

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Maintz

# **Multiparametrisches maschinelles Lernen für die Detektion und die Nachverfolgung von Glioblastomen in klinischen Bilddaten der Magnet-Resonanz-Tomographie**

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

vorgelegt von  
Lutz Rehr  
aus Sassenberg

promoviert am 29. Oktober 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Schlamann  
2. 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.<sup>1</sup>

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

Prof. Dr. Marc Schlamann  
Dr. Michael Perkuhn  
Dr. Rahil Shazad

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.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der Uniklinik Köln und weiteren Instituten bei der routinemäßigen Untersuchung von Glioblastompatienten erhoben und zur Verfügung gestellt.

Die manuelle Annotierung führte ich nach den mit Dr. Perkuhn und Dr. Shazad entwickelten Vorgaben durch.

Die Annotierung und Auswertung der automatischen Segmentierungen erfolgte mit dem Programm IntelliSpace Discovery (Phillips Healthcare, Best, the Netherlands).

Das Training des DeepMedic Algorithmus (BioMedIA Group, Imperial College of London) mit den manuellen Annotierungen erfolgte mit Unterstützung durch Dr. Shazad.

Die statistische Auswertung der Daten habe ich mit dem Programm SPSS (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 28.0. NY: IBM Corp) durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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 22.05.2024

Unterschrift: .....

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die bei der Verwirklichung dieses Projekts mitgewirkt haben. Ohne den langen Atem und die Hilfe meiner Betreuer wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Bei Prof. Dr. Marc Schlamann bedanke ich mich für die Betreuung als Doktorvater und die Möglichkeit der Promotion an dem spannenden Thema Künstliche Intelligenz.

Im Besonderen bedanke ich mich bei Dr. Michael Perkuhn für die Betreuung und Unterstützung von der Projektentwicklung bis zur Ausarbeitung. Mit Engagement und wissenschaftlicher Expertise vermittelte mir Dr. Perkuhn wichtige Inhalte und Zusammenhänge. Durch seine Anregungen und Korrekturen entwickelte sich der rote Faden dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Rahil Shazad für sein kontinuierliches Engagement bei der Projektdurchführung bedanken. Fragen zur Projektdurchführung und IT, im besonderen Künstliche Intelligenz, wurden stets ausführlich und verständlich beantwortet.

Ich möchte mich bei allen Personen des Institutes für Neuroradiologie sowie der Forschungsgruppe für die Unterstützung, sei es die Beantragung von Zugangsdaten oder Wissensvermittlung, bedanken. Ich wurde stets mit einem offenen Ohr für Fragen und Probleme empfangen. Unwegsamkeiten konnten meist schnell und unkompliziert aus dem Weg geräumt werden.

Mein letzter Dank geht an mein privates Umfeld. Einmal zu oft mussten Sie sich anhören „ich muss noch Doktorarbeit machen“. Zuspruch und Unterstützung von Familie und Freunden half mir so manches Mal aus einem Motivationstief und förderte mein kontinuierliches Arbeiten an diesem Projekt.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>10</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
2.1. Glioblastom	12
2.1.1. Pathogenese und Molekulargenetische Veränderungen	14
2.1.2. Risikofaktoren	15
2.1.3. Früherkennung und Prävention	16
2.1.4. Symptome	16
2.1.5. Diagnostik	17
2.1.6. Bildgebende Diagnostik	17
2.1.7. Computertomographie	17
2.1.8. Magnet-Resonanz-Tomographie	17
2.1.9. Weitere bildgebende Verfahren	21
2.1.10. Neuropathologie und Klassifikation	21
2.1.11. Therapie	22
2.1.12. Operation	22
2.1.13. Strahlentherapie	24
2.1.14. Medikamentöse Therapie	25
2.1.15. Pseudoprogression	26
2.1.16. Rezidive	27
2.1.17. Nicht kontrastmittelanreichernder Tumoranteil	28
2.1.18. Prognose	29
2.2. Künstliche Intelligenz	30
2.3. Automatische Segmentierung	32
2.4. DeepMedic Algorithmus	34
2.4.1. Konvolutionale Neuronale Netzwerke	34
2.4.2. Fully Connected Conditional Random Field	36
2.5. Aktuelle Bewertung des Tumors	37
2.5.1. Mac-Donald-Kriterien	37
2.5.2. RANO-Kriterien	40
2.5.3. Allgemeines zur Progressionsbeurteilung	41
2.6. Volumetrische und fortgeschrittene Vermessung	41

2.7.	Fragestellung	42
<b>3.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>44</b>
3.1.	Arbeitsprogramm	44
3.2.	Studienpopulation	45
3.3.	Material	46
3.4.	Annotierung	46
3.4.1.	Annotierungsprotokoll	47
3.4.2.	Qualitätskontrolle Schnittbilder	48
3.4.3.	Manuelle Annotierung	48
3.4.4.	Qualitätskontrolle der Annotierungen	50
3.5.	Training und Segmentierung	50
3.5.1.	Automatische Segmentierung	52
3.5.2.	Pre-Processing	52
3.5.3.	Bias-Field Korrektur	53
3.5.4.	Koregistrierung	53
3.5.5.	Brain-Mask	54
3.5.6.	Normalisierung	54
3.5.7.	Resampling	54
3.5.8.	Deep Learning Modell	54
3.5.9.	Post-Processing	55
3.5.10.	Auswertung der Segmentierungen	55
3.6.	Statistische Auswertung	56
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>57</b>
4.1.	Manuelle Annotierung	57
4.2.	Automatische Segmentierung	57
4.3.	Klinische Integration	62
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>63</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>72</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>78</b>

<b>7.1. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>78</b>
<b>7.2. Tabellenverzeichnis</b>	<b>79</b>

## Abkürzungsverzeichnis

In dieser Arbeit finden wiederholt Fachbegriffe Verwendung, welche aus der englischen Sprache stammen. Häufig gibt es keine eindeutige Übersetzung in die deutsche Sprache. Können diese nicht sinnhaft ins Deutsche übersetzt werden, verbleiben diese im Englischen.

Abkürzung	Deutsch	Englisch
-mut	Mutiert	-
-wt	Wildtyp	-
ADC	Apparente Diffusionskoeffizient	-
BRATS	-	Brain-Tumor-Segmentation
CNN	Konvolutionales Neuronales Netzwerk	Convolutional Neural Network
CRF	-	Conditional Random Field
CT	Computertomographie	-
DICOM	-	Digital Imaging and Communications in Medicine
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung	Diffusion-Weighted-Imaging
DNA	Desoxyribonukleinsäure	-
DSC	-	Dice Similarity Coefficient
EEG	Elektroencephalografie	-
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor	Epidermal-Growth-Factor
EGFR	Endothelialwachstumsfaktor Rezeptor	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
FLAIR	-	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery
GBM	Glioblastoma multiforme	-
Gy	Gray	-
IDH	Isocitratdehydrogenase	-
ISLES	-	Ischemic-Stroke-Lesion-Segmentation
KI	Künstliche Intelligenz	Artificial Intelligence
KM	Kontrastmittel	-
KNN	Künstliche Neuronale Netzwerke	Artificial Neural Networks

MGMT	O <sup>6</sup> -Methylguanin-DNA-Methyltransferase	-
ML	Maschinelles Lernen	Machine Learning
MRS	Magnet-Resonanz-Spektroskopie	-
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie	-
NIFTI	-	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
OP	Operation	-
OS	Gesamtüberleben	Overall-Survival
PACS	-	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronen-Emissions-Tomographie	-
PFS	Progressionsfreies Überleben	Progression-Free-Survival
r	Pearson Korrelationskoeffizient	-
RANO	-	Response Assessment in Neuro-Oncology
RR	Ansprechen der Therapie	Response-Rate
TMZ	Temozolomid	-
VEGF	Endothelialwachstumsfaktor	Vascular-Endothelial-Growth-Factor
VEGFA	Endothelialwachstumsfaktor Antikörper	Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Antibody
VOI	-	Volume of Interest
VOI <sub>as</sub>	VOI automatische Segmentierung	-
VOI <sub>ma</sub>	VOI manuelle Annotierung	-
Voxel	Volumenelement	Volume Element
WHO	Weltgesundheitsorganisation	World-Health-Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem	-
n	Schnittmenge	-

## 1. Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit dem Training eines Deep Learning Algorithmus für die Detektion und die Nachverfolgung von Glioblastomen in klinischen Bilddaten der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).

Das Glioblastom ist der häufigste und gleichzeitig aggressivste Hirntumor des Menschen.

Für Diagnostik und Follow-Up wird das MRT genutzt. Aktuell erfolgt die Progressionsbeurteilung mittels 2-dimensionaler Vermessung des Kontrastmittel (KM) anreichernden Tumoranteils nach den Mac-Donald- bzw. RANO-Kriterien sowie den Flair Hyperintensitäten Anteilen.

Das Glioblastom wächst in sehr irregulären Strukturen. Irreguläre Strukturen sind mit 2-dimensionaler Vermessung nicht optimal zu erfassen. Die manuelle Volumetrie gilt als Goldstandard bei der Auswertung. Im klinischen Alltag ist dies zu aufwendig und nicht sinnvoll durchführbar. Die automatische Segmentierung erlaubt eine Implementierung des Goldstandards in den klinischen Workflow.

Technische Lösungen zur automatischen Segmentierung verzeichnen in den letzten Jahren große Fortschritte. Deep Learning Modell basierte Algorithmen, wie der in dieser Arbeit genutzte DeepMedic Algorithmus, können dabei sehr vielversprechende Resultate erzielen.

Zum Vergleich und zur Evaluation wird seit 2012 die BRATS-Challenge durchgeführt. Der DeepMedic Algorithmus besteht aus einem Konvolutionalen Neuronalen Netzwerk, gefolgt von einem Conditional Random Field zur Segmentierung der Tumorbestandteile. Das Training des Algorithmus erfolgte nach dem Prinzip des Transfer Learning, initial mit den Segmentierungen der BRATS-Challenge 2015 sowie Glioblastomen vor und nach Operationen.

Im Zuge dieser Arbeit wurden die Parameter des Algorithmus mit den manuellen Annotierungen der Tumorkomponenten des Glioblastoms im Follow-Up angepasst. Die Tumorkomponenten KM anreichernder Tumoranteil, Tumorköhle und Nekrose sowie das Perifokalödem inklusive des infiltrierenden nicht KM anreichernden Tumoranteils wurden in routinemäßig erhobenen MRT-Sequenzen annotiert. Das Training erfolgte nach der 5-Fold Cross-Validation Methode.

Zur Validierung des Trainingserfolgs und Beurteilung der Segmentierungsqualität des Algorithmus wurden die automatischen Segmentierungen mit den manuellen Annotierungen verglichen, die Volumina mittels Pearson Korrelationskoeffizient ( $r$ ) und die Überlagerung mittels Dice Similarity Coefficient (DSC).

Der KM anreichernde Tumoranteil wurde mit  $r$  0,76 und einem durchschnittlichen DSC von 0,5 segmentiert, das Perifokalödem mit  $r$  0,93 und einem DSC von 0,64, die Tumorköhle und Nekrose mit  $r$  0,94 und einem DSC von 0,67.

Die aktuellen Bewertungskriterien legen einen Schwellenwert von 10mm für die Messstrecken des KM anreichernden Tumoranteils zugrunde. Bei einem Schwellenwert von  $3\text{cm}^3$  für den KM anreichernden Tumoranteil verbesserte sich der durchschnittliche DSC auf 0,66.

Die Resultate dieser Arbeit zeigen, dass eine Nachverfolgung des Glioblastoms im Follow-UP mittels automatischer Segmentierung möglich ist. Der genutzte Algorithmus segmentierte vollautomatisch und zuverlässig die Tumorbestandteile. Die Schwierigkeit der automatischen Segmentierung lag bei tumorfreien MRT-Bildern oder geringen Volumen der Kontrastmittelanreicherung.

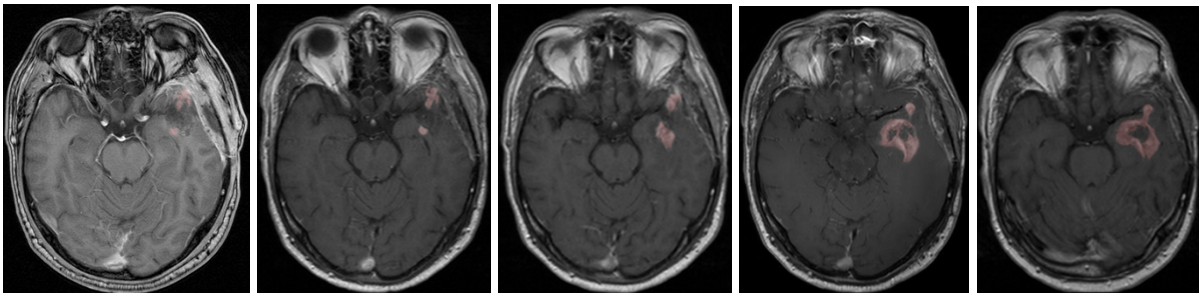
Damit die automatische Segmentierung im klinischen Alltag implementiert werden kann, bedarf es weiterem Training des Algorithmus, auch im Umgang mit tumorfreien Daten und Daten anderer Tumore.

Neben der Segmentierungsqualität ist auch die Aussagekraft der segmentierten Volumina im klinischen Alltag entscheidend. Volumetrische Daten sollten evaluiert und in den Kriterien zur Progressionsbeurteilung integriert werden.

## 2. Einleitung

Das Glioblastoma multiforme (GBM) ist der aggressivste und gleichzeitig häufigste hirneigene Tumor des Menschen<sup>1</sup>. In der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehört das Glioblastom zu Kategorie 4 mit höchster Malignität und schlechtester Prognose<sup>2</sup>. Das mediane Überleben beträgt je nach Subtyp und zugrunde liegenden Daten ungefähr 15 Monate<sup>3</sup>. Der Terminus Glioblastoma multiforme stammt ursprünglich aus der Histologie und beschreibt das pleomorphe Bild der Zellen unter dem Mikroskop<sup>4</sup>. Das GBM wird in Kapitel 3 detailliert behandelt.

Die Entwicklung und Einführung neuer Technologien wie Bildgebung oder Mikroskopie konnten die Medizin revolutionieren. Künstliche Intelligenz (KI) besitzt das Potential die Medizin in ähnlicher Form fundamental zu verändern<sup>5</sup>. Die immer leistungsfähigere Datenverarbeitung erlaubt die zunehmende Entwicklung und Integration von KI im klinischen Alltag<sup>6</sup>. Segmentierung von Pathologien des Zentralnervensystems (ZNS), wie dem GBM, zeigen in den letzten Jahren signifikante Fortschritte. Besonders unter Nutzung von Software aus dem Bereich der KI können sehr vielversprechende Resultate bei Identifikation und Segmentierung von Hirntumoren erzielt werden<sup>7</sup>. In Kapitel 4, 5 und 6 wird KI, automatische Segmentierung und der genutzte Algorithmus detailliert beschrieben.



*Abbildung 1 Automatische Segmentierung eines Glioblastoms  
Dargestellt sind die automatischen Segmentierungen des kontrastmittelanreichernden  
Tumoranteils eines Glioblastoms im Follow-Up.*

### 2.1. Glioblastom

Hirntumore werden in primäre und sekundäre Tumore unterteilt. Die „hirneigenen“ primären Tumore entstehen aus Zellen des Gehirns oder der Meningen. Sekundäre Tumore haben ihren Ursprung außerhalb des ZNS. Oftmals handelt es sich um Lymphome oder Metastasen anderer Tumore. Primäre Hirntumore entstehen meist aus dem Nähr- und Stützgewebe des ZNS, den Gliazellen. Mit einer Häufigkeit von 70% sind Gliome die häufigsten primären Hirntumore. Je nach Studie entfallen etwa 50 - 65% auf das in dieser Arbeit untersuchte, besonders aggressive, Glioblastom<sup>1,2,4</sup>.

Primäre Tumore des ZNS sind eine sehr seltene Krankheitsentität. 2020 erkrankten in Deutschland etwa 5,5 pro 100.000 Frauen und 7,5 pro 100.000 Männern an einem malignen Hirntumor<sup>2,8,9</sup>.

Mit dem Alter steigt die Inzidenz des Glioblastoms und erreicht den Höhepunkt zwischen 75 und 84 Jahren<sup>10</sup>. Die Inzidenzrate in Industrieländern ist höher als in Entwicklungs- oder Schwellenländern<sup>1</sup>. In der weißen ethnischen Gruppe ist die Inzidenz etwa doppelt so hoch wie in der schwarzen<sup>10</sup>.

Das Glioblastom gehört zu den diffusen Gliomen im Erwachsenenalter, welche von der WHO in 4 Klassen unterteilt werden<sup>11</sup>. Die Klassifikation erfolgt anhand von histomorphologischen und molekulargenetischen Merkmalen<sup>2</sup>. Eine höhere Klassifikation geht mit einer zunehmenden Undifferenziertheit und Aggressivität des Wachstums einher<sup>4</sup>.

Im Jahr 2016 erfolgt eine grundlegende Überarbeitung der Klassifikation mit der Integration von molekulargenetischen Veränderungen als zusätzlichem Diagnosekriterium zu den histologischen und morphologischen<sup>12</sup>. Die Klassifikation ändert sich hinsichtlich der Nomenklatur der Tumorentitäten. Der Mutationsstatus der Isocitratdehydrogenase (IDH-Status) wird als krankheitsklassifizierend eingeführt. Der IDH-Wildtyp (-wt) soll das primäre und der IDH-Mutiert (-mut) Status das sekundäre Glioblastom ersetzen. Die Begriffe primäres und sekundäres Glioblastom sind mit der Überarbeitung der Kriterien veraltet, finden im klinischen Alltag aber weiterhin Verwendung. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung galten diese Definitionen des Glioblastoms als aktuell, sodass sie auch im Verlauf erläutert werden.

Im Jahr 2021 erfolgt eine weitere Überarbeitung der WHO-Klassifikation. Erstmals wird das Glioblastom auch molekulargenetisch als diffuses astrozytäres Gliom ohne IDH-Mutation mit pathologischen Gefäßproliferationen und Nekrosen definiert. Bestimmte molekulargenetische Veränderungen erlauben die Diagnose Glioblastom ohne die aggressive Histologie. Aufgrund der molekulargenetischen Definition ist das Glioblastom IDH-mut veraltet. Diese Tumore werden als IDH-mutierte Astrozytome klassifiziert<sup>11</sup>.

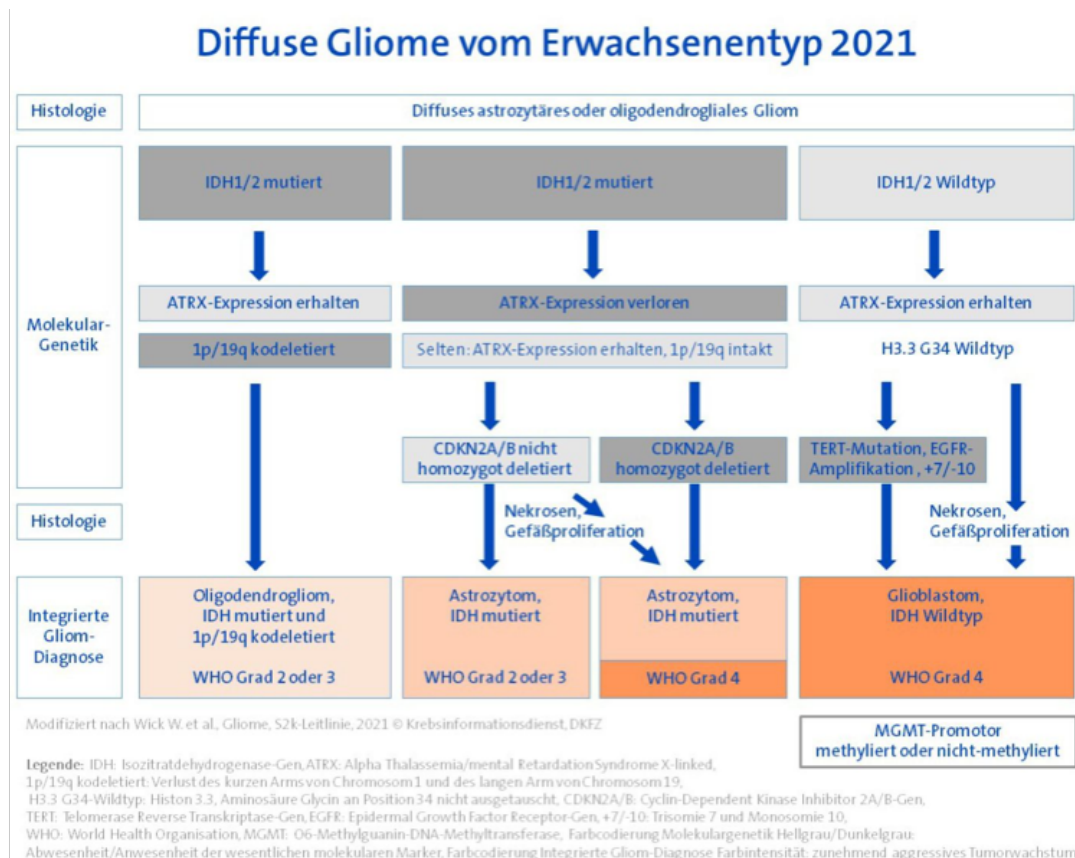


Abbildung 2 Integrierte Klassifikation der diffusen Gliome des Erwachsenen  
 Von der Fachkreis-Redaktion des Krebsinformationsdienstes  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2022/fk06-hirntumor-diagnostik-gliom-klassifikation-neu.php><sup>13</sup>  
 Vereinfachte Darstellung der Diagnosefindung und Gradierung von diffusen Gliomen im Erwachsenenalter nach WHO-Klassifikation.

Die Neoplasien der Klasse 2 sind sehr ausdifferenziert. Diese Differenzierung kann im Laufe der Erkrankung verloren gehen. Ab Klassifikation 2 besteht das Risiko einer Entwicklung hin zu höhergradigen Gliomen. Das Entstehen von Metastasen ist sehr selten<sup>4</sup>.

### 2.1.1. Pathogenese und Molekulargenetische Veränderungen

Maligne Gliome können aus verschiedenen Zellen des ZNS hervorgehen. Dazu gehören astrozytäre, oligodendrogliale und neurale Stammzellen. Der Entstehungsprozess ist mehrschrittig, mit kumulativen und sequenziellen Alterationen von Genen durch innere und äußere Faktoren<sup>2</sup>.

Das Glioblastom geht aus multipotenten Zellen hervor. Zunächst wurde von einer Entwicklung aus neuronalen Stammzellen ausgegangen. Neuere Erkenntnisse beschreiben die Entstehung des Glioblastoms auf dem Modell von Gliom-Stammzellen. Auch diese besitzen die Fähigkeit der Selbsterneuerung, unbegrenzten Teilung und multipotenten Ausdifferenzierung<sup>14</sup>.

Mehr als 90% der Glioblastome entstehen de novo, schnell, ohne vorher weniger maligne Tumorstadien durchlaufen zu haben. Diese bezeichnet man als primäre Glioblastome ohne

Veränderung des IDH-Gens. Die weitaus geringere Anzahl der Glioblastome, die sekundären Glioblastome, entwickeln sich langsamer, aus niedriggradigen Gliomen oder anaplastischen Astrozytomen und weisen häufig eine Mutation im IDH1-Gen oder IDH2-Gen auf. Die IDH-mut Glioblastome werden nach der neusten WHO-Klassifikation nicht zu den Glioblastomen, sondern zu den Astrozytomen klassifiziert. Das IDH-wt und IDH-mut Glioblastom sind histologisch und radiologisch nur sehr schwer unterscheidbar und entwickeln sich auf unterschiedlichen Entstehungswegen. Beide gehören zu Klasse 4 der WHO-Klassifikation<sup>11,12,15</sup>.

Das IDH-wt Glioblastom tritt besonders bei älteren Menschen auf, medianes Erkrankungsalter 62 Jahre, und hat eine sehr kurze Entwicklungszeit von meist weniger als 3 Monaten. Eine vorher bestandene Läsion kann nicht nachgewiesen werden. Aus diesem Grund bezeichnet man diese Glioblastome auch als de novo Glioblastom<sup>15</sup>.

Das IDH-mut Glioblastom betrifft eher jüngere Menschen, medianes Erkrankungsalter liegt bei 45 Jahren. Die Entwicklung über differenziertere Vorstufen beträgt im Median 5,3 Jahre. Entwickelt sich das Glioblastom aus dem anaplastischen Astrozytom dauert dies im Median 1,4 Jahre<sup>15</sup>.

### **2.1.2. Risikofaktoren**

Es gibt nur sehr wenige bestätigte Risikofaktoren für die Entstehung von Glioblastomen und Gliomen. Eine Reihe hereditärer Erkrankungen bergen ein erhöhtes Risiko an einem malignen Gliom zu erkranken, familiäre Häufungen des Glioblastoms sind sehr selten<sup>2,4</sup>.

Ionisierende Strahlung, zum Beispiel als Therapie der akuten Leukämie, birgt ein erhöhtes Risiko an einem Gliom zu erkranken. Besonders bei Kindern können schon 6 - 7 Jahre nach therapeutischer Bestrahlung Gliome entstehen. Diagnostische Strahlen durch Computertomographie oder Röntgen haben keinen bestätigten Einfluss auf die Entstehung von Gliomen<sup>2,4,16</sup>.

Eine Reihe von Berufen sind mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Gliomen assoziiert. Dazu gehören Ärzte, Feuerwehrkräfte und Landwirte<sup>1</sup>.

Atopische Erkrankungen wie Asthma, Heuschnupfen und Ekzem scheinen das Risiko an einem malignen Gliom zu erkranken zu verringern. Die vermehrte Nutzung von Mobiltelefonen führt nicht zu einer erhöhten Anzahl an Hirntumoren<sup>4</sup>.

Es wird angenommen, dass weibliche Geschlechtshormone Einfluss auf die Entwicklung von Gliomen nehmen. Die Einnahme von Kontrazeptiva scheint protektiv<sup>17</sup>.

Chronischer Alkoholkonsum und Immunschwäche werden als Risikofaktoren diskutiert<sup>11</sup>. Der häufig mit Krebsentstehung assoziierte Lebensstil-Faktor Rauchen wurde im Zusammenhang mit der Entstehung von Gliomen untersucht. Die Ergebnisse können keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Rauchen und Gliomentstehung herstellen<sup>18</sup>.

### **2.1.3. Früherkennung und Prävention**

Es gibt keine Maßnahmen zur Vorbeugung eines Glioblastoms. Eine Änderung des Lebensstils und frühe Diagnose sind nicht mit einem verbesserten Outcome assoziiert<sup>2,4</sup>. Eine einfache Methode zur Früherkennung eines Glioms, beispielsweise mittels Serumdiagnostik, existiert noch nicht<sup>11</sup>.

