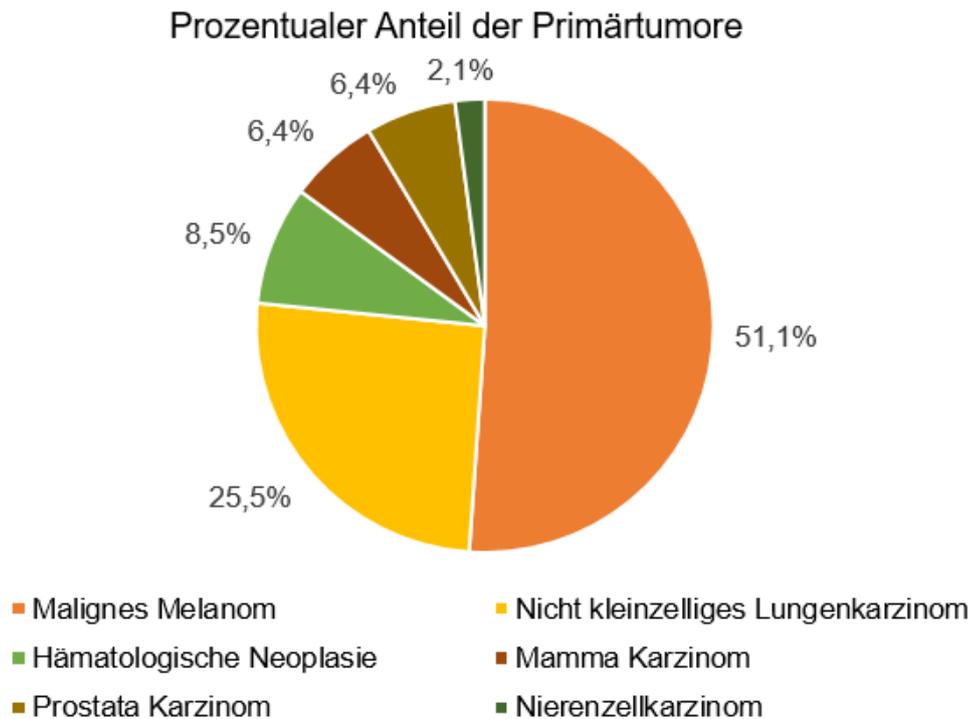
Zur automatischen Bildanalyse haben wir das vortrainierte CNN Inception V3 mit ImageNet weights (Google, Mountain View, CA, USA) verwendet. Das CNN wurde mit dem Tensorflow framework (Google, Mountain View, CA, USA) und einem modifizierten einschichtigen (Monolayer-) Klassifizierer erneut trainiert, wobei entweder die T1 Sequenzen oder die BB Sequenzen der Hirnmetastasen und physiologischen Bilder ohne Markierungen verwendet wurden.

Während des Trainings wurden 80% der Bilddatenbank zufällig in Trainings- und 20% in Validierungssets aufgeteilt. Nachdem bei dem vortrainierten Inception V3 mit den Bildern der Repräsentationsengpass erreicht wurde, wurde auf dem Netzwerk, mit einer Gesamtzahl von 1000 Trainingsschritten, ein zusätzlicher Klassifizierer trainiert. Um den Lernprozess abzuschätzen und Überanpassung zu verhindern, wurde alle 10 Schritte die Validationsrate gemessen. Nach dem abgeschlossenen Training wurden die entstandenen Graphen auf die Evaluationsdatenbank angewandt. Dadurch konnte die Vorhersagewahrscheinlichkeit, mit der das CNN die Bilder klassifiziert bestimmt werden.

Durch Variierung der Klassifizierungsschwelle wurden Sensitivitäts- und Spezifitätskurven und die AUC berechnet und mit Hilfe des Receiver Operating Characteristics (ROC) Paketes visualisiert⁶². Die Statistik und die Graphen wurden mit Hilfe des ggplot Pakets der R version 3.6.2 erstellt⁶². Zur statistischen Auswertung wurde ein Zweistichproben t-Test verwendet. Das Signifikanzniveau beträgt 0,05.

4. Ergebnisse

In die Studie wurden 85 Patient*innen eingeschlossen von denen 26 insgesamt 47 Hirnmetastasen aufwiesen. Davon waren 24 Metastasen auf ein malignes Melanom (51,1%) zurückzuführen, 12 Metastasen auf ein nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (25,5%), 4 auf hämatologische Neoplasien (8,5%), 3 auf ein Prostatakarzinom (6,4%) 3 auf ein Mamma Karzinom (6,4%) und 1 auf ein Nierenzellkarzinom (2,1%) (siehe Tab. 2). Das durchschnittliche Patient*innenalter beträgt 59,9 Jahre (Standardabweichung 17,2). Von den 85 Patient*innen sind 52,3% männlich und 47,7% weiblich.



Tab. 2: Primärtumore der Hirnmetastasen

Die interne Validität des Netzwerks, dass mit den T1 Sequenzen trainiert wurde, erreichte nach 1000 Trainingsschritten 85,5%, während das mit den BB Sequenzen trainierte Netzwerk eine interne Validität von 92,3% erreichte mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (siehe Abb. 15 a-c)).