### **2.1.4. Symptome**

Das klinische Bild eines Patienten mit malignem Hirntumor ist sehr variabel. Bei erstmaligem Arztkontakt variiert die Symptomatik in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation des Tumors erheblich. Das häufigste Symptom sind Kopfschmerzen. Anamnestisch sollte besonders auf die, zu den primären Kopfschmerzen zählenden, atypischen geachtet werden. Anzeichen dafür sind Beginn nach dem 50. Lebensjahr, einseitige und ungewöhnlich starke Kopfschmerzen in Verbindung mit anderen neurologischen Symptomen<sup>19</sup>. Das Symptom Kopfschmerzen ist für den klinisch tätigen Arzt in Bezug auf das Glioblastom eine große Herausforderung, da es sehr unspezifisch ist.

Zu den Hauptsymptomen des Glioblastoms gehören Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Es kann zu generalisierten oder fokalen epileptischen Anfällen kommen. Eine frontale Läsion führt eher zu kognitiven Störungen und Veränderungen der Persönlichkeit, eine okzipitale Lokalisation zu einer Halbseitenblindheit. Bei Beeinträchtigung der Pyramidenbahnen entsteht eine Halbseitenschwäche. Das Bild kann aufgrund der raschen Progredienz einem akuten oder subakuten Schlaganfall ähneln, welcher ausgeschlossen werden sollte<sup>2,4,20</sup>.

Symptome wie Wesensveränderung, Burnout, demenzielle Entwicklung und Leistungsminderung werden meist erst im Nachhinein oder durch das Umfeld erkannt. Hochmaligne Hirntumore zeichnen sich durch ein Perifokalödem aus, welches die Hirndrucksymptomatik hervorruft. Zwischen dem Auftreten der Symptome und der Diagnose liegen beim Glioblastom im Durchschnitt ungefähr 3 Monate<sup>2,4,20</sup>.

### **2.1.5. Diagnostik**

Die Verdachtsdiagnose Glioblastom wird meist anhand der charakteristischen Raumforderung in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) des Kopfes gestellt. Die tumorbedingten Symptome und deren zeitliche Entwicklung sollten anamnestisch erhoben werden. Häufig ist auch eine Fremdanamnese aufgrund der im Vorherigen beschriebenen Symptome sehr wegweisend. Eine sorgfältige neurologische Untersuchung bei Diagnosestellung ist notwendig, um später eine Progression des Tumors durch neurologische Verschlechterung erkennen zu können. Dazu kann beispielsweise der Karnofsky-Index verwendet werden. Die Diagnose Glioblastom kann erst nach pathologischer Beurteilung des Tumormaterials gestellt werden<sup>8,11,12</sup>.

### **2.1.6. Bildgebende Diagnostik**

Um das Glioblastom von anderen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik unterscheiden zu können, ist die Bildgebung notwendig. Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind der akute oder subakute Schlaganfall, anaplastische Gliome, Metastasen, primäre zerebrale Lymphome oder zerebrale Abszesse<sup>4,21</sup>.

### **2.1.7. Computertomographie**

Die Computertomographie (CT) spielt bei der Diagnostik des Glioblastoms nur eine untergeordnete Rolle. Aufgrund der schnellen Verfügbarkeit wird das CT zum Ausschluss von Blutungen eingesetzt, welche ähnliche Symptome hervorrufen können. Die Aussagekraft des CTs beschränkt sich auf das Ausmaß der Raumforderungswirkung des Tumors sowie des Perifokalödems. Bestehen Kontraindikationen für ein MRT, kann auch das CT zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden<sup>8</sup>. In dieser Arbeit spielt das CT eine untergeordnete Rolle.

### **2.1.8. Magnet-Resonanz-Tomographie**

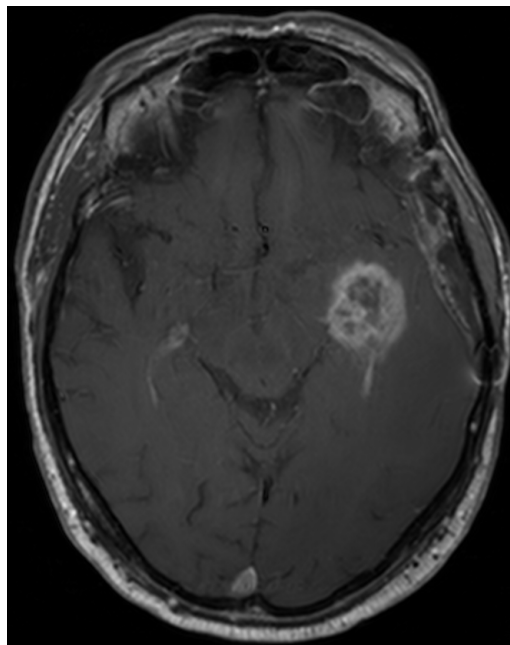
Bei Verdacht auf einen Hirntumor ist die Diagnostik der Wahl das MRT. Das MRT besitzt die höchste Sensitivität für Veränderungen des Parenchyms. Strukturen und Gewebe können sehr gut differenziert und charakterisiert werden<sup>8,11</sup>.

Typische Merkmale des Glioblastoms im MRT sind die zentrale Nekrose mit einer darum liegenden girlandenförmigen Kontrastmittelanreicherung, dem KM anreichernden Tumoranteil. Dieser wirkt sehr unruhig, heterogen und ist nur unscharf vom umliegenden Parenchym abgrenzbar. Die Neoplasie wird durch das Perifokalödem inklusive des infiltrierenden nicht KM anreichernden Tumors umgeben (siehe Kap. 3.10.).

Die raumfordernde Wirkung führt häufig zu einer Mittellinienverlagerung zur kontralateralen Seite. Die Ausprägung der Mittellinienverlagerung steht in negativer Korrelation zum Krankheitsverlauf des Patienten<sup>22,23</sup>.

Um die Ausdehnung des Glioblastoms ausreichend beurteilen zu können, sollten die Aufnahmen in mindestens 2 Ebenen oder mit einer 3D Sequenz akquiriert werden. Standardmäßig wird die T1-gewichtete-Sequenz vor und nach Kontrastmittelgabe sowie die Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery (FLAIR)-Sequenz akquiriert. Eine Schichtdicke von 5 Millimetern sollte dabei nicht überschritten werden. Verlaufskontrollen in gleichen Ebenen und Sequenzen gewährleisten eine gute Vergleichbarkeit zu Voraufnahmen<sup>8,11</sup>.

Die charakteristische sehr heterogene Kontrastmittelaufnahme des Glioblastoms entsteht durch Neovaskularisationen und unkontrollierte Kapillarbildung. Das schnelle Wachstum der Gefäße erlaubt nur eine unzureichende Ausbildung der Blut-Hirn-Schranke. Kontrastmittel kann vermehrt aus den Gefäßen austreten und sich im Gewebe anreichern. Häufig entsteht eine ringförmige Anreicherung um eine Nekrose. Durch den Vergleich beider T1-gewichteter-Sequenzen kann die Ausdehnung des Tumors eingeschätzt werden. Dies ist nicht sehr zuverlässig, da in Randbereichen des Tumors häufig eine mikroskopische Infiltration des umgebenden Hirngewebes vorliegt<sup>8,23</sup>.

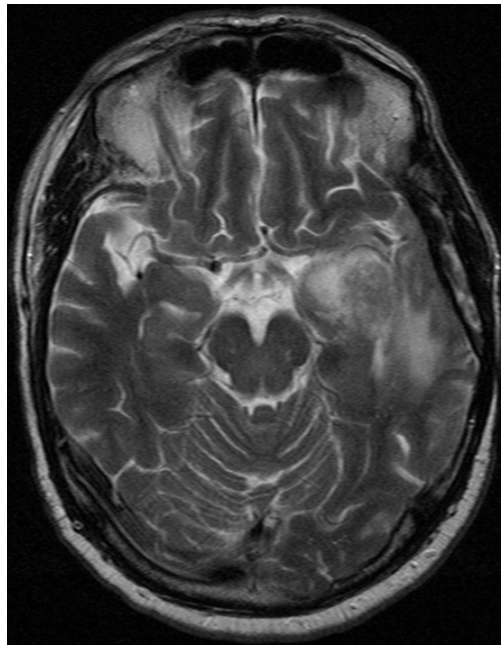


*Abbildung 3 Kontrastmittelanreicherndes Glioblastom  
Dargestellt ist eine MRT-Untersuchung des Kopfes in der Transversalebene.  
Zu erkennen ist die typische girlandenförmige kontrastmittelanreichernde  
Raumforderung des Glioblastoms um eine Nekrose in der T1-gewichteten-  
Sequenz.*

Die häufigste Lokalisation des Glioblastoms ist der Frontal- und Temporallappen. Bei Jugendlichen sind vermehrt Kleinhirn und Hirnstamm betroffen. Ein multifokales Wachstum in mehreren Lokalisationen ist sehr selten<sup>8</sup>.

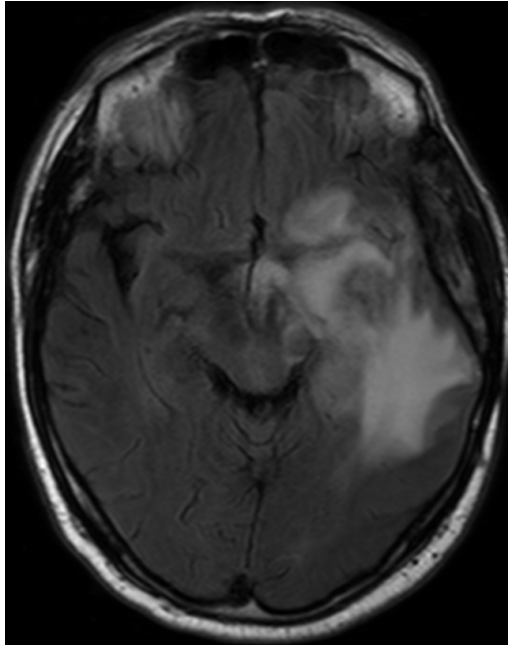
Die T1-gewichtete-Sequenz mit Kontrastmittel dient zusätzlich der Ausbreitungsbeurteilung des Tumors über die Raumforderung hinaus, im gesamten ZNS. Typischerweise erfolgt die Ausbreitung entlang der Hirnnerven, der Hirnhäute oder dem Wirbelkanal, sowie den Faserbündeln, welche die beiden Großhirnhälften verbinden<sup>8</sup>.

In der T2-gewichteten-Sequenz zeigt sich das Glioblastom als sehr heterogene Raumforderung. Die soliden und zellreichen Areale erscheinen eher signalarm, die zystischen und nekrotischen Areale hingegen eher signalreich. Durch die zahlreichen Neovaskularisationen des Glioblastoms sind intratumorale Gefäßanschnitte zu erkennen. Die charakteristischen zahlreichen Einblutungen sind in der T2-gewichteten-Sequenz noch lange erkennbar<sup>8</sup>.



*Abbildung 4 Glioblastom T2-gewichtete-Sequenz  
Abgebildet ist das Glioblastom in der T2-gewichteten-MRT-Sequenz. Diese Aufnahme gehört zum gleichen Untersuchungszeitpunkt wie Abbildung 3 und 5.*

In der T2-gewichteten-Sequenz ist es nicht möglich, zwischen invasivem Wachstum und dem Perifokalödem zu unterscheiden. Die Ausdehnung des Perifokalödems kann in der FLAIR-Sequenz beurteilt werden, nicht jedoch, wie weit die Tumordinfiltration reicht (siehe Kap. 3.10.)<sup>8</sup>.



*Abbildung 5 Glioblastom FLAIR-Sequenz  
Das Perifokalödem des Glioblastoms stellt sich in der FLAIR-Sequenz besonders gut dar. Auch in dieser Sequenz kann nicht zwischen Tumorinfiltrationszone und Perifokalödem unterschieden werden. Die Aufnahme entstand mit den in Abbildungen 3 und 4 dargestellten Untersuchungen.*

Um postoperativ das verbleibende schrankengestörte Tumorgewebe zu bestimmen, sollte spätestens am zweiten postoperativen Tag ein MRT mit Kontrastmittel durchgeführt werden<sup>24</sup>. Nach Beendigung der Radio-Chemotherapie wird das MRT zur Verlaufskontrolle und Erkennung von Progression eingesetzt<sup>11</sup>.

Neben den oben beschriebenen traditionellen Sequenzen können funktionelle MRT-Sequenzen einzelne Aspekte des Tumorwachstums darstellen.

Die Diffusionsgewichtete-Sequenz (DWI-Sequenz) detektiert Bewegungen von Protonen im untersuchten Gewebe. Die DWI-Sequenz misst die Brown'sche Molekularbewegung von Wasserprotonen welche durch Diffusionsbarrieren in ihrer freien Beweglichkeit behindert werden. Zellwände oder verengte Extrazellularräume bei zellreichen Tumoren, wie dem Glioblastom, können die Diffusion reduzieren und deshalb dargestellt werden. Außerdem kann mittels DWI-Sequenz eine Aussage über den Zellumsatz getroffen werden. In der Routinediagnostik wird dazu der Apparente Diffusionskoeffizient (ADC) genutzt. Die DWI-Sequenz wird beispielsweise zur Differentialdiagnostik von Raumforderungen mit ringförmiger Kontrastmittelanreicherung und Nekrose wie dem Glioblastom, anderen zerebralen Metaplasien oder Abszessen genutzt. Hochmaligne Lymphome zeigen beispielsweise häufig eine gestörte Diffusion. Im Follow-Up sind Veränderungen der DWI-Sequenz und des ADC-Wertes nicht eindeutig interpretierbar und finden in dieser Arbeit keine Verwendung<sup>25-27</sup>.

Neben der schnittbildlichen Darstellung können die Informationen der DWI-Sequenz auch mittels Traktografie, dem sogenannten „Fiber Tracking“ dargestellt werden. Die Traktografie basiert auf der einfacheren Diffusion der Protonen longitudinal in den Nervenfasern. Größere Nervenfaserbündel können in ihrem Verlauf dargestellt werden<sup>28</sup>. Die Darstellung funktionell intakter Bereiche um den Tumor und deren Berücksichtigung bei der anschließenden Resektion können das Outcome verbessern. Bei der Therapieplanung können mittels Traktografie Vorhersagen zu möglichen postoperativen Einschränkungen getroffen werden, um den Patienten möglichst genau über Folgen aufklären zu können<sup>29</sup>.

Die Perfusionssequenzen messen die Tumervaskularisierung. Durch die pathologischen Gefäßneubildungen beim Glioblastom ist die Vaskularisierung im Vergleich zum umliegenden Gewebe erhöht. Die wichtigsten Parameter sind das zerebrale Blutvolumen und die Tumorgefäßpermeabilität. Der Stellenwert dieser Untersuchung in Bezug auf Prognoseabschätzung aufgrund vermehrter Perfusion bei höherer Malignität und der Detektion von Pseudoprogression ist umstritten. Die Perfusionsbildgebung kann mit Einschränkungen zur Differentialdiagnostik von Glioblastomen und anderen Raumforderungen wie Lymphomen genutzt werden. Außerdem ermöglicht sie ein gewisses Therapiemonitoring bei antiangiogener Therapie<sup>25</sup>.

### **2.1.9. Weitere bildgebende Verfahren**

Neben dem MRT rücken für Diagnostik und Therapieplanung weitaus spezialisiertere bildgebenden Verfahren in den Vordergrund. Diese werden im klinischen Alltag zunehmend für Operations- und Biopsieplanung bei speziellen Tumorlokalisationen eingesetzt. MR-Spektroskopie (MRS) sowie Fluorothymidine- und Aminosäuren-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können insbesondere zur Unterscheidung von nicht KM anreicherndem Tumoranteil und anderen Ursachen für Veränderungen in der FLAIR- und T2-gewichteten-Sequenz beitragen<sup>8,30,31</sup>.

Der Stellenwert weiterer bildgebender Verfahren wie T2\*-gewichteten-Sequenzen, sowie multiparametrische Verfahren in MRT und MRS befinden sich gegenwärtig in Erforschung<sup>8,31</sup>.

### **2.1.10. Neuropathologie und Klassifikation**

Die Sicherung der Verdachtsdiagnose Glioblastom erfolgt durch die histopathologische und molekulargenetische Untersuchung von biopsisch oder operativ gewonnenem Material. Histologisch präsentiert sich der Tumor zellreich mit einer hohen zellulären und mitotischen Aktivität, zellulären Pleomorphismen, Mikrovaskularisationen und Nekrosen. Die Zellen des Tumors variieren sehr stark in Größe und Form<sup>4,8,11,32</sup>.

Neben der Artdiagnose erfolgt die Einordnung in die WHO-Klassifikation. Diese hat großen Einfluss auf die Prognose des Patienten. Histologische Kriterien für die Einstufung sind Zell- und Kernpolymorphie, erhöhte Zelldichte, erhöhte Mitoserate, Vorhandensein pathologischer Mitosen sowie mikrovaskuläre Proliferationen und Tumorgewebsnekrosen. Das Glioblastom gehört zu Kategorie 4 der WHO-Klassifikation mit einer sehr schlechten Prognose<sup>8,11</sup>.

Zum Standard der neuropathologischen Untersuchung gehört die immunhistochemische Aufbereitung des Methylierungsstatus der Promotorregion der O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT-Promotor). MGMT ist ein Reparaturenzym der DNA und entfernt Alkylgruppen an der O<sup>6</sup>-Position des Guanins. Eine Akkumulation von Alkylgruppen schädigt die DNA und indiziert die Apoptose der Zelle. Ist die Promotorregion hypermethyliert wird das Reparaturenzym weniger häufig abgelesen und Alkylgruppen akkumulieren an der DNA<sup>33</sup>.

Dieser Effekt wird bei der Therapie mit dem alkylierenden Chemotherapeutikum Temozolomid (TMZ) genutzt. Ein hoher Methylierungsgrad der Promotorregion ist ein Vorteil für die Chemotherapie<sup>33,34</sup>.

Eine Methylierung des MGMT-Promotors gilt alleinstehend als prognoseverbessernd, eine Therapie mit TMZ ist jedoch unabhängig vom Methylierungsstatus empfohlen<sup>33,35</sup>.

Die immunhistochemische Untersuchung des IDH-Proteins im Tumorgewebe ist entscheidend für die Diagnose Glioblastom<sup>11</sup>. Diese Untersuchung begründet sich in der signifikant besseren Prognose bei IDH-Mutation<sup>12,36</sup>.

Bei vielen Glioblastomen lässt sich eine Veränderung des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGFR) feststellen. Dieser wird aktuell nur zu Studienzwecken bestimmt<sup>11</sup>.

### **2.1.11. Therapie**

Die onkologische Therapie des Glioblastoms stützt sich auf das interdisziplinäre Zusammenarbeiten mehrerer medizinischer Fachdisziplinen. Die Indikation für eine chirurgische Resektion sowie eine Radio-Chemotherapie ist individuell zu stellen<sup>37</sup>.

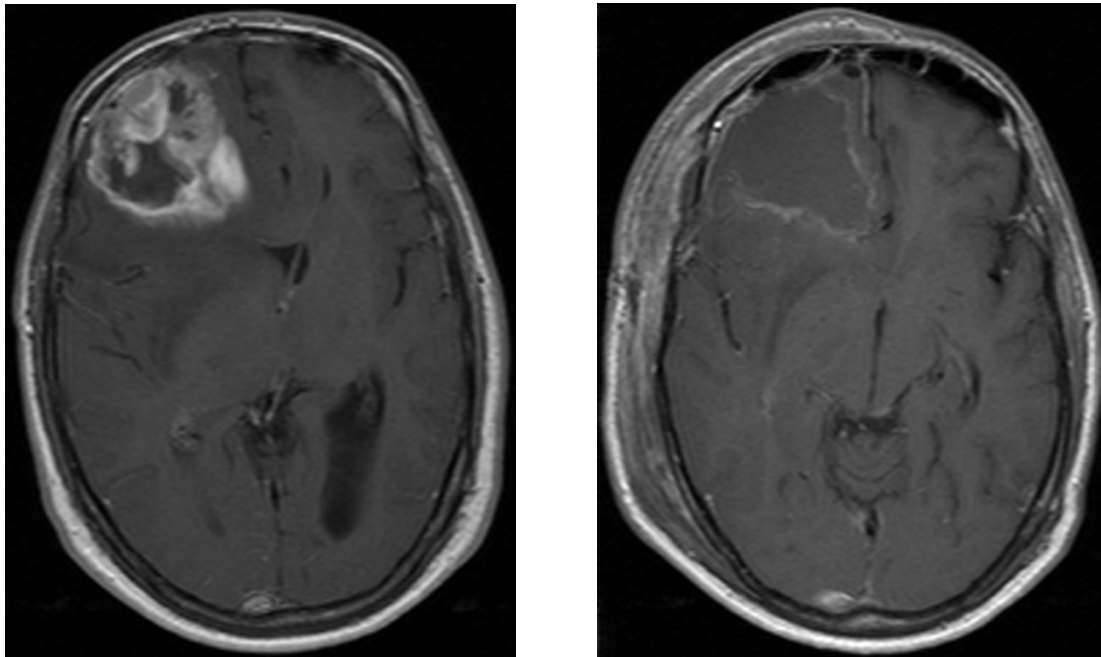
### **2.1.12. Operation**

Die Operation des Glioblastoms verfolgt zweierlei Ziele. Die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose Glioblastom und die möglichst vollständige Entfernung der Tumormasse. Die Reduktion des raumfordernden Effekts führt häufig zu einer Verbesserung der neurologischen Symptome. Der KM anreichernde Tumoranteil sollte operativ möglichst vollständig entfernt werden. Dies schafft optimale Bedingungen für die anschließende Radio-Chemotherapie mit einem möglichst kleinen zu bestrahlenden Areal. Die Schwierigkeit besteht

darin, dem Patienten möglichst viel Funktionalität zu erhalten aber möglichst wenig Residualtumor zu hinterlassen. Bei der Resektion gilt die Devise, „so wenig wie möglich und so viel wie nötig“<sup>8</sup>.

Eine Komplettresektion hat einen signifikanten Effekt auf das Überleben des Patienten<sup>38,39</sup>. In neueren Studien scheint auch das intraoperative MRT die Rate der Komplettresektionen und das progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten zu verbessern<sup>40,41</sup>.

Die Operation verändert die Verhältnisse der Tumorbestandteile und die Darstellung des Glioblastoms in der Bildgebung stark. Mit dem Operationsziel der vollständigen Resektion ist der KM anreichernde Tumoranteil im Follow-Up anfangs nicht oder im Volumen deutlich reduziert vorhanden<sup>8</sup>. Durch die Resektion von Tumor und Nekrose entsteht postoperativ eine große Tumorkavität. Das Glioblastom verliert sein typisches Erscheinungsbild und stellt sich bei jedem Patienten individuell dar.



*Abbildung 6 Prä- und postoperatives Glioblastom  
Die T1-gewichteten-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe zeigen die durch die Operation veränderte Darstellung des Glioblastoms im MRT. Links das präoperative und rechts das postoperative MRT-Bild.*

Häufig findet sich 48 - 72 Stunden postoperativ eine Anreicherung von Kontrastmittel am Rand des Operationsgebiets. Das erste postoperative MRT sollte deswegen 24 - 48 Stunden, spätestens 72 Stunden nach Operation erfolgen<sup>31</sup>. Entstandene Narben und Einblutungen können dem schrankengestörten Tumoranteil in der Bildgebung ähneln. Dies muss bei der Auswertung von Segmentierungen des Algorithmus beachtet und vor dem klinischen Hintergrund interpretiert werden.

### **2.1.13. Strahlentherapie**

Neben der Operation gehört die Bestrahlung zur Standardtherapie des Glioblastoms. Maligne Gliome neigen zu lokalem Wachstum und Rezidivbildung. Die Strahlentherapie bietet die Möglichkeit einer äußerst lokalisierten Behandlung. Besonders bei geringen Mengen verbliebener Tumormasse kann die Strahlentherapie das Überleben und die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern<sup>11</sup>.

Durch lokale Bestrahlung der erweiterten Tumorregion sind höhere Strahlendosen für den Patienten verträglicher als bei Gesamthirnbestrahlung. Das Glioblastom besitzt eine sehr hohe lokale Rezidivwahrscheinlichkeit und bedarf somit keiner Bestrahlung des gesamten Gehirns<sup>42</sup>.

Eine Herausforderung bei der Planung ist die durch die Operation entstehende Schrankenstörung des Gewebes. Kontrastmittel kann in das gesunde Gewebe übertreten und lässt den Tumor größer erscheinen. Momentan besteht ein großes Bestreben die Bildgebung dahingehend zu verbessern und klinisch zu etablieren<sup>11</sup>.

Die lokale Bestrahlung erfolgt mit einer Gesamtdosis von 54 - 60Gy<sup>43</sup>. Ab einer Gesamtdosis von über 72Gy steigt die Inzidenz der Strahlennekrose auf 5%, bei Überschreiten von 90Gy auf über 10%. Zu beachten sind, je nach Lokalisation, auch strahlensensitivere Areale wie Nervus opticus oder Hirnstamm<sup>11</sup>.

Die Ähnlichkeit der Strahlennekrose mit einem Rezidiv, der Pseudoprogression (siehe Kap. 3.8.) oder der Auswirkung anderer Therapien erschwert eine sichere Diagnose anhand der Segmentierungen. Die segmentierten Volumina können bei der Entscheidungsfindung unterstützen, müssen aber immer in Verbindung mit dem klinischen Kontext und weiterer Bildgebung betrachtet werden.

In Vergleichsstudien mit rein supportiver Therapie oder Chemotherapie kann die Bestrahlung die Überlebenszeit von 4 - 5 auf 8 - 10 Monate verdoppeln<sup>43</sup>.

Besteht der Verdacht eines Rezidivs, bedarf es immer einer differentialdiagnostischen Abklärung zur Strahlennekrose. Diese zeigt sich als sternförmige, kontrastmittelanreichernde Raumforderung mit sehr großem Perifokalödem<sup>8</sup>. Die Strahlennekrose ähnelt der Pseudoprogression (siehe Kap. 3.8.) sehr, entsteht häufig im zeitlichen Verlauf der Erkrankung aber deutlich später. Im Vergleich zur Pseudoprogression geht sie manchmal mit einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik einher. Dies erschwert die Differenzierung zur echten Progression zusätzlich<sup>44</sup>.

Durch lokale Bestrahlung, Brachytherapie und stereotaktische Radio-Chirurgie kann es lokal zu vermehrter Anreicherung von Kontrastmittel kommen. Unterschiedliche Verfahren der

Bildgebung wie Perfusionsbildgebung, MRS und PET können die Unterscheidung zwischen Ursachen einer Kontrastmittelanreicherung erleichtern<sup>31</sup>.

#### **2.1.14. Medikamentöse Therapie**

Die Chemotherapie mit TMZ gehört neben der Bestrahlung zum Standard der Glioblastomtherapie. Diese wird nach dem Stupp-Schema durchgeführt und ist die einzige Chemotherapie mit nachgewiesenem Überlebensvorteil<sup>45</sup>. Durch die Behandlung mit TMZ konnte die 2-Jahres Überlebensrate von 10 auf 26% gesteigert werden. Besonders Patienten mit Methylierung des MGMT-Promotors profitieren von einer Therapie mit TMZ<sup>11,33</sup>.

Nitrosoharnstoffe haben in der Chemotherapie des Glioblastoms deutlich an Bedeutung verloren<sup>11,45</sup>.

Für die antiangiogene Therapie stehen zwei Wirkstoffe zur Verfügung. Bevacizumab moduliert den Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF), Cediranib entfaltet seine Wirkung durch Modulation des VEGF-Rezeptors. Bevacizumab ist nur in den USA und der Schweiz für die Behandlung zugelassen<sup>11,31,45</sup>.

Antiangiogene Wirkstoffe können schon ab dem ersten Tag nach Initiation der Therapie zu einer deutlichen Reduktion des kontrastmittelanreichernden Areals in der Bildgebung führen. Dieser Effekt wird als Pseudoregression bezeichnet. Häufig führt dies zu einer Reduktion des kontrastmittelanreichernden Areals von 25 - 60%. Als Grund wird eine Normalisierung der Gefäßpermeabilität und nicht zwingend eine Verkleinerung des KM anreichernden Tumoranteils angenommen. Eine Verkleinerung des KM anreichernden Tumoranteils in der Bildgebung bei Patienten unter antiangiogener Therapie muss immer kritisch gesehen werden. Um ein definitives Ansprechen der Therapie in der Bildgebung beurteilen zu können, sollten sich über einen Zeitraum von 4 Woche keine Veränderungen zeigen<sup>31</sup>.

Im Gegensatz zu den sehr guten Resultaten in der Bildgebung können antiangiogene Wirkstoffe in Studien, wenn überhaupt, nur eine geringfügige Verlängerung des Überlebens sichern<sup>46</sup>.

Die automatische Segmentierung kann unter dieser Therapie zu geringe Volumina für den eigentlichen Tumor detektieren und somit eine Progression als Stable Disease oder Response klassifizieren.

Die symptomatische und supportive Therapie stützt sich auf Dexamethason zur Begrenzung des Perifokalödems. Steroide sollten frühzeitig ausgeschlichen werden, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden<sup>47</sup>. Eine antiepileptische Prophylaxe gehört nicht zur

Standardtherapie. Ein akuter epileptischer Anfall wird in der Regel mit Levetiracetam durchbrochen<sup>48</sup>.

Durch lokale Applikation von Chemotherapeutika, Immuntoxine durch konvektionsverstärkte Abgabesysteme, regional applizierte Gen- und Viraltherapien sowie Immuntherapien kann es lokal zu vermehrter Anreicherung von Kontrastmittel kommen. Unterschiedliche Verfahren der Bildgebung wie Perfusionsbildgebung, MRS und PET können die Unterscheidung zwischen den Ursachen für eine Kontrastmittelanreicherung erleichtern<sup>31</sup>.

Damit ein Algorithmus solche Unterscheidungen erkennt und eine Vergrößerung des kontrastmittelanreichernden Areals nicht als KM anreichernden Tumoranteil segmentiert, muss dieser mit klinischen Daten der Therapie und den verschiedenen Bildgebungen trainiert werden.

Bei der Erprobung und Evaluation neuer Therapieregime kann die automatische Segmentierung den Therapieverlauf objektiver verfolgen und Endpunkte wie PFS werden einheitlicher detektiert. Grund dafür ist die Eingrenzung der Inter- und Intraobserver-Variabilität sowie die Umsetzung des Goldstandards der Gliombeurteilung (siehe Kap. 7.)<sup>7,49</sup>. Angewandte Therapieregime können in größeren Kohortenstudien objektiver miteinander verglichen werden und erlangen eine höhere statistische Relevanz.

### **2.1.15. Pseudoprogression**

Das Phänomen der Pseudoprogression zeigen etwa 20 - 30% der Patienten. Das erste MRT nach Beendigung der Radio-Chemotherapie zeigt eine Zunahme des kontrastmittelanreichernden Areals. Dieses verschwindet im Verlauf der Behandlung ohne eine Veränderung der Therapiestrategie<sup>31</sup>.

Eine Progressionsbeurteilung sollte frühestens 12 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie erfolgen. In diesem Zeitraum besteht das Risiko durch Pseudoprogression eine eigentlich wirksame Therapie frühzeitig zu beenden oder umzustellen<sup>11</sup>.

Die Strahlen verursachen wahrscheinlich eine Entzündungsreaktion mit Erhöhung der Permeabilität der Gefäße im bestrahlten Areal. Besonders aus den Gefäßneubildungen des Tumors kann Kontrastmittel in das Gewebe austreten und sich einlagern. Die Therapie mit einem Chemotherapeutikum scheint dieses Phänomen noch zu verstärken.

Pseudoprogression geht nur selten mit einer Verschlechterung der Klinik einher. Tritt viel Flüssigkeit durch die schrankengestörten Gefäße in das Hirngewebe, kann dies zur Ödembildung und einer Verschlechterung der Klinik führen. Dies erschwert die

Unterscheidung von Progression und Pseudoprogression zusätzlich. Pseudoprogression findet sich häufiger bei Patienten mit Methylierung des MGMT-Promotors<sup>31,50</sup>.

Die PFS und Ansprechen der Therapie (RR), welche zur Beurteilung der Effektivität einer Therapie genutzt werden, können durch Pseudoprogression verfälscht werden<sup>31</sup>.

Vor der 12. Woche nach Radio-Chemotherapie kann eine Progression nur in nicht bestrahlten Regionen oder durch histologische Sicherung beurteilt werden<sup>31</sup>.

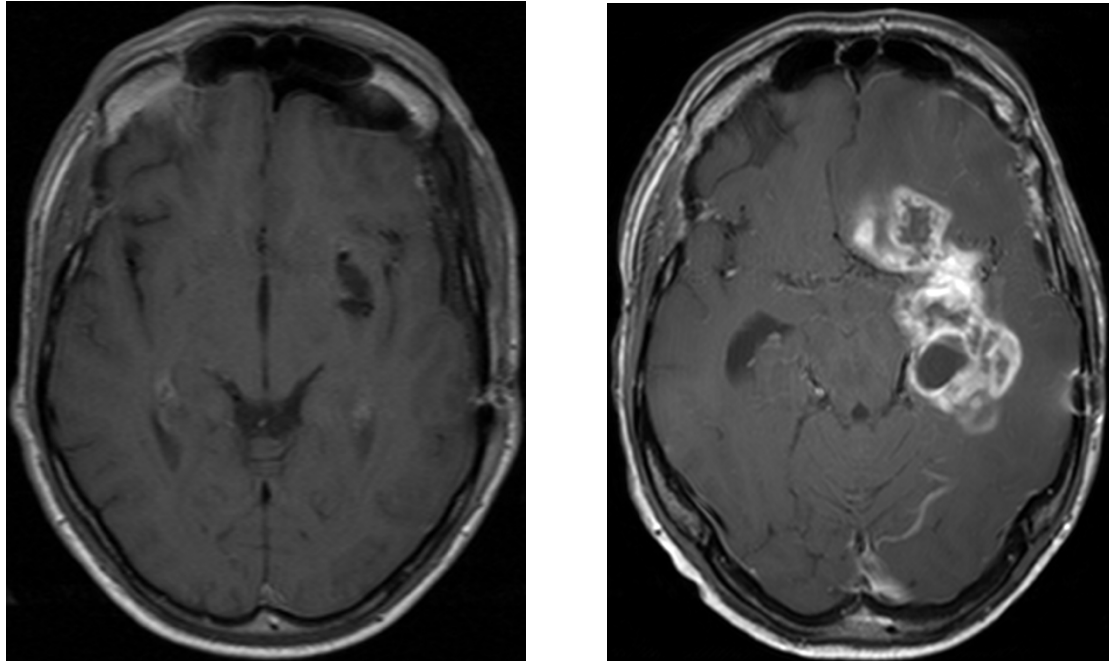
Für die automatische Segmentierung ist die Pseudoprogression sehr problematisch. Die Unterscheidung der Pseudoprogression von einer Progression des Tumors ist in der Bildgebung mit Vermessung des kontrastmittelanreichernden Areals schwierig. Wird die Pseudoprogression im Follow-Up als KM anreichernder Tumoranteil klassifiziert besteht das Risiko der Diagnose einer Krankheitsprogression und die Umstellung einer eigentlich wirksamen Therapie. Eine Rückbildung der Pseudoprogression kann fälschlicherweise als gutes Ansprechen der Therapie erkannt werden. Klinische Daten wie Erhebungszeitpunkt und die neurologische Performance des Patienten können eine Unterscheidung ermöglichen.

#### **2.1.16. Rezidive**

Für die Detektion eines Rezidivs werden im Follow-Up in regelmäßigen Abständen die in Kapitel 2.6.3. beschriebenen MRT-Sequenzen erhoben. Die Auswertung erfolgt nach den in Kapitel 7. beschriebenen Mac-Donald- oder RANO-Kriterien. Ein erneutes Wachstum des Glioblastoms tritt aufgrund der sehr hohen Malignität schon frühzeitig nach Behandlung oder noch während dieser auf.

Bevor ein Rezidiv oder erneutes infiltratives Wachstum angenommen werden kann, müssen andere Gründe für ähnliche Auswirkungen in der Bildgebung ausgeschlossen werden. Die Differentialdiagnosen Pseudoprogression, Auswirkungen der Bestrahlung, verringerte Steroiddosis, Demyelinisierung, Ischämie, Infektion, Blutung, postoperative Veränderung und anderweitige Auswirkungen der Therapie müssen abgeklärt werden<sup>31</sup>.

Verdrängung umliegendes Gewebes kann ein Zeichen für erneutes Tumorwachstum sein. Dazu gehört eine Verschiebung des Sulcus, ventrikuläre Kompression und Verdickung des Corpus Callosum. Eine Infiltration der Großhirnrinde und Lokalisation der Progression außerhalb des bestrahlten Gebietes sprechen für ein erneutes Wachstum des Tumors. Die Progression des Tumors ist häufig mit einer klinischen Verschlechterung des Patienten vergesellschaftet. Zur Beurteilung einer Progression sollte auch immer die Symptomatik des Patienten in Betracht gezogen werden. Dazu eignet sich beispielsweise die erneute Erhebung des Karnofsky-Index und der Vergleich mit vorherigen Ergebnissen<sup>31</sup>.



*Abbildung 7 Glioblastom Rezidiv  
Abgebildet sind T1-gewichtete-MRT-Sequenzen eines Glioblastompatienten. Links die Voraufnahme, rechts das innerhalb von 10 Monaten entstandene Rezidiv.*

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es kein bildgebendes Verfahren, welches eine sichere Differenzierung zwischen Auswirkungen der Therapie als Grund für die Kontrastmittelanreicherung und echter Progression erlaubt. Der klinische Kontext, ein Aminosäuren-PET und in seltenen Fällen die histologische Sicherung können eine Diagnose ermöglichen<sup>31</sup>.

Automatische Segmentierung und volumetrische Vermessung ermöglichen ein genaueres Monitoring der Krankheitsprogression und Detektion eines Rezidivs. Zusätzlich kann die Inter- und Intraobserver-Variabilität bei der Auswertung reduziert werden, denn im klinischen Alltag wechselt der Befunder häufig zu jedem Untersuchungszeitpunkt<sup>7,49</sup>. Eine Zunahme des kontrastmittelanreichernden Areals erlaubt nicht die Diagnose eines Rezidivs. Die Symptomatik des Patienten, wie eine neurologische Verschlechterung und die verabreichte Therapie, müssen berücksichtigt werden.

Bei etwa 20 – 30% der Patienten erfolgt eine erneute Operation. Im Anschluss kann eine Radio-Chemotherapie durchgeführt werden<sup>47</sup>.

### **2.1.17. Nicht kontrastmittelanreichernder Tumoranteil**

Das sehr invasive Wachstum höhergradiger Gliome muss nicht zwangsläufig zu einer Einschränkung der Blut-Hirn-Schranke führen. Auf mikroskopischer Ebene findet sich beim Glioblastom häufig eine Infiltration des um den schrankengestörten Tumoranteil liegenden ödematösen Hirngewebes durch Tumorzellen. Diese infiltrierenden Tumorzellen sind meist

nicht KM anreichernd und nur schwer von dem Perifokalödem abzugrenzen<sup>9,23</sup>. Dies erschwert eine vollständige Resektion sowie ganzheitliche Therapie des Glioblastoms.

Die Infiltration des Perifokalödems durch den nicht KM anreichernden Tumoranteil kann in der Bildgebung normalerweise nicht klar abgegrenzt werden. Aus diesem Grund beinhaltet der Begriff Perifokalödem im Folgenden auch immer den infiltrierenden nicht KM anreichernden Tumoranteil. Auch die durch Bestrahlung veränderte weiße Substanz ähnelt dem Tumor in der Bildgebung sehr<sup>31</sup>.

Liegt ein signifikanter nicht KM anreichernder Tumoranteil vor kann dieser durch Vergleich der FLAIR- bzw. T2-gewichteten-Sequenzen zumindest eingegrenzt werden. Dies ist beim Glioblastom sehr selten<sup>31</sup>.

Durch die Therapie mit antiangiogenen Wirkstoffen kann auch das Glioblastom große nicht KM anreichernde Areale entwickeln. Bei diesem kleinen Patientenanteil ist ein deutlicher Rückgang der anreichernden Tumormasse zu beobachten, während in FLAIR- und T2-gewichteter-Sequenz ein infiltratives Wachstum erkennbar ist<sup>31</sup>. In dieser Arbeit konnte ein Patient mit relevantem Wachstum in der T2-gewichteten-Sequenz identifiziert werden.

Eine objektive Vermessung des nicht KM anreichernden Tumoranteils in der klinischen Routine wäre sinnvoll. Die Entwicklung technischer Mittel zur Segmentierung ist Gegenstand der Forschung. Häufig ist die Detektion einer Progression nur durch Vergleich mit Vorbildern oder erneuter Bildgebung möglich<sup>31</sup>.

Aus diesem Grund legt diese Arbeit ihren Fokus auf den KM anreichernden Tumoranteil, das Perifokalödem sowie die Tumorphöhle und Nekrose.

### **2.1.18. Prognose**

Die Prognose des Glioblastoms ist trotz intensiver Forschung schlecht. Nur etwa 5,5% der Patienten überleben 5 Jahre oder länger. Junge Erwachsene zeigen häufig ein längeres Überleben<sup>10,51</sup>. Je nach Studie und Population liegt das mediane Gesamtüberleben (OS) bei 15 Monaten mit einem PFS von 7,5 Monaten<sup>3</sup>. Das weibliche Geschlecht scheint ein Vorteil für das Überleben<sup>52</sup>.

Länger als 3-jähriges Überleben wird als Langzeitüberleben bezeichnet. Diese Patienten sind häufig jüngeren Alters, weisen initial eine mildere Klinik und eine Methylierung des MGMT-Promotors auf<sup>53</sup>.

## 2.2. Künstliche Intelligenz

In der Wissenschaft gibt es keine eindeutige Definition der Begriffe Artificial Intelligence oder zu Deutsch Künstliche Intelligenz (KI).

Den Grundstein der Diskussion über KI legt Alan Turing mit seinem im Jahr 1950 veröffentlichten Werk „Computing Machinery and Intelligence“. Er stellt die als Turing-Test bekannte Frage, ob eine Person Textantworten eines Computers von Antworten eines Menschen unterscheiden kann<sup>54</sup>. Alan Turing beschreibt KI als Maschine, welche wie ein Mensch handelt.

Eine neuere Definition des United States Defense Science Board beschreibt KI als die Fähigkeit eines Computersystems Aufgaben zu erfüllen, welche normalerweise menschliche Intelligenz benötigen. Diese Computersysteme können für den Menschen exklusive Fähigkeiten wie Wahrnehmung, Lernen, Wissen oder Denken nachahmen und im Rahmen ihrer Möglichkeiten Aufgaben erfüllen<sup>5,55</sup>. Die KI dieser Arbeit liegt im Bereich der menschlichen Wahrnehmung und Mustererkennung.

KI ist Bestandteil der zunehmenden Automatisierung und Digitalisierung. Seit der industriellen Revolution entwickelt sich die Automatisierung rasant. Anfangs haben Maschinen vor allem physische Tätigkeiten von Menschen übernommen. Im Zeitalter der Digitalisierung übernimmt KI zunehmend anspruchsvollere Tätigkeiten. In den 1960er – 1980er Jahren boomten Entwicklung und Forschung im KI-Bereich. Die mit dem Boom vergesellschafteten hohen Erwartungen konnten nicht erfüllt werden und es folgte eine deutliche Verlangsamung des Fortschritts. Diese Periode wird auch als KI-Winter bezeichnet und ging bis in die 2000er Jahre. Leistungsfähigere Hardware, verbesserte KI-Software, Verfügbarkeit großer Datenmengen (Big-Data) und Ausbildung von Softwareentwicklern im KI-Bereich ermöglichen seit der Jahrtausendwende große Fortschritte<sup>5</sup>.

Heutzutage ist KI allgegenwärtig und findet in selbstfahrenden Autos, Navigationsgeräten, Programmen mit Sprachein- und -ausgabe wie Apple-Siri oder Amazon-Alexa, sowie dem textbasierten Chatbot ChatGPT Verwendung. Sie kann in ihrem Anwendungsbereich menschliche Experten in Auswertungszeit und Präzision übertreffen<sup>5</sup>.

Maschinelles Lernen oder Machine Learning (ML) ist ein Teilbereich der Künstlichen Intelligenz und nutzt Algorithmen zur Verarbeitung von Daten. Die verwendeten Algorithmen können den menschlichen Lernprozess teilweise imitieren und erlernen spezifische Fähigkeiten selbstständig, ohne für diese Aufgaben programmiert worden zu sein. Modelle des ML umfassen die in dieser Arbeit genutzten Künstliche Neuronale Netzwerke (KNN), Regressionsmodelle, Random Forests oder Clustering<sup>56</sup>.

Onlineplattformen wie Kaggle.com bieten Ressourcen und Werkzeuge für die Entwicklung von ML-Modellen zur Auswertung von Daten. Das Hosten diverser Challenges und die kompetitive Auseinandersetzung mit ML-Techniken sowie die teils hohen Preisgelder treiben Innovation und Fortschritt voran.

Auch in der Medizin können Challenges die Entwicklung und Innovation im ML vorantreiben. Im Feld der Neuroradiologie wird seit 2012 die Brain-Tumor-Segmentation-Challenge (BRATS) und seit 2015 die Ischemic-Stroke-Lesion-Segmentation-Challenge (ISLES) organisiert. Alle Programme erhalten je einen Datensatz MRT-Bilder zum Training und einen zur Segmentierung, welche zuvor durch Experten annotiert wurden. Zur Evaluation der Performance der Programme werden die Segmentierungen mit den Annotierungen der Experten verglichen<sup>57-59</sup>.

Eine häufige und auch in dieser Arbeit genutzte Methode zum Training eines KNN ist das überwachte ML. Der Algorithmus lernt anhand von Daten, welche durch Experten ausgewertet wurden. Je besser die Auswertung der Trainingsdaten desto weniger Daten werden für das Training benötigt. In dieser Arbeit lernt der Algorithmus anhand der manuell annotierten Tumorkomponenten<sup>56,60</sup>.

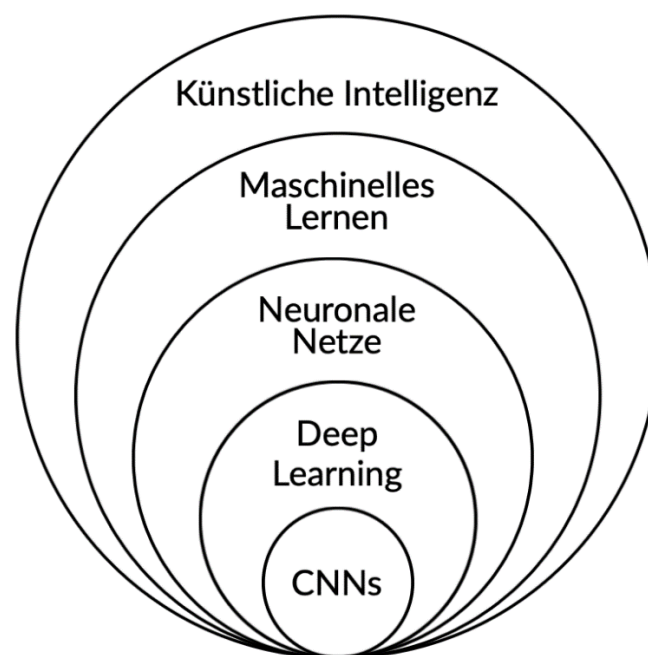
Beim unüberwachten Lernen werden rohe Daten ohne Informationen oder Klassifizierungen für den Lernprozess verwendet. Der Algorithmus lernt Muster und Strukturen selbständig zu erkennen und zu klassifizieren<sup>56</sup>. Eine solche Herangehensweise zur Segmentierung von Glioblastomen erfordert eine signifikant größere Datenmenge für den Trainingsprozess.

Für das Training eines Algorithmus werden große Mengen an ausgewerteten Daten benötigt. Dies ist sehr zeit- und ressourcenintensiv oder aufgrund geringer Datenmengen nicht möglich. Das Prinzip des Transfer Learning nutzt einen für ähnliche Aufgaben trainierten Algorithmus als Grundlage des Trainings. Durch den Transfer des Wissens muss der Algorithmus nicht aufwendig von Null trainiert werden. Hauptbestandteil ist die Generalisierung von Wissen<sup>60</sup>. In dieser Arbeit besitzt der Algorithmus schon Wissen über die Tumorkomponenten, deren Darstellung und die Segmentierung aus vorherigen Projekten. Mit den manuellen Annotierungen werden die Parameter des Algorithmus für die Auswertung von Follow-Up Daten angepasst.

Eine weitere Trainingsmethode eines Algorithmus ist das Distributed Learning. Dabei wird der Algorithmus mit Daten verschiedener Erhebungsstandorte trainiert. Distributed Learning ermöglicht eine Vergrößerung der Trainingsdaten. Außerdem lernt der Algorithmus mit den verschiedenen Erhebungsprotokollen umzugehen. Häufig muss aufgrund von Datenschutzbedingungen der Algorithmus wandern.

Der in dieser Arbeit verwendete DeepMedic Algorithmus nutzt einen „multi scale 3D 11-layer deep Convolutional Neural Network“ für die Segmentierung der Tumorkomponenten (siehe Kap. 6.)<sup>59</sup>. Deep Learning Algorithmen sind eine Unterform der KNNs. Sie besitzen neben der Ein- und Ausgabeschicht eine Mehrzahl versteckter Schichten, die sogenannten Hidden Layers, für die Datenverarbeitung.

Convolutional Neural Networks (CNN) sind eine häufig genutzte Form der Deep Learning Algorithmen und werden in Kapitel 6.1. genauer beschrieben. Die Ergebnisfindung von KNNs und CNNs, wie in dieser Arbeit verwendet, erfolgt anhand von numerischer Auswertung. KNNs und CNNs können hohe Voraussagewahrscheinlichkeiten erreichen<sup>5</sup>.



*Abbildung 8 Einordnung Fachbegriffe  
Darstellung des Zusammenhangs der in dieser Arbeit verwendeten  
Fachbegriffe.*

### **2.3. Automatische Segmentierung**

Die Entwicklung der Technologie zur automatischen Segmentierung von Pathologien des ZNS macht in den letzten Jahren signifikante Fortschritte. Besonders unter Nutzung von Software aus dem Bereich der KI können sehr vielversprechende Resultate bei der Identifikation und Segmentierung von Hirntumoren erzielt werden<sup>7</sup>.

Um Resultate automatisch segmentierender Programme vergleichen zu können, wird die BRATS-Challenge organisiert. Die besten Algorithmen zur automatischen Segmentierung erreichen eine Abweichung zur Annotierung der Experten, welche auch interpersonell zu erwarten ist<sup>57,58</sup>.

Zuletzt konnten Deep Learning Modell basierte Algorithmen sehr gute Resultate bei Genauigkeit und Effizienz der Segmentierung erzielen<sup>61</sup>.

Grundsätzlich unterscheiden sich die Programme zur automatischen Erkennung und Segmentierung von Pathologien durch den initialen Informationsgewinn. Dabei ist es entscheidend, ob der Algorithmus mit manuell segmentierten Daten oder durch Daten aus einem Bildatlas trainiert wird.

Bis zu den heutigen „state of the art“ Deep Learning Algorithmen wurden viele Herangehensweisen zur automatischen Segmentierung getestet und evaluiert.

Eine einfache schon 2004 entwickelte Methode vergleicht pathologische Bilder des Gehirns mit gesunden Bildern aus einem Bildatlas. Durch Registrierung und Übereinanderlegen der Bilder können Abweichungen der Struktur erkannt werden. Pathologische Strukturen verursachen meist eine Veränderung des gesamten ZNS. Die Registrierung der Bilder zu den Atlasbildern und die Segmentierung ist so nur ungenau möglich<sup>62,63</sup>.

Pathologisches Wachstum verursacht häufig eine Asymmetrie des Gehirns. Die Analyse der Symmetrie ist eine weitere Methode zur Erkennung pathologischer Strukturen<sup>62</sup>.

Beide Methoden sind nur bedingt zur Segmentierung von Tumorbestandteilen geeignet. Ihr Anwendungsbereich ist die Detektion von Abnormitäten. Vorteil dieser Methoden zur automatischen Erkennung von Pathologien ist, dass keine durch Experten annotierten Datensätze zum Training benötigt werden<sup>57</sup>.

Programme mit Trainingsdaten fallen in den Bereich KI und ML. Diese segmentieren Tumorbestandteile meist auf Basis einer Voxel-Wise-Segmentierung. Voxel steht dabei für Volumen Element und bezeichnet eine kubische 3-dimensionale Einheit bei der Auswertung von Schnittbildgebung. Als Analogie zu Bildschirmen kann ein Voxel auch als 3-dimensionales Pixel betrachtet werden. Eine sehr geläufige Dimension ist ein  $1\text{mm}^3$ . In der Bildgebung besitzt jedes Voxel eine Graustufe bzw. eine Intensität, ähnlich der Farbe eines Pixels. Die Intensität eines Voxels wird mit den Intensitäten der Umgebenden in Relation gesetzt. Durch den Vergleich der Voxelzusammensetzung mit Mustern kann Rückschluss auf das zugrundeliegende Gewebe gezogen werden. Die Auswertung der Informationen erfolgt mit sogenannten Random-Forests<sup>57,63</sup>.

Die BRATS-Challenge zeigt deutlich die Limitationen dieser Programme. Trotz intensivem Training ist es nicht möglich Resultate vergleichbar mit denen der modernen Deep Learning Algorithmen zu erzielen<sup>62</sup>.

Eine weitere Methode der automatischen Segmentierung basiert auf Deep Learning Algorithmen, wie den CNNs. Zu dieser Methode der Segmentierung gehört auch der in dieser Arbeit verwendete DeepMedic Algorithmus.

## 2.4. DeepMedic Algorithmus

Der genutzte Deep Learning Algorithmus, DeepMedic, zur Segmentierung 3-dimensionaler Bildgebung ist ein „multi scale 3D 11-layer deep Convolutional Neural Network“. Entwickelt wurde dieser von der BioMedia Group des Imperial College of London. Der Algorithmus konnte schon in verschiedenen Applikationen exzellente Resultate erzielen. Dazu gehören Verletzungen und ischämische Insulte des Gehirns sowie Hirntumore. DeepMedic ist Teil des Gewinnersystems der BRATS 2017 und ISLES 2015<sup>59</sup>.