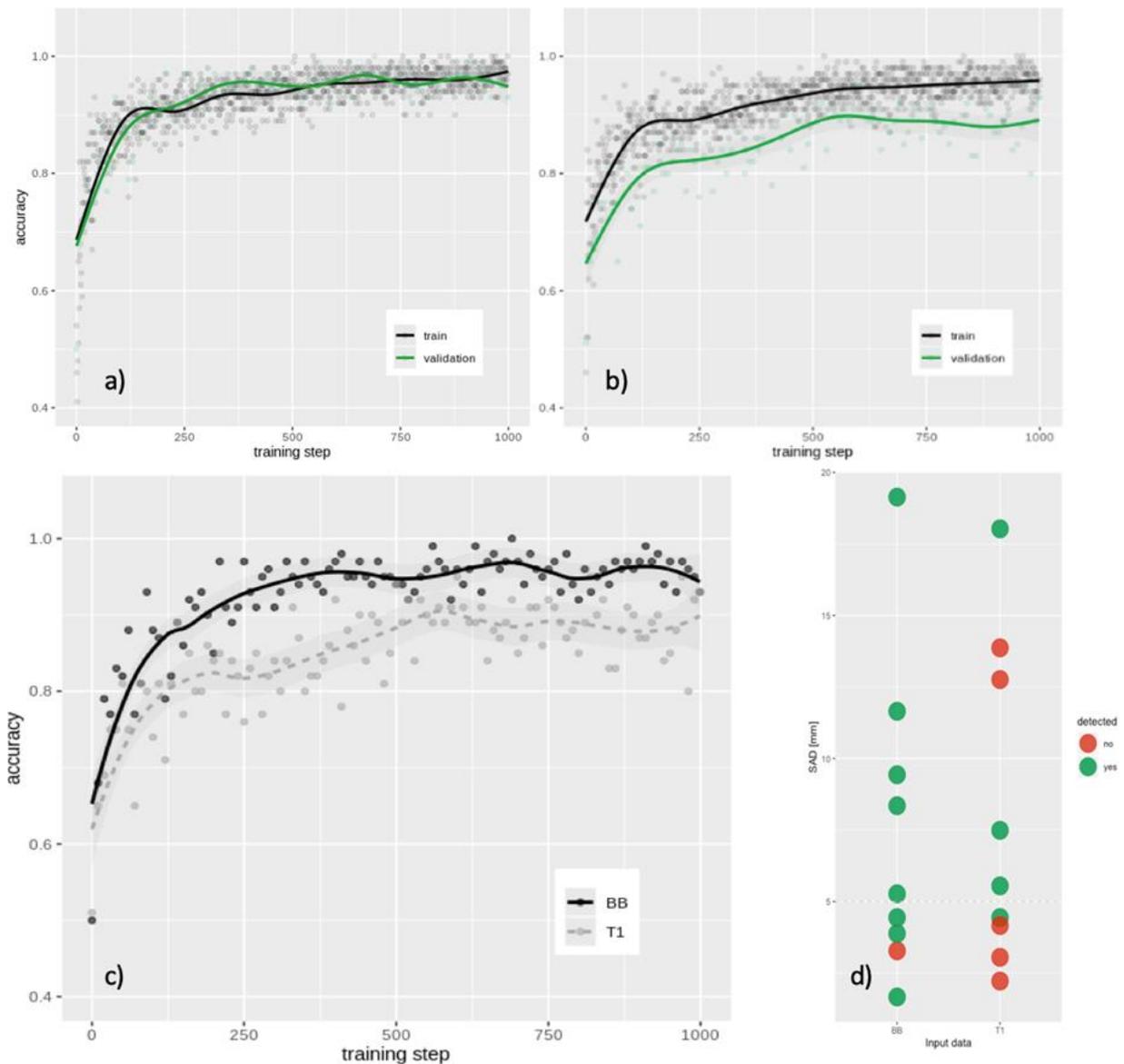


Abb. 15:

15 a) Trainings- und Validierungsgenauigkeit der BB und

15 b) T1 Datenbank.

15 c) Validierungsgenauigkeit der BB und T1 Datenbank.

15 d) Größe der Metastasen als Funktion der Läsions Detektion, Daten aus der Anwendung der Ergebnisdatenbank⁶⁹.

Ab dem 45. Trainingsschritt zeigte das mit den BB Sequenzen trainierte Netzwerk, gemessen an der Validierungsgenauigkeit, eine signifikant bessere Performance als das an konventionellen T1 Daten trainierte Netzwerk ($p < 0,01$). Die Analyse der Evaluationsdatenbank ergab für das mit T1 SE Sequenzen trainierte Netzwerk eine niedrige Spezifität und Sensitivität mit einer AUC von 0,534, während das auf BB Sequenzen basierende Netzwerk mit einer AUC von 0,869 deutlich besser performte (siehe Abb. 16). Die Rate von falsch positiven Ergebnissen lag bei zwei pro Fall. Besonders die Detektion kleinerer Metastasen ($< 15 \text{mm}^2$;

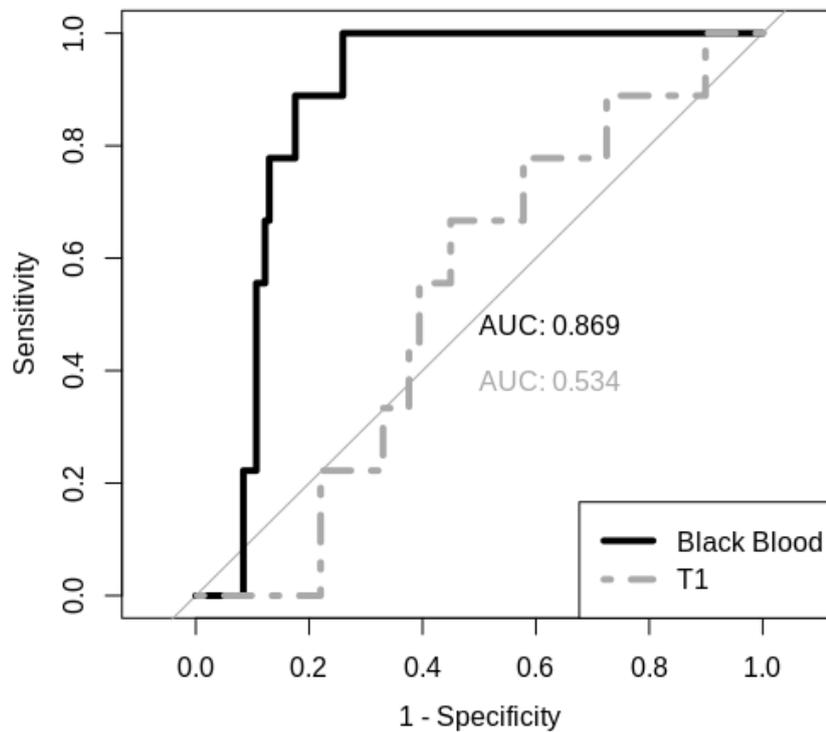


Abb. 16: Sensitivitäts- und Spezifitätskurven für das T1 und BB trainierte Netzwerk⁶⁹.

<5mm SAD) erwies sich sowohl bei der Trainingsdatenbank als auch bei der Ergebnisdatenbank als effektiver durch das BB trainierte Netzwerk ($p < 0,5$; siehe Abb. 15 d)). Die Ergebnisse des Trainings lassen darauf schließen, dass die Leistung des CNNs stark von der Art der Trainingssequenz abhängt. Die BB Sequenzen sind deutlich effektiver für das Training des CNNs als die traditionellen T1 SE MRT Sequenzen. Ein Netzwerk zur Detektion von Hirnmetastasen sollte folglich mit BB Sequenzen trainiert werden. Außerdem ist ein Routineeinsatz von mit BB Sequenzen trainierten CNNs vielversprechend in der radiologischen Diagnostik.

5. Diskussion

Die steigende Inzidenz von Hirnmetastasen in den letzten Jahren ist auf Verbesserungen im Bereich der Therapie und Früherkennung maligner Erkrankungen zurückzuführen^{1,2,3}. Hirnmetastasen sind häufig für den Eintritt einer palliativen Situation verantwortlich, weshalb eine frühe und genaue Diagnostik bedeutend ist⁸. Die Standard Detektionsmethode für Hirnmetastasen ist die MRT Untersuchung, welche der CT Bildgebung durch eine höhere Sensitivität überlegen ist^{1,2,3,9}. Dies liegt an dem deutlich besseren Weichteilkontrast im MRT und der ausgezeichneten Detaildarstellung. Außerdem gibt es die Möglichkeit, durch verschiedene Einstellungen Gewebeeigenschaften differenziert darzustellen. Daher haben wir uns in unserer Studie auf die Verwendung von MRT Sequenzen beschränkt.

Ein allgemeiner Nachteil der MRT Bildgebung ist der zwingende Ausschluss von Patient*innen mit ferromagnetischen Metallimplantaten, wie sie beispielsweise in Prothesen, Herzschrittmachern oder auch Ohrimplantaten enthalten sind. Implantate aus Titan, Gold, Silber oder Kupfer hingegen haben keine Wechselwirkungen mit dem statischen Magnetfeld des MRT. Einige Implantate, wie zum Beispiel Zahnimplantate können jedoch zu Artefakten in den Bildern führen. Außerdem ist die MRT Bildgebung durch die lange Untersuchungsdauer anfällig für Bewegungsartefakte, besonders im Vergleich zur CT Bildgebung. Dies erfordert bei den Patient*innen eine hohe Compliance. Auch die Verwendung der MRT Bildgebung in Notfällen wird durch die verlängerte Untersuchungsdauer häufig vernachlässigt. Im Weiteren ist die MRT Untersuchung aufgrund der Untersuchungsdauer weniger kosteneffizient als die CT Untersuchung. Die Anzahl der Patient*innen die pro Tag eine MRT Untersuchung erhalten, ist allein durch die Dauer der Untersuchung limitiert. Nichtsdestotrotz überwiegen die Vorteile der MRT Bildgebung zur Detektion von Hirnmetastasen und sollten weiterhin als Standard eingesetzt werden.

Zur Kontrastdarstellung wird im MRT ein Gadolinium haltiges Kontrastmittel verwendet. Gadolinium ist eine umstrittene Substanz, da es sich in der Niere und dem Gehirn ablagert⁶³⁻⁶⁵. Welche klinische Relevanz und Konsequenzen diese Ablagerungen nach sich ziehen ist noch nicht geklärt und Gegenstand aktueller Forschung⁶³⁻⁶⁵. Trotzdem ist Gadolinium das Kontrastmittel der ersten Wahl für die MRT Bildgebung. Im Weiteren wird Gadolinium haltiges Kontrastmittel renal ausgeschieden. Daher ist bei der Indikationsstellung für das MRT auf eine ausreichende Nierenfunktion zu achten. Bei stark eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate ist die Gabe von Kontrastmittel kontraindiziert. Da der Einsatz von Kontrastmittel für die Erstellung von BB Sequenzen unerlässlich ist, sollte die Indikation für jede/n Patient*in sorgfältig abgewogen werden.

Die Standardsequenz zur Hirnmetastasendetektion ist aktuell die T1 3D SE Sequenz. Zur Diagnostik von Hirnmetastasen hat die BB Sequenz jedoch das Potenzial, der T1 3D SE Sequenz überlegen zu sein und könnte zukünftig als Standard Sequenz verwendet werden^{13,15}. Sie hat den Vorteil, dass sie besonders kleine Metastasen besser darstellt, da sie das Signal des Blutflusses unterdrückt. Besonders die Erkennung kleinerer Metastasen (<5mm SAD) stellt auch für erfahrene Radiolog*innen eine Herausforderung dar^{7,10,11}. Deshalb verbessern BB Sequenzen die Diagnostik und verringern die Rate an übersehenen Metastasen.

Ein Nachteil der Erstellung von BB Sequenzen ist die zusätzlich notwendige Untersuchungszeit. Aktueller Gegenstand der Forschung ist die künstliche Erstellung von BB Sequenzen aus T1 und T2 Sequenzen, wodurch das Problem der verlängerten Untersuchungszeit in der Zukunft an Relevanz verlieren könnte⁶⁶. Weitere Studien zur Implementierung der BB Sequenz als Standardsequenz zur Hirnmetastasendetektion sind nötig. Es sollte beispielsweise untersucht werden, inwiefern der Einsatz dieser Sequenz die Befundungsdauer und -genauigkeit optimiert in Relation zur längeren Untersuchungsdauer.