Das Segmentierungsverfahren besteht aus 2 Komponenten: dem 3-dimensionalen CNN zur Erstellung einer Basissegmentierung der Tumorkomponenten und den sogenannten Soft-Segmentation-Maps. Die finale Segmentierung der Tumorkomponenten erfolgt in den Hard-Segmentation-Maps mittels 3-dimensionalen Conditional Random Fields (CRF)<sup>57</sup>.

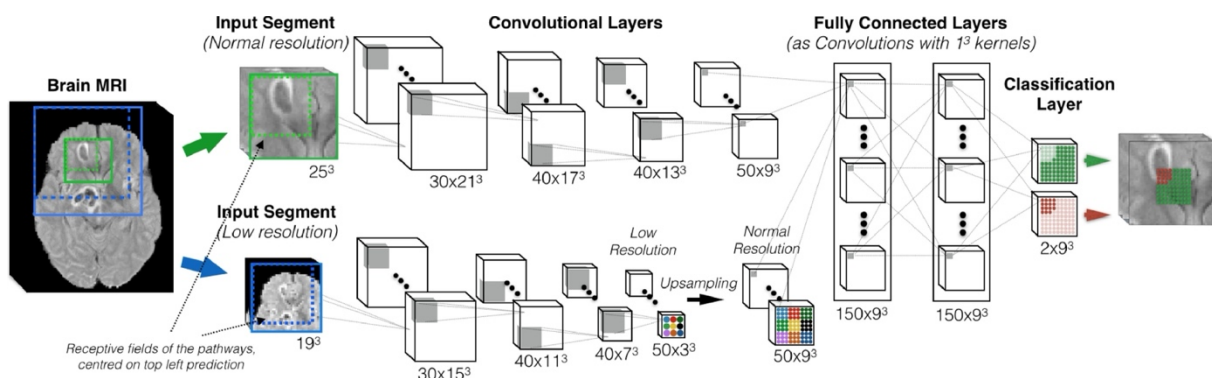


Abbildung 9 DeepMedic CNN

von Kamnitsas et al. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.10.004> licensed under CC BY 4.0<sup>57</sup>  
 Abgebildet ist das Konvolutionale Neuronale Netzwerk (CNN) des DeepMedic Algorithmus zur automatischen Segmentierung. Für die Segmentierung von Tumorkomponenten erhält jeder Bestandteil eine Soft-Segmentation-Map im Classification-Layer.

### 2.4.1. Konvolutionale Neuronale Netzwerke

Konvolutionale Neuronale Netzwerke (CNN, Convolutional-Neural-Network, Faltende Neuronale Netzwerke) sind eine Weiterentwicklung der KNNs und werden vor allem zur Verarbeitung von Bilddaten eingesetzt. Durch den Einsatz von Trainingsdaten lernen solche Netzwerke Bildmerkmale bis ins Detail zu erkennen und zu klassifizieren. Die Eingabedateien sind mindestens 2-dimensional, können aber auch 3-dimensional sein<sup>57,64</sup>.

Die Funktionsweise eines CNNs zur Verarbeitung von Bildinformationen ähnelt dem Vorgehen des visuellen Kortex. Das Erkennen eines Bildes erfolgt in einem mehrschrittigen Prozess.

Dabei werden erst einzelne Strukturen erkannt und nach und nach zu einem Gesamtbild zusammengefügt und identifiziert<sup>64</sup>.

Das CNN des DeepMedic Algorithmus arbeitet mit 3-dimensionalen Eingabedateien und segmentiert diese in 11 Ebenen und 2 Auflösungen gleichzeitig.

Jedes Voxel des MRT-Bildes wird zu einem der Tumorbestandteile oder dem umgebenden Hirngewebe klassifiziert. Dies geschieht durch multiple Faltung der Eingabedatei mit Filtern, den Kernels. Kernels bestehen aus einer  $3^3$  Zahlenmatrix. Diese Zahlen werden auch als Gewichte bezeichnet. Die Intensität eines Voxel kann in Form einer Zahl dargestellt werden. Der Kernel wird über eine  $3^3$  Voxelmatrix der Eingabedatei gelegt und durchsucht diese nach einer bestimmten Struktur. Dies geschieht durch Multiplikation der Intensitäten mit den jeweiligen Gewichten des Kernels. Die Ergebnisse werden addiert und mit der Anzahl betrachteter Voxel dividiert. Das Ergebnis dieser Filterung wird in der Feature-Map gespeichert. Jede durchsuchte  $3^3$  Matrix besitzt ein Feld mit dem Ergebnis dieser Durchsuchung in der Feature-Map (siehe. Abb. 10).

Im Anschluss verschiebt sich der  $3^3$  Kernel um eine Voxelreihe. Das Resultat dieser Filterung wird im nächsten Feld der Feature-Map gespeichert. Durch dieses Vorgehen der Verkleinerung auf ein Feld und das Verschieben des Kernels um eine Position entsteht die Faltung der Eingabedatei, die Konvolution. Die Feature-Map zeigt in welchem Bereich die Struktur des Kernels in der Eingabedatei detektiert wurde. Die Anzahl der Kernels entspricht der Anzahl an Feature-Maps, welche zusammen den Convolutional-Layer bilden. Der Convolutional-Layer dient als Eingabedatei für die nächste Ebene, mit spezialisierteren Kernels. Mit Fortschreiten der Convolutional-Layer können die Kernel immer komplexere Strukturen erkennen<sup>57</sup>.

Das gleichzeitige Segmentieren des Originalbildes in 2 Auflösungen ermöglicht dem Algorithmus die Betrachtung des Voxels in der lokalen als auch in der weiteren Umgebung. Zur Klassifizierung des Voxels wird das rezeptive Feld des CNN über diesem zentriert. Dies erfolgt in der originalen Auflösung zur detaillierten Begutachtung der Nachbarschaft. Zur Lokalisationsbestimmung und Analyse der weiteren Umgebung muss das rezeptive Feld des CNNs vergrößert werden. Dazu wird das Originalbild im zweiten Segmentierungsweg um  $\frac{1}{3}$  in der Auflösung reduziert<sup>57</sup>.

Im Gegensatz zu vielen anderen CNNs wird in dieser Applikation auf das Pooling verzichtet, um die genaue Lokalisation von Voxel und Merkmal zu erhalten<sup>57</sup>.

# Konvolution

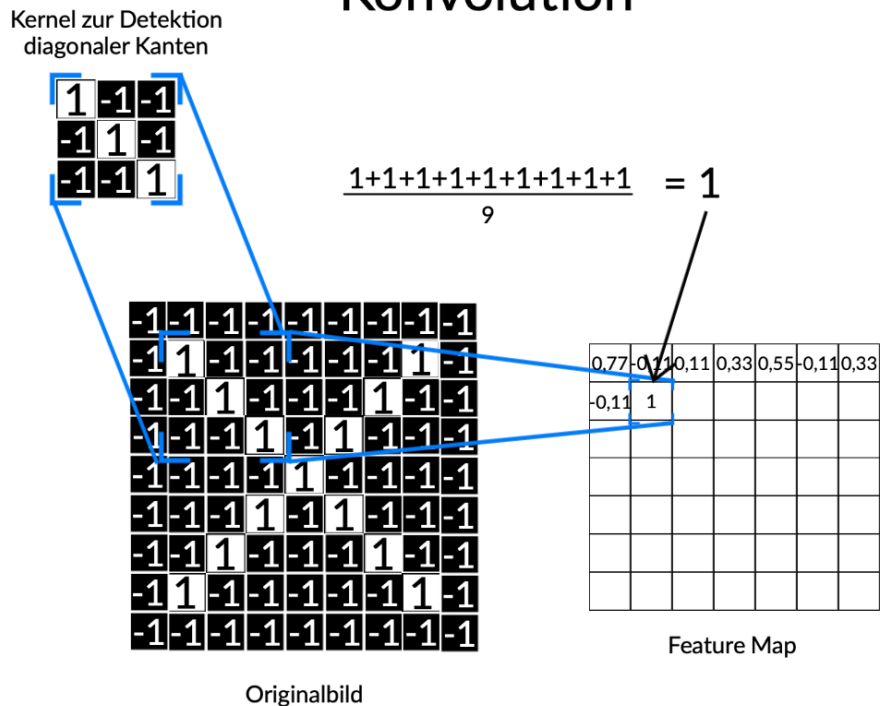


Abbildung 10 Konvolution

Die Abbildung zeigt beispielhaft die Konvolution und Filterung des Originalbildes durch den Kernel. Der Kernel in diesem Beispiel filtert das Originalbild nach von oben links nach unten rechts verlaufenden Diagonalen. Die Zahlen des Kernels repräsentieren die Gewichte und die Zahlen des Originalbildes die Intensitäten der Voxel. Die Filterung geschieht durch Multiplikation der Zahlen. Die Ergebnisse werden addiert und mit der Anzahl der betrachteten Voxel dividiert. Das Ergebnis repräsentiert die Passgenauigkeit des Kernels für den betrachteten Bereich. Dies wird in der Feature-Map gespeichert und der Kernel verschiebt sich um eine Voxelreihe.

Auf die Convolutional-Layers des CNNs folgen die Fully-Connected-Layer. Strukturell ähneln diese den KNNs, mit neuronalen Verbindungen zwischen allen Eingaben und Ausgaben. Die Fully-Connected-Layer verketteten die Ergebnisse beider Klassifizierungswege und eliminieren falsch positive Segmentierungen. Damit die Ergebnisse beider Segmentierungswege verknüpft werden können, muss die Auflösung des zweiten Klassifizierungswegs ins Original gebracht werden. Durch dieses Vorgehen bleiben die detaillierten Informationen der hohen Auflösung und die Informationen des weiteren Umfeldes erhalten. Die Verarbeitung erfolgt in diesen Schichten mit einer  $1^3$  Kernelgröße. Die Erstellung der finalen Soft-Segmentation-Maps erfolgt in den Classification-Layers (siehe Abb. 9)<sup>57</sup>.

## 2.4.2. Fully Connected Conditional Random Field

Die Nachbearbeitung der Soft-Segmentation-Maps erfolgt mittels Fully-Connected Conditional Random Field (CRF). Die Basissegmentierungen des CNN besitzen häufig schon glatte Übergänge und flächige Segmentierungen, da benachbarte Voxel meist ein ähnliches Umfeld besitzen. Das rezeptive Feld des CNNs betrachtet jedes Voxel individuell. Durch lokale Minima beim Training und Signalrauschen der Originalbilder kann es zur Segmentierung kleiner isolierter Regionen oder Löchern in der Segmentierung kommen. CRFs können eine große

Anzahl von Voxeln gleichzeitig betrachten und so den nachbarschaftlichen Zusammenhang der Segmentierung analysieren. Falsche Segmentierungen werden entfernt und Löcher in den Segmentierungen geschlossen. Es entstehen flächige Segmentierungen mit glatten Übergängen<sup>57</sup>.

## **2.5. Aktuelle Bewertung des Tumors**

Bei der Beurteilung von Gliomen gilt die manuelle Volumetrie durch Experten als Goldstandard. Dazu müssen die Tumorkomponenten im Einzelnen annotiert werden. Dies ist im klinischen Alltag zu zeitaufwändig. Die automatische Segmentierung und volumetrische Vermessung durch CNNs kann die Umsetzung des Goldstandards im klinischen Alltag ermöglichen. Zusätzlich kann die Inter- und Intraobserver-Variabilität bei der Auswertung eingegrenzt werden<sup>7,49,65</sup>.

Aktuell gibt es zwei etablierte Zusammenstellungen von Kriterien zur Bewertung und Objektivierung der Progression des Glioblastoms. Die Mac-Donald-Kriterien und die RANO-Kriterien (Response Assessment in Neuro-Oncology). Zweitere sind als eine Weiterentwicklung der Mac-Donald-Kriterien zu sehen. Die Weiterentwicklung von Therapieregimen und Verbesserungen in der Bildgebung erfordern auch eine Weiterentwicklung der Bewertungskriterien.

### **2.5.1. Mac-Donald-Kriterien**

Die Mac-Donald-Kriterien wurden in den 1990er Jahren entwickelt, um Erfolg und Misserfolg verschiedener Therapien zu objektivieren. Die Objektivierung erfolgt durch Einteilung der Krankheitsprogression zu einer der 4 Kategorien mit festgelegten Parametern. Die Parameter der Kategorie Progression definieren auch das Auftreten eines Rezidivs<sup>31</sup>.

Besonderer Fokus liegt dabei auf der zweidimensionalen Vermessung der KM anreichernden Tumoranteile. Dies erfolgt mit zwei 90° zueinanderstehenden Messstrecken. Damit diese als messbar gelten darf eine Länge von 10mm nicht unterschritten werden. Zusätzlich müssen die Messstrecken auf 2 oder mehr axialen Schnitten darstellbar sein. Eine mehr als 25%ige Zunahme der KM anreichernden Tumoranteile wird als Progression gewertet<sup>31</sup>.

Die 2-dimensionale Vermessung ist eine deutliche Abweichung zur üblichen 1-dimensionalen Vermessung solider Tumore.

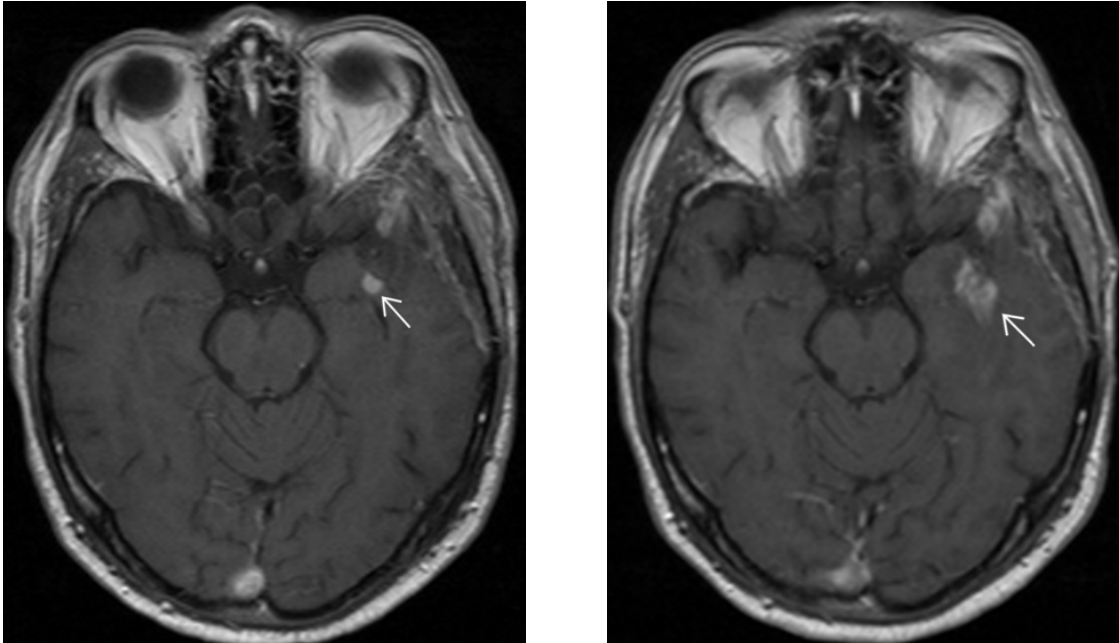
Weitere Kriterien zur Einteilung der Progression sind neurologischer Status und Steroiddosis des Patienten<sup>31</sup>.

<b>Kriterien zur Einteilung der Krankheitsprogression</b>		
Complete Response	Alle Kriterien ≥ 4 Wochen	keine oder nicht messbare Kontrastmittelaufnahme
		keine neuen Läsionen
		keine Kortikosteroide
		klinisch unverändert oder verbessert
Partial Response	Alle Kriterien ≥ 4 Wochen	> 50% Reduktion der messbaren Kontrastmittelanreicherung
		keine neuen Läsionen
		gleiche oder reduzierte Kortikosteroiddosis
		klinisch unverändert oder verbessert
Stable Disease	klinisch stabil, andere Kategorien nicht passend	
Progressive Disease	≥ 1 Kriterium	> 25% Zunahme der messbaren Kontrastmittelanreicherung
		neue Läsionen
		klinisch verschlechtert

*Tabelle 1 Einteilung der Krankheitsprogression nach den Mac-Donald Kriterien<sup>31</sup>*

Im Folgenden werden die Limitationen der oben beschriebenen Kriterien zur Progressionsbeurteilung erläutert.

Das Glioblastom entwickelt sich häufig in irregulären Strukturen oder am Rand der Tumorhöhle. Solche Wachstumsmuster können die Kriterien der Messbarkeit nicht immer erfüllen. Eine sichtbare Progression wird unter Umständen nicht als solche gewertet, da die Messstrecken 10mm unterschreiten (siehe Abb. 11). Tumorwachstum in multiplen Lokalisationen wird von den Mac-Donald-Kriterien nicht zur Progressionsbeurteilung herangezogen<sup>31</sup>.



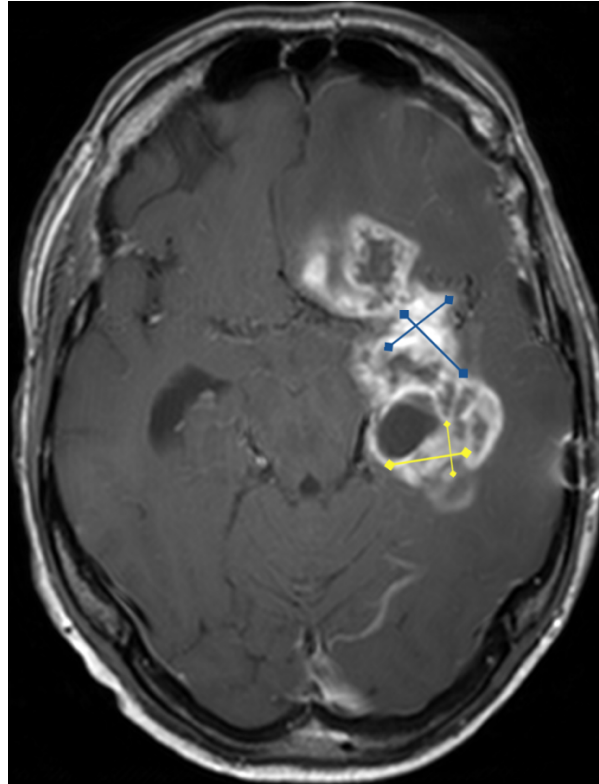
*Abbildung 11 Nicht messbares Rezidiv*

*Links, mit Pfeil gekennzeichnet, zeigt sich ein Rezidiv, welches die Kriterien der Messbarkeit nach Mac-Donald oder RANO nicht erfüllt. Die diagonalen Messstrecken unterschreiten den 10mm Grenzwert. Rechts, mit Pfeil gekennzeichnet, ist die Progression der Läsion im nächsten Follow Up circa 3 Monate später zu erkennen.*

Wie bei allen Messverfahren besteht auch hier eine Inter- und Intraobserver-Variabilität sowie die Möglichkeit von Messfehlern (siehe Abb. 12). Ein häufiger Fehler ist die Vermessung inklusive der Tumorphöhle. So entstehen falsch hohe Werte<sup>31</sup>.

Eine Zunahme des kontrastmittelanreichernden Areals ist nicht zwangsläufig einer Progression geschuldet und kann auch Resultat der Therapie sein<sup>31</sup>.

Die neuen Therapiemöglichkeiten wie Radio-Chemotherapie und Antiangiogenetika zeigen durch Pseudoprogression und Pseudoregression im Besonderen die Schwachstellen der Mac-Donald-Kriterien, sowie die Notwendigkeit der Überarbeitung<sup>31</sup>.



*Abbildung 12 Vermessungsmöglichkeiten Glioblastom-Rezidivs  
Dargestellt in Gelb und Blau sind 2 Möglichkeiten der Vermessung eines  
Glioblastom-Rezidivs nach den Mac-Donald und RANO-Kriterien.*

### **2.5.2. RANO-Kriterien**

Die RANO-Kriterien (Response Assessment in Neuro-Oncology) zur Erfassung von Therapieverläufen stellen eine Weiterentwicklung der oben beschriebenen Mac-Donald-Kriterien dar. Sie wurden erstmals 2010 veröffentlicht und befinden sich mit Fortschreiten der bildgebenden Technik in ständiger Weiterentwicklung. Die RANO-Kriterien unterteilen den Krankheitsverlauf in die gleichen Kategorien wie die Mac-Donald-Kriterien (siehe Tab. 1)<sup>25</sup>.

Die RANO-Kriterien verwenden, wie auch die Mac-Donald-Kriterien, den KM anreichernden Tumoranteil als Marker für die Progression der Erkrankung. Ein neu eingeführter Parameter ist die Vergrößerung der nicht KM anreichernden Tumoranteile. Eine solche Progression kann in der T2-FLAIR-gewichteten-Sequenz erkannt werden. Besonders die Verwendung der neu eingeführten antiangiogenen Wirkstoffe hat die Notwendigkeit für dieses Kriterium geschaffen. Kommt es zu einer signifikanten Zunahme des Signals in der T2-gewichteten-Sequenz kann eine Progression diagnostiziert werden<sup>25</sup>.

Eine weitere Neuerung ist die Anerkennung der Pseudoprogression. Die Zunahme des kontrastmittelanreichernden Areals in der T1-gewichteten-Sequenz kann bis zu 12 Wochen nach Radio-Chemotherapie als Stable Disease gewertet werden. Ausgenommen ist eine Progression außerhalb eines bestrahlten Areals oder eine histologisch gesicherte Progression<sup>25</sup>.

Die Progressionsbeurteilung in der T2-gewichteten-Sequenz und das Kriterium der Pseudoproggression müssen sich im klinischen Alltag noch als sinnvoll erweisen. Neue Verfahren der Bildgebung und Auswertung werden gegenwärtig evaluiert, um die RANO-Kriterien stetig weiterzuentwickeln. Die RANO-Kriterien sollten weiterhin als „Work in Progress“ gesehen werden<sup>25</sup>.

### **2.5.3. Allgemeines zur Progressionsbeurteilung**

Eine Tumorprogression in multiplen Lokalisationen ist sehr selten. In diesen Fällen sollten mindestens zwei Läsionen vermessen und die Summe der Produkte der beiden größten zur Progressionsbeurteilung herangezogen werden<sup>31</sup>.

Ist eine Läsion im Follow-Up nicht zuverlässig und reproduzierbar zu vermessen, wird diese nicht zur Klassifikation der Progression genutzt. Sind nicht alle Lokalisationen größenprogredient, sollten nur die progredienten vermessen werden. Nicht progrediente Läsionen werden als Non-Target-Läsionen klassifiziert. Kommt es trotz diagnostizierter Stable Disease zu neuen kontrastmittelanreichernden Läsionen, muss eine Progression diagnostiziert werden<sup>31</sup>.

### **2.6. Volumetrische und fortgeschrittene Vermessung**

Die volumetrische Erfassung tumoröser Raumforderungen wird immer wichtiger. Dies erlaubt eine genauere Größenbestimmung der Tumorkomponenten. Minimale Veränderungen können genauer erfasst und Läsionen, welche die 2-dimensionale Messtechnik als nicht messbar klassifiziert, durch Bestimmung des Volumens zur Progressionsbeurteilung genutzt werden. Beispielhaft dafür ist das Wachstum entlang der Tumorphöhle, wie es häufig beim Glioblastom zu finden ist<sup>31</sup>.

Die volumetrische Vermessung scheint die genaueste Methode zur Ermittlung von Tumorgrößen und Detektion von Veränderungen zu sein. Irreguläre Tumorstrukturen können genau vermessen und beispielsweise Zysten, Nekrosen oder die Tumorphöhle von der Messung ausgeschlossen werden. Die 3-dimensionale volumetrische Vermessung kann die tatsächliche Größe des Tumors erfassen und arbeitet nicht mit der Annahme einer sphärischen Tumorstruktur, wie die 1- und 2-dimensionale Vermessung. Eine Verkleinerung oder Vergrößerung des Tumors in nur einer Region kann durch volumetrische Vermessung genau erfasst werden<sup>66</sup>.

Die Überlegenheit der volumetrischen Vermessung lässt sich auch mathematisch darstellen. Eine 20%ige Zunahme des Durchmessers einer Sphäre bei 1-dimensionaler Vermessung ist

äquivalent zu einer 43%igen Zunahme der Fläche bei 2-dimensionaler Vermessung und einer 65%igen Zunahme des Volumens<sup>66</sup>.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist es nicht möglich, volumetrische Vermessungen in der klinischen Routine durchzuführen, da dies zu zeitaufwändig ist. Die automatische Segmentierung der Tumorkomponenten ermöglicht die Etablierung volumetrischer Vermessung im klinischen Alltag und objektiviert die Auswertung der MRT-Bilder durch Eingrenzung der Inter- und Intraobserver-Variabilität. Technische Lösungen sind gegenwärtig Bestandteil der Forschung, werden erprobt und evaluiert. Sobald volumetrische Messdaten routinemäßig im klinischen Alltag erhoben werden, sollten diese zur Beurteilung und Evaluation von Therapieregimen genutzt werden<sup>31</sup>.

### Segmentierung und Volumina des KM anreichernden Tumoranteils

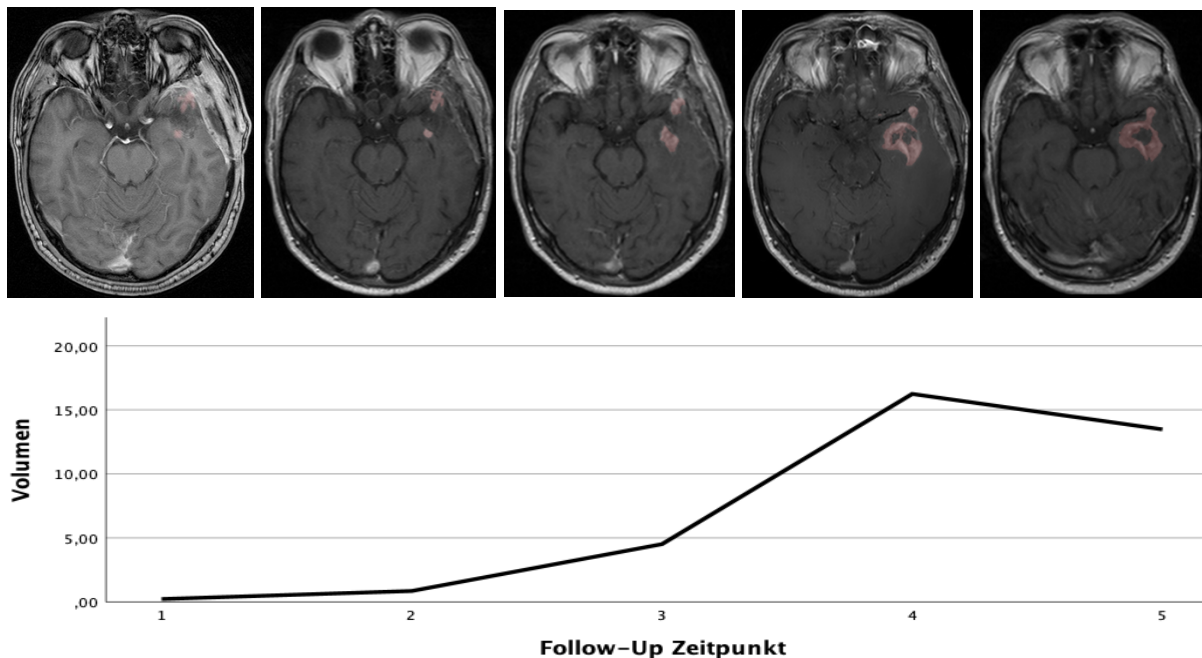


Abbildung 13 Segmentierungen und Volumina des KM anreichernden Tumoranteils  
Dargestellt ist die Entwicklung eines Glioblastom-Rezidivs und die automatische Segmentierung. Darunter sind die korrespondierenden Volumina in  $\text{cm}^3$  der Follow-Up Zeitpunkte dargestellt.