In den vergangenen Jahren haben Forschungen zu CAD Modellen den Bereich der medizinischen Bildanalyse dominiert (siehe Tab. 3). Künstliche Intelligenz wird die menschliche Befundung aus ethischen Gründen nicht vollständig ersetzen, kann sie jedoch exakter und effizienter machen. Unterschiedliche CAD basierte Systeme haben sich in der Radiologie bereits bei der Detektion, Segmentierung und Klassifizierung von Tumoren^{35,36,37,38,39,40}, der Prognosebestimmung für die Patient*innen^{37,41,17} und der Abschätzung des Therapieerfolges als hilfreich erwiesen^{37,17}. Ihr großer Vorteil liegt darin, dass sie objektiver und präziser arbeiten. CAD fungieren als Hilfestellung in der Interpretation medizinischer Bilder und werden beispielsweise in der Befundung als 2. Meinung eingesetzt. Ein Nachteil ist, dass viele CAD auf manuelles „Feature Engineering“, also die interaktive Bearbeitung im Rahmen der Programmierung angewiesen sind.

	Jahr	Sensitivität	Falsch Positive	Netzwerk	Verwendete Sequenz
Sugimoto et al.	2009	76	9.4/Patient	-	T1 3D
Ambrosini et al.	2010	90	0.2/Schicht	-	T1 3D
Farjam et al.	2012	94	0.02/Schicht	-	T1 3D
Yang et al.	2013	81	0.4/Patient	-	T1 3D
Yu et al.	2014	95	10.4/Patient	-	T1 3D
Losch et al.	2015	83	7.7/Patient	ConvNet	T1 3D
Perez et al.	2016	88	0.05/Schicht	-	T1 3D
Sunwoo et al	2017	87	302/Patient	feed-forward architecture	T1 3D
Nie et al.	2017	80	5.6/Patient	-	T1 3D
Charron et al.	2018	93	4.4/Patient	Deep Medic	T1 3D
Grovik et al.	2019	94	8.3/Patient	GoogLeNet	T1 3D
Borggrefe/Laukamp et al.	2019	87	5/Patient	Deep Medic	T1 3D
Borggrefe/Shazad et al.	2019	85	1.3/Patient	Ensemble approach	T1 3D
Borggrefe/Kottlors et al.	2019	99	2/Patient	Inception V3	3D Black Blood
Zhang et al.	2020	87	0,24/Schicht	CNN VGG16	T1 3D

Tab. 3: Übersicht über Forschungsergebnisse zum Einsatz von CAD in der Hirnmetastasendetektion.

Neuere Techniken, wie CNNs, haben den Vorteil, dass sie den Schritt des „Feature Engineering“ nicht mehr benötigen und ohne Hilfe von außen lernen. Es gibt unzählige verschiedene CNN Architekturen an denen aktuell geforscht wird. CNNs scheinen von allen künstlichen Intelligenzen das größte Potenzial in der medizinischen Bildanalyse zu haben. Sie ahmen die neuronale Vernetzung des Gehirns nach. Die immer größer und komplexer werdenden Datensätze verlangen nach einer automatisierten Technik, die dadurch keine Einbußen in ihrer Effizienz bekommt. Auch hier kommt den CNNs zugute, dass sie auch bei komplizierteren Datensätzen selbstständig trainieren können. Gleichzeitig stellt dies auch eine Limitation der CNNs dar. Für ihren Einsatz und ihr Training ist eine sehr große Datenmenge nötig, die nicht immer vorhanden ist. Das Vortrainieren der Netzwerke, beispielsweise durch die ImageNet Datenbank, hat es bereits ermöglicht, auch kleinere Datensätze für das Training zu verwenden. Auch die Bildaugmentation kann der Lösung dieses Problems dienen. Nichtsdestotrotz ist die Performance des CNNs weiterhin von der Größe des Bilddatensatzes abhängig.

In unserer Studie haben wir ein vortrainiertes öffentlich zugängliches Netzwerk verwendet, welches nicht mit radiologischen Bildern vortrainiert wurde. Ein Netzwerk, das an radiologischen Bildern trainiert wird, könnte vermutlich noch bessere Gesamtergebnisse erzielen. Trotzdem performte auch das unspezifisch vortrainierte CNN deutlich besser an BB als an T1 Sequenzen bei der Detektion von Hirnmetastasen.

Vorherige Studien zur automatischen Detektion von Hirnmetastasen bereiteten die MRT Bilder durch Feature Extraction und manuelle Segmentierung der Bilder für das CNN vor¹⁸. In unserer Studie verwendeten wir jedoch die unbearbeiteten Bilder und ließen das CNN unüberwacht trainieren. Es nutzte daher vor allem die erlernte Gewichtung durch das Training an nicht radiologischen Bildern. Trotzdem erzielte unsere Studie sehr gute Ergebnisse und unterstreicht das Potenzial der Verwendung von unbearbeiteten Bildern und ausgiebig vortrainierten Netzwerken.

Im Weiteren benötigen CNNs große Rechenleistungskapazitäten und die Art und Weise wie das Netzwerk zu seinem Ergebnis kommt gilt immer noch als „Black Box“. Die einzelnen Rechenoperationen der Schichten sind zwar mathematisch nachvollziehbar, doch die Gesamtheit der Entscheidungsfindung scheint immer noch nicht verstanden⁶⁷. Hohe Sensitivitäts- und Spezifitätsraten des CNNs sind essenziell, da klinische Entscheidungen auf Basis der Ergebnisse der künstlichen Intelligenz fundieren. Auch die Rate von falsch positiven Fällen sollte daher sehr kritisch gesehen werden. Die Anzahl der detektierten Metastasen beeinflusst schließlich Therapie und Prognose für die Patient*innen. In die klinische Entscheidung über die Therapie fließen neben der Auswertung der Bilddaten jedoch auch weitere Punkte wie die Vorerkrankungen und -behandlungen der Patient*innen, andere pathologische Befunde aus den Bilddaten, demographische Faktoren und der Patientenwunsch ein. Daher sollte der Einsatz von CNNs die Diskussion im Tumorboard ergänzen und nicht vollständig ersetzen. Besonders die Berücksichtigung des Patientenwunsches kann nicht durch einen automatisierten Vorgang ersetzt werden, sondern erfordert immer den persönlichen Patientenkontakt.

Aktuell ist die Datenlage zur Nutzung von Deep Learning Netzwerken in der Radiologie noch lückenhaft und muss durch größere Studien verbessert werden. Beispielsweise sollten die Zeitersparnis und Effizienzsteigerung durch die Verwendung von künstlicher Intelligenz objektiv gemessen werden. Auch die Anwendbarkeit auf unterschiedliche Fragestellungen muss weiter untersucht werden.