Ein Vergleich der Vermessungsmethoden bei Hirntumoren im Kindesalter zeigt eine Überlegenheit der computerassistierten volumetrischen Vermessung im Follow-Up. Das progressionsfreie Intervall in der Bildgebung ist bei volumetrischer Vermessung im Vergleich zu 1- und 2-dimensionaler am kürzesten<sup>66</sup>.

## 2.7. Fragestellung

Diese Arbeit fällt in den Forschungsbereich KI und ML. Die zunehmende Verbesserung der klinischen Bildgebung, sowie Standardisierung von Protokollen, ermöglicht und erfordert die

Weiterentwicklung der Auswertungstechnik. Im Vordergrund steht besonders die automatisierte Auswertung. Diese sollte standardisiert und ohne Beeinflussung durch den Betrachter erfolgen<sup>67</sup>.

Solide Tumore, zu denen auch das Glioblastom gehört, besitzen eine räumlich sehr heterogene Struktur, mit starken Veränderungen im Verlauf der Erkrankung. Dies erschwert die Analyse des Tumors, da bioptisch nur ein minimaler Ausschnitt des Tumorgewebes beurteilt werden kann. Zudem bedeutet jede Materialgewinnung einen invasiven Eingriff für den Patienten<sup>7</sup>.

Die Bildgebung birgt bei soliden Tumoren aufgrund der Nichtinvasivität und ganzheitlichen Darstellung des Tumors besonders großes Potential. Die intratumoralen Strukturen und deren Veränderungen können zu jeder Zeit nicht invasiv und ganzheitlich dargestellt und beurteilt werden<sup>7</sup>.

Ziel dieser Arbeit war das Training und die Anpassung der Parameter des DeepMedic Algorithmus, nach dem Prinzip des Transfer Learning, zur automatischen Segmentierung und Volumetrie der Tumorkomponenten des Glioblastoms in Follow-Up MRT-Bildern. Dies gilt als Goldstandard bei der Auswertung von Gliomen, wird aber routinemäßig nicht durchgeführt<sup>7,49</sup>. Im Anschluss wurde der Trainingserfolg und die Performance des Algorithmus durch den Vergleich der manuellen Annotierungen mit den automatischen Segmentierungen beurteilt.

Ein zuverlässig segmentierendes CNN ermöglicht die Umsetzung des Goldstandards und eine genauere Beurteilung und Erkennung von Veränderungen im klinischen Alltag. Dies kann zu einer Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung des Überlebens führen. Der Wegfall von Inter- und Intraobserver-Variabilität bei der Segmentierung ermöglicht einen objektiveren Vergleich unterschiedlicher Therapieregime<sup>7</sup>.

Zur Planung der Radiotherapie und Therapie im Follow-Up sind die Volumina der Tumorkomponenten notwendig. Durch die genauere Vermessung der Volumina kann eine zielgerichtete Radiotherapie durchgeführt werden<sup>31,57</sup>.

Um Pathologien des ZNS und dessen Auswirkungen sowie Therapien besser verstehen und bewerten zu können, werden Segmentierungen großer Populationen in Studien benötigt. Die automatische Segmentierung ermöglicht die Analyse größerer Studienpopulationen und führt zu einer höheren statistischen Relevanz<sup>57</sup>.

Die Volumenbestimmung in Kombination mit Daten zur strukturellen Zusammensetzung der Tumorbestandteile kann in Zukunft zu besserer Prognoseabschätzung und Therapieplanung beitragen. Bei der BRATS-Challenge wird neben der Segmentierung der einzelnen Tumorkomponenten auch die Vorhersage zum Überleben durch Algorithmen untersucht<sup>68-70</sup>.

Für die Operationsplanung können Modelle mit den Daten der Segmentierung Vorhersagen über Regionen mit erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit treffen, um diese bei nachfolgender Operation besonders zu berücksichtigen<sup>25,67</sup>.

Die langfristig immer individueller werdende Medizin erfordert die Erhebung und Analyse zusätzlicher Informationen aus der Bildgebung. Modelle, welche die volumetrischen in Verbindung mit medizinischen und biologischen Daten analysieren, könnten Aussagen in Bezug auf Phänotyp und Gen-Protein-Struktur des Glioblastoms treffen. Der daraus resultierende diagnostische, prognostische und prädiktive Informationsgewinn ist individuell für jeden Patienten<sup>25,67</sup>.

Untersuchungen zeigen, dass eine Aussage über die Proteinexpression des KM anreichernden Tumoranteils beim Glioblastom durch Analyse von Ausdehnung und Lokalisation getroffen werden kann<sup>67</sup>.

### **3. Material und Methoden**

In dieser Arbeit wurden die Tumorkomponenten von Glioblastomen in 256 Follow-Up Zeitpunkten von 48 Patienten annotiert. Die manuellen Annotierungen dienten als Trainingsdatensatz für das CNN. Um die Qualität der automatischen Segmentierung zu ermitteln, wurden die Segmentierungen mit den manuellen Annotierungen verglichen. Tabelle 2 fasst die Charakteristika der Studienpopulation zusammen. Die Durchführung dieser Studie erfolgte nach Bewilligung der Ethikkommission der Uniklinik Köln.

#### **3.1. Arbeitsprogramm**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der DeepMedic Algorithmus zur Segmentierung von Tumorkomponenten des Glioblastoms im Follow-Up trainiert.

Im ersten Schritt erfolgte die Zusammenstellung des Patientenkollektivs. Dazu wurden alle Patienten mit supratentoriellem Glioblastom, welche im Follow-Up an der Uniklinik Köln behandelt wurden, identifiziert und die MRT-Bilder in das Programm zur manuellen Annotierung hochgeladen (siehe Kap. 11.).

Um die Tumorkomponenten über alle 256 Zeitpunkte möglichst einheitlich zu annotieren, wurde das Annotierungsprotokoll mit Vorgaben zur Annotierung und Definition der Tumorkomponenten erstellt. Dieses entstand in Anlehnung an die der BRATS-Challenge sowie vorherigen Projekten in Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe (siehe Kap. 11.1.).

Die Qualitätskontrolle der Schnittbilder vor der Annotierung sicherte die Nutzbarkeit für das Training des Algorithmus. Die Tumorkomponenten wurden nach den Vorgaben in einer semiautomatischen Herangehensweise annotiert.

Nach der Annotierung aller Zeitpunkte erfolgte eine zweite Durchsicht sowie die Auswertung der Annotierungen mit erfahrenen Neuroradiologen und Neurochirurgen. Bei Uneinigkeit wurden die Annotierungen der Tumorkomponenten bis zur Einigkeit diskutiert und korrigiert.

Das anschließende Formatieren der Daten, Training des Algorithmus und automatische Segmentierung erfolgte mit Unterstützung eines Data Scientist der Forschungsgruppe.

Die automatischen Segmentierungen des Algorithmus wurden zur Auswertung und Validierung in das Programm IntelliSpace Discovery (Phillips Healthcare, Best, the Netherlands), welches auch zur manuellen Annotierung genutzt wurde, hochgeladen. Vor der Auswertung erfolgte eine erneute Qualitätskontrolle der Segmentierungen sowie Durchsicht mit einem Data Scientist, um eventuelle Fehler beim Hochladen oder der Registrierung zu korrigieren.

Es folgte die Auswertung der automatischen Segmentierungen durch Vergleich dieser mit den manuellen Annotierungen. Die Evaluationsparameter (siehe Kap. 13.) sowie ausgewählte Bilder für die Auswertung wurden exportiert und statistisch sowie grafisch aufbereitet. Die statistische und grafische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 28.0. NY: IBM Corp).

Die Segmentierungen, Evaluationsparameter und grafische Darstellungen wurden mit Experten aus Neuroradiologie und Neurochirurgie diskutiert und ausgewertet.

### **3.2. Studienpopulation**

In diese retrospektive Studie wurden Patienten mit Zustand nach Resektion eines bioptisch gesicherten Glioblastoms eingeschlossen. MRT-Bilder von 48 Patienten, welche zwischen 2010 und 2017 an der Uniklinik Köln behandelt wurden, wurden annotiert. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit nicht supratentoriellem Glioblastom, beispielsweise im Hirnstamm.

Das Medianalter der Patienten zum Zeitpunkt der 1. Operation (OP) lag bei 59,5 Jahren, mit einer Geschlechterverteilung von 20 weiblichen und 28 männlichen (41,67% / 58,33%) Patienten. Der mediane Zeitraum im Follow-Up betrug 15,5 Monate.

<b>Studienpopulation</b>	
Patienten	48
Geschlechterverteilung	w 41,67% (n=20), m 58,33% (n=28)
Medianes Alter bei 1. OP	59,5 Jahre (28-80)
Mediane Zeit im Follow-Up	15,5 Monate

*Tabelle 2 Zusammenfassung der Studienpopulation*

### **3.3. Material**

Die Tumorkomponenten KM anreichernder Tumoranteil, Perifokalödem und Tumorhöhle sowie Nekrose wurden in 256 Follow-Up Zeitpunkten annotiert und durch den Algorithmus segmentiert. Die Erhebung der MRT-Bilder erfolgte zum größten Teil in der Neuroradiologie der Uniklinik Köln und 9 weiteren Instituten. Jedes Follow-Up bestand aus einer T1-gewichteten-Sequenz vor und nach Kontrastmittelgabe, sowie einer T2-gewichteten- und FLAIR-Sequenz. Die Schichtdicke der MRT-Bilder variierte von 1 - 6mm. Der überwiegende Teil der MRT-Bilder wurde in der Transversalebene erhoben, nur wenige in koronarer und sagittaler. Die Anzahl der Follow-Up Zeitpunkte der einzelnen Patienten variierte von 1 - 22.

Waren nicht alle benötigten Sequenzen zur Auswertung vorhanden, wurde dieser Follow-Up Zeitpunkt von der Untersuchung ausgeschlossen.

<b>Material</b>	
Institute	10
Follow-Up Zeitpunkte	256
Sequenzen je Zeitpunkt	T1-gewichtete-Sequenz nativ T1-gewichtete-Sequenz mit KM FLAIR-Sequenz T2-gewichtete-Sequenz
Schichtdicke	1-6mm
Schnittebenen	Transversalebene Sagittalebene Koronalebne

*Tabelle 3 Zusammenfassung Material*

### **3.4. Annotierung**

Die manuelle Annotierung der Tumorkomponenten in den MRT-Bildern erfolgte mit dem Programm IntelliSpace Discovery (Phillips Healthcare, Best, the Netherlands) in einer

semiautomatischen Herangehensweise. Dieses Vorgehen der Annotierung und volumetrischen Erfassung der Tumorkomponenten erwies sich in vorherigen Projekten als zuverlässig und effizient<sup>7</sup>. Die annotierten Volumes of Interest (VOIs) wurden zum Training des Algorithmus und der Auswertung genutzt.

Der nicht KM anreichernde Tumoranteil wurde nicht separat segmentiert, da dieser wie in Kapitel 3.10. beschrieben nicht klar vom Perifokalödem abzugrenzen ist<sup>31</sup>. Bei der Auswertung der Daten dieser Arbeit zeigte lediglich ein Patient im Verlauf des Follow-Up ein signifikantes nicht kontrastierendes Wachstum.

### 3.4.1. Annotierungsprotokoll

Das Annotierungsprotokoll mit Vorgaben zur Durchführung der Annotierung und den Definitionen der Tumorkomponenten wurde in Zusammenarbeit mit Experten der Neuroradiologie und Neurochirurgie vor der manuellen Annotierung erstellt.

Die Annotierung erfolgte immer in den Originalbildern mit der entsprechenden Varianz in Schnittebene, Schichtdicke etc. (siehe Kap. 10.3.). Der KM anreichernde Tumoranteil sowie Tumorhöhle und Nekrose wurden in der T1-gewichteten-Sequenz mit Kontrastmittel und das Perifokalödem in der FLAIR-Sequenz annotiert.

<b>Sequenzen und Annotierung</b>	
T1-gewichtete-Sequenz mit KM	KM anreichernder Tumoranteil
T1-gewichtete-Sequenz mit KM	Tumorhöhle und Nekrose
FLAIR-Sequenz	Perifokalödem

*Tabelle 4 Sequenzen und entsprechende Annotierungen*

Das Annotierungsprotokoll dieser Arbeit war an den Vorgaben der BRATS-Challenge sowie den prä- und postoperativen Arbeiten angelehnt<sup>7,58,70</sup>.

Die Vergleichbarkeit der Protokolle ermöglichte das Transfer Learning des CNN mit den Annotierungen des Glioblastoms im Follow-Up. So wurde gewährleistet, dass das Wissen des Algorithmus aus vorherigen Projekten auf die Segmentierung des Follow-Ups extrapoliert werden konnte<sup>7</sup>.

Die Erstellung eines Annotierungsprotokolls vor der manuellen Annotierung kann die Inter- und Intraobserver-Variabilität bei der Auswertung verringern und die Qualität der Annotierungen verbessern.

Die T2-gewichtete-Sequenz diente der Abgrenzung des Perifokalödems von Ventrikeln oder anderen flüssigkeitsgefüllten Strukturen.

### **3.4.2. Qualitätskontrolle Schnittbilder**

Die Qualitätskontrolle der Schnittbilder erfolgte im Anschluss an den Import in das Programm zur manuellen Annotierung. MRT-Bilder mit Artefakten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Häufigster Grund waren Bewegungsartefakte, nicht komplette Darstellung des Gehirns oder Gegenstände, welche das Bild bedecken.

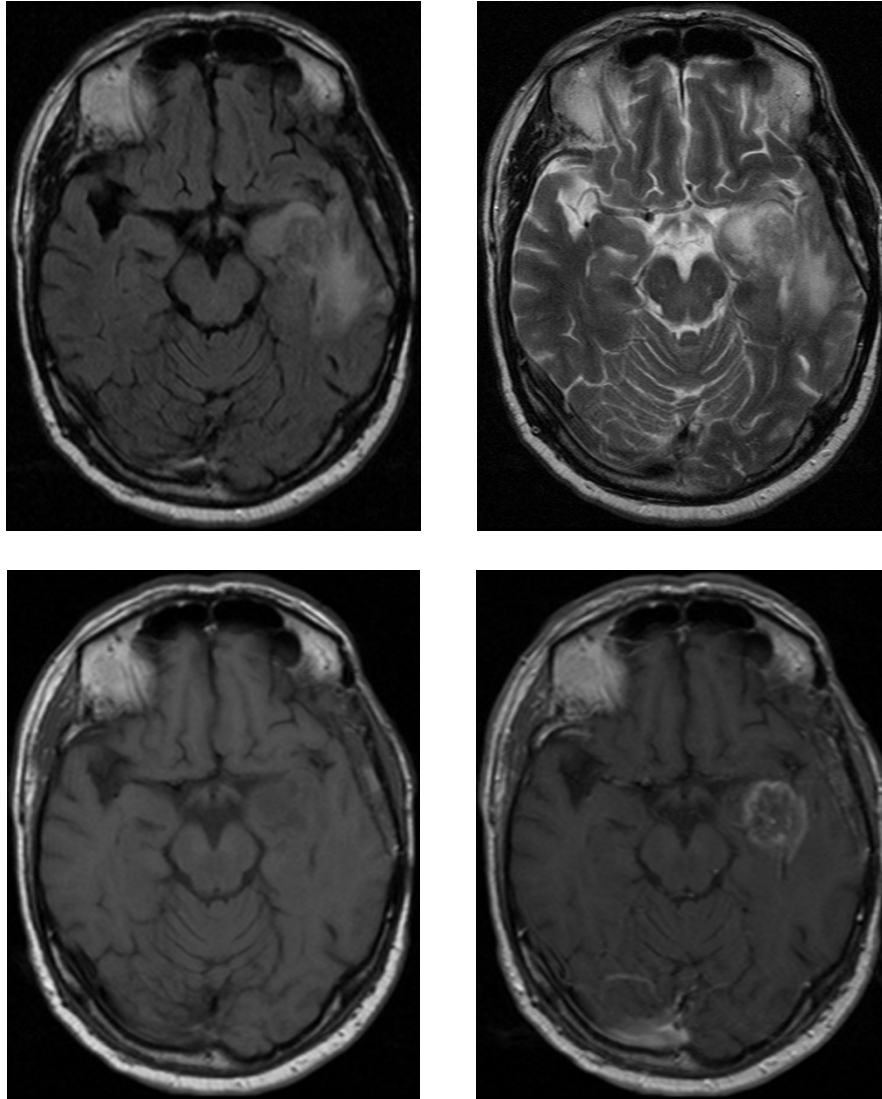
### **3.4.3. Manuelle Annotierung**

Die Schwierigkeit der manuellen Annotierung lag im Vermeiden einer Überlappung der VOIs. Aus diesem Grund war es erforderlich die verschiedenen Sequenzen und Segmentierungen gleichzeitig zu betrachten (siehe Abb. 14).

Im ersten Schritt wurde ein in Größe variabler Kreis über die interessante Struktur gelegt. Die Struktur sollte möglichst komplett erfasst und die Überlappung mit nicht interessanten Strukturen so gering wie möglich gehalten werden. Die im Zentrum des Kreises liegende Intensität wurde von dem Programm erkannt und alle Strukturen mit ähnlicher Intensität im Kreis annotiert.

Wurde die interessante Struktur im Schnittbild mit größtmöglicher Ausdehnung und stärkster Kontrastierung zum umliegenden Gewebe markiert, waren die präzisesten Resultate zu erzielen.

Im zweiten Schritt wurde die vorherige 2-dimensionale Segmentierung von dem Programm in ein 3-dimensionales Volumen umgewandelt. Dazu wurde der segmentierte Kreis zur Sphäre um den gewählten Mittelpunkt und Strukturen mit ähnlicher Intensität in jedem Schnittbild annotiert. Aus den Annotierungen der einzelnen Schnitte errechnete das Programm ein 3-dimensionales Volumen, das VOI.



*Abbildung 14 Anordnung der MRT-Sequenzen zur Annotierung  
 Die dargestellte Anordnung der MRT-Sequenzen erlaubt die simultane Beurteilung aller Sequenzen bei der Annotierung. Durch die parallele Betrachtung aller Sequenzen können die Tumorkomponenten genauer und ohne Überlappung annotiert werden. Oben links ist die FLAIR-Sequenz, oben rechts die T2-gewichtete-Sequenz, unten links die T1-gewichtete-Sequenz vor und unten rechts die T1-gewichtete-Sequenz nach Kontrastmittelgabe dargestellt.*

Der dritte Schritt war die Korrektur der segmentierten Bestandteile des Tumors. Die Korrektur erfolgte in 2-dimensionaler Herangehensweise in den einzelnen Schnittbildern. Durch manuelles Umranden konnten Bereiche der Segmentierung hinzugefügt oder entfernt werden. Das Programm korrigierte im Anschluss das VOI.

Aufhellungen in den periventrikuläre Regionen und symmetrische Aufhellungen in der FLAIR-Sequenz wurden nicht zum Perifokalödem segmentiert. Solche Aufhellungen wurden als ein Zeichen der natürlichen Alterung des Gehirns gewertet. Ausgenommen von dieser Regelung waren Regionen, welche eindeutig dem Perifokalödem angehörten.

#### **3.4.4. Qualitätskontrolle der Annotierungen**

Im Anschluss an die Annotierung des gesamten Datensatzes folgte eine zweite Durchsicht. Mit den Erkenntnissen der Segmentierung aller MRT-Bilder konnten Korrekturen vorgenommen und die Annotierung vereinheitlicht werden.

Bevor die Annotierungen zum Training des Algorithmus genutzt wurden erfolgte eine Durchsicht mit Neuroradiologen und Neurochirurgen der Forschungsgruppe. Die Annotierungen der Tumorkomponenten wurden ausgewertet und korrigiert bis Einigkeit über die Ausdehnung des VOIs bestand.

#### **3.5. Training und Segmentierung**

Das Training und die Anpassung der Parameter des multiparametrischen Deep Learning Algorithmus für die Detektion und die Nachverfolgung von Glioblastomen in klinischen Bilddaten erforderte neben Annotierungen auch Expertise im Bereich KI und ML. Aus diesem Grund wurde dieser Teil durch einen Data Scientist der Forschungsgruppe unterstützt.

Für das Training des Algorithmus wurde auf gängige Methoden des ML zurückgegriffen. Genutzt wurde unter anderem das Prinzip des Transfer Learnings. Das initiale Training des Algorithmus erfolgte mit dem Datensatz der BRATS-Challenge 2015. Dieser bestand aus Annotierungen von Gliomen<sup>58</sup>. In weiteren Projekten des Institutes lernte der Deep Learning Algorithmus aus Daten und Annotierungen von prä- und postoperativen Glioblastomen sowie Meningeomen<sup>7</sup>.

Zur Anpassung der Parameter des Algorithmus für die Segmentierung von Glioblastomen im Follow-UP wurde das Supervised ML eingesetzt. Dabei wurde der Algorithmus mit den zuvor manuell annotierten Tumorkomponenten des Glioblastoms trainiert.

Die Schnittebenen blieben für das Training und die Segmentierung des Algorithmus unverändert. So lernte der Algorithmus die Segmentierung in den verschiedenen Schnittebenen des klinischen Alltags. Zum Training des Algorithmus wurden die Originalbilder inklusive der Annotierungen durch das in Kapitel 12.1.1. beschriebene Pre-Processing vereinheitlicht.

Die Annotierungen mussten für das Training von DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), dem Standard zur Speicherung und Auswertung von Bilddaten, in NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatiert werden. Der Algorithmus verarbeitet Bilddaten im NIfTI Format. Für ein erfolgreiches Training musste die Lernrate zur Anpassung der Parameter festgelegt und der Trainingsprozesses überwacht werden.

Das Training erfolgte nach der 5-Fold Cross-Validation Methode. Dabei wurden die Patienten randomisiert in 5 Gruppen eingeteilt. Die Gruppeneinteilung erfolgte zufällig und auf Ebene der Patienten, unabhängig der Anzahl an Follow-Up Zeitpunkten. Die MRT-Bilder von 4 Patientengruppen dienten als Trainingsdaten. Der Algorithmus segmentierte diese vorwärts mit den durch vorheriges Training erlernten Kernen und Gewichten. Die Ergebnisse wurden mit den manuellen Annotierungen dieser Patienten verglichen und die Parameter dem Ergebnis entsprechend angepasst.

Die MRT-Bilder der 5. Patientengruppe wurden nach dem Training durch den Algorithmus segmentiert und dienten als Validierungsdaten. Anhand dieser konnte die Performance des Algorithmus und der Trainingserfolg eingeschätzt werden. Durch Rotation diente jede Patientengruppe 1-mal als Validierungsdatensatz und 4-mal als Trainingsdatensatz (siehe Abb. 15).

## 5-Fold Cross-Validation

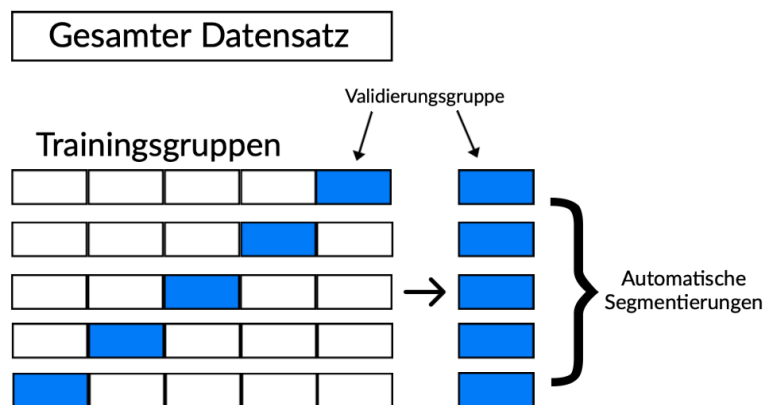


Abbildung 15 5-Fold Cross-Validation  
Schematische Darstellung des Prozederes zum Training und zur Validierung. Der gesamte Datensatz wird zufällig in 5 Gruppen aufgeteilt und jede Gruppe dient 1-mal der Validierung und 4-mal dem Training.

Das Training eines Neuronalen Netzwerkes mittels 5-Fold Cross-Validation wurde angewendet, um bei der begrenzten Datenmenge eine maximale Anzahl für das Training nutzen zu können. Durch Rotation der Validierungs- und Trainingsgruppen konnten alle Follow-Up Zeitpunkte zum Training als auch zur Validierung genutzt werden. Es mussten keine Daten zur Validierung der Performance und des Trainingserfolges zurückgehalten werden.

Zur Beurteilung der Performance des Algorithmus wurden die Segmentierungen der Validierungsgruppe mit den manuellen Annotierungen verglichen.

### 3.5.1. Automatische Segmentierung

Die automatische Segmentierung kann in drei Arbeitsschritte unterteilt werden. Dem Pre-Processing, dabei wurden die Bilder vorbereitet. Der automatischen Segmentierung durch den Deep Learning Algorithmus und dem Nachbearbeiten, dem Post-Processing. Dieser Prozess der Verarbeitung erfolgte komplett automatisiert und musste auch mit den Daten zum Training des Algorithmus durchgeführt werden.

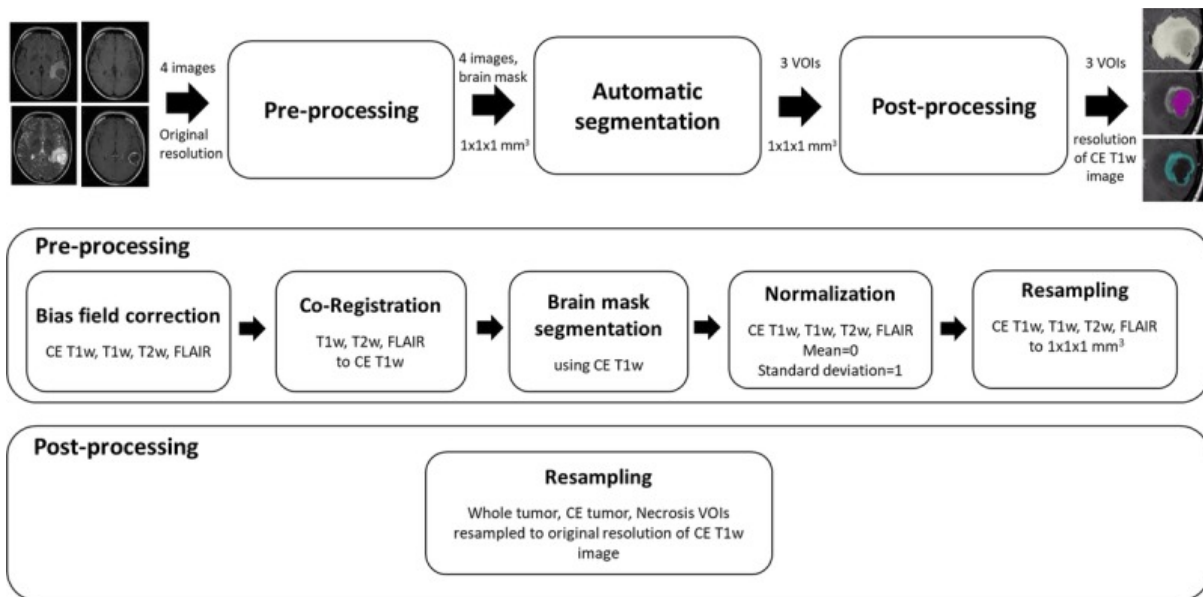


Abbildung 16 Automatische Segmentierung  
Von Perkuhn et al. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000484 licensed under CC BY 4.0<sup>7</sup>  
Die Abbildung zeigt schematisch die Schritte der automatischen Segmentierung.

### 3.5.2. Pre-Processing

MRT-Bilder besitzen im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren eine besonders gute Kontrastierung des Weichteilgewebes. Im Gegensatz zur häufig genutzten CT-Schnittbildgebung sind die Intensitäten der Gewebe nicht standardskaliert. Dies erschwert Darstellung und Analyse solcher Bilddaten. Durch Erhebung der Daten mit verschiedenen Geräten, zu unterschiedlichen Zeitpunkten sowie von verschiedenen Patienten werden gleiche Gewebe in unterschiedlichen Intensitäten dargestellt<sup>71</sup>.

Das Pre-Processing kann die Problematik der unterschiedlichen Intensitäten teilweise ausgleichen. Dies führt zu einer deutlichen Verbesserung der Ergebnisqualität<sup>71</sup>.

Im Forschungsbereich ML ist es besonders problematisch, dass Intensitäten nicht standardskaliert sind und diese zwischen Herstellern, Sequenzen und Parametern der Erhebung variieren. Die Erhebung und Erstellung einheitlicher großer Datensätze sowie die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit von Daten ist kaum möglich. Momentan gibt es keine einheitliche und standardisierte Form des Pre-Processing<sup>72</sup>.

Das Pre-Processing beinhaltet die Bias-Field Korrektur, die Koregistrierung von allen Sequenzen zur T1-gewichteten-Sequenz mit Kontrastmittel, die Normalisierung und das Resampling. Zum Pre-Processing gehört normalerweise auch die Rauschunterdrückung. Dies wird in der Regel, wie in diesem Fall, von modernen MRT-Geräten übernommen.

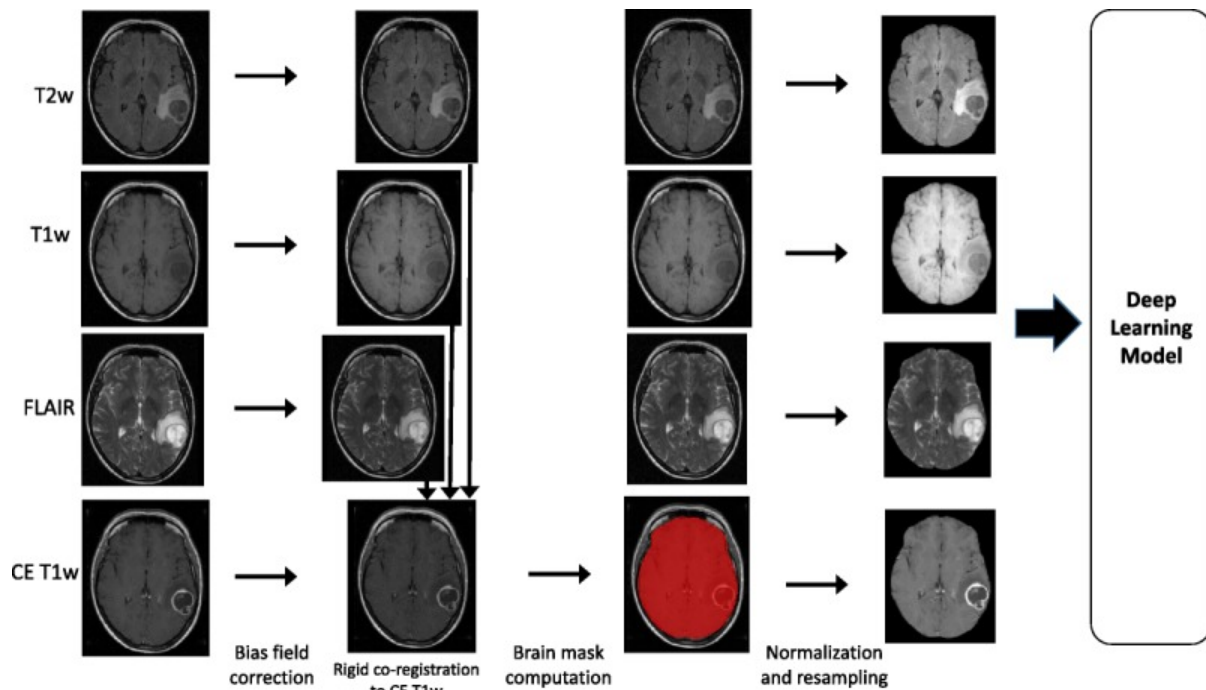


Abbildung 17 Pre-Processing  
 Von Perkuhn et al. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000484 licensed under CC BY 4.0<sup>7</sup>  
 Am Beispiel eines Zeitpunktes ist das Pre-Processing der MRT-Sequenzen zur automatischen Segmentierung dargestellt.

### 3.5.3. Bias-Field Korrektur

Das Bias-Field ist eine Art Verschattung bestimmter Areale des Schnittbildes. Bildbereiche stellen sich struktur- und gewebeübergreifend heller oder dunkler dar. Eine Angleichung der Grauwerte von Strukturen und Geweben ist unbedingt notwendig. Bei der Segmentierung und Koregistrierung wurde neben der Geometrie auch die Intensität als Referenz genutzt. Zur automatischen Segmentierung werden einheitliche Intensitäten gleicher Gewebe benötigt<sup>71</sup>.

### 3.5.4. Koregistrierung

Die Koregistrierung ist erforderlich, um Lageveränderungen des Patienten aufgrund langer Aufnahmezeiten des MRTs auszugleichen. Die Lokalisation von Strukturen kann sich zwischen den Aufnahmen der einzelnen Sequenzen verändern<sup>71</sup>.

Als Referenz für die Koregistrierung diente die T1-gewichtete-Sequenz mit Kontrastmittel, da diese die Segmentierung des KM anreichernden Tumoranteils sowie Nekrose und Tumorköhle enthält<sup>7</sup>.

### **3.5.5. Brain-Mask**

Die Erstellung der Brain-Mask diente der Reduzierung auf die zu beurteilende Struktur. Dies gehört zu den wichtigsten Schritten der automatischen Verarbeitung und Analyse von Abnormalitäten des ZNS. Alle Bestandteile des Schnittbildes, welche nicht zum ZNS gehören, wurden entfernt. Strukturen außerhalb des ZNS, wie Schädelkalotte und extrazerebrales Gewebe, konnten so die die Segmentierung nicht beeinflussen<sup>73</sup>.

Die Erkennung des Gehirns und Erstellung der Brain-Mask erfolgte nach dem SPM8-Modell<sup>7</sup>. Die einzelnen Voxel wurden anhand der Intensität einem Gewebe der Kopffregion zugeordnet, wie Weiße-, Graue Substanz und Schädelkalotte. Zusätzlich wurde das vorliegende Gehirn durch Überlagerung und Registrierung mit Mustern ähnlicher Größe verglichen<sup>74</sup>.

### **3.5.6. Normalisierung**

Die Intensitäten der meisten bildgebenden Verfahren werden in absoluten Größen mit physikalischer Bedeutung dargestellt. Knochengewebe liegt beispielsweise immer in einem bestimmten Intensitätsbereich. Die Darstellung von Geweben und Strukturen in MRT-Bildern erfolgt durch die Differenz willkürlicher Größen. Diese variieren bei jedem erhobenen MRT<sup>57</sup>.

Die Normalisierung der Intensitäten ist ein wichtiger Schritt bei der Analyse und Verarbeitung von MRT-Bildern. Sie ermöglicht die automatische Segmentierung und volumetrische Vermessung großer Studienpopulationen<sup>75</sup>.

Die Normalisierung der Intensitäten in dieser Arbeit erfolgte zum Mittelwert 0 mit einer Standardabweichung von 1.

### **3.5.7. Resampling**

Der letzte Schritt des Pre-Processing war das Resampling. Das Resampling vereinheitlichte die Dimension der Voxel und verändert dementsprechend die Auflösung, in dieser Arbeit auf eine isotrope Voxelgröße von  $1\text{mm}^3$ <sup>7</sup>.

Das Resampling auf eine einheitliche Voxelgröße ist für die Rotation von Bildern und Volumen, die Registrierung von Multi-Volumen Datensätzen sowie die Vermessung von Volumen notwendig<sup>76</sup>.

### **3.5.8. Deep Learning Modell**

Der Algorithmus basiert auf der oben beschriebenen DeepMedic Architektur, einem CNN gefolgt von einem CRF.

Segmentiert wurden die 3 Tumorkomponenten des Glioblastoms, KM anreichernder Tumoranteil, Perifokalödem sowie Nekrose und Tumorköhle.

Das CNN wurde zur Verarbeitung von Bilddaten des Glioblastoms modifiziert. Jede Tumorkomponente, sowie das umgebende Hirngewebe erhielten eine Soft-Segmentation-Map im Classification-Layer<sup>57</sup>.

Die Nachbearbeitung durch das CRF erfolgte nicht für die einzelnen Tumorkomponenten, sondern den gesamten Tumor. Grund dafür war die Schwierigkeit Parameter zu definieren, welche die Segmentierung jeder Komponente verbessert. Falsche Segmentierungen wurden entfernt und Löcher in der Segmentierung des gesamten Tumors geschlossen<sup>57</sup>.

### **3.5.9. Post-Processing**

Die VOIs KM anreichernder Tumoranteil, Nekrose und Tumorköhle sowie Perifokalödem wurden durch erneutes Resampling zur originalen Auflösung der T1-gewichteten-Sequenz mit Kontrastmittel gebracht. Zu dieser Sequenz wurden beim Pre-Processing alle VOIs registriert.

### **3.5.10. Auswertung der Segmentierungen**

Im Anschluss an die automatische Segmentierung wurden die VOIs der Tumorkomponenten in das Programm zur manuellen Annotierung, IntelliSpace Discovery (Phillis Healthcare, Best, the Netherlands), hochgeladen. Es folgte eine visuelle Kontrolle der automatischen Segmentierungen.

Problematische Segmentierungen wurden mit dem Data Scientist der Forschungsgruppe diskutiert und korrigiert, um auch diese bei der Auswertung nutzen zu können. Beispielhaft dafür war eine gute Übereinstimmung von Form und Volumen der Segmentierung, aber eine nicht korrekte Registrierung zur T1-gewichteten-Sequenz mit Kontrastmittel. Die Volumina besaßen in solchen Fällen eine gute Übereinstimmung, aber der Dice Similarity Coefficient war niedrig (siehe Kap. 13.). Durch eine erneute Registrierung konnten diese Segmentierungen zur Auswertung herangezogen werden.

Die Auswertungsparameter (siehe Kap. 13.) wurden durch das Programm errechnet und exportiert. Es folgte die grafische Aufbereitung sowie Diskussion der Ergebnisse und Segmentierungen mit Neuroradiologen und Neurochirurgen der Forschungsgruppe.

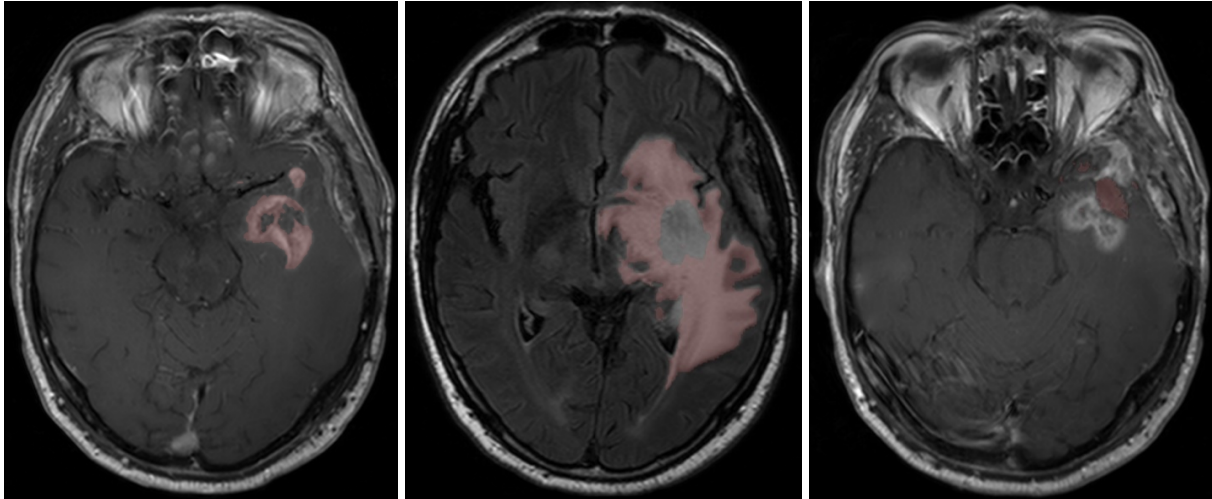


Abbildung 18 Automatische Segmentierungen

Die Segmentierungen der Tumorkomponenten des Follow-Up Zeitpunktes wurden durch den Algorithmus generiert. Links der KM anreichernde Tumoranteil in der T1-gewichteten-Sequenz, in der Mitte das Perifokalödem in der FLAIR-Sequenz und rechts die Tumorkavität und Nekrose in der T1-gewichteten-Sequenz.

### 3.6. Statistische Auswertung

Die Evaluation der Performance des Deep Learning Algorithmus erfolgte anhand der Segmentierungen. Die Segmentierungen wurden mit den manuellen Annotierungen verglichen. Dies erfolgte im Einzelnen für die VOIs der Tumorkomponenten, KM anreichernder Tumoranteil, Perifokalödem sowie Nekrose und Tumorkavität. Als Parameter dienten Volumina und Überlagerung der VOIs.

Der volumetrische Vergleich der Segmentierungen erfolgte mittels Pearson Korrelationskoeffizient ( $r$ ). Zur Untersuchung der Überlagerung wurden die VOIs gegeneinander registriert. Die Evaluation der Segmentierungsgenauigkeit geschah auf Ebene der Voxel<sup>7,77</sup>.

Zur mathematischen Darstellung der regionalen Überlagerung der manuellen Annotierungen ( $VOI_{ma}$ ) und der automatischen Segmentierungen ( $VOI_{as}$ ) wurde der Dice Similarity Coefficient (DSC) genutzt. Der DSC ist ein gängiges Mittel zur Evaluation und findet auch bei der BRATS-Challenge Verwendung. Die Schnittmenge überlagernder Voxel der VOIs wird ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Voxel beider VOIs gesetzt<sup>7,58,63,77,78</sup>.

$$DSC (VOI_{ma}, VOI_{as}) = \frac{2 |VOI_{ma} \cap VOI_{as}|}{|VOI_{ma}| + |VOI_{as}|}$$

Das Ergebnis des DSC liegt zwischen 1 und 0. 1 steht für eine 100%ige Überlagerung, während 0 keine Überlagerung der VOIs beschreibt<sup>77,78</sup>.

## 4. Ergebnisse

Um den Trainingserfolg und die Performance des Algorithmus einschätzen zu können, wurden die Segmentierungen der Validierungsgruppen mit den manuellen Annotierungen verglichen.

### 4.1. Manuelle Annotierung

Die manuelle Annotierung der Tumorkomponenten erfolgte für alle 256 Follow-Up Zeitpunkte der 48 Patienten. 217-mal wurde der KM anreichernde Tumoranteil detektiert und mit einem durchschnittlichen Volumen von  $7,49\text{cm}^3$  annotiert. Das Perifokalödem wurde in 251 Zeitpunkten detektiert, mit einem durchschnittlichen Volumen von  $45,48\text{cm}^3$ . Nekrose und Tumorköhle konnte bei allen Patienten mit einem durchschnittlichen Volumen von  $22,82\text{cm}^3$  annotiert werden.

Die Annotierung eines Follow-Up Zeitpunktes benötigte durchschnittlich 20 Minuten.

Nach visueller Kontrolle wurde ein Patient aufgrund der Lokalisation des Glioblastoms im Hirnstamm von der Untersuchung ausgeschlossen. In seltenen Fällen waren nicht zu jedem Zeitpunkt im Follow-Up alle benötigten MRT-Sequenzen vorhanden. Die unvollständigen Zeitpunkte mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden.

### 4.2. Automatische Segmentierung

Der Vergleich der automatischen Segmentierungen mit den manuellen Annotierungen ergab die in der Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse für die Performance des Algorithmus bei der Segmentierung.

<b>Ergebnisse der Segmentierung</b>			
	KM anreichernder Tumoranteil	Perifokalödem	Nekrose und Tumorköhle
Volumen manuell ( $\text{cm}^3$ )	7,49	45,48	22,82
Volumen automatisch ( $\text{cm}^3$ )	7,19	43,4	21,05
Korrelation nach Pearson (r)	0,76	0,93	0,94
Dice Similarity Coefficient (DSC)	0,5	0,64	0,69
DSC KM anreichernder Tumoranteil $\geq 3\text{cm}^3$	0,66	0,65	0,67
DSC KM anreichernder Tumoranteil $< 3\text{cm}^3$	0,38	0,64	0,68

Tabelle 5 Diskussion der Ergebnisse

Zur Untersuchung der segmentierten Volumina der einzelnen Zeitpunkte wurde der Pearson Korrelationskoeffizient ( $r$ ) verwendet. Dieser ergab für den KM anreichernden Tumoranteil eine starke Korrelation mit einem Wert von  $r$  0,76. Für das Perifokalödem lag  $r$  bei 0,93 und für die Nekrose und Tumorköhle bei  $r$  0,94.

### Streudiagramme der Volumina

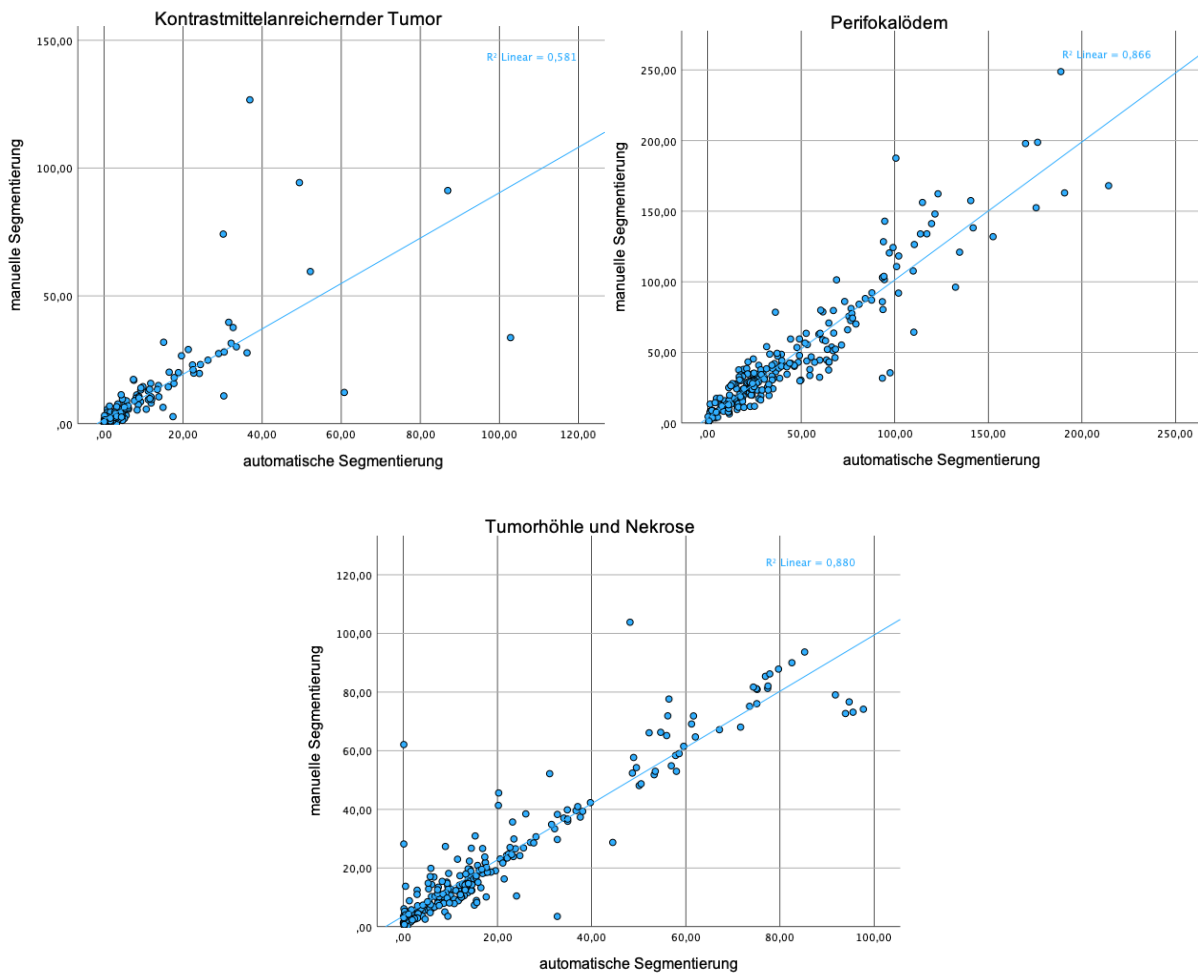


Abbildung 19 Streudiagramme der Volumina  
 Die Streudiagramme setzen die annotierten und segmentierten Volumina der Tumorkomponenten in Relation. Jeder Punkt repräsentiert die Volumina eines Untersuchungszeitpunktes. Die Volumina sind in  $\text{cm}^3$  dargestellt.

Der Deep Learning Algorithmus detektierte und segmentierte bei 204 der insgesamt 256 Zeitpunkte den KM anreichernde Tumoranteile mit einem durchschnittlichen Volumen von  $7,19\text{cm}^3$ .

### Krankheitsverlauf und Volumen des KM anreichernden Tumoranteils

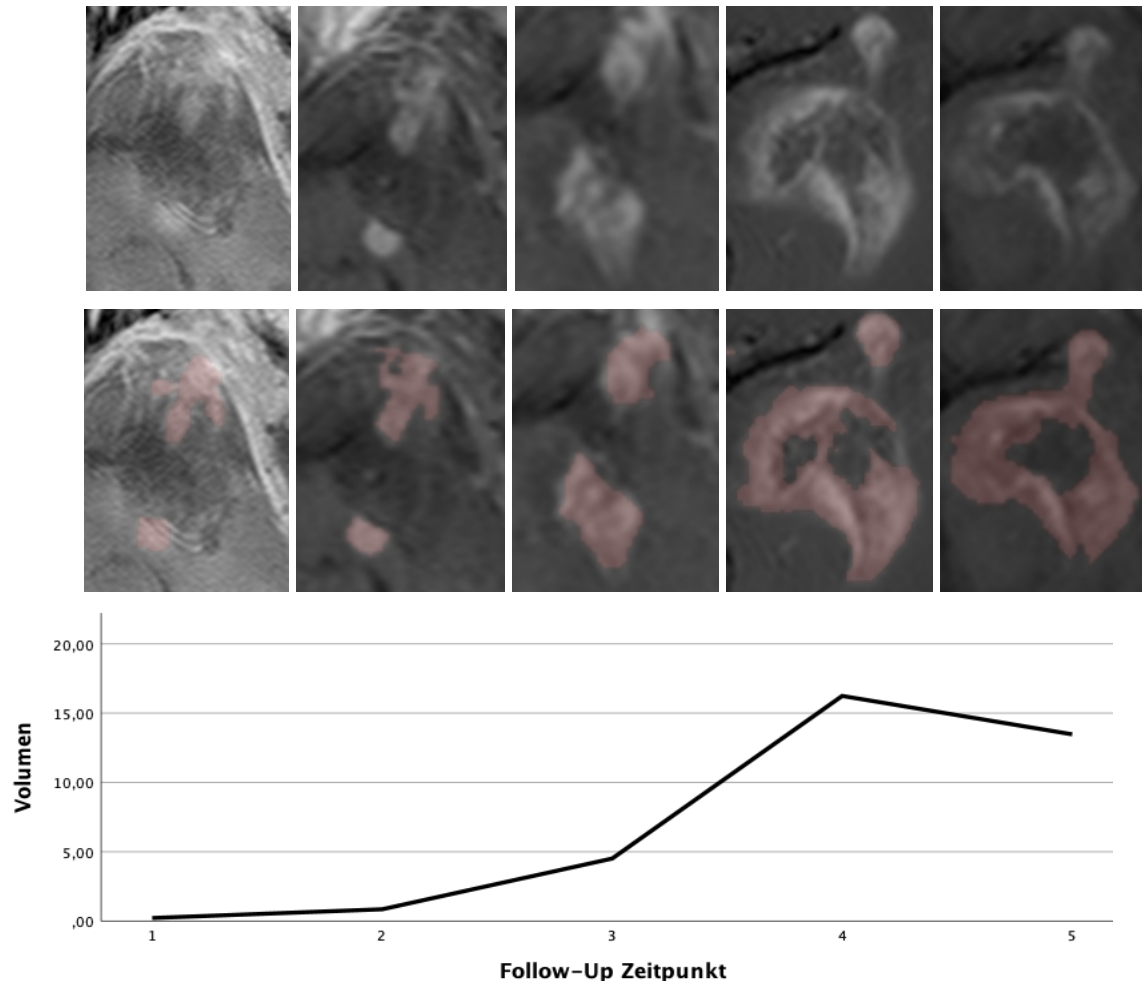


Abbildung 20 Krankheitsverlauf KM anreichernder Tumoranteil  
Die automatischen Segmentierungen des schrankengestörten Tumoranteils zeigen den Krankheitsverlauf eines Glioblastompatienten. Oben sind die T1-gewichteten-Sequenzen mit Kontrastmittel dargestellt, darunter die dazugehörigen Segmentierungen. Unter den MRT-Bildern ist der volumetrische Verlauf in  $\text{cm}^3$  abgebildet. Die MRT-Bilder wurden mit einem Abstand von einem Monat erhoben.