Unsere Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass die Leistung eines CNNs stark von der Art der Trainingssequenz abhängt. Die BB Sequenzen scheinen deutlich effektiver für das Training des CNNs zu sein als traditionelle T1 SE MRT Sequenzen und haben das Potenzial,

die diagnostische Performance der CNNs zu steigern. Sie erzielten in unserer Studie eine höhere Sensitivität und Spezifität des CNNs als die T1 SE MRT Sequenzen. In anderen Studien war die hohe Rate an falsch positiven Fällen ein großes Problem^{18,45}. Das Netzwerk zeigte eine niedrige Spezifität und Sensitivität mit einer AUC von 0.534 bei Verwendung der T1 SE MRT Sequenzen, während das auf BB Sequenzen basierende Netzwerk, mit einer AUC von 0.869, deutlich besser performte. Mit nur 2 falsch positiven Ergebnissen pro Fall stellt unsere Methode, nach unserem Wissen, die effizienteste BB basierte automatische Detektion von Hirnmetastasen dar. Inwiefern die beiden Sequenzen sich bei der Detektion größerer Läsionen unterscheiden, muss weiter untersucht werden. Unsere Studie reproduziert damit in etwa die Ergebnisse einer anderen Studie, welche in einem anderen Ansatz bereits vorbearbeitete Bilder für das Training des CNNs verwendete und unterstreicht damit die Überlegenheit der BB Sequenzen zur Hirnmetastasendetektion durch CNNs¹⁸. Die etwas kleinere AUC in Bezug auf T1 SE Sequenzen lässt sich vermutlich auf die kleinere Fallzahl in der anderen Studie zurückführen.

Durch unsere Studie lässt sich objektiv beweisen, dass BB Sequenzen geeigneter zur Detektion von kleineren Hirnmetastasen (<5mm SAD) durch CNNs als T1 SE MRT Sequenzen sind. Sie erleichtern die Differenzierung zwischen kleinen Blutgefäßen und Metastasen für das Netzwerk und auch das menschliche Auge. Diese Beobachtung wurde bereits in der Vergangenheit durch verschiedene Studien belegt^{13,15,42,14}. BB Sequenzen stellen daher eine alternative Trainingssequenz zu konventionellen Sequenzen bei der Detektion besonders kleiner Hirnmetastasen durch CNNs dar, da gerade deren Detektion sich in der Vergangenheit als problematisch erwiesen hat^{43,44}. BB Sequenzen erleichtern auch die Detektion durch Radiolog*innen und sollten daher im klinischen Alltag als Sequenz zur Hirnmetastasendetektion zum Einsatz kommen^{13;14,15,42}.

Nachteile unserer Studie sind die kleine Fallzahl und der monozentrische Ansatz. Außerdem war die verwendete Voxel Größe der T1 SE und BB Sequenzen unterschiedlich, wodurch die Erkennbarkeit der Hirnmetastasen beeinträchtigt sein könnte. Wir verwendeten jedoch nur Bilder mit deutlich sichtbaren Hirnmetastasen für das menschliche Auge. Da die Kodierung der T1 SE und BB Sequenzen unterschiedlich ist, besteht im Weiteren die Möglichkeit, dass die BB Bilder mehr Informationen enthalten, die im Zwischenschichtabstand der T1 SE Sequenzen verloren gehen.

Unabhängig dieser Limitationen konnten wir anschaulich belegen, dass BB Sequenzen den T1 SE Sequenzen überlegen sind. Obwohl unsere Studie, nach unserem Wissen, die größte Studie zur Anwendung von CNNs und BB Sequenzen zur Detektion von Hirnmetastasen ist, könnte eine größere Studie mit höheren Fallzahlen die Sensitivität und Spezifität weiter erhöhen und auch die Diagnostik weiterer Hirntumore einbeziehen. So könnten ggf. auch

sequenztypische Gründe für die Detektion oder auch die Übergehung von Läsionen besser verstanden werden. Erste Ergebnisse zeigen, dass die simultane Verwendung verschiedener Sequenzen durch das CNN die Hirntumor Diagnostik verbessern⁶⁸. Auch in Bezug auf die Detektion von Hirnmetastasen durch CNNs scheint dies zuzutreffen⁵¹. Daher sollten weitere Studien zur Multiparametrische MRT Studien mit Anwendung von CNNs folgen.

Um die Anwendung der CNNs zur Hirnmetastasendetektion für die klinische Routine zu implementieren, muss die automatische Detektion in den radiologischen Workflow eingebracht werden. Das Netzwerk arbeitet dabei im Hintergrund und analysiert die Sequenzen. Zum Zeitpunkt der Befundung durch die Radiolog*innen sollten die Ergebnisse der Metastasen Analyse vorliegen und von den Radiolog*innen als Hilfestellung genutzt werden.

Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass selbst erfahrene Radiolog*innen, besonders bei kleinen Metastasen, Fehler bei der Diagnose machen. Durch den unterstützenden Einsatz künstlicher Intelligenz können diese Fehler minimiert werden. Somit können die Dauer und Genauigkeit der Befundung in Zukunft verbessert werden. Da die Prognose und Therapieentscheidung für die Patient*innen von der Anzahl der gefundenen Hirnmetastasen abhängig sind, ist es essenziell, dass die Rate an übersehenen Metastasen minimiert wird. Auch die Detektion der Metastasen im frühen Stadium, wenn sie noch sehr klein sind, kann sich positiv auf die Therapieplanung auswirken. Nach unserer Kenntnis ist unsere Studie die aktuell größte Studie im Bereich der Metastasen-Detektion durch CNNs anhand von BB Sequenzen. Weitere Verbesserungen der Algorithmen mit größeren Fallzahlen könnten die Detektionsrate, die Spezifität und Sensitivität weiter verbessern. Auch der klinische Einsatz der CNNs und deren Nutzen sollten weiter erforscht werden. Darüber hinaus erscheint ein Abgleich mit der histologischen Diagnose, der durch das CNN detektierten Metastasen, sowie der Vergleich mit der Performance erfahrener Radiolog*innen sinnvoll.

Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass ein CNN zur Detektion von Hirnmetastasen geeignet ist und den klinischen Alltag maßgeblich unterstützen kann. Ein mit den entsprechenden Sequenzen trainiertes CNN erkennt Hirnmetastasen effizienter in MRT BB Sequenzen als der bisherige klinische Goldstandard, die T1 3D SE Sequenzen. Durch Verwendung von BB Sequenzen lassen sich sowohl die diagnostische Sensitivität und Spezifität als auch die Rate an falsch positiven Ergebnissen bei der Befundung optimieren. Die BB MRT Sequenz bietet, durch die Unterdrückung des Blutsignals, aktuell die beste Möglichkeit zur Detektion von Hirnmetastasen. Besonders bei kleinen Metastasen konnten sie ihre Überlegenheit gegenüber 3D T1 SE Sequenzen zeigen. Daher sollten die BB Sequenzen zukünftig als Standard zur Detektion von Hirnmetastasen verwendet werden. Dies gilt sowohl für die Befundung durch die Radiolog*innen als auch für die Detektion durch ein CNN. Die Anwendung von CNNs kann als orientierende Hilfestellung für Radiolog*innen dienen und hat

das Potenzial die Diagnostik effizienter und sensitiver zu gestalten. Damit kann sie einen direkten Effekt auf die Therapie und Prognose für die Patient*innen haben.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2865–72.
- 2 Shen CJ, Lim M, Kleinberg LR. Controversies in the Therapy of Brain Metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2016; **17**: 46.
- 3 Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2012; **14**: 48–54.
- 4 Barnholtz-Sloan JS, Yu C, Sloan AE, *et al.* A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro Oncol* 2012; **14**: 910–8.
- 5 Li Y, Jin G, Su D. Comparison of Gadolinium-enhanced MRI and 18FDG PET/PET-CT for the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients. *Oncotarget* 2017; **8**: 35743–9.
- 6 Ranjan T, Abrey LE. Current management of metastatic brain disease. *Neurotherapeutics* 2009; **6**: 598–603.
- 7 Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996; **78**: 1781–8.
- 8 Fabi A, Felici A, Metro G, *et al.* Brain metastases from solid tumors. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; **30**: 10.
- 9 Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011
<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-89569-5>.
- 10 Gavrilocic IT, Posner JB. Brain metastases. *J Neurooncol* 2005; **75**: 5–14.
- 11 Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics* 2007; **27**: 525–51.
- 12 Schmieder K, Keilholz U, Combs S. The Interdisciplinary Management of Brain Metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2016; **113**: 415–21.
- 13 Yoneyama M, Nakamura M, Tabuchi T, *et al.* Whole-brain black-blood imaging with magnetization-transfer prepared spin echo-like contrast. *Radiol Phys Technol* 2013; **6**: 431–6.

- 14 Hasegawa H, Ashikaga R, Okajima K, *et al.* Comparison of lesion enhancement between BB Cube and 3D-SPGR images for brain tumors with 1.5-T magnetic resonance imaging. *Jpn J Radiol* 2017; **35**: 463–71.
- 15 Park J, Kim EY. Contrast-enhanced, three-dimensional, whole-brain, black-blood imaging. *Magn Reson Med* 2010; **63**: 553–61.
- 16 Doi K. Current status and future potential of computer-aided diagnosis in medical imaging. *Br J Radiol* 2005; **78 Spec No**: S3–19.
- 17 Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, *et al.* Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 2014; **5**: 4006.
- 18 Yang S, Nam Y, Kim M-O, Kim EY, Park J, Kim D-H. Computer-aided detection of metastatic brain tumors using magnetic resonance black-blood imaging. *Invest Radiol* 2013; **48**: 113–9.
- 19 Ambrosini RD, Wang P, O'Dell WG. Computer-aided detection of metastatic brain tumors using automated three-dimensional template matching. *J Magn Reson Imaging* 2010; **31**: 85–93.
- 20 Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, *et al.* Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors. *Neuro Oncol* 2017; **19**: 162–74.
- 21 Herold G. Innere Medizin 2020. Köln: Gerd Herold, 2020.
- 22 Joosse SA, Gorges TM, Pantel K. Biology, detection, and clinical implications of circulating tumor cells. *EMBO Mol Med* 2015; **7**: 1–11.
- 23 Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999; **44**: 275–81.
- 24 Kaal EC, Niël CG, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 2005; **4**: 289–98.
- 25 Chappell PM, Pelc NJ, Foo TK, Glover GH, Haros SP, Enzmann DR. Comparison of lesion enhancement on spin-echo and gradient-echo images. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; **15**: 37–44.
- 26 Schwarzmüller-Erber G, Stanek B, Silberstein E. Angewandte Magnetresonanztomographie, 2., aktual. Wien: Facultas, 2012.
- 27 Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, Fröhlich JM. Wie funktioniert MRI?, 7., überar. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.

- 28 Schild HH. MRI made easy. Berlin: H. Heenemann GmbH, 1997.
- 29 Suh CH, Jung SC, Kim KW, Pyo J. The detectability of brain metastases using contrast-enhanced spin-echo or gradient-echo images: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* 2016; **129**: 363–71.
- 30 Kwak H-S, Hwang S, Chung G-H, Song J-S, Choi E-J. Detection of small brain metastases at 3 T. *Clin Imaging* 2015; **39**: 571–5.
- 31 Reichert M, Morelli JN, Runge VM, *et al.* Contrast-enhanced 3-dimensional SPACE versus MP-RAGE for the detection of brain metastases. *Invest Radiol* 2013; **48**: 55–60.
- 32 Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, *et al.* Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012; **22**: 695–702.
- 33 Inoue K, Maeda M, Umino M, Takase S, Yamahata T, Sakuma H. Cervical carotid plaque evaluation using 3D T1-weighted black-blood magnetic resonance imaging: Comparison of turbo field-echo and turbo spin-echo sequences. *Eur J Radiol* 2016; **85**: 1035–9.
- 34 Treitl KM, Maurus S, Sommer NN, *et al.* 3D-black-blood 3T-MRI for the diagnosis of thoracic large vessel vasculitis: A feasibility study. *Eur Radiol* 2017; **27**: 2119–28.
- 35 Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, *et al.* Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magn Reson Med* 2009; **62**: 1609–18.
- 36 Skogen K, Ganeshan B, Good C, Critchley G, Miles K. Measurements of heterogeneity in gliomas on computed tomography relationship to tumour grade. *J Neurooncol* 2013; **111**: 213–9.
- 37 Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer* 2018; **18**: 500–10.
- 38 Orringer DA, Pandian B, Niknafs YS, *et al.* Rapid intraoperative histology of unprocessed surgical specimens via fibre-laser-based stimulated Raman scattering microscopy. 2017; **1**: 0027.
- 39 Laukamp KR, Thiele F, Shakirin G, *et al.* Fully automated detection and segmentation of meningiomas using deep learning on routine multiparametric MRI. *Eur Radiol* 2019; **29**: 124–32.