In 22 Zeitpunkten detektierte der Algorithmus den KM anreichernden Tumoranteil nicht. In 11 Zeitpunkten detektierte der Algorithmus fälschlicherweise einen KM anreichernden Tumoranteil. Sowohl bei den falsch negativen als auch den falsch positiven Zeitpunkten lag das annotierte oder segmentierte Volumen des schrankengestörten Gewebes bei weniger als  $1\text{cm}^3$ . Kleine hyperintense Volumina in der T1-gewichteten-Sequenz mit Kontrastmittel waren nicht immer zuverlässig als KM anreichernder Tumoranteil oder beispielsweise Narbe zu klassifizieren.

Die Detektion des Perifokalödems sowie der Nekrose und Tumorköhle erfolgte zuverlässig. Es gab keine signifikante Anzahl an falsch positiven oder negativen Detektionen.

Das Perifokalödem wurde in 248 Fällen detektiert und mit einem Volumen von  $45,48\text{cm}^3$  segmentiert.

### Krankheitsverlauf und Volumen des Perifokalödems

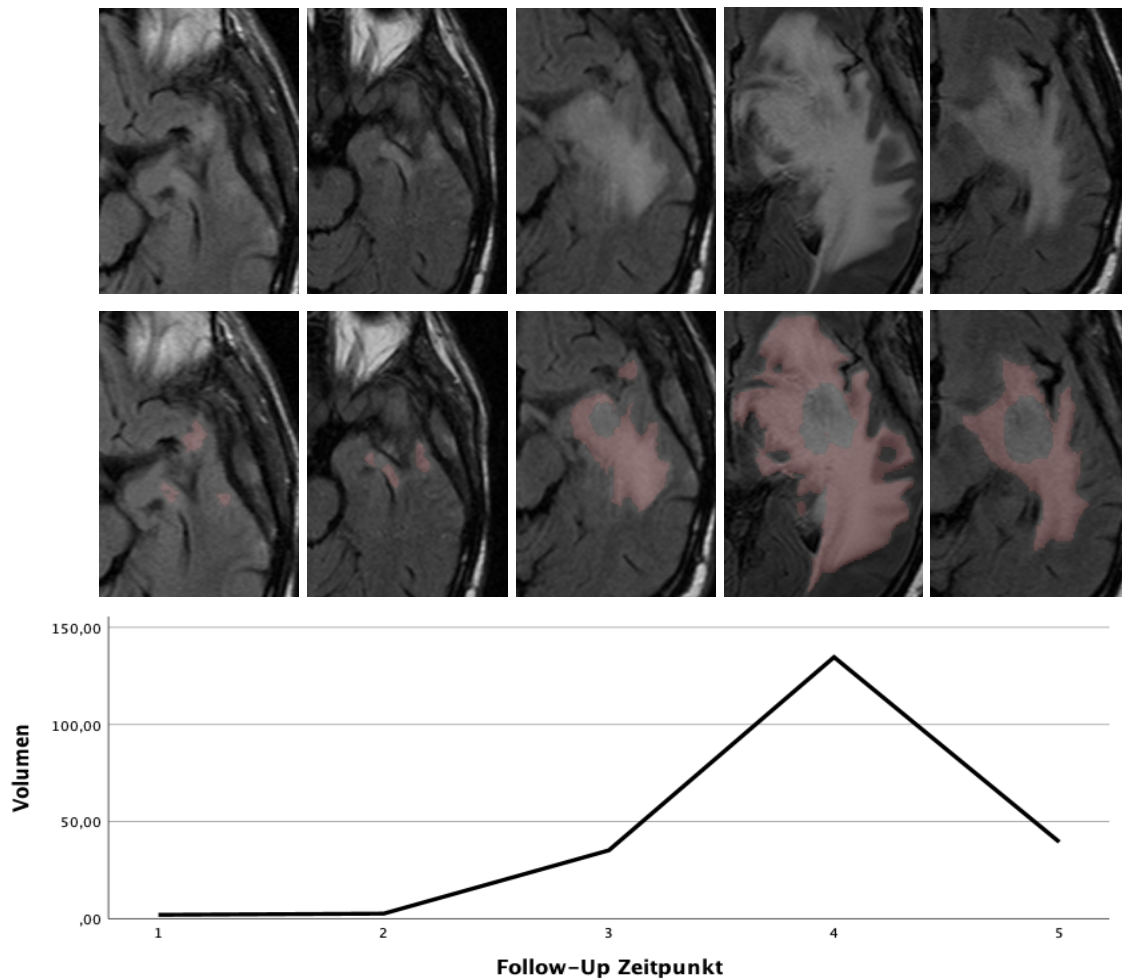


Abbildung 21 Krankheitsverlauf Perifokalödem

Die Segmentierungen zeigen das Perifokalödem im Krankheitsverlauf des Glioblastoms. Oben die FLAIR-Sequenz, darunter die Segmentierungen des Perifokalödems. Unten ist der dazugehörige volumetrische Verlauf in  $\text{cm}^3$  abgebildet. Die Zeitpunkte der Untersuchungen liegen circa einen Monat auseinander.

Bei allen 48 Patienten wurde die Tumorböhle und Nekrose erfolgreich detektiert und segmentiert, mit einem durchschnittlichen Volumen von  $22,82\text{cm}^3$ .

### Krankheitsverlauf und Volumen der Tumorböhle und Nekrose

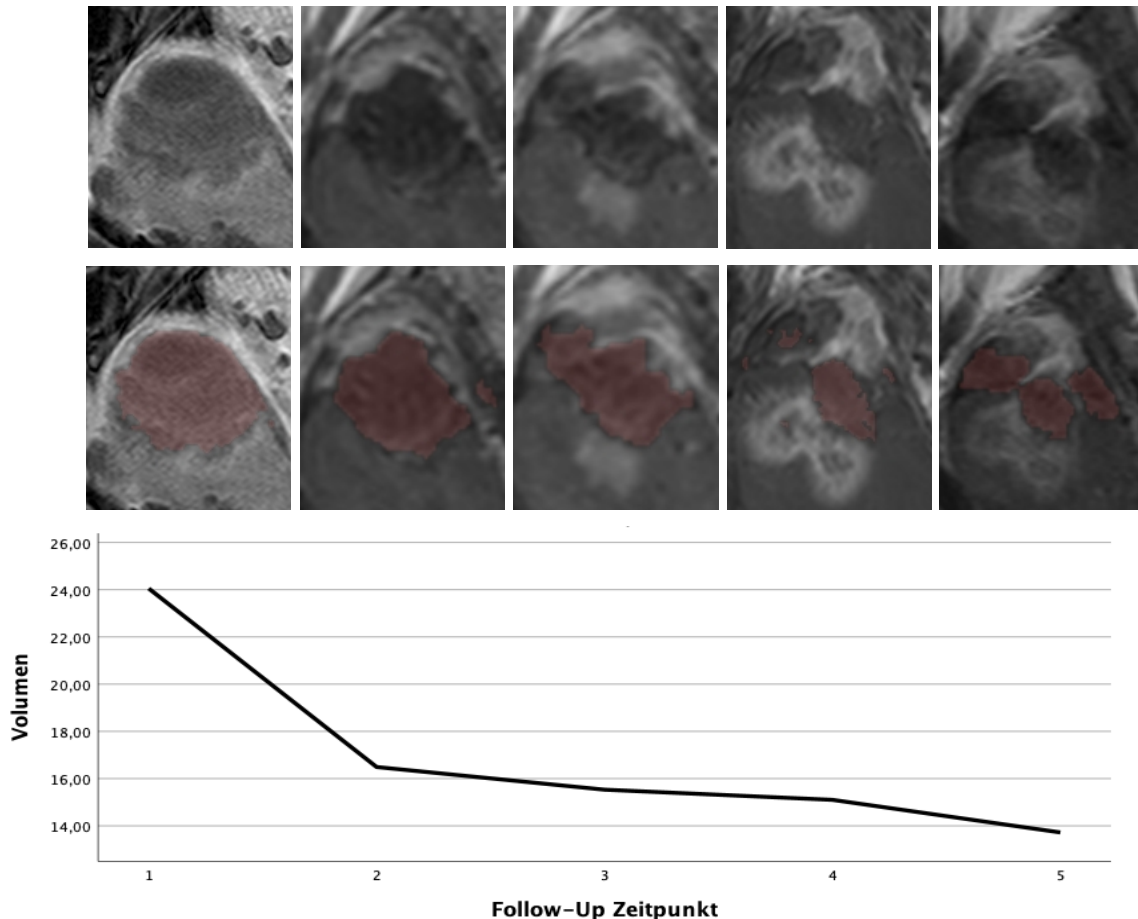


Abbildung 22 Krankheitsverlauf Tumorböhle und Nekrose

Die Segmentierungen zeigen die Veränderung der Tumorböhle und Nekrose im Follow-Up eines Glioblastom-Patienten. Oben sind die T1-gewichteten-Sequenzen mit Kontrastmittel, darunter die korrespondierenden Segmentierungen dargestellt. Unten ist der volumetrische Verlauf in  $\text{cm}^3$  abgebildet. Zwischen den Aufnahmen liegt circa ein Monat.

Die Untersuchung der Überlagerung der Segmentierungen erfolgte auf Ebene der Voxel, mittels DSC. Für den KM anreichernden Tumoranteil konnte ein durchschnittlicher DSC von 0,5 erreicht werden. Der DSC ist, wie in Kapitel 13 dargestellt, ein Quotient aus den Voxel der Annotierung und der Segmentierung. Besitzt die auszuwertende Struktur nur ein geringes Volumen und kleine Voxelzahl, können schon geringe Unterschiede bei der Klassifikation den DSC deutlich verschlechtern.

Für das Perifokalödem lag der DSC bei 0,64 für die Nekrose und Tumorböhle bei 0,69.

In den Mac-Donald-Kriterien zur Progressionsbeurteilung des Glioblastoms gelten Messtrecken des KM anreichernden Tumoranteils von weniger als 10mm als nicht messbar<sup>31</sup>. Bei einem Schwellenwert von  $3\text{cm}^3$  für das Volumen des KM anreichernden Tumoranteils konnte die Überlagerung der Segmentierungen deutlich verbessert werden. Bei sehr geringen

Volumen von Kontrastmittelanreicherung muss hinterfragt werden, ob es sich um einen Residualtumor oder beispielsweise eine Narbe handelt. Durch diesen Schwellenwert konnten fragliche Kontrastmittelanreicherungen von der Auswertung ausgeschlossen werden. Mit dem Schwellenwert  $3\text{cm}^3$  lag der DSC bei 0,66 und die Abweichung der automatischen Segmentierungen im Bereich der zwischen Experten zu erwartenden. Der DSC für Kontrastmittelanreicherungen unter  $3\text{cm}^3$  lag bei 0,38<sup>57,58,79</sup>.

Ein Schwellenwert für den KM anreichernden Tumoranteil zeigte keinen Einfluss auf die Segmentierungsqualität der anderen Tumorbestandteile.

Für die automatische Segmentierung der Tumorbestandteile eines Follow-Up Zeitpunktes benötigte der Algorithmus wenige Sekunden.

### **4.3. Klinische Integration**

Die Integration des Algorithmus in den klinischen Workflow ist neben der Segmentierungsqualität für die Nachverfolgung von Glioblastomen im Follow-Up entscheidend. Momentan werden MRT-Bilder in der Regel direkt nach der Erhebung vom Gerät an ein Programm für Speicherung und Auswertung, wie PACS (Picture Archiving and Communication System), gesendet.

Damit MRT-Bilder durch den Algorithmus segmentiert werden können, müssen diese aus PACS exportiert, von DICOM in NIfTI umformatiert werden und das Pre-Processing durchlaufen. Für die Darstellung und Auswertung der Segmentierungen muss Post-Processing, erneute DICOM Formatierung und das Hochladen in PACS erfolgen. Die Durchführung dieser Schritte im Einzelnen ist für den klinischen Alltag zu zeitintensiv und kompliziert<sup>80</sup>.

Eine Automatisierung dieser Schritte inklusive Auswertung in einer Prozessierungs-Pipeline ermöglicht die klinische Nutzung der Segmentierungen im Follow-Up. Das Hinzufügen nativer Bilder ins PACS muss den Ablauf der automatischen Prozessierungs-Pipeline anstoßen. Die Segmentierungen können im Anschluss im PACS zusammen mit den nativen Bildern und volumetrischen Daten ausgewertet werden. Im Follow-Up sollten für die Beurteilung der Krankheitsprogression neben der aktuellen Untersuchung auch vorherige und der volumetrische Verlauf dargestellt werden<sup>80</sup>.

Damit dies im klinischen Workflow umsetzbar ist, muss dieser Prozess vollautomatisch im Hintergrund ablaufen und die Segmentierungen zum Zeitpunkt der Auswertung im PACS einsehbar sein.

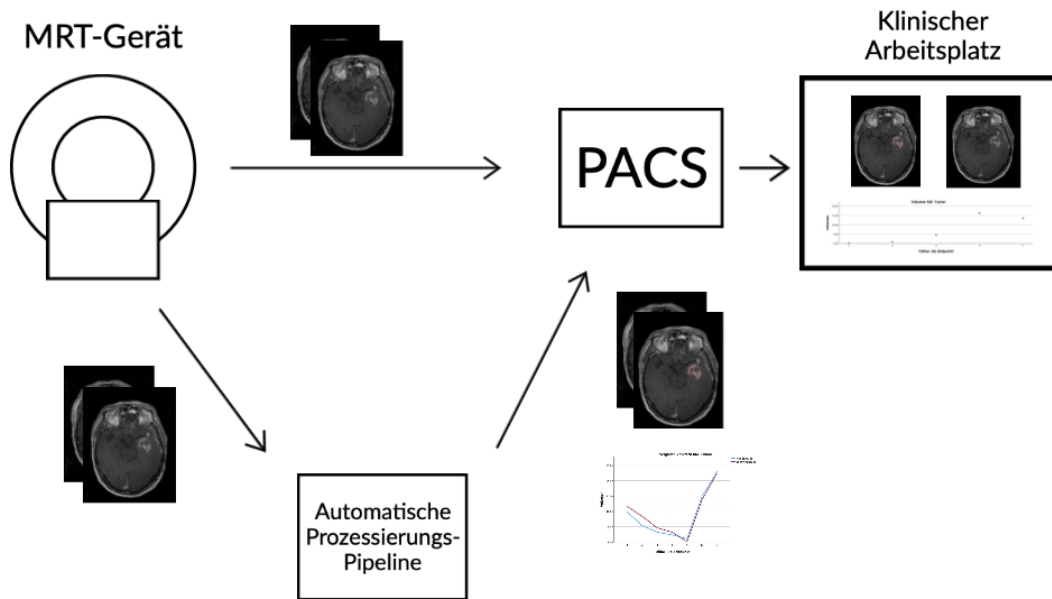


Abbildung 23 Klinische Integration

Dargestellt ist eine Möglichkeit der Integration des Deep Learning Algorithmus in den klinischen Alltag. Die automatische Segmentierung, Auswertung und Aufbereitung durch die Prozessierungs-Pipeline erfolgen parallel zum aktuellen Prozedere. Die prozessierten Daten können zusammen mit den nativen Bildern am klinischen Arbeitsplatz zur Entscheidungsfindung ausgewertet werden.

## 5. Diskussion

Im Zuge dieser Arbeit wurde der DeepMedic Algorithmus für die Detektion und Nachverfolgung von Glioblastomen in klinischen MRT-Bilddaten nach dem Transfer Learning Prinzip trainiert. Die Evaluation des Trainingserfolgs und der Performance des Algorithmus erfolgte durch Vergleich der automatischen Segmentierungen und manuellen Annotierungen.

Der verwendete Datensatz bestand aus Follow-Up MRT-Bildern von Glioblastomen. Die Tumorkomponenten des Glioblastoms, KM anreichernder Tumoranteil, Perifokalödem sowie Tumorkomponenten wie Tumorkomponente und Nekrose, wurden manuell annotiert und durch den Algorithmus automatisch segmentiert. Die manuellen Annotierungen dienten als Trainings- und Validierungsdaten für den Algorithmus.

Damit ein automatisch segmentierender Algorithmus im klinischen Alltag eingesetzt werden kann, sollte die Abweichung der automatischen Segmentierungen von den manuellen Annotierungen durch Experten nicht größer sein als die zwischen Experten<sup>58</sup>.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Datensatz durch eine Person annotiert und im Konsensus mit Neuroradiologen und Neurochirurgen finalisiert. Eine interpersonelle Abweichung der Annotierungen konnte nicht berechnet werden. Um die Funktion des Deep Learning Algorithmus dennoch evaluieren zu können, wurde diese mit der anderer Arbeiten verglichen.

Der KM anreichernde Tumoranteil wurde in 90% der Follow-Up Zeitpunkte richtig detektiert. Der Vergleich der Segmentierungen ergab einen DSC von 0,5. Kleine hyperintense Volumina in der T1-gewichteten-Sequenz mit Kontrastmittel sind nicht immer zuverlässig als Tumoranteil oder beispielsweise Narbe zu klassifizieren. Legt man, wie auch in den Mac-Donald-Kriterien, einen Schwellenwert für die Beurteilbarkeit der Segmentierungen zugrunde, verbesserte sich die Segmentierungsqualität deutlich. Bei einem Schwellenwert von  $3\text{cm}^3$  konnte ein DSC von 0,66 für die Segmentierung des KM anreichernden Tumoranteils erreicht werden<sup>31</sup>.

Die anderen Tumorbestandteile besaßen deutlich größere Volumina und wurden ohne Schwellenwert zuverlässig von dem Algorithmus segmentiert, das Perifokalödem mit einem DSC von 0,64 und die Nekrose und Tumorköhle mit einem DSC von 0,69. Bis auf vereinzelte Ausnahmen wurden beide in allen Follow-Up Zeitpunkten detektiert<sup>31</sup>.

In den Jahren 2014 - 2016 wurden longitudinale Daten in der BRATS-Challenge verwendet. Die Definition der Tumorbestandteile sowie Regeln der Segmentierung dieser Arbeit waren an die BRATS-Challenges angelehnt<sup>70</sup>. Aus diesem Grund erfolgte die Evaluation der Ergebnisse unter anderem an den Resultaten der BRATS-Challenge.

Menze et al. berichtet von der BRATS-Challenge über einen DSC zwischen Betrachtern für den KM anreichernden Tumoranteil von 0,74<sup>58</sup>.

Neben dem klinischen Kontext sollten die Ergebnisse auch von technischer Seite evaluiert werden. Dazu wurden diese mit anderen automatischen Segmentierungen und der BRATS-Challenge verglichen.

Bei der Segmentierung des Datensatzes der BRATS-Challenge 2015 erreicht Kemnitsas et al. mit einer ähnlichen Konfiguration für den KM anreichernden Tumoranteil einen DSC von 0,63<sup>57</sup> und Pereira et al. einen DSC von 0,75<sup>81</sup>. Damit gehören die Segmentierungen zu den Besten der Challenge. Der Datensatz der BRATS-Challenge 2015 beinhaltete nicht ausschließlich Glioblastome, sondern auch hoch- und niedriggradige Gliome.

Die Segmentierung naiver Glioblastome mit der in dieser Arbeit verwendeten Konfiguration erreicht eine volumetrische Übereinstimmung von  $r = 0,8$  und einen DSC von 0,78 für den KM anreichernden Tumoranteil<sup>7</sup>.

Die Limitation des DSC als Parameter für die Überlagerung von Segmentierungen liegt bei kleinen Volumen, wie in dieser Arbeit der KM anreichernde Tumoranteil. Durch die Auswertung auf Voxel Ebene kann eine Abweichung der Segmentierung von wenigen Voxeln den DSC deutlich beeinflussen. Hinzu kommt, dass irreguläre Wachstumsmuster, wie beim Glioblastom, mittels Segmentierung auf Voxel Ebene deutlich genauer erfasst werden können, als es mit manueller Annotierung möglich ist.

<b>DSC KM anreichernder Tumoranteil</b>	
DeepMedic (diese Arbeit)	0,5
DeepMedic (diese Arbeit) $\geq 3\text{cm}^3$	0,66
Kamnitsas BRATS (2015) <sup>57</sup>	0,63
Pereira (BRATS 2015) <sup>54</sup>	0,75
Betrachter BRATS (2015) <sup>43</sup>	0,74

*Tabelle 6 Vergleich der Segmentierung des kontrastmittelanreichernden Tumoranteils*

Bei der Auswertung von Segmentierungen kleiner Volumina muss die Schichtdicke der MRT-Bilder berücksichtigt werden. Die in dieser Arbeit ausgewerteten MRT-Bilder variierten in der Schichtdicke von 1 – 6mm. Bei einer Schichtdicke von 5mm können Läsionen mit einem Volumen von  $1\text{cm}^3$  nur in einer Schicht abgebildet sein, sodass die Genauigkeit dieser kleinen Volumina hinterfragt werden muss.

Für die Nachverfolgung von Glioblastomen und die Detektion von Rezidiven ist die Volumenzunahme des KM anreichernden Tumoranteils der wichtigste Parameter. Der DSC als wichtiger Parameter für Trainingserfolg und Segmentierungsqualität ist vor allem in der Forschung relevant.

Im klinischen Alltag und zur Detektion von Rezidiven ist eine konstante, nach einheitlichen Kriterien ablaufende Segmentierung und Vermessung der Volumina wichtig, da meist jeder Follow-Up Zeitpunkt durch einen anderen Radiologen ausgewertet wird. Das rapide Wachstum des Glioblastoms führt häufig zu einer sprunghaften Volumenzunahme zwischen dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose und Voruntersuchungen (siehe. Abb. 24). Die Detektion von Volumenzunahme hat aus klinischer Sicht größte Relevanz.

Die volumetrische Vermessung der Tumorkomponenten durch den Algorithmus, im Besonderen des schrankengestörten Gewebes, ist mit dem trainierten Algorithmus zuverlässig und nach einheitlichen Kriterien möglich. Die gute Korrelation der segmentierten Volumina mit den manuell annotierten zeigt, dass der Algorithmus volumetrische Veränderungen des Tumors zuverlässig detektiert (siehe Abb. 24).

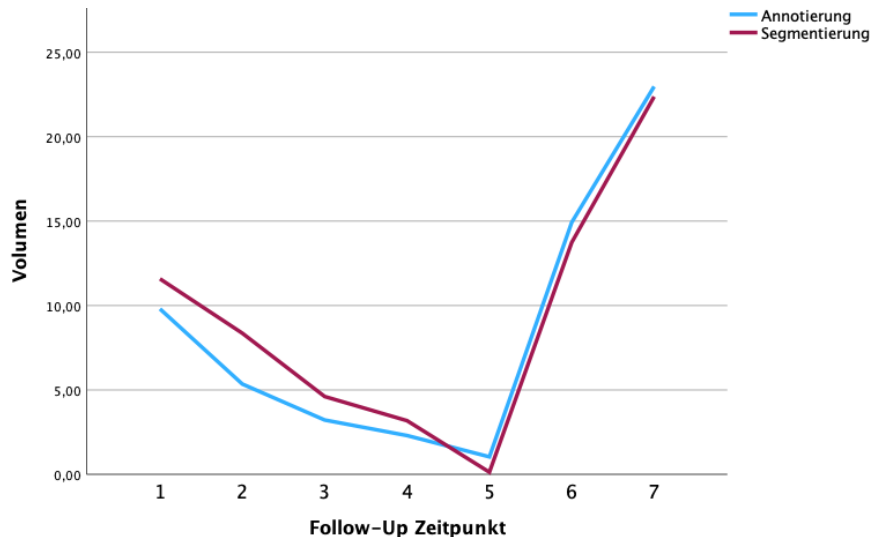


Abbildung 24 Vergleich Volumen KM anreichernder Tumoranteil  
 Dargestellt ist der volumetrische Verlauf des KM anreichernden Tumoranteils eines Glioblastompatienten im Follow-Up. Die blaue Kurve zeigt die manuell annotierten und die rote Kurve die automatisch segmentierten Volumina in  $\text{cm}^3$ . Der sprunghafte Anstieg des Volumens zwischen dem 5. und 6. Follow-Up Zeitpunkt zeigt ein Rezidiv und wird durch die automatische Segmentierung wie auch der manuellen Annotierung detektiert.

Das Perifokalödem sowie die Nekrose und Tumorhöhle besitzen häufig eine heterogene Struktur mit sehr unterschiedlichen Volumina. Dies ist unter anderem bedingt durch das Ausmaß der Resektion. Die Recherche zu diesen Tumorbestandteilen konnte keine Vergleichsdaten hervorbringen. Hier bedarf es weiterer Forschung und Segmentierung.

Der nicht KM anreichernde Tumoranteil wurde in dieser Arbeit nicht segmentiert. Dieser ist beim Glioblastom schwer abgrenzbar und wird durch das Perifokalödem überlagert. Nur ein Patient zeigte bei der Auswertung ein signifikantes nicht kontrastmittelanreicherndes Wachstum.

Neben der Segmentierungsqualität ist die Verarbeitungszeit ein wichtiger Faktor für die klinische Implementierung automatischer Segmentierung. Die manuelle Volumetrie gilt als Goldstandard bei der Auswertung von Gliomen<sup>49</sup>. Mit einer durchschnittlichen Annotierungszeit von 20 Minuten pro Follow-Up Zeitpunkt in dieser Arbeit ist dies im klinischen Alltag nicht umsetzbar. Die Annotierungszeit variierte stark zwischen Patienten, Zeitpunkt im Follow-Up und Ausmaß der Infiltration des umliegenden Gewebes. Mit dem trainierten Algorithmus zur automatischen Segmentierung konnten Follow-Up Zeitpunkte in nur wenigen Sekunden segmentiert werden.

Im klinischen Alltag werden MRT-Bilder unterschiedlichster Erhebungsprotokolle ausgewertet. Häufig werden Patienten in externen oder heimatnahen Praxen untersucht. Aus diesem Grund muss ein Algorithmus heterogene Daten zuverlässig segmentieren. Dies ist nur durch Training mit Daten ausreichender Heterogenität möglich. Der in dieser Studie verwendete Datensatz wurde in 10 Instituten mit unterschiedlichen Protokollen erhoben. Die Schichtdicke der MRTs

variierten von 1 - 6mm. Die gute volumetrische Übereinstimmung der Segmentierungen und der mit anderen Studien vergleichbare DSC zeigen, dass der Algorithmus mit unterschiedlichen Erhebungsprotokollen und Schnittebenen zuverlässig Segmentierungen produziert.

In einem nächsten Schritt sollte der Algorithmus nach dem Prinzip des Distributed Learning in weiteren Instituten eingesetzt werden. Mit den dort erhobenen Daten kann das Wissensspektrum des Algorithmus durch weitere Erhebungsprotokolle und das Segmentieren zusätzlicher Daten erweitert werden.

Nachteil und Limitation des genutzten Algorithmus sind, dass zur Segmentierung eines Zeitpunktes im Follow-Up immer alle MRT-Sequenzen vorhanden sein müssen. Die T1-gewichtete-Sequenz vor und nach Kontrastmittelgabe, die T2-gewichtete-Sequenz sowie die FLAIR-Sequenz.

Im klinischen Einsatz muss ein Algorithmus tumorfreie Daten sowie andere Tumore erkennen und damit umgehen. Dies ist eine Schwachstelle des Algorithmus, wie die Segmentierung kleiner und fraglicher Residualtumore zeigt. Zum Training des Algorithmus wurden nur Daten von Patienten mit histologisch gesichertem Glioblastom verwendet. Das Training des Algorithmus mit tumorfreien Daten und anderen Tumoren könnte diese Problematik beheben und sollte Gegenstand weiterer Forschungsarbeiten sein.

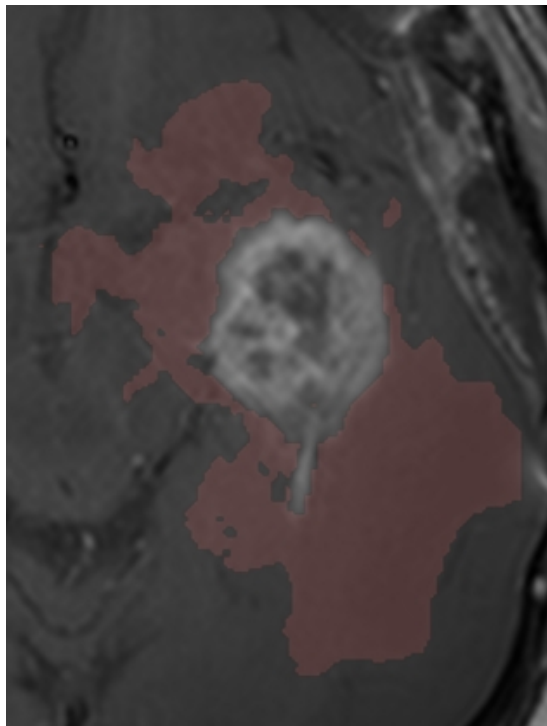
Die Qualität der Segmentierungen dieser Arbeit ist vergleichbar mit der anderer automatisch segmentierender Algorithmen. Die Tumorbestandteile Perifokalödem sowie Tumorkavität und Nekrose wurden von dem Algorithmus zuverlässig erkannt und segmentiert. Den schrankengestörten Tumoranteil segmentierte der Algorithmus ab einem gewissen Volumen zuverlässig. Sehr kleine hyperintense Volumina waren bei der automatischen Segmentierung und Nachverfolgung problematisch, wie der DSC von 0,35 bei weniger als 3cm<sup>3</sup> Volumen zeigt.

Bei der Segmentierung des KM anreichernden Tumoranteils könnte Übersegmentierung eine Rolle gespielt haben. Ziel der Operation ist eine vollständige Entfernung der Tumormasse. In etwa 70 Follow-Up Zeitpunkten wurde ein schrankengestörtes Volumen von unter 1cm<sup>3</sup> segmentiert. Nach den momentanen Kriterien gilt dieses als nicht messbar und darf nicht zur Progressionsbeurteilung genutzt werden. Häufig zeigten diese Volumina im Verlauf der Erkrankung keine Veränderung. Es bedarf weiterer Forschung und Evaluation, um den Umgang mit geringen Volumen der Kontrastmittelanreicherung festzulegen<sup>31</sup>.

Die Segmentierung des Algorithmus auf Ebene der Voxel erlaubt eine sehr genaue Abgrenzung der Tumorbestandteile zueinander. Beispielsweise konnte das Perifokalödem sowie die Tumorkavität und Nekrose nahezu perfekt an den KM anreichernden Tumoranteil

heransegmentiert werden. Diese Genauigkeit ohne Überlappung ist für den menschlichen Betrachter bei der Annotierung nur schwer erreichbar.

Die Annotierung des Perifokalödems in der FLAIR-Sequenz erlaubte häufig nur eine Schätzung der Position und Ausdehnung des KM anreichernden Tumoranteils. Dies erschwerte eine Annotierung ohne Überlagerung oder Lücken. Der Algorithmus segmentierte, wie in Abbildung 25 dargestellt, das Perifokalödem sehr genau an den KM anreichernden Tumoranteil heran.



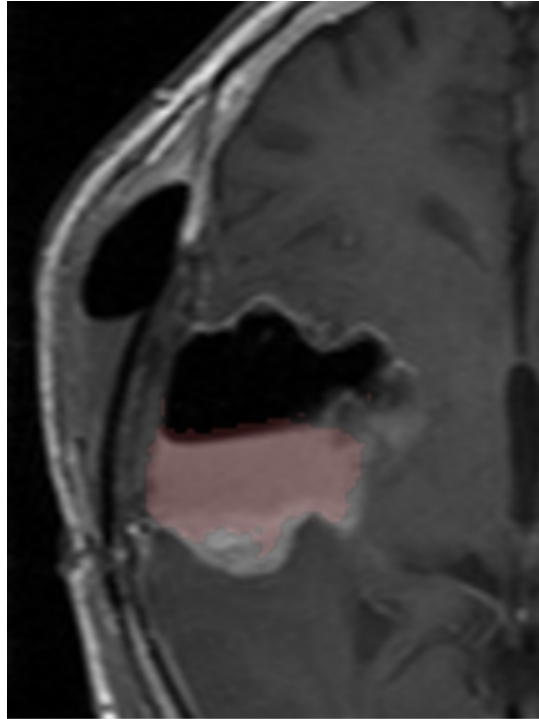
*Abbildung 25 Perifokalödem  
Die Segmentierung des Perifokalödems wird in der T1-gewichteten-Sequenz mit Kontrastmittel dargestellt. Zu erkennen ist die akkurate Segmentierung des Perifokalödems um den KM anreichernden Tumoranteil durch den Algorithmus.*

Gleiches galt für die Segmentierung der anderen Tumorbestandteile. Das in Abbildung 25 gezeigte Beispiel der Segmentierung in verschiedenen MRT-Sequenzen ist besonders eindrücklich für die Fähigkeit des Algorithmus.

Die Auswertung der Segmentierung zeigte, dass häufig auch Aufhellungen in der FLAIR-Sequenz, welche keinen Bezug zum Tumor haben, zum Perifokalödem segmentiert wurden. Beispielhaft dafür sind altersbedingte Veränderungen wie Aufhellungen in den periventrikulären Regionen und symmetrische Aufhellungen.

Bei der Segmentierung des schrankengestörten Tumoranteils wurden zum Teil mit Kontrastmittel gefüllte Gefäße und das Liquor bildende System, der Plexus choroideus zum KM anreichernden Tumoranteil segmentiert.

Die gemeinsame Segmentierung von Tumorhöhle und Nekrose ist eine Schwachstelle der automatischen Segmentierung. Ist Nekrose oder Flüssigkeit in der Tumorhöhle, segmentierte der Algorithmus häufig nur einen Bestandteil.



*Abbildung 26 Tumorhöhle  
Die flüssigkeitsgefüllte Tumorhöhle in der T1-gewichteten-Sequenz mit Kontrastmittel wurde nur unvollständig segmentiert. Der Algorithmus detektiert nur die Flüssigkeit.*

Neben der Qualität der Segmentierungen ist die Aussagekraft im klinischen Alltag ein wichtiger Aspekt für die Etablierung. Momentan werden Glioblastome nach den RANO- bzw. Mac-Donald-Kriterien bewertet. Die Progressionsbeurteilung erfolgt mittels Messstrecken. Damit die Resultate der Segmentierung im klinischen Alltag Relevanz erlangen, müssen diese evaluiert und in den Bewertungskriterien etabliert werden. Durch eine Weiterentwicklung der Bewertungskriterien könnte die Diagnose Progressive Disease anhand einer gewissen Volumenzunahme des KM anreichernden Tumoranteils gestellt werden. Die Aussagekraft der Segmentierungen anderer Tumorbestandteile sollte im Hinblick auf Therapie, Progression und Prognose untersucht werden<sup>25,31</sup>.

Der Deep Learning Algorithmus soll nicht den Radiologen bei Auswertung und Beurteilung von Glioblastomen ersetzen. Die automatische Segmentierung läuft im Hintergrund und wird im Anschluss durch den Radiologen korrigiert und verbessert (siehe Abb. 23). So wird eine genauere und Betrachter unabhängige Auswertung des Tumors und dessen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung ermöglicht. Informationen der automatischen Auswertung können den Radiologen bei Beurteilung und Entscheidungsfindung unterstützen.

Im Setting des Follow-Up sind die Resultate der Segmentierung für verschiedene Therapiebereiche relevant und können bei der Entscheidungsfindung helfen. Die volumetrische Vermessung ermöglicht ein genaueres Monitoring der Tumorbestandteile und Erkennung einer Progression. Dies könnte die Lebensqualität und die Prognose für Patienten verbessern. Eine genaue Erfassung der Volumina ist für die Radiotherapie und die Bestimmung der Strahlendosis wichtig<sup>31,57</sup>.

Biologisch gesehen ist das KM anreichernde und nicht anreichernde Areal im MRT das Gewebe, welches den Tumor im eigentlichen Sinne definiert. Eine Veränderung dieses Areals bedeutet häufig eine Entwicklung des Tumors. Der KM anreichernde Tumoranteil ist der wichtigste Bestandteil bei der Progressionsbeurteilung des Glioblastoms.

Die Segmentierung des schrankengestörten Tumoranteils gestaltete sich meist aufwändiger als die der anderen Tumorkomponenten. Häufig wuchs der Tumor in sehr irregulären Strukturen oder entlang der Tumorphöhle. Aus diesem Grund ist die Motivation des Betrachters für die Qualität der Annotierung entscheidend. Die automatische Segmentierung könnte im klinischen Alltag eine betrachterunabhängigere Beurteilung und ein einheitlicheres Monitoring des KM anreichernden Tumoranteils ermöglichen.

<b>KM anreichernder Tumoranteil</b>	
Volumen manuell (cm <sup>3</sup> )	7,49
Volumen automatisch (cm <sup>3</sup> )	7,19
Pearson Korrelation (r)	0,76
Dice Similarity Coefficient (DSC)	0,5
DSC $\geq 3\text{cm}^3$	0,66
DSC $< 3\text{cm}^3$	0,38

*Tabelle 7 Resultate der Segmentierung der KM anreichernden Tumoranteile*

Das kontrastmittelanreichernde Areal und dessen Veränderungen sind besonders bei der Progressionsbeurteilung im Follow-Up relevant. Veränderungen können Zeichen einer Progression aber auch Resultat der Therapie sein. Pseudoprogession und Pseudoregression sowie Strahlennekrose müssen unbedingt von einer echten Progression abgegrenzt werden. Dies ist mit momentaner Bildgebungs- und Auswertungstechnik nur schwer möglich<sup>31</sup>. In Zukunft könnte die automatische Segmentierung und Auswertung von Bilddaten die Erkennung von Pseudoprogession und Pseudoregression ermöglichen. Eine echte Progression vor Ablauf der 12-wöchigen Nichtbeurteilbarkeit zu erkennen, bietet die Möglichkeit eine nicht wirksame Therapie frühzeitig umzustellen<sup>11</sup>.

Die BRATS-Challenge beinhaltet neben der Segmentierung auch eine Vorhersage der Überlebenszeit. Diese wird momentan anhand der präoperativen MRT-Bilder getroffen. Die Auswertung von Follow-Up MRT-Bildern könnte die Vorhersage verbessern und stetig aktualisieren, da die vollständige Resektion des Tumors große Auswirkungen auf das Überleben hat<sup>8</sup>. Entwickelt sich im Krankheitsverlauf die Notwendigkeit einer erneuten Operation, könnten Areale mit besonderer Relevanz im Hinblick auf die Entstehung eines Rezidivs identifiziert und bei der Resektion berücksichtigt werden<sup>7,70</sup>.

Die automatische Segmentierung bietet auch im Hinblick auf die Therapie des Glioblastoms im Allgemeinen große Chancen. Ein Algorithmus kann die Inter- und Intraobserver-Variabilität bei der Annotierung und Auswertung eingrenzen. Dies ermöglicht größere Kohortenstudien mit objektiverer Bewertung der Krankheitsprogression und größerer statistischer Relevanz<sup>57,67</sup>.

Die Resultate dieser Arbeit zeigen, dass die Nachverfolgung des Glioblastoms im Follow-UP mittels automatischer Segmentierung möglich ist. Der genutzte Algorithmus segmentierte vollautomatisch und zuverlässig die Tumorbestandteile mit einer Abweichung im Rahmen der interpersonellen Variabilität. Verarbeitungszeit, Reproduzierbarkeit und Effizienz erlauben eine Etablierung im klinischen Alltag. Die aufgezeigten Limitationen des Algorithmus bedürfen weiterer Forschung und Evaluation. Deep Learning Algorithmen zur Segmentierung und Analyse von Bilddaten besitzen großes Potential die Diagnose und Therapie des Glioblastoms zu objektivieren und zu verbessern.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005; **109**: 93–108.
- 2 Silvia Hofer, Lars Bullinger, Judith Dierlamm, Anca-Ligia Grosu, Peter Hau, Jörg Hense, Matthias Preusser, Martin Proescholdt, Tobias Pukrop, Elisabeth Jane Rushing BW. Gliome im Erwachsenenalter ICD-10 C71. 2021.
- 3 Kelly C, Majewska P, Ioannidis S, Raza MH, Williams M. Estimating progression-free survival in patients with glioblastoma using routinely collected data. *J Neurooncol* 2017; **135**: 621–7.
- 4 Omuro A. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas. *JAMA* 2013; **310**: 1842.
- 5 Lingner S. Künstliche Intelligenz in der Forschung. Neue Möglichkeiten und Herausforderungen für die Wissenschaft. 2021 DOI:10.1007/978-3-662-63449-3.
- 6 Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* 2019; **28**: 73–81.
- 7 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.
- 8 Weller M, Tonn JC, Ernemann U, Wiestler OD, Bamberg M. Glioblastome : Aktuelle Standards bei Diagnostik und Therapie. *Best Practice Onkologie* 2009. DOI:10.1007/s11654-008-0108-x.
- 9 Robert Koch-Institut (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2019/2020. Berlin, , 2023.
- 10 Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol* 2017; **19**: v1–88.
- 11 Wick W. *et al.* Gliome. Gliome, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021; published online Feb. DOI:10.1055/b-0034-18877.
- 12 Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al.* The 2016 WHO classification of tumors of the central nervous system. 2016.
- 13 Fachkreise-Redaktion des Krebsinformationsdienstes. Gliome: Neues aus der Diagnostik. Heidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum.  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2022/fk06-hirntumor-diagnostik-gliom-klassifikation-neu.php> (Zuletzt abgerufen am 10.04.2023).
- 14 Ahmed AU, Auffinger B, Lesniak MS. Understanding glioma stem cells: rationale, clinical relevance and therapeutic strategies. *Expert Rev Neurother* 2013; **13**: 545–55.

- 15 Ohgaki H, Kleihues P. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci.* 2009. DOI:10.1111/j.1349-7006.2009.01308.x.
- 16 Relling M v., Rubnitz JE, Rivera GK, *et al.* High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; **354**: 34–9.
- 17 Qi Z-Y, Shao C, Zhang X, Hui G-Z, Wang Z. Exogenous and Endogenous Hormones in Relation to Glioma in Women: A Meta-analysis of 11 Case-Control Studies. *PLoS One* 2013; **8**: e68695-.
- 18 Shao C, Zhao W, Qi Z, He J. Smoking and Glioma Risk: Evidence From a Meta-Analysis of 25 Observational Studies. *Medicine* 2016; **95**. [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/01120/Smoking\\_and\\_Glioma\\_Risk\\_\\_Evidence\\_From\\_a.41.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/01120/Smoking_and_Glioma_Risk__Evidence_From_a.41.aspx).
- 19 Purdy RA, Kirby S. Headaches and brain tumors. *Neurol Clin* 2004; **22**: 39–53.
- 20 Newton HB. Primary brain tumors: Review of etiology, diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 1994.
- 21 Weller M, Tonn JC, Ernemann U, Wiestler OD, Bamberg M. Glioblastome : Aktuelle Standards bei Diagnostik und Therapie. *Best Practice Onkologie* 2009. DOI:10.1007/s11654-008-0108-x.
- 22 Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 1996; **27**: 65–73.
- 23 Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *BRITISH JOURNAL OF RADIOLOGY* 2011; **84**: 107–11.
- 24 Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: Objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994. DOI:10.1097/00006123-199401000-00008.
- 25 Kickingereeder P, Radbruch A. MR-Bildgebung bei Gliomen. *TumorDiagnostik & Therapie* 2017; **38**: 178–84.
- 26 Fink KRT, Fink JR. 4 - Principles of Modern Neuroimaging. In: Ellenbogen RG, Sekhar LN, Kitchen ND, da Silva HB, eds. *Principles of Neurological Surgery (Fourth Edition)*. Philadelphia: Elsevier, 2018: 62-86.e2.
- 27 Kukuk GM, Greschus S, Goldstein J, Pieper CC. Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung. *Radiologie up2date* 2017; **17**: 83–103.
- 28 Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, Leemans A. Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR Biomed* 2019; **32**: e3785.
- 29 Ille S, Zhang H, Sogerer L, *et al.* Preoperative function-specific connectome analysis predicts surgery-related aphasia after glioma resection. *Hum Brain Mapp* 2022; **43**. DOI:10.1002/hbm.26014.

- 30 la Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC. Molecular imaging of gliomas with PET: Opportunities and limitations. *Neuro Oncol.* 2011. DOI:10.1093/neuonc/nor054.
- 31 Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, *et al.* Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of Clinical Oncology* 2010; **28**: 1963–72.
- 32 Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al.* The 2016 WHO classification of tumors of the central nervous system. 2016.
- 33 Weller M, Stupp R, Reifenberger G, *et al.* MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol* 2010; **6**: 39–51.
- 34 Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, *et al.* MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2005. DOI:10.1056/nejmoa043331.
- 35 Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, *et al.* MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2005. DOI:10.1056/nejmoa043331.
- 36 Christians A, Adel-Horowski A, Banan R, *et al.* The prognostic role of IDH mutations in homogeneously treated patients with anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Acta Neuropathol Commun* 2019; **7**: 156.
- 37 Gately L, McLachlan SA, Dowling A, Philip J. Life beyond a diagnosis of glioblastoma: a systematic review of the literature. *Journal of Cancer Survivorship* 2017; **11**: 447–52.
- 38 Stummer W, Kamp MA. The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol.* 2009. DOI:10.1097/WCO.0b013e3283320165.
- 39 Eyüpoglu IY, Buchfelder M, Savaskan NE. Surgical resection of malignant gliomas-role in optimizing patient outcome. *Nat Rev Neurol.* 2013. DOI:10.1038/nrneurol.2012.279.
- 40 Li P, Qian R, Niu C, Fu X. Impact of intraoperative MRI-guided resection on resection and survival in patient with gliomas: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2017. DOI:10.1080/03007995.2016.1275935.
- 41 Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 997–1003.
- 42 Hess CF, Schaaf JC, Kortmann RD, Schabet M, Bamberg M. Malignant glioma: patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 1994. DOI:10.1016/0167-8140(94)90044-2.
- 43 Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology.* 2002. DOI:10.1016/S0167-8140(02)00078-6.

- 44 Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: Incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006. DOI:10.1016/j.ijrobp.2005.12.002.
- 45 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, *et al.* Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2005. DOI:10.1056/nejmoa043330.
- 46 Norden AD, Drappatz J, Muzikansky A, *et al.* An exploratory survival analysis of anti-angiogenic therapy for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 2009; **92**: 149–55.
- 47 Weller M, van den Bent M, Hopkins K, *et al.* EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 2014; **15**: e395–403.
- 48 Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, *et al.* Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: seizure control, safety, and quality of life. *J Neurooncol* 2011; **104**: 205–14.
- 49 Gordillo N, Montseny E, Sobrevilla P. State of the art survey on MRI brain tumor segmentation. *Magn Reson Imaging* 2013; **31**: 1426–38.
- 50 Michael D Prados. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Glioblastoma Multiforme. 2012; : 65.
- 51 Korshunov A, Sycheva R, Golanov A. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years. *Cancer* 2005; **104**: 825–32.
- 52 Ostrom QT, Rubin JB, Lathia JD, Berens ME, Barnholtz-Sloan JS. Females have the survival advantage in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2018; **20**: 576–7.
- 53 Krex D, Klink B, Hartmann C, *et al.* Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 2007; **130**: 2596–606.
- 54 TURING AM. I.—COMPUTING MACHINERY AND INTELLIGENCE. *Mind* 1950; **LIX**: 433–60.
- 55 Defense Science Board. Defense Science Board Summery Study on Autonomy. United States: Defense Science Board. <https://www.hsdl.org/c/abstract/?docid=794641> (Zuletzt abgerufen am 03.05.2023).
- 56 Mahesh B. Machine Learning Algorithms -A Review. 2019 DOI:10.21275/ART20203995.
- 57 Kamnitsas K, Ledig C, Newcombe VFJ, *et al.* Efficient multi-scale 3D CNN with fully connected CRF for accurate brain lesion segmentation. *Med Image Anal* 2017; **36**: 61–78.
- 58 Menze B, Jakab A, Bauer S, *et al.* The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS). *IEEE Trans Med Imaging* 2014; **99**. DOI:10.1109/TMI.2014.2377694.

- 59 Biomedical Image Analysis Group. DeepMedic. London: Imperial College of London <https://deepmedic.org> (Zuletzt abgerufen am 21.03.2023).
- 60 Zhuang F, Qi Z, Duan K, *et al.* A Comprehensive Survey on Transfer Learning. *Proceedings of the IEEE 2020*; **PP**: 1–34.
- 61 Işın A, Direkoğlu C, Şah M. Review of MRI-based Brain Tumor Image Segmentation Using Deep Learning Methods. *Procedia Comput Sci* 2016; **102**: 317–24.
- 62 Erihov M, Alpert S, Kisilev P, Hashoul S. A Cross Saliency Approach to Asymmetry-Based Tumor Detection. In: Navab N, Hornegger J, Wells WM, Frangi AF, eds. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*. Cham: Springer International Publishing, 2015: 636–43.
- 63 Tustison N, Wintermark M, Durst C, Avants B. ANTS and Arboles. *BRATS MICCAI 2013* 2013; **1**: 47–50.
- 64 Paaß G, Hecker D. Bilderkennung mit tiefen neuronalen Netzen. In: Paaß G, Hecker D, eds. *Künstliche Intelligenz: Was steckt hinter der Technologie der Zukunft?* Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden, 2020: 119–66.
- 65 Deeley MA, Chen A, Datteri R, *et al.* Comparison of manual and automatic segmentation methods for brain structures in the presence of space-occupying lesions: a multi-expert study. *Phys Med Biol* 2011; **56**: 4557.
- 66 Warren KE, Patronas N, Aikin AA, Albert PS, Balis FM. Comparison of One-, Two-, and Three-Dimensional Measurements of Childhood Brain Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2001; **93**: 1401–5.
- 67 Diehn M, Nardini C, Wang DS, *et al.* Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; **105**: 5213–8.
- 68 Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, *et al.* Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012; **48**: 441–6.
- 69 Kumar V, Gu Y, Basu S, *et al.* Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 2012; **30**: 1234–48.
- 70 Bakas S, Reyes M, Jakab A, *et al.* Identifying the Best Machine Learning Algorithms for Brain Tumor Segmentation, Progression Assessment, and Overall Survival Prediction in the BRATS Challenge. 2019; : 38.
- 71 Masoudi S, Harmon SAA, Mehravand S, *et al.* Quick guide on radiology image pre-processing for deep learning applications in prostate cancer research. *Journal of Medical Imaging* 2021; **8**: 1–14.
- 72 Carré A, Klausner G, Edjlali M, *et al.* Standardization of brain MR images across machines and protocols: bridging the gap for MRI-based radiomics. *Sci Rep* 2020; **10**: 12340.

- 73 Doshi J, Erus G, Ou Y, Gaonkar B, Davatzikos C. Multi-atlas skull-stripping. *Acad Radiol* 2013; **20**: 1566–76.
- 74 Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005; **26**: 839–51.
- 75 Sun X, Shi L, Luo Y, *et al.* Histogram-based normalization technique on human brain magnetic resonance images from different acquisitions. *Biomed Eng Online* 2015; **14**: 73.
- 76 Li A, Mueller K, Ernst T. Methods for efficient, high quality volume resampling in the frequency domain. In: *IEEE Visualization 2004*. 2004: 3–10.
- 77 Crum WR, Camara O, Hill DLG. Generalized Overlap Measures for Evaluation and Validation in Medical Image Analysis. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; **25**: 1451–61.
- 78 Dice LR. Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species. *Ecology* 1945; **26**: 297–302.
- 79 Zijdenbos AP, Dawant BM, Margolin RA, Palmer AC. Morphometric analysis of white matter lesions in MR images: method and validation. *IEEE Trans Med Imaging* 1994; **13**: 716–24.
- 80 Kickingereder P, Isensee F, Tursunova I, *et al.* Automated quantitative tumour response assessment of MRI in neuro-oncology with artificial neural networks: a multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol* 2019; **20**: 728–40.
- 81 Pereira S, Pinto A, Alves V, Silva CA. Brain Tumor Segmentation Using Convolutional Neural Networks in MRI Images. *IEEE Trans Med Imaging* 2016; **35**: 1240–51.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Automatische Segmentierung eines Glioblastoms.....	12
Abbildung 2	Integrierte Klassifikation der diffusen Gliome des Erwachsenen .....	14
Abbildung 3	Kontrastmittelanreicherndes Glioblastom.....	18
Abbildung 4	Glioblastom T2-gewichtete-Sequenz .....	19
Abbildung 5	Glioblastom FLAIR-Sequenz.....	20
Abbildung 6	Prä- und postoperatives Glioblastom .....	23
Abbildung 7	Glioblastom Rezidiv.....	28
Abbildung 8	Einordnung Fachbegriffe.....	32
Abbildung 9	DeepMedic CNN .....	34
Abbildung 10	Konvolution.....	36
Abbildung 11	Nicht messbares Rezidiv.....	39
Abbildung 12	Vermessungsmöglichkeiten Glioblastom-Rezidivs.....	40
Abbildung 13	Segmentierungen und Volumina des KM anreichernden Tumoranteils.....	42
Abbildung 14	Anordnung der MRT-Sequenzen zur Annotierung.....	49
Abbildung 15	5-Fold Cross-Validation.....	51
Abbildung 16	Automatische Segmentierung .....	52
Abbildung 17	Pre-Processing.....	53
Abbildung 18	Automatische Segmentierungen .....	56
Abbildung 19	Streudiagramme der Volumina.....	58
Abbildung 20	Krankheitsverlauf KM anreichernder Tumoranteil.....	59
Abbildung 21	Krankheitsverlauf Perifokalödem.....	60
Abbildung 22	Krankheitsverlauf Tumorhöhle und Nekrose.....	61
Abbildung 23	Klinische Integration.....	63
Abbildung 24	Vergleich Volumen KM anreichernder Tumoranteil .....	66
Abbildung 25	Perifokalödem .....	68
Abbildung 26	Tumorhöhle .....	69

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einteilung der Krankheitsprogression nach den Mac-Donald Kriterien <sup>31</sup> .....	38
Tabelle 2	Zusammenfassung der Studienpopulation .....	46
Tabelle 3	Zusammenfassung Material .....	46
Tabelle 4	Sequenzen und entsprechende Annotierungen .....	47
Tabelle 5	Diskussion der Ergebnisse .....	57
Tabelle 6	Vergleich der Segmentierung des kontrastmittelanreichernden Tumoranteils.....	65
Tabelle 7	Resultate der Segmentierung der KM anreichernden Tumoranteile .....	70