- 40 Akkus Z, Galimzianova A, Hoogi A, Rubin DL, Erickson BJ. Deep Learning for Brain MRI Segmentation. *J Digit Imaging* 2017; **30**: 449–59.
- 41 Kolossváry M, Kellermayer M, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Cardiac Computed Tomography Radiomics. *J Thorac Imaging* 2018; **33**: 26–34.
- 42 Kammer NN, Copenrath E, Treitl KM, Kooijman H, Dietrich O, Saam T. Comparison of contrast-enhanced modified T1-weighted 3D TSE black-blood and 3D MP-RAGE sequences for the detection of cerebral metastases and brain tumours. *Eur Radiol* 2016; **26**: 1818–25.
- 43 Kikuchi K, Hiwatashi A, Togao O, *et al.* 3D MR sequence capable of simultaneous image acquisitions with and without blood vessel suppression. *Eur Radiol* 2015; **25**: 901–10.
- 44 Takahiro Sugimoto, B.S., Shigehiko Katsuragawa PD., Toshinori Hirai, M.D.², Ryuji Murakami, M.D.², and Yasuyuki Yamashita M. Computerized Detection of Metastatic Brain Tumors on Contrast-Enhanced 3D MR Images by Using a Selective Enhancement Filter. In: Dössel O, Schlegel W, eds. IFMBE proceedings. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.
- 45 Sunwoo L, Kim YJ, Choi SH, *et al.* Computer-aided detection of brain metastasis on 3D MR imaging. *PLoS One* 2017; **12**: e0178265.
- 46 Pérez-Ramírez Ú, Arana E, Moratal D. Brain metastases detection on MR by means of three-dimensional tumor-appearance template matching. *J Magn Reson Imaging* 2016; **44**: 642–52.
- 47 Menze BH, Jakab A, Bauer S, *et al.* The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS). *IEEE Trans Med Imaging* 2015; **34**: 1993–2024.
- 48 Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Commun ACM* 2017; **60**: 84–90.
- 49 Nasrullah N, Sang J, Alam MS, Mateen M, Cai B, Hu H. Automated Lung Nodule Detection and Classification Using Deep Learning Combined with Multiple Strategies. *Sensors (Basel)* 2019; **19**: 3722.
- 50 Charron O, Lallement A, Jarnet D, Noblet V, Clavier J-B, Meyer P. Automatic detection and segmentation of brain metastases on multimodal MR images with a deep convolutional neural network. *Comput Biol Med* 2018; **95**: 43–54.
- 51 Grøvik E, Yi D, Iv M, Tong E, Rubin D, Zaharchuk G. Deep learning enables automatic detection and segmentation of brain metastases on multisequence MRI. *J Magn*

- Reson Imaging* 2020; **51**: 175–82.
- 52 Farjam R, Parmar HA, Noll DC, Tsien CI, Cao Y. An approach for computer-aided detection of brain metastases in post-Gd T1-W MRI. *Magn Reson Imaging* 2012; **30**: 824–36.
- 53 Laukamp KR, Pennig L, Thiele F, *et al.* Automated Meningioma Segmentation in Multiparametric MRI: Comparable Effectiveness of a Deep Learning Model and Manual Segmentation. *Clin Neuroradiol* 2021; **31**: 357–366.
- 54 Perkuhn M, Stavrinou P, Thiele F, *et al.* Clinical Evaluation of a Multiparametric Deep Learning Model for Glioblastoma Segmentation Using Heterogeneous Magnetic Resonance Imaging Data From Clinical Routine. *Invest Radiol* 2018; **53**: 647–54.
- 55 Laukamp KR, Shakirin G, Baeßler B, *et al.* Accuracy of radiomics-based feature analysis on multiparametric MR images for non-invasive meningioma grading. *World Neurosurg* 2019; **132**: e366–90.
- 56 Zhang M, Young GS, Chen H, *et al.* Deep-Learning Detection of Cancer Metastases to the Brain on MRI. *J Magn Reson Imaging* 2020; **52**: 1227–36.
- 57 Lee H, Grosse R, Ranganath R, Ng AY. Unsupervised learning of hierarchical representations with convolutional deep belief networks. *Commun ACM* 2011; **54**: 95.
- 58 Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, *et al.* A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal* 2017; **42**: 60–88.
- 59 Szegedy C, Vanhoucke V, Ioffe S, Shlens J, Wojna Z. Rethinking the Inception Architecture for Computer Vision. In: 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Las Vegas, NV, USA, 2016: 2818–26.
- 60 Ding Y, Sohn JH, Kawczynski MG, *et al.* A Deep Learning Model to Predict a Diagnosis of Alzheimer Disease by Using 18F-FDG PET of the Brain. *Radiology* 2019; **290**: 456–64.
- 61 Jung A. GitHub - aleju/imgaug: Image augmentation for machine learning experiments. GitHub. 2015. <https://github.com/aleju/imgaug> (accessed June 30, 2021).
- 62 Xavier Robin; Natacha Turck; Alexandre Hainard; Natalia Tiberti; Frédérique Lisacek; Jean-Charles, Müller S and M. pROC: an open-source package for R and S+; compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2011; **12**: 77.
- 63 Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in

- the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 564–70.
- 64 Pasquini L, Napolitano A, Visconti E, *et al.* Gadolinium-Based Contrast Agent-Related Toxicities. *CNS Drugs* 2018; **32**: 229–40.
- 65 Ramalho M, Ramalho J, Burke LM, Semelka RC. Gadolinium Retention and Toxicity—An Update. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; **24**: 138–46.
- 66 Jun Y, Eo T, Kim T, *et al.* Deep-learned 3D black-blood imaging using automatic labelling technique and 3D convolutional neural networks for detecting metastatic brain tumors. *Sci Rep* 2018; **8**: 9450.
- 67 Soffer S, Ben-Cohen A, Shimon O, Amitai MM, Greenspan H, Klang E. Convolutional Neural Networks for Radiologic Images: A Radiologist’s Guide. *Radiology* 2019; **290**: 590–606.
- 68 Sadad T, Rehman A, Munir A, *et al.* Brain tumor detection and multi-classification using advanced deep learning techniques. *Microsc Res Tech* 2021; **84**: 1296–308.
- 69 Kottlors J, Geissen S, Jendreizik H, *et al.* Contrast-Enhanced Black Blood MRI Sequence Is Superior to Conventional T1 Sequence in Automated Detection of Brain Metastases by Convolutional Neural Networks. *Diagnostics* 2021; **11**: 1016.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Metastasierungskaskade.
- Abb. 2: 2 a): Das Wasserstoffproton kreist um das Elektron der Hülle.
2 b): Das Proton dreht sich um sich selbst, wie ein Kreisel (Spin). Es besitzt einen Drehimpuls, wodurch es nach der räumlichen Lage der Rotationsachse strebt.
2 c): Ein rotierendes Proton erzeugt eine elektrische Ladung, die sich wie ein kleiner Magnet verhält.
- Abb. 3: Ausrichtung der Protonenspins nach der Abgabe eines Hochfrequenzimpulses.
3 a): Rotation der Spins in unbestimmte Richtung ohne den Einfluss eines Magnetfeldes.
3 b): Ausrichtung der Spins im Magnetfeld in Richtung des Hauptmagnetfeldes B_0 , dadurch Erzeugung einer Längsmagnetisierung M_z .
3 c): Ein definierter Hochfrequenzimpuls lenkt diesen Vektor der Längsmagnetisierung um einen bestimmten Winkel aus (in diesem Beispiel 90°).
3 d): Durch den Hochfrequenzimpuls entsteht eine transversale Magnetisierung, welche in der Empfangspule als Wechselspannung messbar ist.
- Abb. 4: Der K Raum. Jede Messung liegt auf einer anderen K_y Koordinate.
- Abb. 5: Darstellung der SE Sequenz. Auf den 90° Impuls folgt ein 180° Impuls.
- Abb. 6: Double Inversion Recovery in der BB Bildgebung. Die schwarzen Pfeile zeigen die longitudinale Magnetisierung der Protonen im Blut in den entsprechenden Voxeln.
- Abb. 7: Schematischer Aufbau eines CNN.
- Abb. 8: Architektur von Inception V3. Das Netzwerk besteht aus 11 Modulen (gestrichelte Linien). Von links nach rechts: rot: 3x Inception V3 Modul A, gelb: Grid Size Reduction, rot: 4x Inception V3 Modul B, grün: Grid Size

Reduction, blau: 2x Inception V3 Modul C. Darauf folgt die Hilfsklassifizierungsschicht und 3 Fully Connected Layers. Die finale Schicht ist eine Softmax Layer zur Verlust Berechnung.

- Abb. 9: Inception V3 Modul A.
9 a): ursprüngliche Inception Filterarchitektur
9 b): Inception V3 Modul A: ein 5x5 Filter wird durch zwei 3x3 Filter ersetzt.
- Abb. 10: Inception V3 Modul B, n=7.
10 a) ursprüngliche Inception Filterarchitektur.
10 b) zwei 7x7 Filter werden durch zwei 7x1 und zwei 1x7 Filter ersetzt.
- Abb. 11: Inception V3 Modul C. Hochdimensionale Analyse mit asymmetrischer Faktorisierung.
- Abb. 12: Durchmesser der detektierten Hirnmetastasen.
- Abb. 13: links: BB Sequenz mit Metastasen-suspekten Läsionen im rechten Thalamus, rechts: korrespondierende Axiale T1 Sequenz.
- Abb. 14: Flow Chart zur Patient*innenselektion und Bildvorbereitung.
- Abb. 15: 15 a): Trainings- und Validierungsgenauigkeit der BB und
15 b): T1 Datenbank,
15 c): Validierungsgenauigkeit der BB und T1 Datenbank,
15 d): Größe der Metastasen als Funktion der Läsions Detektion, Daten aus der Anwendung der Ergebnisdatenbank.
- Abb. 16: Sensitivitäts- und Spezifitätskurven für das T1 und BB trainierte Netzwerk.

7.2. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Zusammenhang zwischen Repetitionszeit, Echozeit und Gewichtung des Bildes.
- Tab. 2 Primärtumore der Hirnmetastasen
- Tab. 3: Übersicht über Forschungsergebnisse zum Einsatz von CAD in der Hirnmetastasendetektion.

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Diese Arbeit basiert auf den Untersuchungen, die im Rahmen einer Studie des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln zur Detektion von Hirnmetastasen durch Convolutional neural networks in Black Blood und T1 MRT Sequenzen durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse des Projektes wurden bereits 2019 auf dem Kongress der Radiological Society of North America mit einem Poster vorgestellt. Außerdem veröffentlichten wir im Juni 2021 ein Paper in der Fachzeitschrift *Diagnostics* (**Kottlors J, Geissen S, Jendreizik H et al. Contrast-Enhanced Black Blood MRI Sequence Is Superior to Conventional T1 Sequence in Automated Detection of Brain Metastases by Convolutional Neural Networks. *Diagnostics* 2021; 11: 1016.**). Da meine Dissertation auf Basis der dazu gehörigen Studie verfasst wurde, gibt es entsprechende Überschneidungen der Daten.